

İÇ HASTALIKLARI

ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE DEĞERLENDİRMELER



EDİTÖR

Doç Dr. Hamit YILDIZ

ARALIK 2025

YAYIN KİTAP

gece
kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Yaşar Hız
Yayına Hazırlayan / Gece Kitaplığı

Birinci Basım / Aralık 2025 - Ankara
ISBN / 978-625-8570-35-9

© copyright

Bu kitabın tüm yayın hakları Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı

Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak
Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA
0312 384 80 40
www.gecekitapligi.com / gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt

Bizim Büro
Sertifika No: 42488

**İÇ HASTALIKLARI
ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE
DEĞERLENDİRMELER**

ARALIK 2025

EDİTÖR

Doç Dr. Hamit YILDIZ

gece
kitaplığı

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

TİP 2 DİABETES MELLİTUS PATOFİZYOLOJİSİNDEKİ YENİ MEKANİZMALAR

Meryem ÜMİT KURBAN, Bilge ÖZCAN 7

BÖLÜM 2

KEMİK METASTAZLARINDA REHABİLİTASYON

Selim YALÇIN, Merve ASLAN, Turgut KÜLTÜR 23

BÖLÜM 3

FABRY HASTALIĞI: PATOİZYOLOJİ, RENAL TUTULUM VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARINDAKİ YENİ GELİŞMELER

Ali Veysel KARA 33

BÖLÜM 4

AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA PULMONER REHABİLİTASYON

Selim YALÇIN, Merve ASLAN, Turgut KÜLTÜR 41

BÖLÜM 5

GİTELMAN SENDROMU: GENETİK VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR, KLİNİK SEYİR VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ali Veysel KARA 51

BÖLÜM 1

TİP 2 DİABETES MELLİTUS PATO FİZYOLOJİSİNDEKİ YENİ MEKANİZMALAR

Meryem ÜMİT KURBAN¹, Bilge ÖZCAN²

¹ Uzm Dr. Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi. meryemumit2008@hotmail.com ORCID: 0009-0008-3881-361X

² Dr. Öğr.Üyesi.; Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji. drbilgeo@gmail.com ORCID: 0000-0001-9255-7057

Giriş

Dünya genelinde diyabetli hasta sayısı 828 milyona ulaşmış olup, bunların %95'inden fazlasını Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastaları oluşturmaktadır (NCD Risk Faktörleri İşbirliği [NCD-RisC], 2022). İstatistikler, diyabet prevalansının önümüzdeki yıllarda da artmaya devam edeceğini göstermekte; yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde 2050 yılına kadar %10,8'e yükseleceği tahmin edilmektedir (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023; Boyle vd., 2010; NCD-RisC, 2022). T2DM, insülin salgısındaki ilerleyici bozukluk ve/veya insülin direnci sonucu gelişen hiperglisemi ile karakterize, multifaktoriyel ve multisistemik bir metabolik hastalıktır (International Diabetes Federation, 2021; Lascar vd., 2018).

Hastalık, farklı derecelerde beta hücre disfonksiyonu ve insülin direncini içeren heterojen bir tablo sergiler. Ayrıca, obezite ile T2DM arasındaki bağlantının, merkezi sinir sistemi aracılığıyla düzenlenen ve enerji dengesi ile gıda alımını kontrol eden sinyallerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Abel vd., 2024). Ancak son yıllarda, T2DM'nin yalnızca ileri yaş grubuyla sınırlı olmadığı, genç bireylerde (<40 yaş) insidansın iki ila üç kat arttığı bildirilmiştir. Genç popülasyonda doğru tanı koymak önemlidir; çünkü klinik bulgular tip 1 diabetes mellitus (T1DM), yetişkinlerde latent otoimmün diyabet (LADA) veya gençlerde görülen olgunluk başlangıçlı diyabet (MODY) ile benzerlik gösterebilir. Doğru tanı; prognozun değerlendirilmesi, komplikasyonların öngörülmesi ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (Strati vd., 2024).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kılavuzlarına göre, gebe olmayan yetişkinlerde T2DM tanısı için kullanılan kriterler şunlardır: hemogloblin A1C (HbA1C) $\geq$ %6,5, açlık plazma glukozu $\geq$ 126 mg/dL, 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saatte plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dL veya hiperglisemi semptomlarıyla birlikte rastgele ölçülen plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dL. Eşdeğer sonuçların elde edilmesi durumunda tanı testlerinin tekrarlanması gerekmektedir (American Diabetes Association, 2013).

Bu yazıda, T2DM patogenezinin katkıda bulunan mekanizmaların güncel haliyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

T2DM'nin Patofizyolojisi

T2DM, genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu olan çok faktörlü bir etyolojiye sahiptir. T2DM'nin geliştiği temel patomekanizmalar, insülin üretiminin kusuru ve periferik dokularda insülin direncidir (IR) (Mizukami & Kudoh, 2022). Pankreas β hücrelerinin işlev bozukluğu, insülin salgılanmasında azalmaya neden olur ve bu da fizyolojik glikoz seviyelerinin korunamamasına yol açarken; IR, karaciğerde glikoz üretimini teşvik eder ve kas, karaciğer ve yağ dokusunda glikoz alımını azaltır. Bu durum, insülin etkisi ve salgılanması arasında kusurlu bir geri bildirim döngüsü oluşturarak hiperglisemiye yol açar (Cerf, 2013; Stumvoll vd., 2005).

1. β Hücre Disfonksiyonu

β hücre disfonksiyonu, uzun süreli glukoz metabolizması artışı ve insülin sekresyonu azalmayla birlikte gelişen glukotoksisite ve lipotoksisiteye bağlı β hücre apoptozu ve kütleindeki azalmaya bağlanmıştır (Butler vd., 2003; Cerf, 2015; Fontés vd., 2010; Halban vd., 2014). Ancak güncel bulgular, β hücre fonksiyon bozukluğunun çok daha karmaşık

mekanizmalar ve etkileşimlerin sonucu olabileceğini düşündürmektedir (Halban vd., 2014, Şekil 1).

Öne sürülen mekanizmalardan biri, β hücre kimliğini tanımlayan transkripsiyon faktörlerinin kaybı olarak tanımlanan dediferansiyasyon sürecidir (Christensen & Gannon, 2019). Bu süreç özellikle glukotoksisiteye bağlı olarak ortaya çıkabilir (Weir vd., 2013). Guo ve arkadaşları (2013), T2DM fare modellerinden ve T2DM'li insanlardan elde edilen β hücrelerinde Pdx1 ve MafA gibi olgun β hücrelerine özgü transkripsiyon faktörlerinin kaybolduğunu göstermiştir. Ayrıca MafA inaktivasyonu, glukozaya yanıtı insülin sekresyonunun bozulması ile ilişkilendirilmiştir (Zhang vd., 2005).

Bir diğer mekanizma ise farklılaşmış hücre tiplerinin birbirine dönüşmesi olarak tanımlanan transdiferansiyasyondur (Spijker vd., 2013). T2DM fare modellerinde yapılan bir çalışmada polihormonal hücrelerin varlığı bu süreci desteklemiştir (Md Moin vd., 2016). Benzer şekilde, farelerde Nkx2.2 transkripsiyon faktörünün silinmesi, β hücrelerinin yeniden programlanmasına, bihormonal hücrelerin gelişimine ve diyabetik fenotipin ortaya çıkmasına yol açmıştır (Gutiérrez vd., 2017). Gao ve arkadaşları (2014), β hücrelerinde Pdx1 kaybının bu hücrelerin α hücre özelliklerini kazanmasına neden olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada ise β hücrelerinin glukagon üreten α hücrelerine dönüşebildiği bildirilmiştir (Spijker vd., 2013). Cinti ve arkadaşları (2016), insan pankreas adacıklarını inceledikleri çalışmada T2DM'li bireylerde β hücrelerinin dediferansiyasyona uğradığını ve α - ile δ -benzeri hücrelere dönüştüğünü rapor etmiştir. Spijker ve arkadaşları (2015) da β hücre kimliğinin kaybı ve α hücrelerine dönüşümün in vivo gerçekleştiğini, bunun adacık amiloidozu ve diyabet gelişimi ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, insan β hücre kimliğinin kaybını tetikleyen mekanizmaların daha iyi anlaşılması, T2DM'nin ilerlemesini önlemeye veya yavaşlatmaya yönelik yeni stratejiler sağlayabilir (Spijker vd., 2015).

Bunun yanında β hücre işlevi, izin verilmeyen genlerin (disallowed genes) ekspresyonu yoluyla da bozulabilmektedir (Christensen & Gannon, 2019). Normal koşullarda pankreas hücrelerinde baskılanmış olan bu genler, T2DM gibi metabolik stres durumlarında aktive olurken β hücre belirteçlerinin ekspresyonu azalır (Christensen & Gannon, 2019; Pullen vd., 2010). Bu genlerden biri, fizyolojik insülin sekresyonu için baskılanması gerekli olan REST (repressor element 1 silencing transcription factor) genidir (Christensen & Gannon, 2019). REST'in aşırı ekspresyonu, azalmış fonksiyonel β hücre kütlesi ve diyabet ile ilişkilendirilmiştir (Martin & Grapin-Botton, 2017). Ayrıca REST artışı, β hücre proliferasyonunu baskılayan DYRK1A (dual-specificity tyrosine-regulated kinase 1A) geninin aktivasyonuna yol açarak T2DM'de β hücre adaptasyonunu bozabilmektedir (Martin & Grapin-Botton, 2017; Wang vd., 2019). Bu süreçte histon modifikasyonları, DNA metilasyonu ve mikroRNA'ların rol oynadığı düşünülmektedir (Christensen & Gannon, 2019).

Kronik hiperglisemi, glukotoksisite yoluyla T2DM'nin gelişimini ve ilerlemesini destekler (Bensellam vd., 2012; Poitout & Robertson, 2008). Bu durumda yükselen NADH ve reaktif oksijen türleri (ROS) β hücre disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (Rovira-Llopis vd., 2017). Bununla birlikte, glukotoksisitenin bazı etkilerinin β hücre reset mekanizması ile geri dönüşümlü olabileceği bildirilmektedir (Boland vd., 2019). Örneğin, bariatrik cerrahi geçiren T2DM'li hastalarda normal glukozaya yanıtı insülin sekresyonunun yeniden sağlandığı ve gliseminin düzeldiği gösterilmiştir (Boland vd., 2019; Casella vd., 2011; Rubino & Gagner, 2002).

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, T2DM’de β hücre hasarının öne çıkan nedenlerinden biridir. Nitekim, hastalarda mitokondrilerin morfolojik olarak küçülmüş, fragmente olmuş ve şişmiş yapıda olduğu bildirilmiştir (Maechler vd., 2010; Rovira-Llopis vd., 2017; Stiles & Shirihai, 2012). β hücreleri, düşük antioksidan kapasite ve yüksek oksijen tüketimi nedeniyle oksidatif hasara karşı oldukça duyarlıdır (Christensen & Gannon, 2019; Sigfrid vd., 2004). Fizyolojik düzeylerde reaktif oksijen türleri (ROS) insülin ekspresyonu ve glukoz aracılı sekresyon için gereklidirken (Leloup vd., 2009), aşırı ROS birikimi β hücre ölümünü hızlandırmaktadır (Stiles & Shirihai, 2012). Deneysel modellerde de benzer şekilde, kronik yüksek glikoz ve serbest yağ asitlerine maruziyetin insülin sekresyonunu azalttığı ve ROS düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir (Fu vd., 2017).

Tiyoredoksin etkileşimli protein (TXNIP), oksidatif stres ve glukotoksisite ile ilişkili önemli bir düzenleyici olup prediyabetik ve T2DM olgularında artmış düzeylerde saptanmıştır (Gateva vd., 2019; Thielen & Shalev, 2018). TXNIP, β hücre apoptozunu desteklerken, genetik olarak ortadan kaldırılması insülin sentezini ve GLP-1 aracılı sinyallemeyle güçlendirmektedir. Bu nedenle TXNIP, olası bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir (Thielen & Shalev, 2018).

Hiperglisemiye bağlı artmış insülin üretimi, endoplazmik retikulumda (ER) stres yanıtını ve katlanmamış protein yanıtını (UPR) tetiklemektedir (Back & Kaufman, 2012; Liu & Kaufman, 2003). Kısa süreli UPR koruyucu olsa da, uzamış aktivasyon CHOP aracılı apoptozu başlatır (Christensen & Gannon, 2019). Proinsülinin yanlış katlanması ve adacık amiloid polipeptid birikimi bu süreci daha da ağırlaştırmaktadır (Arunagiri vd., 2018; Jurgens vd., 2011).

Son olarak, T2DM’de inflamasyon ve hiperglisemi prostaglandin sinyal yollarını da etkilemektedir. Özellikle PGE2’nin EP2 reseptörü üzerinden artan aktivitesi, β hücrelerin telafi edici mekanizmalarını olumsuz etkileyebilir. Deneysel olarak EP2 blokajının β hücre proliferasyonunu ve sağkalımını artırdığı gösterilmiş, bu da EP2’yi potansiyel bir hedef haline getirmiştir (Carboneau vd., 2017; Kimple vd., 2013).

2. İnsülin Direnci (IR)

İnsülin direnci (IR), hedef hücrelerin insüline karşı metabolik yanıtının azalması ya da sistemik ölçekte insülinin glisemi düşürücü etkisinin zayıflaması olarak tanımlanmaktadır (Czech, 2017). IR gelişimi; insülin sekresyonundaki azalma, plazmada insülin antagonistlerinin artışı veya hedef dokularda insülin yanıtının zayıflaması gibi çeşitli mekanizmaların sonucu olabilir (Pearson vd., 2016). İnsülin etkileri, hormonal dengelerden de güçlü biçimde etkilenir. Tokluk halinde büyüme faktörleri ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), açlık durumunda ise glukagon, glukokortikoidler ve katekolaminler gibi hormonlar düzenleyici rol oynar (Galicia-Garcia vd., 2020; Wilcox, 2005). Bu hormonların aşırı üretimi, insülin sinyalinin etkinliğini bozarak IR gelişimini destekleyebilir (Galicia-Garcia vd., 2020; Wilcox, 2005). Özellikle insülin–glukagon dengesi, aşağı akıştaki sinyal proteinlerinin fosforilasyon durumunu belirlediği için kritik öneme sahiptir (Galicia-Garcia vd., 2020; Wilcox, 2005).

İskelet kasında gelişen IR, tip 2 diyabetin (T2DM) pankreas dışı en önemli belirleyicilerinden biridir (Petersen & Shulman, 2002). Normal koşullarda insülin, plazmadan glukoz alımını artırarak kas dokusunda glikojen sentezini uyarır (Petersen & Shulman, 2002). Bu süreç, insülin reseptörüne (INSR) bağlanma ile aktive olur ve glukoz taşıyıcı tip 4’ün (GLUT4) hücre içi depolardan membrana taşınması ile glukoz girişine izin verir (Şekil 2; Satoh,

2014). Dolayısıyla INSR veya GLUT4 ekspresyonunu azaltan mutasyonlar ya da yukarı-aşağı akış sinyal yollarındaki bozukluklar, kas hücrelerine glikoz alımını engelleyerek hiperglisemiye yol açabilmektedir (Czech, 2017). Benzer şekilde, INSR tirozin kinaz aktivitesini, insülin reseptör substratı (IRS-1, IRS-2) ya da fosfoinozimid 3-kinaz (PI3K) gibi anahtar sinyal proteinlerini etkileyen genetik kusurlar da insülinin kas dokusundaki etkinliğini zayıflatır (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010; Czech, 2017).

Çevresel faktörler de IR gelişiminde belirleyicidir. Obezite, artmış bağışıklık hücresi infiltrasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile kas dokusunda inflamasyona yol açarak miyosit metabolizmasını bozar ve parakrin etkilerle IR'yi artırır (Wu & Ballantyne, 2017). Buna karşılık, düzenli fiziksel aktivite kaslara kan akışını yükseltmekte, glikoz alımını kolaylaştırmakta ve IR'yi azaltıcı etkiler göstermektedir (Venkatasamy vd., 2013).

Yağ dokusunun insüline karşı duyarlılığının azalması, dolaşımdaki insülin konsantrasyonu yüksek olsa dahi lipolizin yeterince baskılanamamasına, glikoz alımında bozulmaya ve plazmaya serbest yağ asidi (FFA) salınımının artmasına neden olur (Czech, 2020). Plazmada artan FFA'ların karaciğerde birikmesi, insülin sinyal yollarının zayıflamasına, hepatik glukoneogenezin artmasına ve glikoz aracılı insülin yanıtının bozulmasına yol açarak T2DM gelişimine katkıda bulunur (Czech, 2017). Ayrıca, protein kinaz B'nin (AKT) anormal aktivasyonu, lipolitik enzimlerin uyarılmasına aracılık ederek hiperglisemiye daha da ağırlaştırmaktadır (Czech, 2017).

Obezite ile birlikte artan yağ kütlesi; hipoksi, fibroz, inflamasyon ve patolojik damar oluşumu gibi süreçlerle ilişkilidir (Scherer, 2019). Yüksek yağlı diyetlerin, mitokondriyal bir protein olan adenin nükleotid translokaz 2'yi (ANT2) aktive ettiği ve bunun da doymuş FFA'larla tetiklenen hipoksi-indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α) üzerinden yağ dokusu işlev bozukluğu ve inflamasyonu artırdığı gösterilmiştir (Roden & Shulman, 2019; Scherer, 2019). Hipertrofik adipositlerin salgıladığı yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokinler, metabolik inflamasyon olarak tanımlanan kronik düşük dereceli sistemik inflamasyon tablosunu ortaya çıkarır (Roden & Shulman, 2019). Bu durum, insülin direnci ve T2DM patogenezinde temel mekanizmalardan biri kabul edilmektedir (Maki vd., 2011).

Karaciğer de insülinin hedef organlarından biri olup, glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rol üstlenir. İnsülin, glikojen sentezi, glukoneogenez, glikoliz ve lipogenez gibi metabolik süreçleri yöneten çeşitli sinyal yollarını aktive eder (Titchenell vd., 2017). Normal koşullarda hepatik glikoz çıkışı, glukagon ve insülinin karşıt etkileriyle dengelenir; glukagon glikoz üretimini artırırken, yüksek serum glukozunda insülin bu süreci baskılar (Cherrington vd., 2007). Ayrıca insülin, glukoneogenez için gerekli olan enzimleri inhibe eden çatal kutusu proteini O1 (FOXO1) üzerinden etki ederek glikoz depolanmasını destekler (Leclercq vd., 2007).

Bununla birlikte, insülin direnci koşullarında hepatositler dolaşımdaki insüline yeterli yanıt veremez. Bu durum, hepatik glikojen sentezinin azalmasına, glukoz üretiminin baskılanamamasına, lipogenezin artmasına ve proinflamatuvar protein sentezinin uyarılmasına neden olur (Leclercq vd., 2007; Meshkani & Adeli, 2009). Özellikle oksidatif stres eşliğinde aşırı sitokin üretimi, sistemik inflamasyonu tetikleyerek karaciğer kaynaklı insülin direncinin önemli bir aracısı haline gelir (Leclercq vd., 2007).

3. Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü

Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının tip 2 diyabet (T2DM) dahil olmak üzere birçok kronik hastalığın gelişiminde kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur (Gurung vd., 2020). Gurung ve arkadaşlarının (2020) 42 insan çalışmasını kapsayan derlemesinde, *Ruminococcus*, *Fusobacterium* ve *Blautia* cinslerinin T2DM ile pozitif, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* ve *Roseburia* cinslerinin ise negatif ilişki gösterdiği bildirilmiştir.

Bağırsak mikrobiyotası, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla T2DM'nin patofizyolojisine katkıda bulunabilir (Aw & Fukuda, 2018). Örneğin, *Fusobacterium nucleatum* ve *Ruminococcus gnavus* gibi türlerin inflamatuvar sitokin üretimini artırdığı ve bu etkinin yalnızca T2DM değil, aynı zamanda kolorektal kanser ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının gelişiminde de rol oynadığı gösterilmiştir (Hall vd., 2017; Yang vd., 2017). Bunun aksine, bazı mikroorganizmaların diyabet üzerinde koruyucu etkiler gösterebildiği de bildirilmektedir. Nitekim, *Lactobacillus gasseri* BNR17'nin iskelet kasında GLUT-4 ekspresyonunu artırarak insülin duyarlılığını desteklediği ve potansiyel antidiabetik etki sağladığı ortaya konmuştur (Kang vd., 2013).

Mikrobiyota, metabolitleri aracılığıyla da T2DM'nin gelişimini etkileyebilir (Zhu & Goodarzi, 2020). Özellikle asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA), bağırsak glukoneogenezini aktive ederek glikoz metabolizmasını düzenlediği ve insülin duyarlılığını artırdığı belirlenmiştir (De Vadder vd., 2014; Puddu vd., 2014). Ayrıca KZYA'ların, proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak ve bağırsaklık hücrelerinin yağ dokusuna infiltrasyonunu azaltarak sistemik inflamasyonu iyileştirdiği; bunun yanında antiinflamatuvar yanıtı desteklediği bildirilmektedir (Meijer vd., 2010; Roelofsen vd., 2010; Säemann vd., 2000). İzobütirik, izovalerik ve metilbütirik asit gibi dallı zincirli kısa yağ asitleri (DZKYA), amino asit fermentasyonu sonucu oluşan metabolitlerdir ve bu bileşiklerin yüksek plazma düzeylerinin, daha iyi glikoz homeostazisi ve düşük disglisemi prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Aslamy vd., 2024; Lynch & Adams, 2014).

Bunun yanı sıra, safra asitleri ve indol türevleri gibi mikrobiyal metabolitler, iyileştirilmiş glikoz metabolizması ve azalmış T2DM riski ile pozitif korelasyon göstermektedir (Zhu & Goodarzi, 2020). Öte yandan, trimetilamin, dallı zincirli amino asitler (BCAA'lar) ve imidazol propiyonat gibi bazı metabolitlerin ise T2DM'nin patogeneğinde olumsuz rol oynadığı öne sürülmektedir (Zhu & Goodarzi, 2020).

Mevcut veriler, bağırsak mikrobiyotasının glikoz metabolizması ve diyabet gelişiminde önemli bir faktör olduğunu desteklemektedir. Ancak bu ilişkinin klinik uygulamalara aktarılabilmesi için daha fazla kanıta dayalı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Gurung vd., 2020).

4. Yağ Dokusu ve Kütlesinin Rolü

Aşırı enerji alımı ve pozitif enerji dengesi, lipid birikiminin artmasına, obeziteye ve buna bağlı komorbiditelere yol açmaktadır (Stanhope vd., 2018). Subkutan yağ dokusunun hiperplazi yoluyla yeterince genişleyememesi, beyaz yağ dokusunda uzun süreli yağ depolanmasının bozulmasına ve bunun sonucunda kardiyometabolik riskin artmasına, ayrıca Tip 2 Diyabet (T2DM) gibi obeziteyle ilişkili hastalıkların gelişimine neden olabilir (Stefan, 2020). Literatür, yağ kütlesinin sadece miktarının değil, aynı zamanda dağılımının da metabolik sağlıkta belirleyici olduğunu göstermektedir. Örneğin, gluteofemoral ve bacak yağ kütlesinde artış, yüksek insülin duyarlılığı ve artmış insülin sekresyonu ile ilişkilendirilmiştir (Stefan, 2020; Stefan vd., 2017). Buna karşılık, visceral yağ dokusu, abdominal subkutan yağ kütlesi ve karaciğer yağ içeriğinin artışı, daha yüksek kardiyometabolik risk ile bağlantılıdır (Stefan, 2020; Stefan vd., 2017).

Artmış visceral yağ kütlesi; bozulmuş adipokin sekresyonu, inflamasyon, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin yükselmesi ve pankreas, karaciğer, kas gibi organlarda ektopik yağ birikimi ile ilişkilendirilmiş ve bu durumun T2DM riskini artırdığı gösterilmiştir (Karlsson vd., 2019; Stefan, 2020). Abdominal subkutan yağ dokusu ise, Scarpa fasyası tarafından iki bölgeye ayrılır: daha iyi bir metabolik profile sahip yüzeysel subkutan yağ ve yüksek proinflamatuvar gen ekspresyonu, artmış lipojenik ve lipolitik aktivite ile doymuş yağ asidi içeriği nedeniyle insülin direnci açısından bağımsız bir risk faktörü olan derin subkutan yağ dokusu (Marinou vd., 2014; Stefan, 2020). Derin subkutan yağ dokusunun özellikle obez bireylerde genişlediği ve abdominal yağ dokusunun baskın bileşeni haline geldiği bildirilmiştir (Marinou vd., 2014).

Yağ dağılımının önemi sadece obez bireylerle sınırlı değildir. Normal kilolu bireylerde de lipodistrofi benzeri bir fenotipin varlığı tanımlanmıştır (Stefan vd., 2017). Bu bireyler genellikle daha yüksek visceral yağ kütlesine ve karaciğer yağ içeriğine, buna karşılık daha düşük bacak subkutan yağ miktarına sahiptir. Ayrıca, bu fenotip insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonu ile güçlü şekilde ilişkilidir (Stefan vd., 2017).

Obezite çoğunlukla vücut kitle indeksi (VKİ) ile değerlendirilmekte, bu parametre de genellikle yağ kütlesinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Stefan vd., 2024). Ancak kanıtlar, boy uzunluğunun VKİ ile toplam yağ kütlesi arasındaki ilişkiyi etkilediğini göstermektedir. Boy arttıkça, VKİ ile toplam yağ kütlesi arasındaki pozitif korelasyon güçlenmektedir (Stefan vd., 2024). Nitekim Wittenbecher ve arkadaşları (2023, akt. Stefan vd., 2024), daha uzun boylu bireylerde T2DM riskinin daha düşük olduğunu rapor etmiştir. Bununla birlikte, Stefan ve arkadaşları (2024), boy ve VKİ arasındaki etkileşimin T2DM prevalansını belirlemede önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, VKİ'nin uzun boylu bireylerde yağ kütlesi ve kardiyometabolik riski yansıtmada daha güvenilir bir ölçüt olabileceğini düşündürmektedir.

Günümüzde insanların geçmişe kıyasla daha uzun boylu olmaları, benzer VKİ değerine sahip olsalar bile, obeziteye bağlı kardiyometabolik hastalık yükünün daha yüksek olabileceğini göstermektedir (Stefan vd., 2024). Bu nedenle, obeziteyle ilişkili hastalıkların küresel yükünü daha doğru tahmin edebilmek için boy uzunluğundaki zaman içindeki değişimlerin de dikkate alınması gerekmektedir (Stefan vd., 2024). Yağ kütlesinin miktarı kadar vücutta dağılım şekli de T2DM gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle visceral yağ dokusundaki artış ve subkutan abdominal yağın derin tabakasındaki genişleme, insülin direnci ve metabolik inflamasyon ile doğrudan ilişkilidir. Buna karşılık, gluteofemoral ve bacak yağ kütlesi gibi

bölgeler koruyucu etkilere sahip olabilir. Bu nedenle, T2DM riskinin öngörülmesinde yalnızca VKİ değil, yağ dağılımının da dikkate alınması gerekmektedir.

Sonuç:

T2DM, multifaktöriyel etiyolojiye sahip inflamatuvar bir hastalıktır. T2DM'nin geliştiği ana patomekanizmalar, vücut dokularında insülin üretimi ve IR'nin kusurudur. Kusurlu insülin sentezi, β hücrelerinin ölümüne veya β hücrelerinin disfonksiyonuna atfedilebilir; bu, β hücrelerinin dediferansiyasyonu, transdiferansiyasyonu, izin verilmeyen genlerin indüksiyonu, oksidatif veya ER stresinin etkisi ve mitokondriyal disfonksiyon gibi çeşitli mekanizmaların bir sonucu olabilir. IR, dokunun insüline verdiği yanıtın azalmasıdır. IR'de rol oynayan ana organlar iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir. Bağırsak mikrobiyotası, diyabetin gelişimine katkıda bulunabilecek bir diğer faktördür; ancak bu süreçteki rolünün önemi sonucuna varmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Referanslar

- Abdul-Ghani, M. A., & DeFronzo, R. A. (2010). Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, 476279. <https://doi.org/10.1155/2010/476279>
- Abel, E. D., Gloyn, A. L., Evans-Molina, C., Joseph, J. J., Misra, S., Pajvani, U. B., Simcox, J., Susztak, K., & Drucker, D. J. (2024). Diabetes mellitus-Progress and opportunities in the evolving epidemic. *Cell*, 187(15), 3789–3820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.016>
- American Diabetes Association. (2013). Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care*, 36(Suppl 1), S11–S66. <https://doi.org/10.2337/dc13-S011>
- Arunagiri, A., Haataja, L., Cunningham, C. N., Shrestha, N., Tsai, B., Qi, L., Liu, M., & Arvan, P. (2018). Misfolded proinsulin in the endoplasmic reticulum during development of beta cell failure in diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1418(1), 5–19. <https://doi.org/10.1111/nyas.13531>
- Aslamy, A., Wood, A. C., Jensen, E. T., Bertoni, A. G., Sheridan, P. A., Wong, K. E., Ramesh, G., Rotter, J. I., Chen, Y. I., & Goodarzi, M. O. (2024). Increased Plasma Branched Short-Chain Fatty Acids and Improved Glucose Homeostasis: The Microbiome and Insulin Longitudinal Evaluation Study (MILES). *Diabetes*, 73(3), 385–390. <https://doi.org/10.2337/db23-0447>
- Aw, W., & Fukuda, S. (2018). Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(1), 5–12. <https://doi.org/10.1111/jdi.12673>
- Back, S. H., & Kaufman, R. J. (2012). Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes. *Annual Review of Biochemistry*, 81, 767–793. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-072909-095555>
- Bensellam, M., Laybutt, D. R., & Jonas, J. C. (2012). The molecular mechanisms of pancreatic β -cell glucotoxicity: Recent findings and future research directions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 364(1-2), 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.003>
- Boland, B. B., Brown, C., Jr., Boland, M. L., Cann, J., Sulikowski, M., Hansen, G., Grønlund, R. V., King, W., Rondinone, C., Trevaskis, J., ... & Rhodes, C. J. (2019). Pancreatic β -Cell Rest Replenishes Insulin Secretory Capacity and Attenuates Diabetes in an Extreme Model of Obese Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 68(1), 131–140. <https://doi.org/10.2337/db18-0090>
- Boyle, J. P., Thompson, T. J., Gregg, E. W., Barker, L. E., & Williamson, D. F. (2010). Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: Dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Population Health Metrics*, 8, 29. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-8-29>
- Butler, A. E., Janson, J., Bonner-Weir, S., Ritzel, R., Rizza, R. A., & Butler, P. C. (2003). Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(1), 102–110. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>
- Carboneau, B. A., Allan, J. A., Townsend, S. E., Kimple, M. E., Breyer, R. M., & Gannon, M. (2017). Opposing effects of prostaglandin E2 receptors EP3 and EP4 on mouse and human β -cell survival and proliferation. *Molecular Metabolism*, 6(6), 548–559. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.04.002>

- Casella, G., Abbatini, F., Calì, B., Capoccia, D., Leonetti, F., & Basso, N. (2011). Ten-year duration of type 2 diabetes as prognostic factor for remission after sleeve gastrectomy. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 7(6), 697–702. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.07.008>
- Cerf, M. E. (2013). Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 37. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00037>
- Cerf, M. E. (2015). High fat programming of beta cell compensation, exhaustion, death and dysfunction. *Pediatric Diabetes*, 16(2), 71–78. <https://doi.org/10.1111/pedi.12133>
- Cherrington, A. D., Moore, M. C., Sindelar, D. K., & Edgerton, D. S. (2007). Insulin action on the liver in vivo. *Biochemical Society Transactions*, 35(Pt 5), 1171–1174. <https://doi.org/10.1042/BST0351171>
- Christensen, A. A., & Gannon, M. (2019). The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 19(8), 81. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1196-4>
- Cinti, F., Bouchi, R., Kim-Muller, J. Y., Ohmura, Y., Sandoval, P. R., Masini, M., Marselli, L., Suleiman, M., Ratner, L. E., Marchetti, P., ... & Accili, D. (2016). Evidence of β -Cell Dedifferentiation in Human Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(3), 1044–1054. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2860>
- Czech, M. P. (2017). Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine*, 23(7), 804–814. <https://doi.org/10.1038/nm.4350>
- Czech, M. P. (2020). Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Molecular Metabolism*, 34, 27–42. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.12.014>
- De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Goncalves, D., Vinera, J., Zitoun, C., Duchampt, A., Bäckhed, F., & Mithieux, G. (2014). Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*, 156(1-2), 84–96. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.016>
- Fontés, G., Zarrouki, B., Hagman, D. K., Latour, M. G., Semache, M., Roskens, V., Moore, P. C., Prentki, M., Rhodes, C. J., Jetton, T. L., & Poitout, V. (2010). Glucolipotoxicity age-dependently impairs beta cell function in rats despite a marked increase in beta cell mass. *Diabetologia*, 53(11), 2369–2379. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1850-5>
- Fu, J., Cui, Q., Yang, B., Hou, Y., Wang, H., Xu, Y., Wang, D., Zhang, Q., & Pi, J. (2017). The impairment of glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic β -cells caused by prolonged glucotoxicity and lipotoxicity is associated with elevated adaptive antioxidant response. *Food and Chemical Toxicology*, 100, 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.007>
- Galicía-García, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gao, T., McKenna, B., Li, C., Reichert, M., Nguyen, J., Singh, T., Yang, C., Pannikar, A., Doliba, N., Zhang, T., ... & Kaestner, K. H. (2014). Pdx1 maintains β cell identity and function by repressing an α cell program. *Cell Metabolism*, 19(2), 259–271. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.002>

- Gateva, A. T., Assyov, Y. S., Velikova, T., & Kamenov, Z. A. (2019). Higher levels of thioredoxin interacting protein (TXNIP) in patients with prediabetes compared to obese normoglycemic subjects. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(1), 734–737. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.063>
- GBD 2021 Diabetes Collaborators. (2023). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, 402(10397), 203–234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6)
- Guo, S., Dai, C., Guo, M., Taylor, B., Harmon, J. S., Sander, M., Robertson, R. P., Powers, A. C., & Stein, R. (2013). Inactivation of specific β cell transcription factors in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(8), 3305–3316. <https://doi.org/10.1172/JCI65390>
- Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 51, 102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
- Gutiérrez, G. D., Bender, A. S., Cirulli, V., Mastracci, T. L., Kelly, S. M., Tsigos, A., Kaestner, K. H., & Sussel, L. (2017). Pancreatic β cell identity requires continual repression of non- β cell programs. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 244–259. <https://doi.org/10.1172/JCI88017>
- Halban, P. A., Polonsky, K. S., Bowden, D. W., Hawkins, M. A., Ling, C., Mather, K. J., Powers, A. C., Rhodes, C. J., Sussel, L., & Weir, G. C. (2014). β -cell failure in type 2 diabetes: Postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(6), 1983–1992. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1425>
- Hall, A. B., Yassour, M., Sauk, J., Garner, A., Jiang, X., Arthur, T., Lagoudas, G. K., Vatanen, T., Fornelos, N., Wilson, R., ... & Huttenhower, C. (2017). A novel *Ruminococcus gnavus* clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome Medicine*, 9(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0490-5>
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas* (10th ed.). <https://diabetesatlas.org/>
- Jurgens, C. A., Toukatly, M. N., Fligner, C. L., Udayasankar, J., Subramanian, S. L., Zraika, S., Aston-Mourney, K., Carr, D. B., Westermarck, P., Westermarck, G. T., ... & Kahn, S. E. (2011). β -cell loss and β -cell apoptosis in human type 2 diabetes are related to islet amyloid deposition. *The American Journal of Pathology*, 178(6), 2632–2640. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.036>
- Kang, J. H., Yun, S. I., Park, M. H., Park, J. H., Jeong, S. Y., & Park, H. O. (2013). Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 in high-sucrose diet-induced obese mice. *PLoS One*, 8(1), e54617. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054617>
- Karlsson, T., Rask-Andersen, M., Pan, G., Höglund, J., Wadelius, C., Ek, W. E., & Johansson, Å. (2019). Contribution of genetics to visceral adiposity and its relation to cardiovascular and metabolic disease. *Nature Medicine*, 25(9), 1390–1395. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0563-7>
- Kimple, M. E., Keller, M. P., Rabaglia, M. R., Pasker, R. L., Neuman, J. C., Truchan, N. A., Brar, H. K., & Attie, A. D. (2013). Prostaglandin E2 receptor, EP3, is induced in diabetic

- islets and negatively regulates glucose- and hormone-stimulated insulin secretion. *Diabetes*, 62(6), 1904–1912. <https://doi.org/10.2337/db12-0769>
- Lascar, N., Brown, J., Pattison, H., Barnett, A. H., Bailey, C. J., & Bellary, S. (2018). Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(1), 69–80. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30186-9)
- Leclercq, I. A., Da Silva Morais, A., Schroyen, B., Van Hul, N., & Geerts, A. (2007). Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: Mechanisms and consequences. *Journal of Hepatology*, 47(1), 142–156. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.04.002>
- Leloup, C., Tourrel-Cuzin, C., Magnan, C., Karaca, M., Castel, J., Carneiro, L., Colombani, A. L., Ktorza, A., Casteilla, L., & Pénicaud, L. (2009). Mitochondrial reactive oxygen species are obligatory signals for glucose-induced insulin secretion. *Diabetes*, 58(3), 673–681. <https://doi.org/10.2337/db07-1056>
- Liu, C. Y., & Kaufman, R. J. (2003). The unfolded protein response. *Journal of Cell Science*, 116(Pt 10), 1861–1862. <https://doi.org/10.1242/jcs.00408>
- Lynch, C. J., & Adams, S. H. (2014). Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(12), 723–736. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.171>
- Maechler, P., Li, N., Casimir, M., Vetterli, L., Frigerio, F., & Brun, T. (2010). Role of mitochondria in beta-cell function and dysfunction. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 654, 193–216. https://doi.org/10.1007/978-90-481-3271-3_9
- Maki, K. C., Kelley, K. M., Lawless, A. L., Hubacher, R. L., Schild, A. L., & Dicklin, M. R. (2011). Validation of insulin sensitivity and secretion indices derived from the liquid meal tolerance test. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 13(6), 661–666. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0233>
- Marinou, K., Hodson, L., Vasan, S. K., Fielding, B. A., Banerjee, R., Brismar, K., Koutsilieris, M., Clark, A., Neville, M. J., & Karpe, F. (2014). Structural and functional properties of deep abdominal subcutaneous adipose tissue explain its association with insulin resistance and cardiovascular risk in men. *Diabetes Care*, 37(3), 821–829. <https://doi.org/10.2337/dc13-1353>
- Martin, D., & Grapin-Botton, A. (2017). The Importance of REST for Development and Function of Beta Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 5, 12. <https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00012>
- Md Moin, A. S., Dhawan, S., Cory, M., Butler, P. C., Rizza, R. A., & Butler, A. E. (2016). Increased Frequency of Hormone Negative and Polyhormonal Endocrine Cells in Lean Individuals with Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(10), 3628–3636. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2496>
- Meijer, K., de Vos, P., & Priebe, M. G. (2010). Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: What relevance for health? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 13(6), 715–721. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833eebe5>
- Meshkani, R., & Adeli, K. (2009). Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry*, 42(13-14), 1331–1346. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.05.018>

- Mizukami, H., & Kudoh, K. (2022). Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(1), 6–13. <https://doi.org/10.1111/jdi.13660>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2022). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: A pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *The Lancet*, 404(10456), 2077–2093. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00867-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00867-3)
- Pearson, T., Wattis, J. A., King, J. R., MacDonald, I. A., & Mazzatti, D. J. (2016). The Effects of Insulin Resistance on Individual Tissues: An Application of a Mathematical Model of Metabolism in Humans. *Bulletin of Mathematical Biology*, 78(6), 1189–1217. <https://doi.org/10.1007/s11538-016-0181-1>
- Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2002). Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*, 90(5A), 11G–18G. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02554-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02554-0)
- Poitout, V., & Robertson, R. P. (2008). Glucolipotoxicity: Fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocrine Reviews*, 29(3), 351–366. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0023>
- Puddu, A., Sanguineti, R., Montecucco, F., & Viviani, G. L. (2014). Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators of Inflammation*, 2014, 162021. <https://doi.org/10.1155/2014/162021>
- Pullen, T. J., Khan, A. M., Barton, G., Butcher, S. A., Sun, G., & Rutter, G. A. (2010). Identification of genes selectively disallowed in the pancreatic islet. *Islets*, 2(2), 89–95. <https://doi.org/10.4161/isl.2.2.11025>
- Roelofsen, H., Priebe, M. G., & Vonk, R. J. (2010). The interaction of short-chain fatty acids with adipose tissue: Relevance for prevention of type 2 diabetes. *Beneficial Microbes*, 1(4), 433–437. <https://doi.org/10.3920/BM2010.0038>
- Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576(7785), 51–60. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>
- Rovira-Llopis, S., Bañuls, C., Diaz-Morales, N., Hernandez-Mijares, A., Rocha, M., & Victor, V. M. (2017). Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. *Redox Biology*, 11, 637–645. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.013>
- Rubino, F., & Gagner, M. (2002). Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Annals of Surgery*, 236(5), 554–559. <https://doi.org/10.1097/00000658-200211000-00003>
- Säemann, M. D., Böhmig, G. A., Osterreicher, C. H., Burtscher, H., Parolini, O., Diakos, C., Stöckl, J., Hörl, W. H., & Zlabinger, G. J. (2000). Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: Potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *The FASEB Journal*, 14(15), 2380–2382. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0359fje>
- Satoh, T. (2014). Molecular mechanisms for the regulation of insulin-stimulated glucose uptake by small guanosine triphosphatases in skeletal muscle and adipocytes. *International*

- Journal of Molecular Sciences*, 15(10), 18677–18692.
<https://doi.org/10.3390/ijms151018677>
- Scherer, P. E. (2019). The many secret lives of adipocytes: Implications for diabetes. *Diabetologia*, 62(2), 223–232. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4777-x>
- Sigfrid, L. A., Cunningham, J. M., Beechey, N., Håkan Borg, L. A., Rosales Hernandez, A. L., Carlsson, C., Bone, A. J., & Green, I. C. (2004). Antioxidant enzyme activity and mRNA expression in the islets of Langerhans from the BB/S rat model of type 1 diabetes and an insulin-producing cell line. *Journal of Molecular Medicine*, 82(5), 325–335. <https://doi.org/10.1007/s00109-004-0532-5>
- Spijker, H. S., Ravelli, R. B., Mommaas-Kienhuis, A. M., van Apeldoorn, A. A., Engelse, M. A., Zaldumbide, A., Bonner-Weir, S., Rabelink, T. J., Hoeben, R. C., Clevers, H., & Carlotti, F. (2013). Conversion of mature human β -cells into glucagon-producing α -cells. *Diabetes*, 62(7), 2471–2480. <https://doi.org/10.2337/db12-1001>
- Spijker, H. S., Song, H., Ellenbroek, J. H., Roefs, M. M., Engelse, M. A., Bos, E., Koster, A. J., Rabelink, T. J., Hansen, B. C., Clark, A., & Carlotti, F. (2015). Loss of β -Cell Identity Occurs in Type 2 Diabetes and Is Associated with Islet Amyloid Deposits. *Diabetes*, 64(8), 2928–2938. <https://doi.org/10.2337/db14-1752>
- Stanhope, K. L., Goran, M. I., Bosy-Westphal, A., King, J. C., Schmidt, L. A., Schwarz, J. M., Stice, E., Sylvetsky, A. C., Turnbaugh, P. J., Bray, G. A., ... & Havel, P. J. (2018). Pathways and mechanisms linking dietary components to cardiometabolic disease: Thinking beyond calories. *Obesity Reviews*, 19(9), 1205–1235. <https://doi.org/10.1111/obr.12699>
- Stefan, N. (2020). Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(7), 616–627. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30110-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30110-8)
- Stefan, N., Schiborn, C., Machann, J., Birkenfeld, A. L., & Schulze, M. B. (2024). Impact of higher BMI on cardiometabolic risk: Does height matter? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 12(7), 514–515. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00133-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00133-0)
- Stefan, N., Schick, F., & Häring, H. U. (2017). Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metabolism*, 26(2), 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.008>
- Stiles, L., & Shirihai, O. S. (2012). Mitochondrial dynamics and morphology in beta-cells. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(6), 725–738. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.05.004>
- Strati, M., Moustaki, M., Psaltopoulou, T., Vryonidou, A., & Paschou, S. A. (2024). Early onset type 2 diabetes mellitus: An update. *Endocrine*, 85(3), 965–978. <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03962-6>

- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & van Haeften, T. W. (2005). Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*, 365(9467), 1333–1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61032-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61032-X)
- Thielen, L., & Shalev, A. (2018). Diabetes pathogenic mechanisms and potential new therapies based upon a novel target called TXNIP. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 25(2), 75–80. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000391>
- Titchenell, P. M., Lazar, M. A., & Birnbaum, M. J. (2017). Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 28(7), 497–505. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.03.003>
- Venkatasamy, V. V., Pericherla, S., Manthuruthil, S., Mishra, S., & Hanno, R. (2013). Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7(8), 1764–1766. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6518.3306>
- Wang, P., Karakose, E., Liu, H., Swartz, E., Ackeifi, C., Zlatanovic, V., Wilson, J., González, B. J., Bender, A., Takane, K. K., ... & Stewart, A. F. (2019). Combined Inhibition of DYRK1A, SMAD, and Trithorax Pathways Synergizes to Induce Robust Replication in Adult Human Beta Cells. *Cell Metabolism*, 29(3), 638–652.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.005>
- Weir, G. C., Aguayo-Mazzucato, C., & Bonner-Weir, S. (2013). β -cell dedifferentiation in diabetes is important, but what is it? *Islets*, 5(5), 233–237. <https://doi.org/10.4161/isl.26999>
- Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical Biochemist Reviews*, 26(2), 19–39.
- Wu, H., & Ballantyne, C. M. (2017). Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 43–54. <https://doi.org/10.1172/JCI88880>
- Yang, Y., Weng, W., Peng, J., Hong, L., Yang, L., Toiyama, Y., Gao, R., Liu, M., Yin, M., Pan, C., ... & Goel, A. (2017). *Fusobacterium nucleatum* Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- κ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology*, 152(4), 851–866.e24. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.018>
- Zhang, C., Moriguchi, T., Kajihara, M., Esaki, R., Harada, A., Shimohata, H., Oishi, H., Hamada, M., Morito, N., Hasegawa, K., ... & Yamamoto, M. (2005). MafA is a key regulator of glucose-stimulated insulin secretion. *Molecular and Cellular Biology*, 25(12), 4969–4976. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.12.4969-4976.2005>
- Zhu, T., & Goodarzi, M. O. (2020). Metabolites Linking the Gut Microbiome with Risk for Type 2 Diabetes. *Current Nutrition Reports*, 9(2), 83–93. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00314-4>

BÖLÜM 2

KEMİK METASTAZLARINDA REHABİLİTASYON

Selim YALÇIN¹, Merve ASLAN², Turgut KÜLTÜR³

¹ Doç. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Tıbbi Onkoloji BD. Kırıkkale 0000-0003-1970-2849

² Uz. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji BD. Kırıkkale 0009-0001-1868-3079

³ Doç. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD. Kırıkkale 0000-0002-2420-5153

1. Giriş

Onkolojik bakımın ilerlemesiyle birlikte kanser hastalarının yaşam süresi artmakta, bu durum kanserin kronik bir hastalık olarak yönetilmesi gerekliliğini ön plana çıkarmaktadır. Bu süreçte, kanserin kendisi veya tedavisinin yol açtığı yan etkilerle başa çıkmak, hasta yönetiminin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Kemik, kanser metastazlarının sık görüldüğü bir bölge olup özellikle meme, prostat ve akciğer kanserlerinde yayındır. Kemik metastazı tedavisine başlamadan önce, tamamen farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirecek olan primer kemik malignitesini dışlamak önemlidir. Kemik metastazlarının varlığı, kemik ağrısı, patolojik kırıklar, omurilik veya sinir kökü basısına bağlı nörolojik defisitler ve hiperkalsemi gibi sorunlara yol açarak hastaların fonksiyonel durumunu ve bağımsızlığını önemli ölçüde kısıtlıyarak ciddi sonuçlar doğurabilir. Ayrıca hastaların yaşam kalitesini derinden etkileyen ve sıklıkla opioid kullanımını gerektiren şiddetli ağrı da kemik metastazlarının neden olduğu önemli bir problemdir (1-3).

Geleneksel klinik yaklaşım, kemik metastazı tanısı almış onkolojik hastalarda patolojik kırık ve nörolojik komplikasyon riskleri gerekçesiyle rehabilitasyon ve egzersiz uygulamalarını büyük ölçüde kısıtlamış; bu durum, sağlık profesyonellerinin aşırı temkinli bir tutum benimseyerek hastaları immobilitateye yönlendirmelerine neden olmuştur. Ancak, bilinen metastatik kemik lezyonları olan hastalarda gözetimli egzersiz sırasında olumsuz iskelet olaylarının meydana gelmesi son derece nadirdir ve hareketsizliğin önemli riskleriyle tezat oluşturmaktadır. Son çalışmalar, kemik metastazları olan bireyler için iyi tasarlanmış egzersiz rejimlerini savunarak, gelişmiş zihinsel iyilik hali, yorgunluk azaltma, gelişmiş fiziksel işlev ve genel olarak iyileştirilmiş yaşam kalitesi gibi potansiyel faydaları vurgulamaktadır. (1-6) . Ancak, immobilizasyonun kendisi de kas atrofisi, kas güçsüzlüğü, basınç ülserleri, kemik yoğunluğunda azalma, kardiyovasküler dekompanseasyon, derin ven trombozu ve tromboemboli riskinde artış gibi bir dizi olumsuz sonuca yol açarak hastanın genel durumunu daha da kötüleştirebilir. Nörolojik hasarı olan hastalar, fonksiyon ve hareketlilikte azalma ve komplikasyonları açısından daha yüksek risk altındadır. Hedeflere ulaşmak için oluşturulan rehabilitasyon planı dinamik olmalıdır. Hastanın klinik durumu değiştikçe, örneğin yeni bir lezyon ortaya çıktığında veya cerrahi bir müdahale gerektiğinde, planın yeniden değerlendirilmesi ve adapte edilmesi esastır (1-8) .

Rehabilitasyon, bu hasta grubunda ağrıyı azaltmayı, fonksiyonel kapasiteyi artırmayı, kas gücünü korumayı, yorgunluğu yönetmeyi ve en önemlisi hastanın yaşam kalitesini ve bağımsızlığını en üst düzeye çıkarmayı hedefler.

Kemik metastazı olan hastaların yönetimindeki başarı, güçlü bir multidisipliner ekip çalışmasına dayanır. Multidisipliner bir yaklaşımla, dikkatli bir hasta seçimi ve risk değerlendirmesi yapıldığında, rehabilitasyon müdahalelerinin kemik metastazı olan hastalar için güvenli ve faydalıdır. Radyolog, onkolog, radyasyon onkoloğu, ortopedi cerrahı, rehabilitasyon hekimi, fizyoterapist, ergoterapist, diyetisyen ve psikologdan palyatif bakım uzmanından oluşan bir ekip, hastanın tüm ihtiyaçlarına yönelik bütüncül bir bakım planı oluşturabilir. Multidisipliner tümör konseylerinde rehabilitasyon ihtiyaçlarının düzenli olarak tartışılması, hastaların doğru zamanda doğru müdahaleye erişimini sağlar.

Kemik metastazı olan hastalarda rehabilitasyon, palyatif bakımın ötesine geçerek, hastanın fonksiyonel durumunu optimize etmeyi ve yaşam kalitesini artırmayı amaçlayan bir süreçtir. Rehabilitasyonun temel prensipleri, hastanın bireysel ihtiyaçlarına, kanserin türüne ve

evresine, metastatik lezyonların yerine, sayısına , stabilitesine ve hastanın genel sağlık durumuna göre şekillendirilir (5-8) .

2. Kemik Metastazlarında Rehabilitasyonun Temel İlkeleri ve Hedefleri

Rehabilitasyon Sürecinin Birincil Hedefleri

Ağrı Yönetimi: Ağrı, bu hasta popülasyonundaki en yaygın ve rahatsız edici semptomdur. İmmobilitenin artmasına katkı sağlar. Rehabilitasyon, farmakolojik tedavilere ek olarak transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), termal ajanlar ve nazik egzersizler gibi fiziksel modalitelerle ağrının azaltılmasına yardımcı olabilir . Ağrının kontrol altına alınması, hastanın diğer rehabilitasyon bileşenlerine katılımını ve toleransını artırır (5-9).

Fonksiyonel Bağımsızlığın Korunması ve Artırılması: Kas zayıflığı, yorgunluk ve ağrı, hastaların yürüme, giyinme, kişisel bakım gibi günlük yaşam aktivitelerini yerine getirebilme yeteneğini kısıtlar. Rehabilitasyon programları, adaptif ekipman kullanımı, enerji koruma teknikleri ve hedefe yönelik egzersizlerle hastaların bu aktivitelerdeki bağımsızlığını en üst düzeye çıkarmayı hedefler (5-10) .

Mobilite ve Güvenli Transferin Sağlanması: Patolojik kırık riski nedeniyle hastaların hareket kabiliyeti azalabilir. Fizyoterapistler, hastalara yatak içi hareketler, yataktan sandalyeye geçiş ve güvenli yürüme teknikleri konusunda eğitim verir. Yürüteç veya baston gibi yardımcı cihazların doğru kullanımı, düşme riskini azaltarak güvenli mobilitayı destekler (5-10) .

Kas Gücü ve Dayanıklılığın Artırılması: Kansere bağlı kaşeksi ve inaktivite, ciddi kas gücü kaybına yol açar. Bireyselleştirilmiş direnç egzersizleri, kas kütlesini ve gücünü koruyarak veya artırarak hastanın genel fonksiyonunu ve metabolik sağlığını iyileştirir (1-5,11) .

Rehabilitasyonda özellikle patolojik kırıkların ve düşmelerin önlenmesi üzerine odaklanılır. Denge egzersizleri, kas güçlendirme ve uygun yardımcı cihaz kullanımı, kırık riskini azaltmada kritik öneme sahiptir (1-3) .

Psikososyal İyi Halinin Desteklenmesi: Fonksiyonel kayıplar ve kronik ağrı, anksiyete ve depresyona yol açabilir. Rehabilitasyon sürecine aktif katılım, hastanın kendi bakımında kontrol sahibi olduğu hissini güçlendirir, moralini yükseltir ve sosyal izolasyonu azaltabilir (7) .

3. Hasta Değerlendirmesi ve Risk Sınıflandırılması

Kemik metastazı olan bir hastada rehabilitasyon programına başlamadan önce yapılacak kapsamlı bir değerlendirme, programın güvenliği ve etkinliği için çok önemlidir. Bu değerlendirme, yalnızca hastanın fonksiyonel durumunu değil, aynı zamanda potansiyel riskleri, özellikle de patolojik kırık ve spinal kord basısı riskini belirlemeyi amaçlar. Bu süreç, multidisipliner bir ekip tarafından yürütülmelidir (8) .

3.1. Kırık Riskinin Değerlendirilmesi

Rehabilitasyon sırasında patolojik kırık oluşumu, en büyük endişelerden biridir. (5,12) . Bu nedenle, her hasta için kırık riski dikkatlice analiz edilmelidir. Değerlendirmede kullanılan temel unsurlar şunlardır:

Lezyonun Yeri: Ağırlık taşıyan kemikler (femur, humerus, omurga) üzerindeki lezyonlar, daha çok morbidite riski taşır. Özellikle proksimal femurun üçte ikisinden fazlasını etkileyen lezyonlar kritik kabul edilir (2,5,13,14).

Lezyonun Boyutu: Kemğin kortikal çapının %50'sinden fazlasını kaplayan lezyonlar, kırık riski açısından yüksek riskli olarak değerlendirilir (2,13,14).

Lezyonun Tipi: Litik lezyonlar, kemğin yapısal bütünlüğünü blastik lezyonlara göre daha fazla bozduğu için genellikle daha yüksek risklidir (2,4,13,14) .

Ağrı Durumu: Kemik ağrısı, kemik metastazının en yaygın komplikasyonu olup ve egzersizi engelleyebilir. Özellikle aktivite ile artan ve dinlenmekle geçmeyen tipte ağrı, patolojik kırığın habercisi olabilir

(14,15) .

Klinisyenler, bu faktörleri değerlendirmek için Mirels' skorlaması gibi standartlaştırılmış araçları kullanabilirler. Bu skorlama sistemi lezyonun yerini, boyutunu, tipini ve ağrı varlığını puanlayarak bir kırık riski tahmini sunar ve profilaktik cerrahi ihtiyacını belirlemede yol gösterici olabilir (5,14,15).

3.2. Nörolojik Durum ve Spinal Stabilite Değerlendirmesi

Spinal metastazlar, tüm kemik metastazlarının önemli bir kısmıdır ve spinal kord basısı riski taşır. Bu durum, acil müdahale gerektirir. Değerlendirme sırasında yeni başlayan veya kötüleşen sırt ağrısı, ekstremitelerde güçsüzlük, uyuşma veya karıncalanma, yürüme güçlüğü veya denge kaybı, mesane veya bağırsak fonksiyon bozukluğu (inkontinans veya retansiyon) gibi semptomlardan herhangi birinin varlığı, rehabilitasyon programının derhal durdurulmasını ve acil tıbbi ve radyolojik değerlendirme yapılmasını gerektirir. Spinal instabiliteyi değerlendirmek için kullanılan SINS (Spinal Instability Neoplastic Score) gibi skorlama sistemleri, lezyonun yeri, ağrı, kemik lezyonunun litik/blastik doğası, radyografik spinal dizilim, vertebra gövdesi çökmesi ve posterolateral tutulum gibi faktörleri analiz ederek cerrahi konsültasyon gerekliliğini belirlemede yardımcı olur (1-5).

3.3. Genel Değerlendirme

Kırık ve spinal instabilite riskinin yanı sıra, kapsamlı bir rehabilitasyon değerlendirmesi şunları da içermelidir:

Fonksiyonel Durum: Yürüme hızı, denge testleri (örn. 6 dakika yürüme testi Testi), kas gücü ölçümleri ve günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık düzeyi değerlendirilir (6,16) .

Kanserle İlişkili Yorgunluk: Yorgunluk, hastaların en sık bildirdiği semptomlardan biridir ve rehabilitasyon programını etkileyebilir (5).

Kardiyopulmoner Durum: Kanser tedavisi kardiyak ve pulmoner fonksiyonları bozabilir. Bu nedenle egzersiz programı öncesi hastanın kardiyopulmoner kapasitesi göz önünde bulundurulmalıdır (9) .

Hematolojik Parametreler: Anemi, trombositopeni gibi durumlar egzersiz toleransını ve güvenliğini etkileyebilir. Örneğin, ciddi trombositopenisi olan bir hastada yüksek dirençli egzersizlerden veya düşme riski taşıyan aktivitelerden kaçınılmalıdır (17).

Bu kapsamlı değerlendirme, güvenli ve etkili bir rehabilitasyon planı oluşturmanın ön koşuludur.

4. Rehabilitasyon Müdahaleleri ve Egzersiz Reçeteleme

Kapsamlı bir değerlendirme sonrası, hastanın ihtiyaçlarına ve risk profiline uygun bir rehabilitasyon programı tasarlanır. Bu program genellikle fizyoterapi, ergoterapi ve egzersiz reçetesini içerir.

4.1. Egzersizin Rolü ve Güvenliği

Kemik metastazı olan hastalarda egzersiz, bir zamanlar çekinilen bir uygulama olarak görülse de, güncel kanıtlar dikkatli bir şekilde reçete edildiğinde önemli faydalar sağladığını göstermektedir. Sistematik derlemeler ve meta-analizler, uygun şekilde denetlenen egzersiz programlarının patolojik kırık riskini artırmadığını ve güvenli olduğunu ortaya koymuştur (15 , 16) .Fiziksel aktivitenin iskeletle ilişkili olayların (SREs) görülme sıklığı ile ters ilişki olduğu saptanmıştır(3).

Egzersiz reçetesinin temel prensibi bireyselleştirilmiştir. Genel olarak, bir egzersiz programı aerobik, direnç, esneklik ve denge bileşenlerini içermelidir (5,14,15) .

4.1.1. Aerobik Egzersiz

Aerobik egzersizler, kanserle ilişkili yorgunluğu azaltmada, kardiyovasküler sağlığı iyileştirmede ve genel dayanıklılığı artırmada etkilidir..Belirli dozlarda aerobik ve/veya direnç antrenmanının anksiyete, yorgunluk, fiziksel işlevsellik ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi gibi yaygın kanserle ilişkili sağlık sorunları üzerindeki olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir.(4,16-19,)

4.1.2. Direnç Egzersizleri

Direnç egzersizleri, kas gücünü ve kütlesini korumak, kemik üzerindeki mekanik stresi artırarak kemik sağlığını desteklemek ve fonksiyonel kapasiteyi artırmak için kritik öneme sahiptir. Güvenlik için başlangıçta düşük ağırlıklar ve yüksek tekrarlar tercih edilmelidir. Ağırlık artışı yavaş ve kademeli olmalıdır. Ayrıca metastatik lezyonun bulunduğu kemiğe doğrudan ve aşırı yük bindiren hareketlerden kaçınılmalıdır (4).

Kemik metastazları genellikle artmış osteoklastik aktiviteyi tetiklese de, sağlıklı kemiklerin bütünlüğünü korumak için osteoblastların mekanik stimülasyonuna ihtiyaç vardır. Kemik metastazlarında mekanik yüklemenin tümör ilerlemesini sınırlayıcı ve osteolitik aktiviteyi azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir. Özellikle metastatik meme kanseri hücreleriyle yapılan hayvan çalışmalarında, mekanik stimülasyonun trabeküler kalınlığı artırdığı ve tümör oluşumunu azalttığı gözlemlenmiştir. Prostat kanseri hastalarında da tekrarlanan fiziksel aktivitenin tümör biyolojisini düzenleyebileceği ve güvenli egzersiz programlarının reçete edilebileceği ortaya konmuştur. Ancak egzersiz kılavuzları, kemik lezyonları olan bireylerde yüksek etkili hareketlerden ve hassas iskelet bölgelerine aşırı yük bindiren egzersizlerden kaçınılmasını önermektedir. Yeni kemik ağrısı olan hastalar egzersize başlamadan önce mutlaka tıbbi değerlendirmeye yönlendirilmelidir. Egzersiz öncesi doktor onayı ve rehabilitasyon uzmanlarıyla iş birliği önerilir. Fizik muayene detaylı bir öyküyle birlikte yapılmalı; hastalığın evresi, metastaz konumu, tedavi geçmişi, beslenme durumu ve osteoporoz gibi faktörler dikkate alınmalıdır. 2020’de yayımlanan Uluslararası Kemik

Metastazları Egzersiz Çalışma Grubu kılavuzları, egzersiz reçetesinin yalnızca onkoloji ve egzersiz deneyimi olan uzmanlarca verilmesini ve duruş hizalaması, kontrollü hareket ile doğru tekniğe vurgu yapılmasını önermektedir. Hastaların bireysel farklılıkları nedeniyle egzersiz programları kişiselleştirilmeli ve ilgili kemiğe binen yük göz önünde bulundurulmalıdır. 2021’de yapılan bir sistematik inceleme, kemik metastazlı bireylerde aerobik, direnç ve futbol gibi çeşitli egzersizlerin çoğunlukla gözetimli ortamlarda uygulandığını ve ciddi yan etkilerin son derece düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, kemik metastazı olan bireyler için egzersizin uygun şekilde planlandığında güvenli olduğunu göstermektedir (4).

4.1.3. Esneklik ve Denge Egzersizleri

Germe egzersizleri, eklem hareket açıklığını korumaya ve kas sertliğini azaltmaya yardımcıdır. Ancak, metastatik lezyonların bulunduğu eklemlerde aşırı veya balistik germeden kaçınılmalıdır. Denge egzersizleri, düşme riskini azaltmada hayati bir rol oynar ve rehabilitasyon programının önemli bir parçası olmalıdır (5) .

4.2. Özel Klinik Durumlarda Rehabilitasyon

4.2.1. Cerrahi Olmayan Hastalarda Rehabilitasyon

Rehabilitasyon, cerrahi olmayan tedavi edilen kemik metastazı hastalarında fonksiyonel sonuçlara, günlük yaşam aktivitelerine ve yaşam kalitesine olumlu etki eder. (20) .

4.2.2. Post-operatif Rehabilitasyon

Patolojik kırık veya kırık riski nedeniyle profilaktik fiksasyon gibi cerrahi müdahaleler sonrası rehabilitasyon, hastanın fonksiyonel iyileşmesi için zorunludur. Özellikle megaprotez gibi büyük rekonstrüksiyonlar sonrası aşamalı bir rehabilitasyon protokolü, hastaların daha iyi fonksiyonel sonuçlar elde etmesini sağlar (21). Post-operatif rehabilitasyon, başlangıçta ağırlık taşıma kısıtlamalarına uymayı, yara iyileşmesini takip etmeyi ve kademeli olarak eklem hareket açıklığı ve güçlendirme egzersizlerine geçmeyi içerir. Rehabilitasyon sürecinin sadece fiziksel değil, aynı zamanda hastanın beklentilerini ve psikososyal ihtiyaçlarını da kapsamı gereklidir (21,22) .

4.2.3. Nekahat Rehabilitasyon Servislerindeki Hastalar

Klinik olarak durumu stabil hale gelen kemik metastazlı hastalar, yoğun ve bütüncül bir programdan fayda görebilirler. Bu servislerde yürütülen vaka serileri, hastaların fonksiyonel bağımsızlık düzeylerinde anlamlı artışlar yaşadığını ve birçoğunun eve güvenle taburcu olabildiğini göstermiştir (10) .

4.2.4 Ayaktan rehabilitasyon hizmetleri

Ayaktan rehabilitasyon hizmetlerinin güvenli ve uygulanabilir olduğu, hastaların fonksiyonel durumlarında ve yaşam kalitelerinde iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (23).

4.2.5. Nöral Hasarı Olan Hastalarda Rehabilitasyon

Spinal kord basısı veya periferik sinir tutulumu gibi nöral hasarı olan ileri evre kanser hastalarında rehabilitasyon, özellikle zorlayıcıdır. İskelet metastazı ağrıya, patolojik kırıklara ve omurga felcine neden olabilir. Bu hastalarda hedefler, kaybedilen fonksiyonu geri kazanmaktan çok, mevcut kapasiteyi en iyi şekilde kullanmaya, komplikasyonları (kontraktür,

bası yarası gibi) önlemeye ve hastanın konforunu ve bağımsızlığını adaptif stratejilerle artırmaya yöneliktir. Rehabilitasyon, bu karmaşık hasta grubunda bile yaşam kalitesini iyileştirmede önemli bir rol oynayabilir (2,8) .

5.Gelecek Perspektifleri

Gelecekteki araştırmalar, kemik metastazı olan hastalarda rehabilitasyonun daha da optimize edilmesine odaklanmalıdır. Mevcut sistematik derlemeler egzersizin güvenliğini ve genel etkinliğini desteklese de, farklı kanser türleri, metastaz yerleşimleri ve tedavi rejimleri için en uygun egzersiz tipi, yoğunluğu ve süresi hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır (15 -19) . Kemik metastazı olmayan hastalarda yapılan çalışmalar, egzersizin kemik biyobelirteçleri üzerinde incelendiğinde, egzersizin kemik metabolizmasını potansiyel olarak olumlu yönde etkileyebileceğine dair ipuçları sunmaktadır.(21-24) . Bu mekanizmaların daha derinlemesine anlaşılması, gelecekteki müdahalelerin temelini oluşturabilir. Kanserden kurtulanda kemik sağlığını optimize etmede rehabilitasyonun rolü giderek daha fazla önem kazanmaktadır ve bu, metastatik hastalığı olanlar için de geçerli bir kavramdır (11) .

İleriye dönük olarak, rehabilitasyon stratejilerinin daha da kişiselleştirilmesi, teknoloji destekli rehabilitasyon uygulamalarının yaygınlaştırılması ve rehabilitasyonun onkolojik bakımın standart bir bileşeni olarak entegrasyonu, bu alandaki temel hedefler olmalıdır (2) .

6. Sonuç

Kemik metastazları, kanser hastalarının fonksiyonel kapasitesini, bağımsızlığını ve yaşam kalitesini ciddi şekilde tehdit eden karmaşık bir klinik durumdur. Geçmişteki aşırı korumacı yaklaşımların aksine, güncel kanıtlar, dikkatli bir risk değerlendirmesi ve multidisipliner bir ekip tarafından yönetilen bireyselleştirilmiş rehabilitasyon programlarının güvenli ve oldukça etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Rehabilitasyon, sadece ağrı ve yorgunluk gibi semptomları yönetmekle kalmaz, aynı zamanda hastaların kas gücünü, mobilitesini ve genel fonksiyonel durumunu iyileştirir (1-6) . Özellikle egzersiz, bu sürecin temel taşı olarak öne çıkmakta ve hastaların kendi bakım süreçlerine aktif olarak katılımını sağlayarak psikososyal iyilik hallerine de katkıda bulunmaktadır.

Cerrahi müdahale olsun ya da olmasın, her kemik metastazı hastası, potansiyel rehabilitasyon ihtiyaçları açısından değerlendirilmeli ve onkolojik tedavi planının ayrılmaz bir parçası olarak uygun rehabilitasyon hizmetlerine yönlendirilmelidir. Klinisyenlerin, egzersiz ve mobilite konusunda kanıta dayalı bir tutum benimsemesi, kemik metastazı olan hastaların yaşamına anlamlı bir fonksiyonel ve niteliksel değer katacaktır (1-6). Rehabilitasyon, bu hasta popülasyonu için bir lüks değil, kapsamlı ve çağdaş kanser bakımının temel bir gerekliliğidir.

Kaynaklar

- 1.Tsukamoto, S., Kido, A., Tanaka, Y., Facchini, G., Peta, G., Rossi, G., & Mavrogenis, A. F. (2021). Current overview of treatment for metastatic bone disease. *Current Oncology*, 28(5), 3347-3372.
- 2.Bae, C. R., Gelvosa, M. N., & Jeon, J. Y. (2022). Rehabilitation in advanced cancer patients with bone metastases and neural compromise: current status and future directions. *Current Oncology Reports*, 24(8), 1023-1033.
- 3.Guinan, E. M., Devenney, K., Quinn, C., Sheill, G., Eochagáin, C. M., Kennedy, M. J., ... & Balding, L. (2022). Associations among physical activity, skeletal related events, and patient reported outcomes in patients with bone metastases. *Seminars in Oncology Nursing*, 38(151274), 10-1016.
- 4.Engle, J., Marshall, G., Lefkowitz, T., & Maltser, S. (2024). Fractured knowledge: Making sense of exercise in patients with bone metastases. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 103(3S), S58-S61.
- 5.Molinares, D. M., & Huang, L. Y. (2021). Rehabilitation principles in bone metastasis. *Operative Techniques in Orthopaedics*, 31(3), 100900.
- 6.Itokazu, M., Higashimoto, Y., Ueda, M., Hanada, K., Murakami, S., & Fukuda, K. (2022). Effectiveness of Rehabilitation for Cancer patients with bone metastasis. *Progress in Rehabilitation Medicine*, 7, 20220027.
- 7.Mayer, R. S., & Engle, J. (2022). Rehabilitation of individuals with cancer. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 46(2), 60-70.
- 8.Yamanaka, N., Tsukamoto, S., Ishida, Y., Shigematsu, H., Hasegawa, M., Sajiki, M., ... & Kido, A. (2021). Clinical questions on rehabilitation in cancer patients with skeletal metastasis: a content analysis of the multidisciplinary tumor board records. *Supportive Care in Cancer*, 29(4), 2015-2020.
- 9.Zheng, J. Y., Mixon, A. C., & McLarney, M. D. (2021). Safety, precautions, and modalities in cancer rehabilitation: an updated review. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports*, 9(3), 142-153.
- 10.Kobayashi, M., Yoshikawa, R., Harada, R., Date, A., Kobayashi, Y., Kozawa, S., & Sakai, Y. (2022). Clinical outcome of patients with bone metastases in a convalescent Rehabilitation Ward:A case series of six patients. *Progress in Rehabilitation Medicine*, 7, 20220022.
- 11.Jones, N. G., & Presno Rubin, D. H. (2024). The Role of Rehabilitation in Optimizing Bone Health in Cancer Survivors. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports*, 12(4), 442-454.
- 12.Kitagawa, T., Kitagawa, Y., Aoyagi, Y., & Majima, T. (2023). Risk of pathological fracture and paralysis during rehabilitation for patients with bone metastases: A questionnaire-based study. *Journal of Nippon Medical School*, 90(4), 326-332.

- 13.Damron TA, Mann KA. Fracture risk assessment and clinical decision making for patients with metastatic bone disease. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(5):e193-e201. doi:10.5435/JAAOS-D-19-00121
- 14.Jacofsky, D. J., & Haidukewych, G. J. (2004). Management of pathologic fractures of the proximal femur: state of the art. *Journal of orthopaedic trauma*, 18(7), 459-469.
- 15.Duong, H., Walker, M., & Maugham-Macan, M. (2023). Exercise intervention for bone metastasis: safety, efficacy and method of delivery. *Cancers*, 15(6), 1786.
- 16.Sheill, G., Guinan, E. M., Peat, N., & Hussey, J. (2018). Considerations for exercise prescription in patients with bone metastases: a comprehensive narrative review. *Pm&r*, 10(8), 843-864.
- 17.Yang, Y. P., Pan, S. J., Qiu, S. L., & Tung, T. H. (2022). Effects of physical exercise on the quality-of-life of patients with haematological malignancies and thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*, 10(10), 3143..
- 18.Hu, C., Yang, J., Liu, C., Zheng, Z., Zhong, M., & Cui, F. (2022). Safety and efficacy of exercise in patients with bone metastases: Systematic review and meta-analysis.
- 19.Weller, S., Hart, N. H., Bolam, K. A., Mansfield, S., Santa Mina, D., Winters-Stone, K. M., ... & Campbell, K. L. (2021). Exercise for individuals with bone metastases: a systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 166, 103433.
- 20.Yoshikawa, R., Fujii, Y., Kashima, R., Saho, W., Harada, R., Makiura, D., ... & Sakai, Y. (2025). Effectiveness of rehabilitation treatment for bone metastasis patients without surgical intervention: A propensity score matching analysis. *Journal of Bone Oncology*, 100703.
- 21.Andreani, L., Ipponi, E., Falcinelli, F., Barderi, S., Vannucci, L., Campo, F. R., ... & Parchi, P. D. (2023, November). Distal femur megaprotheses in orthopedic oncology: evaluation of a standardized post-operative rehabilitation protocol. In *Healthcare* (Vol. 11, No. 22, p. 2984). MDPI.
- 22.Denissen, J. J., van der Geest, I. C., van Hinte, G., Desar, I. M., van der Wees, P. J., & Koenders, N. (2025). Explaining needs for rehabilitation in patients with bone sarcoma and a megaprosthesis: a qualitative, grounded theory study. *Disability and Rehabilitation*, 47(9), 2314-2326.
- 23.Tabacof, L., Delgado, A., Dewil, S., Reis, F., Velar, C. M., Corteline, M. E. D., ... & Brito, C. M. M. (2021). Safety and feasibility of outpatient rehabilitation in patients with secondary bone cancer: a preliminary study. *Rehabilitation Oncology*, 39(3), E42-E50.

- 24.de Sire, A., Lippi, L., Marotta, N., Folli, A., Calafiore, D., Moalli, S., ... & Invernizzi, M. (2023). Impact of physical rehabilitation on bone biomarkers in non-metastatic breast cancer women: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 921.

BÖLÜM 3

FABRY HASTALIĞI: PATO FİZYOLOJİ, RENAL TUTULUM VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARINDAKİ YENİ GELİŞMELER

Ali Veysel KARA¹

¹ Prof. Dr., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi aliveyselkara@hotmail.com <https://orcid.org/0000-0002-7251-046X>

GİRİŞ

Fabry hastalığı (FD), GLA genindeki patojenik varyantlar sonucu lizozomal alfa-galaktozidaz A (α -Gal A) aktivitesinin azalmasıyla gelişen, X'e bağlı kalıtım gösteren lizozomal depo hastalığıdır [1,2]. Enzim eksikliği, başta globotriaosilseramid (Gb3) ve deasil türevi globotriaosilsfingozin (lyso-Gb3) birikimiyle sonuçlanır [3]. Birikim, özellikle vasküler endotel, podosit, tübüler epitel, kardiyomyosit ve nöronal dokularda belirgindir ve multisistemik organ hasarına yol açar [2,4].

Klinik spektrum geniştir: “klasik” erken başlangıçlı fenotip, çocukluk çağından itibaren nöropatik ağrı, hipohidroz, anjiyokeratom, kornea vertisillata gibi bulgularla başlarken; geç başlangıçlı “organ-dominant” formlarda kardiyak veya renal tutulum ön planda olabilir [2,5]. Kadın heterozigotlarda da (X-inaktivasyonu nedeniyle) hafiften ağır fenotipe kadar değişen organ tutulumları görülebilir [6].

Fabry nefropatisi; proteinüri ve ilerleyici kronik böbrek hastalığı ile sonuçlanabilen, hastalığın prognozunu belirleyen temel bileşenlerden biridir [7]. Son yıllarda hem patofizyoloji hem de tedavi alanında (özellikle ikinci nesil ERT, şaparon tedavileri ve gen tedavileri) belirgin ilerlemeler olmuştur [4,8].

PATOFİZYOLOJİ: “DEPO”NUN ÖTESİNDE AKTİF HASTALIK

Fabry hastalığı klasik olarak “pasif substrat birikimi” üzerinden açıklansa da, güncel yaklaşım hastalığın aktif inflamatuvar-fibrotik bir biyolojiye sahip olduğunu vurgular [4,8]. Özellikle lyso-Gb3, yalnızca bir biyobelirteç değil; aynı zamanda hücrel sinyal yollarını etkileyen biyolojik olarak aktif bir lipittir [3,9]. Lyso-Gb3; endotelial disfonksiyon, oksidatif stres ve inflamasyon üzerinden pro-fibrotik sinyalleri artırabilir [4,8].

Renal hücrel hedefler: podosit merkezi rol

Böbrekte en kritik hedeflerden biri podosittir. Fabry nefropatisinde podositlerde Gb3 birikimi, vakuolizasyon ve fonksiyon kaybı; proteinüri gelişimi ve uzun dönem GFR kaybı ile yakından ilişkilidir [10,11]. Bu nedenle “podosit hasarı başladıktan sonra” tam geri dönüş sağlamak zordur; bu gerçek, erken tanı ve erken tedavinin önemini artırır [7,10].

Damar yatağı ve tübülointerstisyel ilerleme

Endotelial birikim ve mikro-vasküler disfonksiyon kronik doku hipoksisine ve tübülointerstisyel fibrozise katkıda bulunur [4,7]. Ayrıca tübüler epitelde depo yükü ve kronik inflamasyon, interstisyel skarlaşmayı hızlandırır [7].

RENAL TUTULUM: KLİNİK SEYİR VE PATOLOJİ

Fabry nefropatisi sıklıkla mikroalbuminüri ile başlar; zamanla proteinüri ve eGFR düşüşü gelişir ve tedavisiz olgularda son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir [7]. Proteinürinin ortaya çıkması, glomerüler bariyer hasarının klinik yansımasıdır ve prognoz açısından kritik bir dönemeçtir [7,10].

Renal biyopsi ve “erken hasar”

Fabry nefropatisinin erken döneminde klinik proteinüri olmaksızın bile podosit depo yükü belirgin olabilir [10]. Bu nedenle bazı merkezlerde, özellikle atipik fenotiplerde veya tanı belirsizliğinde böbrek biyopsisi tanısal ve prognostik değer taşır [7,10].

Önemli klinik ipuçları

- Proteinüride ani artış, hematüri veya AKI gibi beklenmedik bulgular, Fabry’ye eşlik eden ikinci bir glomerüler hastalığı düşündürmelidir (örn. IgA nefropatisi gibi) [12].
- Kadın hastalarda da belirgin renal ilerleme görülebileceği için “kadınlarda hafif seyreder” varsayımı klinikte yanıltıcı olabilir [6].

BİYOBELİRTEÇLER VE TANI: YENİLEŞEN YAKLAŞIM

Tanı; klinik şüphe, α -Gal A aktivitesi (özellikle erkeklerde) ve genetik doğrulama (GLA varyantı) ile konur [2,5]. Kadınlarda enzim düzeyi normal sınırlarda olabileceğinden tanıda genetik test daha kritik rol oynar [2,6].

Lyso-Gb3: biyobelirteç olarak rolü

Lyso-Gb3 düzeyi, özellikle klasik fenotipte sıklıkla yükselir; tanıyı destekler, bazı durumlarda fenotip şiddeti ve tedavi yanıtı hakkında bilgi verebilir [3,9]. Yine de tek başına “hastalık aktivitesi”ni tam yansıtmayabilir; klinik, görüntüleme ve organ fonksiyonları ile birlikte yorumlanmalıdır [4,8].

TEDAVİ: GÜNCEL “SON YENİLİKLER” VE KANITLAR

1) Enzim Replasman Tedavisi (ERT): klasik ERT ve ikinci nesil ERT

ERT, Fabry hastalığında organ hasarını yavaşlatan temel hastalık-modifiye edici tedavidir [7,13]. Ancak klasik ERT’nin sınırlılıkları vardır: kısa yarı ömür, doku penetrasyonunun değişkenliği ve bazı hastalarda anti-ilâç antikorları ile etkinliğin azalabilmesi [13].

Pegunigalsidaz alfa (PRX-102), pegilasyonla daha uzun dolaşım süresi hedefleyen “ikinci nesil” ERT örneğidir [14]. Son yıllarda üç önemli klinik program özellikle dikkat çekmiştir:

- **BALANCE** (Faz 3, randomize): Pegunigalsidaz alfa, agalsidaz beta ile karşılaştırılmış; yıllık eGFR eğimi üzerinden non-inferior/benzer etkinlik çerçevesinde değerlendirilmiştir [15].

- BRIDGE ve BRIGHT (Faz 3, açık etiket/switch ve E4W rejimler): Özellikle tedavi geçişi ve farklı doz aralığı uygulamalarında güvenilirlik ve biyobelirteç/renal parametreler üzerinden veri sunmuştur [14,16].

Bu çalışmalar, ikinci nesil ERT'nin özellikle bazı hasta alt gruplarında (immünojenisite/uyum, infüzyon aralığı, tolerabilite) pratik avantajlar sağlayabileceğini düşündürmektedir [14–16].

2) Farmakolojik şaperon tedavisi: Migalastat (amenable varyantlarda)

Migalastat, belirli “amenable” GLA varyantlarında yanlış katlanmış enzimi stabilize ederek lizozomal aktiviteyi artıran oral bir şaperondur [17]. Oral uygulama, infüzyon ihtiyacını ortadan kaldırması ve immünojenisite profilinin farklı olması nedeniyle klinikte önemlidir [8,17]. Ancak yalnızca “amenable” varyantlarda kullanılabilir; bu nedenle tedavi seçimi genotip-temelli olmalıdır [17].

3) Substrat azaltıcı tedaviler ve yeni moleküller

Substrat azaltıcı tedaviler (SRT) ve diğer yeni molekül sınıfları Fabry’de araştırma alanıdır. Güncel derlemeler, migalastat ve pegunigalsidaz alfa gibi yeni seçeneklerin yanı sıra SRT ve gen tedavisinin gelecekteki rolünü ayrıntılı tartışmaktadır [8,18].

4) Gen tedavisi: AAV tabanlı yaklaşımlar ve klinik veriler

Fabry’de en büyük paradigma değişimi potansiyeli gen tedavilerinde görülmektedir. ST-920 (isaralgagene civalparvovec) gibi AAV temelli yaklaşımlar, tek doz intravenöz uygulama ile karaciğerde α -Gal A üretimini hedefler [19,20]. STAAR çalışması (NCT04046224) bu alandaki ana klinik programlardan biridir [20]. Güncel sunum ve şirket raporları; α -Gal A aktivitesinde artış, lyso-Gb3 düşüşü ve bazı hastalarda klinik parametrelerde iyileşme olabileceğine işaret etmektedir [19–21]. (Bu verilerin bir kısmı kongre/ara rapor niteliğinde olduğundan, uzun dönem doğrulama ve bağımsız yayınlar önemlidir.)

Ayrıca gen tedavisinde AAV dışında lentiviral/ex vivo yaklaşımlar da gündemdedir. Uzun dönem (ör. 5 yıl) takip verisi bildiren yayınlar, bu konseptin “dayanıklılık” (durability) açısından dikkat çekici olabileceğini göstermektedir [22].

5) Renal koruyucu destek tedavisi: RAAS blokajı ve SGLT2 inhibitörleri

Fabry nefropatisinde RAAS blokajı (ACEi/ARB) proteinüri kontrolü ve böbrek koruması açısından temel yaklaşımdır [7].

Son yılların önemli tartışması: SGLT2 inhibitörleri Fabry nefropatisinde ek fayda sağlar mı?

Bu konuda kanıtlar yeni oluşuyor.

- Tek merkezli “gerçek yaşam” vaka serisi: 11 Fabry hastasında dapagliflozin/empagliflozin sonrası uACR’de anlamlı azalma bildirilmiştir (takip ~19 aya kadar) [23].

- Ayrıca Fabry hastalarında SGLT2 inhibitörlerini değerlendiren prospektif randomize bir çalışma kaydı da mevcuttur (NCT05710367) [24].

Bu veriler SGLT2i’nin Fabry’de “mantıklı bir adjuvan” olabileceğini düşündürse de; küçük örneklem, kısa takip ve kontrolsüz tasarım nedeniyle geniş, uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır [23,24].

GERÇEK YAŞAM VERİLERİ: UZUN DÖNEM SONUÇLAR

Fabry hastalığında gerçek yaşam kohortları, tedaviye erişim, organ tutulum paternleri ve uzun dönem eGFR eğimleri gibi parametrelerde önemli bilgi sunar. Örneğin 20 yıllık ulusal merkez deneyimine dayanan retrospektif bir kohort çalışması, klinik sonuçların ve yönetim stratejilerinin zaman içindeki evrimini göstermesi açısından değerlidir [25].

PRATİK “GÜNCEL ALGORİTMA” DÜŞÜNCESİ

Klinik pratikte güncel yaklaşım özetle şu temellere oturur:

1. Tanıyı netleştir: GLA genetiği + erkeklerde enzim + lyso-Gb3 ve organ taraması [2,3,9].
2. Organ evrelemesi yap: renal (uACR/eGFR $\pm$ biyopsi), kardiyak (EKG/EKO/CMR), nörolojik ve diğer sistemler [7,8].
3. Hastalık-modifiye edici tedaviyi erken başlat: uygun hastada ERT (klasik veya ikinci nesil) veya amenable ise migalastat [14–17].
4. Proteinüriyi agresif yönet: RAAS blokajı $\pm$ seçilmiş olguda SGLT2i (kanıt geliyor) [7,23].
5. Gelecek seçenekleri değerlendir: uygun hastalarda klinik araştırmalar ve gen tedavisi programları [19–22,24].

GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Fabry hastalığında “son yenilikler”in ortak hedefi şudur:

- daha iyi doku penetrasyonu/etkinlik,
- daha düşük immünojenisite,
- daha az tedavi yükü (infüzyon sıklığı/yaşam boyu tedavi),
- daha erken ve kişiselleştirilmiş (genotip + biyobelirteç + organ evresi) yönetim

[8,14,18].

Gen tedavilerinin uzun dönem güvenlik ve etkinliği netleşirse, Fabry tedavisinde paradigma değişikliği mümkün olabilir [19–22]. Bunun yanında adjuvan nefroprotektif stratejiler (SGLT2i gibi) “kombinasyon” yaklaşımının bir parçası haline gelebilir [23,24].

KAYNAKLAR

- 1.Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID). New York: McGraw-Hill; 2001. [OBJ]
- 2.Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:30. [OBJ]
- 3.Aerts JMFG, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(8):2812-2817. [OBJ]
- 4.Lenders M, et al. Progress and challenges in the treatment of Fabry disease. [PMC review]. 2025. [OBJ]
- 5.Thompson SE, et al. Fabry disease: insights into pathophysiology and novel therapeutic strategies. Biomedicines. 2025;13(3):624. [OBJ]
- 6.Wilcox WR, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement. Am J Hum Genet. 2008;83(6):730-738. [OBJ]
- 7.Ortiz A, et al. Fabry nephropathy: renal outcomes and treatment considerations. Kidney Int. 2018;93(4):826-841. [OBJ]
- 8.New Drugs Available for Fabry Disease. Kidney Blood Press Res. 2025;50(1):366. [OBJ]
- 9.Rombach SM, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value in Fabry disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(6):1073-1081. [OBJ]
- 10.Najafian B, et al. Accumulation of globotriaosylceramide in podocytes in Fabry nephropathy is associated with progressive podocyte loss. J Am Soc Nephrol. 2020;31:865-875. [OBJ]
- 11.Najafian B, et al. Podocyte loss in Fabry disease. Kidney Int. 2011;79(6):674-681. [OBJ]
- 12.West ML. Fabry nephropathy: a treatable cause of chronic kidney disease; consideration of concurrent glomerular disease. [Review]. 2024. [OBJ]
- 13.Hughes DA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: limitations and optimization. Kidney Int. 2024. [OBJ]
- 14.Germain DP. Pegunigalsidase alfa: a novel pegylated recombinant α -Gal A enzyme—clinical evidence and considerations. Front Genet. 2024;15:1395287. [OBJ]
- 15.Wallace EL, et al. Pegunigalsidase alfa vs agalsidase beta: results from the 2-year randomized phase III BALANCE study. J Med Genet. 2024;61(6):520-528. [OBJ]
- 16.Holida M, et al. Phase III open-label trial evaluating pegunigalsidase alfa every 4 weeks (BRIGHT). J Inherit Metab Dis. 2024. [OBJ]
- 17.Germain DP, et al. A randomized controlled trial of migalastat in Fabry disease. N Engl J Med. 2016;375(6):545-555. [OBJ]

- 18.Jovanovic A, et al. Clinical efficacy and real-world effectiveness of Fabry disease therapies (review). *J Clin Med*. 2025;14(14):5131. [OBJ]
- 19.Liefhebber JMP, et al. Preclinical efficacy/safety and translational aspects of ST-920 and related AAV approaches. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2024. [OBJ]
- 20.ClinicalTrials.gov. Dose-Ranging Study of ST-920 in Adults With Fabry Disease (STAAR) (NCT04046224). [OBJ]
- 21.Sangamo Therapeutics. STAAR updated data / company update (ST-920). 2025. [OBJ]
- 22.Khan A, et al. Lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease: 5-year durable results. *Clin Transl Med*. 2025. [OBJ]
- 23.Tsatsaronis A, Tiong M, Nicholls K, Ruderman I. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce albuminuria in patients with Fabry disease: a real-world case series. *Intern Med J*. 2025 Apr;55(4):617-621. doi:10.1111/imj.16603. [OBJ]
- 24.ClinicalTrials.gov. Effects of SGLT2 inhibitors on heart and kidneys in Fabry disease patients (NCT05710367). [OBJ]
- 25.McCarron EP, et al. Real-world clinical outcomes in adult patients with Fabry disease: 20-year observational cohort. *Lancet Reg Health Eur*. 2025. [OBJ]

BÖLÜM 4

AKCIĞER KANSERİ HASTALARINDA PULMONER REHABİLİTASYON

Selim YALÇIN¹, Merve ASLAN², Turgut KÜLTÜR³

¹ Doç. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Tıbbi Onkoloji BD. Kırıkkale 0000-0003-1970-2849

² Uz. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji BD. Kırıkkale 0009-0001-1868-3079

³ Doç. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD. Kırıkkale 0000-0002-2420-5153

GİRİŞ

Pulmoner rehabilitasyon (PR), bozulmuş akciğer fonksiyonları ile seyreden kronik solunum yolu hastalığı olan kişilerde multidisipliner, hastaya özgü planlanan etkili ve noninvaziv bir müdahaledir. PR hedefleri hastalığın tüm unsurlarının tanınarak egzersiz kapasitesinin, fonksiyonel durumun ve yaşam kalitesinin artırılması, aktif bir yaşam tarzının kolaylaştırılması, olumlu davranış değişikliklerinin sağlanmasıdır. Bu programlar en önemli ve olmazsa olmaz kısmı egzersiz eğitimi olmak üzere solunum kaslarını güçlendirme çalışmaları, beslenme danışmanlığı, psikososyal destek, sigarayı bırakma gibi davranış değişiklikleri ve hasta eğitimi gibi çok yönlü bileşenleri içerir. Günümüzde pulmoner rehabilitasyon, akciğer kanseri hastaları için entegre bakımın temel taşlarından biri haline gelmiştir (2-6).

PULMONER REHABİLİTASYON:

Pulmoner rehabilitasyon (PR) öncesi ayrıntılı öykü alınmalı, semptomlar değerlendirilmeli, fizik muayene yapılmalı gerekli laboratuvar incelemeleri gerçekleştirilmelidir. Günlük yaşam aktiviteleri (GYA) değerlendirmeleri yapılarak temel günlük yaşam aktiviteleri (giysi değiştirme ve banyo yapma gibi), ev işleri, boş zaman aktiviteleri, meslekle ilgili aktiviteler ve cinsel davranışlar saptanmalıdır. Geçmişte ve şu anda sigara içme durumu , herhangi bir bağımlılığının olup olmadığı belirlenmelidir. Hastanın mevcut hastalık durumunu doğru bir şekilde tanıyıp tanıyamadığı, hastanın doktorunun talimatlarını uygulayıp uygulayamayacağını belirliyeceğinden dolayı hastalık farkındalığı saptanmalıdır. Eğitim düzeyi, hastanın verilen talimatları anlayıp anlayamayacağını ve ilgili tedavi öğelerini tamamlamak için tıbbi personel ile işbirliği yapıp yapamayacağını belirleme de fikir verebilir.

Ruhsal durumun değerlendirilmesi için Beck Kaygı Envanteri, Beck Depresyon ölçeği gibi ölçekler önerilmektedir; Egzersiz kapasitesi, nutrisyonel durum, sosyal ve zihinsel kapasite belirlenmelidir. Boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), yağ kütlesi/yağsız kütle oranı ve kas kütlesi de tespit edilmelidir. PR başlangıcında ve sonunda el kavrama gücü ve kuadriseps gücü, iskelet kası performansını göstermek amacıyla ölçülür.

Pulmoner fonksiyon testi tek başına kardiyopulmoner durumu tam yansıtmaz; bu nedenle 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT), merdiven çıkma testi ve Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET) ile birlikte değerlendirilmesi önerilir. Test süresince oksijen satürasyonu ve nabız izlenir, egzersiz sonrası dispne ve bacak yorgunluğu modifiye Borg ölçeği ile değerlendirilir. Özellikle KOAH hastalarında solunum fonksiyonlarının ameliyat öncesi

değerlendirilmesi, opere edilebilirliği belirlemede en önemli faktörlerden biridir. Hastaların solunum fonksiyonları, zorunlu vital kapasite (FVC), 1 saniyedeki zorunlu ekspirasyon hacmi (FEV1), 1 saniyedeki zorunlu ekspirasyon hacminin öngörülen değere oranı (FEV1%) ve 1 saniyedeki zorunlu ekspirasyon hacminin zorunlu vital kapasiteye oranı (FEV1/FVC) dahil olmak üzere spirometri ile test edilir. Bu nedenle ameliyat öncesi FEV 1 ve/veya karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) değerlerinin öngörülenin %80'inden düşük olması durumunda kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) önerilir. Dakikalık ventilasyon/karbondioksit çıkışı (VE / VCO_2) eğiminin, cerrahi komplikasyonların ve mortalitenin bir öngörücüsüdür. Pik oksijen alımının (VO_{2peak}) cerrahi komplikasyonların iyi bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Akciğer rezeksiyonu geçiren hastalarda, daha yüksek VE / VCO_2 eğiminin cerrahi komplikasyonların ve artan mortalitenin bir öngörücüsüdür.

KOAH değerlendirmesinde Vücut kitle indeksi (VKİ), hava yolu obstrüksiyonu (FEV1), dispne skalası (mMRC) ve egzersiz kapasitesine dayanan BODE indeksi önerilmektedir. Ayrıca, spirometri sonuçları, KOAH alevlenme öyküsü, mMRC ve KOAH değerlendirme testini (CAT) içeren KOAH şiddetinin kapsamlı değerlendirmesi (A/B/C/D grubu) sistemi de KOAH değerlendirmesinde faydalıdır.

Ameliyat öncesinde başlanarak, sonrasında da uzun süre devam eden PR uygulamaları önerilmektedir. Ameliyat öncesi PR, kardiyopulmoner fonksiyonu iyileştirmeye, cerrahi komplikasyonları azaltmaya, ameliyat sonrası hastanede kalış süresini kısaltmaya ve tıbbi masrafları düşürmeye yardımcı olabilir. Hastaların, iyi sonuçlar elde etmek için ameliyattan yaklaşık 2 hafta önce (haftada 5 gün) PR yaptırmaları önerilir.

Ameliyat sonrası hastaların ameliyat sonrası erken dönemde derin nefes alma, koşma, yüzmeye, merdiven çıkma gibi uygun nefes alma ve aerobik egzersizleri yapmaları önerilir. Ayrıca, düzenli olarak akciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Egzersiz yoğunluğu hasta uyumunu sağlamak bireysel toleransına göre bireyselleştirilerek, belirli bir yoğunluğa ulaştırılmalıdır. Bu yoğunluk akciğer fonksiyonlarındaki ve solunum semptomlarındaki iyileşmeye bağlı olarak kademeli olarak artırılarak 3-6 ay boyunca korunabilir. Hastaların akciğer fonksiyonlarını daha iyi iyileştirmek için, ameliyat sonrası rehabilitasyon egzersizlerinin ideal olarak yaklaşık 1 yıl sürmesi gerektiği de bildirilmiştir. Pulmoner rehabilitasyon VO_2 max'ta önemli iyileşmeler sağlayarak operasyona uygun hastaların başarılı bir rezeksiyon geçirmesini sağlamaktadır. Bireyselleştirilmiş PR uygulamalarının akciğer kanseri olgularında özellikle cerrahiden önce planlanmasının postoperatif süreci olumlu etkilediği, fonksiyonel kapasiteyi artırdığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini bildirmiştir.

KOAH'lı akciğer kanseri olgularında da pulmoner rehabilitasyon programlarının cerrahi komplikasyonları azalttığı klinik sonuçlar üzerinde olumlu etki yaptığı belirtilmektedir. Zayıf egzersiz kapasitesi (pik oksijen tüketimi <15 mL/kg/dak) pnömonektomi sonrası postoperatif morbidite ve mortalitenin başlıca belirleyicisidir. Etkili pulmoner rehabilitasyon kardiyopulmoner fonksiyonu ve egzersiz toleransını iyileştirebilir ve uzun dönem sağkalımı iyileştirmede pozitif klinik değere sahiptir. Hastane içi pulmoner rehabilitasyon ile PR yapılmayanlara göre postoperatif 1. ayda FEV1'de belirgin iyileşme saptanmıştır Egzersiz eğitiminde üst ekstremiteler ve alt ekstremiteler çalışılabilir. Egzersiz eğitimi, amacına göre dayanıklılık, aralıklı, direnç, solunum kası ve denge eğitimi olarak sınıflandırılır (1-9).

Akciğer kanseri olgularının yaklaşık çoğunluğu küçük hücreli olmayan (KHDAK) akciğer kanseridir. Mümkünse cerrahi rezeksiyon birincil tedavi seçeneğidir. Ancak, cerrahi sonrası rehabilitasyon yöntemleri, süresi ve zamanlaması konusunda literatürde tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Güncel pulmoner rehabilitasyon programlarında yer alan solunum kası kuvvetlendirme egzersizleri, özellikle inspiratuar kaslara odaklanarak solunum fonksiyonunu iyileştirebilir, egzersiz kapasitesini artırabilir ve dispneyi azaltabilir. Postoperatif dönemde uygulanan solunum paterni eğitimi, pozitif basınçlı solunum, direnç egzersizleri ve abdominal kas çalışmaları 1–6 aylık süreçte akciğer fonksiyonu, yaşam kalitesi ve egzersiz toleransına olumlu katkılar sağlamaktadır (8-13).

İnspiratuar kas antrenmanının (IMT) solunum kas gücünü korumadaki etkisi sınırlı olsa da, yüksek riskli hastalarda oksijenasyonu artırabilir. Altı haftalık IMT ve aerobik egzersiz kombinasyonu, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) sonrası solunum kası gücü ve egzersiz kapasitesini geliştirebilmektedir. Bu nedenle, inspiratuar kas kuvvetlendirme antrenmanı postoperatif dispne ve öksürük gibi komplikasyonların önlenmesinde etkili bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Pulmoner rehabilitasyon, KHDAK hastalarında maksimum inspiratuar basınç (MIP) kapasitesini, efor semptomlarını, yaşam kalitesini ve tidal volümü iyileştirmektedir. MIP, özellikle diyafram gibi inspirasyonda görev alan kasların gücünü doğrudan ölçen bir parametre olup, KOAH şiddetiyle ilişkilidir. Diyafram solunumu gibi spesifik teknikler bu kasları güçlendirmek için tasarlanmıştır.

Ayrıca, derin nefes alma, büzülmüş dudak solunumu ve aktif öksürme egzersizleri gibi teknikler, KHDAK hastalarında hava yolu hassasiyetini azaltıcı potansiyele sahiptir (8-13).

Ameliyat sonrası PR; cerrahiden kaynaklanan dispne, egzersiz intoleransı ve yara ağrısını hafifletir, hastalığa bağlı anksiyete ve depresyonu iyileştirir. Kısa veya uzun süreli programlar akciğer fonksiyonu ile yaşam kalitesini artırır. Genellikle 1–2 ay sürmekle birlikte, 20 haftalık protokoller de tanımlanmıştır. Uygulama sıklığı haftada 3–5 gündür.

PR içeriğinde yer alan egzersiz türleri şunlardır:

- **Dayanıklılık eğitimi:** Bisiklet veya yürüyüş temelli; kardiyopulmoner fonksiyonu ve fiziksel aktiviteyi artırır, dispne ve yorgunluğu azaltır. Düşük performanslı hastalarda düşük yoğunluklu veya aralıklı biçimde uygulanabilir.
- **Aralıklı antrenman:** Yüksek yoğunluklu egzersizlerin kısa dinlenme evreleriyle dönüşümlü yapılması; KOAH'lı hastalarda semptom skorlarını azaltır.
- **Direnç/kuvvet antrenmanı:** Tekrarlayan ağır yük kaldırma ile kas gücü ve kütlesini artırır, kemik yoğunluğunu korur, dispneyi azaltır.
- **Üst ekstremité çalışmaları:** Günlük yaşam aktivitelerini destekleyen aerobik veya direnç temelli antrenmanlardır.
- **Esneklik egzersizleri:** Duruş ve göğüs hareketliliğini geliştirerek solunum kapasitesini artırır. Ana kas gruplarına ve eklem hareket açıklığına odaklanılır.
- **İnspiratuar kas eğitimi:** Özellikle zayıflamış solunum kası olanlarda egzersiz kapasitesini artırır, dispneyi iyileştirir. En yaygın yöntem inspiratuar basınç eşiği yüklemesidir (MIP'in $\geq$ %30'u).
- **Nöromüsküler elektriksel stimülasyon:** Kas kasılmalarını tetikleyerek ventilasyon/kardiyak yükü minimal tutar, özellikle ağır fonksiyonel kısıtlılığı olan hastalarda etkilidir.

Tüm egzersizler, FITT prensipleri (sıklık, yoğunluk, süre, tür) doğrultusunda planlanmalıdır. ACSM'ye göre KOAH'lı bireylerde:

- **Sıklık:** Haftada 3–5 gün
- **Yoğunluk:** Tepe güç çıkışının %50–80'i, Borg CR-10'da 4–6, RPE'de 12–14
- **Süre:** Orta–yüksek yoğunlukta 20–60 dakika; tamamlanamazsa kısa düşük yoğunluklu aralıklar eklenebilir
- **Tür:** Yürüyüş, sabit bisiklet, üst vücut el bisikleti gibi aerobik aktiviteler

Hava Yolu Salgı Temizleme Teknikleri

- **Etkili öksürük:** Salgıların gönüllü olarak atılması
- **Postüral drenaj:** Yerçekimi yardımıyla sekresyonların trakeaya taşınması
- **Mekanik titreşim:** Göğüs duvarı titreştirilerek hava yolu sekresyonlarının mobilizasyonu (7)

Bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), DLCO, kardiyopulmoner egzersiz testi (CPET), pulmoner rezeksiyon için iyi öngörücülerdir. Pulmoner rehabilitasyonun kardiyopulmoner fonksiyonu, egzersiz toleransını, anksiyeteyi, depresyonu iyileştirdiği kanıtlanmıştır . Ameliyat öncesi pulmoner rehabilitasyonun FEV1, FVC ve 6 dakikalık yürüme testini (6MWT) iyileştirebileceği belirtilmiştir. Akciğer fonksiyonunun yanı sıra, ameliyat öncesi egzersiz eğitimi sonrasında kardiyak fonksiyonda da bir iyileşme gözlemlendiği de belirtilmiştir. Ayrıca, pulmoner rehabilitasyon sitokin ve inflamasyon faktörlerinin seviyesini düşürebilir. PR'nin egzersiz toleransını iyileştirdiği ve dispne ve yorgunluğa karşı etkili olduğu gösterilmiştir (10-15).

Akciğer kanseri olan hastalarda, egzersiz yeteneğinin ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi daha faydalı olabilir. PR, doğru tanı, terapi, duygusal destek ve eğitim dahil olmak üzere uygulamaların bir kombinasyonunu içerir.

Akciğer kanserinin ilerleyici seyri, hastaların solunum sistemi fonksiyonlarında ciddi bozulmalar yaşamasına neden olabilmektedir. Tümörün akciğer dokusunda yarattığı obstrüksiyon, alveoler gaz değişiminin bozulması, solunum kaslarında zayıflama ve fiziksel aktiviteye bağlı dispne gibi durumlar hastaların günlük yaşam aktivitelerini sınırlı hale getirir. Bunun yanı sıra uygulanan kemoterapötikler, radyoterapi protokolleri ve invaziv cerrahi işlemler sonucunda, sistemik yorgunluk, kas kütlesi kaybı ve egzersiz intoleransı gibi çoklu komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu faktörler, sadece fiziksel değil aynı zamanda duygusal ve bilişsel zorluklarında eşlik etmesine neden olur.

PR'nin en temel gerekçesi, bu çok yönlü klinik tabloya bütüncül bir yanıt verebilmesidir. Solunum kaslarının yeniden eğitimi, oksijen kullanım verimliliğinin artırılması, egzersiz dayanıklılığının güçlendirilmesi ve bireysel terapötik uyumun artırılması PR'nin temel hedeflerindendir. PR'nin hasta merkezli ve kişiye özel olarak planlanmasının tedavi başarısını artırabileceği vurgulanmıştır. Bu sayede standart fiziksel aktivite önerileri yerine, hastanın bireysel klinik özelliklerine göre şekillendirilen rehabilitasyonun önemi ön plana çıkarılmıştır.

Bununla birlikte PR sadece fiziksel iyileşmeye katkı sağlamaz, aynı zamanda hastaların hastalıkla başa çıkma mekanizmasını güçlendirmesine ve psikolojik dayanıklılığının artmasına da neden olur. Literatürdeki çalışmalarda PR'nin depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi semptomlar üzerinde de faydalı olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle PR uygulamaları multidisipliner bir ekiple birlikte yürütülmelidir: solunum terapistleri, fizyoterapistler, psikologlar, beslenme uzmanları ve onkoloji klinik personeli rehabilitasyonun etkinliğini artıran kritik bileşenlerdir(4,8-15).

Cerrahiye hazırlık sürecinde PR uygulamaları, hastaların cerrahiye uygunluğunu artırmada ve postoperatif dönemi iyileştirmede önemli rol oynar. Literatürde PR'nin cerrahi riskleri azaltan, hastanede kalış süresini kısaltan ve komplikasyon gelişmesini önleyen etkilerine sıkça yer verilmektedir. Benzo et al. (2011), yaptığı iki ayrı randomize kontrollü çalışmada, ameliyat öncesinde PR alan hastaların postoperatif komplikasyon oranlarının anlamlı şekilde azaldığını ve hastanede yatış sürelerinin kısaldığını bildirmiştir. Bu bulgular, PR'nin cerrahi öncesi kritik bir müdahale aracı olduğunu göstermektedir (2).

Morano et al. (2013), KOAH gibi solunumsal komorbiditeleri olan hastalarda cerrahi öncesi dört hafta süren pulmoner rehabilitasyonun, cerrahi sonrası pulmoner fonksiyonlarda belirgin iyileşme sağladığını ve solunumla ilişkili morbiditenin azaldığını göstermiştir. Yapılan çalışmada PR uygulanan grupta postoperatif solunum komplikasyonları daha az, hastanede kalış süresi ve göğüs tüpü süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır. PR içeriği genel olarak aerobik egzersizler, solunum teknikler eğitimi, kas grubu bazlı direnç egzersizleri, postüral drenaj teknikleri ve hasta eğitimi gibi bir çok modülü içermektedir (16).

Goldsmith et al. (2021), daha önce cerrahi açıdan “inoperable” olarak değerlendirilen bazı hastaların PR sonrasında cerrahiye uygun hâle geldiklerini bildirmiştir. Bu önemli bulgu, PR'nin sadece semptomatik rahatlama değil aynı zamanda cerrahiye uygunluk açısından da prognostik bir önem taşıdığını ortaya koymaktadır. Özellikle düşük FEV₁ değerine sahip, egzersize toleransı düşük olan hastaların PR ile fiziksel olarak operasyona hazır hâle getirilebilmesi, uygulamanın tıbbi karar süreçlerine doğrudan etki ettiğini göstermektedir. Bu yöntem rezeksiyon oranlarının artmasıyla birlikte akciğer kanseri hastalarının uzun dönem sağkalımını iyileştirmekte yardımcı olur (17).

Ancak literatürde rehabilitasyon süresi ve uygulama protokolü açısından standartlaşma eksiklikleri göze çarpmaktadır. Bu farklılıklar PR'nin cerrahiden önce hangi hasta grubunda ne ölçüde uygulanmasının daha etkili olduğunu belirlemede zorluklara neden olmaktadır. Ayrıca

PR'nin preoperatif stres ve cerrahi korku üzerindeki psikolojik etkilerini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Bu bağlamda, sadece fiziksel değil, psikososyal bileşenler de göz önünde bulundurulmalıdır.

İleri evre akciğer kanseri hastalarında PR'nin ana hedefi; semptom yönetimi, yaşam kalitesinin artırılması ve bağımsızlığın korunmasıdır. PR'nin dispne, kas zayıflığı ve yorgunluk gibi semptomları kontrol etmeye yardımcı olduğu ve psikososyal iyileşmeye katkı sağladığını belirtilmektedir (16). Palyatif bakım döneminde PR'nin nefes darlığı, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi semptomları azalttığını ve psikososyal uyum sürecini desteklemekte faydalı olduğu da ileri sürülmüştür. Bu bağlamda PR, yalnızca fiziksel kapasiteyi artıran bir uygulama değil; aynı zamanda ruhsal rahatlama sağlayan, hastaların yaşamın son döneminde etkili bir destek bulmalarını mümkün kılan terapötik bir bütündür (16).Borghetti et al. (2022), evde uygulanan PR'nin fiziksel dayanıklılığı artırdığını ve hastanın günlük yaşam aktivitelerinde daha bağımsız hâle gelmesini sağladığını vurgulamıştır (18).

SONUÇ

Pulmoner rehabilitasyon, akciğer kanseri hastalarında cerrahiye hazırlıkta, cerrahi sonrası iyileşmede postoperatif komplikasyonları azaltmada, hastane yatış süresinin kısaltılmasında, fonksiyonel kapasitenin artırılmasında ve palyatif destek sağlanmasında çok yönlü faydalar sunan multidisipliner bir müdahaledir.

KAYNAKLAR

1. Fuzhi, Y., Dongfang, T., Wentao, F., Jing, W., Yingting, W., Nianping, M., ... & Xiaoyong, S. (2022). Rapid recovery of postoperative pulmonary function in patients with lung cancer and influencing factors. *Frontiers in Oncology*, 12, 927108.
2. Benzo, R., Wigle, D., Novotny, P., Wetzstein, M., Nichols, F., Shen, R. K., & Deschamps, C. (2011). Preoperative pulmonary rehabilitation before lung cancer resection: results from two randomized studies. *Lung cancer*, 74(3), 441-445.
3. Saito H, Hatakeyama K, Konno H, Matsunaga T, Shimada Y, Minamiya Y. Impact of pulmonary rehabilitation on postoperative complications in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorac Cancer*. 2017;8(5):451–460. doi:10.1111/1759-7714.12471.
4. Divisi, D., Di Francesco, C., Di Leonardo, G., & Crisci, R. (2013). Preoperative pulmonary rehabilitation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 43(2), 293-296.
5. Wang, H., Liu, X., Rice, S. J., & Belani, C. P. (2016). Pulmonary rehabilitation in lung cancer. *PM&R*, 8(10), 990-996
6. Wang, L., Yu, M., Ma, Y., Tian, R., & Wang, X. (2022). Effect of pulmonary rehabilitation on postoperative clinical status in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022(1), 4133237.
7. Mao, X., Hu, F., Peng, J., Zhao, Y., Gu, A., Fang, W., ... & Jiang, L. (2022). Expert consensus on multi-disciplinary treatment, whole-course pulmonary rehabilitation management in patients with lung cancer and chronic obstructive lung disease. *Annals of Palliative Medicine*, 11(5), 1605623-1601623.
8. Hui, X. (2025). Pulmonary Rehabilitation: A Cornerstone in Post-Lung Cancer Surgery Care. *Anna Clin Med Case Rep*, 14(11), 1-4.
9. Perrotta, F., Cennamo, A., Cerqua, F. S., Stefanelli, F., Bianco, A., Musella, S., ... & Meoli, I. (2019). Effects of a high-intensity pulmonary rehabilitation program on the minute ventilation/carbon dioxide output slope during exercise in a cohort of patients with COPD undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 45, e20180132.

- 10.Luo, N., Dai, F., Wang, X., Hu, B., Zhang, L., & Zhao, K. (2024). Pulmonary rehabilitation exercises effectively improve chronic cough after surgery for Non-small cell lung Cancer. *Cancer Control*, 31, 10732748241255824.
- 11.Huang, C. Y., Hsieh, M. S., Hsieh, P. C., Wu, Y. K., Yang, M. C., Huang, S. Y., ... & Lan, C. C. (2024). Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity, health-related quality of life, and cardiopulmonary function in patients with non-small cell lung cancer. *BMC cancer*, 24(1), 211.
- 12.Su, X. E., Hong, W. P., He, H. F., Lin, S., Wu, S. H., Liu, F., & Lin, C. L. (2022). Recent advances in postoperative pulmonary rehabilitation of patients with non-small cell lung cancer. *International Journal of Oncology*, 61(6), 156.
- 13.Chen, Z., Cai, R., Liao, X., Huang, X., Zhao, C., & Chen, M. (2022). The efficacy of pulmonary rehabilitation exercise training on complications and mortality after lung cancer resection: a systematic review and meta-analysis. *Translational Cancer Research*, 11(5), 1321.
- 14.Mao, X., Ni, Y., Niu, Y., & Jiang, L. (2021). The clinical value of pulmonary rehabilitation in reducing postoperative complications and mortality of lung cancer resection: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in surgery*, 8, 685485.
15. Tiep, B., Sun, V., Koczywas, M., Kim, J., Raz, D., Hurria, A., & Hayter, J. (2015). Pulmonary rehabilitation and palliative care for the lung cancer patient. *Journal of Hospice & Palliative Nursing*, 17(5), 462-468.
- 16.Morano, M. T., Araújo, A. S., Nascimento, F. B., da Silva, G. F., Mesquita, R., Pinto, J. S., ... & Pereira, E. D. (2013). Preoperative pulmonary rehabilitation versus chest physical therapy in patients undergoing lung cancer resection: a pilot randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(1), 53-58.
17. Goldsmith, I., Chesterfield-Thomas, G., & Toghiani, H. (2021). Pre-treatment optimization with pulmonary rehabilitation in lung cancer: making the inoperable patients operable. *EClinicalMedicine*, 31.
18. Borghetti, P., Branz, J., Volpi, G., Pancera, S., Buraschi, R., Bianchi, L. N. C., ... & ASST Spedali Civili of Brescia Lung Unit. (2022). Home-based pulmonary rehabilitation in patients undergoing (chemo) radiation therapy for unresectable lung cancer: a prospective explorative study. *La radiologia medica*, 127(12), 1322-1332.

BÖLÜM 5

GİTELMAN SENDROMU: GENETİK VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR, KLİNİK SEYİR VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ali Veysel KARA¹

¹ Prof. Dr., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi aliveyselkara@hotmail.com <https://orcid.org/0000-0002-7251-046X>

Giriş

Gitelman sendromu (GS), distal kıvrımlı tübülde (distal convoluted tubule, DCT) bulunan tiyazid-duyarlı sodyum-klor kotransporterini (NCC) kodlayan SLC12A3 genindeki inaktive edici mutasyonlar sonucu gelişen, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir tuz kaybettirici tübülopatidir [1,2]. Hastalık hipokalemik metabolik alkaloz, hipomagnezemi, hipokalsiüri, sekonder hiperreninemik hiperaldosteronizm ve genellikle normal veya düşük arteriyel kan basıncı ile karakterizedir [3].

Gitelman sendromu uzun süre Bartter sendromunun hafif bir varyantı olarak değerlendirilmiş olsa da, genetik ve fizyopatolojik çalışmalar hastalığın özgün bir klinik antite olduğunu net biçimde ortaya koymuştur [4].

Moleküler ve Genetik Temel

SLC12A3 geni, distal kıvrımlı tübülde NaCl geri Emiliminden sorumlu olan NCC'yi kodlar. NCC, filtre edilen sodyum klorun yaklaşık %5–7'sinin geri Emiliminden sorumludur. NCC fonksiyon kaybı, renal sodyum ve klor kaybına yol açarak kronik hafif ekstraselüler volüm kontraksiyonu oluşturur [1,5].

Bugüne kadar SLC12A3 geninde 500'den fazla patojenik varyant tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar missense, nonsense, splice-site mutasyonlar ve küçük delesyonları içerir. Klinik şiddet ile genetik mutasyon tipi arasında net bir ilişki kurmak zor olmakla birlikte, trunkasyon mutasyonlarının daha belirgin elektrolit bozuklukları ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [6].

Patofizyoloji

NCC fonksiyonunun kaybı, distal tübülde sodyum-klor geri Emilimini azaltır ve hafif fakat kronik volüm kaybına yol açar. Bu durum renin–anjiyotensin–aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna neden olur. Artmış aldosteron düzeyleri, toplayıcı kanalda epitelyal sodyum kanalı (ENaC) üzerinden sodyum geri Emilimini artırırken potasyum ve hidrojen iyonu sekresyonunu artırır. Sonuç olarak hipokalemik metabolik alkaloz gelişir [3,7].

Hipomagnezemi

Hipomagnezemi, Gitelman sendromunun en ayırt edici biyokimyasal bulgusudur. Distal kıvrımlı tübülde magnezyum geri Emilimi esas olarak TRPM6 kanalı aracılığıyla gerçekleşir. NCC fonksiyon kaybı hücre içi klor konsantrasyonunu değiştirerek TRPM6 ekspresyonunu baskılar ve renal magnezyum kaybına yol açar [8].

Kronik hipomagnezemi; kas krampları, paresteziler, tetani, yorgunluk ve kardiyak iletim bozukluklarının başlıca nedenidir [9].

Hipokalsiüri

Gitelman sendromunda idrarla kalsiyum atılımı düşüktür. Bu durum, volüm kontraksiyonuna bağlı olarak proksimal tübülde kalsiyum geri emiliminin artması ve sodyum–kalsiyum değiştirici aktivitesinin artmasıyla açıklanır. Bu fizyopatoloji, kronik tiyazid kullanımına benzer bir tablo oluşturur ve Bartter sendromundan ayırt edilmesinde önemli bir ipucudur [10].

Klinik Bulgular

Gitelman sendromu çoğunlukla geç çocukluk, adölesan dönem veya erişkin yaşta tanı alır. En sık görülen semptomlar kronik yorgunluk, kas güçsüzlüğü, kas krampları, paresteziler, baş dönmesi ve tuz isteğidir [7].

Hipokalemi ve hipomagnezemiye bağlı olarak QT uzaması ve ventriküler aritmiler gelişebilir. Bu nedenle özellikle semptomatik hastalarda kardiyak izlem önemlidir [9]. Kan basıncı genellikle normal ya da düşüktür ve hipertansiyon nadirdir.

Uzun süreli hipomagnezemiye bağlı olarak ileri yaşlarda kondrokalsinoz gelişebileceği bildirilmiştir [11].

Tanı

Tanı, tipik biyokimyasal bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konur:

- Hipokalemi
- Metabolik alkaloz
- Hipomagnezemi
- Düşük idrar kalsiyum atılımı
- Yüksek plazma renin ve aldosteron düzeyleri

Ayırıcı tanıda Bartter sendromu, kusmaya bağlı alkaloz ve gizli diüretik kullanımı mutlaka dışlanmalıdır. SLC12A3 geninde patojenik mutasyonun gösterilmesi tanıyı kesinleştirir ve aile taramasına olanak sağlar [4,12].

Tedavi

Gitelman sendromunun tedavisi yaşam boyu sürer ve esas olarak destekleyicidir. Tedavinin temel amacı elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi ve semptomların kontrol altına alınmasıdır.

Elektrolit Replasmanı

Oral potasyum ve magnezyum replasmanı tedavinin temelini oluşturur. Magnezyum replasmanı gastrointestinal yan etkiler nedeniyle sıklıkla zor tolere edilir. Magnezyum sitrat veya laktat gibi organik tuzlar daha iyi tolere edilebilir [13].

Farmakolojik Tedavi

Amilorid veya spironolakton gibi potasyum tutucu ajanlar distal sodyum geri emilimini azaltarak potasyum kaybını sınırlayabilir. Amilorid, hormonal yan etkilerinin az olması nedeniyle sıklıkla tercih edilir [12].

Bartter sendromunun aksine, prostaglandin aşırı üretimi belirgin olmadığından nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar genellikle önerilmez.

Prognoz ve Uzun Dönem İzlem

Gitelman sendromunda böbrek fonksiyonları genellikle korunur ve kronik böbrek hastalığı nadirdir. Ancak kronik elektrolit bozuklukları yaşam kalitesini belirgin biçimde düşürebilir ve kardiyovasküler risk oluşturabilir [13].

Güncel literatür, Gitelman sendromunun izole bir elektrolit bozukluğundan öte, uzun dönem izlem gerektiren kronik bir hastalık spektrumunda değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet.* 1996;12(1):24–30.
2. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Q J Med.* 1966;35(139):481–498.
3. Knoers NVAM, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:22.
4. Seyberth HW. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. *Nat Rev Nephrol.* 2008;4(10):560–567.
5. Ellison DH, Loffing J. Thiazide effects and adverse effects: insights from molecular genetics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(10):1553–1565.
6. Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N, et al. Transcriptional and functional analysis of SLC12A3 mutations. *Hum Mutat.* 2007;28(12):1178–1188.
7. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB. Gitelman's and Bartter's syndromes: from gene to clinic. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13(5):527–534.
8. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: pathophysiology and management. *Kidney Int.* 2017;92(2):431–444.
9. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Am J Med.* 1992;93(4):390–398.
10. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, et al. Use of calcium excretion values to distinguish Bartter and Gitelman syndromes. *Kidney Int.* 1992;41(5):1211–1216.
11. Bettinelli A, Tosetto C, Colussi G, et al. Clinical and genetic heterogeneity of Gitelman syndrome. *Kidney Int.* 2013;84(3):545–554.
12. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):468–475.
13. Indriolo A, Bianchetti MG, Bettinelli A. Long-term outcome of inherited salt-losing tubulopathies. *Kidney Int Rep.* 2021;6(3):684–692.