



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİP 2 DİYABETLİLERDE ORTALAMA TROMBOSİT
HACMI (MPV), KIRMIZI HÜCRE DAĞILIM GENİŞLİĞİ
(RDW) VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) İLE
MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Selman ATAĞUR
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mesut ÖZKAYA**

EYLÜL-2015

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİP 2 DİYABETLİLERDE ORTALAMA TROMBOSİT
HACMI (MPV), KIRMIZI HÜCRE DAĞILIM GENİŞLİĞİ
(RDW), VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) İLE
MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Selman ATAĞUR
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mesut ÖZKAYA**

EYLÜL-2015

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tip 2 Diyabetlilerde Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (RDW) ve Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki

Dr. Selman ATAĞUR

28.09.2015

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Levent BÜBEYLİ

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Mesut ÖZKAYA

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT

2. Prof. Dr. Mesut ÖZKAYA

3. Doç. Dr. Kamile GÜL

4. Prof. Dr. Abdurrahman KADAYIFCI

5. Prof. Dr. Mehmet YILMAZ

I.ÖNSÖZ

Eğitimim süresince ve tez çalışmamda desteğini esirgemeyen hekimlik sanatının inceliğini ve klinik deneyimlerini benimle paylaşan değerli tez hocam Prof. Dr. Mesut ÖZKAYA'ya, İç hastalıkları anabilimdalı başkanlığı süresince asistanlarına abi kardeş ilişkisi içinde yaklaşan Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT'a, İç hastalıkları anabilim dalındaki çok değerli hocalarıma, 4 yıllık eğitim hayatım boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, asistanlık hayatım boyunca maddi ve manevi anlamda desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Muhammet Bilici'ye, ben nöbetteyken gözyaşlarını içine akıtan sevgili eşime ve hayatımın anlamı kızım Elif'e sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGE VE KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Diyabetes Mellitus (DM).....	2
2.1.1 Epidemiyolojisi.....	2
2.1.2 Etiyopatogenezi.....	3
2.1.3 Tanı Kriterleri.....	4
2.1.4 Sınıflaması.....	5
2.1.4.1. Tip 1 DM.....	7
2.1.4.2 Tip 2 DM.....	7
2.1.4.3 Gestasyonel DM	8
2.1.5 Diyabet tarama kriterleri.....	8
2.1.6 Diyabetes Mellitus komplikasyonları.....	10
2.1.6.1. Mikrovasküler komplikasyonlar.....	10
2.1.6.1.1 Diyabetik nöropati.....	10
2.1.6.1.2 Diyabetik Nefropati.....	11
2.1.6.1.2.a Diyabetik Nefropatinin Evreleri.....	11
2.1.6.1.3 Diyabetik Retinopati.....	12
2.1.6.2. Makrovasküler komplikasyonlar.....	13
2.1.7 Diyabetes Mellitus'un akut metabolik komplikasyonları.....	14
2.1.7.1 Diyabetik ketoasidoz.....	14
2.1.7.2 Hiperosmolar non-ketotik koma.....	14
2.1.7.3 Hipoglisemi.....	14

2.1.7.4 Laktik asidoz koması.....	14
2.1.8 Glikolize hemoglobin (HbA1C).....	15
2.1.9 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV).....	15
2.1.10.Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO).....	16
2.1.11 Kırmızı Hücre Dağılımı (RDW).....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1 Değerlendirme ve İzlem Sırasında Kullanılan Parametreler.....	19
3.2 İstatiksel Yöntemler.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	31
7. KAYNAKLAR.....	32
8. EKLER.....	41

III. ÖZET

Tip 2 Diyabetlilerde Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (RDW) ve Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki

Dr. Selman ATAUR
Uzmanlık tezi, İç Hastalıkları A.D
Tez danışmanı: Dr. Mesut ÖZKAYA
Eylül 2015, 50 Sayfa

GİRİŞ: Diyabetes Mellitus (DM) vücuttaki insülin salgısının eksikliği ve/veya direnci ile oluşan kan şekeri düzeyinde yükseklik ile ortaya çıkan, multiorgan tutulumu gözlenen ve mikro/makro komplikasyonlar ile karakterize kompleks bir sendromdur. Hastalığın tedavi ve komplikasyonlarının süreci gerek toplum gerekse birey için büyük bir maddi ve manevi sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

AMAÇ: Bizim bu çalışmamızdaki amacımız kan şekeri düzeyinin kontrolü ile kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), trombosit sayısı, Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), ortalama trombosit hacmi (MPV) arasındaki ilişkiyi belirlemek ve ek olarak diyabetik hastalarda ortaya çıkan mikrovasküler komplikasyon riskini önceden gösterebilecek birer belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını göstermektir. Erken dönemde tanınıp önlem alınan komplikasyonlar sayesinde hastaların yaşam süresinde ve kalitesinde ciddi katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 60 adet sağlıklı birey ile 60 adet diyabet tanısı almış hasta alındı. Retrospektif olarak dosya taraması yapıldı ve hemoglobin, MPV, RDW, glikolizillenmiş hemoglobin (HbA1c), nötrofil ve lenfosit sayıları, mikrovasküler komplikasyonlar (nöropati, retinopati, nefropati) gibi bilgileri toplandı. Diyabet tanısı almış hastalar da kendi içinde HbA1c düzeyine göre değerlendirildi.

BULGULAR: Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyon ile RDW, MPV NLO arasındaki ilişkiyi incelediğimiz bu çalışmada RDW, MPV ve NLO ile nefropati arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırası ile $p: 0.008$, $p: 0.014$ ve $p: 0.017$). Retinopati ile RDW ve MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken (sırası ile $p: 0.036$ ve $p: 0.019$) NLO da ise anlamlı fark saptanmadı ($p: 0.129$). Nöropati ile RDW ve NLO arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (sırası ile $p: 0.001$ ve $p: 0.045$) MPV’de ise anlamlı fark saptanmadı ($p: 0.157$).

SONUÇ: Bu çalışmamızda hastalardan genel olarak rutin kontrollerde bakılan hemogram gibi basit bir laboratuvar testinin içinde bulunan RDW, MPV, NLO’nun diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar arasında ilişkiyi göstermesi açısından maliyet-etkin parametreler olduğunu göstermiş olduk. RDW, MPV ve NLO’nun diyabet hastalarının takibinde ve mikrovasküler komplikasyon riskinin tahmin edilmesinde etkinliğinin değerlendirilmesi için daha büyük çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelim: Diyabetes Mellitus, MPV, RDW, NLO

III.ABSTRACT

The Relationship between Microvascular Complications in Type 2 Diabetes with Mean Platelet Volume (MPV), Red Blood Cell Distribution Width (RDW), Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)

Dr. Selman Atakur

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor: Dr. Mesut Özkaya

October 2015 50 pages.

INTRODUCTION: Diabetes Mellitus (DM) is a complex syndrome caused by lack of insulin secretion and/or insulin resistance and emerges with high blood glucose levels, along with multiorgan involvement and characterized by micro/macro complications. Treatment process and complications of the disease are huge financial and moral problems for society as well as individuals.

OBJECTIVE: Our aim in this study is to determine relationship between regulation of blood glucose levels with red cell distribution width (RDW), platelet count, neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) and mean platelet volume (MPV), also to find these as useful markers that predict microvascular complications or not. We think early precautions in complications will contribute patients survival and life quality.

MATERIALS and METHODS: In this study, MPV, RDW, glycosylated hemoglobin (HbA1c), neutrophil and lymphocyte counts, microvascular complications (neuropathy, retinopathy and nephropathy) of 60 patients diagnosed as diabetes and 60 healthy individuals have been evaluated retrospectively. Patients with diabetes have been evaluated according to their HbA1c levels.

RESULTS: In this study, we evaluate relationship between microvascular complications with RDW, MPV, NLR. There was statistically significant difference between nephropathy with RDW, MPV, and NLR (respectively p : 0.008, p : 0.014 and p : 0.017). There was statistically significant difference between retinopathy with RDW and MPV (respectively p : 0.036 and p : 0.019), no statistically difference with NLR (p : 0.129). Within neuropathy, there was statistically significant difference between neuropathy with RDW and NLR (respectively p : 0.001 and p : 0.045), no relationship with MPV (p : 0.157).

CONCLUSION: We evaluated relationship between microvascular complications with RDW, MPV, NLR; that we can simply determine by hemogram from patients admitted to hospital. These parameters are beneficial and cost-effective markers that we established. However, it will be beneficial to examine whether RDW, MPV and NLR have a role or not in more clinical trials and with more DM patients while following them.

Keywords: Diabetes mellitus, MPV, RDW, NLR

V. SİMGE VE KISALTMALAR

DM	: Diyabetes Mellitus
RDW	: Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
DN	: Diyabetik Nefropati
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
TEMĐ	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
HbA1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin
DR	: Diyabetik Retinopati
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
IDDM	: İnsüline Bağımlı Diyabetes mellitus
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
LADA	: Latent Otoimmün Diyabetli Erişkin
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
MVK	: Makrovasküler Komplikasyonlar
IFCC	: Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği
IAA	: İnsüline Karşı Antikor
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı

ICA : Adacık Hücresi Antikoru

HT : Hipertansiyon

PAH :Periferik Arter Hastalığı

NO : Nitrik Oksit



VI. TABLO LİSTESİ

Tablo-1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	5
Tablo-2. Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflaması.....	6
Tablo-3. Asemptomatik Hastalarda Diyabet Tarama Kriterleri.....	9
Tablo-4. Sağlıklı kontrol ile Diyabetli hastaların cinsiyet dağılımı.....	21
Tablo-5. Sağlıklı kontrol ve Diyabetli hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuar Parametreleri.....	22
Tablo-6. Yaşın etkisi arındırıldıktan sonraki RDW diyabet arasındaki ilişki.....	22
Tablo-7. Yaşın etkisi arındırıldıktan sonraki MPV ile Diyabet arasındaki ilişki.....	23
Tablo-8. Yaşın etkisi arındırıldıktan sonraki NLO ile Diyabet arasındaki ilişki.....	23
Tablo-9. Diyabetli hastalarda nefropati dağılımı.....	23
Tablo-10. Diyabetli hastalarda retinopati dağılımı.....	24
Tablo-11. Diyabetli hastalarda nöropati dağılımı.....	24
Tablo-12. Nefropati ile RDW, MPV, NLO ilişkisi.....	25
Tablo-13. Retinopati ile RDW, MPV, NLO ilişkisi.....	25
Tablo-14. Nöropati ile RDW, MPV, NLO ilişkisi.....	26

.

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil.1: Tip 2 Diyabetes Mellitus'un patogenezi.....	4
---	---



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) endojen insülinin tam ya da kısmi eksikliği veya periferde insülin direncinin sebep olduğu karbonhidrat yağ ve protein metabolizma bozukluğu ile seyreden, hızlanmış aterosklerozun olduğu uygun takip ve tedavi edilmediği takdirde poliüri, polidipsi, polifaji bulguları ile klinik olarak seyreden bir sendromdur (1).

Diyabette iyi bir kan şekeri regülasyonu tedavinin ana unsurudur. Kontrol altına alınamayan plazma glukozuna bağlı olarak akut ve kronik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Diyabet ve diyabet komplikasyonları; reaktif oksijen, nonenzimatik glikolizasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarı ve mikro hasar ile ilişkilidir. Sonuç olarak diyabet kronik inflamatuvar bir süreçtir.

Son yıllarda yapılan koroner arter hastalığı ile ilgili çalışmalarda, hem inflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası oluşan lenfopeniyi yansıtan bir endeks kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfositin oranı ile elde edilen bu endeks çalışmalarda diğer inflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış ve inflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (2).

Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) eritrositlerin hacim farklılığının kantitatif ölçüsüdür ve tam kan sayımında yer alan rutin parametrelerdendir. RDW'nin kronik inflamasyon belirteçlerden biri olabileceği düşünülmektedir. Diyabet kronik inflamatuvar bir süreçtir ve bu inflamatuvar sürecin diyabetik komplikasyonların gelişiminde de rol oynadığı bilinmektedir.

Diyabetik hastalarda trombosit fonksiyon ve morfolojisinin değiştiği, trombosit aktivitesinin arttığı rapor edilmiştir. Trombosit hiperaktivitesi prostosiklin üretiminde azalma ve/veya tromboksan sentezinde artışa eşlik eder. Ortalama trombosit hacmi (MPV) de trombosit fonksiyon ve aktivitesinin bir belirtecidir.

Biz bu çalışmamızda basit hemogram tetkiklerinde bakılabilen RDW, Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), MPV ile erken dönemde mikrovasküler komplikasyonların glisemik kontrolle ilişkisini belirleyebilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes mellitus

DM, önemli bir sağlık sorunu olup hemen tüm dünyada benzer özellikler gösterir. Prevalanstaki varyasyonlar, belirli popülasyondaki genetik ve kültürel özelliklere bağlıdır. DM, karbonhidrat metabolizmasında bir dizi bozuklukların olduğu ve hiperglisemi ile seyreden bir sendromdur. Bu sendrom da insülinin rolü önemlidir. Yeterli miktarda insülin etkisi olmayınca kandaki glikoz hücre içine giremez ve kan şekeri normal sınırlarının üstüne çıkar. Hastalık hiperglisemi, glikozüri, poliüri, polifaji daha ağır vakalarda ketonemi, ketonüri, asidoz ve koma ile karakterizedir (3).

Diyabetli hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birçok değişiklik oluşmaktadır. Ani gelişen komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Kronik komplikasyonlar ise uzun vadede gelişen küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH), diyabetik nefropati (DN) ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi, erken evrede iyi glikoz regülasyonu ile engellenebilir (4, 5).

2.1.1 Epidemiyolojisi

Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Tüm yaş grupları içinde dünya genelinde 2000 yılındaki diyabet prevalansı % 2,8 iken 2030 yılına gelindiğinde bu oranın % 4.4 olacağı, diyabetli birey sayısının ise 141 milyondan 438 milyona yükseleceği öngörülmektedir (6). Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır (7). DM birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar içerisinde ön sıralarda yer almaktadır. Üstelik DM'ye ölüm raporları içerisinde yer verilemediğinden mortaliteye etkisi olduğundan daha az hesaplanmaktadır (8). Şu anda Tip 1 ve tip 2 diyabet, dünyada küresel olarak en yaygın görülen bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir (9).

Türkiye'de popülasyona dayalı ilk geniş çaplı diyabet taraması 1997–1998 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP-1) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ülkemizdeki yetişkinlerdeki diyabet prevalansı %

7.2 olarak bulunmuştur. Bu oranın % 30'luk kısmı ise tarama sırasında yeni tanı alan diyabet hastalarından oluşmaktadır (10).

TURDEP-1 çalışmasından yaklaşık 12 yıl sonra çok merkezli 20 yaş ve üzerinde 26499 kişinin katıldığı çalışmanın sonuçlarına göre diyabet prevalansı bir önceki çalışmaya göre % 90 artarak % 13.7 yükseldiği görülmüştür. Obezitenin ise % 44 arttığı görülmüştür. TURDEP-2 çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az % 10'u diyabetlidir. TURDEP-1'de ise % 10'nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı. Bu sonuç diyabetin görülme yaşının 5 yaş daha erken başladığını göstermekle beraber diyabetin ülkemiz için ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

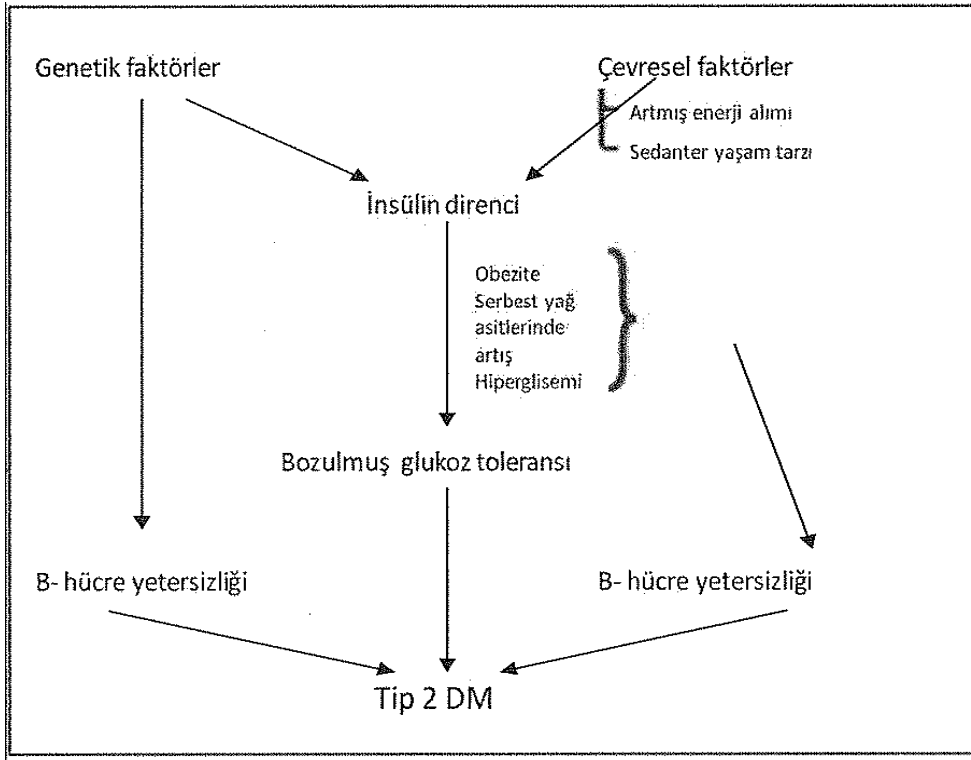
2.1.2 Etiyopatogenezi

DM'nin tüm tiplerinde temel özellik hiperglisemi olmakla birlikte, hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizma farklıdır. Tip 1 DM patogenezinde pankreas beta hücrelerini harap eden genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin olduğu ileri sürülmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireyler doğumda normal beta hücre kitlesine sahipken, gelişen otoimmün yıkıma sekonder olarak beta hücrelerini aylar, yıllar içinde kaybetmeye başlarlar. Bu otoimmün sürecin infeksiyöz veya çevresel bir stimulus ile tetiklendiği ve beta hücresine spesifik bir molekül ile devam ettirildiği düşünülmektedir. Sonrasında beta hücre kitlesi azalmaya başlar ve normal glukoz toleransı devam ettirilmekle birlikte insülin sekresyonu progresif olarak bozulur.

Tip 2 diyabette üç patofizyolojik anormallik ön plandadır: bunlardan birincisi insülin sekresyonunda bozulma, ikincisi periferik insülin direnci ve bir diğeri ise aşırı hepatik glukoz üretimidir (Şekil-1). Tip 2 diyabette obezite sık görülmektedir; obezite şekli ise visseral veya santral tipte olmaktadır. Obeziteyle ilişkili insülin direnci, tip 2 diyabette genetik olarak belirlenen insülin direncini artırır. Adipositler insülin sekresyonu, insülin etkisi, vücut ağırlığı gibi süreçleri ayarlayan bazı biyolojik ürünleri sekrete ederler ve insülin direnci gelişimine katkıda bulunabilirler. İnsülin direnci, kompanseuar hiperinsülinemi ilerledikçe, pankreas adacıkları hiperinsülinemik durumu sürdüremezler. Sonrasında postprandiyal glukoz düzeyinde yükselme ile karakterize bozulmuş glukoz toleransı gelişir. İnsülin sekresyonunda artan azalma ve hepatik

glukoz üretiminde artış, açlık hiperglisemisi ile birlikte aşikâr diyabete yol açar ve en sonunda beta hücre yetersizliği ortaya çıkar (11).

Bugün Tip 2 diyabette primer fizyopatolojinin insülin rezistansı ve bunun sonucunda gelişen beta hücrelerinin yorgunluğu mu, yoksa beta hücrelerinin insülin salgılama kapasitesini belli bir evreden sonra artırmamasını engelleyen genetik kökenli bir bozukluk mu olduğu konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Fakat çevre faktörlerinin değiştirilmesi, fizik aktivitenin artırılıp az da olsa kilo verilmesinin tip 2 diyabet gelişimini engellediği, en azından daha ileri yaşlara ertelediği gösterilmiştir (12).



Şekil-1. Tip 2 Diabetes Mellitus'un patogenezi (13).

2.1.3 Tanı Kriterleri

DM, kronik ve progresif seyirli bir hastalık olup, tedavisi ömür boyu sürdüğü için, tanının doğruluğundan emin olmak gerekmektedir.

DM tanısının konabilmesi için bir veya daha fazla ölçümde plazma açlık kan şekeri düzeyinin ≥ 126 mg/dL olarak bulunması ve/veya oral glikoz tolerans testinde 2. saatte bakılan tokluk plazma şeker seviyesinin ≥ 200 mg/dL olarak bulunması gerekmektedir. Anormal düzeyde saptanan kan şekeri değerinin bir kez daha kontrol edilmesi gereklidir. Açlık kan şekeri düzeyinin 100-125 mg/dL arasında olması

‘Bozulmuş Açlık Glikozu’ (BAG= impaired fasting glikoz= İFG) olarak adlandırılır. Oral glikoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat tokluk kan şekeri düzeyinin ≥ 140 mg/dL ve 200 mg/dL arasında saptanması ise ‘Bozulmuş Glikoz Toleransı’ (BGT= impaired glikoz tolerans= İGT) olarak tanımlanır. Tablo-1’de Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından 2015’te güncellenen kılavuzunda DM tanı kriterleri görülmektedir.

Tablo-1 Diyabetes Mellitus için tanı kriterleri

1. Diyabet semptomları ile birlikte rastgele plazma glukoz konsantrasyonu ≥ 200 mg/dl. Rastgele kelimesi, günün en son alınan yemeği göz önüne alınmadan günün herhangi bir zamanı olarak tanımlanmıştır. Diyabetin klasik semptomları olarak poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı anlaşılmalıdır.
Veya
2. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl. Açlık en az 8 saat süren gıda alımının olmadığı süreyi belirtmektedir.
Veya
3. OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl. Test Dünya Sağlık Örgütünün belirttiği gibi 3 günlük yeterli karbonhidrat alımından sonra açlık durumunda, su içinde çözündürülmüş 75 gr glukoz eşdeğeri kullanılarak yapılmalıdır.
Veya
4. HbA1C $\geq \%6.5$ (≥ 48 mmol/mol)

2.1.4 Sınıflaması

1985 yılında WHO tarafından insuline bağımlı DM ve insülininden bağımsız DM olmak üzere iki ana gruptan oluşan ve daha sonra genişletilen sınıflama, diyabetin etyolojisinin ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla sürekli yenilenmektedir.

Tablo-2’de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (17).

Tablo-2 Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflaması (17)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2,ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • Beta adrenerejik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • Alfaİnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • "Stiff-man" sendromu • Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. İnfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.	

2.1.4.1 Tip 1 DM

İnsüline bağımlı Diyabetes mellitus (IDDM), Tip I DM veya juvenil başlangıçlı diyabet olarak da ifade edilen bu diyabet formu, tüm diyabetlilerin %5-10' unu oluşturur. Her yaşta görülebilirse de genellikle 30 yaşın altında ortaya çıkar ve hastaların çoğu normal veya düşük kiloludur. Pankreas beta hücrelerinin hücresel kaynaklı otoimmün hasarı sonucunda gelişir (14). Beta hücresinin otoimmün tahribine ilişkin belirteçler; adacık hücresi antikoru (ICA), insüline karşı antikor (IAA), glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor (Anti-GAD), tirozin fosfotaza karşı antikor (IA-2, IA-2B) sayılabilir. Daha nadir olarak görülen idiyopatik formunda ise sebep otoimmüniteye bağlı olmayıp, β hücre hasarının sebebi tam olarak bilinmemektedir. Bu hastaların kan insülin düzeyleri düşüktür ve insülin direnci bulunmaz (15).

2.1.4.2 Tip 2 DM

Tip 2 diyabet insülin direncinin ve insülin salınım bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Tüm diyabetik hastaların büyük bir çoğunluğunu yaklaşık olarak % 90'nını oluşturur. Bu hastaların geneline bakacak olursak; ileri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisinde berberinde eşlik ettiği görülür. Bu hastalarda tanı yıllarca gecikebilir, diyabetin klinik semptomları ortaya çıkana kadar geçen zaman yılları bulacak kadar uzun olmaktadır. Genellikle sinsi başlangıçlıdır ve hastaların çoğunda başlangıçta semptom yoktur. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar. Hastalar erken dönemde görülen şikayetlerden ziyade retinopati, nefropati, nöropati ve kalp hastalığı gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar hastayı hekime ilk kez getirebilir ve çoğunlukla bu hastalara ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar ortaya çıkmıştır.

Tip 2 DM etiyolojisinde güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Hastalığın oluşumunda birden fazla anormal gen polimorfizmi rol oynamaktadır Ailede genetik yoğunluk arttıkça sonraki nesillerde diyabet görülme riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda kendini gösterir.

Son yıllarda Tip 2 DM patogenezi ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğu insülin direnci ve buna neden olan dokuların (karaciğer, kas, yağ) rolleri, bozulmuş insülin sekresyonu ve genetik faktörler üzerine dikkat çekmektedir. Genetik faktörler

Tip 2 DM oluşumunda büyük bir oranda etkilidir. Ancak oluşum mekanizması karmaşıktır ve tam olarak neden ortaya konulamamıştır (16).

2.1.4.3 Gestasyonel DM

GDM ilk defa gebelik sırasında tanı konan herhangi bir derecede glukoz intoleransıdır. GDM genellikle hamileliğin insülin antagonist hormonların pik yaptığı 2. ve 3. trimesterinde görülür. GDM'nin araştırılması amacıyla geleneksel olarak iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Günümüzde 'iki aşamalı' tanı yaklaşımının yanı sıra 'tek aşamalı' tanı yaklaşımı da giderek yaygınlaşmaktadır. Günümüzde hala GDM tanısında iki aşamalı test yerine, tek aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır.

Gebeliğin 24-28. haftalarında rastgele bir zamanda 75 g glukoz ile yapılan test sonucunda 0. Saat, 1. Saat ve 2. Saat kan şekeri ölçümü yapılır ve en az bir patolojik değer çıkması anlamlı kabul edilir. Açlık kan şekeri ≥ 92 , 1. Saat ≥ 180 ve 2. Saat ≥ 153 üzerinde ise GDM tanısı konur (17).

2.1.5 Diyabet tarama kriterleri

Tip 1 DM'de rutin tarama için endikasyon yoktur. Ancak çeşitli toplumlarda araştırma amaçlı aile taramaları (tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır.

Klasik diyabet semptom ve bulguları (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme vb.) mevcut ise tanı amaçlı kan glukoz ölçümü yapılmalıdır. Diyabeti akut veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf, ailesinde tip 1 diyabet olan kişiler erişkin yaşta da olsalar tip 1 diyabet bakımından araştırılmalıdır (16).

Tip 2 DM'de ise tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır. 40 yaşından itibaren BKİ ≥ 25 kg/m² olan tüm bireylerin açlık kan glukoz düzeyi ölçülmelidir. Diyabet riski yüksek bireyler aşağıda verilmiştir (Tablo-3).

Açlık plazma glukozu <100 mg/dL ise normal açlık glukozu; 100–125 mg/dL bozulmuş açlık glukozu; açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL ise diyabetes mellitus olarak kabul edilir.

75 gr OGTT: 2. saat plazma glukozu <140 mg/dL ise normal ; 140–199 mg/dL ise bozulmuş glukoz toleransı; ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) ise DM'dir. Diyabet açısından yüksek risk taşıyanların tarama kriterleri aşağıda Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3 Asemptomatik Hastalarda Diyabet Tarama Kriterleri

Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
İri bebek doğuran veya daha önce gestasyonel diyabet (GMD) tanısı almış kadınlar
Hipertansif bireyler (kan basıncı: KB $\geq$ 140/90 mmHg)
Dislipidemikler (HDL-kolesterol $\leq$ 35 mg/dl veya trigliserid $\geq$ 250 mg/dl)
Daha önce Bozulmuş açık glukozu (IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) saptanan bireyler
Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
İnsülin direnci ile ilgili hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
Düşük doğum tartılı doğan kişiler
Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış hastalar
Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler

2.1.6 Diyabetes Mellitus komplikasyonları

DM'nin komplikasyonları akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Akut (metabolik) komplikasyonları; Diabetik Ketoasidoz, hiperozmolar non-ketotik koma, laktik asidoz ve hipoglisemidir. Kronik (dejeneratif) komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler olarak sınıflandırılmaktadır .

DM'nin komplikasyonları toplum ve birey için çok büyük maliyetlere neden olmaktadır. Kronik komplikasyonlar yaşam kalitesini azaltan, diyabetlinin yaşamına önemli sınırlamalar getiren problemlerdir (17, 18).

2.1.6.1 Mikrovasküler komplikasyonları

2.1.6.1.1 Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropati yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve diyabetik hastaların yaşam kalitesini azaltan önemli bir komplikasyondur. Diyabetik nöropati prevalansı %10-90 arasında değişen oranlarda, insidansı ise yılda yaklaşık %2 olarak bildirilmektedir (19, 20). Önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir ve non-travmatik amputasyonların % 50-75' inden sorumludur.

Nöropati farklı klinik sendromlar şeklinde görülebilir veya birden fazla nöropati tipi aynı hastada görülebilir.

1. Simetrik periferik nöropati: En sık görülen nöropati türüdür. Metabolik bozukluğa bağlı Schwann hücre hasarı sebebiyle görülür. En sık bulgu alt ekstremitte tendon reflekslerinin kaybıdır.

2. Kraniyal sinir tutulumu: En sık 3. kraniyal sinir sonra 4, 5 ve 6. kraniyal sinirler tutulur. 3. kraniyal sinir tutulumunda pupil refleksi korunur ve böylece kraniyal anevrizmadan ayrılır.

3. Mononöritis: Mononöritis multipleks, amyotropi (uyluk kas siniri tutulumu) olabilir.

4. Radiküler nöropati: Sensöryal bir nöropatidir.

5. Otonom nöropati: Postüral hipotansiyon, istirahat taşikardisi, gastroparezi, gece diyaresi, kabızlık, impotans, atonik mesane olabilir. Simetrik polinöropatinin metabolik,

asimetrik mononöropatilerin mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyle olduğuna inanılmaktadır (21).

2.1.6.1.2 Diyabetik Nefropati

ABD’ de son dönem böbrek yetmezliği tanısını almış hastaların % 40’ ında etiyolojik neden diyabetik nefropatidir (22). Tip 1 DM’de %30-35, Tip 2 DM’de ise % 15-20 oranında nefropati gelişir (23). Hastaların % 35’i son dönem böbrek hastalığı geliştirerek diyaliz ve renal transplantasyon gerektirirler. Tip 1 DM’u olanlarda proteinürisi olanların 40 yıl sonra sağ kalma olasılıkları % 10 iken, olmayanlarda bu olasılık % 70’dir. Makroproteinürisi olan Diyabetik hastaların % 50’si 10 yıllık izlemde ölürken, olmayanlarda ölüm oranı % 2’dir (24).

Diyabetik nefropatide glomeruler kapillerlerin bazal membranları kalınlaşır. Glomeruler damarları çevreleyen mezengium genişler, glomeruler damarların içine doğru ilerler. Böylece afferent ve efferent glomeruler arterler skleroze olur. Bu durum glomeruloskleroz olarak adlandırılır. Çoğunlukla diffüz olmakla birlikte, vakaların yarısında nodüler skleroz gelişir. Kimmelstiel-Wilson nodülleri adı verilen bu komponent, diyabet için patognomoniktir (22).

2.1.6.1.2.a Diyabetik Nefropatinin Evreleri

Diyabetik Nefropati (DN)’nin 5 evresi bulunmaktadır. Her evrede Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) progresif olarak azalmakta ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Aşağıda her evrenin özelliklerinden bahsedilmiştir.

Evre 0: Yüksek riskli grup (DM, hipertansiyon [HT], aile öyküsü).

Evre I (Hiperfiltrasyon): $GFR \geq 90$ ml/dk/1.73 m². GFR normal değerinin %20-40’ı oranında artmıştır. Böbrek ve glomerüller büyüktür. İnsülin tedavisi ile kesin düzelebilir.

Evre II (Sessiz dönem): GFR 60-89 ml/dk/1.73 m². Normoalbuminürik dönem de denir. Glomerül bazal membranında kalınlaşma ve mezangial matrikste artış vardır. GFR hiperfiltrasyon evresine göre azalmakla birlikte normalin üzerindedir.

Evre III (Gizli nefropati): GFR 30-59 ml/dk/1.73 m². Glomerül filtrasyonunda azalma ile karakterizedir. İdrarda albümin miktarı 30-300 mg/gün dür. Tanı konan hastaların çoğu bu dönemdedir.

Evre IV (Aşık proteinüri): GFR 15-29 ml/dk/1.73 m². 300 mg/gün üzeri albuminüri ve 500 mg/gün üzeri proteinüri vardır. GFR her yıl yaklaşık 10-12 ml/dk azalmaya başlar. Hastaların çoğu hipertansiftir.

Evre V (Son dönem böbrek yetmezliği): GFR <15 ml/dk/1.73 m². Belirgin glomerüloskleroz vardır. Tansiyon yüksektir. Bu dönemde hastaların renal replasman tedavisi ihtiyacı olur (25).

2.1.6.1.3 Diyabetik Retinopati

Gelişmiş ülkelerde, 20–74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, edinsel görme kaybının en önemli nedenidir. Tip 1 DM'ta 5 yıldan önce diyabetik retinopati (DR) gelişimi beklenmez (% 8'den az); 5-10 yılda % 27 iken, 10 yılın üstünde % 71-90; 20 yılın üstünde % 95 ve 30 yılı aşınca hemen hepsinde diyabetik retinopati izlenir. Tip 2 DM'ta hastalığın tam olarak başlangıç tarihi bilinmemekle birlikte olguların 11–13 yılda % 23'ü, 16–20 yıldan sonra % 60'ı DR ve % 5 oranında proliferatif DR bulguları gösterir (26).

Kötü kan şekeri kontrolü, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir. Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir

1. Non proliferatif (background) retinopati: Mikroanevrizmalar, nokta ve mum alevi kanamaları, retinal ven dilatasyonu, sert (yağ ve protein içeren sıvı sızması) ve yumuşak (mikroenfarkt) eksüdalar görülür. Tip 2 Diyabet hastalarında görme bozukluğunun en sık nedenidir.

2. Proliferatif retinopati: Neovaskülarizasyon ve fibroz doku oluşumu, vitreus içine kanama ve retina dekolmanı olana kadar görme normaldir. Tip 1 Diyabet hastalarında 7-10 yılda gelişir. Tedavi lazer fotokoagülasyondur. DR tanısında floresan anjiyografi en hassas yöntemdir. Medikal tedavi kan glukozunun kontrolü ile kısıtlıdır. Hipertansiyon varsa agresif olarak tedavi edilmelidir. Retinal fotokoagülasyon en çok uygulanan tedavi yöntemidir.

2.1.6.2 Makrovasküler komplikasyonlar

DM ateroskleroz için ciddi bir risk faktörüdür. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları esas olarak ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak meydana gelirler. Tip 2 diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar, mortalite ve morbiditenin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Tip 2 Diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar (MVK) ölümlerin % 80 gibi büyük bir oran teşkil etmektedir ve bunların da % 60 koroner arter hastalığındandır.

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları 3 ana patoloji başlığı altında incelenmektedir:

- 1) Diyabetik kalp hastalığı
- 2) Periferik arter hastalığı
- 3) Serebrovasküler hastalık

Diyabette koroner arter hastalığı birden çok damar hastalığı şeklinde olup, distal damarların tutulumu daha fazladır. Diyabetiklerde miyokart enfarktüsü genellikle komplikasyonlu seyreder, kalp yetmezliği çok siktir. Ayrıca, kan glukozunun kontrolünü bozarak, ketotik ve nonketotik hiperosmolar komaların da öncüsü olabilir. Diyabetli hastalarda akut koroner sendroma eşlik eden belirti ve bulgular hafif veya atipik olabilir. Bunun olası nedeni, zemindeki otonom ve duysal nöropatilerdir. Bu nedenle, diyabetli hastalarda sessiz miyokart iskemisi ve miyokart enfarktüsü sıklığı yüksektir (27). Diyabetik miyokardiyopati; valvüler, hipertansif, konjenital bir kalp hastalığı olmaksızın, ani olarak görülen kalp yetmezliğinin nedeni olabilir.

Periferik arter hastalığı; diyabetiklerde bacak ve ayak amputasyonları 5 kat daha fazladır. Diz altındaki ufak ve orta çaplı damar lezyonları, mikrovasküler hastalık ve nöropati ile birlikte gangren oluşumu kolaylaştırır. Diyabetik hastalarda normal popülasyondan farklı olarak, periferik vasküler hastalık çoğunlukla distal alt ekstremitelerde dolaşımını etkilemektedir (28).

Diyabete eşlik eden hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklar, inme için ilave risk oluşturmaktadır. Bu faktörler hastada olmasa dahi, diyabet iskemik nörolojik olaylar açısından bağımsız bir prediktördür. Framingham ve Honolulu Heart çalışmalarının her ikisinde de diyabetin, diğer kardiyovasküler risk faktörleri çıkarıldıktan sonra inme riski açısından 2 kat artışa neden olduğu bulunmuştur (29, 30).

2.1.7. Diyabetes Mellitus'un akut metabolik komplikasyonları

2.1.7.1 Diyabetik ketoasidoz (DKA);

Karaciğerde, yetersiz insülin ve karşıt hormonların aşırı salınımı nedeniyle keton cisimlerinin yapımının ve bunun sonucunda plazmada keton cisimleri konsantrasyonunun artması durumudur. Özellikle Tip 1 diyabetli hastalarda, araya giren bir enfeksiyon, insülin dozunun uygunsuz olarak azaltılması veya insülin enjeksiyonunun atlanması sonucunda ortaya çıkar. DKA'da plazma glikozu 200 mg/dl'den 1000 mg/dl'ye kadar değişir. Arteriyal pH 7.25 den azdır, serum bikarbonat konsantrasyonu 15 mEq/L'nin altındadır ve serum ya da idrarda keton cisimcikleri saptanır (31).

2.1.7.2 Hiperosmolar non-ketotik koma (HONK);

Ketoasidoz olmaksızın, aşırı hiperglisemi, plazma hiperosmolaritesi, dehidratasyon ile karakterize bir sendromdur. Kan glukoz düzeyinin >600 mg/dL'den yüksek olmasıdır (32).

2.1.7.3 Hipoglisemi;

Kan glikoz yoğunluğunun 70 mg/dl altında olmasına hipoglisemi denir. İnsülinle veya oral antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilen bütün diyabetik hastalarda hipoglisemi gelişme ihtimali vardır. Hipogliseminin ciddi sonuçları beynin etkilenmesiyle ilişkilidir (33).

2.1.7.4 Laktik asidoz koması;

Kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur. Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen, dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi; laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder.

2.1.8 Glikolize Hemoglobin (HbA1c)

HbA1c günümüzde, diyabetik hastalarda, glisemik kontrolün göstergesi olarak en fazla kullanılan testtir ve aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir.

Normal yetişkin hemoglobini, %97 hemoglobin A (HbA1), ~ %2.5 HbA2 ve ~%0.5 HbF'den oluşur. Hemoglobin de diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikasyona uğrar. HbA1'in β -zincirinin N-terminal (valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı [- (1-deoksifruktozil) hemoglobin] Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği (IFCC) tarafından HbA1c olarak tanımlanmıştır (21). HbA1c kandaki ana glikozile hemoglobindir ve HbA1 'in ~ %80'ni oluşturur. HbA1 ise, normal yetişkin hemoglobinin (HbA1) karbohidrat (sadece glukoz değil) bağlanmış şekilleridir ve HbA1a, HbA1b, HbA1c'nin toplamından oluşur (34).

Kanın glikozillenmiş hemoglobin değerinin kan glukozunun kısa süreli değişimlerinden etkilenmediği ve kanın alınmasından önceki yaklaşık 4-6 haftalık bir sürenin ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda HbA1c değerinin yükselmesi ile eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığı, eritrosit deformabilitesi ve ömrünün azaldığı, lökosit adhezyonunun azaldığı, damar hastalıkları için risk faktörleri olarak bilinen kanın kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile kan basıncı değerlerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca HbA1c düzeyi yüksek olan diyabetiklerde retinopati, kapiller bazal membranlarda kalınlaşma görüldüğü de bildirilmiştir (34).

2.1.9 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda primer rol oynayan, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4 μ m çapında özelleşmiş kan hücreleridir.

Trombosit volüm parametreleri, ekstra maliyet oluşturmada otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilirler. MPV, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir göstergesidir. Trombosit hacmi ateroskleroz ile birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, son dönem böbrek yetmezliği ve obezite gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında artar (35, 36).

Trombositlerdeki bazı değişikliklerin mikrovasküler hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu ve diyabetin erken döneminde meydana geldiği kabul edilir.

Diyabetik hastalarda görülen aterosklerozisin hızlanmasında endotelyal disfonksiyon, bozulmuş fibrinolizis ve tromboza eğilimin artması, artmış trombosit aktivasyonu-agregasyonu gibi birkaç faktör rol oynar. Trombosit aktivitesi ve agregasyon potensiyalı trombogenez ve atherogenezde esas olaydır ve bu MPV ile kolayca tahmin edilebilir (37, 38). Trombosit volümü trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir belirteçidir ve klinik hematoloji analizleri ile MPV olarak ölçülür (38).

Diyabetes mellitusda MPV'nin normal popülasyona göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüksekliğin Diyabetteki bozulmuş hemostaz ve pretrombotik duruma sebep olan faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Ortalama trombosit hacminin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan trombosit faktör 4, β -tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Trombosit disfonksiyonu Diyabetin erken evrelerinde vasküler patoloji meydana gelmeden başlar. Bir çalışmada streptozosin ile indüklenen Diyabetik farelerde endotelyal hasardan önce trombosit aktivasyonunun ve TXA₂-B₂ üretiminin arttığı rapor edilmiştir (39).

Trombositlerdeki bu değişikliklerin mikrovasküler hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu ve Diyabetin erken döneminde meydana geldiği kabul edilir. Tip 2 Diyabetik hastalardan özellikle mikrovasküler hastalığı olanlardan elde edilen trombositlerde ADP ye cevap olarak agregasyonun sağlıklı kişilere göre daha fazla olduğu görülmüştür (40).

2.1.10. Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO)

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artışa ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (41-44).

NLO günümüzde, sistemik inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kabul edilmektedir (2, 37). Ayrıca son zamanlarda sistemik İnflamasyonun engellenerek beyin hasarının azaltılması bir tedavi yöntemi olarak gündeme gelmektedir. Yapılan çalışmalarda bazı hastalıklarda (koroner arter hastalıkları, inme, derin ven trombozu) nötrofil sayısındaki artışın trombüs oluşumunda artışla ve iskemik hasarın daha yaygın olmasıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (38).

2.1.11 Kırmızı Hücre Dağılımı (RDW)

RDW esas olarak MCV'deki standart sapmayı ya da değişkenlik katsayısını gösterir. Bir diğer deyişle eritrositlerdeki hacim değişikliklerinin (anizositoz) kantitatif ölçümüdür. Tam kan sayımı sırasından rutin olarak çalışılmaktadır. Normal RDW aralığı % 11-16 arasındadır. Yükseldiği durumlarda anizositoz söz konusudur. Demir eksikliği anemisinde MCV düşük, RDW yüksektir (düzensiz mikrositoz). Talasemi taşıyıcılığında ise, MCV düşük, RDW normaldir (düzenli mikrositoz). Eritrosit fragmentasyonunda, eritrosit aglütinasyonunda (ör. Soğuk aglütinin hastalığı) ve dimorfik hücre popülasyonlarının bulunduğu durumlarda (ör. Kan tranfüzyonları almış ya da demir tedavisine başlanmış bir mikrositik anemi olgusu) RDW yüksek bulunur.

Kronik inflamasyon ve nörohumoral aktivasyona bağlı inefektif eritropoezis sonucunda da RDW yüksekliği görülmektedir. İnflamasyon esnasında inflamatuvar sitokinler eritrosit maturasyonunu süprese etmekte ve dolaşıma juvenil eritrosit girişine neden olarak eritrosit heterojenitesinin artmasına yol açmaktadır.

Diyabet hastalarında kronik hiperglisemiye bağlı inflamasyon eritrosit oluşumunu, eritrositlerin yarı ömrünü ve deformasyonunu etkileyebilir, anizositoza sebep olup RDW seviyesini yükseltir. İnflamasyon ayrıca gerek demir metabolizmasına etki ederek gerekse eritrosit stimule edici faktörlerin yapımını azaltarak RDW artışına ve buna bağlı olarak eritrosit yaşam süresini kısaltmaktadır.

Artmış kardiyovasküler ölüm riskine ek olarak yüksek RDW seviyeleri herhangi bir nedene bağlı ölüm riskini de arttırmaktadır. Bunlara kansere bağlı ölümler veya kronik alt solunum yolu hastalıklarına bağlı ölümler de dahildir. Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Anketi'ne sonuçlarına göre; RDW yüksekliği olan hastalar yüksekliğine göre 5 bölüme ayrılmış. Birinci beşte birlik bölümüyle karşılaştırıldığında RDW'nin artmasıyla 2. , 3. , 4. ve 5. beş'te birlik bölümlerindeki tüm nedenlere bağlı ölümdaki (30 gün, 1 yıl ve 5 yıl içindeki ölümlerde) risk oranları sırasıyla 1.1, 1.2, 1.4, 2.1 kat artmış bulunmuştur. RDW' deki her yüzde 1'lik artış ile, tüm nedenlere bağlı ölüm oranı yüzde 1 artmaktadır (45).

Yukarıda da belirtildiği gibi gerek kardiyovasküler mortalite açısından artmış ölüm oranı gerekse diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile yüksek RDW seviyelerinin arasındaki fizyolojik mekanizma; oksidatif stres, inflamasyon, diğer

Çalışmalarda indirekt olarak gösterilmesine rağmen esas mekanizma tam olarak bilinmemektedir (46).

Diyabette kronik inflamatuvar bir süreç mevcut olup ve bu inflamatuvar sürecin diyabetik komplikasyonların gelişiminde de rol oynadığı bilinmektedir. Biz bu çalışmamızda takipte olan diyabet hastalarının rutin hemogram sonucunda var olan RDW, MPV, NLO nun değerlendirilmesi ile hastada var olan muhtemel komplikasyonları önceden belirlemeyi ve bu sayede diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarında kullanılabilirliğini ortaya koymayı amaçlamaktayız.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Aralık 2012-Aralık 2014 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi. 18-65 yaşları arasında 60 tane oral antidiyabetik kullanan Tip 2 DM'si olan hasta ile herhangi bir nedenle endokrinoloji poliklinigine başvuran ama bilinen bir hastalığı olmayan 60 kişinin retrospektif olarak dosyalarının taranması planlandı. Çalışmaya kronik farklı bir hastalığı olanlar (koroner arter hastalığı, hematolojik malignitesi, ciddi karaciğer hastalığı , ciddi böbrek yetmezliği olan) insülin kullanan ve sigara içen DM hastalar dahil edilmedi. Hastalardan ve sağlıklı kişilerden alınmış olan kan tahlillerindeki HbA1c verileri ile tam kan sayımındaki MPV, RDW, NLO ve trombosit sayıları her iki grup için de formlara kaydedildi. Elde edilen veriler SPSS 18.0 istatistiksel veri programı ile değerlendirildi.

3.1. Değerlendirme ve İzlem Sırasında Kullanılan Parametreler

Retrospektif tarama olarak yapılan çalışmamızda hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, Hemoglobin, RDW, MPV, HbA1c, Nötrofil sayıları, Lenfosit sayıları, Ortalama trombosit sayıları, serum kreatinin, tam idrar tetkiği (TİT), 24 saatlik idrarda mikro total protein (MTP), elektromyografi (EMG), göz dibi muayenesi sonuçları toplandı. Diyabetik hastalarda glisemik kontrol ve mikrovasküler komplikasyon (nefropati, retinopati ve nöropati) varlığı dosyalarından değerlendirildi.

Fundoskopik muayenesinde bulguları değerlendirildi. En az iki mikroanevrizma ve/veya retinal hemoraji ve /veya retinal hasar bulguları ve lazer fotokoagülasyon retinopati olarak tanımlandı.

Nefropati varlığı 24 saatlik idrarda MTP miktarı; dosyasında 24 saatlik idrarda MTP olmayanlarda spot idrarda en az 1 (+) proteinüri varlığı ile değerlendirildi (lökositüri gibi yalancı pozitiflik oluşturabilecek nedenler dışlandı). 24 saatlik idrarda MTP miktarı >300 mg olan hastalar diyabetik nefropati olarak değerlendirildi.

Nöropati tanısı hastanın klinik bulgular ve EMG sonuçlarına göre değerlendirildi. Nöropati için değerlendirilen diyabetik hastalarda nöropatinin diyabet dışı nedenleri (alkol, üremik vb.) dışlandı.

3.2 İstatiksel Yöntemler

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip olan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılıma sahip olmayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki kare testi ile sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler ise korelasyon analizi ile test edildi. Lojistik regresyon analizi düzeltilmiş Rölatif Riskleri (RR) ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Verilerin özetlenmesinde sayı, yüzde, ortalama±standart sapma kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Aralık 2012-Aralık 2014 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran 60 tane oral antidiyabetik kullanan Tip 2 DM'i olan hasta ile herhangi bir nedenle endokrinoloji polikliniğine başvuran ama bilinen bir hastalığı olmayan 60 kişinin retrospektif olarak dosyalarının taraması yapılarak istatistiksel analizi yapıldı.

Diyabetli hastalarımızın ve sağlıklı kontrol grubundaki kişilerin 53'ü (%44) erkek, 67'si (%56) kadındı. Sağlıklı kontrol grubunun ise 24'ü (%40) erkek, 36'sı (%60) kadındı. Diyabet grubunun 29'u (%48.3) erkek, 31'i (%51.7) kadındı. Bu haliyle cinsiyet yönünden istatistiksel olarak bireyler normal dağılım göstermekteydi (Tablo-4).

Tablo-4 : Sağlıklı kontrol ile Diyabetli hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sağlıklı	Diyabet	Toplam
Erkek	24 (%40)	29 (%48)	53 (%44)
Kadın	36 (%60)	31 (%52)	67 (%56)
Toplam	60	60	120

Hastalarımızın yaş ortalaması 53.6 ± 7.8 yıl idi. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise 43.6 ± 12.4 idi. Sağlıklı kontrol grubu ile diyabet grubunda hemoglobin ve trombosit değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (her biri için $p > 0.05$). İki grup arasında RDW, MPV ve NLO düzeyleri arasında ise anlamlı farkın olduğu görüldü (her biri için $p < 0.05$) (Tablo-5).

Tablo-5 : Sağlıklı kontrol ve Diyabetli hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuar Parametreleri

	Gruplar	N	Ortalama	Standart Sapma	<i>p</i>
Yaş	Sağlıklı	60	43.68	12.44	0.001
	Diyabet	60	53.65	7.84	
HbA1c	Sağlıklı	60	5.44	0.37	0.001
	Diyabet	60	7.75	1.12	
Hemoglobin	Sağlıklı	60	14.15	1.44	0.348
	Diyabet	60	13.93	1.04	
Trombosit	Sağlıklı	60	273100	64049	0.422
	Diyabet	60	264785	47944	
RDW	Sağlıklı	60	13.44	0.67	0.001
	Diyabet	60	14.28	1.05	
MCV	Sağlıklı	60	83.73	2.16	0.001
	Diyabet	60	86.34	2.36	
NLO	Sağlıklı	60	1.37	0.32	0.001
	Diyabet	60	1.75	0.40	
MPV	Sağlıklı	60	10.28	0.85	0.001
	Diyabet	60	12.59	0.97	

Sağlıklı kontrol grubunda yaş ile RDW arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon gözlemlendi ($r=0.372$, $p=0.003$). Bunu göz önünde bulundurup yaşın etkisini gidererek hasta ve kontrol grubunda lojistik regresyon modelini uygulayarak RDW, MPV ve NLO düzeylerindeki artışın diyabete yansımaları hesaplandı. Yaşın etkisini arındırdıktan sonra RDW'deki her 1 birimlik artış hastalık riskini 2.107 kat arttırmaktadır ($RR=2.107$, $p=0.003$) (Tablo-6).

Tablo-6 : Yaşın etkisi arındırıldıktan sonraki RDW diyabet arasındaki ilişki

	<i>p</i>	Rölatif Risk		
			En düşük	En yüksek
Yaş	0,000	1.085	1.038	1.135
RDW	0,003	2.107	1.283	3.461

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda lojistik regresyon modelini MPV ve yaş için uygulayıp diyabete yansması hesaplandı. Yaşın etkisini arındırdıktan sonra MPV'deki her 1 birimlik artış hastalık riskini 1.630 kat arttırmaktadır (RR=1.630, $p=0.001$) (Tablo-7).

Tablo-7: Yaşın etkisi arındırıldıktan sonraki MPV ile Diyabet arasındaki ilişki

	<i>p</i>	Rölatif Risk		
			En düşük	En yüksek
Yaş	0.000	1.091	1.042	1.143
MPV	0.000	1.630	1.293	2.056

Aynı şekilde logistik regresyon modelini NLO ve yaş için de uyguladık ve yaşın etkisini arındırdıktan sonra NLO'daki her 1 birimlik artış hastalık riskini 15.235 kat arttırdığını saptadık (RR=15.235, $p=0.001$) (Tablo-8)

Tablo-8 : Yaşın etkisi arındırıldıktan sonraki NLO ile Diyabet arasındaki ilişki

	<i>p</i>	Rölatif Risk		
			En düşük	En yüksek
Yaş	0,001	1,086	1.036	1,137
NLO	0,000	15.23	3.63	63.89

Diyabetik hastalar, glisemik kontrol açısından HbA1c düzeylerine göre 2 gruba ayrıldı (İyi glisemik kontrol HbA1c<7, Yetersiz glisemik kontrol HbA1c>7). Diyabetli hastaların 19'unda (%31.7) nefropati vardı. HbA1c <7 grubunda nefropatisi olan 3 (%13.6) HbA1c >7 grubunda ise 16 (%42.1) hasta vardı (Tablo-9).

Tablo-9 : Diyabetli hastalarda nefropati dağılımı

Gruplar	HbA1c <7	HbA1c >7	Toplam	<i>p</i>
Nefropati yok	19 (%86.4)	22 (%57.9)	41 (%68.3)	0.022
Nefropati var	3 (%13.6)	16 (%42.1)	19 (%31.7)	
Toplam	22 (%100)	38 (%100)	60 (%100)	

Diyabetli hastaların 13 'ünde (%21.7) retinopati vardı. HbA1c <7 grubunda 3 hastada (%13.6) retinopati, HbA1c>7 grubunda ise 10 hastada (%26.3) retinopati vardı (Tablo-10)

Tablo-10: Diyabetli hastalarda retinopati dağılımı.

Gruplar	HbA1c <7	HbA1c >7	Toplam	<i>p</i>
Retinopati yok	19 (%86.4)	28 (%73.7)	47 (%78.3)	0.251
Retinopati var	3 (%13.6)	10 (%26.3)	13 (%21.7)	
Toplam	22 (%100)	38 (%100)	60 (%100)	

Diyabetli hastaların 16 'sında nöropati vardı. HbA1c<7 grubunda nöropatili hasta yoktu. HbA1c<7 grubunda ise 16 hastada (%42.1) nöropati vardı (Tablo-11).

Tablo-11: Diyabetli hastalarda nöropati dağılımı

Gruplar	HbA1c <7	HbA1c >7	Toplam	<i>p</i>
Nöropati yok	22 (%100)	22 (%58)	44 (%73)	0.001
Nöropati var	0 (%0)	16 (%42)	16 (%27)	
Toplam	22 (%100)	38 (%100)	60 (%100)	

Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyon ile RDW, MPV ve NLO arasındaki ilişki olup olmadığı her bir komplikasyon grubu için ayrı ayrı incelendi. Nefropati ile RDW, MPV ve NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var saptandı (sırası ile p : 0.008, p : 0.014 ve p : 0.017) (Tablo-12).

Tablo-12: Nefropati ile RDW, MPV, NLO ilişkisi

	Nefropati	N	Ortalama	Standart Sapma	<i>p</i>
RDW	yok	41	13.93	0.99	0.008
	var	19	14.70	1.03	
MPV	yok	41	10.07	0.83	0.014
	var	19	12.37	1.03	
NLO	yok	41	1.68	0.35	0.017
	var	19	1.90	0.47	

Diğer mikrovasküler komplikasyonlardan retinopati ile RDW, MPV ve NLO arasındaki ilişki incelendi. Retinopati ile RDW ve MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (sırası ile p : 0.036 ve p : 0.019), NLO’da ise anlamlı fark saptanmadı (p : 0.129) (Tablo-13).

Tablo-13: Retinopati ile RDW, MPV, NLO ilişkisi

	Retinopati	N	Ortalama	Standart Sapma	<i>p</i>
RDW	yok	47	14.10	1.04	0.036
	var	13	14.43	1.10	
MPV	yok	47	10.68	0.75	0.019
	var	13	11.26	1.02	
NLO	yok	47	1.70	0.37	0.129
	var	13	1.93	0.47	

Son olarak diyabetik nöropati ile RDW, MPV ve NLO arasındaki ilişki de değerlendirildi. Nöropati ile RDW ve NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (sırası ile p : 0.001 ve p : 0.045) MPV’de ise anlamlı fark saptanmadı (p : 0.157) (Tablo-14).

Tablo-14: Nöropati ile RDW, MPV, NLO ilişkisi

	Nöropati	N	Ortalama	Standart Sapma	<i>p</i>
RDW	yok	44	13.89	0.99	0.001
	var	16	14.95	0.81	
MPV	yok	44	10.43	0.95	0.157
	var	16	11.46	1.16	
NLO	yok	46	1.68	0.35	0.045
	var	16	1.94	0.49	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ile RDW, MPV ve NLO arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Baktığımız bu parametreler içinden RDW'nin her üç komplikasyonla anlamlı ilişkisi olduğu saptandı. MPV'deki bu anlamlılık nefropatide ve retinopatide gözlemlenirken nöropatide böyle bir anlamlı farkın olmadığı gözlemlendi. NLO'da ile nefropatide ve nöropatide arasında ise anlamlı fark varken retinopatide bu farkın olmadığı görüldü.

Diyabetes mellitus, insülin sekresyonu ve/veya insülinin periferik hücrelere etkisinde meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Diyabetes mellitus uzun süren metabolik bozukluklar sonucunda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olur. Bu komplikasyonların gelişmesi, hastalığın tanısının konulmasından yıllar önce başlamaktadır (49).

Diyabetik hastalarda retinopati, nefropati ve nöropati şeklindeki mikrovasküler komplikasyonların gelişme ve ilerleme riskinin doğrudan glisemik kontrolün derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (50).

Diyabetik nefropati diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olup son dönem böbrek yetmezliğine yol açan en sık nedendir. Gerek DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında gerekse UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında kan şekerinin düzenlenmesi ile mikrovasküler komplikasyonların geciktirilebileceği ve ilerleme oranlarının azaltılabileceği gösterilmiştir. Yoğun insülin tedavisi ile konvansiyonel tedaviyi karşılaştıran çalışmaların meta-analizinde, HbA1c'de ortalama %1.4'lük azalma ile nefropati ilerleme riskinin %34 oranında azaldığı gösterilmiştir (51-53).

Diyabetik nefropati tüm dünyada 20-74 yaş arasında başlıca körlük nedenidir. Retinopati sıklığı diyabetin süresi ve glukoz regülasyonundaki bozukluğa bağlı olarak artar.

Diyabetik nöropati diyabetik hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Diğer mikrovasküler komplikasyonlar olduğu gibi hastalığın süresi ve kan glukoz değeri nöropati gelişiminde de çok önemlidir (52). UKPDS (United Kingdom

Prospective Diabetes Study) çalışmasında 10 yıldan fazla süren bir çalışmanın sonucunda HbA1c değeri %7 olan hastalarda % 7.9 olan hastalara göre mikrovasküler komplikasyonlar önemli oranda azalmıştır (53).

Bir çok epidemiyolojik çalışmada kronik inflamasyonun diyabet, metabolik sendrom ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların patogeneğinde etkin bir rol oynadığı ortaya konmuştur (54, 55). Kronik inflamasyon tip 2 DM' de immünolojik inflamatuvar mekanizmaları aktifleyerek mikrovasküler komplikasyonların gelişimine ve ilerleyişine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (56, 57). İnflamasyon endotel hasarına yol açarak endotel tarafından üretilen vazodilatatör ve antitrombotik özelliğe sahip olan Nitrik Oksit (NO) ve prostasiklinde azalmaya yol açar (56). Meydana gelen endotel hasarı ve bazı mediatörlerin fazla salınımı bağlı olarak diyabetin komplikasyonlarının oluşumu hızlanır. Kesitsel ve prospektif çalışmalarda görülmüştür ki Tip 2 DM'un komplikasyonları ile CRP, IL – 6 ve beyaz küre sayısı arasında pozitif bir ilişki görülmüştür (58).

Kronik hiperglisemiye bağlı inflamasyon eritrosit oluşumunu, eritrositlerin yarı ömrünü ve deformasyonunu etkileyebilir ve anizositoza sebep olup RDW seviyesini yükseltir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların RDW değeri ortalaması normal değer aralığı kabul edilen %11.4 ila %16.6 değerinin üst sınırına yakın seviye olan %14.28 idi. RDW, eritrosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif bir parametredir ve ekstra maliyet oluşturmada otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir. İnflamasyon RDW artışına hem demir metabolizmasını bozarak, hem de Eritropoetin (EPO) yanıtını ve üretimini azaltarak ve eritrosit yaşam süresini kısaltarak neden olmaktadır (59).

Malandrino ve ark. diyabetik ve non-diyabetiklerden oluşan bir çalışma grubunda yüksek RDW seviyelerinin makrovasküler komplikasyonlar (MI, kalp yetmezliği, inme) arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Yine aynı çalışmada mikrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde RDW ile nefropati arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, retinopati arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (60).

Magri ve ark RDW ile mikrovasküler komplikasyon ilişkisini değerlendirdikleri diyabetik hasta grubunda; RDW ile nöropati ve Periferik Arter Hastalığı (PAH) arasında ilişki saptanmazken, diyabetik nefropati ile kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. İleri proliferatif retinopatisi olan tip 2 DM' li hastalarda diyabet süresi ve glisemik kontrol

dahil risk faktörlerinden bağımsız olarak RDW ile diyabetik retinopati arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (61).

Diyabetin patogeneğinde kronik inflamasyon süreci olduğu bilinmektedir. Aynı şekilde RDW'nin de inflamasyonla arttığı gözlemlenmiş olup çalışmamızdaki gibi her 1 birim RDW artışının yaklaşık 2 kat DM riskini arttırdığını göstermiş olduk. Her üç mikrovasküler komplikasyon ile RDW arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz bu çalışmada ise nefropati, nöropati ve retinopati ile ayrı ayrı anlamlı ilişki saptandı.

Literatürde diyabetik hastalarda MPV'nin arttığı, bunun artmış kan glukoza ve bazı glukoz metabolitlerine bağlı gelişen osmatik şişmeye bağlı olabileceği gösterilmiştir (62).

Tschope ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda trombositlerin büyük ve glikoprotein membran reseptörlerinin (CD62, CD63, thrombospondin) fazla olduğunu buna bağlı olarak trombosit aktivasyonunun arttığını göstermiştir (63). Biz de çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak diyabetik hastalarda MPV'nin nondiyabetik hastalara göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. MPV'deki her 1 birim artışın DM riskini 1.63 kat arttırdığı saptanmış olup MPV'nin DM ile ilişkisi ortaya konmuştur. Diyabetik ve nondiyabetik gruplar arasında MPV değerleri bakımından anlamlı fark vardı. Diyabetik grupta mikrovasküler komplikasyonlar içinde ise nefropati ve nöropati grubunda anlamlı fark bulunurken retinopatide ise bu anlamlılık bulunamadı.

Mavridis ve arkadaşlarının nöropatili ve nöropatisiz toplam 163 diyabetik hastayı inceledikleri bir çalışmada, MPV'nin nöropati ile anlamlı ilişkisi olduğu ancak nöropatinin ağırlığı ile MPV'nin ilişkili olmadığı rapor edilmiştir (64).

Bununla birlikte nöropati ile MPV arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaların yanında ilişki olmadığını rapor eden çalışmalar da vardır. Hekimsoy ve arkadaşlarının 145 diyabetik ve 100 nondiyabetik hastada yaptıkları çalışmada nöropati ile MPV arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (65).

Papanas ve arkadaşları 265 Tip 2 diyabetik ve 151 nondiyabetik hasta ile yaptıkları bir çalışmada diyabetik hastaların 167'sinde retinopati tespit etmiş ve retinopatili hastalarda MPV'nin anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir (66).

Bavbek ve arkadaşları 114 diyabetik hastada yaptıkları çalışmada diyabetik nefropatili hastalarda MPV'nin nefropatisi olmayan diyabetik hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (67).

NLO'nun birçok klinik durumda sağkalım tahmininde yararlı olduğunu gösteren kanıtlar gün geçtikçe çoğalmaktadır. NLO değeri akciğer kanserli, kolorektal kanserli ve hepatoma için karaciğer nakli uygulanmış hastalarda araştırılmış kansere özgül ve toplam yaşam süreleriyle orantılı bulunmuştur (68-71).

Kardiyovasküler hastalıklarda da NLO prognoz öngördürücüsü olarak tanınmaktadır. Relatif lenfopeninin prognostik faktör olarak kullanılmasından sonra koroner arter baypas grefti ve kronik kalp yetmezliğinde NLO kullanılmaya başlanmıştır (72-75).

Artmış NLO'nun, kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda da kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda, NLO'da yükselmeye birlikte akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir (76, 77).

Nötrofili, akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak relatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir.

Biz de çalışmamızda NLO daki her 1 birimlik artışın DM riskini yaklaşık 15 kat arttırdığını göstermiş olduk. Diyabetik ve nondiyabetik gruplarda baktığımız NLO değerleri arasında ise diyabetik grupta NLO ile anlamlı fark saptandı. Bizim çalışmamızda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile NLO arasındaki ilişkide ise nefropati ve nöropatide anlamlı ilişki bulunurken retinopatide anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç olarak gelecekte bu çalışmadaki sonuçlar tekrar gözden geçirilirse, rutin bir tetkik olarak yapılan tam kan sayımının birer parametresi olan RDW, MPV ve NLO'nun diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarında risk artışı göstergesi olarak kullanımı gündeme gelebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Retrospektif dosya taraması yaparak yaptığımız bu çalışmamızda hastalarımızın 53 'ü (%44.2) erkek, 67 'si (%55.8) kadındı. Sağlıklı grubumuzun 24 'ü (% 40) erkek, 36 'sı(%60) kadındı. Diyabet grubumuzun 29 'u (%48.3) erkek, 31 'i (%51.7) kadındı.
2. Hastalarımızın yaş ortalaması 53.6 ± 7.8 idi. Sağlıklı grubun yaş ortalaması ise 43.6 ± 12.4 idi .
3. İki grup arasında RDW, MPV ve NLO düzeyleri arasında anlamlı farkın olduğu görüldü (her biri için $p < 0.05$).
4. Diyabet grubunda RDW, MPV ve NLO ile mikrovasküler komplikasyonlardna nefropati arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var bulundu (sırası ile $p: 0.008$, $p: 0.014$ ve $p: 0.017$).
5. Diyabetik mikrovasküler komplikasyon olan retinopati ile RDW MPV ve NLO arasındaki ilişkiye bakıldığında RDW ve MPV de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken (sırası ile $p: 0.036$ ve $p: 0.019$) NLO da ise anlamlı fark bulunmadı ($p: 0.129$).
6. Diyabetik nöropati ile RDW, MPV ve NLO arasındaki ilişkide ise RDW ve NLO istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (sırası ile $p: 0.001$ ve $p: 0.045$) MPV'de ise anlamlı fark bulunmadı ($p: 0.157$).
7. Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite sebebi olduğundan erken tanı komplikasyonların tedavisinde önemli başarılar elde edilmesine zemin oluşturacaktır.

Özet olarak bizim çalışmamızdaki diyabetik hastalarda RDW, MPV ve NLO anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bakmış olduğumuz parametreler ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir. Bu bulgular ışığında diyabetik hastalarda tam kan sayımı yapıldığında bu parametrelere dikkat edilmeli, yüksek olması durumunda mikrovasküler komplikasyonlar açısından hasta tetkik edilmelidir. RDW, MPV ve NLO'nun diyabet hastalarının takibinde ve mikrovasküler komplikasyon riskinin tahmin edilmesinde etkinliğinin değerlendirilmesi için daha büyük çaplı prosepektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Koloğlu S. Diabetes Mellitus, Endokrinoloji, Temel ve Klinik, Medical Network, 1. baskı, Ankara 1996: 367-86.
2. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol. 2010; 105: 186-91.
3. Tanyeri F. Diabetes Mellitus Tanım ve Sınıflandırma. Diyabet Forumu. 2002; 7, 6: 4-11.
4. Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet. İ.Ü basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997.
5. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. Am. J. Cardiol. 1988; 62: 1109-12.
6. Wild S, Roglic G, GreEN A, et al. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004; 27(5): 1047-53.
7. Özata M, Yöner A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 1. baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006; 275-7, 321-3.
8. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2003; 19: 3-7.
9. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th edition. 2013; 32-34.
10. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the turkish Diyabetes epidemiology study (TURDEP). Diyabetes Care. 2002; 25: 356-62.

11. Ulusoy S: Diabetes Mellitus ve Enfeksiyon İlişkisi. Modern Tıp Seminerleri, 2006, 33: 1-6.
12. Yki-Järvinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of diabetes. 3rd ed. Oxford, England: Blackwell, 2003: 1-19.
13. Alice YY, Cheng I, Fantus G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. Canadian Medical Association Journal, 2005, 172 (2) : 213-26.
14. Atkinson MA, Maclaren NK: The pathogenesis of insulin dependent Diabetes. N.Engl. J.Med. 1994; 331: 1428-36.
15. Yılmaz T. Tip 1 Diabetes Mellitus: İmamoğlu Ş (editör) Diabetes Mellitus. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık. 2006: 55-6.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007; 30 (Suppl 1): 42-7.
17. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendation, Gestational Diabetes Mellitus Diabetes Care. 2010; 4: s173-80.
18. Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. BMJ. 2006; 333: 475-80.
19. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetes Reviews.1999; 7: 245-52.
20. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1995; 333; 89-94.
21. Gries F.A, Cameron N.E, Low P.A., Ziegler D. Textbook of Diabetic Neuropathy. Thime Verlag. 2003; 7: 575-89.

22. Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, et al: Predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study, Diabetes Care. 1994; 17, 120–5.
23. Kadayıfçı A. Dahiliye 1.baskı. Diyabetes Mellitus. 2005: 330-8.
24. Parving HH et al. Prognosis in Diabetic nephropathy, BMJ. 1989: 299.
25. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. BMJ. 2000; 321: 1440-4.
26. İlçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, et al. İç Hastalıkları Güneş kitapevi 2003; 2279-332.
27. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, et al. Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. J Am Coll Cardiol. 1993; 22: 1433–7.
28. Lanzern P. Topographic distribution of peripheral arteriopathy in non diabetics and type 2 diabetics. Kardiol. 2001; 90: 99-103.
29. Kannel WH, McGee DL, Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. JAMA. 1979; 24: 2035-8.
30. Burchiel CM, et al. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu heart programme. Stroke. 1994; 25; 951–7.
31. Behrman RE, Kliegman RM. Nelson Essentials of Pediatrics. Çev. Ed: Tuzcu M. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 679- 93.

32. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; 2013; 107-119.
33. Öztürk Y, Aykut M. Diabetes Mellitus'un Önlenmesi. Kayseri, DSÖ Çalışma Grubu Raporu, 1999: 79-88.
34. Fischbach FT, Dunning MB III, eds. Manual of Laboratory and Diagnostic Tests, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2009; 99-101.
35. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean trombosit volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. Kidney Blood Press Res. 2002; 25 (2): 103-8.
36. Coban E, Yazicioğlu G, Berkant Avcı A, Akcıt F. The mean trombosit volume in patients with essential and white coat hypertension. Trombosits. 2005; 16: 435-8.
37. Bancroft AJ, Abel W. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. Trombosits. 2000; 504, 11: 379-387.
38. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 1996; 7: 157-61.
39. Alessandrini P, Me Rae J, Feman S, et al. Thromboxane biosynthesis and trombosit function in type I Diyabetes mellitus. New England Journal of Medicine. 1988, 319, 208-12.
40. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diyabetes mellitus associated with a patogenic point mutation in mitochondrial DNA. Lancet. 1992; 340: 1376-9.
41. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 857-63.

42. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology*. 1994; 41: 471-6.
43. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma*. 1984; 24: 869- 75.
44. Zahorec R. Reichlin T, Socrates T, Egli, Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001; 102: 5-14.
45. Horne, BD, May, HT, Muhlestein, JB, et al. Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. *Am J Med*. 2009; 122: 550-8.
46. Grant, BJ, Kudalkar DP, Muti P et al. Relation between lung function and RBC distribution width in a population-based study. *Chest*. 2003; 124: 494-500
47. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007; 73: 215-20.
48. Kamışlı S, Kamışlı Ö, Gönüllü S, et al. Erken lökosit ve nötrofil yüksekliğinin serebral venöz trombozda prognostik önemi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*. 2012; 18: 39-42.
49. American Diabetes Association: Screening for diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25 (Suppl. 1): 21-S24.
50. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 1993; 329: 977-86.

51. Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes*. 1997; 46 Suppl 2: S101-3.
52. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*. 1978; 1: 168–188, 253–263.
53. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837–53.
54. Pitsavos C, Tampourlau M, Panagiotakos DB, et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA Study. *Rev Diabet stud*. 2007; 4: 98-104.
55. Bell DS, O'Keefe JH. White cell count, mortality, and metabolic syndrome in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1810-81
56. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1835-1839.
57. Festa A, D'Agostino R, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) *Circulation* 2000; 102: 42-7.
58. Denghan A, Kardys I, DE Maat MP, et al. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes* 2007, 56: 872-8.
59. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1011-23.

60. Malandrino N, Wu WC, Taveira T H, Whitlatch H B and Smith R J. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2012; 55: 226–235.
61. Magri CJ, Fava S. Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications. *Diabetes metab syndr*. 2014; 8: 13-17
62. Martyn, C. N., Matthews, D. M., Popp-Snijders, et al. Effects of sorbinil treatment on erythrocytes and trombosit of persons with Diyabetes. *Diyabetes Care*. 1986; 9: 36–39.
63. Tschöpe, D., Langer, E., Schauseil, S., et al. Increased trombosit volume Sign of impaired thrombopoiesis in Diyabetes mellitus. *Klinische Wochenschrift*. 1989, 15 (7), 253–9.
64. N. Papanas¹, G. Mavridis², E. Karavageli, et al. Peripheral neuropathy is associated with increased mean trombosit volume in type 2 Diyabetic patients. *Trombosits*. 2005; 16 (8): 498–9.
65. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean trombosit volume in Type 2 Diyabetic patients. *J Diyabetes Complications*. 2004; 18 (3): 173-6.
66. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al. Mean trombosit volume in patients with type 2 Diyabetes mellitus. *Trombosits*. 2004; 15 (8): 475-8.
67. Bavbek N, Kargili A, Kaftan O, Elevated concentrations of soluble adhesion molecules and large trombosit in Diyabetic patients: are they belirteçs of vascular disease and Diyabetic nephropathy? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007; 13: 391-7
68. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005, 91: 181-4.

69. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008; 34: 55-60.
70. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, et al. Negative impact of neutrophil lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2009; 250: 141-51.
71. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137: 425-8.
72. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, et al. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 1998; 97: 19-22.
73. Acanfora D, Gheorghiade M, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2001; 142: 167-73.
74. Huehnergarth KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, et al. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 1492-5.
75. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophillymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2007; 154: 995-1002.
76. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 653-7.

77. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 993-6.



8. EKLER

Ek:1- Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (RDW), Trombosit sayısı, Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV), Nötrofil/Lenfosit (N/L) oranı ve HbA1c'nin Tip 2 DM'te vasküler patogenezdaki rolü'
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	421

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 07 53 / 77704
	FAKS	0342 360 39 27
	E-POSTA	gaunetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Mesut Özkaya
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji Bilim Dalı
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilimdalı-Endokrinoloji Bilim Dalı
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☒
	Diğer ise belirtiniz	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (RDW), Trombosit sayısı, Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV), Nötrofil/Lenfosit (N/L) oranı ve HbA1c'nin Tip 2 DM'te vasküler patogeneze rolü		
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	421		
KARAR BİLGİLERİ	ILAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
Karar No: 2014/421	Tarih: 29.12.2014		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr.Ercan SIVASLI	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr. Mehmet KESKİN	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr.Feridun IŞIK	GÖĞÜS CERRAHI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. .Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FIZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Bünyamin KISACIK	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN	DIŞ HEKİMLİĞİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Seval KUL	BIYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm.Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E ☐ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Baha Günhan GÜNGÖRDÜ	İNŞ.MÜH (sivil üye)	GASKİ	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ
İmza:

Elden teslim aldım
Selman Atakur

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.