



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA TEDAVİ
UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut Sami Şen

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Zeynel Abidin Öztürk

Kasım - 2016

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA
TEDAVİ UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut Sami Şen

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Zeynel Abidin Öztürk

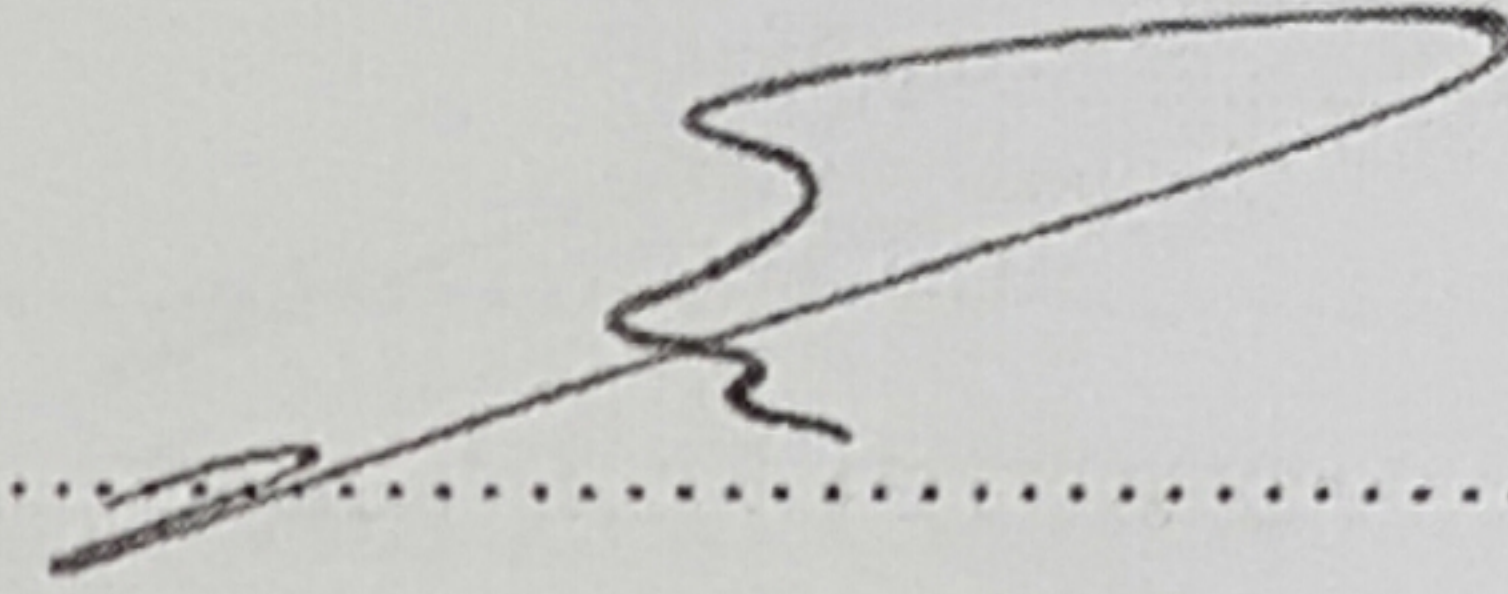
Kasım -2016

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

Dr. Mahmut Sami ŞEN

14.11.2016

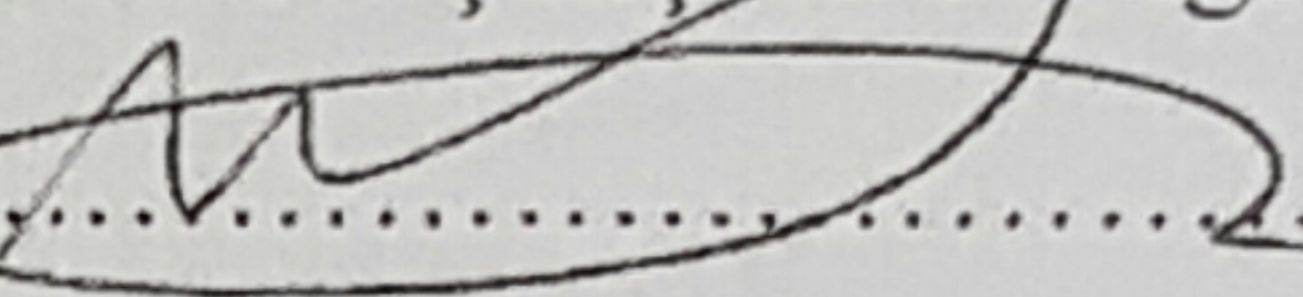
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

Tıp Fakültesi Dekanı

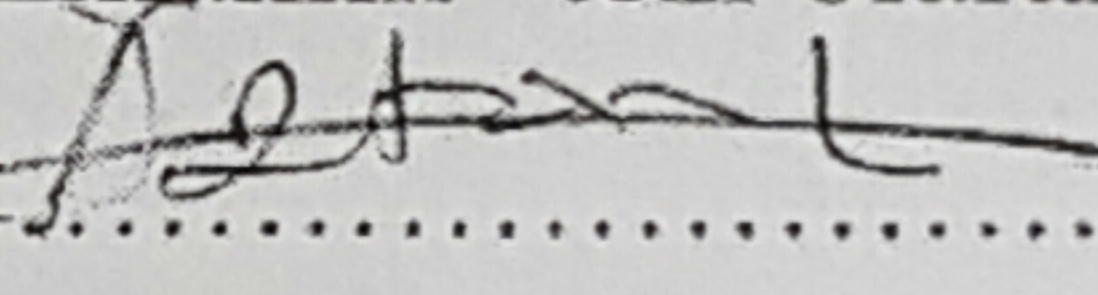
Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Anabilim Dalı Başkanı

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

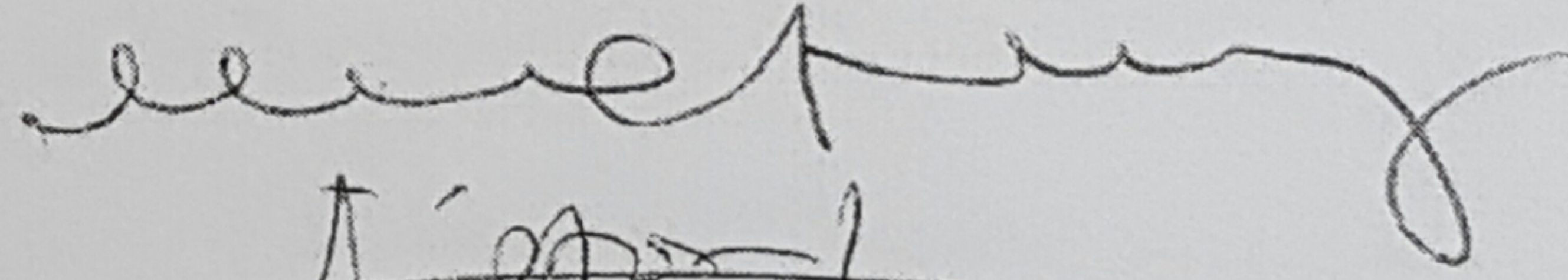
(İmza).....

Tez Danışmanı

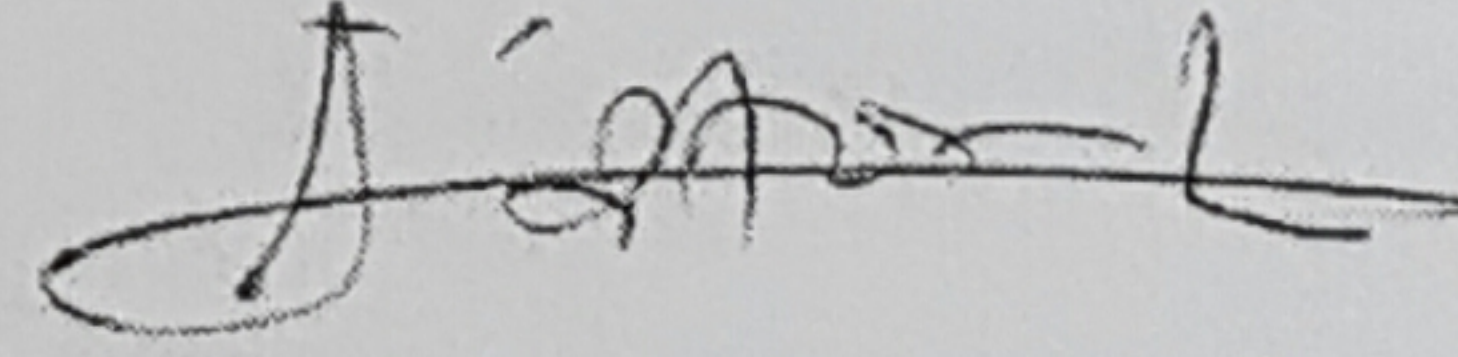
Doç.Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK

TEZ JÜRİSİ:

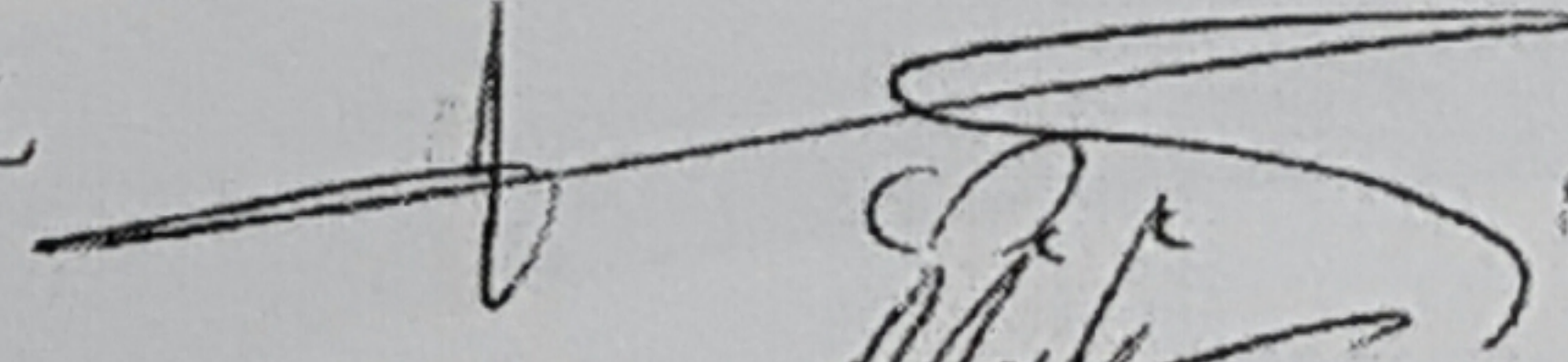
1. Prof.Dr. Mehmet YILMAZ



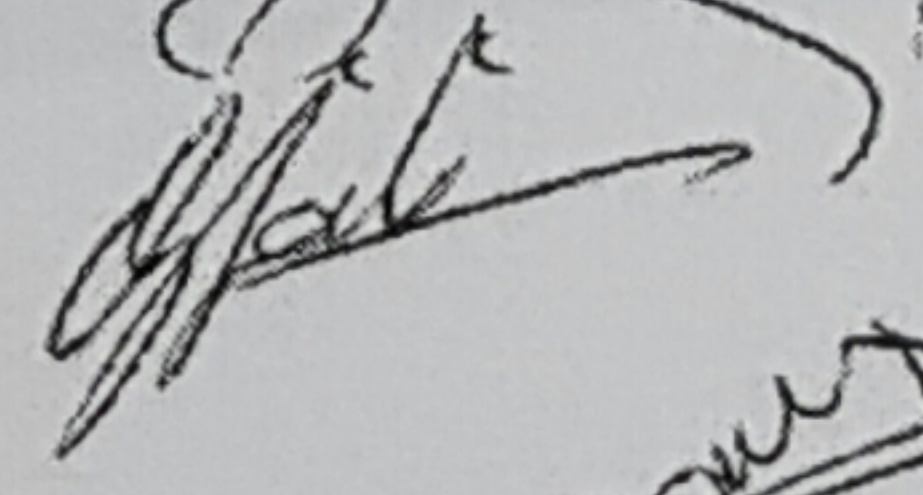
2. Doç.Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK



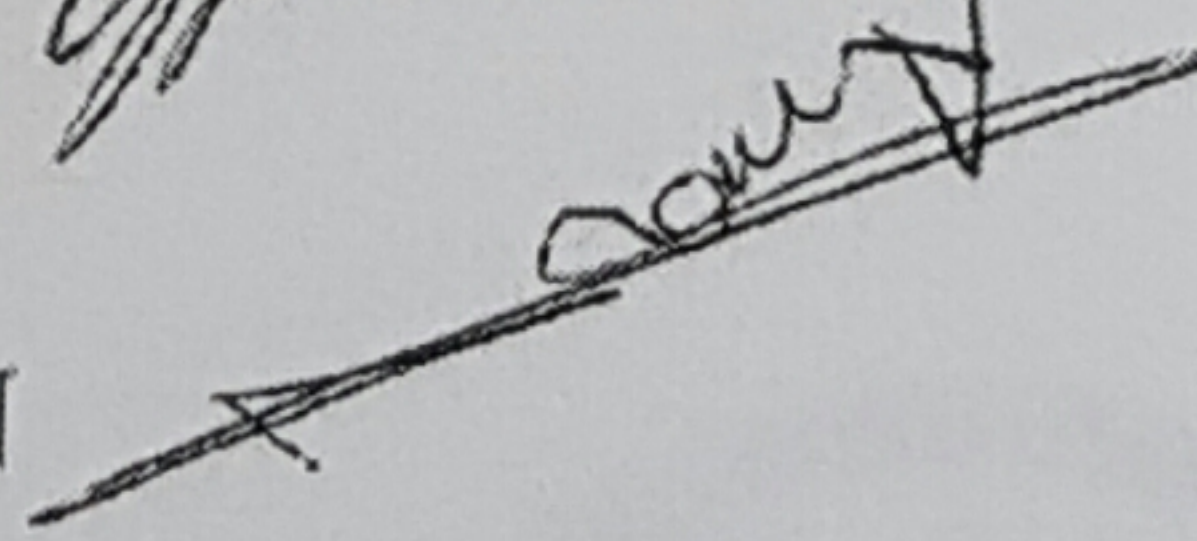
3. Prof.Kamile GÜL



4. Doç.Dr. Özlem USALAN



5. Yrd.Doç.Dr. Ayhan BALKAN



İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İTHAF.....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Diyabetes Mellitus.....	2
2.1.1 Diyabetes Mellitusun Tarihçesi.....	2
2.1.1.1 “Diyabetes Mellitus” İsminin Tarihçesi.....	2
2.1.1.2 Diyabetes Mellitus Tedavisinin Tarihçesi	3
2.1.1.2.1 İnsülinin Tarihçesi.....	3
2.1.1.2.2 Oral Antidiyabetiklerin Tarihçesi.....	4
2.1.2 Tanımı.....	8
2.1.3 Epidemiyoloji	9
2.1.4 Diyabetes Mellitus Sınıflama.....	10
2.1.5 Patofizyoloji	12
2.1.6 Klinik Bulgular ve Tanı Kriterleri.....	17
2.1.7 Diyabetin Kontrolü.....	18
2.2 Tedaviye Uyum.....	18

3.	MATERYAL ve METOT	21
	3.1. Araştırmanın Yeri.....	21
	3.2. Araştırmanın Tipi.....	21
	3.3. Araştırmanın İşleyiş Şeması.....	21
	3.4. Araştırmaya Seçilen Hastaların Özellikleri.....	21
	3.5. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	21
	3.6. Verilerin Toplanması.....	21
	3.7. Etik Sorunlar, İzinlerin Alınması	22
	3.8. Süre ve Olanaklar	22
	3.9. İstatistiksel Yöntem	23
4.	BULGULAR	24
	4.1. Hastaların Sosyodemografik Özelliklerine ve Hastalık Özelliklerine İlişkin verilerin Dağılımı.....	24
	4.2. Kullanılan Değişkenlerin Anlamlılığı.....	27
	4.3. Sosyodemografik Bulguların ve Hasta Özelliklerinin HbA1c Üzerindeki Etkisine İlişkin Bulgular.....	27
	4.4. Sosyodemografik Bulguların ve Hasta Özelliklerinin Morisky Skoru Üzerindeki Etkisine İlişkin Bulgular.....	31
5.	TARTIşMA	32
6.	SONUÇ	35
7.	KAYNAKLAR	36
8.	EKLER	43

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezimin planlanmasından tezin son halini alana kadarki aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde oluşturduğumu, bu tezde yer alan tarafımca yorumlanmayan bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu listeyi kaynaklar listesinde gösterdiğimi ve yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Mahmut Sami Şen



TEŞEKKÜR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Araz başta olmak üzere asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimim ve yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarıma ve bütün bilim dallarındaki değerli öğretim üyelerine yan dal uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma; tez çalışmamı yöneten hocam Doç. Dr. Zeynel Abidin Öztürk'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.



İTHAF

Üzerimde sonsuz emekleri bulunan anneme, babama, kardeşlerime; eğitimim boyunca sevgisini ve ilgisini esirgemeyip bana güç veren sevgili eşim, yol arkadaşım Esra Özge Şen'e; asistanlık eğitimi süresince her zorlukta yardımına koşan değerli meslektaşlarıma sonsuz teşekkür eder bu çalışmayı onlara ithaf ederim.



KISALTMALAR LİSTESİ

ADA : American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)

APG : Açlık plazma glukozu

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

DM : Diyabetes Mellitus

GLUT : Glukoz transporter

HbA1c : Hemoglobin A1c

HT: Hipertansiyon

HDL : High Density Lipoprotein

IDF : International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)

IFG : Impaired Fasting Glucose (Bozulmuş açlık glukozu)

LDL : Low Density Lipoprotein

MTUÖ-8 : Morisky Tedavi Uyum Ölçeği

MODY : Maturity onset Diabetes of young

WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TNF : Tümör Nekroz Faktörü

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

ÖZET

Diyabetes mellitus tanılı hastalarda tedavi uyumunun değerlendirilmesi

Dr. Mahmut Sami Şen
Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zeynel Abidin Öztürk
Kasım 2016

Amaç: Diyabetes mellitus (DM) istenmeyen tıbbi ve ekonomik sonuçlara sebep olan yaygın bir hastalıktır. Etkin DM tedavisi gelişecek komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir. Tedaviye uyumsuzluk, DM tedavi sürecinde doktorların karşılaştığı en büyük problemlerden birisidir. Birçok çalışma, DM hastalığında tedaviye uyumun istenilen düzeyde olmadığını göstermiştir. Basit, güvenilir ve öz bildirim dayalı geçerli bir araç, tedaviye uyumsuzluğu anlamaya yardımcı olabilir ve yeni tedavi yöntemlerinin önünü açabilir.

Metot: Çalışmaya en az 1 yıldır DM tanısı olan Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 300 hasta alındı. Hastaların demografik verilerinin yanında Morisky Tedavi Uyum Ölçeği uygulandı. Tüm hastalardan HbA1c için kan örnekleri alındı.

Bulgular: HbA1c ile Morisky ölçeği arasında istatistiksel yönden anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r: -0,189, p<0,001$). HbA1c ile hastanın kimlerle yaşadığı, kaç yıldır diyabet tanısı olduğu, hastalık hakkında bilgilendirilmiş oluşu, tedavi modalitesi, rutin kontrollerine gidiyor oluşu, beslenmesine dikkat edişi arasında anlamlı ilişki saptandı (sırası ile; $p:0,04, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p:0,09$). Morisky toplam skor ortalaması 6,043 puandı. Bu skor hasta grubu popülasyonun tedaviye uyum düzeyinin orta olduğunu gösterdi.

Sonuç: Diyabetik bireylerde tedaviye uyumu değerlendirmek için Morisky Tedavi Uyum Ölçeği ile HbA1c birlikte kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler : Diyabetes Mellitus, Tedavi uyumu, HbA1c.

ABSTRACT

The evaluation of the medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus

Dr. Mahmut Sami Şen

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor: Dr. Zeynel Abidin Öztürk

November 2016

Objective: Diabetes mellitus (DM) is a common disorder, causing undesirable medical and economic consequences. Effective treatment of DM is very important to avoid complications. Non adherence to treatment is one of the major problems of physicians. Several studies have concluded that medication adherence among type 2 DM patients is unsatisfactory. A simple, reliable and validated self-report instrument could lead a better understanding of non adherence and may lead up to new treatment modalities.

Methods: We included 300 patients who had diagnosis DM at least 1 year ago and applied to Internal Medicine policlinics at Gaziantep University School of Medicine. Morisky Medication Adherence Scale was performed with demographic data of the patients. Blood samples for HbA1c were taken from all patients.

Results: Statistically significant negative correlation was noted between HbA1c and Morisky Medication Adherence Scale ($r: -0,189, p<0,001$). Statistically significant relation was pointed between who the patient lives with, when patient got diagnosis, whether the patient informed about the disease, type of the treatment, whether the patient goes routine controls, whether patient takes care of diet and HbA1c (respectively; $p:0,04, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p:0,09$). Mean of Morisky Medication Adherence Scale score was 6,043. This score showed us a moderate adherence to treatment among the patient population.

Conclusions: Morisky Medication Adherence Scale and HbA1c can be used in diabetics as a scale to evaluate treatment adherence.

Key Words : Diabetes Mellitus, Treatment adherence, HbA1c.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM); insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisinde de oluşabilecek defekt sonucunda gelişen hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır (1). Tip 2 diyabet ne yazık ki ülkemizde epidemik bir hastalık haline gelmiş ve gerek hasta bazında gerek de ülke bazında ciddi bir ekonomik yük haline gelmiştir. Ayrıca yaşam kalitesini de olumsuz etkilemektedir. Diyabetes mellitus gibi ciddi komplikasyonlara yol açan kronik bir hastalıkta tedaviye uyumun önemi büyüktür. Hastaların tedaviye uyumunun sosyokültürel düzeyle ilişkisi uzun zamandır araştırılmaktadır. Yaş, eğitim seviyesi, gelir durumu, bakıma muhtaç olup olmaması vb. faktörler tedaviye uyumu şüphesiz etkilemektedir. Hastaların tedaviye uyum durumları farklı ölçeklerle ölçülmektedir ama şimdiye kadar genel geçer bir yöntem, mevcut toplumsal farklılıklardan dolayı ortaya çıkarılamamıştır. Uyum ölçümünde kişisel faktörler, klinisyenin davranışları, ilaç miktarı, ilaç yan etkileri, ilacın hastalık üzerine biyokimyasal etkileri gibi değişkenler kullanılmaktadır (2). Tedaviye uyumu ölçmek için kullanılan bir diğer metot ise kan ilaç düzeyi ölçümüdür. Birçok çalışmada bu yöntem kullanılmış olmasına rağmen kolay ulaşılabilir olmayışı nedeni ile genellikle kullanımı akademik çalışmalarla sınırlı kalmıştır (3-4). Tedaviye uyumu değerlendirmek, bu tip hastalarda tedavi başarısızlığının kaynağını anlamada bize yardımcı olabilir. Tedaviye uyumsuz bir vakadaki başarısızlıkta hastanın veya hekimin ne kadar payı olduğu tartışılabilir. Bazen hekim olarak ilacı reçete etmekle görevimizi yerine getirdiğimizi düşünebiliriz ancak hastanın reçete edilen ilacı doğru kullanıyor olması o ilacın reçete edilmesi kadar önemlidir. Bu nedenle tedaviye uyumsuzluğu araştırırken yaklaşımımız çift taraflı olmalıdır. Kronik hastalık sürecinde tedaviye uyumsuzluk nedeni ile gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde tedaviye uyum oldukça önemlidir. Komplikasyon gelişimini azaltabilecek kolay uygulanabilir, ulaşımı basit bir metot, sağlık hizmetleri açısından büyük kolaylık sağlayacaktır. Bu konuyla ilgili Dr. Morisky tarafından geliştirilen tedaviye uyum ölçeği şu anda dünyada geçerliliğini koruyan bir ölçek olarak kabul edilmektedir (5).

Çalışmanın amacı, tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda, demografik ve sosyokültürel analiz yaparak ve Morisky tedavi uyum ölçeğini kullanarak tedaviye uyumu değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitus

2.1.1 Diyabetes Mellitusun Tarihçesi

2.1.1.1 “Diyabetes Mellitus” İsminin Tarihçesi

Kelime anlamı olarak Diyabetes Mellitus ballı, tatlı idrar anlamına gelmektedir. Diyabetli hastalarda plazmadaki aşırı glukozun idrara geçmesi ve sonuç olarak idrarın tatlı yada ballı bir tat alması nedeniyle böyle bir isim konulmuş olması muhtemeldir. Diyabetes kelimesi eski Yunancada sifon ve akıp gitmek anlamlarına gelmektedir. Buradaki benzetme de diyabetli hastalardaki poliüriden kaynaklıdır. Mellitus kelimesi ise kendi başına tatlı ve ballı anlamı taşır.

Diyabetes Mellitus'un tarifi ilk olarak M.Ö. 1500 yıllarına ait Ebers papirüslerinde geçmektedir. Bu belgelerin Mısır'ın daha önceki tıp eserlerinin bir derlemesi olduğu, bu bakımdan verdiği bilgilerin daha eski yılların bilgilerini yansıttığı sanılmaktadır. M.Ö. 6. yüzyılda yaşayan Hintli hekim Sushruta yazdığı eserde aşırı susama, ağız kokusu, yorgunlukla birlikte ballı idrarla seyreden bir hastalıktan bahsetmiştir. Hastalığa “Madhumena” ismini verirken kullanmış olduğu “madhu” kelimesi eski Hintçede bal anlamına gelmektedir. Antik çağlarda Hintli araştırmacılar, hastanın idrarına karıncaların ilgi gösterip göstermediğini inceleyerek diyabetes mellitus tanısını koymaya çalışmışlardır. Diyabetes kelimesine karşılık gelen Korece, Çince ve Japonca sözcükler de benzer sebeplerden dolayı “şeker-idrar hastalığı” anlamındadır.

Hastalıktan bahsederken ilk kez diyabet isminin kullanılması M.Ö. 250. yıllarda Memphisli Apollonius tarafından gerçekleşmiştir. Yine M.S 130 - 200 yılları arasında yaşayan Kapadokyalı hekim Arataeus eserlerinde diyabeti "Hastalık nemli vücut ve uzuvlardan oluşur. Salgılar böbrek ve mesane aracılığı ile dışarı atılır. Hastalardaki su yapımı asla kesilmez, fakat su kaybı bir bendin açılmış kapağı gibi sürer gider. Bir süre sonra zayıflama, daha sonra da ölüm gelir." diyerek tanımlamıştır. Bu yüksek olasılıkla tarihteki en eski ve en önemli belge olma özelliğini taşımaktadır.

Ibn-i Sina (980-1037) diyabetin birbirinden farklı gidiş gösteren iki tipinin olduğunu belirtmiş ve tatlı idrarı olan hastaların seksüel fonksiyonlarında düşüş olduğunu belirtmiştir. Yine İbn-i Sina diyabetes mellitus ile diyabetes insipitus arasındaki ayrımı, kendisinden

yüzlere yıl sonra yaşamış olan Johann Peter Frank'ın (1745-1821) yaptığı ayırım kadar net bir şekilde tanımlamıştır. İngilizce literatürde diyabet kelimesini ilk kez 1675 yılında Thomas Willis, yazdığı makalede kullanmış ve sonuna “Mellitus” kelimesini eklemiştir. Daha sonra İngiliz Methew Dobson idrardaki şekeri kristalleştirerek tatlı tadın bu nedenle olduğunu göstermiştir.

Paul Langerhans kendi adını taşıyacak olan pankreas hücrelerinden ilk kez 1869 yılında bahsetmiştir. 1889'da Oskar Minkowski deneyleri ile diyabetes mellitustan sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtlamış ve 1893 yılında Laguese, Langerhans tarafından tarif edilen adacıkları endokrin pankreas dokusu oluşturabileceğini düşünmüş ve bu dokulara Langerhans adacıkları ismini vermiştir.

2.1.1.2 Diyabetes Mellitus Tedavisinin Tarihçesi

2.1.1.2.1 İnsülinin Tarihçesi

Diyabetes Mellitus tedavisinde ilk öncüler Sushruta, Arateus, ve Thomas Willis adlı bilim insanları idi. Eski Yunan hekimler diyabetle mücadele için egzersizi, özellikle aşırı idrarı engelleme amacıyla ata binmeyi önerdiler. Diğer antik çağ hekimleri ise aşırı sıvı ve kilo kaybını engelleme düşüncesiyle şarap içmeyi ve çok miktarda yemek yemeyi tavsiye ettiler.

20. yüzyıl başlarına kadar ölümcül bir hastalık olan şeker hastalığı tedavisinde etkin bir yol bilinmemekteydi. Romanyalı bilim insanı Nicolae Paulescu pankreastan elde ettiği ekstarktı diyabetik köpeğe vermiş ve köpeğin kan şekerinin düştüğünü keşfetmiştir. 1921 yılında Kanada Toronto Üniversitesi'nden Frederick G. Banting (1891-1941), asistanı Charles H. Best (1899-1978) biyokimyacı James B. Collip (1892-1965) ve fizyolog J.J.R.Macleod (1876-1935) ortak çalışmaları sonucu insülini izole ettiler. Banting ve Best daha sonra köpek pankreasından elde ettikleri çözeltiyi pankreası çıkartılarak diyabetik yapılmış köpeğe vermişler ve kan şekerinin düştüğünü görmüşlerdir.

İzole edilen insülini daha da saflaştıran Collip, ilk kez Ocak 1922 tarihinde henüz 14 yaşındaki diyabetik bir hasta olan Leonard Thompson üzerinde denemiş ve başarılı sonuç olarak Thompson'ın 13 yıl daha hayatta kalmasını sağlamıştır. Thompson daha sonra pnömoni nedeniyle 27 yaşında vefat etmiştir.

Bu gelişmeler neticesinde Banting ve laboratuvar sorumlusu MacLeod 1923 yılında Fizyoloji ve Tıp alanında Nobel ödülü kazanmışlar ve kazandıkları para ödülünü başta Best ve Collip olmak üzere diğer takım arkadaşlarına paylaşmışlardır. İzole ettikleri insülini ücret karşılığı olmaksızın hastalarla paylaşmaları dünya çapında insüline ulaşımı kolaylaştırmıştır.

1936 yılında Danimarkalı bilim insanı Christian Hagedorn insüline Protamine ekleyerek etki süresini uzatabileceğini keşfetmiştir. 1950’de Novo Nordisk adlı firma ilk NPH insülini piyasaya sürmüştür.

İnsülinin moleküler yapısı 1955’de Sanger tarafından gösterilmiş ve bu buluşu kendisine Nobel ödülünü kazandırmıştır. Bu gelişmeyle birlikte insulin, tarihte moleküler yapısı açıkça gösterilen ilk protein olmuştur. Dorothy Hodgkin 1969 yılında insülinin üç boyutlu yapısını ortaya koyarak bir başka Nobel ödülü kazanan bilim insanı oldu. 1973’de Danimarka’da saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyen insülin tipleri geliştirildi. Günümüzde "Rekombinant DNA" teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmiştir.

1980’li yıllarda “Human Insulin” (İnsan İnsülini) adıyla ilk sentetik insülin piyasaya sürüldü. İnsan insülininin en önemli avantajı, hayvan insülinine göre daha az allerjik reaksiyonlara yol açması oldu. Genetik olarak modifiye edilip amino asit dizilimi değiştirilen Analog insülinler ise 1996 yılında Lilly firmasının lispro insülini piyasa sunmasıyla ortaya çıkmıştır (6).

2.1.1.2.2 Oral Antidiyabetiklerin Tarihçesi

Biguanidler: Eski çağlarda ‘Fransız Leylağı’ bitkisi, Güney ve Doğu Avrupa’da diyabetes mellitus tedavisinde kullanılırdı. 20. yüzyılın başlarında bu bitkinin etken maddesi “Guanidine” izole edildi. 1920’lerde Almanya’da Frank ve ark. Synthalin isminde guanidine bileşiği sentezlediler ve tedavide uygulamaya başladılar. Bu guanidine bileşiğinin çok uzun süre kullanımda kalamamasının arkasında ise hepatotoksitesitesi ve insülin alanındaki gelişmeler bulunmaktaydı. Ancak 1960’lı 1970’li yıllara gelindiğinde guanidinelere olan ilgide tekrar canlanma oldu. ABD’de phenformin, Farnsa’da metformin, Almanya’da da buformin üzerine çalışmalar yapıldı. Phenformin ve buformin laktik asidoza sebep olmaları dolayısıyla piyasadan çekildi. Metformin 1959 yılında antihiperglisemik ajan olarak tanıtılmasına rağmen 1990’lı yıllara kadar ABD’de onay alamadı. Bugün, metformin halen, klinik olarak en önemli biguanid olarak tüm dünyada antihiperglisemik ajan olarak kullanılmaktadır.

Metforminin primer etki mekanizması, karaciğer glukoz üretimini azaltmasıdır. Bunun yanı sıra insülin aracılı glukoz uptake'ini artırarak kan şekeri düşürür. İyi tolere edilmesi ve HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş sağlaması nedeniyle dünya çapında en yaygın kullanılan oral antidiyabetiktir.

Sülfonilüreler: 1937'de sentetik sülfür bileşiklerinin hipoglisemik aktivitesinin gözlenmesi, sülfonilürelerin yolculuğunun başlangıç noktası olmuştur. Beş yıl sonra, Marcel Janbon ve ark. tifo tedavisinde kullandıkları para-amino-sulfonamide-isopropyl-thiodiazole adlı antibiyotik hipoglisemik etki oluşturduğunu gözlemlediler. Auguste Loubatieres 1946'da, aryl-sülfonilüre bileşiklerinin insülin salınımını uyardıklarını ve bu etki için az miktarda da olsa pankreatik β hücrelerinin bulunması gerektiğini doğruladı. 1950'lerde ilk sülfonilüre olan tolbutamide Almanya'da raflardaki yerini aldı. Bunu da diğer ilk nesil sülfonilürelere olan chlorpropamide, acetohexamide ve tolazamide izledi. 1984 yılında, daha potent ajanlar olan glipizide ve glyburide ABD'de kullanımına müsaade edilene kadar sülfonilüre tedavisinde yeni bir ilerleme kaydedilemedi. Oysa ki bu ajanlar o yıla kadar Avrupa'da yıllardır kullanılmaktaydı. Bazı kaynaklarda üçüncü nesil sülfonilüre olarak da zikredilen glimepiridin pazara sürülmesi ise 1995 yılı sonlarını bulmuştu.

Sülfonilürelerin genellikle güvenilir, maliyeti düşük, yan etkilerinin çoğu zaman önceden kestirilebilir olması, kullanımının yaygınlaşmasında önemli rol oynamıştır. Kullanımını sınırlayan primer yan etkisi hipoglisemidir ve kilo alımı konusunda da suçlanmaktadır. Tip 2 diyabetli bir hastada genellikle %1-2'lik bir HbA1c düşüşü sağlayabilmektedir.

Tiazolidinedionlar: Daha basitçe "glitazonlar" olarak da anılan bu grubun ortaya çıkış yılı ABD'de 1996 idi. Tam adı "peroxisome proliferator-activated receptor- γ activators" (PPAR- γ) olarak bilinen bu ajanlar, iskelet kasının insülin duyarlılığını artırarak ve karaciğer glukoz üretimini azaltarak etki göstermektedir. Hipoglisemi riskini artırmamaları ve metformin ve sülfonilürelere göre daha uzun ömürlü olmaları önemli avantajlarındandır.

FDA tarafından onaylanan ilk ajan olan troglitazonun kullanımı yaygınlaşmaya başladıktan sonra idiosenkreatik karaciğer yetmezliği vakaları ardı ardına rapor edilmeye başlandı. 63 ölümlü sonuçlanan karaciğer yetmezliği vakası bildirimini aldıktan kısa bir süre sonra FDA, ilacın piyasadan çektilmesine karar verdi.

Diğer tiazolidinedionlar pioglitazone ve rosiglitazone ise halen raftaki yerini korumakta ve hipoglisemi riski taşımamaktadır. Bununla birlikte sıvı retansiyonuna neden olduklarından konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda azami dikkatle kullanımı önerilmektedir. Pioglitazonun kardiyovasküler hastalıklar üzerine çok az da olsa olumlu etkisi olmasına karşın mesane kanseri insidansını artırdığı da gösterilmiştir. Miyokardiyal infarktüs (MI) riskini artırdığı gerekçesiyle kullanımı yaygın şekilde kısıtlanan rosiglitazon, üzerindeki sınırlandırmaların Kasım 2013'te gevşetilmesine kadar nadiren kullanılabilirdi.

Tiazolidinedionlar %0,5-1'lik bir HbA1c düşüşü sağlamakta ve pioglitazone ve rosiglitazone arasında bu yönde anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

α-glukozidaz inhibitörleri: Oral yolla aldığımız besinleri sindirebilmek için farklı türden moleküller için gastrointestinal sistemde farklı yollar mevcuttur. İnce barsaklar ise bu emilim olayında önemli rol üstlenmiştir. Besinlerle aldığımız oligosakkaridler, trisakkaridler ve disakkaridler burada, fırçamsı kenar adı verilen ince barsak yüzeylerinde yıkılır. α-glukozidaz inhibitörleri de tam da bu noktada görev yapan α-glukozidaz enzimlerini inhibe eder. Bu enzimler maltaz, izomaltaz, glukoamilaz ve sükras olarak bilinmektedir. Bu enzimlerin inhibisyonu karbonhidatların emilim hızını belirgin düşürür ancak toplam emilim miktarını değiştirmez. Böylece öğün sonrası kan şekeri düzeylerinin düşürür ve açlık kan şekeri az da olsa katkıda bulunur. α-glukozidaz inhibitörlerinin HbA1c üzerinde etkisi %0,5-1.0 civarındadır.

Bu kategoride piyasada yer alan ilk ilaç, 1995 yılında “acarbose” olmuştur. Bir sonraki yılda da “miglitol” pazara sunuldu. Bahsi geçmekte olan ilaç grubuna ulaşmak çoğunlukla mümkün olmakta ancak; HbA1c üzerinde beklenenden düşük etki göstermesi, gün içerisinde birden fazla dozda alınması gerekmesi ve gastrointestinal yan etkileri sebebiyle yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Meglitinidler: Hekimler arasında “glinidler” olarak da bilinen meglitinidler, sülfonilürelerle benzer görev yapmakla birlikte yapısal olarak sülfonilürelere bir benzerliği bulunmamaktadır. Bu gruptaki ilaçlar, pankreastan insülin salınımını tetikleyerek kan şekerini düşürmeye yardımcı olurlar. Sülfonilürelerde olduğu gibi meglitinidlerin de yeterli fonksiyon gösterebilmeleri pankreastaki β hücre rezervine bağlıdır. Bunun yanı sıra, bu gruptaki ilaçların etkileri kan şekeri düzeyine bağımlıdır ve düşük kan şekeri seviyelerinde etkilerinde

azalma gözlenebilir. Glinidler pankreastaki reseptörlerine bağlanırlar fakat bu bağlanma konfigürasyonu sülfonilürelerekinden farklıdır. İkinci nesil sülfonilürelere göre glinidlerin etkisi daha hızlı başlar ve daha hızlı biter. Bu nedenle glinidlerin günlük birden fazla dozda alınması gerekmektedir.

Glinidler hipoglisemi yapabilir ancak bu yan etkisi sülfonilürelere göre daha nadirdir. Glinidler genellikle %1 ile %1,5 arasında bir HbA1c düşüşü sağlar. FDA tarafından onay alan ilk molekül olan “repaglinid”i 3 yıl sonrasında “nateglinid” takip etmiştir.

Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) reseptör agonistleri: İntravenöz yolla glukoz verilmesine kıyasla oral glukoz alımında daha fazla insülin cevabı olmaktadır. “İnkretin etkisi” olarak adlandırılan bu olay bilim insanları tarafından uzun zamandır biliniyordu. Bu insülin-inkretin yolağı ilk kez 1980’li yılların başlarında araştırılmaya başlanmıştır. İki önemli çalışma; tip 2 diyabetli hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde doğuştan sahip olunan glukagon benzeri peptid 1’in etkisini kapsamlı bir şekilde ele almıştır. Bu çalışmaların her biri; doğal glukagon benzeri peptid 1’e sahip olan tip 2 diyabetlilerde ciddi bir insülin yanıtının olduğunu ve hiperglisemiye engellediğini açıkça göstermiştir. GLP-1 ve analogları; kan şekerini, glukoz-ilişkili insülin sekresyonunu artırarak düşürmektedirler. Doğal GLP-1’in yarı ömrünün 1 ila 2 dakika kadar kısa olmasının sebebi onu derhal parçalayan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimidir. Bu bilgiye ulaşıldıktan sonra bilim insanları, GLP-1 analogları ve DPP-4 inhibitörlerinin üzerine iyiden iyiye gitmeye başlamışlardır. İlk analog olan exendin-4 “gila canavarı”nın (*Heloderma suspectum*) zehirli tükürük bezinden izole edilmiştir.

2005 yılına gelindiğinde, exendin-4’ün sentetik bir formu olan “exenatide”, klinik olarak ilk ve yaygın olarak kullanıma giren ilk GLP-1 analogu olmuştur. İkinci GLP-1 reseptör agonisti olan “liraglutide” 2010 yılında onay aldı. 2012 yılında haftada bir kez kullanılması yeterli olacak kadar uzun etkili bir exenatide formu geliştirildi. Haftada bir kez kullanımı yeterli olan bir başka molekül “dulaglutide” 2013 yılında FDA onayı aldı.

Lixisenatide ve albiglutide gibi bu grubun diğer üyeleri halen aralıtıma evresinde bulunmaktadır. Lixisenatide daha önce FDA onayına sunuldu ancak 2013 yılında reddedildi. 2015 yılında lixisenatide yeniden FDA onayına sunuldu.

GLP-1 analoglarının hepsi subkutan yolla verilir ve yaklaşık %0,5 ila %1’lik bir HbA1c düşüşü sağlamaktadır. İnkretin bazlı tedavilerin önemli bir avantajı kilo vermeyi

kolaylaştırmasıdır. Bununla birlikte dezavantajları; özellikle tedavinin ilk dönemlerinde ciddi gastrointestinal yan etkileri yapıyor olmaları ve pankreatit riski oluşturmalarıdır.

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri: Yukarıda da bahsedildiği üzere, insülin-inkretin yolağının anlaşılmasının ardından bu alanda ilaç geliştirmeleri açısından çalışmalar devam etti. Oral olarak alınabilen, endojen inkretinlerin plazmadaki yarı ömrünü uzatabilen DPP-4 inhibitörleri üzerinde yoğun bir şekilde araştırmalar yapıldı. İlk olarak “sitagliptin” 2005 yılında ABD’de ruhsat aldı. Sitagliptini, “saxagliptin” ve “linagliptin” izlerken “alogliptin” 2013 yılında FDA onayı aldı. “Vildagliptin” ise Avrupa’da kullanımı onaylanmasına rağmen ABD’de kullanılmamaktadır. Bu bileşikler, yaklaşık olarak %0,8’lik bir HbA1c düşüşü sağlayabilmektedir. Kilo üzerine etkilerinin olmaması ve hipoglisemi riski oluşturmamaları avantajları olmakla birlikte bazı hastalarda pankreatite neden olduğu raporlanmıştır.

Amilin Agonistleri: Endojen nöroendokrin bir hormon olan “amylin” 1987 yılında keşfedilmiştir. Amilin, pankreatik β hücrelerden insülinle birlikte eşit mollerde salıverilmektedir. Tip 1 diyabetlilerde hemen hemen hiç bulunmayan amilin, tip 2 diyabetlilerde az miktarda bulunmaktadır. Halihazırda piyasada bulunan tek amilin analogu olan “pramlintide”, 2005 yılında FDA onayı almıştır. Amilinin kilo verilmesine katkı sağlaması, gastrik boşalmayı geciktirmesi ve öğün sonrası kan şekeri ve glukagon düzeylerinde düşme sağlaması gibi fizyolojik etkileri bulunmaktadır. En sık görülen yan etkisi ise bulantıdır.

Pramlintidin, HbA1c’de %0,5 gibi az bir oranda da olsa düşme sağlayabilmektedir. Bu molekül genellikle yoğunlaştırılmış insülin tedavisi alan tip 1 diyabetlilerde kullanılmaktadır. Yukarıda bahsedilen mekanizmalarla, öğün sonrası kan şekerini düşürmektedirler.

Bromokriptin: 2009 yılında, antihiperglisemik bir ajan olarak ABD’de kullanıma girmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekte ancak, beyindeki dopaminerjik aktivitesinin sonucu olarak sempatik tonusu inhibe etmesi ile ilişkilendirilmektedir. HbA1c’de yaklaşık %0,7’lik bir düşüş sağlayabilmektedir.

2.1.2 Tanımı

DM tanımı; insülin işlevi, salınım veya her ikisinde birden söz konusu olan bir eksikliğe bağlı olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozulmasından

kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize etyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı metabolik bir hastalık ifadesini içermektedir (1).

2.1.3 Epidemiyoloji

Diyabetin prevalansını gösteren epidemiyolojik çalışmalarda diyabetin ayırıcı tanısının yani Tip 1 ve Tip 2 olarak yapılması önem arz etmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre total prevalansın tamamını yansıtmasa bile yaklaşık olarak tüm erişkinlerin %85-95 i tip 2 DM'dir (2).

Modern çağda genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesi özellikle diyabetes mellitus prevalansında artmaya neden olmuştur. Sinsi seyirli olması nedeniyle prevalansının saptanması kayıtları en iyi tutulan ülkelerde bile mümkün olmamaktadır. Farklı toplumlar arasında bile prevalans oranları açısından büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin, Papua Yeni Gine'deki kavimlerde, Eskimolarda ve Çinlilerde bu oran %1 dolaylarında iken, Avustralya Aborjinleri'nde, Amerika'daki Pima yerlilerinde % 20–45 arasında bulunmuştur (7). Tip 2 diyabet prevalansı istikrarlı bir artış göstermektedir. IDF'in yaptığı hesaplara göre, 2003 yılı itibari ile 194 milyon (20-79 yaş yetişkin popülasyonun % 5,1'i) olan diyabetli nüfusun, 2025 yılında % 72 artışla 333 milyona (yetişkin popülasyonun % 6,3'üne) ulaşması beklenmektedir (8).

Türkiye'de diyabet taramaları ile ilgili veriler, ilk kez 1960'lı yılların başında Türk Diyabet Cemiyeti'nin başlattığı taramalarla bildirilmeye başlamıştır. O dönemde glikozürinin sıklığı ile başlatılan çalışmalarda 18 yaş üstünde ortalama %1,5-2 aralığında bir prevalans bildirilirken, bu rakam ilerleyen dönemlerde sürekli artış göstermiştir. Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta %7,2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı % 6,7 olarak bildirilmiştir. Her iki bozukluk da kadınlarda erkeklere göre, şehirde yaşayanlarda kırsal kesimlere göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur. Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanan TURDEP-II çalışmasında Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının % 13,7'ye ulaştığı görülmüştür.(9)

Görüldüğü üzere artık diyabet pandemik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Tüm dünyayı ilgilendiren evrensel bir sorun olarak literatürde yerini almaktadır

2.1.4 Diyabetes Mellitus Sınıflama

Diyabetes Mellitus Etyolojik Sınıflaması (10)

1- Tip 1 Diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β hücre yıkımı vardır)

- a. İmmün aracılıklı
- b. İdiyopatik

2- Tip 2 Diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici sekresyon defekti ile karakterizedir)

3- Gestasyonel Diyabet (Gebelik sürecinde çıkan ve doğumla genellikle düzelen)

4- Diğer spesifik diyabet tipleri

a. *β hücre fonksiyonlarının genetik defekti (Monogenik diyabet formları)*

- 20.Kromozom, HNF-4 alfa (MODY1)
7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12.Kromozom, HNF-1 alfa (MODY3)
- 13.Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17.Kromozom, HNF-1 beta (MODY5)
- 2.Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 2.Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9.Kromozom, CEL (MODY8)
- 7.Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11.Kromozom,INS (MODY10)

b. *İnsulinin etkisindeki genetik defektler*

- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mandenhall
- Tip A insülin direnci

c. *Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları*

- Hemakromatozis
- Kistik fibrozis
- Neoplazi

Pankreatit
Travma
Fibroalkülöz pankreopati

d. Endokrinopatiler

Akromegali
Aldosteronoma
Cushing sendromu
Feokromositoma
Glukagonoma
Hipertiroidi
Somatostatinoma

e. İlaç ve kimyasal ajanlar

Atipik antipsikotikler
Anti viral ilaçlar
Beta adrenerjik agonistler
Diazoksid
Fenitoin
Glukokortikoidler
İnterferon alfa
Nikotik asit
Tiazid diüretikler

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
Kleinfelter sendromu
Laurence Moon Biedl sendromu
Miyotonik distrofi
Porfiria
Prader Willi sendromu
Turner sendromu
Wolfram (DIDMOAD) sendromu

2.1.5 Patofizyoloji

Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastalıklarının patogeneze bakıldığında birbirinden çoğu yolakta ayrılmış mekanizmalar görürüz. Buna rağmen patolojik mekanizmaları başlatan etmenlerin farklılığı ve ardından ortak yolların birlikteliği dikkat çekicidir.

Tip 2 diyabetin patolojik yolağını anlamak için birçok faktörü göz önünde bulundurmanız gerekmektedir. Özellikle insülin direnci (insülin duyarlılığında azalma) ve insülin sekresyonu sırasındaki bozukluklar primer patofizyolojik mekanizmaları oluşturmaktadır (11). Birçok genetik faktörün iç içe girmesi ile hastalarda hastalığın gidişatını predikte edilmesi giderek zorlaşmaktadır. Diyabetik hastaların, beraberinde Low Density Lipoprotein (LDL) yüksekliği, High Density Lipoprotein (HDL) düşüklüğü, hipertansiyon, obezite gibi metabolik sendrom komponentlerini çoğu zaman bulundurmaları aslında mekanizmanın ne kadar karışık olduğunu gözler önüne sermektedir.

DM gelişiminde GLUT-2' nin yeri:

İnsülin duyarlılığındaki azalma ile ilgili İngiltere'de yapılan ve Lancet'te yayımlanan bir çalışmada 6500 birey 10 yıl takibe alınmıştır. Hastalardan takipte DM geliştirenlerden geriye yönelik bakılan testlerde, tanıdan yaklaşık 5 yıl önce insülin duyarlılığında azalma ve beta hücrelerinde insülin sekresyonunda artış ve ardından kayda değer seviyede insülin sekresyonunda azalma saptanmıştır (10-12). İnsülin sekresyonu birçok basamak içeren bir süreçtir fakat belki de en önemli basamağı Glukoz transporter-2'nin görev aldığı basamaktır (GLUT-2). İnsülin sekresyonu için hücreye glukoz girişi gerekmektedir. Pankreas β hücrelerinde bu görevi üstlenen molekül GLUT-2 dir. GLUT-2 bir transmembran proteindir. Karaciğer, pankreatik beta hücreleri, hipotalamus, renal tübüler hücrelerin bazolateral membranlarında ve ince bağırsağın basolateral membranlarında bulunur. GLUT-2'nin glukoz için yüksek bir kapasitesi bulunurken çok düşük glukoz afinitesi mevcuttur (13-14). Bu özelliği glukoz taşıyıcılığı yapan bir molekül için vazgeçilmezdir. GLUT -2'de ortaya çıkacak herhangi bir problem sonucunda pankreas beta hücreleri hiperglisemi altında kalacak ve glukozun toksik etkileri ile hücre baş başa kalacaktır. Genetik olarak GLUT-2 proteinleri değiştirilmiş farelerde çok kısa zamanda glukoz intoleransının ortaya çıktığı görülmüştür (15). İlginç olarak GLUT-2 proteinleri sağlam olan farelere yağdan çok zengin diyet verildiğinde de aynı glukoz intoleransı gözlemlenmiştir (16).

Tip 2 diyabeti öngörmeye belki de en kuvvetli değişken insülin direncidir. Yaş artışı ve kilo alımı ile insülin direnci giderek belirgin hale gelmektedir. Normal kilolu ve hastalığı olmayan bireylerdeki açlık ve tokluk anlarındaki hiperinsülinemi miktarı, ileride gelişecek DM'nin habercisi olma ihtimalinin çok yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (17-18).

İnsülin direnci gelişim mekanizmaları:

Gelişen insülin direncinin ardından hiperglisemik durumunun oluşması kaskat olarak pankreas beta hücrelerine toksik etki oluşturmaya başlar. Gelişen kısır döngü kalan insülin rezervinin tükenmesine neden olur. Başka bir kısır döngüsel mekanizma da obezitenin oluşturduğu insülin direncidir. Adipositlerden salgılanan leptin, Tümör Nekroz Faktörü (TNF) ve rezistin insülin direncine katkıda bulunmaktadır (19). Patogenezdaki bu multifaktöriyel değişkenlik diyabet hastalığının şifrelerinin çözümünde birçok girift noktalar oluşturmaktadır. Genetik yatkınlık özellikle Tip 2 DM hastalarında önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda ailede Tip 2 DM'li hasta bulunan bireyler ve aile öyküsü olmayan bireyler incelenmiş ve birçok çalışmanın ortak sonucu olarak aile öyküsü ile Tip 2 DM gelişimi arasında anlamlı birliktelik saptanmıştır (20-21).

İnsülin işlenmesi sırasındaki hatalar:

Tip 2 Diyabetes Mellitus patofizyolojisinde diğer bir mekanizma da insülin işleme sürecindeki hatalardır. İnsülin hormonu matür hale gelmeden önce proinsülin olarak salgılanır. İnsülin hormonuna dönüşene kadarki süreçte birçok biyokimyasal bölünmelere uğrar. Diyabet gelişen hastalarda bakılan proinsülin seviyeleri normal bireylere göre fazla saptanmıştır. Bu varılan sonuç, bize diyabet patofizyolojisinde proinsülin degradasyon basamaklarında sorunların rol aldığını göstermektedir. Bir başka faktör ise adacık amiloid polipeptidlerdir. Özellikle Amilin (37 aminoasitten oluşur) pankreas beta hücrelerinde insülin ile birlikte salınır ve kanda insülin miktarının 1/10'u kadar bulunmaktadır. İnsülin etkilerini tamamlayıcı özellikleri vardır. Tip 1 DM'li hastalarda eksik görülürken Tip 2 DM'li hastalarda görece olarak eksiktir (22).

Amilin mide boşalma süresini azaltmakta, postprandial glukagon salınımını ve besin alımını düzenlemektedir. Yüksek miktarda defektif amilin bulunması beta hücrelerinden insülin salınmasını engellemektedir. Ayrıca amilin eksikliği de insülin-glukoz ilişkisini

bozmaktadır. Amilin bu mekanizmalar ile diyabet patofizyolojisine direkt katılmaktadır. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda amilin antagonistlerinin verilmesinin ardından, ratlarda hipoglisemik sürecin yaşandığı ve hiperinsülinemi görülmüştür. Amilinin, diyabetli hastalarda bir insülin üretim defekti sonucu olarak mı artış gösterdiği yoksa direkt olarak insülin sekresyon defektine mi neden olduğu tam olarak bilinmemektedir (23-25).

Diyabetes Mellitus gelişimde genetik etkenler:

Diyabetes Mellitus patogenezindeki genetik yollar çevresel etmenlerin de devreye girmesiyle karmaşık bir hal almaktadır. Monogenik değişimler diyabetes mellitus patofizyolojisinde az yer tutmaktadır. Monogenetik mekanizmalar dışında diyabetes mellitus patofizyolojisindeki genetik paternler genellikle poligenetik değişimlerdir. Yaşanılan coğrafyanın diyabetes mellitus prevalansı üzerine etkisi özellikle önemlidir (26). Tip 2 diyabetes mellitus hastalarının %39'unda en azından bir akrabasında diyabetes mellitus tanısı takipte doğrulanmıştır (27). Tek yumurta ikizlerin birinde Tip 2 diyabetes mellitus gelişince diğer ikizde de % 90 oranında görülme oranı saptanmıştır (28). Tip 2 diyabetli hastaların birinci derece yakınlarında Tip 2 diyabetes mellitus gelişmeden önce insülin rezistansının göstergesi olan nonoksidatif glukoz metabolizmasında bozulma gösterilmiştir. Ayrıca insülin sekresyonunda ve amilin üretiminde azalma da diyabetes mellitus gelişiminden önce Tip 2 diyabetli hastaların yakınlarında oluşması dikkat çekmektedir (27). Genetik incelemeler bazı gen lokuslarının diyabetes mellitus gelişimde rol oynadıklarını ortaya koymuştur. Bu gen lokuslarının çoğu pankreas gelişim sürecinde ve insülin sekresyon basamaklarında rol almaktadır. Tip 2 diyabetli Fransız hastalarda yapılan genetik çalışmalar sonucunda transkripsiyon faktörü 7 like 2 genin (TCF7L2) Tip 2 diyabetes mellitus gelişimde rol aldığı ortaya konmuştur. Ayrıca farklı gen lokuslarının da patogeneze katkıları ortaya çıkmıştır; SLC30A, HHEXIIDE , KCNJ11 (29). Uzun QT sendromundan sorumlu genlerden biri olan KCNQ1'in pankreastaki potasyum kanalları üzerinden etki ederek diyabetes mellitus gelişiminde rol aldığı saptanmıştır (30).

İnsülin sekresyon defektleri:

İnsülin sekresyon bozuklukları ayrı bir başlık altında incelemek gerekir. Genetik etkenlerden bahsederken transkripsiyon faktörlerindeki (TF) değişimlerin patofizyolojiye katkısından bahsedilmiştir. Transkripsiyon faktörlerindeki bu değişimler sonuç olarak insülin metabolizmasında değişikliklere neden olmaktadır. İnsülin sekresyon bozukluk mekanizmalarının ortak patofizyolojik mekanizma olduğu "Maturity onset Diabetes of

young” ayrı bir antite olarak bilinmektedir. Otozomal dominant geçişli diyabetin nadir sebeplerindendir. İnsülin sekresyon bozukluğunun yanında insülin direnci mevcuttur (31).

İnsülin üretimi ve sekresyonundaki bozuklukların, insülin direnci oluşturan durumların ve genetik faktörlerin diyabetes mellitusun patogenezi üzerindeki etkileri tartışıldıktan sonra birkaç farklı mekanizmaya değinmek gerekmektedir.

İnsülin reseptörü ve reseptör etkileşiminde oluşan mutasyonlar:

İnsülin reseptörü; 2 ekstraselüler alfa reseptörü ve 2 transmembran ve intraselüler beta reseptörü içeren intrinsik tirozin kinaz aktivitesi olan geniş bir transmembran proteindir (32). Birçok genetik mutasyon insülin reseptöründe tanımlanmıştır. Fakat yaygın olarak görülen Tip 2 DM formlarının hemen hemen hiçbirinde ana etken olarak bu mutasyonlar görülmemiştir (33). Bu yönden bakıldığında yaygın Tip 2 DM patofizyolojisinde daha çok post-reseptör defektler sorumlu tutulmaktadır. İnsülin reseptörünü etkileyecek başka mutasyonlar da mevcuttur. Özellikle insülin reseptörünün substratı olarak görülen moleküllerin bağlanma noktalarında oluşabilecek mutasyonların önemi giderek artmaktadır. Beta 3 adrenerjik reseptörlerin ve peroksizom proliferatör aktif reseptör gama 2 (PPAR γ 2) reseptörlerinin insülin reseptörleriyle etkileşimde rol alan yollarda gelişen mutasyonların patofizyolojiye katkıda bulunduğu bildirilmektedir (34).

Diyetin rolü:

Tip 2 DM hastalarının çarpıcı çoğunluğunda dikkat çeken özellikler kiloda artış ve fiziksel aktivitedeki azalmadır. Obezitenin diyabetes mellitus gelişimindeki rolü tartışılmazdır. Obez hastalarda periferik dokularda insülin aracılıklı glukoz alımında direncin yanı sıra, pankreas beta hücrelerinde insüline duyarlılıkta azalma gelişmektedir. Başka bir açıdan bakıldığında diyabetes mellitus hastaları kilo vermek ile belirgin seviyede kan glukoz seviyelerinde düzelme sağlayabilmektedir. Hala hangi obezite şiddetinin bu mekanizmalara neden olduğu açık değildir. Şüphelenilen durumlar, hastaların yağ dağılımı farklılığı ve beta 3 reseptörlerindeki genetik farklılıklar olarak sıralanmıştır. Son yıllarda post-reseptör sinyal yolağı olan c-jun amino terminal kinazdaki hiperaktivasyonun obezite ve insülin rezistansına neden olabileceği üzerinde durulmaktadır (35-36).

İnflamasyonun rolü:

Son çalışmalarda inflamatuvar durumun obezite ve diyabetes mellitus gelişimi üzerine etkileri vurgulanmıştır. Artmış C-reaktif protein (CRP), Tümör nekroz faktörü (TNF), beyaz küre, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), interlökin-6 (IL-6) düzeyleri ile Tip 2 DM gelişimi arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Yağ dokudan salınan adipokinlerin pro-inflamatuvar etkileri de ayrıca ratlarda gösterilmiştir (37-38).

Serbest yağ asitlerinin rolü:

Özellikle obez hastalarda serbest yağ asidi düzeylerinde yüksekliğe sık rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda serbest yağ asidi değerlerinin yüksek olmasının Tip 2 DM gelişimi üzerine etkisi rölatif 2-3 kat risk artışı olarak yansımaktadır. Yüksek serbest yağ asidi düzeylerinin insülin sekresyonu üzerine negatif etkisinin yanı sıra, insülin bağımlı glukoz alımında sorunlara neden olduğu gösterilmiştir (39).

Vücut yağ dağılım paterni:

Obez hastalarda obezitenin tipleri daha çok üst beden yarımında ve daha çok alt beden yarımında olmak üzere ayrılmaktadır. Yapılan çalışmalarda üst beden yarımının hakim olduğu tip obezitede diyabetes mellitus gelişme sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (40).

İntrauterin gelişimin rolü:

69000 kadın üzerinde yapılan çalışmada doğum ağırlığı ile diyabetes mellitus gelişimi arasında ters ilişki saptanmıştır (41). Fakat ilginç bir durum söz konusu, doğumda normal doğum ağırlığının altında olan fakat yetişkin dönemde kilolu olan hastalarda en şiddetli insülin rezistansına rastlanmaktadır (42).

İlaçların etkisi:

Birçok ilacın glukoz toleransını bozduğu bilinmektedir. Bunu bozulmuş insülin sekresyonu, artmış hepatic glukoz üretimi ve insülin rezistansı oluşturarak yapmaktadır (43).

2.1.6 Klinik Bulgular ve tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-
A1C(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-

Tablo 1: 2010 yılında revize edilen ADA diyabet tanı kriterleri (44)

APG: Açlık plazma glukozu OGTT: Oral glukoz tolerans testi IFG: Bozulmuş açlık glukozu IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

Tablodaki herhangi bir tanı kriterinin varlığı diyabet tanısı için yeterlidir. Son revizyonda HbA1c, tanı kriterlerine eklenmiştir. Hiperglisemi, çeşitli semptomlara neden olmaktadır.

Klasik Semptomlar: Poliüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri.

Daha az görülen semptomlar: Bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları.

Plazma glukoz yoğunluğu, böbrekte glukoz geri emilim eşiğini aştığı zaman (yaklaşık 180 mg/dl), glukozüri oluşur ve bu da osmotik diürece sebep olur. Noktüri ve poliüri, bu osmotik diürez sonucu gelişmektedir. Osmotik diürez sonucu meydana gelen dehidratasyon ve hiperosmolarite, susuzluk ve polidipsiye neden olur. İdrardaki her 1 gram glukoz yaklaşık 4,5 kcal karşıtıdır. Günde idrarla 100 gr glukoz kaybeden, kontrolü iyi olmayan bir diyabetik hasta; günde 450 kalori kaybetmektedir. Bu durum, kilo kaybına ve iştah artışına (polifaji) sebep olmaktadır. Böylece iyi regüle olmayan diyabetiklerin başlıca semptomları olan poliüri, polifaji, polidipsi ve kilo kaybı; glukozun idrarla kaybı sonucu meydana gelmektedir.

Bu semptomlara ek olarak iyi regüle olmayan diyabetiklerde görülen osmotik lens şişmesi, geçici bulanık görme yakınmasına sebep olmaktadır ve bu durum diyabetik retinopati ile karıştırılmamalıdır. Bazen görülen candida vajiniti, kandidiyazisi veya balaniti; plazma glukoz yoğunluğu düşürülmeden antibiyotik tedavisine yanıt vermez. Devamlı hiperglisemik olan diyabetik hastalarda halsizlik de yaygın görülen bir yakındır (45).

2.1.7 Diyabetin kontrolü

Diyabette genellikle ölçümler kan glukozuna dayanır. Kan glukozuna ek olarak plazma glikolize hemoglobin (HbA1c), fruktozamin gibi uzun dönem glukoz konsantrasyonlarını gösteren parametreler kullanılmaktadır. Hemoglobin A1c non-enzimatik glikozillenmiş hemoglobulinlerin büyük bir kısmını kapsamakta ve kan şekeri düzeyi ile korele olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Eritrositlerin yaşam ömrü 90-120 gün olarak bilinmekte bu süreçte HbA1c 8-12 haftalık süreçte glisemik kontrolün yansıtıcısı olarak kullanılmaktadır. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) metodolojisi ve yeni Uluslararası Klinik Kimya ve Tıp Laboratuvarı Federasyonu, Aberran hemoglobinlerle karşılaşılabilen problemleri büyük oranda elimine etmiş olsa da bazı hasta gruplarında HbA1c ölçümleri değerlendirilirken dikkatli olmak gerekmektedir.

Eritrosit yapımı ve yıkımıyla yıkımla ilgili bulgular karşımıza; kan kaybı, hemoliz, hemoglobinopati veya eritrosit bozuklukları, myelodisplazi, gebelik, demir eksikliği olarak çıkabilmektedir.

Ek olarak en modern testlerin uygulanmasında bile yaklaşık %0.4 + SD farklılık vardır. Ayrıca genetik farklılıklardan doğan eritrosit membran transportundaki değişkenlik yavaş veya hızlı glikozillenme gibi akılda tutulması gereken başka bir faktördür (46).

2.2 Tedaviye Uyum

Diyabet uzun yıllar semptomsuz seyredebilir. Ciddi komplikasyonları uzun yıllar sonra ortaya çıkabilir (47). Semptomsuz dönemde hastaya tedaviyi benimsetmek güç olmaktadır. Bu nedenle diyabet tedavisinde hasta uyumu büyük önem kazanmaktadır. Tedaviye uyum (compliance) sözcük anlamı olarak “uyuma”, “itaat”, “rıza” anlamına gelmektedir ve hastanın kendisini tedavi eden hekimin klinik önerilerine uymasını ifade

etmektedir. Tedaviye uyuma eşdeğer olan katılım (adherence), sürdürüm (maintenance), işbirliği (partnership), kendini ayarlama (self-regulation) gibi sözcükler incelendiğinde de tedaviye uyumun özellikleri anlaşılmaktadır (48). Ayrıca Cameron, tedaviye uyumu, verilen tedaviyi takip etmek için hasta tarafından gönüllü bir tutum sergilemek ve bu konuda verilen tedavi planının hasta tarafından davranış olarak tam anlamıyla başarılmasıyla ilişkilendirmiştir (49). Daha kapsamlı olarak bakıldığında tedaviye uyum; hastanın ilacını doktor tarafından önerilen dozda kullanılmaması, ilacın kullanım zamanlarına uyulmaması ya da tedavinin erken kesilmesi nedeniyle ortaya çıkan ve hastalığın prognozunu doğrudan etkileyen önemli bir durum olarak tanımlanmaktadır (50). Diyabetik hastalarda tedaviye uyum; glisemik kontrolü etkiler, akut komplikasyonların oluşmasını engeller ve kronik komplikasyonların oluşmasını geciktirir. Yapılan araştırmalarda morbidite, mortalite ve sağlık harcamaları ile tedaviye uyum oranları arasındaki ilişki birçok kez vurgulanmıştır (51). Bu nedenle de tedaviye uyum oranı ve etkileyen faktörler, araştırmacıların ilgisini her zaman çekmiştir. Tedaviye uyumsuzluğun olası nedenleri hasta, hastalık, reçetelenen ilaçlar, hekim ve hastanın tedavisini sürdürdüğü çevre ile ilişkilidir. Tedavi uyumsuzluğu ülkeden ülkeye de değişmektedir (52). Tedaviye uyumsuzluğun klinik göstergeleri ise; HbA1c düzeyindeki ısrarlı yükseklik, kan şekerindeki düzensiz dalgalanmalar, kontrol randevularını atlama, istenen tetkikleri tamamlamama, kilo almaya devam etme, diyetle uyumsuzluk, sağlık hizmetlerinden aşırı ve yineleyen uygunsuz talepler olara sıralanabilir (51). Hastanın tedaviye uyumu birçok değişkene bağlıdır. Uyumsuzluk; kişiye özgü demografik bulgulara (yaş ve cinsiyet gibi), hastalığa inanca (içgörü eksikliği gibi), ilaç durumuna (rejimin karmaşıklığı, yan etkiler gibi), klinik faktörlere (doktor-hasta ilişkisi gibi), sağlıkla ilgili inanışlara, tedavinin yararına inanılmamasına, olumsuz aile dinamiklerine (birbirine aşırı düşkünlük dahil), ileri yaşa, madde kullanımına, ilaç kullanım aralığına (doz sıklığı), tedavi için gerekli değişime hazır olunmamasına, okur-yazarlık düzeyine, bilgi, güven ve yeterlilik düzeyine, iletişim becerilerine, sağlık ekibiyle iletişim durumuna göre değişebilir (51-53).

Tedavi planını uygulamayan hastaların sıklığı, bu hastaların kim ve koşullarının ne olduğunu anlama çabaları 1970'lerde başlamıştır. Bu araştırmacılar özellikle 3 soru üzerinde odaklanmışlardır (52).

1. Kaç hasta ilaçlarını doktorun önerisine göre kullanmıyor ?
2. Bu hastaların karakteristik özellikleri nelerdir ?
3. Niçin önerileri uygulamıyorlar ?

Bu sorularla başlayan serüven Dr. Morisky'nin çalışmaları ile büyük yol almıştır. Dr. Morisky 1976 yılında hipertansiyon hastaları üzerinde ilk defa tedaviye uyumu ölçebilecek bir anketten bahsetti (54). Anket üzerinde yaklaşık 7 yıl çalıştı ve ilk kez 1986 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertansiyon hastalarında tedaviye uyumu değerlendirebilecek bir anket geliştirdi. 400 hipertansif hasta üzerinde yaptığı çalışma sonucunda istatistiksel olarak anketin geçerliliğini ve güvenilirliğini kanıtladı (3). Daha sonra 4 değişken olan bu anket üzerinde yapılan revizyonla birlikte Morisky tedavi uyum ölçeği, 8 değişkenli olarak son halini aldı. Tedaviye uyum ölçekleri arasında dünyada yaygın bir kullanım alanına sahip olan MTUÖ-8 ölçeği çalışmamızda da kullanılmıştır.



3- MATERYAL ve METOT

3.1. Araştırmanın Yeri

Araştırmanın örneklemini oluşturan hastalar Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine Mayıs-Ekim 2016 tarihleri arasında başvuran diyabetik hastalardan oluşmaktadır.

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma Kesitsel (Cross sectional) çalışma olarak dizayn edildi. Çalışma, 6 aylık süreç içerisinde polikliniğe başvuran hastaların bilgilerini içermektedir. Ayrıca çalışma tanımlayıcı ve ilişki arayıcı özellikler de taşımaktadır.

3.3. Araştırmanın İşleyiş Şeması

Araştırma her bir hasta için şu süreçleri içermektedir: Hasta seçimi, hasta muayenesi, çalışma ile ilgili görüşme, hastanın anketi kendisinin doldurması, kan alma işlemi ve verilerin toplanması.

3.4. Araştırmaya Seçilen Hastaların Özellikleri

Çalışmaya alınma kriterleri şunları içermektedir:

- 1- 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olmak
- 2- 1 yıl veya daha öncesinde diyabet tanısı almış olmak
- 3- Bilinen herhangi bir malign hastalığı olmamak
- 4- En az bir diyabet ilacı kullanıyor olmak
- 5- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak ve yazılı onay kağıdı imzalamayı kabul etmek

Bu özellikler dışında çalışmada dışlama kriteri bulunmamaktadır.

3.5. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme

Çalışmanın örnekleme seçimi için yapılan güç analizi testinde minimum 299 hasta alınması gerekliliği saptandı ve bu nedenle çalışmaya 300 hasta alındı. 300 hasta alınmadan önce 420 hasta ile görüşüldü ve 300 hasta çalışmaya katılım kriterlerini sağladı.

3.6. Verilerin Toplanması

Veriler; araştırmacı tarafından hazırlanan Sosyodemografik Veri Formu, Morisky tarafından geliştirilen 8 değişkenli Morisky Tedavi Uyum Ölçeği (MTUÖ-8) kullanılarak toplanmıştır. Ayrıca hastalardan alınan kan serum örnekleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya Merkez Laboratuvarında standardize yöntemler ile analiz edilmiştir. Plazma glukozu Architect® firmasına ait kit kullanılarak enzimatik kalometrik assay ile çalışıldı. HbA1c ise BIORAD Variant® HPLC (High performans liquid chromatography) metodu ile ölçüldü.

Sosyodemografik Veri Formu:

Bu form araştırmanın örneklemini oluşturan hastalarla ilgili bilgi elde etmek amacı ile araştırmacı tarafından oluşturulmuştur. Bu bölüm hastaların demografik, sosyo-kültürel bilgilerini ve hastalık özellikleri ile tedaviye uyum süreci hakkında bilgileri öğrenmek amacı ile hazırlanmıştır. (Ek 1).

Morisky Tedavi Uyum Ölçeği (Morisky Medication Adherence Scale / Morisky's Questions-Self Report Measure of Adherence) :

Donald E. Morisky tarafından geliştirilmiştir. 1986 yılında Dr. Morisky tarafından geçerlilik çalışması yapılmıştır. Bu anket 7 iki seçenekli (evet/hayır) kapalı uçlu sorudan ve bir adet 5 seçenekli kapalı uçlu sorudan oluşmaktadır. Tedaviye uyumu pozitif yönde etkileyen sorulara verilen olumlu cevaplara 1 puan, olumsuz cevaplara 0 puan verildi. 1, 2, 3, 4, 6, 7 numaralı sorulara verilecek hayır cevabı için 1 puan, 5. Soruya verilecek evet cevabı için 1 puan verildi. 8. Soru likert tipi yani çok seçenekli soru idi. Bu soruda 5 farklı seçenek sunulmakta idi. Her seçenek sırasıyla 4, 3, 2, 1 ve 0 puan değerindeydi ve bu puan dörde bölünüp ana toplama ilave edilmekteydi. Morisky skorlamasına göre tedaviye uyum düzeyi 3 kategoriye ayrılmaktadır. Düşük uyum <6 puan, orta uyum 6-8 puan ve 8 yüksek uyum olarak tanımlanır (85) (Ek 2).

3.7. Etik Sorunlar, İzinlerin Alınması

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulundan gerekli onay alındı. Onay numarası 26.05.2016/55 olarak belirlendi. Araştırmaya katılan hastalara araştırma hakkında gerekli bilgiler verilerek yazılı onamlar alındı.

3.8. Süre ve Olanaklar

Araştırma 2016 yılı içinde planlanmıştır. Araştırma nerisi hazırlanarak, çalışmanın yapılacağı kuruma sunulmuş ve etik kurul onayı alınmıştır.

Araştırmaya alınan hastaların sosyo-demografik zellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Mayıs-Ekim 2016 tarihleri arasında toplanan veriler, araştırmacı tarafından değerlendirilmiş ve araştırma raporu sunulmuştur.

3.9. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22 yazılımını kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak verildi. İki den fazla bağımsız grup karşılaştırmalarında normal dağılıma sahip değerkenler için ANOVA (Tek yönlü varyans analizi) ve Tukey oklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değerkenli gruplar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sürekli değerkenler arasındaki ilişki Pearson negatif korelasyon analizi kullanılarak incelendi. P değerinin 0,05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Sosyodemografik Özelliklerine ve Hastalık Özelliklerine İlişkin Verilerin Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 52 ± 13.075 idi. Hastaların 184'ü (% 61,3) kadın, 116'sı (% 38.7) erkekti. Hastaların gelir durumu aylık olarak asgari ücret üzerinden değerlendirildi. %27,3'ünün gelir düzeyi asgari ücretin altında, %19.7'sinin gelir düzeyi asgari ücretin üzerinde ve %53'ünün ise asgari ücret kadar aylık geliri bulunmaktaydı. Hastalık süreleri 0-5 yıl, 6-10 yıl, 11-20 ve >20 yıl üzeri olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Hastaların %51'i 0-5 yıl arası, %25,7'si 6-10 yıl arası, %19,3'ü 11-20 arası ve %4'ü 20 yıldan daha uzun süredir hastalığa sahipti. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların sosyodemografik özellikleri

		n	%
Yaş aralığı	18-25	4	1,3
	26-40	31	10,3
	41-55	148	49,3
	56-65	117	39,0
Cinsiyet	Erkek	116	38,7
	Kadin	184	61,3
Medeni Durum	Evli	268	89,3
	Bekar	8	2,7
	Dul	24	8,0
Yaşadığı Yer	Köy	31	10,3
	İlçe	35	11,7
	Kent	234	78,0
Kimlerle birlikte yaşadığı	Yalnız	16	5,3
	Sadece eşle	61	20,3
	Eş ve Çocuklarla	220	73,3
	Anne baba ile	3	1,0
Tek başına yaşayabilir mi?	Evet	269	89,7
	Hayır	31	10,3
Eğitim Düzeyi	İlköğretim	180	60,0
	Lise	40	13,3
	Ön lisans/lisans	19	6,3
	Eğitim yok	61	20,3
Çalışma durumu	Çalışıyor	47	15,7
	Çalışmıyor	188	62,7
	Emekli	65	21,7
Aylık gelir düzeyi	Asgari ücretin* altında	82	27,3
	Asgari ücret	159	53,0
	Asgari ücretten fazla	59	19,7
DM tanısı aldıktan sonra geçen süre	0-5	153	51,0
	6-10	77	25,7
	11-20	58	19,3
	>20	12	4,0

*Asgari Ücret 1300 TL olarak kabul edilmiştir.

Hastaların hastalık ile ilgili özelliklerine ait tanımlayıcı veriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3:Hastaların hastalık özelliklerine göre dağılımı

		n	%
Hastalık Hakkında Bilgilendirilme	Evet	216	72,0
	Hayır	84	28,0
İlaç Kullanımı Hakkında Bilgilendirilme	Evet	258	86,0
	Hayır	42	14,0
Aldığı Tedavi Şekli	Yalnız OAD	161	53,7
	OAD+insülin	86	28,7
	Yalnız insülin	53	17,7
İlaçlarını düzenli kullanıp kullanmadığı	Tüm ilaçlar düzenli	181	60,3
	Nadiren ihmal	69	23,0
	Sık sık ihmal	21	7,0
	Düzenli kullanmıyor	29	9,7
İlacı kimin verdiği	Kendi	287	95,7
	Başkası	13	4,3
3 aylık rutin kontrollere gelmesi	Evet	173	57,7
	Hayır	127	42,3
Diyete uyum	Evet	153	51,0
	Hayır	147	49,0
Kontrolsüz diyabet nedeniyle hastaneye yatış	Evet	49	16,3
	Hayır	251	83,7
Diyabete bağlı koma	Evet	29	9,7
	Hayır	271	90,3
Ek Hastalıklar	HT	73	24,3
	Kardiyak	15	5,0
	Tiroid Hastalığı	18	6,0
	Yok	130	43,3
	Hem HT hem Kardiyak	40	13,3
	Hem HT hem Tiroid	10	3,3
	Hem Kardiyak hem Tiroid	4	1,3
	Hem HT hem Kardiyak hem Tiroid	10	3,3

Hastalar; doktor, hemşire ya da başka bir sağlık personeli tarafından diyabet hastalığı hakkında %72 oranında, ilaçlarını nasıl kullanacağı hakkında ise %86 oranında bilgilendirilmişti. Tedavi modaliteleri yalnızca oral antidiyabetik, oral antidiyabetik ile birlikte insülin ve yalnızca insülin olmak üzere 3 kategoriye ayrıldı. Hastaların %53,7'si yalnızca oral antidiyabetik, %28,7'si oral antidiyabetik ile birlikte insülin ve %17,7'si de

sadece insülin kullanmaktaydı. Hastaların %56,7'sinde komorbid hastalık mevcut idi. Bu hastalıklar sıklık sıralarına göre sırası ile hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve tiroid hastalıkları idi. Ek hastalık olarak Hipertansiyon tanısı bulunanların oranı %24,3, kalp hastalıkları tanıları olanların oranı %5, hem HT hem de kardiyak hastalığı olanların oranı ise %13,3 olarak saptandı. %43,3 hastada ek hastalık yoktu.

4.2 Kullanılan Değişkenlerin Anlamlılığı

HbA1c ve Morisky skorları arasında bağlantıyı göstermek için Pearson korelasyon analizini kullanarak ikisi arasındaki negatif korelasyonu inceledik. Sonuç olarak $p < 0,001$ anlamlılık düzeyinde negatif korele olduğunu saptadık ($r: -0,189$).

4.3 Sosyodemografik bulguların ve hasta özelliklerinin HbA1c üzerindeki etkisine ilişkin bulgular

HbA1c ile Morisky ölçeği arasındaki istatistiki olarak anlamlı negatif korelasyonu gösterdikten sonra, sosyodemografik verilerle aralarındaki ilişkiyi incelemeye aldık. İlk olarak HbA1c düzeyleri ile başladık. Farklı yaş grupları, cinsiyet ayrımı, medeni durum, hastaların yaşadıkları yer ile HbA1c arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla [p:0,454], [p:0,157], [p:0,190], [p:0,258]).

Hastaların evlerinde kimlerle beraber yaşadığı sorusuna alınan yanıtlara bakıldığında, yalnız yaşayan hastaların aileleriyle birlikte yaşayan hastalara kıyasla HbA1c seviyelerinin daha yüksek olduğu ortaya çıktı. Bu sonuç istatistiki olarak anlamlı idi ($p:0,04$) (Tablo.4). Hastaların eğitim durumları, aktif çalışıp çalışmadıkları ve gelir düzeyleri ile HbA1c arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla [p:0,561], [p:0,923], [p:0,174]).

Diyabet tanısı konduktan sonra geçen süre arttıkça HbA1c de artma eğilimindeydi. Örneğin tanı alalı en fazla 5 yıl olan hastalarda A1c düzeyleri en düşük iken, en yüksek A1c düzeylerine tanı aldıktan sonra 20 yıldan daha uzun süre geçen hastalarda rastlandı. Bu ilişki de istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo 4)

Tablo 4.

		HbA1c ortalama	p değeri
Yaş aralığı	18-25	7,925	0,454
	26-40	8,455	
	41-55	9,086	
	56-65	8,786	
Cinsiyet	Erkek	9,147	0,157
	Kadın	8,726	
Medeni Durum	Evli	8,853	0,190
	Bekar	7,888	
	Dul	9,613	
Yaşadığı Yer	Köy	8,432	0,258
	İlçe	8,446	
	Kent	9,015	
Kimlerle birlikte yaşadığı	Yalnız	10,000	0,040
	Sadece eşle	8,362	
	Eş ve Çocuklarla	8,982	
	Anne baba ile	6,767	
Tek başına yaşayabilir mi?	Evet	8,826	0,205
	Hayır	9,429	
Eğitim Düzeyi	İlköğretim	8,916	0,561
	Lise	8,397	
	Ön lisans/lisans	8,932	
	Eğitim yok	9,116	
Çalışma durumu	Çalışıyor	8,802	0,923
	Çalışmıyor	8,933	
	Emekli	8,822	
Aylık gelir düzeyi	Asgari ücretin* altında	9,284	0,174
	Asgari ücret	8,825	
	Asgari ücretten fazla	8,508	
DM tanısı aldıktan sonra geçen süre	0-5	8,257	0,001
	6-10	9,427	
	11-20	9,672	
	>20	9,692	

Diyabet hastalığı hakkında bir sağlık görevlisi tarafından bilgilendirilen hastalarda HbA1c düzeyi, bilgilendirilmeyenlere göre daha düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$) (Tablo 5).

Hastaların almış oldukları tedavi modaliteleri de uyum sürecinde oldukça etkili olmaktadır. Yalnızca oral antidiyabetik, oral antidiyabetik ile birlikte insülin ve yalnız insülin kullananlar arasında yapılan değerlendirmede; yalnız oral antidiyabetik kullananlarda diğer iki grupta kıyaslandığında daha düşük HbA1c düzeylerine rastlandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Oral antidiyabetik ile birlikte insülin kullananlar ile yalnız insülin kullananlar arasında fark bulunmadı (Tablo 5).

Kullanmakta oldukları ilaçları ne kadar düzenli kullandıklarını sorduğumuzda aldığımız yanıtlara göre hastalarımızı 4 grupta topladık: Tüm ilaçları düzenli kullananlar, nadiren ihmal edenler, sık sık ihmal edenler, düzenli kullanmayanlar. İlaçlarını düzenli kullananlarda düzenli kullanmayanlara göre daha düşük HbA1c düzeyleri saptandı. Örneğin tüm ilaçları düzenli kullanan hastalarda A1c düzeyleri en düşük iken, en yüksek A1c düzeylerine ilaçlarını düzenli kullanmayan hastalarda rastlandı. Aradaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,007$) (Tablo 5).

Düzenli olarak kontrollere giden hastalarda daha düşük HbA1c düzeyleri saptandı ($p:0,009$). Diyabetes mellitus tanılı hastaların dikkat etmesi gereken en önemli hususlardan biri de beslenmedir. Diyete dikkat edip etmediğini sorduğumuzda hastalarımızdan evet cevabını verenlerde daha düşük HbA1c düzeylerine rastlandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,096$). Son 1 yılda diyabet nedeniyle hastaneye yatışı gereken ve koma tablosuyla yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek HbA1c değerleri gösterildi (sırasıyla [$p<0,001$], [$p<0,001$]). Ek hastalıkları olan hastalarda HbA1c farklılıkları anlamlı düzeyde değildi.

Tablo 5.

HbA1c ortalama p değeri

Hastalık Hakkında Bilgilendirilme		HbA1c ortalama	p değeri
Hastalık Hakkında Bilgilendirilme	Evet	8,592	0,001
	Hayır	9,651	
İlaç Kullanımı Hakkında Bilgilendirilme	Evet	8,911	0,700
	Hayır	8,750	
Aldığı Tedavi Şekli	Yalnız OAD	7,592	0,001
	OAD+insülin	10,493	
	Yalnız insülin	10,223	
İlaçlarını düzenli kullanıp kullanmadığı	Tüm ilaçlar düzenli	8,511	0,007
	Nadiren ihmal	9,286	
	Sık sık ihmal	9,333	
	Düzenli kullanmıyor	9,976	
İlacı kimin verdiği	Kendi	8,879	0,765
	Başkası	9,092	
3 aylık rutin kontrollere gelmesi	Evet	8,568	0,009
	Hayır	9,325	
Diyete uyum	Evet	8,652	0,096
	Hayır	9,134	
Kontrolsüz diyabet nedeniyle hastaneye yatış	Evet	10,408	0,001
	Hayır	8,592	
Diyabete bağlı koma	Evet	10,297	0,001
	Hayır	8,738	
Ek Hastalıklar	HT	8,371	0,303
	Kardiyak	9,173	
	Tiroid Hastalığı	9,400	
	Yok	9,163	
	Hem HT hem Kardiyak	8,885	
	Hem HT hem Tiroid	8,470	
	Hem Kardiyak hem Tiroid	6,925	
	Hem HT hem Kardiyak hem Tiroid	8,960	

4.4 Sosyodemografik bulguların ve hasta özelliklerinin Morisky skoru üzerindeki etkisine ilişkin bulgular

Morisky toplam skor ortalaması 6,043 puan olarak saptandı. Sosyodemografik veriler ile Morisky skoru arasındaki ilişkiyi incelediğimizde elde ettiğimiz bulgular HbA1c ile paralellik göstermektedir.

Farklı yaş grupları, cinsiyet ayrımı, medeni durum, hastaların yaşadıkları yer, kimlerle yaşadığı, eğitim seviyesi, çalışma durumları, gelir düzeyi, kaç yıldır DM oldukları, hastalık ve tedavi hakkında bilgi sahibi olmaları ile Morisky skoru arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla [p:0,547], [p:0,886], [p:0,930], [p:0,580] [p:0,123], [p:0,274], [p:0,738], [p:0,563], [p:0,972] [p:0,133], [p:0,370], [p:0,512], [p:0,115]).

HbA1c'de olduğu gibi Morisky skoru ile düzenli kontrole gidiş ve diyeteye uyma arasında ilişki saptandı. Düzenli kontrollere giden ve diyeteye dikkat eden hastalarda Morisky skoru daha yüksek bulundu. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla [p<0,001], [p<0,001]).

5- TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda elde edilen bulgular bize; sosyodemografik özelliklerin tedavi uyumuna etkili olmadığını ancak hedeflenen HbA1c düzeylerine ulaşmada hastaların alışkanlıkları ve davranışlarının etkili olduğunu gösterdi. Yine çalışmamız sonucunda Morisky tedavi uyum ölçeğinin tedavi uyumuyla ve HbA1c düzeyleriyle istatistiki olarak anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösterdi.

Çalışmamızda farklı yaş gruplarında tedaviye uyumu inceledik ve anlamlı farklılık saptamadık. Bu duruma belirlediğimiz yaş aralıkları etkili olmuş olabilir. Örneğin 56-58 yaş aralığı ile 63-65 yaş aralığı aynı kategoride değerlendirildi ve 63-65 yaş aralığında tedavi uyumunun daha düşük saptanması olası idi. Bu nedenle çalışmamızın metodu anlamında bir özeleştirilme yapılabilir. Ayrıca, sanılanın aksine belirli bir yaştan sonra bazı hastalar hayata bakış konusunda daha tedbirli ve daha disiplinli yaklaşım sergileyebilir. Bu tezi destekleyen Krousel-Wood ve arkadaşları yaş ilerledikçe tedaviye uyumun arttığını göstermişlerdir (55). Cinsiyet farklılıkları ile tedaviye uyum arasında anlamlı ilişki saptanmamasının nedeni ise toplumumuzda artık eskisi gibi kadın-erkek arasında bir uçurum olmadığını göstergesi olabilir. Hastalarımızın evli ya da bekar olmasının tedavi uyumuna etkisinin olmaması ise yine çalışmamızda göze çarpan bir veri oldu. Yaşanılan yerin HbA1c ile ilişkisine geldiğimizde ise anlamlı farklılık saptanmamasının hastalarımızın %78'inin kent merkezinde yaşıyor olmasına bağlamaktayız. Köyde yaşayan hastaların 3. basamak sağlık kurumuna başvurması daha güç olmaktadır.

Aile ile yaşamanın hem sosyal, hem psikolojik, hem de tedaviye uyum açısından ne kadar değerli olduğu yadsınamaz bir gerçek olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalarımızın evlerinde kimlerle birlikte yaşadığına geldiğimizde, yalnız yaşayanların anlamlı derecede kötü uyum gösterdiklerini saptadık. Güneydoğu Anadolu bölgesinde ailesel yapının daha geleneksel olması hasta yakınlarının hastaya olan duyarlılığını artırmış olabilir. Bu alanda yapılan benzer çalışmalardan farklı olarak, hastaların eğitim seviyeleri ile tedavi uyumu arasında ilişki saptanmadı, belki de bu durum araştırma yaptığımız coğrafyanın farklılığından kaynaklandı. Hastalarımızın çalışıp çalışmadıkları ve gelir düzeyleri ile HbA1c arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmaması da dikkati çekmekteydi. Elde ettiğimiz verilere göre hastalarımıza diyabet tanısı konduktan sonra geçen süre arttıkça HbA1c düzeyleri artmaktaydı.

Hastalık süresinin uzunluğu birçok çalışmada tedaviye uyumu negatif yönde etkileyen en önemli faktör olarak bulunmuştur (56-58). ABD'de yapılan retrospektif çalışmada

diyabetes mellitus tanısı alan hastaların ilk 3 ay tedaviye uyum oranları % 45 iken tedavinin 12. ayı sonunda bu oran %35'e gerilemiştir (59). Başka bir çalışmada 1 yıl sonunda hastaların yarısının tedavisini eksik kullandığı veya hiç kullanmadığı görülmüştür (60). Tüm bu veriler göstermektedir ki zaman geçtikçe hastaların tedaviye uyumu bozulmaktadır. Diyabetes mellitus tanılı hastalarda yıllar içerisinde birçok komplikasyonlar gelişir ve bu durum, yaşam kalitesini, özbakımı ve psikolojik sorunları tetikler. Dolayısıyla hastalıkla birlikte yaşayabilme başarısı, ilaçları kullarıştaki disiplin, diyeteye uyma isteği ve bunun sonucunda da tedaviye uyum azalır. Bu sonucun nedenleri arasında; uzun süren tedavi sürecinin hastada bıkkınlık yaratması, hastalık süresi uzadıkça işlevsellikte ve doktor hasta ilişkisinde sorunlar yaşanması ve sosyal kayıpların artması düşünülebilir. Ayrıca hastalar tedaviye ilk başladığında kısa sürede iyileşeceklerini düşünmekte ve zamanla tedavinin hayat boyu gerektiğini daha iyi anladıkça hastalarda tedaviye inanç azalıyor olabilir. Ömür boyu tedavi kullanma bilinci hastaları tedaviye uyumdan uzaklaştırıyor olabilir. Diyabetes mellitus hastalarının tedaviye uyumunda bizler sağlık ekibi olarak anahtar rol oynamaktayız. Nitekim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular da bunu destekler nitelikteydi. Sağlık çalışanı tarafından bilgilendirilmiş hastalarımızın tedaviye uyumu daha yüksek saptandı.

Tedaviye uyumda kullanılan tedavinin niteliği ve niceliği de önem arz etmektedir. Sadece günde bir kez bir tablet oral antidiyabetik kullanan hasta ile günde iki kez ikişer tablet oral antidiyabetikle birlikte dörütlü insülin rejimi alan hastada tedaviye uyum konusunda aynı beklentiler içerisinde olunmamalıdır. Araştırmamızda, sadece oral antidiyabetik kullanan hastalarda, insülin kullanan hastalara göre daha düşük HbA1c düzeylerine ulaştık. İnsülin tedavisinin kan glukozu üzerinde regüle edici etkisi göz ardı edilemezken, birçok çalışmada, tedaviye insülin eklenmesinin hastanın tedaviye uyumunu zorlaştırabileceği konusunda endişeleri dile getirilmektedir (61-64). Oral ilaçların alımının kolay olması, hastaların enjeksiyon yapmaktan korkması ve özellikle ülkemizde insülin tedavisine geç başlanması bu sonucu ortaya çıkarmış olabilir. Çalışmanın yapıldığı bölgedeki popülasyonda klinik pratikte, ilk defa tedavi planlanan hastaların birçoğu ilk basamakta insülin tedavisi kullanmak istememektedir.

Diyabet tedavisinde hastaların ilaçlarını düzenli kullanmaları belki de en önemli basamaktır ve bizim çalışmamızın da incelemek istediği en önemli sorundur. En kötü HbA1c seviyeleri ilaçlarını düzenli kullanmayanlarda idi. Yine tedaviye uyumda etkili olduğunu öngördüğümüz faktörlerden biri de hastaların düzenli olarak üç ayda bir rutin kontrollerine gidiyor olmasıdır. Bulgularımıza göre kontrollere düzenli gitmeyen hastalarımızda daha kötü uyumla karşılaştık. Beslenme bozuklukları belki de bütün hastalıkların temelinde yatan sinisi

bir sorundur. Diyabetes mellitus hastalığında hastaların farkındalık derecesi, kooperasyonu, olayı ciddiye almaları tedaviden daha önce çözülmesi gereken denklemlerdir. Beslenmelerine dikkat etmeyen hastalarımızın tedaviye uyumunun düşük olduğunu bulmak biz araştırmacılar için şaşırtıcı olmadı. Son 1 yılda diyabet nedeniyle hastaneye yatışı gereken ve koma tablosuyla yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek HbA1c değerleri gösterildi.

Yapılan negatif korelasyon analizinde HbA1c ile Morisky skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Bu sonuç çalışmanın ana sorularından biri olan "Diyabet hastalarında tedaviye uyum düzeyini anlamada klinisyene yardımcı olabilecek, HbA1c yerine kullanabileceğimiz pratik bir çözüm var mıdır?" sorusuna cevap niteliğindedir. Korelasyon sonuçlarına göre Morisky skoru, en az HbA1c kadar diyabet hastalarının tedaviye uyum düzeyini doğru olarak saptadı. Morisky toplam skor ortalaması 6,043 puan olarak saptandı. Bu skor hasta grubu popülasyonun tedaviye uyum düzeyinin orta uyum olduğunu gösterdi. Bu sonuç Türkiye'de kronik hastalıklarda yapılmış tedaviye uyum değerlendirme çalışmaları ile desteklenmektedir (65-68). 2010 Yılında Malezya'da yapılan diyabetik hastaların tedaviye uyum çalışmasında ortalama Morisky skoru 5.7 olarak saptanmış (69). 2012 yılında Koreliler tarafından yapılan araştırmada Morisky ortalama skoru ise 6.7 (70).

6-SONUÇ

Çalışmamızın Kesitsel Çalışma olarak dizayn edilmiş olması ve hastaların diyabetik açıdan regüle olmayanlardan seçilmesi kısıtlayıcı faktörlerdi (tüm hastaların HbA1c ortalaması 8,8).

Kronik hastalıklarda, hastalığın ortaya çıkmasını engellemenin ve erken tanınmasını sağlamanın yanı sıra, hastalığın komplikasyonlarının önlenmesi de son derece önemlidir. Hastalığın komplikasyonlarından korunmak için hastalığın tedavi sürecinin incelenmesi ve bu sürece etki edecek faktörlerin belirlenmesi gerekir. Ülkemizde yapılan diyabet ile ilgili çalışmaların pek çoğu hastalığın insidans ve prevalans gibi morbiditesine ilişkin verilere yöneliktir. Hastalığın yönetiminde etkili olan faktörler ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Diyabetes mellitus tanıli hastalarda tedaviye uyumun değerlendirme çalışmasının yapılması, hem hastanın tedaviye uyumunu tespit etmeye, hem de tedaviye uyumu etkileyecek faktörlerin belirlenmesi için yapılacak çalışmalara yol gösterici olabilir. Kronik hastalıkların bu yüzyılda önemli bir hastalık yükü yaratacağı düşünüldüğünde bu çalışmalara daha fazla ihtiyaç duyulacağı ortadadır.

Çalışmamızın verileri ışığında gördük ki diyabetes mellitus hastalarının tedaviye uyumunu etkileyen birçok faktör vardır. Morisky skorlama sistemi HbA1c gibi güvenli bir tedavi uyum ölçme aracı olmakla birlikte HbA1c'ye alternatif olarak görülemez. Morisky skorlama sistemi ve HbA1c'nin birlikte kullanımı daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Diyabet hastalarında tedavi düzeyini değerlendirmede, HbA1c'ye ulaşamadığı durumlarda alternatif pratik bir yöntem olarak Morisky skorlama sistemi kullanılabilir.

7-KAYNAKLAR

1-American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care January 2009; 32:S62-S67

2-International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th edition. Page 32-34. 2013

3-Furukawa S, Kumagi T, Miyake T.. Suicide attempt by an overdose of sitagliptin, an oral hypoglycemic agent: a case report and a review of the literature. Endocr J. 2012;59(4):329-33

4-Surendiran A, Pradhan SC, Agrawal A. Influence of CYP2C9 gene polymorphisms on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients. Eur J Clin Pharmacol. 2011 Aug;67(8):797-801.

5-Morisky DE, Lawrance W, David M, et al. Concurrent and predictive validity of a self reported measure of medication adherence Medical care January 1986 Vol. 24 No 1 67-74

6-Bliss N. The Discovery of insulin. Toronto: McLelland and Stewart, 1982 First edition Page: 10-15

7-Harrison's Principles Of Internal Medicine Companion Handbook (Türkçe), 14th Edition. 2001: Volume 2, Chapter 12, p.943-946

8-Tuğrul A. Diabetes Mellitus and Hypertension. Balkan Med J. 2002; 19:45-44

9-Satman I, Yılmaz MT, Şengül A. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP I). Diabetes Care 25:1551-1556,2002

10-American Diabetes Association From Diabetes Care Vol 30, Supplement 1, January 2007.

11-Robertson RP Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis. Lab Clin Med. 1995;125(5):560.

- 12-Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study *Lancet*. 2009;373(9682):2215
- 13-Guillam MT, Hümmler E, Schaerer E, et al. Early diabetes and abnormal postnatal pancreatic islet development in mice lacking Glut-2 *Nat. Genet.* 17 (3): 327–30
- 14-Uldry M, Ibberson M, Hosokawa M, Thorens B. "GLUT2 is a high affinity glucosamine transporter" *FEBS Lett.* 2002;524 (1-3): 199–203
- 15-Ohtsubo K, Takamatsu S, Minowa MT, et al. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *Cell.* 2005;123(7):1307.
- 16- Thorens B. A toggle for type 2 diabetes? *N Engl J Med.* 2006;354(15):1636.
- 17-Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, et al. Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes.* 1997;46(6):1025.
- 18-Odeleye OE, de Courten M, Pettitt DJ, et al. Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children *Diabetes.* 1997;46(8):1341.
- 19-Moran A, Zhang HJ, Olson LK, et al. Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest.* 1997;99(3):534
- 20-Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes *Diabetes.* 1994;43(8):1066
- 21-Rothman DL, Magnusson I, Cline G, et al. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(4):983.

22-Kahn SE, Halban PA Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes*. 1997;46(11):1725.

23-Hull RL, Westermark GT, Westermark P, et al. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3629.

24-Bennet WM, Beis CS, Ghatgei MA, et al. Amylin tonally regulates arginine-stimulated insulin secretion in rats. *Diabetologia*. 1994;37(4):436.

25-Westermark P, Johnson KH, O'Brien TD, et al. Islet amyloid polypeptide--a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia*. 1992;35(4):297.

26-Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States *Ann Intern Med*. 1996;125(3):221.

27-Klein BE, Klein R, Moss SE, et al. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care*. 1996;19(8):827.

28-Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*. 1981;20(2):87.

29-Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*. 2007;316(5829):1336.

30-Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al. Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*. 2008;40(9):1092.

31-Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;328(10):697.

32-Kido Y, Burks DJ, Withers D, et al. Tissue-specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor, *IRS-1*, and *IRS-2*. *J Clin Invest*. 2000;105(2):199.

33-Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*. 1994;43(8):1066.

34-Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature*. 1998;391(6670):900.

35-Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002;420(6913):333.

36-Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, et al. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 325:147.

37-Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327.

38-Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, et al. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):455

39-Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, et al. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia*. 1995;38(10):1213.

40-Boden G, Chen X Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*. 1995;96(3):1261.

41-Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med*. 1999;130(4 Pt 1):278.

42-Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Diabetologia*. 1994;37(2):150.

43-Thomas Z, Bandali F, McCowen K, et al. Drug induced endocrine disorders in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38:S219

44-American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. Diabetes Care 2011; 34:S11.

45-Nomi SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the US preventive Services task force. Ann Intern Med 2008; 148: 855-868

46-Reynold TM, Smellie WSA, Twomey Pj. Glycated hemoglobin monitoring. BMJ 2006; 333:586-588

47-Shiu A T-Y, Kwan J JY-M, Wong R Y-M Social stigma as a barrier to diabetes self-management: implications for multi-level interventions. Journal of Clinical Nursing 12: 149-50. 2003

48-Al-Qazaz HKh1, Hassali MA, Shafie AA, et al. The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: translation and validation of the Malaysian version. Diabetes Res Clin Pract. 2010 Nov;90(2):216-21.

49-Cameron C. Patient Compliance: Recognition of Factors Involved and suggestions for promoting compliance with therapeutic regimens. Journal of Advanced Nursing.1996; 24: 244–250.

50-Nose M, Barbui C, Gray R, et al. Clinical interventions for treatment non-adherence in psychosis: meta-analysis. Br J Psychiatry 2003; 183:197-206

51-Sтивен B. Leichter. Making Outpatient Care of Diabetes More Efficient: Analyzing Noncompliance. Clin Diabetes Vol 23, Number 4, 2005.

52-Lutfey K.E., Wishner W.J., Beyond “Compliance” Is “Adherence”. Diabetes Care, Volume 22: 635-639, 1999.

53-Adams J, Scott J. Predicting medication adherence in severe mental disorders. Acta Psychiatrica Scand. 2000; 101:119-124.

54-Levine DM, Green LW, Deeds SG, et al. Health education for hypertensive patients. JAMA. 1979 Apr 20;241(16):1700-3.

55-Krousel-Wood MA, Muntner P, Islam T, et al. Barriers to and determinants of medication adherence in hypertension: perspective of the cohort study of medication adherence among older adults. Med Clin North Am 2009; 93: 753-68

56-Kyngas H, Lahdenpera T. Compliance of patients with hypertension and associated factors. Journal of Advanced Nursing 1999; 29(4): 832-839

57-Silasta ML, Junes R, Rantala AO, et al. Dietary and other non-pharmacological treatments in patients with drug-treated hypertension and control subjects. Journal of Internal Medicine 2000;247:318-324.

58-Dailey, G., Kim, M.S., Lian, J.F. (2002). Patient Compliance and Persistence with Anti-hyperglycemic Therapy: Evaluation of a Population of Type 2 Diabetic Patients. The Journal of International Medical Research, 30, 71-79

59-Chapman RH. Benner JS. Petrilla AA. Et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. Arch internmed;165:1147-1152

60-Christopher M. Dezeii, R.N., M.B.A. Medication Noncompliance: What is the Problem? Senior Manager, Health Economics & Outcomes Group, MHC, Britol-Myers Squibb. Managed Care 2001;7-12

61-Wallia A, Molitch ME. JAMA. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. 2014 Jun 11;311(22):2315-25

62-The importance of patient compliance with insulin pens: how can a new user-friendly pen help? Pafili K, Papanas N. Expert Opin Drug Deliv. 2014 May;11(5):629-32.

63-Heile MK, Reid TS. Integrating advances in insulin into clinical practice: Effective utilization of insulin in patient management. J Fam Pract. 2013 Sep;62:S18-31.

64-Teferra Abula, Alemayehu Worku. Patient non-compliance with drug regimens for chronic diseases in northwest Ethiopia. *Ethiop. J. Health Dev.*15(3): 185- 192, 2001.

65-Hacihasanoglu R., Gozum s, et al. The effect of patient education and home monitoring on medication compliance, hypertension management, healthy lifestyle behaviours and BMI in a primary health care setting 2011 *Journal of Clinical Nursing*, 20, 692–705

66-Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey in 2003 *Hypertens.* 2005 Oct;23(10):1817-23.

67-Erem C, Hacihasanoglu A, Kocak M, et al. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. 2008 *Journal of Public Health* 31, 47-58

68-Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013 Feb;28(2):169-80

69-Wang Y, Lee J, Toh MP, et al. Validity and reliability of a self-reported measure of medication adherence in patients with Type 2 diabetes mellitus in Singapore *Diabet Med.* 2012 Sep;29(9):e338-44

70-Lee WY1, Ahn J, Kim JH, et al. Reliability and validity of a self-reported measure of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Int Med Res.* 2013 Aug;41(4):1098-110

8-EKLER

EK 1 : Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik Veri Formu

1. Yaşınız.

- a) 18-25
- b) 26-40
- c) 41-55
- d) 56-65

2. Cinsiyetiniz.

- a) Erkek
- b) Kadın

3. Medeni Durumunuz.

- a) Evli
- b) Bekar
- c) Dul

4. Şu anda yaşadığınız yer.

- a) Köy
- b) İlçe
- c) Kent

5. Evinizde kimlerle yaşamaktasınız?

- a) Yalnız
- b) Sadece eşinizle

- c) Eş ve çocuklar
- d) Anne ve baba

6. Tek başınıza yaşayabilir misiniz?

- a) Evet
- b) Hayır

7. Eğitim düzeyiniz.

- a) İlköğretim
- b) Lise
- c) Yüksek okul veya üniversite
- d) Eğitim yok

8. Çalışma durumu.

- a) Çalışıyor
- b) Çalışmıyor
- c) Emekli

9. Gelir düzeyiniz.

- a) Asgari ücretin altında
- b) Asgari ücret
- c) Asgari ücretten fazla

10. Kaç yıldır şeker hastasıınız?

- a) 0-5
- b) 6-10
- c) 11-20

d) >20

11. Hastalık hakkında sağlık personeli tarafından eğitim aldınız mı?

a) Evet

b) Hayır

12. İlaç kullanımı hakkında sağlık personeli tarafından eğitim aldınız mı?

a) Evet

b) Hayır

13. Kullandığınız tedavi.

a) Oral antidiyabetik

b) Oral antidiyabetik+İnsülin

c) İnsülin

14. İlaçlarınızı ne kadar düzenli kullanıyorsunuz?

a) Tüm ilaçlarımı düzenli kullanıyorum

b) Nadiren ihmal ediyorum

c) Sık sık ihmal ediyorum

d) Düzenli kullanmıyorum

15. İlacınızı kendiniz mi alıyorsunuz, başka biri mi veriyor?

a) Kendim

b) Başkası

16. Hastalığınız için en az 3 ayda bir düzenli kontrole gidiyor musunuz?

a) Evet

b) Hayır

17. Hastalığınızla ilgili size tavsiye edilen diyeteye uyuyor musunuz?

a) Evet

b) Hayır

18. Son bir yıl içinde şeker hastalığınızdan dolayı hastaneye yattınız mı?

a) Evet

b) Hayır

19. Daha önce hiç şeker komasına girdiniz mi?

a) Evet

b) Hayır

20. Başka bir kronik hastalığınız var mı?

a) Evet (Hipertansiyon)

b) Evet (Kalp Hastalıkları)

c) Evet (Tiroid Hastalıkları)

d) Hayır

EK 2: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği (MTUÖ-8)

Şeker hastalığı tanısı aldıktan sonra ilaç almakta olduğunuzu belirttiniz. İlaç alma davranışlarına ilişkin olarak birçok sorun tespit etmiş olan bireyler vardır, sizin bu konudaki deneyimlerinizi öğrenmek istiyoruz. Doğru veya yanlış yanıt diye bir şey yoktur. Lütfen her soruya, seker hastalığı için kullandığınız ilaç tedavisine dair kişisel deneyiminize dayalı olarak yanıt verin.

1- Bazen şeker hastalığı için kullandığınız ilaçlarınızı almayı unuttuğunuz oluyor mu?

EVET

HAYIR

2- İnsanlar bazen ilaçlarını unutkanlık dışındaki nedenlerden ötürü almazlar. Son iki haftayı göz önüne aldığınızda, şeker ilacınızı almayı unuttuğunuz gün/günler oldu mu?

EVET

HAYIR

3- Şeker hastalığı için kullandığınız ilacı aldığınızda kendinizi daha kötü hissettiğiniz için, ilacı doktorunuza söylemeden azalttığınız ya da almayı bıraktığınız oldu mu?

EVET

HAYIR

4- Seyahat ettiğinizde veya evden çıktığınızda bazen şeker hastalığı için kullandığınız ilacı yanınıza almayı unuttuğunuz oluyor mu?

EVET

HAYIR

5- Şeker hastalığı için kullandığınız ilacı dün aldınız mı?

EVET

HAYIR

6- Belirtelerinizin kontrol altına alındığını hissettiğinizde bazen ilacınızı almayı bıraktığınız oluyor mu?

EVET

HAYIR

7- Şeker hastalığı için kullandığınız ilacı her gün almak bazı kişiler için gerçekten rahatsızlık verici bir durumdur. Şeker ilaçlarınızı hergün kullanmaktan dolayı rahatsız hissettiğiniz günler oldu mu?

EVET

HAYIR

8- Ne kadar sıklıkta şeker ilaçlarınızı almayı unutuyorsunuz ?

Asla/Nadiren

Arada bir

Bazen

Genellikle

Her zaman

