



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETTE MİKROANJİOPATİ GELİŞİMİNİN ÖNGÖRÜLMESİ: HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN MİKROALBUMİNÜRİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET ÜNAL

DANIŞMAN
Prof. Dr. Okay BAŞAK

AYDIN - 2016

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETTE MİKROANJİOPATİ GELİŞİMİNİN ÖNGÖRÜLMESİ: HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN MİKROALBUMİNÜRİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET ÜNAL

DANIŞMAN
Prof. Dr. Okay BAŞAK

AYDIN-2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemimin tamamında yardım ve desteklerini hiç esirgemeyen, her zaman arkamızda duran, çalışmamızı teşvik eden, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan tez danışmanım Prof.Dr.Okay Başak’a ve değerli hocalarım Prof.Dr.Ayfer Gemalmaz, Prof.Dr.Serpil Demirağ ve Prof. Dr.Güzel Dişcigil’e,

Tez sürecinde bilgi ve deneyimleriyle destek veren Yrd.Doç.Dr.Mustafa Ünübol’a,
Tezimde olan yardımlarından dolayı dostum Dr.Yunus Gürel’e,

Asistanlık hayatımda maddi ve manevi destekleriyle yanımda olan tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, büyüten ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim anne ve babama,

Sürekli yanımda olan bana kendimi mutlu hissettiren, hayata tutunmamı sağlayan, yaşama sevinci veren değerli eşim Duygu ve canım oğlum Ömer’e teşekkür ederim.

DR. AHMET ÜNAL
AYDIN, 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
EKLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diyabetin Tanımı	4
2.2. Diyabetin Tarihçesi	4
2.3. Diyabetin Kliniği	5
2.4. Diyabetin Sınıflaması	6
2.5. Diyabet Epidemiyolojisi.....	9
2.5.1. Dünyada Durum	9
2.5.2. Türkiye’de Durum	9
2.6. Diyabet Tanısı	10
2.7. Tip 2 Diyabet Taraması	12
2.8. Diyabette İlaç Tedavisi.....	13
2.9. Diyabetin Komplikasyonları	15
2.9.1. Akut Komplikasyonlar	15
2.9.2. Kronik Komplikasyonlar	17
2.9.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	17
2.9.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	20
2.10. Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume- MPV)	23
2.11. Trombosit Dağılım Genişliği (Platelet Distribution Width- PDW)	24
2.12. Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width – RDW)	24

2.13. Nötrofil Lenfosit Oranı (Neutrophil Lymphocyte Ratio – NLR).....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışma Tasarımı	26
3.2. İstatiksel Analiz	26
3.3. Araştırma Etiği.....	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ.....	52
ÖZET	53
ABSTRACT	55
KAYNAKLAR.....	57
EKLER	67

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

APG: Plazma açlık glukozu

ARB: Anjiotensin reseptör blokleri

BKİ: Beden kitle indeksi

CDC: Hastalık kontrol komitesi (Centers for Disease Control and Prevention)

CRP: C- reaktif protein

DIDMOAD: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu)

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DM: Diyabetes mellitus

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı (glomerular filtration rate)

GIP: Gastrik inhibitör peptid

GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1

GP: Glikoprotein

HbA1c: Glikozile hemoglobin

HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslararası diyabet federasyonu

IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose)

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance)

KAH: Koroner arter hastalığı

KB: Kan basıncı

KB: Kan basıncı

KH: Karbonhidrat

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LA: Laktik asidoz

MI: Miyokard infarktüsü

MÖ: Milattan önce

MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları (maturity onset diabetes of the young)

MPV: Ortalama trombosit hacmi

MS: Milattan sonra

NLR: Nötrofil/lenfosit oranının

OAD: Oral antidiyabetik

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PDH: Periferik damar hastalıkları

PDW: Trombosit dağılım genişliği

PKOS: Polikistik over sendromu

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

SS: Standart sapma

SU: Sülfonilüreler

SVH: Serebrovasküler hastalıklar

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri

TEMED: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği

TURDEP I: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması 1

TURDEP II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması 2

USD: Amerikan Doları (United States Dollar)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	7
Tablo 2. Diyabet tanı kriterleri	11
Tablo 3. Çalışmaya katılan diyabet hastalarının cinsiyete göre yaş özellikleri	28
Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar değerleri	30
Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların ilaç tedavisi alma durumları.....	30
Tablo 6. Araştırmamızın bağımlı değişkeni 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyinin diğer değişkenlerle ilişkisi	31
Tablo 7. Araştırmamızın bağımlı değişkeni HbA1c düzeyinin diğer değişkenlerle ilişkisi	32
Tablo 8. Mikroalbümin pozitifliği ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki	33
Tablo 9. Kan şekeri kontrolü ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki	34
Tablo 10. Kan şekeri kontrolü ile mikroalbümin pozitifliği arasındaki ilişki.....	35
Tablo 11. Hastaların aldıkları diyabet tedavisine göre mikroalbümin düzeyleri	36
Tablo 12. Mikroalbümin pozitifliği ile statin kullanımı arasındaki ilişki	36
Tablo 13. 24 saatlik idrarda mikroalbümin pozitifliği için bazı bağımsız değişkenlerin ROC analiz sonuçları.....	37
Tablo 14. Kan şekeri kontrolü için bazı bağımsız değişkenlerin ROC analiz sonuçları.....	41
Tablo 15. Mikroalbümin pozitifliği ile bağımsız değişkenler Ki-Kare tablosu	44
Tablo 16. Kan şekeri kontrolü ile bağımsız değişkenler Ki-Kare tablosu	45
Tablo 17. 24 saatlik idrarda mikroalbümin pozitifliği için bazı bağımsız değişkenlerle oluşturulan lojistik regresyon modeli	46

Tablo 18. Kan şekerinin kontrolde olması için oluşturulan lojistik regresyon modeli	47
---	----



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. MPV için ROC alan eğrisi	38
Grafik 2. RDW için ROC alan eğrisi	38
Grafik 3. PDW için ROC alan eğrisi.....	39
Grafik 4. NLR için ROC alan eğrisi.....	39
Grafik 5. HbA1c için ROC alan eğrisi	40
Grafik 6. HDL için ROC alan eğrisi	40
Grafik 7. Trigliserid için ROC alan eğrisi.....	41
Grafik 8. Yaş için ROC alan eğrisi	42
Grafik 9. Mikroalbumin için ROC alan eğrisi	42
Grafik 10. Total kolesterol için ROC alan eğrisi	43
Grafik 11. Trigliserid için ROC alan eğrisi.....	43

EKLER DİZİNİ

Ek-1: Veri Toplama Formu

Ek-2: Etik Kurul Onayı

Ek-3: Dekanlık İzni



1. GİRİŞ

Toplum yaşlandıkça kronik rahatsızlıklar olarak da bilinen bulaşıcı olmayan hastalıkların sağlık sistemine oluşturduğu yük artmaktadır. Bu rahatsızlıklar kişilerin yaşam kalitesini düşürmesinin yanı sıra sağlık hizmeti kullanımını ve sonuçta sağlık maliyetlerini de artırmaktadır.

Diyabetes mellitus (DM) toplumda yaygın olarak görülen, ciddi fiziksel bozukluklara ve ölüme neden olabilen kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabet hastalığının tedavisinde birincil amaç yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir ve bununla tedavinin başarısının ölçülebileceği belirtilmiştir. (1) DM insülin salınımında ve/ya da etkisinde bozukluk sonucu ortaya çıkan kan şekeri yüksekliği ile karakterizedir. Organizma karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamaz. (2) Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle de bu ülkelerden gelişmiş ülkelere göç eden topluluklarda diyabet epidemisinden bahsedilmektedir. (3)

Yapılan tahminlere göre 2035 yılında 592 milyon insanın diyabet hastası olması beklenmektedir. Global DM prevalansının ise %10,1 olacağı öngörülmektedir. (4) Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP)-I'e göre ülkemizdeki DM prevalansı 2000 yılında % 7,2 iken, TURDEP-II'ye göre 2010 yılında % 13,7'ye çıkarak %90'ın üzerinde bir artış göstermiştir. (5-6) Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında doğanlarda hayatları boyunca DM gelişme riski kadınlarda %38,5 ve erkeklerde %32,8 bulunmuştur. (3) Şehirlerde yaşayanlarda DM görülme sıklığı kırsal bölgede yaşayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksektir. (6) Birçok ülkede sağlık harcamalarının %3-12'sini DM'ye yönelik yapılan harcamalar oluşturmaktadır. (7)

Aile hekimliği sistemi insanların ilk tıbbi temas noktası olmakla beraber hastaya ve hastalıklarına bütüncül olarak yaklaşmak zorundadır. Tedavi edici hekimliğin yanında primer ve sekonder koruma da aile hekimlerinin görevleri arasındadır. Komplikasyonlar oluşmadan hastayı bilgilendirmek ve eğitmek, komplikasyonların erken ve geri döndürülebilir evrede saptanması hem hasta hem de toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle diyabetik hasta sayısının bu kadar arttığı ve artmakta olduğu bir dönemde aile hekimliği olmadan etkin diyabet yönetiminden söz edebilmek mümkün değildir. Bu aşamada

gerek hekimlerin diyabet tarama, takip ve tedavisindeki yetkinlik düzeyleri ve sorumlulukları artırılmakla beraber laboratuvar vb. imkanları da artırılmak durumundadır.

Planlaması iyi yapılmış bir tedavi ve takip süreci sonunda hem daha düşük kan şekeri düzeyine ulaşıldığı, hem de diyabete bağlı komplikasyonların azaldığı gösterilmiştir. (8) Diyabette tanı konulduktan sonra kan şekerinin sıkı kontrolü sağlanmalı, hipertansiyon varsa yakın takip ve tedavisi yapılmalı, hastaya egzersiz önerilmeli ve sigara içiyorsa bıraktırılmalıdır. (9) Tedavide asıl amaç gün boyunca kan şekerindeki dalgalanmaların önlenmesidir. (10) Ülkemizde yapılan kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışmasında diyabeti olan hastaların %71'inin ya hiç tedavi almadığı ya da uygun tedavi almadığı ve kan şekerinin kontrolde olmadığı gözlenmiştir.

Öte yandan ülkemizdeki 45 yaş üstü bireylerin beşte biri prediyabetiktir. (11) Çalışmalarda bozulmuş açlık glukozu olan prediyabetik kişilerde 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin %10-15; izole bozulmuş glukoz toleransı olanlarda ise %35 olduğu gösterilmiştir. (12) Basit yaşam tarzı değişiklikleri ile tip 2 diyabetin %58'e kadar önlenebileceği bildirilmektedir. (13) Diyabette mortalitenin en sık sebebinin koroner arter hastalığı, morbiditenin en sık sebebinin ise mikrovasküler komplikasyonlar olduğu gösterilmiştir. (14) Diyabetik kişilerde en sık gözlenen mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropatidir. Nefropatinin diyabetik hastalarda birincil göstergesi ise mikroalbuminüridir. (15)

Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların oluşmasında hiperglisemi ve diyabetin kronik etkilerinin oluşturduğu proinflamatuvar süreç rol almaktadır. (16) Ortalama trombosit hacmi (MPV) kandaki trombosit büyüklüğünün göstergesidir. Trombositler aterosklerotik süreçte önemli rol oynarlar. (17) MPV artışının kardiyovasküler riski artırdığı bilinmekteyse de, mikrovasküler süreç ile ilişkisi tam olarak netlik kazanmamıştır. (18) Eritrosit dağılım genişliği (RDW) heterojen kırmızı kan hücresi dağılımının göstergesidir. (19) RDW birçok hastalıkta olduğu gibi diyabetiklerde de artmış mortalite göstergesidir. (20) RDW'nin inflamatuvar sitokin miktarı arttıkça artış gösterdiği ve renal hasarı göstermede yol gösterici olabileceği savunulmaktadır. (21) Nötrofil/lenfosit oranının (NLR) sistemik enflamasyonun bir belirteci olduğu ifade edilmektedir. (22) NLR'nin koroner arterlerdeki aterosklerozun ilerleyişi ile ilişkili ve akut miyokart enfarktüsünde hastane içi istenmeyen olayların ve primer perkütan girişim sonrası başarısız reperfüzyonun C-reaktif protein (CRP) ile birlikte bağımsız birer öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. (23) Buradan hareketle

NLR'nin mikroalbuminüri gelişiminin bir öngördürücüsü olabileceği düşünülmekte olmasına rağmen, aralarındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmada amacımız, diyabetin en büyük morbidite nedenlerinden olan nefropati gelişiminin erken aşamada saptanmasında yol gösterebilecek hemogram parametrelerinden MPV, RDW, PDW (trombosit dağılım genişliği) ve NLR'nin mikroalbuminüri ve kan şekeri kontrolü ile ilişkisinin saptanması olmuştur.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetin Tanımı

Diyabet insülinin üretiminde, salgılanmasında ya da etkisindeki bozukluklar nedeniyle vücudun yağ, protein ve karbonhidratlardan yeterince yararlanamadığı kronik bir metabolizma hastalığıdır. Sürekli bakım gerektiren kronik bir hastalık olan diyabette, metabolik düzensizlik sonucu sekonder patofizyolojik değişiklikler ve çoklu organ hasarı meydana gelmektedir. Tüm dünyada insidansı hızla artmakta, mortalite ve morbiditede artışa yok açmaktadır. (24,25)

2.2. Diyabetin Tarihçesi

‘Diabetes’ terimi aşırı idrar yapımını anlatmak için Yunanca’da “sifon” anlamına gelmektedir. ‘Mellitus’ ise Yunanca “mel” kelimesinden türetilmiş olup bal anlamına gelmektedir. (26) Tarihte ilk olarak milattan önce (MÖ) 1500 yılında Mısır Uygarlığına ait olan Ebers papirüsünde söz edilmektedir. Eski Hint hekimleri MÖ 400 yıllarında tatlı idrar anlamına gelen “madrumeh” adını vermişlerdir. Bu hastalık için ağız kokusu, aşırı susama ve ballı idrardan bahsedilmiştir. ‘Diabetes’ kelimesini MÖ 150 yılında ilk kullanan ise Areteus’tur. (27) Milattan sonra (MS) 9. yüzyılda Razi ve 10-11. Yüzyılda İbn-i Sina, hastalarda susuzluk hissi ve idrarlarının tatlı olmasından bahsetmiştir. 1776 yılında ilk defa idrar ve kandaki tatlılığın nedeninin şeker olduğu Dobson tarafından doğrulanmıştır. (28) 1815’de Chevreul idrardaki bu sekerin “glikoz” olduğunu göstermiştir. 19. yüzyılda Fransız fizyolog Claude-Bernard glikozun karacigerde glikojen olarak depolandığını tespit etmiştir. Paul Langerhans (1847-1888) 1869 yılında pankreas bezinde küçük hücre toplulukları olduğunu göstermiştir. Bu hücre toplulukları günümüzde "Langerhans Adacıkları" olarak bilinmektedir. 19. yüzyılın son kısmında Kussmaul ise komanın klinik belirtilerini tanımlamış ve literatüre “asidoz” terimini yerleştirmiştir. Oskar Minkowski (1858-1931) ve Josef von Mering (1849-1908) yaptıkları deneylerde pankreas bezindeki problemlerin şeker hastalığına yol açtığını göstermişlerdir. (29) 1908 yılında Zuelzer tarafından 5 diyabetik hastaya pankreatik doku ekstraktından elde edilen madde enjekte edilmiş ve idrardaki şekerin kaybolduğu gözlenmesine rağmen kabul edilemeyecek derecede ciddi yan etkileri ortaya çıkmıştır. (30) 1910 yılında İngiliz fizyolog Sir Edward Sharpey diyabetik olmayanlarda pankreas tarafından üretilen maddeye insülin adını vermiştir. Bu isim latince ada anlamına

gelen ‘insula’ kelimesinden türetilmiştir ve pankreastaki adacık hücrelerini kastetmektedir. (31)

1911 yılında ise Benedict idrardaki şekeri ölçmek için bir solüsyon geliştirdi. (30) Diyabet bakımında tüm dünyada ünlü bir isim olan Elliott Joslin Diyabetes Mellitus Tedavisi (The Treatment of Diabetes Mellitus) isimli eserin ilk baskısını çıkardı. 1921 yılında Banting ve Best köpek pankreasından insülin izole etmeyi başardılar. Banting, Best ve Macload hayvanlara insülin enjekte ederek kan şekerinin düşüşünü gözlemlediler. James Collip ise insülini prüfiye ederek insanlarda uygulanacak formunu geliştirdi. Banting ve Macload insülinin keşfi sayesinde 1923 yılında Nobel ile ödüllendirildiler. (31) 1936’da Hagedorn kristalize insüline bir balık proteini olan protamini ilave ederek, daha uzun etkili insülini buldu. 1972’de Lilly, saf insülini piyasaya sürdü. Aynı yıllarda Amerika’da, oral antidiyabetik ilaçların kardiovasküler komplikasyonlardaki faydalı etkisi heyecanla karşılandı ve hemen ikinci kuşak oral antidiyabetikler bulundu. (32) 1973 yılında Danimarka’da Nova ve Leo firmaları saf ve antijenik olmayan insülin geliştirdiler. Daha sonraki dönemde ise rekombinant DNA teknolojisi ile geliştirilen insülinler üretilmiştir. 1976’da ise glikozile hemoglobin (HbA1c) keşfedilmiştir. (30) Tüm gelişmelere rağmen diyabet ciddi mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir.

2.3. Diyabetin Kliniği

Diyabet semptomları gerek akut metabolik düzensizliklere bağlı olarak gerekse de gelişen akut ya da kronik komplikasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. Semptomları klasik ve daha az görülen semptomlar olarak iki kısımda inceleyebiliriz.

Klasik Semptomlar

- Poliüri
- Polidipsi
- Polifaji ya da iştahsızlık
- Halsizlik, çabuk yorulma
- Ağız kuruluğu
- Noktüri

Daha Az Görülen Semptomlar

- Bulanık görme
- Açıklanamayan kilo kaybı
- İnatçı infeksiyonlar
- Tekrarlayan mantar infeksiyonları
- Kaşıntı (24)

Daha ağır formlarda ise diyabetik ketoasidoz veya non ketotik hiperozmolar koma gelişerek bu semptomlara ek olarak letarji, stupor ve koma görülebilir ve hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Semptomlar genellikle çok fazla olmadıklarından dolayı zaman zaman tanı gecikebilir ve bu sürenin uzaması halinde daha tanı aşamasında diğer organlarda kronik komplikasyonlara bağlı işlev bozuklukları görülebilir. (33)

2.4. Diyabetin Sınıflaması

Diyabet sınıflaması iki ana grupta yapılmıştır. Her iki tipte de anormal glukoz homeostazisi vardır. Tip 1 diyabette tam ya da tama yakın insülin eksikliği, tip 2 diyabette ise değişken derecelerde insülin direnci, insülin salgılanmasında bozukluk ve glukoz üretiminde artış vardır. Bunların haricinde gestasyonel diyabet ve diğer diyabet tipleri bulunmaktadır. (25) Diyabet sınıflaması **Tablo 1**'de gösterilmektedir. (24)

Tablo 1. Diabetes mellitusun etyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta hücre yıkımı vardır.	
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.	
III. Gestasyonel diyabet (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkar ve genellikle doğumla birlikte düzelir.	
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	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • Beta-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • Alfa -İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri (post-transplant diyabet) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti-insülin reseptör antikorları • “Stiff-man” sendromu • Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • 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	G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedrich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiria • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), 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 immun eksiklik virüsü, DIDMOAD sendr.: 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: ATPbinding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.	

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebelikte gelişen bir glukoz intoleransıdır. Özellikle gebeliğin geç dönemlerinde başlayan metabolik değişiklikler sonucu artmış insülin ihtiyacı, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ya da diyabet olarak karşımıza çıkar. Gebelerin %2-

10'unda ortaya çıkar. Çoğunlukla gebelik sonrası normale dönmekle birlikte sonraki 10-20 yılda diyabet gelişme riski %35-60 artmıştır.

Diyabet etyolojisindeki diğer nedenler spesifik genetik defektler sonucu oluşmaktadır. '*Maturity-onset diabetes of the young*' (MODY) otozomal dominant geçişli bir diyabet tipidir. Erken başlangıçlı hiperglisemi ve insülin sekresyonunda bozulma ile karakterizedir. (25)

2.5. Diyabet Epidemiyolojisi

2.5.1. Dünyada Durum

Diyabet, dünya genelinde özellikle son iki dekada hızla artış göstermiştir. 1985 yılında 35 milyon olan diyabetli sayısı 2010 yılında 285 milyona ulaşmıştır. Hem tip 1, hem de tip 2 diyabet artmasına rağmen, tip 2 diyabetin çok daha hızlı arttığı görülmektedir. Bunun ise en büyük nedeninin obezite, azalmış fiziksel etkinlik, endüstrileşme ve yaşlanmış toplum olduğu savunulmaktadır. (25) Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) tahminlerine göre tüm dünyada 382 milyon diyabetli bulunmakta ve bu oransal olarak %8,2'ye karşılık gelmektedir. 175 milyon kişinin ise hala tanı almadığı tahmin edilmektedir. (4) Prevalansın en yüksek olduğu ülke ve bölgeler ise Nara, Birleşik Arap Emirlikleri, Suudi Arabistan, Mauritius, Bahreyn, Reunion, Kuveyt, Umman, Tonga ve Malezya'dır. Amerikan Hastalık Kontrol Merkezinin (Centers for Disease Control and Prevention- CDC) 2010 yılı tahminlerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) nüfusun %8,3'ünü oluşturan 25,8 milyon kişi diyabet hastasıdır. (25) Ülkemizin de içinde bulunduğu Avrupa'da 56 milyon diyabetli olduğu tahmin edilmektedir. Tüm dünyada diyabet nedeni ölüm sayısı ise yılda 5,1 milyona ulaşmıştır ve her 6 saniyede bir kişi diyabet nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Diyabet için yılda 548 milyar Amerikan Doları (USD) harcanmaktadır. Yapılan son tahminlere göre ise 2035 yılında tüm dünyadaki diyabetli birey sayısı %55 artarak 592 milyona ulaşması beklenmektedir. (4)

2.5.2 Türkiye'de Durum

1997-1998 yılları arasında ülkemizde yapılan TURDEP 1 (Turkish Diabetes Epidemiology Study) çalışmasında erişkin yaştaki diyabet prevalansı %7,2 bulunmuştur. Diyabetik hastaların yaklaşık üçte birinin ise tanısız olduğu saptanmıştır. (6) 2010 yılında ilk

sonuçları yayınlanan TURDEP-2 çalışmasına göre diyabet prevalansının %13,7'ye çıktığı görülmüştür. (5) Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışmasında erişkin yaş grubunda %7,4 olan diyabet prevalansının, 2006'da %11,8 ve 2012'de ise %18,4 oranına yükseldiği görülmektedir. (34) IDF 2015 verilerine göre 50.648.000 yetişkin yaşamaktadır; bu nüfusun %12,5'inin diyabetli olduğu ve bunun yaklaşık 6.339.000 kişiye karşılık geldiği belirtilmektedir. Ülkemizde diyabet nedenli ölüm sayısı 52.094, yıllık kişi başı ortalama harcanan rakam ise 846 USD'dir. (35) Ülkemizdeki diyabet ve prediyabetlilerin oranı ise %42,4'tür. (5) 2012 yılı verilerine göre diyabete harcanan paranın toplam sağlık harcamaları içindeki oranı %22,6'dır. (36) Türkiye Avrupa'da diyabet prevalansının en yüksek olduğu ülke olarak göze çarpmaktadır. 2035 yılı yansıtımlarına göre ise Türkiye'deki diyabetli birey sayısı 11,8 milyon kişiye ulaşacak ve Türkiye Dünya'da sayısal olarak en çok diyabetlinin olduğu ilk 10 ülke arasına girecektir. (4)

2.6. Diyabet Tanısı

Diyabet tanısı plazma açlık glukozu (APG), oral glukoz tolerans testi (OGTT), rastgele plazma glukozu ya da glikozillenmiş hemogloblin (HbA1c) yöntemlerinden herhangi biri ile konulabilir. (37) Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri temel almaktadır. Klinikte veya hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri diyabet tanı kriterleri **Tablo 2**'de verilmiştir. (24)

Tablo 2. Diyabet tanı kriterleri

	Diyabet	İzole IFG	İzole IGT	IFG + IGT	DM riski yüksek
APG (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. saat PG (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)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)
(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. DM tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**) 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***) Standardize yöntemlerle ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus; APG: Açlık plazma glukozu; 2. saat PG: 2. saat plazma glukozu; OGTT: Oral glukoz tolerans testi; A1C: Glikozillenmiş hemoglobin; IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose); IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance); WHO: Dünya Sağlık Örgütü; IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.					

HbA1c yalnız erişkinlerde tanı kriteri olarak kullanılabilir. Hemoglobinopatisi ve anemisi olanlar, eritropoetin tedavisi alanlar, gebeliğin iki ve üçüncü trimesterinde olanlarda HbA1c tanı kriteri olarak kullanılamaz. Ayrıca testler aynı testin tekrarı ya da farklı bir yöntemle konfirme edilmelidir. (37) Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) önerileri:

- 1- Diyabet tanısında APG benimsenmelidir.
- 2- Diyabet açısından riskli bireylerde OGTT yapılmalıdır.
- 3- Ülkemizde A1C'nin standardizasyonu çalışmalarına hız verilmelidir. Standart yöntemlerle yapılan ve uluslararası kalite-kontrol kurumlarından düzenli olarak yeterlik belgesi alan laboratuvarlarda ölçülmek koşulu ile, HbA1C testi de diyabet tanısı için kullanılabilir.

2.7. Tip 2 Diyabet Taraması

Tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir.

Obez veya kilolu (beden kitle indeksi-BKİ ≥ 25 kg/m²) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında ≥ 88 cm, erkekte ≥ 102 cm) olan kişilerde, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

Ayrıca BKİ ≥ 25 kg/m² olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir.

1. Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
2. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
3. İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
4. Hipertansif bireyler (kan basıncı-KB $\geq 140/90$ mmHg)
5. Dislipidemikler (HDL-kolesterol ≤ 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)
6. Daha önce IFG veya IGT saptanan bireyler
7. Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
8. İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
9. Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
10. Düşük ağırlıklı doğan kişiler
11. Sedanter yaşam süren veya fizik etkinliği düşük olan kişiler
12. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
13. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
14. Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar

Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır. (24)

2.8. Diyabette İlaç Tedavisi

Tip 1 diyabetli hastalarda sadece insülin tedavisi kullanılabilmeyle beraber, tip 2 diyabetik hastalarda hem insülin hem de oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar kullanılabilir. Tip 2 diyabetli hastalarda ideal tedavi diyet ve egzersizle glikoz metabolizmasının regülasyonudur. Fakat bu önlemler hastaların dörtte üçünde yeterli olmamakta ve oral antidiyabetik ilaç veya insülin kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır. (25) Ana OAD grupları ise insülin duyarlılaştırıcılar, insülin salgılatıcılar, alfa glikozidaz inhibitörleri, inkretin bazlı tedaviler ve diğer ilaç grupları olarak sınıflandırılabilirler. (38)

1. Sülfonilüreler (SU): Tip 2 diyabet tedavisinde başlıca ilaçlardır. Pankreas adacık hücreesindeki reseptörlerine bağlanarak insülin salgısını artırır. (39) Gruptaki tüm üyelerin etkisi benzer olduğu için bir sülfonilüreye yanıtı olmayan hastalarda diğerini kullanmak doğru değildir. SU grubu ilaçlar APG'de 60-70 mg/dL, HbA1c'de %1,5-2 düşme sağlarlar (39,40). En önemli yan etkileri hipoglisemi ve kilo alımıdır. (41) Hastaların 2/3'ü SU tedavisine yanıt verir, ancak %20 hastada ek tedaviye ihtiyaç duyulur. Özellikle yaşlı bireylerde uzun etkili formların kullanımından hipoglisemi riski açısından kaçınılmalıdır. (39)

2. Glinid türevleri: Bu grup içinde repaglinid ve nateglinid yer almaktadır. Etki mekanizması ve yan etki profili SU'lara benzer, ancak etkisi daha hızlı başlayıp kaybolur. (42) APG düzeyinde 60 mg/dL, HbA1c düzeyinde %1,7-1,9 oranında düşüş sağlarlar. (43) Meglitinid türevi olmayan ancak insülin salgılatıcı olan nateglinidin repaglinidten farkı daha hızlı etki göstermesi ve aynı şekilde etkisinin daha hızlı kaybolmasıdır. (44)

3. Biguanidler: Metformin tip 2 diyabetik hastalarda ilk tercih edilen ajandır. Ancak böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. (38) HbA1c düzeyinde %1,5-2 azalma sağlamaktadır. Metforminin bu etkileri yanında plazma lipid ve fibrinolizis üzerine olumlu etkilerinin görülmesi önemini iyice artırmıştır. (45) En önemli yan etkisi nadir görülmekle beraber laktik asidoz riskidir. (24)

4. Thiazolidinedionlar: Biguanidlerden farklı olarak yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırarak etki gösterirler. (24) HbA1c'de %1-1,5 azalma sağlarlar. (46) En önemli

yan etkileri kilo alımı ve periferik ödemdir. Ekstrasellüler hacimde artış yaptıkları için evre 3 ve 4 kalp yetmezliğinde kontrendikedirler. (47)

5. Alfa glikozidaz inhibitörleri: Bağırsaklardan glikoz Emilimini geciktirerek etki gösterirler. Dolayısıyla daha çok tokluk kan şekeri üzerine etkilidirler (48). HbA1c'de %0,5-1 oranında azalma sağlarlar. (49) Hipoglisemi yapmazlar. Hastaların çoğu tedavi başlangıcında gaz ve karında şişkinlikten şikayet eder, o yüzden dozun yavaş yavaş artırılması önerilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, parsiyel bağırsak tıkanıklığı, kolonik ülserasyon ve ciddi gastrointestinal yakınması olanlarda kullanılmamalıdır. (48)

6. İncretin bazlı tedaviler: DPP-4, vücutta glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör peptid (GIP) gibi birçok biyoaktif peptidi yıkan enzimdir. DPP-4 inhibitörleri bu biyoaktif peptidlerin yıkımını engeller. Özellikle GLP-1 düzeyinin artışı doz bağımlı olarak hipoglisemi olmaksızın insülin salgılanmasını artırır. Beta hücre proliferasyonu artar, apoptoz azalır ve beta hücre rezervinin restorasyonu sağlanır. Yapılan çalışmalarda görülen en önemli yan etkileri baş ağrısı, nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığının artışıdır. (50)

İnsülin Tedavisi

İnsülinler hayvansal kaynaklı, insan kaynaklı ve analog insülinler olarak ayrılmaktadır. OAD ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması, aşırı kilo kaybı, ağır hiperglisemik semptomlar, akut miyokard infarktüsü, akut ateşli sistemik hastalıklar, hiperozmolar hiperglisemik durum veya diyabetik ketoasidoz (DKA), major cerrahi operasyon, gebelik ve laktasyon, böbrek veya karaciğer yetersizliği, OAD'lere alerji veya ağır yan etkiler, ağır insülin direnci gibi durumlarda insülin tedavisi kullanılır. (24) Kısa, orta, uzun etkili insülinler ya da insülin pompası tedavide kullanılabilir. (25) 2-3 aylık maksimum doz ikili oral antidiyabetik tedavi ile kan şekeri kontrolü sağlanamayan hastalarda insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir. İnsüline bağlı gelişen komplikasyonlar içinde en sık görüleni ve en önemlisi hipoglisemidir. İnsülin tedavisine yeni başlanan hastalarda insülinin anabolik etkisine bağlı kilo alımı gelişebilir. Nadir olarak enjeksiyon yerlerinde lipoatrofi, sürekli aynı bölgeye enjeksiyon yapılması sonucu ise lipohipertrofi görülebilir. (51)

2.9. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları öncelikle akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut komplikasyonlar; diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz (LA) ve hipoglisemidir. Kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayrılmaktadır.

2.9.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik Ketoasidoz

Genellikle tip 1 diyabetik kişilerde görülmektedir. İnsülinin tam eksikliği ya da tama yakın eksikliği sonucu oluşur ve oluşum süresi 24 saatin altındadır. (25) Enfeksiyonlar, yeni başlayan tip 1 diyabet (%20-25 olguda), insülin tedavisindeki hatalar (insülini kesme, doz yetersizliği, hatalı enjeksiyon tekniği, insülinin miadını geçmiş olması vb), serebrovasküler olaylar, alkol, pankreatit, miyokard infarktüsü, travma, karbonhidrat toleransını bozan ilaç kullanımları, yeme bozuklukları (özellikle tekrarlayan DKA öyküsü olan tip 1 diyabetli genç kızlarda kilo alma korkusu, hipoglisemi korkusu) hazırlayıcı faktörleri oluşturmaktadır. (24) En sık semptomlar bulantı, kusma, karın ağrısı, poliüri, sık nefes alıp vermedir. (25) Fizik muayene bulguları ise taşikardi, muköz membranların kuruluğu, deri turgorunda azalma, dehidratasyon, hipotansiyon, takipne, Kussmaul solunumu, batında hassasiyet, ağızda keton kokusu, letarji, zihinsel küntleşme, koma olarak sıralanabilir. (24) Laboratuvar sonuçları kan glukozu >250 mg/dl, ketonemi (>3 mmol/L), asidoz (pH < 7,30), plazma HCO₃ (< 15 mEq/L), ketonüri ve glukozüridir. (52) DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. (24) Asetoasetat ve β -hidroksibutirat olan keton cisimlerinin karaciğerdeki aşırı üretimi, vücudun bu yapıları metabolize edip atabileceği miktarı aşar. Keton cisimlerinin hidrojen iyonları bikarbonat ile tampon edilir. Böylece serum bikarbonatı ve pH düşer ve metabolik asidoz meydana gelir. (25) DKA'da tedavide amaç; dolaşım hacmini ve doku perfüzyonunu düzenlemek, serum glukoz ve osmolalitesini normal sınırlara getirmek, idrar ve serumdaki keton cisimlerini temizlemek, elektrolit dengesini düzeltmek ve kolaylaştırıcı faktörleri tanımlamaktır. DKA'nın başarılı bir şekilde tedavisi sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi ve eşlik eden hastalık durumlarının tedavisi ile mümkündür. Tedavi sırasında klinik ve laboratuvar bulgularının sık aralıklarla izlenmesi gerekir. (24)

Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

Diyabet nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık olarak %1'inde HHD mevcuttur. Daha çok tip 2 diyabetik kişilerde görülmektedir. Mortalite %12-42 arasında değişmektedir. DKA'ya göre HHD daha yavaş gelişir ve hastaların hastaneye ulaşımı gecikir, bu da prognozu kötüleştirir. (24) Tanı konulduğunda acil müdahale edilmelidir. Genelde infeksiyon, aşırı glukoz alma, insülin dozunu atlama veya bir hastalığa yakalanma gibi hızlandırıcı bir nedenden sonra hipergliseminin artmasıyla ortaya çıkar. (25) İlk belirtiler poliüri, polidipsi ve halsizliktir. Sıklıkla sıvı alımında azalma, nadiren glukoz içeren içeceklerin büyük miktarda alımı öyküsü alınır. İleri derecede dehidratasyon ve buna bağlı bulgular vardır. Cilt ve mukozaların kuruluğu, turgorun azalması, göz kürelerinin yumuşak ve çökük olması, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, ağır olgularda şok ve hipotermi bulunabilir. Solunum hızlanmış olabilir; fakat DKA'da görülen Kussmaul solunumu yoktur. Gastrik distansiyon, ileus ve hematemez görülebilir ve tedaviyle kaybolur. (53) Hiperglisemi > 55,5 mmol/L (1000 mg/dL)], hiperozmolalite (>350 mosmol/L) ve prerenal azotemi bulunur. DKA'dan farklı olarak asidoz ve idrarda keton yoktur. (25) Hiperozmolar hiperglisemik durumda tedavi ilkeleri anahatları ile DKA'daki gibidir. Vakaların yaşları da göz önüne alınarak tedavi sırasında gerekiyorsa nazogastrik aspirasyon, idrar sondası ve lomber ponksiyona başvurulmalı, havayolu desteği sağlanmalıdır. (24)

Laktik Asidoz (LA)

LA daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. Dokularda oksijen dağılımı ve kullanımında yetersizlik olduğunda görülür. Kan laktat düzeyi >5 mmol/L (normalde 0,4-1,2 mmol/L), pH <7,30 bulunur. Doku hipoksisini artıran durumlar, ciddi karaciğer yetersizliği, renal fonksiyonların azaldığı durumlar, kronik böbrek yetersizliği, ileri yaş (özellikle 80 yaş üstü), şok, ciddi dehidratasyon gibi durumlar laktik asidoza neden olur. (24) Tedavide amaç altta yatan sebebi ortadan kaldırmak ve doku perfüzyonunu sağlamaktır. Bu amaçla vazopressör ajanlar ve sıvı destek tedavisi verilmektedir. (54) En mantıklı yaklaşım LA'ya yatkın tip 2 diyabetli hastalarda riskli ilaç kullanımından kaçınmaktır. (24)

Hipoglisemi

İnsülin dozunu fazla yapmak veya az gıda almak ile gelişir. Halsizlik, güçsüzlük, titreme, terleme, acıkma, sinirlilik, baş ağrısı, konfüzyon, motor zafiyet gibi semptomlar ile kendini belli eder. (55) Çocuk ve yaşlı hastalarda, ileri dönemde nefropati ve otonom nöropati olgularında sıkı kan şekeri kontrolü hedeflerinden kaçınılmalıdır. Hipoglisemi semptomlarını hissedemeyen hastalarda kan şekeri kontrolü birkaç hafta süre ile gevşetildiğinde sorun büyük ölçüde düzelmektedir. (24) Hipoglisemi tedavi önerileri:

1. Hafif hipoglisemi 15 g oral KH (4 kesme şeker veya 150 ml portakal suyu ya da limonata) ile tedavi edilmelidir.
2. Orta derecede hipoglisemi 20 g oral KH (5 kesme şeker veya 200 ml portakal suyu ya da limonata) ile tedavi edilmeli, 15 dakika sonra PG ölçülmeli, <80 mg/ dl ise 15 g daha KH verilmelidir.
3. Ciddi hipoglisemi geçirmekte olan 5 yaşın üzerinde ve bilinci kapalı hastalara ev şartlarında cilt altı (s.c) ya da kas içi (i.m) glukagon injeksiyonu yapılmalı ve acil medikal yardım istenmelidir.
4. Hipoglisemi riski yüksek hastaların yakınlarına glukagon injeksiyonunun nasıl yapılacağı öğretilmelidir.
5. Glukagon ile düzelmeyen, ciddi hipoglisemi geçirmekte olan bilinci kapalı hastalarda mümkünse damar içi (i.v) yoldan 10-25 g glukoz (%50 dekstroz 20-50 ml; 1-3 dakika içinde veya %20 dekstroz 50-150 ml; 5-10 dakikada) verilmelidir.
6. Tekrarlayan hipoglisemileri önlemek için, hipoglisemi düzeltildikten sonra ana ve ara öğünler planlanan zamanlarda verilmelidir. Eğer öğüne 1 saatten fazla bir süre varsa 15 g KH ve protein kapsayan bir ara öğün verilmelidir (56)

2.9.2. Kronik Komplikasyonlar

2.9.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH), periferik damar hastalığıdır (PDH).

Koroner Arter Hastalığı

Kardiyovasküler hastalıklar tip 1 ve tip 2 diyabette artmaktadır. Hastalarda sadece diyabetin olması daha önceden miyokard infarktüsü (MI) geçirmeyle eş tutulmaktadır. (25) Diyabetik kişilerde ateroskleroz daha erken ortaya çıkar ve multisegmenter tutulum gösterir. Diyabet KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca hipertansiyon (HT), dislipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte <55 yaş, kadında <65 yaş kardiyovasküler hastalık (KVH) olması) ve obezite (özellikle santral obezite) diğer önemli risk faktörleridir. (57) Bunlara ek olarak mikroalbuminüri, makroalbuminri, artmış serum kreatinin, anormal trombosit fonksiyonu ek risk faktörleridir. İnsülin direnci diyabet olsun ya da olmasın artmış kardiyovasküler komplikasyonlarla birliktedir. Ancak kardiyovasküler olay açısından çok sıkı kan şekeri kontrolünün (HbA1c <6%) daha az sıkı kan şekeri kontrolüne (HbA1c <7%) üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. (25) Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetli hastalar KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir:

- Yaşı ≥ 45 olan erkek ve ≥ 50 olan kadın diyabetliler
- Ayrıca yaşı <45 olan erkek ve <50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin bulunması:
 1. Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
 2. Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)
 3. KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörleri bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)
 4. Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol >200 mg/dl veya kan basıncı >180 mmHg)
 5. Diyabet süresi uzun (>15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler (57)

Genellikle hastalarda aşağıdaki klinik özelliklerin birkaçı birarada bulunabilir:

- Klasik anginal semptomlar (göğüs, sol kol, omuz ve çenede ağrı, huzursuzluk, nefes darlığı, soğuk terleme)

- Miyokard infarktüsü: Diyabetlilerde 'sessiz' miyokard infarktüsü daha sık görülür.
- Dislipidemi: Diyabet primer KVH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.
- Periferik damar hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

Diyabetli hastalarda 10 yıllık kardiyovasküler risk skoruna göre uygun tedavi planlanmalıdır. İleri yaşta, uzun süreli diyabetli, komorbiditeleri olan ve hipoglisemi riski yüksek hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü hedeflenmemelidir. Daha önce MI geçirmiş olan ve cerrahi planlanan hastalara beta-blokör başlanması önerilmektedir. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için yaşam tarzı değişikliği, kan basıncı kontrolü ve kan şekeri kontrolü sağlanmalıdır. Diyabetli kişilerde lipid hastalıkları da kontrol altına alınmalıdır. (24)

Serebrovasküler Hastalıklar

Ana mekanizma ateroskleroz gelişimi ve damarların daralmasıdır. (58) Diyabet; inme ve serebrovasküler hastalıklarda KAH'da olduğu gibi bağımsız bir risk faktörüdür. (59) Tip 2 diyabetli hastalar %150-400 artmış inme riskine sahiptirler. Ayrıca diyabetli hastalarda inme ilişkili demans, tekrarlayan inme ve inme ile ilişkili ölümlerde artış mevcuttur. (60) Sıkı kan şekeri kontrolünün inme riskinde azalma ile olan ilişkisi net değildir. Bunun yanında diyabetik hastaların serebrovasküler hastalıklar nedeniyle hastaneye yatma riski diyabetik olmayanlara göre 12 kat daha fazladır. (61) Hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve tütün kullanımının kontrolü halinde diyabetin vasküler komplikasyonları daha etkili engellenebilir. (62)

Periferik Damar Hastalıkları

Periferik damar hastalıkları ateroskleroz sonucu gelişirler. Diyabetik hastalarda ise PDH riski artmıştır. Bu hastalarda ateroskleroz erken aşamada ve diffüz olarak başlar. Endotelial disfonksiyon, damar düz kas hücre disfonksiyonu, inflamasyon, hiperkoagülabilité diyabetik arteriyopatide ana rolü oynamaktadır. Bu hastalarda iskemik bacak ağrısı (kladikasyo), iskemik ülser, gangren ve amputasyon riski artmıştır. PDH engellenmesi için yoğun tedavi verilmeli, kan şekeri kontrolü sağlanmalı ve düzeltilebilir risk faktörleri kontrol altına alınmalıdır. (63)

2.9.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati tip 1 ve tip 2 diyabete yüksek derecede spesifik ve düşük kan şekeri kontrolü ile güçlü ilişkisi olan bir vasküler komplikasyondur. Gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arasında gelişen körlüğün önemli nedenlerinden biridir. Diyabetik hastalarda glokom, katarakt ve diğer göz hastalıkları daha erken yaşlarda ve daha sık ortaya çıkar. (64) Retinopati tipik mikroanjiopatik lezyonlardan oluşur. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. Diyabetik retinopatide kapiller permeabilite artışı, kan viskozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önem taşır. Bunların sonucunda retinada mikrokülüzyonlar ve iskemik alanlar gelişir.

Diyabetik retinopati; kapillerleri, daha ileri evrelerde ise daha büyük çaplı damarları tutan bir mikroanjiopatidir. (65) Diyabetik retinopatide olası glikoz toksisite mekanizmaları:

1. Polyol yolunun aşırı aktivasyonu (NADPH ve miyoinozitol azalması, sorbitol artışı)
2. Serbest radikal artışı ve glutatyon gibi antioksidanların azalması
3. Protein kinaz C aktivasyonu
4. Nonenzimatik olarak intra ve ekstraselüler proteinlerin glikozillenmesi
5. Endotel hücre fonksiyon bozulması (koagülasyonun trombosit reaktivitesi ve adhezyon moleküllerindeki artışla artması)
6. Bazal membran değişiklikleriyle vasküler permeabilitenin artışı (66)

Retinopati genelde arkaplan ya da proliferasyona göre sınıflandırılır. Arkaplan retinopatisi genelde retinanın orta tabakalarındaki küçük kanamaları içerir. Bunlar genelde nokta olarak görünürler ve nokta kanama olarak adlandırılırlar. Kanama alanlarının etrafındaki lipid birikimi nedeniyle sert eksudalar oluşur. Retinopatinin ilk işareti ise genellikle mikroanevrizmalardır. Muayenede genellikle kırmızı noktalar şeklinde görülür. Mikrovasküler sızıntı ve kan-retina bariyerinin bozulması sonucu retinal ödem oluşabilir. Görmede bozulma eşlik ederse retinal ödeme müdahale gerekebilir.

Proliferatif retinopati retina yüzeyinde yeni kan damarlarının oluşumu ile karakterizedir ve vitreus kanaması yüzünden oluşabilir. Retina üzerindeki beyaz noktasal alanlar proliferatif retinopatinin bir işareti olabilir ve beyaz pamuksu noktalar olarak adlandırılır. Proliferasyon devam ederse retina dekolmanı ve vitreus hemorajisi nedeniyle

körlük meydana gelebilir. Proliferatif retinopatinin körlüğe dönüşmesini önlemek için lazer fotokoagülasyon yapılabilir. Diyabetik hastalar retinopati açısından yakından izlenmeli ve gerektiğinde müdahale edilmelidir. (67)

Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati bir grup heterojen hastalığı içeren bir bozukluktur. En önemli morbidite nedenlerinden biridir ve kan şekeri kontrolü ile yakından ilişkilidir. (64) Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duysal polinöropati infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir. (24) Diyabetik nöropatinin tanımından beri çeşitli sınıflandırmalar öne sürülmüştür. En kabul gören ve pratik olanı Thomas tarafından oluşturulan sınıflamadır:

- 1- Kronik progresif distal simetrik polinöropati
 - A. Miks sensori-otonomik motor polinöropati
 - B. Miks polinöropati varyantları
 1. Otonomik polinöropati
 2. Küçük lif tipi (ağrılı) sensoryal polinöropati
 3. Büyük lif tipi (ataksik) sensoryal polinöropati
 4. Demiyelinizasyonun hakim olduğu polinöropati
 - C. Asemptomatik polinöropati
- 2- Akut aksonal polinöropati
 - A. Ağrı, kilo kaybı, kötü kontrol (kafleksik nöropati)
 - B. Ağrı, kilo kaybı, başarılı kontrol (insülin nöriti)
- 3- Proksimal motor nöropati (amiyotrofi)
- 4- Mononöropatiler, radikülopatiler ve poliradikülopatiler
 - A. Kranial nöropatiler
 - B. Multisegmental trunkal radikülopati
 - C. Ekstremitte mononöropatiler
- 5- Fokal kompresyon mononöropatiler (68)

Nöropati yönetiminde çabuk ve doğru tanı konulmalı, semptomlara yönelik tedavi yapılmalıdır. Ağrılı nöropatilerde tedaviye non-spesifik analjeziklerle başlanmalı, yanıt vermeyen vakalarda trisiklik antidepressanlar verilmelidir; ayrıca gabapentin, karbamazepin, pregabalin, alfa-lipoik asit de kullanılabilir. Korunma için ise optimal kan şekeri kontrol sağlanmalı, ayak bakımı ihmal edilmemelidir. (24)

Diyabetik Nefropati

Tanım olarak diyabetik nefropati, diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hasta idrarında albüminin (spot idrarda çubukla) sürekli pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albümin atılımıdır. Mikroalbüminüri ise 30-300 mg/24 saat albümin atılımıdır. ABD'de yeni gelişen son dönem böbrek yetmezliklerinin %40'ını diyabetik nefropati oluşturmaktadır. (69) Hastaların %7'sinde tanı anında mikroalbüminüri vardır. (70) Tanı sonrası 10 yıllık prevalans %25, yıllık insidans ise %2'dir. (40) Artmış glomerüler bazal membran kalınlığı, mikroanevrizma formasyonu, mezengial nodül formasyonu ve diğer değişiklikler ana patolojik görüntülerdir. (70) Diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi diyabetik nefropati de hiperglisemi ile ilişkilidir. Mekanizması tam olarak çözülememiş olsa da kronik hiperglisemi sonucunda son dönem böbrek yetmezliği oluşmasındaki mekanizmaların çözünür faktörlerin etkileri (büyüme faktörleri, anjiotensin II, endotelin, erken glikasyon ürünleri), böbrek mikrosirkülasyonundaki hemodinamik değişiklikler (glomerüler hiperfiltrasyon veya hipoperfüzyon, artmış glomerüler kapiller basınç) ve yapısal değişiklikler (artmış hücre dışı matriks, bazal membran kalınlaşması, mesengial genişleme, fibrozis) olduğu söylenebilir. Bu etkilerin bazılarını anjiotensin II reseptörü aracılık edebilir. Sigara içme böbrek fonksiyonlarında düşüşü hızlandırır. Diyabetli hastaların sadece % 20-40'ında diyabetik nefropati gelişimini açıklayabilecek tanımlanamayan ek duyarlılık faktörleri söz konusudur. Aile öyküsü diyabetik nefropati için bilinen bir risk faktörüdür. (25) Nefropatinin en önemli sonucu son-dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliği, non-diyabetik hastalardaki gibi idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak aşağıda belirtilen glomerüler filtrasyon hızı (GFR) (glomerular filtration rate) evrelerine göre değerlendirilir:

1. Evre: $eGFR \geq 90$ ml/dk/1,73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
2. Evre: $eGFR$ 60-89 ml/dk/1,73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
3. Evre: $eGFR$ 30-59 ml/dk/1,73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
4. Evre: $eGFR$ 15-29 ml/dk/1,73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

5. Evre: eGFR <15 ml/dk/1,73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır. (24)

Sağlıklı bireyde idrarda protein atılımı ortalama 6,5 ug/dk dolayındadır. Ağır egzersiz, sıvı yüklenmesi, idrar yolları infeksiyonu ve gebelik idrarla atılan protein miktarını artırır. Gün boyunca idrara çıkan protein miktarı geceki idrardan %25 daha fazladır. Aynı zamanda, aynı hasta günden güne %40'a varan farklılıklar gösterebilir. Bu nedenlerle tek örneklerle tanı koymak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Son 6 ay içindeki 3 idrar örneğinin en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi mikroalbuminüri varlığını kanıtlar. (71)

Tedavide başlangıçta en önemli olan kan şekeri kontrolüdür. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEİ) tip 1 diyabette etkisi kanıtlanmamış olsa da tip 2 diyabette nefropati gelişim riskini azaltabileceği gösterilmiştir. Sıkı kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. Renin anjiotensin sistemi blokajı kan basıncı kontrolüne de etkisi nedeniyle ekstra katkı sağlamış olur. ACEİ ve anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) her ikisi de mikroalbuminürik hastaların %60-70'inin makroalbuminüriye dönüşmesini engeller. ACEİ ve ARB kombinasyonunun renoprotektif etkilerinin olduğu saptanmıştır. Ancak bu ilaçların verildiği hastalar kan kreatinin ve potasyum seviyeleri açısından yakın takip edilmelidir. Bunların haricinde protein kısıtlaması ve hiperlipidemi kontrolü de önemlidir. (25)

2.10. Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume) (MPV)

Dolaşımdaki trombositler heterojen boyut, dansite ve reaktiviteye sahiptir. Artmış trombosit aktivitesi sonucu trombosit boyutunda artış görülmektedir. (72) MPV'nin vasküler hastalıklar ve diyabetle ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir. MPV'nin diyabet varlığı ve ciddiyeti ile ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır. (73) Artmış MPV'nin koroner anjioplasti sonrası restenoz ile ilişkisi gösterilmiştir. (74,75) Bazı çalışmalarda MPV artışının kötü kan şekeri kontrolü ve yüksek mikroalbuminüri düzeyiyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır. (76) Akut koroner sendromlu hastalarda trombosit yüzeyinde bulunan ve trombosit agregasyonunda temel bir rol oynayan glikoprotein (GP) IIb-IIIa reseptörü ve diğer bir major trombosit adeziv reseptörü olan GP Ib düzeyi ile MPV arasında güçlü bir ilişki olduğu; daha büyük trombosit yüzeylerinde daha fazla GP IIb-IIIa ve GP Ib reseptörü bulunduğu ve bunun artmış fonksiyonel aktivitenin asıl nedenlerinden biri olabileceği bildirilmiştir. (77)

2.11. Trombosit Dağılım Genişliği (Platelet Distribution Width – PDW)

Trombositlerdeki aktivasyonun neden olduğu sferik yapı ve psödopod oluşumunun da içinde olduğu yapısal değişiklikleri gösterebilmek için yapılan çalışmalar sonucu artmış psödopod sayı ve boyutunu gösteren PDW trombosit hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Artmış trombosit aktivasyonunu göstermektedir. (78) Yapılan bir çalışmada akciğer kanseri olan hastaların PDW değerlerinin sağlam kişilere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. PDW'nin anlamlı derecede artışı ile diyabetik komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. (79-80) MPV ve diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada ise anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. (81) Koroner anjiyografi yapılan koroner arter hastalığı olan 1882 hasta ile yapılan büyük bir prospektif çalışmada, karotis intima-media kalınlığı ile koroner arter hastalığı veya yaygınlığı ile PDW arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (82) PDW; yaklaşan akut olayların tahmini için daha yaygın kullanılabilecek basit, zahmetsiz ve düşük maliyetli bir araç olabilir. PDW, Hb ve lökosit sayısı kombine edilerek akut myokard infarktüsü için bir risk skorlaması yapılabilir. (83)

2. 12. Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width – RDW)

RDW eritrosit hacmi / boyutu (anizositoz) değişkenliğini ölçen bir kırmızı kan hücresi parametresidir. Yüksek RDW genellikle artmış eritrosit yıkımı (hemoliz), nutrisyonel eksiklik (demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği) ya da kan transfüzyonu sonucunda oluşabilmektedir. (84) Ayrıca kronik inflamasyon ve nörohumoral aktivasyona bağlı inefektif eritropoezis sonucunda da RDW yüksekliği görülmektedir. İnflamasyon esnasında inflamatuvar sitokinler eritrosit maturasyonunu baskılamakta ve dolaşıma juvenil eritrosit girişine neden olarak eritrosit heterojenitesinin artmasına yol açmaktadır. (85-86) Kanıtlar kalp yetmezliği hastalarında artmış RDW'nin mortaliteyle ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, RDW genel toplumda ve yüksek riskli topluluklarda kardiyovasküler riskin bağımsız bir göstergesidir. Obezite, malignensi ve kronik böbrek hastalığı gibi birçok hastalıkta mortalitenin güçlü bir prediktörüdür. (87-89) Son dönemde yapılan çalışmalarda artmış RDW'nin düşük kan şekeri kontrolü ile ilişkili olduğu, diyabetik nefropati ve diyabetle ilişkili komplikasyonları öngördürücü akıllı bir indeks olabileceği öngörülmüştür. (90,91) Diyabetik hastalarda mortalite ile de yakından ilişkisi olduğu gösterilmiştir. (92)

2.13. Nötrofil Lenfosit Oranı (Neutrophil Lymphocyte Ratio – NLR)

NLR, subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Periferik kan örneğinde, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. İnflamasyon ise aterosklerozun ilerlemesinde etkilidir. (93) Günümüzde NLR, hem akut enflamasyonu yansıtan nötrofil yüksekliği, hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini bir arada gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir. (94) NLR'nin kararlı KAH olan hastalarda kardiyak olay ve mortaliteyi öngördürdüğü gösterilmiştir. (95) Hem kararlı KAH, hem de akut koroner sendromu olan hastalardaki yüksek NLR koroner ateroskleroz ilerlemesinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu göstermiştir. (23) Diyabetik hastaların 3 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada; NLR artışı ile kötü renal fonksiyon arasında ilişki saptanmıştır. (96) Yeni tanıli diyabet hastalarının incelendiği çalışmada üriner albümin atılımının NLR artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (97)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Tek merkezli ve retrospektif olarak planlanan çalışmada; Adnan Menderes Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne 1 Ocak 2015 – 31 Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran diyabetik hastaların laboratuvar verileri ile sosyodemografik ve fiziksel özelliklerinin incelenmesi amaçlandı. Bu tarihler arasında başvuran tüm hastalar öncelikle çalışmaya dahil edildi. Konjenital yada kazanılmış trombosit hastalığı olanlar, anemisi olanlar, malign hastalık öyküsü olanlar, bağ dokusu hastalığı olanlar, serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, tiroid hastalığı olanlar, koroner arter hastalığı olanlar, kalp yetmezliği olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, aktif stres durumu olanlar, sigara, anti agregan, anti koagülan, ARB, ACEİ kullananlar, diyalize giren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların ölçülen HbA1c, hemogram, üre, kreatinin, GFR ve 24 saatlik idrarda albumin, kan lipid düzeyleri kaydedildi. Hastaların kullandığı diyabet ve hiperlipidemi tedavileri kaydedildi.

Hastaların hemogram parametreleri EDTA'lı tüpe alınan kanlardan otomatik tam kan sayacı (Beckman Coulter LH 780) ile çalışıldı. Çalışmanın yapıldığı hastanede kan örnekleri 2 saat içinde çalışılmaktadır. HbA1c ve 24 saatlik idrarda albumin atılımı (N: 0–29 mg/gün) immünotürbimetrik metod ve Abbott Architect- C800 cihazıyla çalışıldı.

Örneklem büyüklüğü %20 prevalans, $\alpha=0.05$, 0.03 örneklem hatası ile hesaplandı. (98) 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne yapılan toplam 7042 tip 2 DM hasta başvurusundan 24 saatlik idrarda albumin bakılan 979'u çalışmaya öncelikle dahil edildi. Bu hasta başvurularından 435'i ACEİ ve/veya ARB kullanması, 254'ü ise diğer dışlama kriterleri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 290 hasta başvurusundan 10'u aynı hastaya ait mükerrer başvuru olması, 12'si ise 24 saatlik idrardaki albumin miktarının 300 mg/gün'nin üzerinde olması nedeniyle çalışma kapsamına alınmadı. Böylece toplam 268 diyabet hastası çalışmaya alındı.

3.2. İstatiksel Analiz

Doldurulan veri toplama formlarından elde edilen veriler, oluşturulan veri tabanına aktarıldı ve bilgisayar ortamında SPSS 18.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin analizinde ortalama, standart sapma, dağılım aralığı ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra kategorik değişkenler ve çıktılar arasındaki bağıntı için ki-kare ve

Fisher's Exact testleri kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların verilerinin dağılımlarının normal olup olmadığının belirlenmesi için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Tüm değişkenlerin dağılımları tek tek bakıldı. Dağılımı normal olanlara parametrik, normal olmayanlara non-parametrik testler uygulandı. Normal dağılıma uymayan verilerin korelasyon analizleri için Spearman ve Mann-Whitney U testleri, bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki etkisini belirlemek için çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3. Araştırma Etiği

Çalışmamız için 28.04.2016 tarihinde Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2016/869 protokol numaralı kararla onay alındı.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 268 diyabet hastasından 158'i (%59,0) erkek, 110'u (%41,0) kadındı. Yaş ortalaması $53,5 \pm 11,5$ (en küçük yaş 26, en yüksek yaş 85; ortanca: 54,0) olan hastaların 26'sı (%9,7) 18-39 yaş, 201'i (%75,0) 40-64 yaş ve 41'i (%15,3) 65 ve üstü yaş aralığındaydı. Erkekler ($51,0 \pm 11,1$; en küçük yaş 26, en büyük yaş 77; ortanca: 52,0), kadınlardan ($57,0 \pm 11,1$; en küçük yaş 37, en büyük yaş 85; ortanca: 57,0) daha gençti ($p=0,000$). Çalışmaya katılan diyabet hastalarının cinsiyete göre yaş özellikleri **Tablo 3**'te verilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya katılan diyabet hastalarının cinsiyete göre yaş özellikleri

Özellikler		Sayı (%)	Yaş* Ort±SS (Ortanca)
Cinsiyet	Erkek	158 (59,0)	$51,0 \pm 11,0$ (52,0)
	Kadın	110 (41,0)	$57,0 \pm 11,1$ (57,0)
	Genel	268 (100)	$53,5 \pm 11,5$ (54,0)

* $z=3,920$; $p=0,000$

Ortalama mikroalbumin düzeyi $8,6 \pm 22,4$ mg/gün saptandı (en düşük 1,0 ve en yüksek 171,7; ortanca 11,7). Hastaların 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyleri mikroalbumin pozitifliğine (30 mg/gün'ün altında olanlar mikroalbumin negatif, 30-300 mg/gün arası olanlar mikroalbumin pozitif) göre de değerlendirildi. Buna göre 24 saatlik idrarda mikroalbumin 32 hastada (%11,9) pozitif, 236 hastada (%88,1) negatif saptandı.

Çalışmaya alınan diyabetiklerin ortalama HbA1c düzeyi $\%8,6 \pm 2,7$ idi (en küçük 4,5 ve en büyük 15,9; ortanca 7,8). Cinsiyete göre ayrıldığında ise ortalama HbA1c erkeklerde $\%8,7 \pm 2,8$ (en küçük 5,1 ve en büyük 15,9; ortanca 8,1), kadınlarda $\%8,5 \pm 2,7$ (en küçük 4,5 ve en büyük 15,4; ortanca 7,7) olarak hesaplandı. Diyabetik hastalarda hedef

HbA1c düzeyi 7,0 olarak alındığında hastaların 169'unun (%63,1) kan şekeri kontrolü kötü ($HbA1c \geq \%7$), 99'unun (%36,9) ise iyi olarak değerlendirildi ($HbA1c < \%7$).

Çalışmaya alınan tip 2 diyabetli hastaların ortalama diyabet tanısı süresi $7,0 \pm 5,4$ yıl (ortanca 5,0) saptandı. Diyabet süreleri en az 1 en çok 25 yıldır (dağılım aralığı 24). Ortalama hemoglobin miktarı $13,7 \pm 1,6$ mg/dL (8,7 mg/dL - 16,9 mg/dL; ortanca 13,7 mg/dL), ortalama MPV boyutu $10,5 \pm 1,2$ (6,8 fL - 16,1 fL; ortanca 10,4 fL), ortalama RDW değeri $\%13,9 \pm 1,3$ (11,9 -19,1; ortanca 13,5), ortalama PDW değeri $15,2 \pm 1,7$ fL (9,5 - 19,5; ortanca 15,9 fL) ve ortalama NLR değeri ise $2,0 \pm 0,9$ (0,6 - 8,9; ortanca 1,9) olarak saptandı.

Ortalama üre $29,6 \pm 8,5$ mg/dL (15 mg/dL - 60 mg/dL; ortanca 28,5 mg/dL), kreatinin ortalaması $0,79 \pm 0,1$ mg/dL (0,57 mg/dL - 1,20 mg/dL; ortanca:0,8 mg/dL) ve ortalama GFR ise $97,6 \pm 14,8$ mL/dk/1,73m² (60,8 mL/dk/1,73m² - 147,8 mL/dk/1,73m²; ortanca 99,0 mL/dk/1,73m²) saptandı.

Çalışmaya alınan diyabetik bireylerin lipid değerlerine de bakıldı. Ortalama HDL $43,4 \pm 12,5$ mg/dL (11 mg/dL - 92 mg/dL; ortanca 42,0 mg/dL), ortalama LDL $123,9 \pm 36,1$ mg/dL (41 mg/dL - 256 mg/dL; ortanca 122,0 mg/dL), total kolesterol ortalaması $203,1 \pm 47,5$ mg/dL (102 mg/dL - 478 mg/dL; ortanca 201,5 mg/dL), ortalama trigliserid ise $200,7 \pm 192,9$ mg/dL (21 mg/dL - 1939 mg/dL; ortanca 154,0 mg/dL) saptandı. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar değerleri **Tablo 4**'te verilmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar değerleri

	Ortalama±SS	Yüzde 25 - 75	En küçük	En büyük	Ortanca
Hemoglobin	13,7±1,6	12,5-14,9	8,7	16,9	13,7
MPV	10,5±1,2	9,6-11,1	6,8	16,1	10,4
RDW	13,9±1,3	13,0-14,5	11,9	19,1	13,5
PDW	15,2±1,7	14,8-16,2	9,5	19,9	15,9
NLR	2,0±0,9	1,5-2,3	0,6	8,9	1,9
HbA1c	8,6±2,7	6,3-10,7	4,5	15,9	7,8
Mikroalbumin	17,7±22,4	7,0-18,0	1,0	171,7	11,7
Üre	29,6±8,5	24,0-34,0	15	60	28,5
Kreatinin	0,8±0,1	0,7-0,9	0,6	1,20	0,8
GFR	97,6±14,8	9,2-107,0	60,8	147,8	99,0
HDL	43,4±12,5	35,0-49,0	11	92	42,0
LDL	123,9±36,1	98,0-145,5	41	256	122,0
Kolesterol	203,1±47,5	169,0-227,0	102	478	201,5
Trigliserid	200,7±192,9	111,0-226,0	21	1939	154,0

Yüzde 57,5'i (s= 154) oral antidiyabetik ve %46,3'ü (s= 124) statin kullanmakta olan hastaların ilaç tedavisi alma özellikleri **Tablo 5**'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların ilaç tedavisi alma durumları

Tedavi seçenekleri	Sayı	%
Oral antidiyabetik	154	57,5
İnsülin	48	17,9
Oral antidiyabetik+ İnsülin	52	19,4
Tedavi yok	14	5,2
Toplam	268	100
Statin kullananlar	124	46,3
Statin kullanmayanlar	144	53,7

Diyabetik hastalarda bağımlı değişken olarak 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyi ile bazı bağımsız değişkenler arasındaki ilişki araştırıldı. Mikroalbümin düzeyi ile hastanın yaşı, HbA1c ve HDL düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon saptandı. Mikroalbümin düzeyi hastanın yaşı ($r = -0,201$; $p=0,001$) ve HDL düzeyi ($r = -0,131$; $p=0,033$) arttıkça azalmakta, HbA1c düzeyi arttıkça ise artmaktaydı ($r=0,172$; $p=0,005$). Bunların dışında mikroalbümin düzeyi ile araştırılan diğer bağımsız değişkenler olan cinsiyet, diyabet süresi, MPV, RDW, PDW, NLR, üre, kreatinin, GFR, total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri arasında doğrusal bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Araştırmamızın bağımlı değişkeni 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyinin diğer değişkenlerle ilişkisi **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Araştırmamızın bağımlı değişkeni 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyinin diğer değişkenlerle ilişkisi

Değişkenler	Korelasyon katsayısı (r)	p	Ortanca
Yaş	- 0,201	0,001	54,0
Diyabet süresi	- 0,035	0,566	5,0
MPV	- 0,070	0,252	10,4
RDW	- 0,074	0,227	13,5
PDW	0,104	0,091	15,9
NLR	0,048	0,438	1,9
HbA1c	0,172	0,005	7,8
Üre	- 0,039	0,528	28,5
Kreatinin	0,015	0,807	0,8
GFR	0,080	0,190	99,0
HDL	- 0,131	0,033	42,0
LDL	0,020	0,747	122,0
Kolesterol	0,040	0,516	201,5
Trigliserid	0,117	0,055	154,0

Çalışmamızda bağımlı değişken olarak HbA1c düzeyi ile bazı bağımsız değişkenler arasındaki ilişki de araştırıldı. HbA1c düzeyi ile RDW, HDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon saptandı. HbA1c düzeyi arttıkça total kolesterol ($r=0,209$; $p=0,001$) ve trigliserid düzeyleri ($r=0,318$; $p=0,000$) artmakta, RDW ($r= - 0,135$; $p=0,028$) ve HDL ($r= - 0,146$; $p=0,016$) düzeyleri azalmaktaydı. Bunların dışında HbA1c düzeyi ile araştırılan diğer bağımsız değişkenler olan yaş, cinsiyet, diyabet süresi, MPV, PDW, NLR, üre, kreatinin, GFR ve LDL düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Araştırmamızın bağımlı değişkeni HbA1c düzeyinin diğer değişkenlerle ilişkisi **Tablo 7**'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Araştırmamızın bağımlı değişkeni HbA1c düzeyinin diğer değişkenlerle ilişkisi

Değişkenler	Korelasyon katsayısı (r)	p	Ortanca
Diyabet süresi	0,031	0,618	5,0
MPV	0,044	0,469	10,4
RDW	- 0,135	0,028	13,5
PDW	0,119	0,052	15,9
NLR	- 0,047	0,442	1,9
Üre	- 0,056	0,364	28,5
Kreatinin	0,105	0,088	0,8
GFR	- 0,004	0,950	99,0
HDL	- 0,146	0,016	42,0
LDL	0,111	0,069	122,0
Kolesterol	0,209	0,001	201,5
Trigliserid	0,318	0,000	154,0

Bağımlı değişkenler mikroalbümin ve HbA1c ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki mikroalbümin pozitifliği ve kan şekeri kontrolü durumuna ($HbA1c<7$) göre de

incelendi. Mikroalbümin pozitif olan diyabet hastaları negatif olanlara göre daha gençti ($z=2,333$; $p=0,020$). Mikroalbümin pozitif hastalarda PDW ($z=2,550$; $p=0,011$), NLR ($z=2,006$; $p=0,045$), HbA1c ($z=3,601$; $p=0,000$) ve trigliserid ($z=2,963$; $p=0,003$) düzeyleri mikroalbümin negatif olan hastalara göre daha yüksek; MPV ($z=2,100$; $p=0,036$), RDW ($z=2,506$; $p=0,012$) ve HDL ($z=4,029$; $p=0,000$) düzeyleri ise daha düşüktü.

Cinsiyete göre mikroalbümin pozitifliği değişmemektedir; mikroalbümin pozitifliğine göre diyabet süresi, üre, kreatinin, GFR, LDL ve total kolesterol düzeyleri anlamlı bir değişiklik göstermemektedir ($p>0,05$).

Mikroalbümin pozitifliği ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki **Tablo 8**'de verilmiştir.

Tablo 8. Mikroalbümin pozitifliği ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki

Değişkenler	Mikroalbümin (+)	Mikroalbümin (-)	İstatistik
Cinsiyet	Sayı (%)	Sayı (%)	$\chi^2 = 0,450$
Erkek	21 (7,8)	137 (51,1)	
Kadın	11 (4,1)	99 (36,9)	
	Ort±SS (Ortanca)	Ort±SS (Ortanca)	
Yaş	49,4±11,4 (47,5)	54,0±11,4 (54,0)	$z=2,333$; $p=0,020$
Diyabet süresi	5,7±4,6 (5,0)	7,2±5,4 (5,0)	$z=1,613$; $p=0,107$
MPV	10,1±1,1 (9,9)	10,5±1,2 (10,5)	$z=2,100$; $p=0,036$
RDW	13,4±1,0 (13,1)	13,9±1,3 (13,6)	$z=2,506$; $p=0,012$
PDW	15,8±1,2 (16,1)	15,1±1,8 (15,9)	$z=2,550$; $p=0,011$
NLR	2,2±0,9 (2,0)	2,0±0,9 (1,9)	$z=2,006$; $p=0,045$
HbA1c	10,0±2,2 (10,6)	8,4±2,7 (7,6)	$z=3,601$; $p=0,000$
Üre	28,8±8,3 (28,0)	29,7±8,6 (29,0)	$z=0,416$; $p=0,677$
Kreatinin	0,8±0,2 (0,8)	0,8±0,1 (0,8)	$z=0,285$; $p=0,776$
GFR	98,7±14,7 (100,7)	97,4±14,8 (98,8)	$z=0,293$; $p=0,770$
HDL	35,9±10,9 (34,0)	44,4±12,3 (42,0)	$z=4,029$; $p=0,000$
LDL	128,3±33,7 (125,5)	123,3±36,5 (121,0)	$z=0,828$; $p=0,408$
Total kolesterol	221,1±63,5 (211,5)	200,7±44,5 (200,0)	$z=1,814$; $p=0,070$
Trigliserid	320,0±362,6 (208,0)	184,5±150,7 (150,0)	$z=2,963$; $p=0,003$

Kan şekeri kontrolde olan hastalar daha ileri yaşıydı ($z=2,002$; $p=0,045$); kan şekeri kontrol altında olan hastalarda 24 saatlik idrarda mikroalbümin ($z=2,645$; $p=0,008$), kolesterol ($z=2,610$; $p=0,009$) ve trigliserid ($z=4,366$; $p=0,000$) düzeyleri kan şekeri kontrolde olmayanlara göre daha düşüktü. Cinsiyete göre kan şekeri kontrolü değişmemektedir; kan şekeri kontrolü olan hastalarda diyabet süresi, Hb, MPV, RDW, PDW, NLR, üre, kreatinin, GFR, LDL ve HDL düzeyleri anlamlı bir değişiklik göstermemektedir ($p>0,05$).

Kan şekeri kontrolü ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki **Tablo 9**'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Kan şekeri kontrolü ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki

Bağımsız değişkenler	Glikoz kontrolü iyi	Glikoz kontrolü kötü	İstatistik
Cinsiyet	Sayı (%)	Sayı (%)	$\chi^2 = 0,870$
Erkek	59 (22,0)	99 (36,9)	
Kadın	40 (14,9)	70 (26,1)	
	Ort±SS (Ortanca)	Ort±SS (Ortanca)	
Yaş	55,1±11,3 (57,0)	52,5±11,5 (54,0)	$z=-2,002$; $p=0,045$
Diyabet süresi	6,7±5,2 (5,0)	7,2±5,5 (6,0)	$z=-0,806$; $p=0,420$
MPV	10,5±1,3 (10,4)	10,5±1,2 (10,4)	$z=-0,091$; $p=0,928$
RDW	14,0±1,1 (13,8)	13,8±1,3 (13,4)	$z=-1,476$; $p=0,140$
PDW	15,1±1,7 (15,9)	15,3±1,7 (15,9)	$z=-0,572$; $p=0,567$
NLR	2,1±1,1 (1,9)	1,9±0,8 (1,9)	$z=-0,793$; $p=0,428$
Mikroalbümin	14,7±22,0 (11,0)	19,4±22,4 (12,0)	$z=-2,645$; $p=0,008$
Üre	30,4±8,4 (29,0)	29,1±8,6 (28,0)	$z=-0,416$; $p=0,677$
Kreatinin	0,8±0,1 (0,8)	0,8±0,1 (0,8)	$z=-0,285$; $p=0,776$
GFR	97,2±13,6 (98,7)	97,7±15,5 (99,2)	$z=-0,293$; $p=0,770$
HDL	44,0±10,4 (42,0)	43,1±13,6 (41,0)	$z=-1,310$; $p=0,190$
LDL	120,6±35,3 (123,0)	125,8±36,6 (121,0)	$z=-0,937$; $p=0,349$
Total kolesterol	192,3±39,7 (193,0)	209,5±50,5 (204,0)	$z=-2,610$; $p=0,009$
Trigliserid	151,1±95,9 (123,0)	229,8±226,8 (176,0)	$z=-4,366$; $p=0,000$

Kan şekeri kontrolü iyi olan hastalarda (%4,0; s=4), kötü olanlara (%16,6; s=28) göre daha az mikroalbümin pozitifliği söz konusu idi ($p=0,002$; $\chi^2=9,318$). Kan şekeri kontrolü ile mikroalbümin pozitifliği arasındaki ilişki **Tablo 10**'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Kan şekeri kontrolü ile mikroalbümin pozitifliği arasındaki ilişki

Değişkenler	Kan şekeri kontrolü kötü, Sayı (%)	Kan şekeri kontrolü iyi, Sayı (%)	Toplam
Mikroalbümin negatif	141 (83,4)	95 (96,0)	236 (88,1)
Mikroalbümin pozitif	28 (16,6)	4 (4,0)	32 (11,9)
Toplam	169 (100,0)	99 (100,0)	268 (100,0)

Fisher's Exact Test, $p=0,002$, $\chi^2=9,318$

Hastaların aldıkları diyabet tedavisine göre mikroalbümin düzeyleri değerlendirildi. Hastaların mikroalbümin düzeyleri aldıkları tedaviye göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değişmekteydi ($p=0,047$). Bu anlamlılık oral antidiyabetik kullananlarla, insülin tedavisi alanlar arasında farktan kaynaklanmaktaydı. İnsülin kullananlarda mikroalbümin düzeyi anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı ($p=0,018$, $z=2,369$). Hastaların aldıkları diyabet tedavisine göre mikroalbümin düzeyleri **Tablo 11**'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların aldıkları diyabet tedavisine göre mikroalbümin düzeyleri

Tedavi	24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyi				
	Sayı (%)	Ortalama	SS	Ortanca	Yüzde 25-75
OAD kullanan	154 (57,5)	15,2	19,77	11,0	6,0-15,0
İnsülin kullanan	48 (17,9)	24,3	32,48	13,7	8,6-28,0
OAD + İnsülin kullanan	52 (19,4)	18,6	18,6	11,9	8,5-23,3
Tedavi almayan	14 (5,2)	19,6	16,0	16,5	9,0-25,0
Toplam	268 (100)				

Mikroalbümin pozitifliği ile statin kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Mikroalbümin pozitifliği ile statin kullanımı arasındaki ilişki **Tablo 12**'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Mikroalbümin pozitifliği ile statin kullanımı arasındaki ilişki

Tedavi	Mikroalbümin pozitif Sayı (%)	Mikroalbümin negatif Sayı (%)
Statin kullanan	16 (12,9)	108 (87,1)
Statin kullanmayan	16 (11,1)	128 (88,9)
Toplam	32 (100)	236 (100)

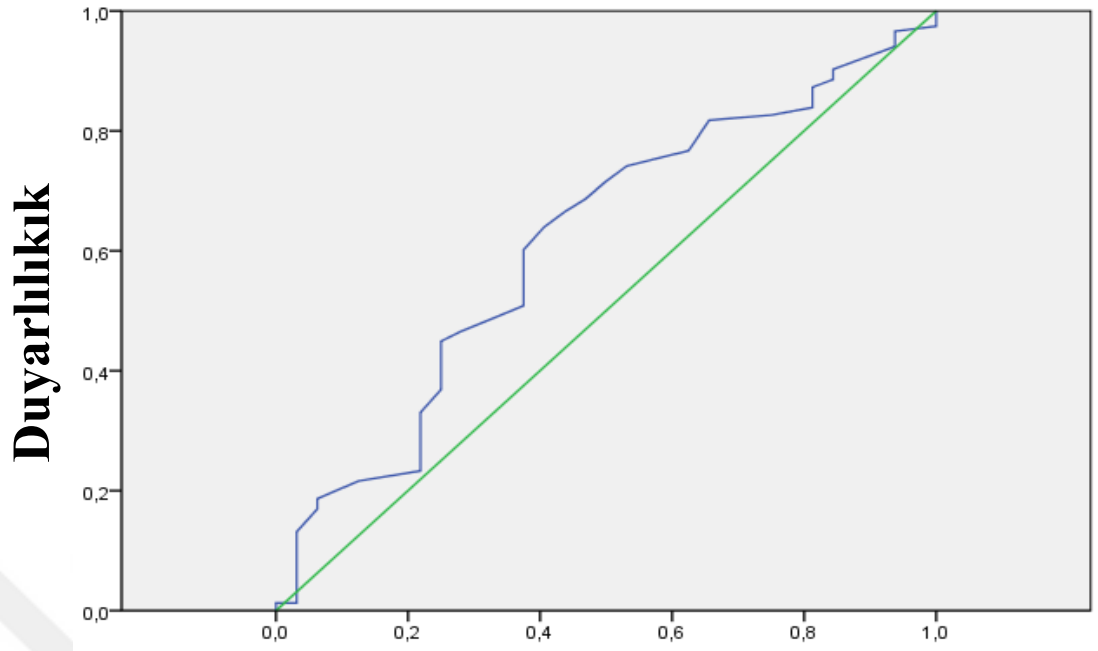
$z=-0,450$; $p=0,653$

Tekli analizlerde (univariate) bağımlı değişkenlerle (Mikroalbüminüri pozitifliği ve kan şekerinin kontrolde olması) anlamlı ilişki gösteren bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenler üzerindeki etkisini belirlemek üzere çoklu lojistik regresyon analizleri yapıldı. Her iki regresyon analizi için Hosmer-Lemeshow testine göre model uyumu iyiydi.

Mikroalbümin pozitifliği için yapılan çoklu Lojistik Regresyon Analizi için önce ikili analizlerde anlamlı ilişki saptanan bağımsız değişkenler olan yaş, RDW, PDW, MPV, NLR, HbA1c, HDL ve trigliserid için ROC değerleri hesaplandı. 24 saatlik idrarda mikroalbümin pozitifliği için bazı bağımsız değişkenlerin ROC analizi sonuçları **Tablo 13**'te ve ROC alanı grafikleri **Grafik 1-7**'de verilmiştir. ROC değerlerine göre bu değişkenler kategorize edildi.

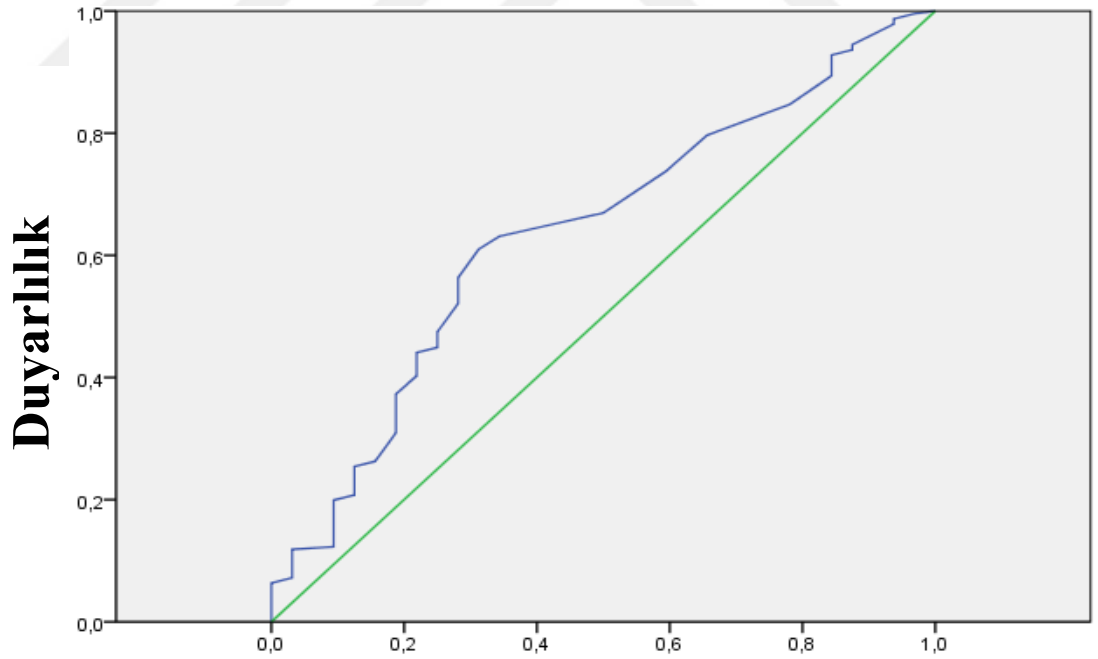
Tablo 13. 24 saatlik idrarda mikroalbümin pozitifliği için bazı bağımsız değişkenlerin ROC analizi sonuçları

Bağımsız değişken	Kesme değeri	ROC alanı±SS	%95 Güven aralığı	İstatistik (p)
Yaş (yıl)	52,5	0,627±0,053	0,523-0,731	0,020
MPV (fL)	10,25	0,614±0,053	0,511-0,717	0,036
RDW (%)	13,25	0,636±0,051	0,537-0,736	0,012
PDW (fL)	16,05	0,639±0,048	0,545-0,732	0,011
NLR	1,96	0,609±0,055	0,502-0,717	0,045
HbA1c (%)	9,05	0,696±0,043	0,612-0,780	0,000
HDL (mg/dL)	38,5	0,719±0,052	0,618-0,820	0,000
Trigliserid (mg/dL)	176,5	0,661±0,054	0,555-0,767	0,003



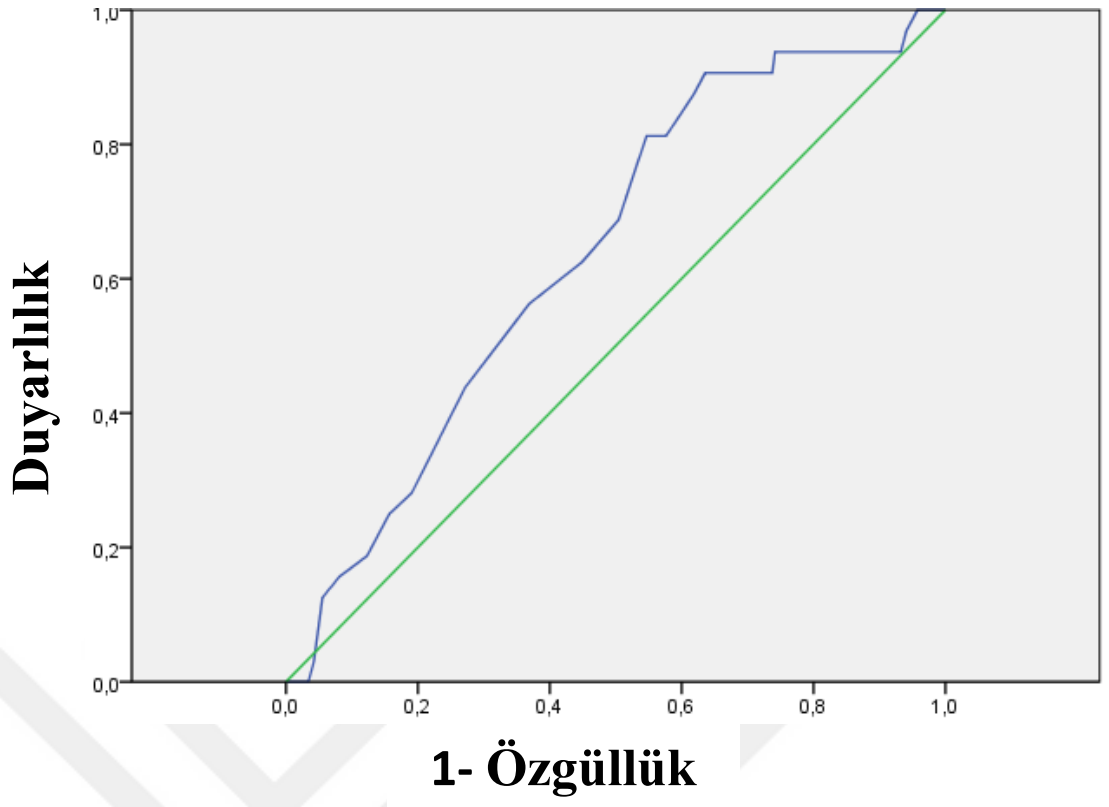
1- Özgüllük

Grafik 1. MPV için ROC alan eğrisi

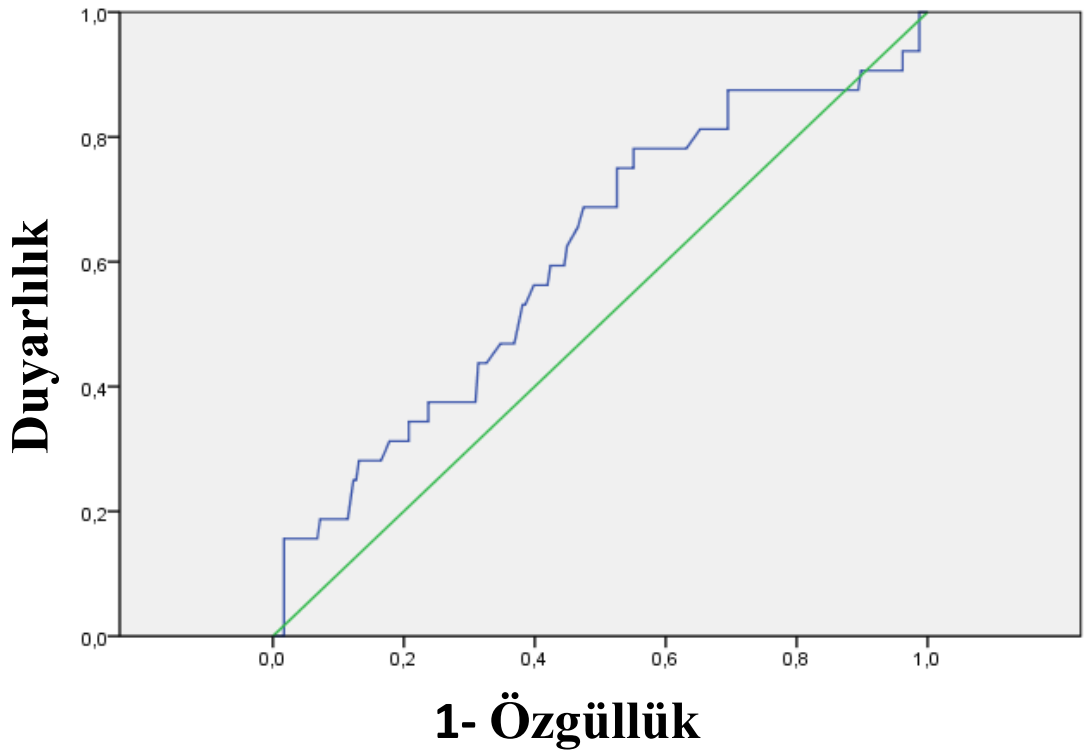


1- Özgüllük

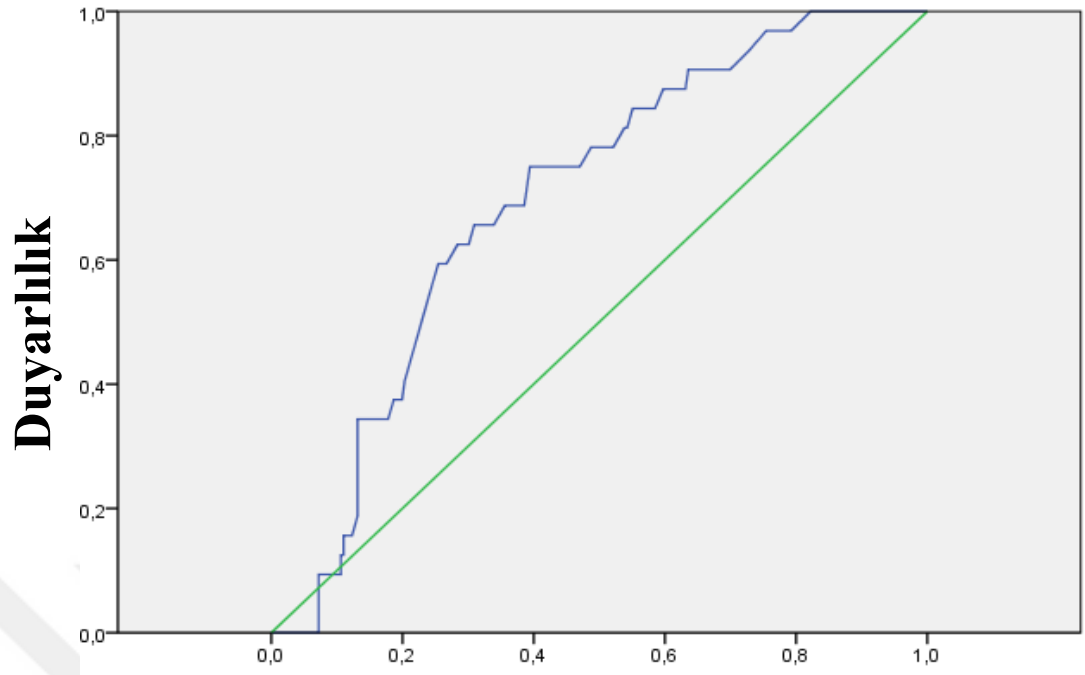
Grafik 2. RDW için ROC alan eğrisi



Grafik 3. PDW için ROC alan eğrisi

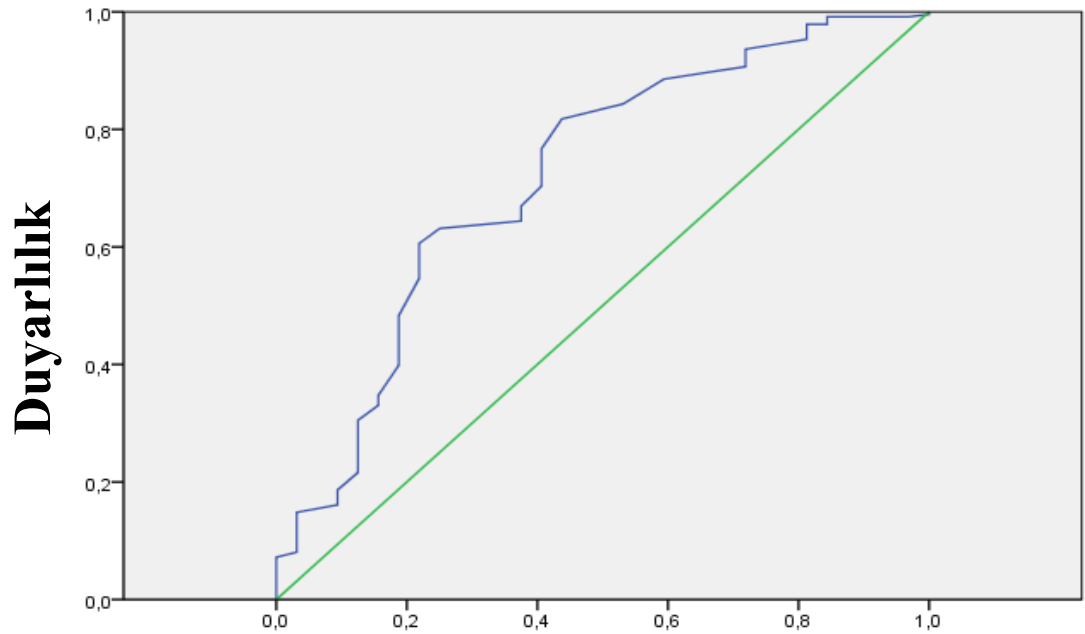


Grafik 4. NLR için ROC alan eğrisi



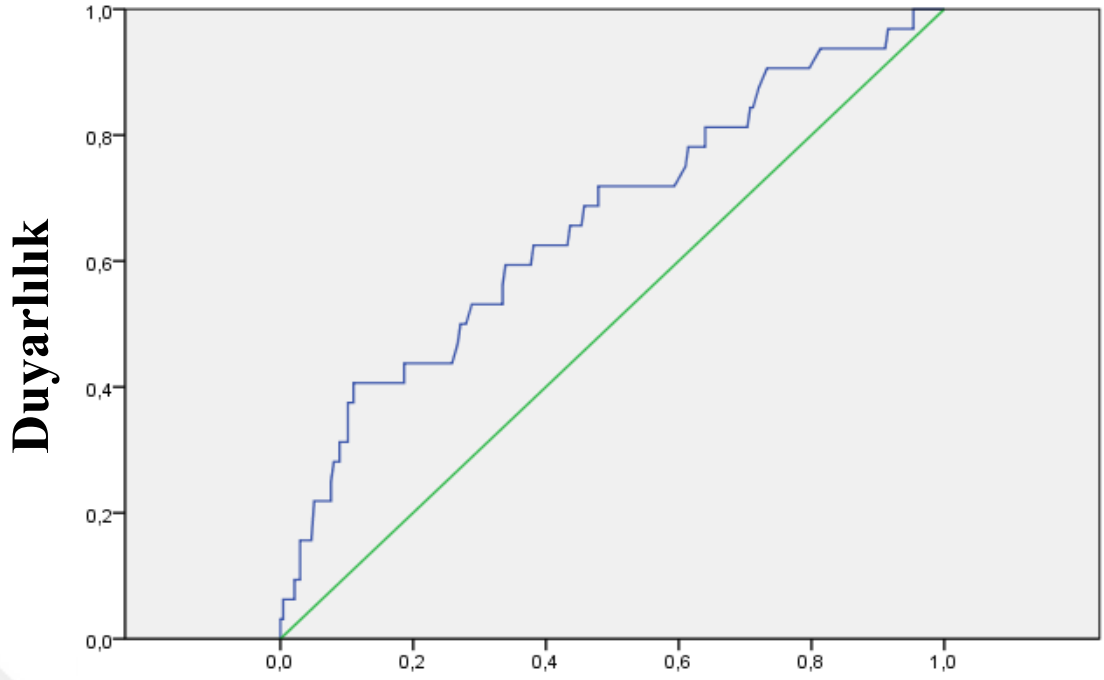
1- Özgüllük

Grafik 5. HbA1c için ROC alan eğrisi



1- Özgüllük

Grafik 6. HDL için ROC alan eğrisi



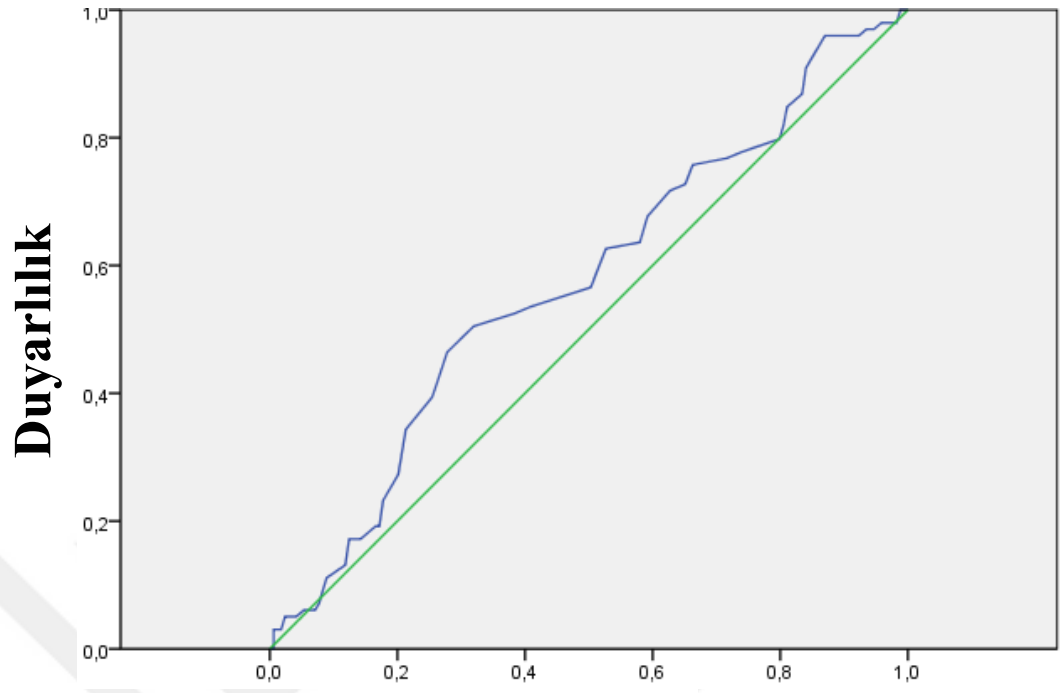
1- Özgüllük

Grafik 7. Trigliserid için ROC alan eğrisi

Kan şekeri kontrolü için yapılan çoklu Lojistik Regresyon Analizinde önce ikili analizlerde anlamlı ilişki saptanan bağımsız değişkenler olan yaş, MPV, mikroalbümin düzeyi, trigliserid ve kolesterol için ROC değerleri hesaplandı. Kan şekeri kontrolü için bazı bağımsız değişkenlerin ROC analizi sonuçları **Tablo 14**'te, ROC eğrileri ise **Grafik 8-11**'de verilmiştir. ROC değerlerine göre bu değişkenler kategorize edildi.

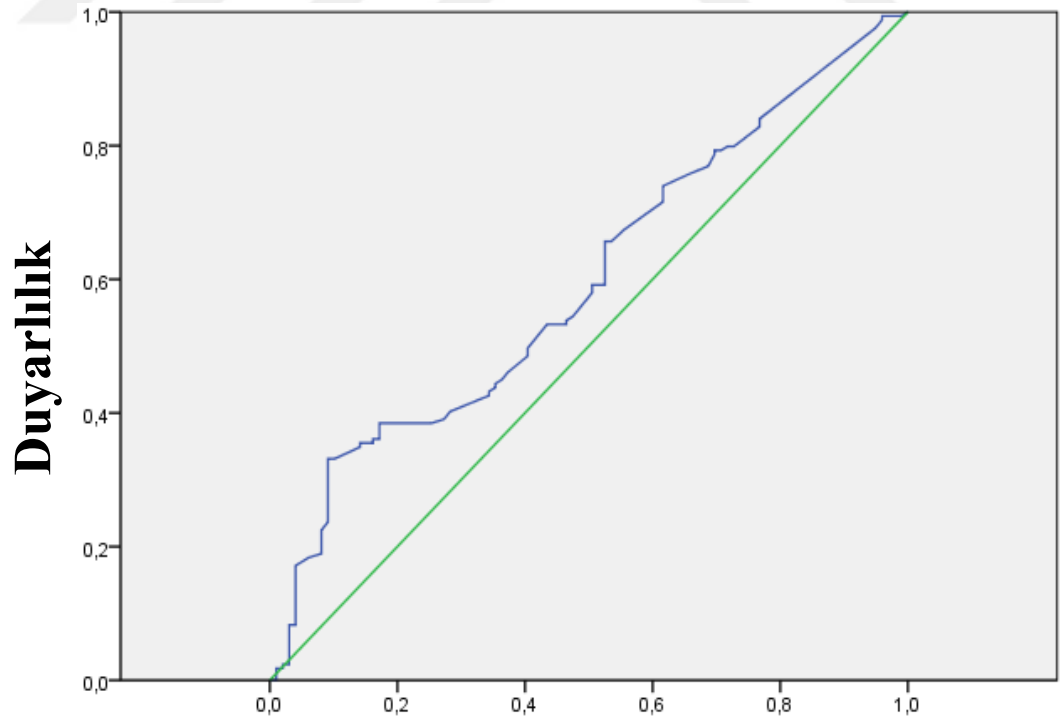
Tablo 14. Kan şekeri kontrolü için bazı bağımsız değişkenlerin ROC analizi sonuçları

Bağımsız değişkenler	Kesme değeri	ROC alanı $\pm$ SS	% 95 Güven aralığı	İstatistik (p)
Yaş (yıl)	54,5	0,573 $\pm$ 0,036	0,502-0,645	0,045
Mikroalbümin (mg)	11,4	0,597 $\pm$ 0,035	0,528-0,665	0,008
Kolesterol (mg/dL)	200,5	0,596 $\pm$ 0,035	0,527-0,664	0,009
Trigliserid (mg/dL)	149,5	0,660 $\pm$ 0,034	0,593-0,727	0,000



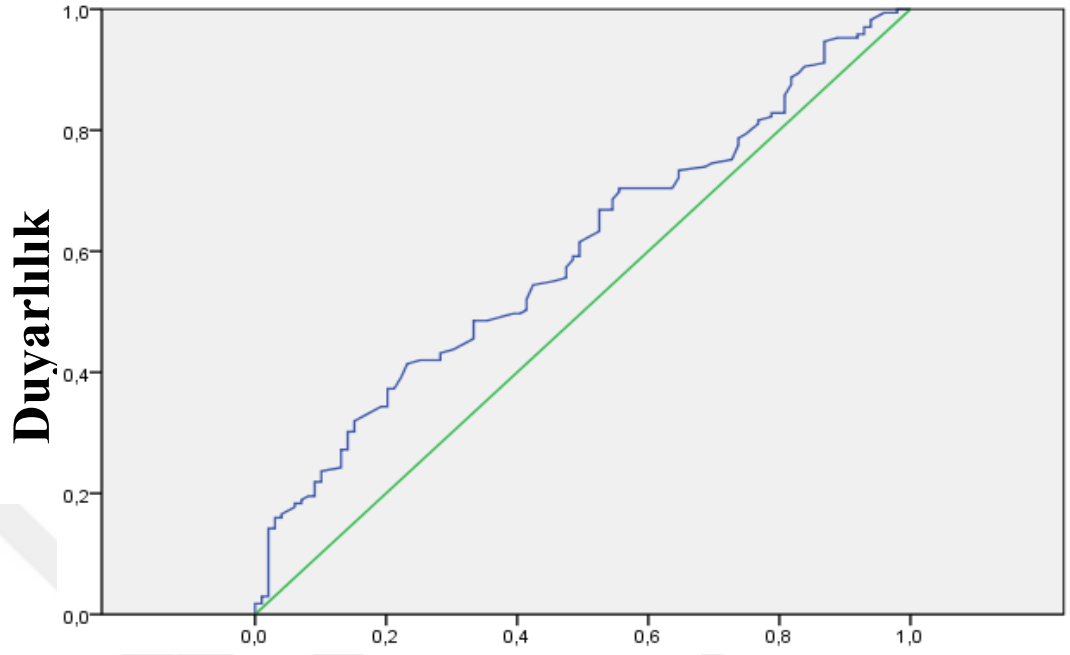
1- Özgüllük

Grafik 8. Yaş için ROC alan eğrisi



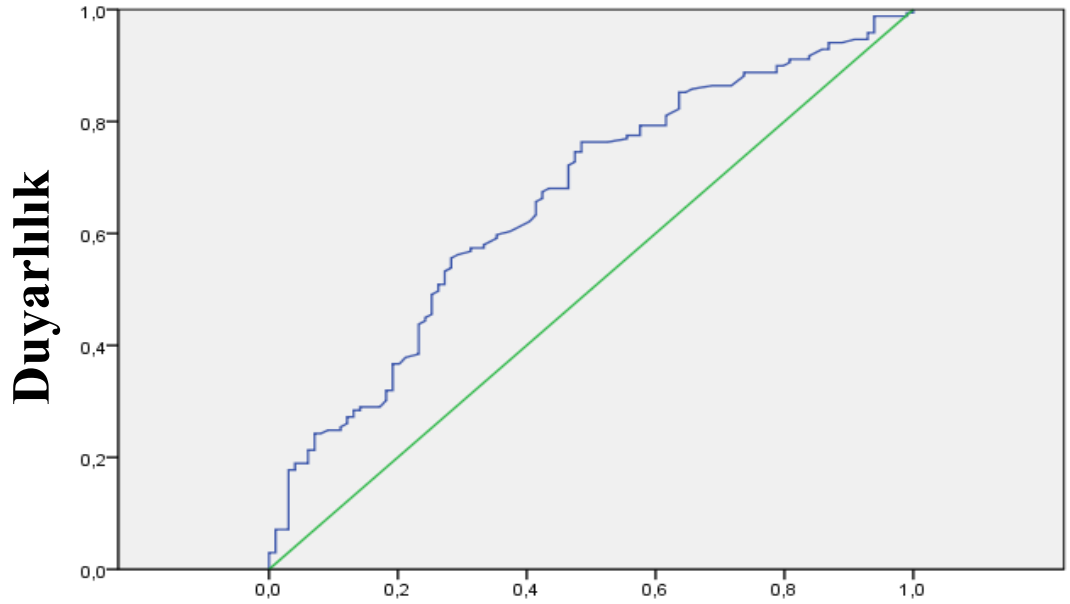
1- Özgüllük

Grafik 9. Mikroalbumin için ROC alan eğrisi



1- Özgüllük

Grafik 10. Total kolesterol için ROC alan eğrisi



1- Özgüllük

Grafik 11. Trigliserid için ROC alan eğrisi

Mikroalbumin pozitifliği ile diğer değişkenler arasında oluşturulan Ki-Kare tablosu **Tablo 15**'te verilmiştir.

Tablo 15. Mikroalbumin pozitifliği ile bağımsız değişkenler Ki-Kare tablosu

	Mikroalbumin Negatif Sayı (%)	Mikroalbumin Pozitif Sayı (%)	Toplam	İstatistik
Yaş>52,5	139 (92,1)	12 (7,9)	151 (100)	P=0,022
Yaş<52,5	97 (82,9)	20 (17,1)	117 (100)	
Toplam	236	32	268	
MPV>10,25	142 (92,2)	12 (7,8)	154 (100)	P=0,015
MPV<10,25	94 (82,5)	20 (17,5)	114 (100)	
Toplam	236	32	268	
RDW>13,25	149 (93,1)	11 (6,9)	160 (100)	P=0,002
RDW<13,25	87 (80,6)	21 (19,4)	108 (100)	
Toplam	236	32	268	
PDW<16,05	149 (91,4)	14 (8,6)	163 (100)	P=0,035
PDW>16,05	87 (82,9)	18 (17,1)	105 (100)	
Toplam	236	32	268	
NLR<1,96	136 (91,3)	13 (8,7)	149 (100)	P=0,069
NLR>1,96	100 (84,0)	19 (16,0)	119 (100)	
Toplam	236	32	268	
HbA1c<9,05	156 (93,4)	11 (6,6)	167 (100)	P=0,001
HbA1c>9,05	80 (79,2)	21 (20,8)	101 (100)	
Toplam	236	32	268	
HDL>38,5	152 (92,7)	12 (7,3)	164 (100)	P=0,003
HDL<38,5	84 (80,8)	20 (19,2)	104 (100)	
Toplam	236	32	268	
Trigliserid<176,5	146 (92,4)	12 (7,6)	158 (100)	P=0,009
Trigliserid>176,5	90 (81,8)	20 (18,2)	110	
Toplam	236	32	268	

Kan şekeri kontrolü ile diğer değişkenler arasında oluşturulan Ki-Kare tablosu **Tablo 16**'da verilmiştir.

Tablo 16. Kan şekeri kontrolü ile bağımsız değişkenler Ki-Kare tablosu

	Kan Şekeri Kontrolü Kötü Sayı (%)	Kan Şekeri Kontrolü İyi Sayı (%)	Toplam	İstatistik
Yaş>54,5	69 (56,6)	53 (43,4)	122 (100)	P=0,044
Yaş<54,5	100 (68,5)	46 (31,5)	146 (100)	
Toplam	169	99	268	
Mikroalbumin<11,4	79 (59,8)	53 (40,2)	132 (100)	P=0,283
Mikroalbumin>11,4	90 (66,2)	46 (33,8)	136 (100)	
Toplam	169	99	268	
Kolesterol<200,5	76 (58,5)	54 (41,5)	130 (100)	P=0,130
Kolesterol>200,5	93 (67,4)	45 (32,6)	138 (100)	
Toplam	169	99	268	
Trigliserid<149,5	65 (52,0)	60 (48,0)	125 (100)	P=0,000
Trigliserid>149,5	104 (72,7)	39 (27,3)	143 (100)	
Toplam	169	99	268	

Mikroalbuminüri pozitifliği için oluşturulan çoklu lojistik regresyon modeline göre; 24 saatlik idrarda mikroalbumin pozitifliği MPV değeri 10,25'ten büyük olanlar referans alındığında MPV değeri 10,25'ten küçük olanlarda 4,3 kat, PDW değeri 16,05'ten küçük olanlar referans alındığında PDW değeri 16,05'ten büyük olanlarda 2,7 kat, NLR değeri 1,96'dan küçük olanlar referans alındığında NLR değeri 1,96'dan büyük olanlarda 2,4 kat, HbA1c değeri 9,05'ten küçük olanlar referans alındığında HbA1c değeri 9,05'ten büyük olanlarda 3,6 kat daha fazla saptandı. Yeterli anlamlılık düzeyi ($p=0,054$) göstermese de HDL değeri 38,5'in üzerinde olanlar referans alındığında, HDL değeri 38,5'in altında olanlarda 2,4 kat daha fazla mikroalbuminüri saptandı.

24 saatlik idrarda mikroalbumin pozitifliği için bazı bağımsız değişkenlerle oluşturulan lojistik regresyon modeli **Tablo 17**'de gösterilmiştir.

Tablo 17. 24 saatlik idrarda mikroalbümin pozitifliği için bazı bağımsız değişkenlerle oluşturulan lojistik regresyon modeli

Bağımlı değişken: 24 saatlik idrarda mikroalbümin pozitifliği						
Modeldeki bağımsız değişkenler		Beta	Standart hata	p	Odds oranı	% 95 Güven aralığı
MPV	<10,25	1,452	0,454	0,001	4,270	1,755-10,388
	>10,25				1 (referans)	
PDW	>16,05	0,990	0,439	0,024	2,691	1,137-6,366
	<16,05				1 (referans)	
NLR	>1,96	0,893	0,420	0,034	2,442	1,071-5,566
	<1,96				1 (referans)	
HbA1c	>9,05	1,282	0,430	0,003	3,605	1,551-8,380
	<9,05				1 (referans)	
Sabit		-4,708	0,658	0,000	0,009	

Kan şekerinin kontrolde olması için oluşturulan çoklu lojistik regresyon modeline göre; yaşı 54,5'ten küçük olanlar referans alındığında yaşı 54,5'ten büyük olanlarda 1,7 kat, trigliserid düzeyi 149,5'ten yüksek olanlar referans alındığında trigliserid düzeyi 149,5'ten düşük olanlarda 2,5 kat daha iyi kan şekeri kontrolü olduğu saptandı.

Kan şekeri kontrolü ile bağımsız değişkenlerin ilişkisini gösteren lojistik regresyon modeli **Tablo 18**'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Kan şekerinin kontrolde olması için oluşturulan lojistik regresyon modeli

Bağımlı değişken: Kan şekerinin kontrolde olması						
Modeldeki bağımsız değişkenler		Beta	Standart hata	p	Odds oranı	% 95 Güven aralığı
Yaş	>54,5	0,522	0,261	0,046	1,686	1,010-2,814
	<54,5				1 (referans)	
Trigliserid	<149,5	0,906	0,262	0,001	2,475	1,482-4,133
	>149,5				1 (referans)	
Sabit		-1,230	0,231	0,000	0,292	

4. TARTIŞMA

En sık görülen kronik hastalıklardan biri olan ve bir epidemi şeklinde artan diyabet birçok hastalığın etyolojisinde ve prognozunda rol almaktadır. Bilindiği üzere birçok makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyona yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar sonucu erken mortalite, hayat kalitesinde bozulma ve sağlık harcamalarında artışa neden olmaktadır. Diyabet komplikasyonlarının en önemlilerinden olan nefropatinin erken ve geri döndürülebilir aşamada yakalanması ve müdahale edilmesi özellikle birinci basamakta büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle nefropatinin göstergesi olan mikroalbuminüri tespitinde kolaylıkla ulaşılabilir olan hemogram parametrelerinin öngördürücü değeri araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların yalnızca üçte birinden biraz fazlasında kan şekeri kontrolünün sağlanmış olduğu saptanmıştır. Diyarbakır ilinde aile sağlığı merkezinde yapılan ve 70 hastanın alındığı bir çalışmada vakaların %35,4'ünün diyabetinin kontrol altında olduğu gösterilmiştir. (99) Yine ülkemizde 44 merkezin katılımıyla ve 2358 diyabetik hasta ile yapılan bir çalışmada kan şekeri kontrolü oranı %36 bulunmuştur. (100) Bu veriler çalışma sonuçlarımızla uygunluk göstermektedir ve ülkemizde hem 1. basamak hem de 3.basamakta kan şekeri kontrolünün yeterli olmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda diyabetik hastalarda mikroalbumin pozitifliği oranı %11,9 olarak bulunmuştur. Daha önce Aydın ilinde yapılan ve 354 tip 2 diyabetik hastanın alındığı bir çalışmada hastaların %35'inde mikroalbumin pozitifliği saptanmıştır. (76) Aradaki bu farkın en büyük nedenlerinden biri bu çalışmadaki hasta grubunun yaş ortalamasının bizim çalışmamızdaki yaş ortalamasından fazla olması olabilir. Ayrıca önceki çalışmada 354 hastanın %32'sinin ACEİ ve/veya ARB kullanıyor olması da mikroalbumin pozitifliğini büyük oranda etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda ise ACEİ veya ARB kullanan hastalar istatistiksel sonuçları etkileyeceği için çalışma dışı tutulmuştur.

Lipid ve lipoprotein metabolizması bozuklukları insülin direnci veya tip 2 diyabet olan bireylerde kardiyovasküler riski arttırmaktadır. İnsüline dirençli bireylerde lipid bozukluklarının en önemli özelliği yüksek trigliserid düzeyleri ve HDL kolesterol düzeyleridir. DM, özellikle tip 2 diyabet, temel olarak erken başlangıçlı ve şiddetli ateroskleroza sekonder olarak kardiyovasküler olaylar açısından belirgin risk artışı ile ilişkilidir. Tip 2 diyabeti olan hastalarda KKH'nın iki ila üç kat arttığı ve tüm kardiyovasküler ölümlerin dörtte üçünden sorumlu olduğu bilinmektedir. (100) Her ne kadar ateroskleroz ve

klirik vasküler hastalıkların gelişimini etkileyen birden fazla faktör varsa da, dislipideminin katkıda bulunan temel risk faktörü olması kuvvetle muhtemeldir. (101) Diyabette görülen dislipideminin temel özellikleri orta derecede bir hipertrigliseridemi (genellikle 1,5 ila 3 kat artmış) ve azalmış HDL kolesterol (genellikle % 10-20)dür. Genellikle toplam LDL düzeyleri, aynı popülasyonda yer alan diyabeti olmayan kişilerden kantitatif olarak farklı değildir. (102) Çalışmaya alınan diyabetik bireylerin lipid değerleri literatürde yer alan bir çalışmanın sonuçlarından hedef değerlere yakınlık açısından daha kötü (103), bir başka çalışmanın sonuçlarından ise daha iyi (104) olduğu görülmektedir. Lipid değerlerindeki bu farklılık çalışmalarda elde edilen kan şekeri kontrolü düzeyleriyle koşutluk göstermektedir. Lipid düzeyleri iyileştikçe kan şekeri kontrolü düzeyleri de artmaktadır (HbA1c % 9,2; %8,7 ve %8,0). Öte yandan hiperlipidemik diyabet hastalarının ancak yarıya yakın bir kısmı (%46) statin kullanmaktadır ve bu sonuç ülkemizde yapılan diğer çalışmaların sonuçlarıyla koşutluk göstermektedir. (105, 106) Oysa her üç çalışmada da hedeflenen lipid düzeylerine ulaşmada yetersizlik görülmektedir.

Çalışmaya alınan diyabet hastalarında kan şekeri kontrolü düzeyinin yetersiz olmasına karşın insülin kullanım oranının düşüklüğü göze çarpmaktadır. Literatürde yer alan başka çalışmalarda da benzer durumlar söz konusudur (99, 103).

Çalışmamızda esas olarak ana hipotezimiz doğrultusunda diyabetli hastalarda mikroalbüminüri pozitifliği ile ilişkili bağımsız değişkenler araştırılmıştır. 24 saatlik idrarda mikroalbümin miktarı ile araştırılan bağımsız değişkenler arasında doğrusal bir ilişki saptanmamıştır. Bunun üzerine mikroalbüminüri pozitifliği (30-299 mg arası albümin) için önemli kesme değerlerini bulmak üzere ROC analizleri yapılarak değişkenler kategorize edilmiştir. Bu kez 24 saatlik idrarda mikroalbümin pozitifliği için bağımsız değişkenlerle oluşturulan lojistik regresyon modeline HbA1c düzeyinin yanı sıra hemogram verileri olan MPV, PDW ve NLR değişkenleri girmiştir.

Çalışma sonuçlarımıza göre HbA1c düzeyi arttıkça 24 saatlik idrarda mikroalbümin miktarı da artmaktadır ($r=0,172$, $p=0,005$). Keza bu ilişki regresyon analizinde de devam etmiştir; ROC analizi ile belirlenen %9,05 kesme noktasına göre HbA1c düzeyleri bunun altında olanlar referans alındığında HbA1c düzeyi %9,05'in üzerinde olan hastalarda mikroalbüminüri pozitifliği 3,6 kat daha fazla saptanmıştır. Bu da bize asıl sorunun kişinin diyabetik olması ya da olmamasından ziyade diyabetin etkin takip ve tedavisinin daha önemli olduğunu göstermektedir. Hastanemizde daha önce yapılan çalışmada bizimkiyle benzer

sonuçlar elde edilmişken, Magri CJ ve ark'nın yaptığı bir çalışmada ise HbA1c düzeyi ile nefropati arasında ilişki bulunmamıştır. (76, 107) Gaziantep'te 242 diyabetik hasta grubu ve 218 kişilik kontrol grubu ile yapılan çalışmada komplikasyonu olanlarla olmayanlar arasında kan şekeri kontrolü açısından fark görülmemiştir. (108) Erzincan'da 200 diyabetik hasta ile yapılan bir çalışmada HbA1c ile mikroalbuminüri düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (109)

Mikroalbumin pozitifliğı ile MPV arasında ters bir ilişki söz konusudur ($p=0,036$, $z=-2,100$). MPV düzeyi 10,25'in üzerinde olanlar referans alındığında MPV düzeyi daha düşük olanlarda 4,3 kat daha fazla mikroalbüminüri pozitifliğı saptanmıştır. Ünübol ve ark'ları tarafından hastanemizde yapılan benzer çalışmada ise, bizim sonuçlarımızın tersine, mikroalbüminüri pozitifliğı ile MPV arasında pozitif yönde bir ilişki görülmüştür. (76) ARB alan hastalarda MPV'nin azaldığı gösterilmiştir. (110) Bu farklı sonucun çıkmasında, Ünübol ve ark'larının çalışmaya dahil ettikleri ARB ve ACE inhibitörü kullanan diyabetli hastaların bizim çalışmamıza alınmamış olması etken olabileceğı dşnlmekle beraber nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Çalışma sonucumuzu değerlendirirken mikroalbümin pozitif hasta sayımızın mikroalbumin negatif olanlara göre çok daha az olması ve verilerin normal dağılım göstermemesi dikkate alınmalıdır. Literatürde yer alan çalışmalar ise bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. İstanbul'da yapılan ve 83 hastayı içeren bir olgu kontrol çalışmasında mikrovasküler komplikasyonlarla MPV düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamışken (111), in'de yapılan bir çalışmada çalışmamızla benzer şekilde mikroalbümin düzeyi ile MPV arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). (91) Malta'da yapılan çalışmada ise mikroalbuminürik hastalarda MPV azalmış olmasına karşın bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. (107)

Mikroalbümin pozitifliğı ile PDW düzeyi arasında olumlu yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p=0,011$, $z=-2,550$). PDW düzeyi 16,05'in altında olanlar referans alındığında PDW düzeyi daha yüksek olanlarda 2,7 kat daha fazla mikroalbüminüri pozitifliğı saptanmıştır. Sonali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hem diyabetikler ve diyabetik olmayanlar arasında, hem de mikrovasküler komplikasyonu olanlar ve olmayanlar arasında PDW açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (112)

Mikroalbumin pozitifliğı ile NLR arasında olumlu yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p=0,045$, $z=-2,006$). Nötrofil/lenfosit oranı 1,96'nın altında olanlar referans alındığında NLR daha yüksek olanlarda 2,4 kat daha fazla mikroalbüminüri pozitifliğı

saptanmıştır. Amerika’da yapılan bir çalışmada artmış NLR’nin kötü renal fonksiyonla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. (113) 114 tip 2 diyabetik hasta ile ülkemizde yapılan bir çalışmada da nefropati ile NLR artışı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. (114) Bu iki çalışmanın bizim çalışmamızdan en büyük farkı nefropati gelişen hastalar üzerinde yapılmış olmasıdır. Bizim çalışmamızda ise mikroalbuminürinin erken ve geri dönüşlü aşamada yakalanması amaçlanmış olup aşıkâr proteinüri bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Regresyon modeline giren bu dört değişken dışında tekli analizlerde yaş, RDW ve HDL ile mikroalbuminüri pozitifliği arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Mikroalbuminüri pozitifliği ile yaş arasında ters yönde bir ilişkinin saptanması, yani yaş arttıkça mikroalbuminüri pozitifliğinin azalması ilgi çekicidir. Ancak bu ilişki regresyon analizinde kaybolmuş ve yaş değişkeni modele girmemiştir ($p>0,05$). Çin’de 320 tip 2 diyabet hastası, Malta’da 196 diyabetik hasta ve hastanemizde Ünübol ve ark’ları tarafından 354 tip 2 diyabet hastası ile yapılan çalışmalarda da yaş ile mikroalbuminüri pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (76, 91, 107)

Tekli analizlerde mikroalbuminüri pozitifliği ile RDW arasında saptanan ilişki lojistik regresyon analizi yapıldığında kaybolmuştur ($p> 0,05$). Ancak Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem basit analizlerde hem de regresyon analizinde RDW ile mikroalbuminüri pozitifliği arasında ilişki saptanmıştır. (91) Amerika’da yapılan ve 2497 diyabetliyi içeren çalışmada da RDW ve mikroalbumin pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. (115)

Mikroalbuminüri pozitifliği ile HDL düzeyi arasındaki anlamlı ilişki de lojistik regresyon analizinde kaybolmuştur ($p> 0,05$). Ülkemizde yapılan bir çalışmada mikroalbuminüri pozitifliği ile HDL düzeyi arasında anlamlı ilişki görülürken (97), Avrupa’da yapılan bir çalışma ile (107) ile Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında (91) HDL ile mikroalbuminüri arasında anlamlı saptanmamıştır.

Araştırılan diğer değişkenler olan cinsiyet, diyabet süresi, üre, kreatinin düzeyi, GFR, LDL, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri ile mikroalbuminüri pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlarımız genelde literatür ile uyumludur (76, 91, 107). Magri ve arkadaşlarının çalışmasında mikroalbuminüri pozitifliği ile üre, kreatinin düzeyi ve GFR arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak bu çalışmada ileri evre nefropatisi olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. (107) Bizim çalışmamızda ise son dönem böbrek yetmezliği ve nefropatisi olanlar yer almamıştır.

Hastaların aldıkları tedavi şekilleri de 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri ile ilişkilidir. Bu da bize asıl sorunun kişinin diyabetik olması yada olmamasından ziyade diyabetin etkin takip ve tedavisinin daha önemli olduğunu göstermektedir. İnsülin kullanan diyabetik hastalarda mikroalbüminüri görülme sıklığı daha fazladır. Öztürk ve ark'nın çalışmasında mikroalbumin pozitif ve negatif grupta ilaçların kullanım oranları bakılmış ve mikroalbuminüri negatif olanlarda oral antidiyabetik kullanma oranı anlamlı olarak daha fazla, mikroalbumin pozitif olanlarda insülin kullanma oranı anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. (108) Bu sonucun kan şekeri kontrolü kötü olanların daha fazla oranda insülin kullanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Statin kullanımı ise, literatürde yer alan bazı çalışmalara benzer şekilde tedavi şekillerinden bağımsız görünmektedir. (76, 107)

Çalışmamızda mikroalbüminüri pozitifliğinin yanı sıra kan şekerinin kontrolde olması ile ilişkili bağımsız değişkenler de araştırılmıştır. Yine benzer şekilde kan şekerinin kontrolde olması (HbA1c %7'nin altında) için önemli kesme değerlerini bulmak üzere ROC analizi yapılarak bağımsız değişkenler kategorize edilmiştir. Kan şekerinin kontrolde olma durumu için bağımsız değişkenlerle oluşturulan lojistik regresyon modeline göre yalnızca yaş ve trigliserid düzeyleri kan şekeri kontrolü ile ilişkili görünmektedir.

Kan şekeri kontrolü ile hastaların yaşı arasında olumlu yönde bir ilişki bulunmuştur ($z=-2,002$, $p=0,045$). Daha ileri yaştaki hastalarda kan şekeri kontrolü daha genç yaştakilere göre daha iyidir. Hatay ilinde 71 diyabetik hasta üzerinde yapılan çalışmada yaş ile glukoz regülasyonu arasında bir ilişki gözlenmemiştir. (116) Ünübol ve arkadaşlarının çalışmasında da yaş ve glukoz regülasyonu arasında ilişki saptanamamıştır. (76)

Çalışma sonuçlarımıza göre lipid profili içerisinde yalnızca trigliserid düzeyi ile kan şekeri kontrolü arasında anlamlı bir ilişki vardır ($z=-4,366$, $p=0,000$). Literatürde bu konuda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Demirtaş ve ark'nın Erzincan'da 307 diyabetik hasta ile yaptıkları çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, total kolesterol ve trigliserid ile kan şekeri kontrolü arasında anlamlı ilişki saptanmazken (117), Özdoğan ve ark'nın çalışmasında kan şekeri kontrolü ile hem total kolesterol hem de trigliserid arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (118)

Çalışma sonuçlarımıza göre, araştırılan diğer tüm değişkenlerin kan şekeri kontrolü üzerinde önemli bir etkileri yoktur. Ancak literatürde yer alan çalışmalarda bizim sonuçları destekleyen çalışmaların yanı sıra (76, 90, 113, 116, 119, 120), farklı sonuçlara da rastlanmaktadır (118, 120).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. En önemlilerinden biri çalışmanın retrospektif olmasıdır. Çalışmaya katılan kişi sayısının azlığı da önemli bir kısıtlılık sayılabilir. Konuyla ilgili literatürde yer alan çalışmaların farklı sonuçlar göstermiş oldukları dikkate alınırsa daha büyük sayılarla, ileriye dönük yapılan, uzun dönem morbidite ve mortaliteyi gösteren çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmanın üçüncü basamak sağlık kuruluşunda yapılmış olması, tek merkezli olması, birinci basamağı içermiyor olması da tüm toplum adına genellenmesine engel oluşturmaktadır. Çalışmada mikroalbumin pozitif çıkan hasta sayısının negatif olanlara oranla az olması da sonuçlar açısından karıştırıcılığa neden olabilir. Diğer çalışmaların tersine bizim çalışmamızda çalışmaya alınma ve dışlama ölçütleri çok sıkı tutulmuş olması bunda etkili olmuştur. Çalışma retrospektif olduğu için ve hasta kayıtlarının yetersizliği nedeniyle hastaların fiziksel özellikleri çalışmaya dahil edilememiştir. Antihipertansif tedavi alıp almamaları, alıyorsa hangi tedavileri aldıklarının öğrenilmesi de karıştırıcıların net olarak değerlendirilebilmesi açısından iyi bir seçenek olabilirdi. Daha sonra planlanacak çalışmalarda kontrol grubunun olması sonuçların değerini artırabilir. Ayrıca ek komplikasyonların neler olduğu, sonuçları ne yönde etkilediği de daha nesnel olarak değerlendirilebilir.

5. SONUÇ

Çalışma sonuçlarımız, diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olan nefropatinin erken ve geri döndürülebilir aşaması olan mikroalbuminürinin erken dönemde saptanması açısından büyük önem taşımaktadır.

Diyabet hastalarının önemli bir kısmının (neredeyse üçte ikisi) kan şekeri kontrolü iyi değildir ve hedeflenen değer olan %6,5'in altında HbA1c değerinin çok uzağındadır. Kan şekeri kontrolünün iyi olmamasına karşın tedavide insülin kullanımı da yetersizdir (hastaların yalnızca üçte biri).

Kötü kan şekeri kontrolünün lipid değerlerinde de bozulmaya yol açtığı dikkate alındığında kardiyovasküler hastalık eşdeğeri sayılan diyabetik hastalarda statin kullanımı da istenen düzeylerde değildir.

Kan şekeri kontrolü ile mikroalbuminüri varlığı ilişkili görünmektedir.

Mikroalbuminüri ile MPV arasında ters yönde bir ilişki söz konusudur. Kronik enflamasyonla ilişkili nötrofil/lenfosit oranı mikroalbuminüri ile ilişkili bulunmuştur.

İnsülin kullanan diyabetik hastalarda mikroalbuminüri pozitifliği daha yüksektir.

TİP 2 DİYABETTE MİKROANJİOPATİ GELİŞİMİNİN ÖNGÖRÜLMESİ: HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN MİKROALBUMİNÜRİ İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Giriş

DM; toplumda yaygın olarak görülen, ciddi fiziksel bozukluklara ve ölüme neden olabilen kronik metabolik bir hastalıktır. Yapılan tahminlere göre 2035 yılında 592 milyon insanın diyabet hastası olması beklenmektedir. Global DM prevalansının ise %10,1 olacağı öngörülmektedir. Son çalışmalara göre ise ülkemizdeki prevalans 2 katına yaklaşmıştır. Diyabet ve bağlı komplikasyonlar nedeniyle sağlık harcamaları da giderek artmaktadır. Bu çalışmada amacımız, diyabetin en büyük morbidite nedenlerinden olan nefropati gelişiminin erken aşamada saptanmasında yol gösterebilecek hemogram parametrelerinden MPV, RDW, PDW ve NLR'nin mikroalbuminüri ve kan şekeri kontrolü ile ilişkisinin saptanması olmuştur.

Gereç ve Yöntem

Çalışma tek merkezli retrospektif tanımlayıcı desende yapılmıştır. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrin ve Metabolizma Kliniği'ne başvuran ve 24 saatlik idrarda albümin bakılan tip 2 diyabetik 979 hasta çalışmaya dahil edildi, dışlama kriterleri nedeniyle hastalar dışlandıktan sonra 268 hasta çalışmaya alındı. Çalışmanın analizleri SPSS paket programı aracılığıyla yapıldı. Spapiro-Wilk testi, ki kare, Kruskal – Wallis, Mann Whitney U, Spearmann ve çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular

Hastaların 158'i (%59,0) erkek, 110'u (%41,0) kadındı. Yaş ortalaması $53,5 \pm 11,5$ (en küçük yaş 26, en yüksek yaş 85; ortanca: 54,0) olan hastaların 26'sı (%9,7) 18-39 yaş, 201'i (%75,0) 40-64 yaş ve 41'i (%15,3) 65 ve üstü yaş aralığındaydı. Erkekler ($51,0 \pm 11,1$; en küçük yaş 26, en büyük yaş 77; ortanca: 52,0), kadınlardan ($57,0 \pm 11,1$; en küçük yaş 37, en büyük yaş 85; ortanca: 57,0) daha gençti ($p=0,000$).

Mikroalbuminüri pozitifliği için oluşturulan çoklu lojistik regresyon modeline göre; 24 saatlik idrarda mikroalbumin pozitifliği MPV değeri 10,25'ten küçük olanlarda 4,3 kat, PDW değeri 16,05'ten büyük olanlarda 2,7 kat, NLR değeri 1,96'dan büyük olanlarda 2,4 kat, HbA1c değeri 9,05'ten büyük olanlarda 3,6 kat daha fazla saptandı. Yeterli anlamlılık düzeyi ($p=0,054$) göstermese de HDL değeri 38,5'in altında olanlarda 2,4 kat daha fazla mikroalbuminüri saptandı.

Kan şekerinin kontrolde olması için oluşturulan çoklu lojistik regresyon modeline göre; yaşı 54,5'ten büyük olanlarda 1,7 kat, trigliserid düzeyi 149,5'ten düşük olanlarda 2,5 kat daha iyi kan şekeri kontrolü olduğu saptandı.

Sonuç ve Tartışma

Çalışmada MPV düşüklüğü ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki görülmekle beraber literatürde aralarındaki ilişkinin hem pozitif hem de negatifliği için sonuçlar mevcuttur. PDW yüksekliği ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki görülmüş olup literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. NLR artışı ile mikroalbuminüri arasında saptanan pozitif yönlü ilişki literatürde de benzer şekilde izlenmektedir.

Anahtar kelimeler: *Diyabet, Mikroalbuminüri, Hemogram Parametreleri*



PREDICTING THE DEVELOPMENT OF THE MICROANGIOPATHY IN TYPE 2 DIABETES: HEMOGRAM PARAMETERS RELATIONSHIP BETWEEN MICROALBUMINURIA

ABSTRACT

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease, which is common in the society and can cause serious physical disorders and death. It is estimated that 592 million people are expected to be diabetic in 2035. The global prevalence of DM is estimated to be %10.1. According to the latest studies, the prevalence of DM in our country is approximately two times of the 2007. Health care spending are increasing because of diabetes and its complications. Our aim in this study is to determine the relationship of MPV, RDW, PDW and NLR on microalbuminuria and glycemetic control . By the help of the diabetic nephropathy at early steps.

Materials and Methods

This study is made single centered retrospective definitive pattern . 979 patients with type 2 diabetes, who applied Adnan Menderes University Endocrine and Metabolism Clinic, were included in this study and 24-hour urinary albumin was studied in these patients. Because of the exclusion criteria, 268 patients were included in the study. Shapiro-Wilk test, Chi-square, Kruskal - Wallis and Mann-Whitney U, Spearmann and multiple logistic regression analysis was performed.

Results

158 patients (%59.0) were male and 110 (%41.0) were female. The average age of patients were 53.5 ± 11.5 (minimum age 26, maximum age 85; median: 54.0). The age range of 26 patients (%9,7) were between 18-39, 201 patients (%75,0) were between 40-64 and 41 patients (%15.3) were 65 years old or older. Men (51.0 ± 11.1 , minimum age 26, maximum age 77; median: 52.0) were younger than women (57.0 ± 11.1 ; minimum age 37, maximum age 85; median: 57.0) ($p = 0.000$).

According to multiple logistic regression model positivity of microalbuminuria in 24 hour urinary test is 4.3 times more for the MPV values 10,25, 2,7 times more for the PDW values over 16,05, 2.4 times more for the NLR values over 1,96, 3.6 times more for the HbA1c values over 9,05. Sufficient level of significance ($p=0,054$) isn't shown either; HDL levels of less than 38.5 were detected in 2.4 times more microalbuminuria.

According to the multiple logistic regression model for better glycemetic control ,1.7 times better glycemetic control was determine in the patients older than 54,5 years old and 2.5 times in triglyceride lower than 149,5.

Results and Discussion

The study showed a significant relationship between microalbuminuria and low MPV values; however both high and low MPV results are available in the literature. Significant association between microalbuminuria and high PDW values was seen in our study which is similar with the literature. A positive directional relationship is found between microalbuminuria and increase NLR which is similar as the literature.

Keywords: *Diabetes, Microalbuminuria, Hemogram Parameters*



KAYNAKÇA

1. Eren İ, Erdi Ö, Çivi İ. Tip II diabetes mellitus hastalarında yaşam kalitesi ve komplikasyonların yaşam kalitesine etkisi. Klinik Psikiyatri 2004;7: 85-94.
2. Ferranini E. Insulin resistance versus insülin deficiency in noninsulin dependent diabetes mellitus: Problems and prospects. Endocr Rev. 1998; 19: 447-448.
3. Zimmet P, Williams J, de Courten M. Diagnosis and classification 1. of diabetes mellitus. Eds: J.A.M. Wass, S.M. Shalet, E. Gale, S. Amiel. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York, Oxford University Press, 1635-1646
4. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(2):137–149.
5. Satman İ ve TURDEP-II Çalışma Grubu. TURDEPII Çalışması ilk sonuçlar, 32. TEMH kongresi, 13- 17 Ekim 2010, Antalya.
6. Satman İ, Yılmaz T, Sengul A, et al. Populationbased study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabet Care 2002; 25: 1551- 1556.
7. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. Principles of Diabetes Mellitus. Ed: L Poretsky. Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 2002, pp 107-21
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulintreated diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-86.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. Diabetes Care 2012;35: 11-63.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association; Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A Patient- Centered Approach, Diabet Care 2012;35: 1364-1379.

11. Ünal B, Ergör G. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk faktörleri Sıklığı Çalışması. Sağlık Bakanlığı yayın no: 909, Ankara, 2013
12. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 4. Baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 2009.
13. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
14. Mahsud MAJ, Khan A, Hussain J. Hematological changes in tobacco using type 2 diabetic patients. Gomal J Med Sci. 2010; 8: 8–11.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. Diab Care 2010;33 (Suppl. 1):S11–S61.
16. Sobel BE. Optimizing cardiovascular outcomes in diabetes mellitus. Am J Med 2007;120:3-11.
17. Butterworth RJ, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. Platelets 1998; 9: 359–364.
18. Bath P M W, Butterworth R J. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis 1996; 7: 157–61.
19. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. Clin Chem Lab Med. 2011; 50 (4):635–641.
20. Tsuboi S, Miyauchi K, Kasai T, et al. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in diabetic patients after percutaneous coronary intervention. Circ J. 2013; 77(2): 456–461.
21. Marinkovic D, Zhang X, Yalcin S, et al. Foxo3 is required for the regulation of oxidative stress in erythropoiesis. J Clin Invest. 2007; 117: 2133–2144.
22. Zahorec R. 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.

23. Kalay N, Dogdu O, Koc F, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2012; 63: 213-7.
24. TEMD Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2013.
25. Jameson, JL, Diabetes Mellitus, Powers, AC, Harrison's Endocrinology 3rd Edition, New York, Mc Graw Hill, 2013, 261-339.
26. Sodeman, WA, Jr, Sodeman, T.M, 1985. Sodeman's pathologic physiology mechanism of disease. Çev: kurul, Fizyopatoloji cilt 2. Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, pp: 720-724.
27. Hatemi H.: Diabetes Mellitusun tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*. 7: 497 – 499. 1996
28. Ahmed, Awad M. "History of diabetes mellitus." *Saudi medical journal* 2002; 23. 4 : 373-378.
29. Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması Ve Sıklığı: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Sempozyumu. 18-19 Aralık 1997, İstanbul; p: 9-18.
30. <http://www.defeatdiabetes.org/diabetes-history>. Erişim: 01.04.2016 15:01
31. <http://www.diabetes.org/research-and-practice/student-resources/history-of-diabetes.html>. Erişim: 01.04.2016 15:04
32. <http://www.diabetes.ca/about-diabetes/history-of-diabetes>. Erişim: 01.04.2016 15:42
33. Satman, İ. Diabetes Mellitus'un Tanı ve Sınıflaması. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 2003, 1. 3: 157-168.
34. Onat, A ve ark. TEKHARF 2013 taraması ve diyabet prevalansında hızlı artış. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2014;42(6):511-516.
35. <http://www.idf.org/membership/eur/turkey>. Erişim: 05.04.2016 13: 44
36. Türkiye Diyabet Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ankara, yayın no: 816, 2014. <http://beslenme.gov.tr/content/files/diyabet/turkiyedyabetprogrami.pdf>. Erişim : 05.04.2016 14:08.
37. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2016*. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): S13–S22.
38. American Diabetes Association. Older adults. Sec. 10. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2016*. *Diabetes Care* 2016;39 (Suppl. 1):S81–S85.

39. Mooradian AD. Drug therapy of noninsulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Drugs* 1996; 51: 931-41.
40. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
41. Rosenstock J, et al. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea: A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 1194-9.
42. Shorr RI, et al. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatric Soc* 1996; 44: 751-5.
43. Damsbo P, et al. A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 789-94.
44. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, et al. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 202-7.
45. DeFronzo RA, et al. Efficacy of metformin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-9.
46. Nolan JJ, et al. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2000; 17: 287-94.
47. Mayerson AB et al. Type 2 diabetes therapy. A pathophysiologically based approach. *Postgraduate Medicine* 2002; 111: 83-95.
48. Campbell LK, et al. Acarbose: Its role in the treatment of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1255-62.
49. Coniff RF, et al. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM: Placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995; 18: 817-24.
50. Ersoy, CÖ. Tip 2 diabetes mellitusta oral antidiyabetik tedavi yaklaşımları. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 2010, 14. 1: 1-7.
51. Konca, C, Karakoç, A. Diabetes Mellitus'ta İnsülin Tedavisi. *Mised*, 2010,23-24: 14-18.

52. Yılmaz, M. T. et al. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 3. baskı. İstanbul: Portakal Basım Matbaacılık, 2013, 156-121.
53. Gehab MA. Clinical approach to the hyperosmolar patient. *Critical Care Clinics*, 1987; 5: 797-805.
54. Munford RS. Severe sepsis and septic shock. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. The McGraw- Hill Companies. 17th ed.2008;1695-702.
55. Wood F.C.Jr. Disorders of Carbohydrate Metabolism. In: Berkow R, Fletcher A.J., Bondy P.K., Faling L.J., Feinstein A.R. ,et al, editors. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 15'th ed. Rahway, N.J., U.S.A.: Merck & Co.,Inc.; 1987. p. 1069-1088.
56. Slama G,Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990;150:589-93.
57. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36.
58. Boyle PJ. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med*, 2007; 120:S12–S17
59. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke*, 1996; 27: 63–68
60. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002; 287:2570– 2581
61. Currie CJ, Morgan CL, Gill L, Stott NCH, Peters JR: Epidemiology and costs of acute hospital care for cerebrovascular disease in diabetic and nondiabetic populations. *Stroke* 1997; 28: 1142–1146.
62. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21 (suppl 1):S23– S31.
63. Huysman F, Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease. *Acta chirurgica Belgica*, 2009; 109. 5: 587.
64. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. Sec. 9. In *Standards of Medical Care in Diabetesd2016*. *Diabetes Care* 2016;39 (Suppl. 1): S72–S80
65. APEG Handbook of childhood and adolescent Diabetes. Australi,1996.

66. Önder F. Koruyucu Göz Sağlığı. Göz Hastalıkları. Ed. Akova Y, Aydın P. Günes matbaası, Ankara 2000.
67. Watkins PJ: Retinopathy. *BMJ*, 2003; 326:924–926
68. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 54–8.
69. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 (Suppl 2):64-78.
70. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*, 2005; 28:164–176.
71. Deckert T, kofeod-Enoveoldsen A., Norgorad K. et al: Microalbuminuria: implication for micro and macrovascular disease. *Diabetes care* 15:1181-1191, 1992.
72. Bessman JD. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *Am J Hematol* 1984; 16: 161–170.
73. Shah B, Sha D, Xie D, et al. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the National Health And Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Diabetes Care* 2012; 35: 1074-8.
74. Yang A, Pizzulli L, Luderitz B. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thromb Res* 2006;117:371-377.
75. Rechciński T, Jasińska A, Forys J, et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J* 2013; 20: 491-8.
76. Ünübol M, Ayhan M, Güney E. The relationship between mean platelet volume with microalbuminuria and glycemic control in patients with type II diabetes mellitus. *Platelets*. 2012;23(6):475–480.
77. Yakushkin VV, Zyuryaev IT, Khaspekova SG, et al. Glycoprotein IIb-IIIa content and platelet aggregation in healthy volunteers and patients with acute coronary syndrome. *Platelets* 2011; 22: 243-51.
78. Vagdatli E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14(1):28-32.

79. Karagoz B, Alacacioglu A, Bilgi O, Demirci E, Ozgun H, Erikci AA et al. Platelet count and platelet distribution width increase in lung cancer patients. *Anatol J Clin Investig* 2009; 3: 32–34.
80. Jindal S, Gupta S, Gupta R, et al. Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. *Hematology* 2011; 16: 86–89.
81. Çıtırık M, et al. MPV may reflect subclinical platelet activation in diabetic patients with and without diabetic retinopathy. *Eye* 2015; 29, 376–379
82. De Luca G, Venegoni L, Iorio S, et al. Platelet distribution width and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. *Platelets* 2010;21:508–14.
83. Myung HB, et al. White Blood Cell, Hemoglobin and Platelet Distribution Width as Short-Term Prognostic Markers in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Korean Med Sci.* 2014 Apr; 29(4): 519–526.
84. Briggs C, Bain BJ. Basic Haematological Techniques. Bain BJ, Bates I, Laffan M, Lewis SM. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2012. chap 3.
85. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005;20(2):83-90.
86. Biaggioni I, Robertson D, Krantz S, Jones M, Haile V. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin. *Ann Intern Med* 1994;121(3):181-6.
87. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997;40: 1286–1292.
88. Zalawadiya SK, Zmily H, Farah J, Daifallah S, Ali O, Ghali JK. Red cell distribution width and mortality in predominantly African-American population with decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:292–298.
89. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97:425–428.
90. Nada AM. Red cell distribution width in type 2 diabetic patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2015;8:525-533.

91. Zhang M, Zhang Y, Li C, and He L. .Association between red blood cell distribution and renal function in patients with untreated type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail* 2015; Early Online: 1–5
92. Tsuboi S, Miyauchi K, Kasai T, et al. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in diabetic patients after percutaneous coronary intervention. *Circ J*. 2013;77(2):456–461.
93. Wang, Xiaoding et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: A meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis* 2014; 234(1) , 206-213.
94. 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.
95. Papa A, Emdin M, Passino C, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008; 395: 27-31.
96. Azab B, Daoud J, Naeem FB. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Worsening Renal Function in Diabetic Patients (3-Year Follow-Up Study). *Renal Failure*, 2012; 34(5): 571–576.
97. Afşar B. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio with urinary protein and albumin excretion in newly diagnosed patients with type 2 diabetes. *Am J Med Sci*. 2014 Mar; 347(3): 217-20.
98. Yazıcıoğlu Y, Erdoğan S. "SPSS Uygulamalı Bilimsel Arastırma Yöntemleri." Ankara: Detay Yayıncılık, 2004: 49-50.
99. Uysal Y, Akpınar E. Tip 2 diyabetli hastalarda hastalık algısı ve depresyon. *Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)*, 2013, 38.1.
100. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. AHA Scientific statement. Diabetes and cardiovascular disease. A Statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
101. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997;5: 295-315.

102. Assman, G, Schulte H. The prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-24.
103. Oğuz A, Gedik O, Hatemi H, et al. Glycemic Control of Turkish Adult Diabetic Patients. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*, 2008, 12,2.
104. Özkan Y, Çolak R, Koca S, et al. Diyabet ve Hiperlipidemi: Tedavide Ne Kadar Başarılıyız?. *Fırat University journal of Health Sciences (Medicine)*, 2008, 22(2), 97-100.
105. Gücük S. Aile Hekimliği Uygulamasının Diyabetli Hastaların Takibine Etkileri. *Konuralp Tıp Dergisi*, 2013(2), 12-16.
106. Ergin E, Akın S, Kazan S, et al. Diyabetik Hastalarda Lipid Profili: Farkındalık ve Tedavideki Başarı Oranlarımız. *Journal of Kartal Training & Research Hospital/Kartal Eğitim ve Arastırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2013, 24(3).
107. Magri CJ, Stephen F. Red blood cell distribution width and diabetes-associated Complications. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 8 (2014) 13–17.
108. Öztürk ZA, Kuyumcu ME, Yeşil Y, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients?. *J. Endocrinol. Invest.* 2013,36: 593-599.
109. Akbaş EM, Demirtaş L, Özçiçek A, et al. Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(7):1794-1801.
110. Jagroop IA, Mikhailidis DP. "Angiotensin II can induce and potentiate shape change in human platelets: effect of losartan." *Journal of human hypertension* 14.9 (2000): 581-585.
111. Özşenel EB, Gürler MY, Karatemiz G, et al. Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonu Olan ve Olmayan Hastaların MPV ve Sensitif CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni*, 2015,53(1).
112. Sonali J, Shilpa G, Ruchika G, et al. Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications, *Hematology*, 2011, 16:2, 86-89.
113. Basem A, Jacques D, Fahad BN, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Worsening Renal Function in Diabetic Patients (3-Year Follow-Up Study). *Renal Failure*, 2012; 34(5): 571–576.

114. Ciray H, Aksoy AH, Ulu N. Nephropathy, but not Angiographically Proven Retinopathy, is Associated with Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 May;123(5):267-71.
115. Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, et al. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia*. 2012; 55:226–235.
116. Sefil F, Ulutaş KT, Dokuyucu R, et al. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of International Medical Research*, 2014, Vol. 42(2) 581–588.
117. Demirtaş L, Değirmenci H, Akbaş EM, et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(7):11420-11427.
118. Özdoğan E, Özdoğan O, Altunoğlu EG, et al. Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin HbA1c ve Obezite İle İlişkisi. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2015;49(4):248-54.
119. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diab Compl* 2004; 18: 173–176.
120. Mowafy NM, Metwaly E, Hashish BM, Bazeed MM. A Study Of The Value Of Some Platelet Parameters In Patients With Type II Diabetes Mellitus. *Al-Azhar Assiut Medical Journal*, 2015,13(1).

EKLER

Ek-1: Veri toplama formu

DOSYA NO	YAŞ	CİNSİYET	DM SÜRE	Hb	MPV	RDW	PDW	NÖTROFİL	LENFOSİT	HbA1c	MIKROALBUMİN	ÜRE	KREATİNİN	GFR	HDL	LDL	T.KOL	TG	DM TEDAVİ	STATİN
																			(1) OAD (2) İNSÜLİN (3) OAD+İNSÜLİN (4) TEDAVİ YOK	(1) VAR (2) YOK
																			(1) OAD (2) İNSÜLİN (3) OAD+İNSÜLİN (4) TEDAVİ YOK	(1) VAR (2) YOK
																			(1) OAD (2) İNSÜLİN (3) OAD+İNSÜLİN (4) TEDAVİ YOK	(1) VAR (2) YOK
																			(1) OAD (2) İNSÜLİN (3) OAD+İNSÜLİN (4) TEDAVİ YOK	(1) VAR (2) YOK
																			(1) OAD (2) İNSÜLİN (3) OAD+İNSÜLİN (4) TEDAVİ YOK	(1) VAR (2) YOK
																			(1) OAD (2) İNSÜLİN (3) OAD+İNSÜLİN (4) TEDAVİ YOK	(1) VAR (2) YOK
																			(1) OAD (2) İNSÜLİN (3) OAD+İNSÜLİN (4) TEDAVİ YOK	(1) VAR (2) YOK
																			(1) OAD (2) İNSÜLİN (3) OAD+İNSÜLİN (4) TEDAVİ YOK	(1) VAR (2) YOK

Ek-2: Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 03/05/2016-E.17635



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Prof.Dr. Okay BAŞAK
Anabilim Dalı Başkanı

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.04.2016 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 15 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır
Prof.Dr. Nefati KIYLIOĞLU
Kurul Başkanı

KARAR 15

Protokol No : 2016/869
Sorumlu Yürütücü : Prof.Dr. Okay BAŞAK
Aile Hekimliği AD

Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Okay BAŞAK'ın "Tip 2 diyabette mikroanjiopati gelişiminin öngörülmesi: Hemogram parametrelerinin mikroalbuminüri ile ilişkisi" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.1'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)]lerin gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Kampüs Tıp Fakültesi Merkez Kampüs Kepez
Mevki: 09010 Efeler/Aydın
Telefon No: 0256 225 31 66 / 4506 Faks No: 0256 212 31 69
E-Posta: goetik@adu.edu.tr İnternet Adresi:

Bilgi İçin: Tulay Şahin

Unvan: Sağlık Teknikeri

*Prof. Dr. Nefati KIYLIOĞLU'nun e-imza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.
Evrak sorgulaması: https://ecys.adu.edu.tr/en/Visor/Validate_Doc.aspx?V=BELM6476 adresinden yapılabilir.*

Ek-3: Dekanlık Onayı



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 14083461-903.99/11786
Konu : Tez Konusu

25/03/2016

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜM BAŞKANLIĞINA

Fakültemiz Yönetim Kurulu'nun 24.03.2016 Tarih ve (2016/12) sayılı oturumunda alınan IX nolu karar aşağıya çıkarılmıştır.
Bilgilerini ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr. Serpil DEMİRAĞ
Dekan V.

KARAR IX

Fakültemiz Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Ahmet ÜNAL'ın Tez Danışmanı ve Tez Konusunun belirlenmesi görüşüldü.

Görüşmeler sonucunda, Araştırma Görevlisi Dr. Ahmet ÜNAL'ın Tez Danışmanı ve Tez Konusunun belirlenmesine oybirliği ile karar verildi

Asistanın Adı ve Soyadı	Tez Danışmanı	Tez Konusu
Dr. Ahmet ÜNAL	Prof. Dr. Okay BAŞAK	Tip 2 Diyabette Mikroanjiopati Gelişiminin Öngürülmesi: Hemogram Parametrelerinin Mikroalbuminüri İle İlişkisi.