



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Farklı Tedavi Yöntemleri Kullanan Erişkin Tip II Diyabet Hastalarında
Vitamin B12 ve MCV Düzeylerinin Karşılaştırılması

DR.CANSU NURLU

UZMANLIK TEZİ

TOKAT-2020



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Farklı Tedavi Yöntemleri Kullanan Erişkin Tip II Diyabet Hastalarında
Vitamin B12 ve MCV Düzeylerinin Karşılaştırılması

DR.CANSU NURLU

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Dr. Öğretim. Gör. Ramazan TETİKÇOK

TOKAT-2020

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında katkı ve desteğini esirgemeyen Tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Ramazan TETİKÇOK'a, Aile Hekimliği Anabilim Dalındaki Değerli hocalarıma , Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğr.Gör. Yunus Emre KUYUCU'ya, asistan arkadaşlarıma ve servis personellerine teşekkür ederim.

Dr.Cansu NURLU

ÖZET

Amaç:

Diabetes mellitus (DM) pankreastan insülin hormonunun salınımında, insülinin etkisinde veya her ikisinde birden meydana gelen bir yetersizlik sonucunda oluşan hiperglisemi atakları ile karakterize ilerleyici metabolik ve kronik bir hastalık grubudur(1). Diyabet hastalarının tedavisinde yaygın olarak metformin kullanılmaktadır. Uzun süreli metformin kullanımı B12 emiliminde azalmaya ve anemiye sebep olabilmektedir(2, 3). Bu çalışmamızda uzun süreli metformin kullanan tip 2 DM tanılı hastalarda kullandıkları tedavi şekillerine göre vitamin B12 ve MCV değerlerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Yöntem:

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinde 01 Mayıs 2016 ile 01 Mayıs 2019 tarihleri arasında Diyabetes mellitus tanısı ile metformin tedavisi alan erişkin hastalarla insülin kullanan erişkin hastaların vitamin B12, HbA1C ve MCV tetkikleri hastane enformasyon sistemi üzerinden alınarak retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastaların; cinsiyet ve yaş grupları, Vitamin B12, HbA1C ve MCV değerleri ile metformin ve insülin kullanım süreleri 1 yıl olmak şartı ile yalnızca metformin kullanan hastalar ile yalnızca insülin kullanan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya 100 metformin kullanan hasta, 100 insülin kullanan hasta dahil edilmiştir. Elde edilen veriler bilgisayar ortamında istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular:

Tüm hastalarımızın yaş ortalaması $58,1 \pm 11,7$ bulundu. Çalışma grubundaki 200 hastanın 64'ü erkek, 134'ü kadın idi. Çalışmaya aldığımız 200 hastanın ilaç kullanımının yaşa ortalamasına göre karşılaştırılmasında metformin kullananların yaş ortalaması $58,92 \pm 11,33$, insülin kullananların yaş ortalaması ise $57,45 \pm 12,17$ saptandı (p: 0,378). Metformin kullanan hastaların Hb düzeyi $13,21 \pm 1,64$, insülin kullananların Hb düzeyi $13,51 \pm 1,66$ olarak saptandı (p: 0,203). Metformin kullanan hastaların MCV düzeyi $81,49 \pm 6,40$ iken, insülin kullanan hastaların MCV düzeyi $80,89 \pm 6,41$ saptandı (p: 0,509). Metformin kullanan grubun vitamin B12 düzeyi $318,86 \pm 90,89$ olarak saptandı. İnsülin kullanan grubun vitamin B12 düzeyi ise $426,57 \pm 155,73$ olarak saptandı (p: <0,001*). Metformin kullanan hasta grubunda HbA1c düzeyi $7,55 \pm 2,16$ saptandı. İnsülin kullananlarda ise bu düzey $9,92 \pm 1,86$ olarak saptandı (p: <0,001). Metformin kullanan grubun trigliserit düzeyi $164,48 \pm 108,72$ olarak saptandı. İnsülin kullanan hastaların trigliserit düzeyi ise $198,73 \pm 170,58$ olarak hesaplandı (p: 0,092). Metformin kullanan grupta LDL düzeyi $131,06 \pm 32,80$ olarak saptandı. İnsülin kullanan grupta ise $133,44 \pm 40,17$ olarak saptandı (p: 0,647).

Sonuç:

Metformin kullanan hastalarda vitamin B12 düzeyi HbA1c düzeyi insülin kullanan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. Trigliserit düzeyi metformin kullananlarda insülin kullanan hastalara kıyasla farklı olarak daha düşük çıksa da istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bu sonuçlar ile metforminin literatürdeki bilgilerle paralellik gösteren biçimde vitamin B12 eksikliği yapabileceği ve HbA1c düzeyini düşürmeye daha yardımcı olduğu ortaya çıkmıştır.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, metformin, vitamin B12, HbA1c

ABSTRACT

Objective:

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia, which occurs as a result of insufficiency of insulin, effect of insulin or both. Metformin is commonly used in the treatment of diabetes patients. Prolonged use of metformin may cause a decrease in B12 absorption and anemia. In this study, we aimed to compare vitamin B12 and MCV values according to the treatment types used in patients diagnosed with type 2 DM using long-term metformin.

Method:

Vitamin B12, HbA1C and MCV examinations of adult patients receiving diabetes mellitus with metformin treatment and insulin using between 01 May 2016 and 01 May 2019 (within 3 years) at Tokat Gaziosmanpaşa University Medical Faculty Health Practice and Research Hospital were taken through the hospital information system. It was examined retrospectively. Patients included in the research; Gender and age groups, Vitamin B12, HbA1C and MCV values, metformin and insulin usage times were determined and patients who used metformin for 1 year only and patients who only used insulin for 1 year were evaluated. Patients using 100 metformin and patients using 100 insulin were included in the study. The data obtained were evaluated statistically in computer environment.

Results:

The average age of all our patients was 58.1 ± 11.7 . Of the 200 patients in the study group, 64 were male and 134 were female. In the comparison of the drug use according to the average age of the 200 patients we included in the study, the mean age of those using metformin was 58.92 ± 11.33 , and the mean age of those using insulin was 57.45 ± 12.17 ($p: 0.387$). The Hb level of patients using metformin was 13.21 ± 1.64 , and the Hb level of those using insulin was 13.51 ± 1.66 ($p: 0.203$). While MCV level of patients using metformin was 81.49 ± 6.40 , MCV level of patients using insulin was 80.89 ± 6.41 ($p: 0.509$). Vitamin B12 level of the group using metformin was 318.86 ± 90.89 . Vitamin B12 level of the group using insulin was found to be 426.57 ± 155.73 ($p: <0.001 *$). HbA1c level was 7.55 ± 2.16 in the

patient group using metformin. In insulin users, this level was found to be 9.92 ± 1.86 (p: <0.001). Triglyceride level of the group using metformin was 164.48 ± 108.72 . Triglyceride level of patients using insulin was calculated as 198.73 ± 170.58 (p: 0.092). The LDL level in the group using metformin was 131.06 ± 32.80 . In the group using insulin, it was found to be 133.44 ± 40.17 (p: 0.646).

Conclusion:

Vitamin B12 level in patients using metformin was found to be statistically significantly lower than that of patients using insulin. Although triglyceride level was lower in metformin users compared to patients using insulin, it was not statistically significant. With these results, it was revealed that metformin could make vitamin B12 deficiency in parallel with the information in the literature and had more positive results to HbA1c level.

Keywords: Diabetes mellitus, metformin, vitamin B12, HbA1c.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iii
ÖZET.....	iv.
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diyabetes mellitus.....	2
2.1.1. Diyabetin Tanımı ve Tarihçesi.....	2
2.1.2 Diyabetin Epidemiyolojisi.....	2
2.1.3 Diyabetin Sınıflaması.....	3
2.1.4. Diyabetin Tipleri.....	5
2.1.4.1. Tip 1 diyabet.....	5
2.1.4.2. Tip 2 diyabet.....	5
2.1.4.3. Gestasyonel diyabet.....	6
2.1.4.4. Spesifik sebeplere bağlı diğer diyabet tipleri.....	6
2.1.5. Diyabetin Komplikasyonları.....	8
2.1.5.1. Akut (metabolik) komplikasyonlar.....	9
2.1.5.2. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar.....	11
2.1.6. Diyabetes mellitus'un tedavisi.....	13
2.2. Anemiler.....	20
2.2.1. Anemilerin Sınıflandırılması.....	20
2.2.2. Anemide Klinik Semptom ve Fizik Muayene.....	21
2.2.3. Anemide laboratuvar testleri.....	23

2.2.4. Vitamin B12 eksikliği ve tedavisi.....	25
2.2.4.1. Vitamin B12'nin Genel Özellikleri.....	25
2.2.4.2. Vitamin B12'nin Emilimi ve Metabolizması.....	25
2.2.4.3. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri.....	27
2.2.4.4. Vitamin B12 Eksiklik Bulguları.....	30
2.2.4.5. Vitamin B12 Eksikliğinde Tanı.....	31
2.2.4.6. Vitamin B12 Eksikliğinde Tedavi.....	32
3. MATERYAL –METOD.....	33
4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	38
6.SONUÇLAR.....	41
7.KAYNAKLAR.....	42
8.EKLER.....	49

KISALTMALAR

DM: Diabetes mellitus

HbA1c: Glikozile hemoglobin

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

BKİ: Beden kitle indeksi

MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet

PCOS: Polikistik over sendromu

GDM : Gestasyonel diyabetes mellitus

RDS: Respiratuvar distress sendromu

APG: Açlık plazma glukozu

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4

GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1

ADH: Anti diüretik hormon

UKPDS: The United Kingdom Prospective Diabetes Study

GIS: Gastrointestinal sistem

LDL: Low Density Lipoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

OAD: Oral antidiyabetik

NPH: Neutral protamin hepadon

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

MCV: Mean corpuscular volume

OEH: Ortalama eritrosit hacmi

HB: Hemoglobin

HTC: Hematokrit

OEHb: Ortalama Eritrosit Hemoglobini

MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin

OEHK: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

RDW: Red Cell Distribution Width

İF: İntrensek faktör

TCII: Transkobalamin II

PPI: Proton pompa inhibitörü

DNA: Deoksiribonükleik asit

AKŞ: Açlık kan şekeri



TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Diyabetin etiyolojik sınıflaması

Tablo-2: Diyabetin Tanı Kriterleri

Tablo-3: Diyabetin Komplikasyonları

Tablo-4: Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları

Tablo 5: Diyabette önerilen değerler

Tablo-6: İnsülinlerin etki süreleri

Tablo-7: Anemilerin Ortalama Eritrosit Hacmine (MCV)'ye Göre Sınıflandırılması

Tablo-8: Anemilerin fizyopatolojisine göre sınıflandırılması

Tablo-9: Anemili hastaya tanısal yaklaşımda laboratuvar incelemeleri

Tablo-10: Vitamin B12 eksikliğinin nedenleri

Tablo-11: Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Majör Klinik Belirtiler

Tablo-12: Nitel Değerlerin Gruplara Göre Dağılımı

Tablo-13: İlaç kullanım çeşidine göre grupların yaş ve hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo-14: Metformin ve insülin kullanan hastalarda vitamin b12 ve hba1c düzeyinin karşılaştırılması

Tablo-15: Metformin ve insülin kullanan hastalarda TG ve LDL düzeyi karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Vitamin B12'nin emilimi

Şekil-2: Vitamin B12'nin ince barsaktan emilim mekanizması

Şekil-3: B12 vitamini ve folik asitin birlikte rol oynadıkları metabolik reaksiyonlar



1-GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) pankreastan insülin hormonunun salınımında, insülinin etkisinde veya her ikisinde birden meydana gelen bir yetersizlik sonucunda oluşan hiperglisemi atakları ile karakterize ilerleyici metabolik ve kronik bir hastalık grubudur (1).

2013 senesinde yayınlanan 6.Diyabet Atlas'ında tüm dünyada 382 milyon insan yaklaşık tüm nüfusun %8.3'ü diyabet hastası olduğu vurgulanmaktadır. Rakamın 2035 senesinde yaklaşık 590 milyona ulaşabileceği düşünülmektedir. Ve sonuçta her 10 insandan 1'inin diyabet hastası tanısı alacağını düşündürmektedir (4).

Diyabet hastalarında hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, diyabetik nonketotik hiperosmolar koma akut komplikasyonlar olarak, mikrovasküler retinopati, nöropati, nefropati, ateroskleroz, diyabetik ayak ve koroner arter hastalığı ise kronik komplikasyonlar olarak görülmektedir (5).

Diyabet hastalarının tedavisinde yaygın olarak metformin kullanılmaktadır. Uzun süreli metformin kullanımı B12 emiliminde azalmaya ve anemiye sebep olabilmektedir (2, 3).

Bu çalışmamızda uzun süreli metformin kullanan tip 2 DM tanılı hastalarda kullandıkları tedavi şekillerine göre vitamin B12 ve MCV değerlerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

01 Mayıs 2016 ile 01 Mayıs 2019 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinde Diyabetes mellitus tanısı ile tedavi alan erişkin hastalarda metformin kullanan, vitamin B12, HbA1C ve MCV tetkikleri olan hastalar ile İnsülin kullanan, Vitamin B12, HbA1C ve MCV tetkikleri olan hastalar hastane enformasyon sistemi üzerinden alınarak retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastaların; cinsiyet ve yaş grupları, Vitamin B12, HbA1C ve MCV değerleri ile metformin ve insülin kullanım süreleri 1 yıl olmak şartı ile yalnızca metformin kullanan hastalar ile yalnızca insülin kullanan hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

Sonuç olarak; metformin kullanan hastalarda vitamin B12 düzeyleri ve HbA1C düzeyleri anlamlı derecede daha düşük tesbit edilmiştir.

2- GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS

2.1.1.Diyabetin Tanımı ve Tarihçesi

Diyabetes tanımı eski Yunanca'da "sifon" manasına gelmekte ve çok fazla idrar çıkarmayı anlatır. Mellitus da eski Yunanca'da "bal" manasına gelen "mel" kelimesinden gelmektedir(6).

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisinde birden meydana gelen bir problem sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalık grubudur (1).

Diabetes mellitus kanda glikoz düzeyinin artışı ve beraberinde glikozüri olan kronik seyirli bir hastalıktır. Neden olarak endojen insülinin tam veya kısmi eksikliği ya da periferik insülinin dokulardaki etkisizliği gösterilmektedir. Bunların sonucunda kan glukoz düzeyinde artmalar, vücudun 3 önemli temel taşı karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozulması, kapiller membran yapısında bozulmalar değişiklikleri ve artmış arteriosklerozis meydana gelir. Diyabetik insanlarda en çok görülen klinik semptomlar polifaji polidipsi ve poliüridir (7).

Tıp dünyasının ünlü ismi İbn-i Sina diyabetik gangreni ilk kez tanımlayan ve diyabetin nörolojik olabileceğini söylemiştir. Dobson 1776 yılında kan ve idrarın tadının şekerli olduğunu farketmiş, bunun sebebinin kandaki ve idrardaki yüksek glukozun neden olduğunu söylemiştir(8).

2.1.2.Diyabetin Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus, dünyadaki tüm toplumlarda ve coğrafyada görülebilen kronik bir hastalıktır. Grönland ve kuzey kutup Eskimolarında diabetes mellitus görülme sıklığı çok daha azdır. Amerika'da yaşayan Pime Kızılderililerinde ise görülme sıklığı dünyadaki en yüksek prevelans olan %55'den fazladır (9).

2013 senesinde yayınlanan 6.Diyabet Atlas'ında tüm dünyada 382 milyon insan yaklaşık tüm nüfusun %8.3'ü diyabet hastası olduğu vurgulanmaktadır. Rakamın 2035 senesinde yaklaşık 590 milyona ulaşabileceği düşünülmektedir. Ve sonuçta her 10 insandan 1'inin diyabet hastası tanısı alacağını düşündürmektedir(4). Son

yayımlanan TURDEP-II çalışmasında Türkiye’de 20 yaş ve üzerinde 26.499 kişi çalışmaya alınmış ve tip 2 diyabet prevalansının önceki yıllara göre ciddi düzeyde arttığı ve %13.7’ye ulaştığı görülmüştür (10). Türkiye’de 2004 yılındaki çalışmaya göre ölümlerin erkek cinsiyette %1.61, kadınlarda ise %2.94 diyabet nedeni olduğu görülmüştür (11).

2010 yılında kadınlarda diyabet görülme sıklığı erkeklere göre yüksek bulunmuştur. Kadınlardaki risk faktörleri yaş, bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ), hipertansiyon, eğitim seviyesinin düşük olması ve yaşadığı ortam; erkeklerdeki risk faktörleri ise yaş, VKİ, ve hipertansiyon olarak gösterilmiştir. Ülkemizdeki diyabet hastası sayısı 2013 yılında 7 milyona yükselmiştir yani yetişkin nüfusun yaklaşık %15.0 ‘i. Diyabet tanılı hastaların yaklaşık %91’i (3.5 milyon kişi) tedavi almaktadır (10).

2.1.3.Diyabetin Sınıflaması

Diyabetis mellitusun tüm hasta gruplarında esas problem hiperglisemidir, ama hiperglisemi nedenleri değişmektedir. Diyabetin bazı tiplerinde insülin eksikliği veya bozuk insülin sekresyonuna sebep olan genetik nedeni bozukluk varken, diğer bazı çeşitlerinde esas sorun insülinin kullanımına karşı bir problem, direnç vardır (12). Diyabet hastalığının etiyolojik gruplandırılması tablo-1’de anlatılmıştır.

Tablo-1: Diyabetin etiyolojik sınıflaması (13)

I. Tip 1 Diyabet Çoğunlukla insülin eksikliğine neden olan β - hücre harabiyeti mevcuttur.	
II. Tip 2 Diyabet İnsülin direnci, insülin yetmezliği İnsülin direnci sonrasında oluşan ilerleyici insülin salınım defekti	
III: Diğer Spesifik Tipler	
A. Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Defektleri - MODY HNF-1 α (MODY 3) Glukokinaz enzim eksikliği (MODY 2) HNF-4 α (MODY 1) IPF-1 (MODY 4) HNF-1 β (MODY 5) NeuroD1 (MODY 6) -Mitokondrial DNA	E. İlaç ve Kimyasal Maddelerle Meydana Gelen Diyabet Vacor,Pentamidin Nikotinik asit, Glukokortikoidler Tiroidler Diazoksid β -adrenerjik agonistler Tiazid diüretikler Dilantin d-interferon
B. İnsülin Etkisinin Genetik Defektleri Tip A insülin direnci Leprechaunism Rabson-Mendenhall Sendromu Lipoatrofik diyabet	F. Enfeksiyonlar Konjenital kızamıkçık Sitomegalovirus
C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları Pankreatit Travma/Pankreotektomi Neoplazi, Kistik fibrozis Hemokromatozis	G. İmmün İlişkili Diyabetin Sık Olmayan Formları “Stiff-man” Sendromu Anti insülin reseptör antikoru
D. Endokrinopatiler Akromegali Cushing Sendromu Glukagonoma, Feokromositoma Hipertiroidi Somatostatinoma Aldosteronoma	H. Diyabetle Birlikte Olan Başka Genetik Sendromlar Down Sendromu Klinefelter Sendromu Turner Sendromu Wolfram Sendromu
IV. Gestasyonel Diyabet Gebelik döneminde görülen karbonhidrat intoleransı	

2.1.4.Diyabetin Tipleri

2.1.4.1. Tip 1 diyabet

Eskiden “juvenil başlangıçlı diyabet” ya da “insüline bağımlı diyabet” şeklinde isimlendirilen “tip 1 diyabet”, kronik bir rahatsızlıktır. Tip 1 diyabette pankreas bezinde insülin üretimi azaldığı için veya hiç yapılamadığından glikozun enerjiye dönüşmek üzere doku içine girişi olmamakta ve kan glikoz düzeyi artmaktadır(14).

Birçok hastada erken dönemde adacık hücrelerine karşı antikorlar görülebilir ve pankreastaki beta-hücrelerdeki yıkım otoimmün mekanizmalarla da olduğundan bu hastalık “ otoimmün” tip 1 diyabet diye isimlendirilir. Bundan başka otoantikor olmayan insülin-bağımlı evredeki hastalar da mevcuttur, bu hastalar da “idiopatik” tip 1 diyabet diye isimlendirilir. Başlangıç ve ilerleme şekline göre; fulminan, akut veya yavaş ilerleyen biçimde kategorize edilir (15).

2.1.4.2.Tip 2 diyabet

Tip 2 diyabet, insülin salınımı ya da insülin fonksiyonundaki bozulma nedeni ile meydana gelen hiperglisemi atakları ile görülen metabolik bir hastalıktır. Uzun süren hiperglisemi; göz, böbrek, sinirler, kalp ve diğer vasküler yapılar gibi birçok organda kronik dönemde organ disfonksiyonuna veya organ kaybına sebep olabilir (16).

Tip 2 diyabet risk faktörleri:

40 yaşından büyük olan ve risk faktörlerinden bir veya birden fazlası kendisinde olan insanlar tip 2 diyabet yönünden riskli gruptadır(17).

- Ailesinde diyabet mellitus öyküsü
- Yüksek riskli etnik grupta olmak
- Prediyabet öyküsü
- Hipertansiyon
- HDL kolesterol <40 mg/dL ve trigliserid >250 mg/dL
- Kardiyovasküler hastalık
- Fazla kilolu veya obez
- Polikistik over sendromu (PCOS)

- Gestasyonel diyabet öyküsü
- İri bebek doğurma
- İnsülin direnci ile alakalı belirtiler(akantozis nigrikans, non-alkolik steatohepatit)
- Şizofreni
- Atipik antipsikotik ve antidepresan ilaçların kullanımı
- Fiziksel hareketlerin olmaması
- Solid organ (özellikle böbrek) transplantasyonu yapılan hastalar

2.1.4.3. Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diyabet, daha önce diyabet öyküsü olmayan, ilk defa gebelik döneminde meydana gelen glukoz tolerans bozukluğudur(18). Gebeliklerin yaklaşık %7'sinde gestasyonel diyabet görülebilmektedir. Bu %7'lik oran hastanın yaşadığı popülasyonuna ve tanıda kullanılan yöntemlere göre %1 ile 22 arasında değişiklik göstermektedir (17).

2.1.4.4. Spesifik sebeplere bağlı diğer diyabet tipleri

MODY, ilk defa 1970'li yıllarda, tip 1 ve tip 2 diyabetten farklı olan genetiksel diyabeti sınıflamak amacıyla tercih edilen bir terimdir (19). Gençlerde görülen erişkin başlangıç tipi diyabetinde (MODY) primer sorun pankreastaki beta hücrelerin disfonksiyonudur. Daha çok yirmibeşten önce ve özellikle çocukluk döneminde ya da ergenlik döneminde ortaya çıkar. Otozomal dominant kalıtılır. Klinikte non ketotik diabetes mellitusla karşımıza çıkar. MODY 6 farklı genin (HNF-4 α , glukokinaz, HNF-1 α , IPF-1 (PDX-1), HNF-1 β , NeuroD1/Beta 2) birtanesindeki mutasyon sonucu meydana gelir (20).

Tablo-2: Diyabetin Tanı Kriterleri (21)

	APG	OGTT 2-st PG	Rastgele PG	HbA1c
Normal	<100 mg/dL	<140 mg/dL		%≤5.6 (≤38 mmol/mol)
Prediyabet				
İzole BAG	100-125 mg/dL	<140 mg/dL		
İzole BGT	<100 mg/dL	140-199 mg/dL		
KGTB	100-125 mg/dL	140-199 mg/dL		
YRG				%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)
Diyabet	≥126 mg/dL	≥200 mg/dL	Diyabet semptomları (+) ≥200 mg/dL	%≥6.5 (≥48 mmol/mol)

APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı. KGTB: Kombine glukoz tolerans bozukluğu, YRG: Yüksek risk grubu.

APG diyabet tanısı koymada tek başına yeterli geliyorsa OGTT yapmaya ihtiyaç yoktur. Fakat kişide bulgular çok hafif ise hiperglisemi sınırdaysa OGTT yapılmalıdır.

OGTT: Hasta test yapılmadan önce 72 saat boyunca 300 gr karbonhidrat içeren bir diyetle tabi tutulur. 3.günün akşamı bittikten 12 saatlik açlıktan sonra 0.dakikada kan şekere bakılır. 75 gr glukoz içeren gıda 300 ml suyun içinde çözültilerek 5 dakikada verilir. 2 saatlik zaman diliminde yarım saatte bir kan glukoz değerine bakılır (22).

OGTT Endikasyonları (23)

- 1- Tarama testlerinde APG düzeyinin 100' ün üstünde olması
- 2- Diyabetes mellitus ve gebelikte glukoz toleransı şüphesi
- 3- Obezite (VKİ >30) ve ailesinde diyabetis mellitus olan kişiler
- 4- Ailesinde MODY tipi diyabet olan kişiler
- 5- Özgeçmişinde ölü doğum, yenidoğan ölümü, spontan abortus olan ve iri bebek dünyaya getiren kadın hastalar

6- Sebebi belli olmayan nöropati, retinopati, genç yaşta ateroskleroz, koroner arter hastalığı veya periferik damar hastalığı olan ve bunların 50 yaştan önce ortaya çıkması durumunda

7- Cerrahi ameliyat, stres, travma, kardiyak infarktüs, diyabetojenik ilaç alımı veya gestasyonel dönemde hiperglisemi veya glukozüri görülen hastalarda,

8- Sendrom X düşünülen hastalarda

9- Reaktif hipoglisemiye benzer şikayetlere sahip vakalar

2.1.5.Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet hiperglisemi ataklarıyla giden kronik bir hastalıktır. Hipergliseminin engellenmesi, kontrol altına alınması hedefiyle, hastaya yaşam tarzı ve medikal tedavisini içeren bir program yapılır. Hipergliseminin hastanın hedef organlarına direkt ve indirekt etkileri diyabette morbidite ve mortalitenin temel sebebidir (5).

Hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, diyabetik nonketotik hiperosmolar koma diyabet hastalarında görülebilen akut komplikasyonlarıdır. Kronik komplikasyonlar ise; mikrovasküler bozukluğun çok sık görüldüğü; retinopati, nöropati, nefropati ve makrovasküler bozukluğun çok sık görüldüğü; ateroskleroz, diyabetik ayak, koroner arter hastalığıdır (5).

Tablo-3: Diyabetin Komplikasyonları

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar	B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar
-Diabetik ketoasidoz -Hiperosmolar non-ketotik koma -Laktik asidoz koması -Hipoglisemi koması	1) Mikrovasküler komplikasyonlar: -Diabetik nefropati -Diabetik retinopati -Diabetik nöropati
	2) Makrovasküler komplikasyonlar: -Kardiyovasküler hastalıklar -Serebrovasküler hastalıklar -Periferik vasküler hastalık

2.1.5.1.Akut (metabolik) komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz

İnsülin yetersiz olduğu durumda karbonhidratlar kullanılamaz ve günlük karbonhidrat alımının yetersiz olduğu durumda ketoasidoz meydana gelir. Karbonhidratların dokularda kullanılamaması nedeni ile dokular enerjisini yağlardan sağlamaya çalışır. Yağların dokularda kullanılmasıyla keton artışı meydana gelir. Hepatik glikoz ve keton yapımı çoğalır. Hepatik ketoasitlerin artmasından dolayı ketoasidoz ortaya çıkar. Ketoasidozun ortaya çıkması bikarbonat ve diğer tamponların azalmasına ve asidozun ortaya çıkmasına neden olur. Hidrojen bağlayıcı katyonlardan sodyum düzeyi düşer. Plazmada bikarbonatlar ile organik asitler arasında reaksiyon gerçekleşir, bikarbonatlardan karbondioksit meydana gelir. Karbondioksit düzeyinin artması respiratuar merkezi uyarır ve Kussmaul solunumu ortaya çıkar. Asidozu engellemek için bikarbonatların renal tübüllerin reabsorbsiyonunda artma, asit iyonlarının sekresyonunda da artma meydana gelir. Plazmada glikoz ve keton cisimlerinin fazlalaşması hücre dışı basıncı artırır. Hücre içinden hücre dışına su girişi olması, hücre içinde dehidratasyon meydana getirir. Enfeksiyonlar, mutlak insülin azlığı, beslenmeye uyumsuzluk ve fiziksel ve psikolojik

etkilenmeler diyabetik ketoasidozu tetikleyici unsurlardır. Diyabetik ketoasidoz Tip 1 diyabetlilerde daha çok görülse de, bazen Tip 2 diyabetli hastalarda da ortaya çıkmaktadır. Diyabet hastalarının yoğun bakıma alınma sebeplerinin %5,4'ü diyabetik ketoasidozdur. Diyabetik ketoasidozun mortalitesi diyabetli hastalar içerisinde %6-10 arasındadır. Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları tablo da anlatılmıştır (24).

Tablo-4: Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları (25)

• Ağız kuruluğu • İştahsızlık • Kilo kaybı • Halsizlik • Bulantı, kusma • Karında ağrı • Kas krampları • Polidipsi • Poliüri	• Hipotansiyon • Dehidratasyon • Taşikardi • Nefeste aseton kokusu • Hiperventilasyon • Hipotermi • Kaussmaul solunumu • Hiperglisemi • Ketonemi • Lökositoz • Düşük pH • Düşük arteriyel pCO₂ • Düşük plazma sodyum • Bilinç bulanıklığı, koma
--	--

Hiperosmolar Non-ketotik Koma

Mortalitesi oldukça yüksektir. Yaklaşık %50 oranında mortaldır. Tanı konulur konulmaz hemen tedavi edilmelidir. Genellikle daha önce tanı alamamış, ileri yaşlı, tip 2 diyabetis mellituslu kişilerde ortaya çıkabilir. Daha çok enfeksiyonlar, çok fazla glukoz tüketimi, tedavi dozunu yapmama veya başka bir hastalığın ortaya çıkması sonucu kan glukoz düzeyinin artmasıyla, birkaç gün veya hafta sonra meydana gelir (26).

Hipoglisemi

Hipoglisemi titreme, çarpıntı, huzursuzluk, terleme, açlık, uyuşma gibi nörojenik ve konfüzyon, yorgunluk, uyku hali, sıcaklık basması, konuşma bozukluğu, koordinasyon ve davranış bozukluğu gibi nöroglükopenik bulguları olabilir. Ciddi hipoglisemi durumu hastayı koma tablosuna sokabilir. Yüksek dozda insülin uygulaması, fazla dozda oral antidiyabetik ilaç alımı, yetersiz beslenme, fazla fiziksel aktivite, uzun süre beslenmeme, stres, havanın sıcak olması hipogliseminin görülme sebeplerindendir(27).

2.1.5.2.Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Mikrovasküler komplikasyonlar

Diyabetik Retinopati

Diyabet körlük sebepleri arasında olan ilk üç hastalıktan birisidir. Retinopati, retinadaki küçük vasküler yapıların kronik düzeyde hiperglisemi nedeniyle dokusunun bozulması sonucu oluşur. Tip 1 diyabetlilerin büyük kısmında, tip 2 diyabetli hastalarinsa %50'sinden fazlasında 20 yıl sonra diyabetik retinopati meydana gelir. Retinopati prevalansı diyabetlilerde yaklaşık %11.4 ile %45.3 arasında değişim göstermektedir (28).

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, başka renal bozukluğu bulunmayan diyabetli kişide daima idrar albumin çubuğunun pozitif görülmesidir (29).

Nefropati 5 aşamada gerçekleşir (30):

1. Glomerüler hiperfiltrasyon dönemi
2. Sessiz dönem (Albüminin normal olduğu dönem)
3. Nefropati başlangıç dönemi (Mikroalbüminüri dönemi)
4. Klinik nefropati (Makroalbüminüri dönemi)
5. Son dönem böbrek yetmezliği dönemi (SDBY)

Diyabet son dönem böbrek hastalığının en sık nedenidir ve renal kaynaklı aneminin en sık nedenidir. Bunun yanında başka nedenlerden dolayı renal hasarı olan insanlarla karşılaştırıldığında diyabetlilerde anemi daha çok görülür ve daha önce ortaya çıkmaktadır(31). Anemi diyabetin kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde görülebilen diyabetik nefropatinin önemli ve sık komplikasyonudur ve aynı renal fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında diyabetli hastalarda non-diyabetik böbrek hastalarına göre daha kötü klinik göstermektedir (32).

Diyabetik Nöropati

Diyabetik hastalarda görülen uzun vadeli komplikasyonlardan birisi de nöropatidir ve farklı hastalarda, farklı sinir liflerinin, farklı düzeylerde etkilenmesi sonucunda meydana gelir. Hipergliseminin kontrolü, nöropati gelişiminin engellenmesinde birinci önemli yoldur. Hastalığın süresi ne kadar uzun ise nöropati gelişme riski o derecede fazla olmaktadır. Diyabet nedeni renal hasar sonucu kan toksinleri artabilir bu da sinir hasarına sebebiyet verebilir(33).

2) Makrovasküler komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalıklar

Hastalardaki büyük damarlarda değişiklikler olması nedeniyle makrovasküler komplikasyonlar meydana gelir. Kalpte koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü, periferik arterlerde periferik arter hastalığı, serebrovasküler sistemde serebrovasküler hastalık olarak ortaya çıkar (30). Diyabetlilerde ölümlerinde hemen hemen yarısında kardiyovasküler hastalıklar sebep gösterilmektedir ve mortalite, diğer hastalara kıyasla 2-5 kat fazladır (34).

Serebrovasküler Hastalıklar

Diyabetli insanlarda serebrovasküler hastalıklar sağlıklı insanlara nazaran daha fazla rastlanır, daha ciddi seyir izler ve daha fazla lezyonlar meydana gelir. Diyabet tanılı hastalarda trombositin agregasyon özelliği daha fazla olur. Bu hastalarda fibrinojenin yarılanma süresi azaldığı halde fibrinojen düzeyi yüksektir. Bunun sebebi hepatik fibrinojen yapımının artmasına bağlanabilir. Kan fibrinojen düzeyinin yüksek olması tromboza yatkınlık yapar, plazmanın yoğunluğu artar. Çok sık olmamakla birlikte diyabetik hastalarda geçici iskemik atak ile hipoglisemi atakları

klinisyen tarafından karıştırılabilir. Bundan dolayı her muayenede serebrovasküler olayları da aklımızda tutmalıyız. Tedavide antiagregan ilaçlardan fayda sağlanabilir (35, 36).

Periferik Damar Hastalıkları

Diyabetik ayak diyabetin sebep olduğu ya da oluşumunu hızlandırdığı periferik arter hastalığının hastalarda en çok görülen şeklidir. Ortopedi polikliniklerinde travmaya bağlı olmayan alt ekstremité amputasyonlarının yaklaşık %50'sinin sebebi Diabetik ayaktır (37).

2.1.6.DİYABETES MELLİTUS'UN TEDAVİSİ

Genel Prensipler:

Diyabet hastalarının tedavisinde temel hedef şunlardır: Diyabetlinin şikayetlerini azaltmak, kalıcı olacak bozuklukları engellemek ve kişni hayat kalitesini yükseltmektir(38).

Diyabet komplikasyonlarının ortaya çıkması yaklaşık 10-20 senelik bir hastalık yaşamından sonra olmaktadır. Bundan dolayı önemli diyabet komplikasyonuna sahip hastalarda, komplikasyonları geriletmek nedeniyle fazla tedavi vermenin faydası olmaz. Hastalığının önemini ve ciddiyetini bilen ve agresif metabolik kontrole herhangi bir kontraendikasyonu bulunmayan kişilerde tedavi, APG değerin 100-140 mg/dl ve yemekten 2 saat sonraki tokluk kan şekerinin 100-200 mg/dl olacak şekilde olmalıdır (39).

Tablo-5: Diyabette önerilen değerler (40)

Glisemik Kontrol	
Hb A1C:	< %7.0
Preprandial plazma glukoz:	90 – 130 mg/dl (5.0 – 7.2 mmol/l)
Postprandial plazma glukoz pik'i:	< 180 mg/dl (< 10.0 mmol/l)
Kan Basıncı:	< 130/80 mmHg
Lipidler	
LDL:	< 100 mg/dl (< 2.6 mmol/l)
Trigliserid :	< 150 mg/dl (< 1.7 mmol/l)
HDL :	> 40 mg/dl (> 1.1 mmol/l)

Not: Hedef değerler hastaya göre belirlenir. Ciddi hipoglisemi riski olanlarda sıkı tutuma gerek yoktur.

Hastaların tedavisinde önemli dikkat edilmesi gereken kurallar vardır. Bunlar 1) Eğitim 2) Diyet 3) Egzersiz 4) Oral antidiyabetik kullanımı 5) İnsülin

1)Eğitim: Diyabetli kişilere verilecek eğitimde diyabet hastalığının ne olduğu, hastalığın sebepleri hakkında bilgiler anlatıldıktan sonra tedavide kullanacağı diyet, egzersiz, insülin, oral antidiyabetiklerin neler olduğu anlatılmalıdır. Bu hastalıkla yaşarken karşılaşılabileceği durumlar (hipoglisemi, hiperglisemi), ve sebepleri, sonuçları ve ne şekilde üstesinden geleceği eğitimi verilmelidir. Diyabetis mellitusun erken ve geç dönem komplikasyonları anlatılmalıdır. Akut ve kronik komplikasyonların oluşmadan engellenmesi ama bunlar gelişmiş ise yapılabilecekler anlatılmalı ve kendi özbakım eğitimi anlatılmalıdır(41).

2) Diyet: Tip 2 diyabetlilerin büyük bir kesimi obez olduğu için, belenme eğitimindeki ana hedef hastaya kilo verdirmektir. Kalori kısıtlaması, genelde hipergliseminin düzelmesinde son derece önemlidir (39).

3) Egzersiz: Diyabet tanılı hastalarda egzersiz, karaciğerden glikozun sekresyonunu azaltıp, glikozun dokulara alımını da attırdığı için kan glukozunu dengeler. Egzersizin kan şekerini düzenlemesi haricinde bazı mekanizmalarla sağladığı faydaları vardır. Bunlar antiaterosklerotik fibrinolitik aktivitede artma, trigliseridin düşmesi, HDL'nin yükselmesi, kan basıncının dengelenmesi ve kilo kaybı yapması (42).

4) Oral Antidiyabetik İlaçlar: Tip 2 diyabetlilerde uygun tedavi diyet ve egzersizle, glikoz metabolizmasının daha düzenli hale gelmesidir. Ancak bu yapılanlar hastaların yaklaşık %75'inde yeterli gelmemekte ve medikal tedaviye gereksinim görülmektedir (39).

Tip 2 DM Tedavisinde kullanılan Oral Antidiyabetikler

Ülkemizde kullanımda olan oral antidiyabetikler dört gruba ayrılır:

1-İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar

- Sülfonilüreler

2-İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar

- Biguanidler (Metformin)
- Tiazolidindionlar (Glitazonlar)

3-Alfa-glukozidaz inhibitörleri

4- İnkretin mimetik ilaçlar

- Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzim inhibitörleri
- Glukagon benzeri peptid-1 reseptör antagonistleri (GLP-1)

İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar

Sülfonilüreler: Sülfonilürelerin etki mekanizması pankreastan insülin salınımını arttırmaktır. Bunun yanında karaciğerden glikoz üretimini baskırlar ve periferik dokularda glikoz kullanımında artışa sebep olurlar.

1. Kuşak Sülfonilüreler: Tolbutamid, tolazamide, asetohexamide, klorpropamid

2. Kuşak Sülfonilüreler: Glibenklamid, glipizide, glibornuride, gliklazid, glikidon ve glimepirid (43)

Sülfonilüre kullanımının kontrendikasyonları şunlardır(44)

- Tip 1 diyabet ya da endojen insülin eksikliği olması

- İlaça primer ya da sekonder cevapsızlık

- Pankreas bezinin total tahrip olduğu olaylar ve pankreatektomi
- Gebelik ve emzirme dönemi
- Büyük cerrahi operasyon ve travma
- Şiddetli infeksiyon döneminde metabolik dekompanseasyon meydana gelmesi
- Prekoma durumu
- Akut ketoasidoz ve hiperosmolar non-ketotik koma
- Sülfonilürelele grubuna karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli hipoglisemi gelişmeye yatkın hastalar

Sülfonilürelelerin yan etkilele şunlardır(45)

- 1) Hipoglisemi olması
- 2) Gastrointestinal sistem yan etkilele: İştahsızlık, bulantı ve kusma
- 3) Hematolojik yan etkilele: Agranulositoz, pansitopeni ve hemolitik anemi
- 4) Cilt lezyonları: Morbiliform, makülopapüler veya ürtiker şeklinde döküntüler, eritemli döküntüler veya kaşıntı, likenoid soyulmalar, fotosensitivite, eritema multiforme ve ekfoliyatif dermatit.
- 5) Diğer: Uygunşuz ADH salınımı nedenli hiponatremi ve iyodun tiroid hücreşine girişini engelleyerek zayıf antitiroid aktivite ve guatrın ortaya çıkması

2-İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar

Biguanidler (Metformin): Ülkemizde bu grupta metformin vardır. Metformin hem karaciğere direkt olarak hem de periferde insülinin etkisini arttırarak karaciğerden glikoz yapımını azaltır, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda glikoz kullanımını arttırır. Barsaktan glikoz emilimini ve iştahı azaltmaktadır. İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS)'ın yaptığı araştırma sonuçlarında metformin tedavisinin insülin ve sülfonilüre tedavisine göre aşırı kilolu hastalarda diyabet nedenli kronik riskleri azalttığı, daha az kilo aldırıldığı, hipoglisemiye sebep olmadığı bildirilmiştir. Bunun yanında bazı çalışmalarda hipertansiyon ve hiperlipidemi üzerine etkili olduğundan bahsedilmektedir. Metformin'in kardiyovasküler komplikasyon riskini azalttığı bildirilmektedir. Gastrointestinal sistem (GIS) yan

etkilerini azaltmak için metforminin yemekle birlikte alınması önerilir. Metformin B12 emiliminde azalmaya ve böylece anemiye sebep olabilir(2, 3). Metforminin ince bağırsakta terminal ileumda kalsiyum bağımlı kanallarda membran işlevini olumsuz yönde etkileyerek vitamin B12 emilimini engellediği ve azalttığı varsayılmaktadır. Vitamin B12 emilimindeki azalma metformin tedavisinin başlangıcından 4 ay sonra ortaya çıkmaktadır (46).

Metforminin diyabet tanılı hastalarda kilo kaybı, hiperinsülineminin azalması, lipid profilinin düzelmesi gibi olumlu etkileri de mevcuttur. Metformin tedavisi sonucu total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserit seviyelerinde azalmalar tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolde hafif artışlar bildirilmiştir. Total kolesterol ve LDL üzerindeki etkinin, metforminin yüksek dozlarda alındığında meydana geldiği görülmüştür. Metforminin, tek başına kullanıldığında ve diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında benzer etkiler gösterdiği ortaya çıkmıştır. Metforminin total kolesterol ve LDL üzerinde, glukoz düzeyini azaltıcı özelliğinden ayrı olarak etki gösterdiği fikrini güçlendirmektedir(47).

Literatürde geçen bilgilerde metformin tedavisi sonrası HbA1c 'de yaklaşık %1 -2 arasında bir azalma meydana geldiği bilinmektedir(48).

3-Alfa-glukozidaz inhibitörleri

Bağırsaklardaki karbonhidrat emilimini intestinal kanalın fırçası kenarında bulunan alfa glikozidaz enzimi inhibe ederek gecikmesine sebep olur ve yemeklerden sonra hiperglisemi engeller. Acarboz hem tip 1 hem de tip 2 diyabetlilerde kullanılabilen bir ilaçtır. Gastrointestinal şikayetlerinin ortaya çıkması önemli yan etkilerindendir fakat hipoglisemi görülmez (49).

İnsülin tedavisi

İnsülin tedavisi, OAD ajanlar ve yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınamayan hiperglisemi durumları, travma, cerrahi, gebelik gibi nedenlerle kan şekeri regülasyonunun bozulduğu durumlar ve Tip 1 diyabetin temel tedavisinde tercih edilir. İnsülinin dokulardaki etki mekanizması şöyledir: Glukozun hücre içine alımını artırır, glikojen depolanmasını artırır, karaciğerden glukoz çıkışını azaltır, yağ ve proteinlerin yıkımını engeller. Normal bir insanda insülin salınımı bazal (orta

ve uzun süreli) ve prandiyal (kısa ve hızlı etkili) şeklindedir. Tedavide prandiyal insülin ihtiyacına yönelik olarak öğünlerde kısa etkili insülinler, günlük bazal insülin ihtiyacını karşılamak üzere de orta ve uzun etkili insülinler tercih edilir(50).

İnsülin çeşitleri

Bazal İnsülinler; açlık kan şekerini kontrol altına almaya çalışır. Hastanın günlük ihtiyacının hemen hemen %50'sini oluşturur.

- Orta Etkili (NPH) İnsulin
- Uzun Etkili (Analog) İnsulinler: İnsulin Glargine, İnsulin Detemir

Bolus İnsülinler; yemek sonrası glisemiye kontrol etmede tercih edilir. Her öğünde günlük insülin ihtiyacının yaklaşık %10-20'sini karşılar.

- Kısa Etkili (Regüler) İnsülin
- Hızlı Etkili (Analog) İnsülinler: İnsülin Aspart, İnsülin Lispro, İnsülin Glulisine
- Mikst tip İnsülinler;
 - Regüler + NPH İnsülin
 - Analog Karışım İnsülinler(51)

Tablo-6: İnsülinlerin etki süreleri(51)

İnsülin çeşidi	İnsülin adı	Etki başlangıcı	Etki piki	Etki süresi
Bazal insülinler	NPH İnsulin	3-4 st	5-7 st	13-16 st
	Detemir İnsulin	3-4 st	Yok	18-24 st
	Glargine (U100)	3-4 st	Yok	22-24 st
	Glargine (U300)	3-4 st	Yok	32-36 st
Bolus insülinler	Kısa Etkili İnsülin (Regüler Human İnsülin)	30- 60 dk	2-4 st	6-8 st
	Hızlı Etkili(Analog) İnsülinler Lispro İnsulin Aspart İnsulin Glulisine İnsulin	5-15 dk	1-2 st	3-4 st

2.2.ANEMİLER

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün anemi tanımı; hemoglobin düzeyinin 15 yaşın üzerindeki erkeklerde 13 g/dl altında, 15 yaşın üzerindeki ve gebe olmayan kadınlarda 12 g/dl'nin altında, gestasyonel dönemde ise 11 g/dl'nin altında olması durumudur (52). Erişkin insanlarda anemi görülme insidansı dünyada % 24,8, erkek cinsiyette % 12,7, kadın cinsiyette ise % 30,2 olduğu bildirilmiştir (53).

2.2.1.Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler eritrosit morfolojisi ve patofizyolojisine göre olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Rutin uygulamada daha çok morfolojik sınıflandırma kullanılır (54).

1-Morfolojik Sınıflandırma

Anemilerin morfolojik sınıflaması OEH (ortalama eritrosit hacmi = mean corpuscular volume - MCV)'ye göre yapılır. Normalde OEH 80 ile 100 fL düzeylerindedir. Makrositik anemi; OEH'nin 100 fL'nin üstünde olmasıdır (55).

Tablo-7: Anemilerin Ortalama Eritrosit Hacmine (MCV)'ye Göre Sınıflandırılması (55)

A. Mikrositik anemiler	B. Normositik anemiler	C. Makrositik anemiler
1-Demir eksikliği anemisi	1-Akut kanama anemisi	1-Megaloblastik anemiler
2-Kronik hastalık anemisi	2-Saf kırmızı hücre dizisi aplazisi	B12 vitamini eksikliği
3-Talasemi	3-Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar	Folik asit eksikliği
4-Kronik kurşun zehirlenmesi	4-Endokrin hastalıklar	Diğerleri
5-Sideroblastik anemiler	5-Böbrek yetmezliği	2-Nonmegaloblastik makrositik anemiler
6-Bakır eksikliği	6-Kronik hastalık anemisi	Akut kanama anemisi
	7-Protein malnutrisyonu	Hemolitik anemiler
	8-Lösemiler	Myelodisplastik sendromlar
		Aplastik anemiler
		Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar
		Alkolizm
		Hipotiroidizm
		Skorbüt

2. Patofizyolojik Sınıflandırmaya

Tablo-8: Anemilerin fizyopatolojisine göre sınıflandırılması(56)

Kan Kaybı	Eritrosit Yapımında Azalma	Eritrosit Yıkımında Artma
Belirgin kanamalar Travma Melena Hematemez Menometroraji	Hemoglobin sentezinde bozukluk Demir eksikliği anemisi Talasemiler Sideroblastik anemiler Kurşun zehirlenmesi	Intrakorpüsküler hemolitik anemiler Ekstrakorpüsküler hemolitik anemiler
Gizli kanamalar Yavaş kanayan ülser Malignansiler	DNA sentezinde bozukluk B12 vitamini eksikliği Folik asit eksikliği	
İndüklenmiş kanamalar Aşırı tanısal tetkikler Hemodiyaliz Aşırı kan donasyonu Cerrahi müdahaleler	Pluripotent kök hücrede bozukluk Aplastik anemi Lösemi ve myelodisplastik sendromların anemisi Eritroid kök hücrede bozukluk Saf kırmızı dizi aplazisi Kronik böbrek yetmezliği anemisi Endokrin hastalıklarda görülen anemiler Konjenital diseritropoetik anemiler Eritropoetik regülasyonda bozukluk Hemoglobinopatiler Bilinmeyen ya da multipl mekanizmalar Kronik hastalıklar anemisi Kemik iliği infiltrasyonu Nutrisyonel anemiler (Demir, B12 vit ve folat dışında)	

2.2.2. Anemide Klinik Semptom ve Fizik Muayene

Anemili bir insandaki semptom ve bulgular daha çok aneminin kendisine ve bunun yanında anemi sebebi olan duruma nedenlidir. Masif hemorajiler ve akut hemoliz sonrası aniden gelişen anemilerde semptom ve bulgular daha ağır görülür. Fakat daha yavaş meydana gelen anemilerdeyse vücut düşük hemoglobin seviyelerine uyum gösterebildiğinden yetmezlik semptom ve bulguları daha hafif seyreder. İleri yaştaki hastalarda kardiyovasküler ve serebral belirtiler gençlere göre daha ciddi klinik bulgu verir. Halsizlik, çabuk yorulma ve kas güçsüzlüğü anemili kişilerde en sık olan ve en erken meydana gelen belirtilerdir(54).

Çarpıntı ve efor sırasında meydana gelen solunum sıkıntısı, en sık olan kardiyovasküler semptomlardır. Ciddi anemili hastalarda ve ek olarak kalp yetmezliği olan hastalarda istirahatte bile dispne olabilir(54).

Ağır anemisi olan kişilerde ve özellikle yaşlı hastalarda santral sinir sistemine ait şikayetler ön plandadır. Baş ağrısı, vertigo, ortostatik baş dönmesi, huzursuzluk, kulaklarda uğultu ve çınlama, gözlerde kararma, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, uyuklama hali nadir olarak bilinç bozukluğu gibi semptomlar görülebilir(54).

Gastrointestinal sistem ile ilgili en sık görülen şikayetlerin başında iştahsızlık gelir. Bunun yanında mide bulantısı, dispeptik şikayetler, ishal veya kabızlık da olabilir(54).

Anemili kişilerde ön plana çıkan ve en spesifik fizik bulgusu ciltte görülen solukluktur. Solukluk deride, avuç içlerinde, tırnak yataklarında, konjunktivalarda, dudaklarda ve ağız mukozasında görülür. Cilt rengini kandaki Hb konsantrasyonundan başka etkileyen sebeplerde mevcuttur. Bundan dolayı solukluğun değerlendirilmesinde yalnızca cilt rengiyle kalmayıp daha önce vurgulanan bölgelerde de solukluğa bakılması gerekmektedir(54).

2.2.3. Anemide laboratuvar testleri

Tablo-9: Anemili hastaya tanısal yaklaşımda laboratuvar incelemeleri(57)

Rutin incelemeler ☐ Tam kan sayımı: lökosit, trombosit ve eritrosit sayıları, Hb, Htc, MCV, MCHC, RDW ☐ Periferik yayma ☐ Retikülosit sayımı
Hemoliz doğrulama testleri ☐ Serum haptoglobin, bilirubin, LDH, plazma Hemoglobini
Ayırıcı-gruplayıcı incelemeler ☐ Demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin (demir eksikliği, kronik hastalık anemisi) ☐ - Hemoglobin elektroforezi (talassemi, orak hücre sendromları, anormal hemoglobinler) ☐ Renal, hepatik biyokimyasal paneller (kronik böbrek/karaciğer hastalığı) ☐ Hormon profilleri (hipo / hipertiroidi, hipofizer / sümrenal yetersizlik, hipoparatiroidi) ☐ B12 vitamini, folat düzeyleri (B12 / folik asit eksikliği durumları) ☐ Coombs testleri (otoimmün hemolitik anemiler) ☐ Kemik iliği aspirasyonu + biyopsisi (infiltrasyon, metastaz, fibrozis, aplazi)
Hemolitik durumlar için özel incelemeler ☐ Enzim düzeyleri (glüköz 6-fosfat dehidrojenaz, pirüvat kinaz eksiklikleri) ☐ Osmotik fragilite testi (herediter sferositoz) ☐ OrakÇıma testi (orak hücre sendromları) ☐ Sükroz lizis, asit Ham testleri, hemosiderinüri (paroksizmal nokturnal hemoglobinüri) ☐ Koagülasyon profili (yaygın damar içi pıhtılaşması durumları) ☐ Lipid profili (spur-mahmuz- hücreli anemi) ☐ Ekokardiyografi (protez kapak, endokardit)
Tarayıcı incelemeler ☐ Görüntüleme tetkikleri: Direkt/kontrastlı filmler, US, BT, MR, sintigrafi, anjiografi ☐ Mikroskopik kanama arama: idrarda, dışkıda, balgamda



Konvansiyonel Yöntemler

a.Hemoglobin ve Hematokrit: Hemoglobin (Hb), oksihemoglobin, karboksihemoglobin, methemoglobin şeklindedir. Bütün bu hemoglobinler stabil Hb derivesi olan syanmethemoglobin şekline dönüştürülmesi ve fotometrede 540 nm’de absorbansın okunması ile tayin edilir. Hb tayin hatası dilüsyondan veya renk yoğunluğu ölçümünden kaynaklanabileceği gibi yüksek konsantrasyonda paraprotein ve lipid varlığı, periferde normoblastların varlığı Hb değerinin yüksek okunmasına neden olur (58).

Hematokrit ise, alınan kan numuneinde eritrositlerin kapladığı toplam hacmin örnek hacminin bütününe oranıdır. Manuel kan sayımı yöntemleri arasında hata payı

en az olan tetkik kapiller tüplerle hematokrit tayinidir. Otomatik kan sayım cihazları ise hematokrit değerini doğrudan ölçümle değil MCV ve eritrosit sayımından faydalanarak hesaplarlar (58).

b.Eritrosit Sayımı: Manuel yapılan sayımda hata payı çok yüksek olduğundan otomatize yöntemlerle saymak gerekebilir. Ciddi lökositoz varlığında sayımda hata meydana gelebilir(58).

c.Ortalama Eritrosit Hacmi (OEH) (Mean Corpuscular Volume-MCV): Direk olarak empedans veya ışık saçılması yöntemiyle ölçülmektedir. Eritrositlerin ortalama hacimleri femtalitre (fl) olarak gösterilir. Normal eritrositlerin hacimleri 80-100 fl'dir. 80 fl altındaki eritrositler mikrositik, 100 fl üzerindeki değerlerde ise makrositik olarak kabul edilir. Anemilerin sınıflamasında en faydalı olan ve en sık kullanılan parametre budur. Anemi ve MCV düşüklüğünde hipokrom ve mikrositer anemiler düşünülür. Bunlardan da en sık olarak demir eksikliği, talasemiler, kronik hastalık anemileri akla gelir. Anemi ve MCV yüksekliğinde megaloblastik anemiler ve miyelodisplastik sendromlar düşünülmelidir (59).

d.Ortalama Eritrosit Hemoglobini(OEHb)(Mean Corpuscular Hemoglobin MCH): Eritrosit içindeki ortalama Hb miktarını gösterir. Normal değeri 30-34 pikogramdır (pg) (60). Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) eritrositlerin ortalama hemoglobini gösterir. Anemi sınıflamasında MCV ile benzerlik gösterir. Mikrositik anemilerde hacmi küçük olan eritrositlerin içerdiği hemoglobin az olduğundan MCH de düşük saptanır(59).

e.Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (OEHK :Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC): Eritrosit içindeki hemoglobinin yüzde olarak ifadesidir. Erişkinlerdeki normal değeri % 30-36 arasında seyreder. Kan sayımı aletinin sağlıklı çalışıp çalışmadığını kontrol etmeye yarayan bir parametredir. Herediter sferositozda MCHC yüksek görülür(60).

f.Eritrosit Hacimleri Dağılım Genişliği (RDW (Red Cell Distribution Width): Otomatik sayım cihazları MCV, MCH, MCHC yanısıra RDW adı verilen bir eritrosit hacmi dağılım indeksi verirler. Bu değer eritrosit dağılım eğrisinin genişliğinin MCV değerine bölünmesi ile elde edilen bir orandır. Normal RDW % 13 ± 1 '' dir. Bu değer temelde anizotrozun cebirsel olarak ifade edilmiş halidir. RDW değerinde bir artış bir hücre topluluğunu düşündürür. Bu bir oran olduğundan eğrinin genişliği ya da

MCV“ deki değişiklikler sonucu etkilerler. Mikrositoz durumunda bu değer yükselirken, makrositoz durumunda ise bu değer düşecektir (61).

g.Retikülosit Sayımı: Otomatik aygıtlarla veya metilen mavisiyle yapılan ölçümlerde normal retikülosit sayısı % 1“dir (%0.6-2.0). Retikülosit sayısı kemik iliğindeki eritropoetik aktivite hakkında fikir verir. Anemiye sekonder cevap olarak böbrek ve kemik iliği işlevleri normal olan hastalarda retikülosit sayısı birkaç kat artış gösterir. Eritropoetin salınımının artması çok sayıda olgunlaşmamış kemik iliği retikülositinin dolaşıma salınmasına neden olur. Çoğu laboratuarda retikülosit yüzdesi otomatik olarak hesaplanmaktadır (61).

2.2.4.VİTAMİN B12 EKSİKLİğİ VE ANEMİSİ

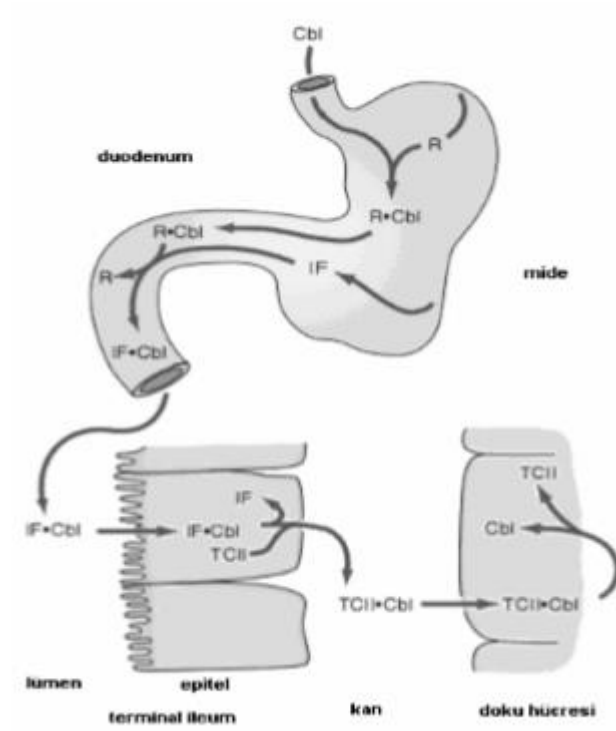
2.2.4.1.Vitamin B12’nin Genel Özellikleri

İlk olarak 1948 yılında tanımlanan ve devamında pernisiyöz aneminin tedavisinde etkin olduğu saptanan vitamin B12 diğer adıyla kobalamin olarak da bilinir. B vitaminlerinden en son bulunan Vitamin B12’dir. İlk kez 1948 yılında Dr. E. Lester Smith karaciğer dokusundan izole etmiştir (62). Kobalamin molekülü, kobalt-bağlı aksial ligandların farklılığına göre adlandırılmıştır; bu ligandlar, 5-deoksiadenozin (deoksiadenozilkobalamin), metil (metilkobalamin), siyanid (siyanokobalamin), hidroksil (hidroksikobalamin), H₂O (akuakobalamin) şeklinde isimlendirilir. Serumda çoğunlukta metilkobalamin, sitozolde ise deoksiadenozilkobalamin mevcuttur (63).

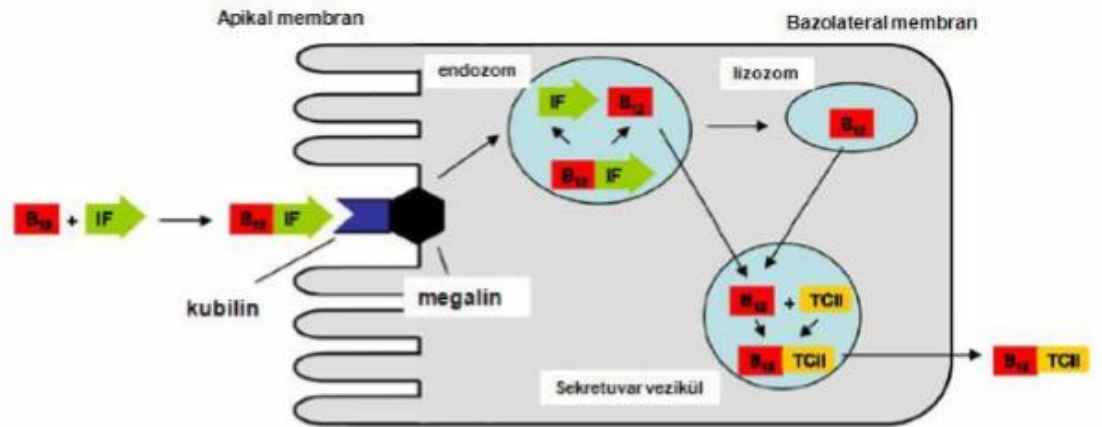
2.2.4.2.Vitamin B12’nin Emilimi ve Metabolizması

Proteine bağlı olmayan kobalamin (Cbl) sublingual bölgede emilmektedir. Gıdaların içindeki protein bağlı kobalaminler ise mideye geldiğinde gastrik asit, pepsin ve proteazlar gibi enzimler yardımıyla serbestleşir. Mide ve tükürük sekresyonunda mevcut R-bağlayıcı protein bu serbest kobalamini ve analoglarını bağlar. Kobalamin-R-bağlayıcı protein kompleksi doudenuma vardığında, doudenumun alkali ortamında pankreatik enzimler (özellikle tripsin) yardımıyla R-bağlayıcı protein parçalanmakta ve serbestleşen kobalamin (aktif kobalamin) gastrik glikoprotein olan intrinsek faktör (IF)’e bağlanmaktadır. Vitamin B12-IF kompleksi terminal ileumda mukozal hücrelerin mikrovillüs membranlarının üzerindeki spesifik IF–vitamin B12 reseptörlerine (kubilin) bağlanmaktadır. Vitamin B12-IF kompleksi

endositoz ile hücre içine alınmakta, kobalamin bazal membrandan portal kan dolaşımına geçmekte ve transkobalamin-II (TCII) proteinine bağlanmaktadır (64, 65).



Şekil-1: Vitamin B12'nin emilimi (66)



Şekil-2: Vitamin B12'nin ince barsaktan emilim mekanizması(67)

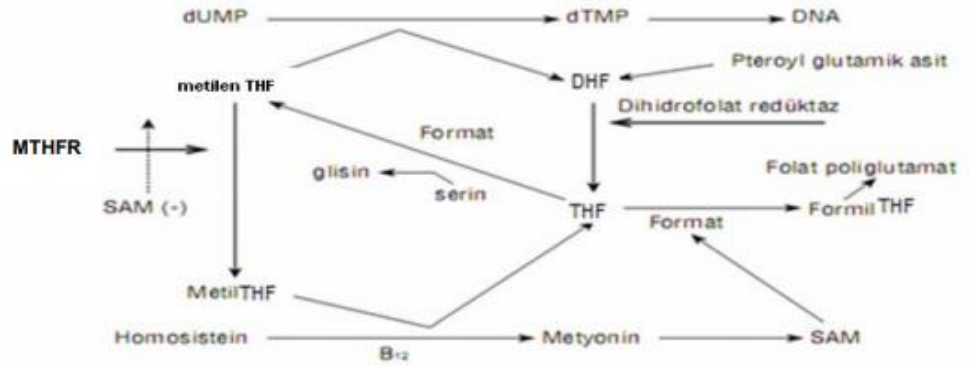
IF: İntrensek faktör, TCII: Transkobalamin II.

Diğer bir taşıyıcı protein ise TC-II'ye benzeyen TC-III'tür. Plazmadaki fazla vitamin B12, TC-III tarafından bağlanır. TC-III, vitamin B12'nin enterohepatik dolaşımını gerçekleştirir. Karaciğer tarafından alınan vitamin B12-TC-III kompleksi safraya atılır. Kompleks duodenuma ulaşınca TC-III proteazlar ile parçalanır ve kobalamin serbest hale geçer intrensek faktör ile birleşir, ileumdan % 75'i reabsorbe edilir. Kalın barsakta sentez edilen vitamin B12 ve geri emilimi olmayan % 25'lik bölümün büyük bir miktarı gaita ile ve çok az bir kısmı da idrar ile vucüddan atılır (68).

2.2.4.3.Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri

Plazmadaki vitamin B12 normal veya yüksek olmasına rağmen bazen eksiklik bulguları ortaya çıkabilir; TC-I ve TC-II düzeyini arttıran myeloproliferatif hastalıklar, lenfoma, karaciğer hastalığı, otoimmün hastalıklarda vitamin B12'nin hücreler için faydası olmayan bu proteinlere bağlı fraksiyonu artar. Plazmadaki vitamin B12'nin düzeyinin düşük ölçülmesine rağmen eksikliğinin olmadığı durumlar ise fazla miktarda C vitamini alınması, folik asit eksikliği ve multiple myelomadır (68). Folat eksikliği olması sonucunda megaloblastik hematopoez meydana gelir. Kobalamin eksikliğinde normal veya yüksek serum folat düzeylerine rağmen, konjuge olan formun konjuge olmayana göre doku içinde belirgin olarak

düşük olması folat tuzak hipotezi ile açıklanabilir. Bu, kobalamin eksikliği olan hastalarda yüksek doz folatın kısmi hematolojik remisyon oluşturmaya da açıklık getirebilir(69).



Şekil-3: B12 vitamini ve folik asitin birlikte rol oynadıkları metabolik reaksiyonlar(69)

Tablo-10: Vitamin B12 eksikliğinin nedenleri (70)

Yetersiz Alım		
Malabsorbsiyon	Gastrik nedenler	- Pernisiyöz anemi - Gastrik cerrahi - Kostik madde hasarı -Disfonksiyonel intrinsik faktör
	İntestinal nedenler	-Bakterilerin Aşırı Kolonizasyonu -İleumu etkileyen hastalıklar - Diphylobothrium Latum - İlaç (metformin,kolşisin, neomisin, etanol, omeprazol) - Zollinger-Ellison Sendrom -Immerslund-Grasbeck Sendromu
Diğer nedenler	-Pankreas Hastalıkları - Hemodiyaliz -AİDS -Nitröz Oksit	

Pernisiyöz Anemi: Paryetal hücrelerin otoimmün hasarı ve gastrik mukozanın atrofisine sekonder olarak gelişen intrensek faktörün yokluğu ile karakterizedir. Vitamin B12 eksikliğinin sık görülen nedenlerindendir. Yaş ilerledikçe doğru orantılı olarak sıklığı artar ve tepe noktaya 60 yaş civarlarında ulaşır (71).

Gastrik cerrahi: Total gastrektomi sonrası veya korozi ajanların mukozayı tahrip etmesi gibi Mmide mukozasının ciddi hasar aldığı olaylarda intrensek faktör salgısı bozulur ve bu da vitamin B12 emilimini azaltacağı için vitamin B12 eksikliği görülebilir. Kısmi gastrektomi yapılanlarda gelişen vitamin B12 eksikliğinin nedeni tam anlamıyla bilinmemektedir; ince barsaklardaki aşırı bakteri çoğalması, vitamin B12'nin besinlerden pepsin ve mide asiti vasıtası ile ayrıştırılmasındaki bozukluk sonucu ortaya çıkabileceği düşünölmektedir (71).

İlaçlar: H2 reseptör blokerleri ve PPI'ler, metformin, aspirin, kolestramin ve kolşisin gibi ilaçlar çeşitli mekanizmalarla vitamin B12 eksikliği yapabilmektedir (71).

Metformin B12 emiliminde azalmaya ve böylece anemiye sebep olabilir(2, 3). Metforminin ince bağırsakta terminal ileumda kalsiyum bağımlı kanallarda membran işlevini olumsuz yönde etkileyerek vitamin B12 emilimini engellediği ve azalttığı varsayılmaktadır. Vitamin B12 emilimindeki azalma metformin tedavisinin başlangıcından 4 ay sonra ortaya çıkmaktadır (46).

Bakteriyel aşırı çoğalma ve parazitozlar: Psödoobstrüksiyona yol açan diabetes mellitus, skleroderma, amiloidoz ve anatomik anormalliklere (striktürler, divertiküller, anastomozlar, ‘kör lup’) bağlı intestinal staz ve vitamin B12 eksikliği meydana gelebilir. İnce barsakta bakterilerin fazla miktarda çoğalması, vitamin B12’yi tüketirler. Balık tenyası olan *Diphyllobothrium latum* ise vitamin B12 ile rekabet ederek B12 eksikliğine yol açar(71).

2.2.4.4.Vitamin B12 Eksiklik Bulguları

Hematolojik bulgular: Vitamin B12 eksikliğinde makrositer anemi, izole trombositopeni, nötropeni ve daha ciddi vakalarda pansitopeni görülür. Anemiye bağlı solukluk, halsizlik, çabuk yorulma, kardiyomegali ve kalp yetmezliği bulguları, sistolik üfürüm, hepatomegali olabilmektedir. DNA sentezinin bozulması megaloblastik anemiyle sonucunu doğurmaktadır. Aneminin patofizyolojik nedeni, vitamin B12 ve fonksiyonel folat eksikliğinin sebep olduğu pürin ve timidin biyosentezindeki bloka bağlı olarak, DNA yapımında bozukluk olmasıdır(72, 73).

Gastrointestinal bulgular: Hastaların bazılarında iştah kaybı, bulantı, kusma, kabızlık, diyare, sarılık, glossitis, aftöz stomatit ve ağızda pamukçuk gibi gastrointestinal bulgular görülebilmektedir (74). GİS’in yenilenme hızı yüksektir, vitamin B12 eksikliğinde gastrointestinal epitelyal hücrelerde yenilenmede sorunlar yaşanabilmektedir (75).

Nörolojik bulgular: Nörolojik semptom ve bulguların esas nedeni sinir hücrelerindeki ilerleyici demiyelinizasyon olmasıdır. Vitamin B12 eksikliğinde parestezi, periferik nöropati, spinal kordun kombine dejenerasyonu, optik nörit, üriner veya fekal inkontinans, hafıza bozuklukları gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir. Bazı psikiyatrik belirtiler görülebilmektedir bunlar, depresyon, demans, huzursuzluk ve psikozdur (76).

Kardiyovasküler bulgular: Vitamin B12 eksikliği koroner ateroskleroz için ciddi bir risk faktörü oluşturmaktadır (77).Tablo.11

Tablo-11: Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Majör Klinik Belirtiler (78)

Vitamin B12 eksikliğinin majör klinik belirtileri.	
Sistem.	Bulgular.
Hematolojik	Makrositoz, nötrofil hipersegmentasyonu, Megaloblastik anemi, medüller megaloblastozis İzole trombositopeni, nötropeni, pansitopeni Hemolitik anemi, trombotik mikroanjyopati
Nöropsikiyatrik	Spinal kordun kombine dejenerasyonu Polinöropati, ataksi, Babinski fenomeni Kranial sinirleri etkileyen serebellar sendromlar; Optik nörit, optik atrofi, üriner veya fekal inkontinans. Demans, inme ve ateroskleroz gibi ileri foksiyonlardaki değişiklikler (hiperhomosisteinemi). Parkinson sendromları, depresyon.
Sindirim sistemi.	Hunter glossiti, sarılık, laktat dehidrogenaz ve indirekt bilurubin yüksekliği. Dirençli veya rekürren mukokutanöz ülserler. Karın ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma, diyare ve barsak fonksiyonlarında değişiklikler.
Kardiyovasküler	Anjina, venöz tromboembolizm.
Jinekolojik	Vaginal mukoza atrofisi, vaginal ve üriner infeksiyonlar. Hipofertilite ve tekrarlayan düşükler.

2.2.4.5.Vitamin B12 Eksikliğinde Tanı

Vitamin B12 eksikliği, serum vitamin B12 düzeyinin 200 pg/ml'ın altında olması durumu olarak tanımlanmaktadır. Bunun yanında, serum vitamin B12 düzeyinin düşük olmaması eksiklik olmadığı anlamına gelmemektedir (79). Periferik kan yaymasında oval makrositler ve nötrofiller hipersegmente şekilde görülebilir. Nötrofillerde hipersegmentasyon; 100 nötrofil içinde nukleus lobulasyonu en az bir adet 6 segmentli, veya en az 5 adet 5 segmentli nötrofil bulunmasıdır. Beraber eşlik edebilecek demir eksikliği ve talasemi taşıyıcılığı gibi durumlarda bu durum

maskelenebileceğinden, makrositoz duyarlı ve spesifik değildir. Eksiklikten şüphelenildiğinde plazma ve idrar metilmalonik asit ve plazma homosistein düzeylerine de bakılması tanı koymada yardımcı olabilir (79, 80).

2.2.4.6.Vitamin B12 Eksikliğinde Tedavi

Tedaviye başlama kriterleri :

a) Serum B12 vitamin düzeyleri 200 pg/ml'nin altında olan hastalar.

b) Serum B12 vitamin düzeyleri 200 pg/ml'den yüksek ama 400 pg/ml'den düşük ve ek olarak yüksek metilmalonik asit ve/veya homosistein düzeyine sahip vakalar.

Altta yatan hastalığın özgün tedavisinin yapılması dışında kobalamin eksikliğinin gerçek tedavisi yerine koyma tedavisidir. Sorun çoğu zaman malabsorbsiyon olduğundan hastalara genellikle siyanokobalamin formunda intramuskuler parenteral tedavi veya oral tedavi tercih edilir (81).

3. MATERYAL –METOD

Bu çalışmada 01 Mayıs 2016 ile 01 Mayıs 2019 tarihleri arasında (3 yıllık süre içinde) Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran diyabetis mellitus tanılı hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar oral antidiyabetik olarak metformin kullananlar ve subkutan insülin kullananlar olarak gruplandırıldı. Sonrasında metformin ve subkutan insülinin kronik kullanımda hastaların hemogram parametrelerini nasıl etkilediği, vitamin B12 düzeyine etkisi, HbA1c düzeyin etkisi ve trigliserit ve ldl düzeyi üzerindeki etkisi karşılaştırıldı.

Metformin kullanan 100 hasta ile subkutan insülin kullanan hasta 100 hasta çalışmaya alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapıldı. Sürekli değişkenlere ait veriler Ortalama±Standart Sapma şeklinde; kategorik veriler ise n(%) şeklinde gösterildi. Gruplara göre nicel değerlerin farklılıkları Bağımsız Örneklem T Testi; nitel değerlerin farklılıkları ise Ki-Kare Testi ile incelendi. P değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanıldı. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

4. BULGULAR

01 Mayıs 2016 ile 01 Mayıs 2019 tarihleri 235 İnsulin kullanan hasta ve 198 metformin kullanan hasta takibe alınmış. Çalışmamıza 100 metformin kullanan 100 insülin kullanan hasta alındı. 77 kadar hasta takiplere gelmediği için, 102 kadar hastanın takiplerinde vitamin b12 bakılmadığı için, 54 hasta ise kolesterol takibi olmadığı için çıkarıldı.

Tüm hastalarımızın yaş ortalaması $58,1 \pm 11,7$ bulundu. Çalışma grubundaki 200 hastanın 64'ü erkek, 134'ü kadın idi.

Hastalar cinsiyete göre gruplandırıldığında metformin kullananların %27'i erkek, %73'ü kadın olarak belirlendi. İnsülin kullanan hastaların ise %37'si erkek, %63'ü kadın olarak belirlendi. Erkek hastaların 27(%42,2)'si metformin, 37(%57,8)'si insülin kullanmakta idi. Kadın hastaların ise 73(%53,7)'si metformin, 63(%46,3)'ü insülin kullanmakta idi (tablo-12). Cinsiyete göre ilaç kullanımı arasında anlamlı bir farklılık çıkmamıştır.(p:0,130).

Tablo-12: Nitel Değerlerin Gruplara Göre Dağılımı (n=200)

		Tedavi		P
		Metformin (n=100)	İnsülin (n=100)	
Cinsiyet	Erkek	27(42,2)	37(57,8)	0,130
	Kadın	73(53,7)	63(46,3)	

p: Ki-Kare Testi

Çalışmaya aldığımız 200 hastanın ilaç kullanımının yaşa ortalamasına göre karşılaştırılmasında metformin kullananların yaş ortalaması $58,92 \pm 11,33$, insülin kullananların yaş ortalaması ise $57,45 \pm 12,17$ saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,378). (tablo-13).

Çalışma grubunun ilaç kullanım çeşidine göre hemogram parametreleri karşılaştırıldığında metformin kullanan hastaların Hb düzeyi $13,21 \pm 1,64$, insülin kullananların Hb düzeyi $13,51 \pm 1,66$ olarak saptandı. istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi(p: 0,203). Metformin kullanan hastaların MCV düzeyi $81,49 \pm 6,40$ iken, insülin kullanan hastaların MCV düzeyi $80,89 \pm 6,41$ saptandı. istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi(p: 0,509).(tablo-13).

Metformin kullanan hastaların HTC düzeyi $38,90 \pm 4,15$ iken, insülin kullanan hastaların HTC düzeyi $39,32 \pm 4,26$ saptandı. istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi(p: 0,475). Son olarak RDW değeri karşılaştırıldığında Metformin kullanan hastaların RDW düzeyi $13,75 \pm 1,74$ iken, insülin kullanan hastaların RDW düzeyi $13,30 \pm 1,53$ saptandı. istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi(p: 0,054).(Tablo-13).

Tablo -13: İlaç kullanım çeşidine göre grupların yaş ve hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi		p
	Metformin (n=100)	İnsülin (n=100)	
Yaş	$58,92 \pm 11,33$	$57,45 \pm 12,17$	0,378
Mcv	$81,49 \pm 6,40$	$80,89 \pm 6,41$	0,509
Rdw	$13,75 \pm 1,74$	$13,30 \pm 1,53$	0,054
Hct	$38,90 \pm 4,15$	$39,32 \pm 4,26$	0,475
Hb	$13,21 \pm 1,64$	$13,51 \pm 1,66$	0,203

P:Bağımsız Örneklem T Testi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı

Çalışmamızın ana hedeflerinden biri olan metformin ve insülin kullanan hastaların vitamin B12 düzeyi karşılaştırılmasına bakıldığında, metformin kullanan grubun vitamin B12 düzeyi $318,86 \pm 90,89$ olarak saptandı. insülin kullanan grubun vitamin B12 düzeyi ise $426,57 \pm 155,73$ olarak saptandı. Metformin kullanan hastalarda vitamin B12 düzeyinin daha düşük olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p: <0,001^*$). (tablo-14).

Metformin kullanan hasta grubunda HbA1c düzeyi $7,55 \pm 2,16$ saptandı. insülin kullananlarda ise bu düzey $9,92 \pm 1,86$ olarak saptandı. istatistikel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p: : <0,001$). (tablo-14).

Tablo -14: Metformin ve insülin kullanan hastalarda vitamin b12 ve hba1c düzeyinin karşılaştırılması

	Tedavi		p
	Metformin (n=100)	İnsülin (n=100)	
B12	$318,86 \pm 90,89$	$426,57 \pm 155,73$	<0,001*
Hba1c	$7,55 \pm 2,16$	$9,92 \pm 1,86$	<0,001*

P:Bağımsız Örneklem T Testi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı

Metformin ve insülinin kolesterol üzerine etkisi karşılaştırıldığında, metformin kullanan grubun trigliserit düzeyi $164,48 \pm 108,72$ olarak saptandı. insülin kullanan hastaların trigliserit düzeyi ise $198,73 \pm 170,58$ olarak hesaplandı. Sayısal olarak metformin kullananlar grubunda farklı olarak daha düşük bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p: 0,092$). Hastaların LDL düzeyi karşılaştırıldığında ise metformin kullanan grupta $131,06 \pm 32,80$ olarak saptandı.

insülin kullanan grupta ise $133,44 \pm 40,17$ olarak saptandı. istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p: 0,647).(tablo-15).

Tablo-15:Metformin ve insülin kullanan hastalarda TG ve LDL düzeyi karşılaştırılması

	Tedavi		p
	Metformin (n=100)	İnsülin (n=100)	
Trigliserit	$164,48 \pm 108,72$	$198,73 \pm 170,58$	0,092
LDL	$131,06 \pm 32,80$	$133,44 \pm 40,17$	0,647

P:Bağımsız Örneklem T Testi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı

5.TARTIŞMA

Diabetes mellitus (DM) pankreastan insülin hormonunun salınımında, insülinin etkisinde veya her ikisinde birden meydana gelen bir yetersizlik sonucunda oluşan hiperglisemi atakları ile karakterize ilerleyici metabolik ve kronik bir hastalık grubudur (1). Son yayımlanan TURDEP-II çalışmasında Türkiye’de 20 yaş ve üzerinde 26.499 kişi çalışmaya alınmış ve tip 2 diyabet prevelansının önceki yıllara göre ciddi düzeyde arttığı ve %13.7’ye ulaştığı görülmüştür (10). Türkiye’de 2004 yılındaki çalışmaya göre ölümlerin erkek cinsiyette %1.61, kadınlarda ise %2.94 diyabet nedenli olduğu görülmüştür (11).

Çalışma grubundaki 200 hastanın 64’ü erkek, 134’ü kadın idi. Gelişmekte olan ülkelerde diyabetis mellitusun kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bildirilmektedir. DM’un 40 yaş ve üzeri insanlarda daha sık saptandığı bildirilmektedir. Literatür bilgisi ile çalışmamızın bulguları benzerlik göstermektedir (82).

Metforminin diyabet tanılı hastalarda kilo kaybı, hiperinsülineminin azalması, lipid profilinin düzelmesi gibi olumlu etkileri de mevcuttur. Metformin tedavisi sonucu total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserit seviyelerinde azalmalar tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolde hafif artışlar bildirilmiştir. Total kolesterol ve LDL üzerindeki etkinin, ilacın yüksek dozlarda alındığında meydana geldiği görülmüştür. Metforminin, tek başına kullanıldığında ve diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında benzer etkiler gösterdiği ortaya çıkmıştır. Metforminin total kolesterol ve LDL üzerinde, glukoz düzeyini azaltıcı özelliğinden ayrı olarak etki gösterdiği fikrini güçlendirmektedir (47).

Bizim çalışmamızda Metformin ve insülinin kolesterol üzerine etkisi karşılaştırıldığında, sayısal olarak metformin kullananlar grubunda farklı olarak daha düşük bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızda insülin veya metformin kullanan hastalarda lipid düzeylerinde farklılık izlenmemesi, Strowig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumluydu (83).

Bunun sebebi metforminin lipid metabolizması üzerine etkisinin çok fazla olmamasına bağlı olabilir. Başka bir çalışmada ise insülin tedavisi altındaki, tip 2 diyabetik hastalara bir yıl metformin tedavisi uygulanmasının lipid parametrelerini etkilemediği gösterilmiştir (84). Bu çalışmalara karşın Wulffele'ın yaptığı çalışmada ise glisemik kontrolden bağımsız olarak insülin ve metformin tedavisi, total ve LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir(85) Neelima'nın yaptığı çalışmada ise metformin tedavisi alan hastaların trigliserid düzeyinde % 10'luk bir azalma görülmüşken, LDLkolesterol düzeyleri etkilenmemiştir,(86).

Gastrointestinal sistem (GIS) yan etkilerini azaltmak için metforminin yemekle birlikte alınması önerilir. Metformin B12 emiliminde azalmaya ve böylece anemiye sebep olabilir(2, 3). Metforminin ince bağırsakta terminal ileumda kalsiyum bağımlı kanallarda membran işlevini olumsuz yönde etkileyerek vitamin B12 emilimini engellediği ve azalttığı varsayılmaktadır. Vitamin B12 emilimindeki azalma metformin tedavisinin başlangıcından 4 ay sonra ortaya çıkmaktadır (46). Yapılan bazı çalışmalarda metformin kullanımının hastaların vitamin B12 düzeylerinde %14 ile %30 arasında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (87, 88). Metformin alım süresi ve alınan doz ile vitamin B12 eksikliği arasındaki ilişkiyi inceleyen Çin'de yapılan araştırmada anlamlı sonuçlar bulunmuş(89). Wulffele ve arkadaşlarının Tip 2 DM tanılı insanları kullandığı randomize, plasebo kontrollü bir araştırmada, dört ay gibi kısa bir sürede bile metformin kullanımının vitamin B12 düzeylerinde anlamlı bir düşüş oluşturduğunu göstermişler (90).

Lin ve arkadaşlarının altı yıl boyunca metformin kullanan bir diyabetlide gelişen derin ven trombozunun nedenini, hiperhomosisteinemi ve vitamin B12 eksikliği olduğunu vurgulamışlar. Bu hastada, metformin tedavisine ara verilip vitamin B12 tedavisi verildikten sonra ikinci yılda, vitamin B12 seviyeleri normal seviyelerde olduğu tespit edilmiş(91). Bell, 69 yaşında metformin tedavisi alan iyi kontrollü tip 2 DM tanılı bir kişide, vitamin B12 eksikliği sonucu meydana gelen periferik nöropatiyi tedavi etmesine rağmen iyileşme göstermediğini vurgulamıştır(92). Tomkin ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada uzun süre metformin tedavisi verilen 71 tane DM'linin 4'ünde (%5,63) vitamin B12 eksikliği olduğu gösterilmiş(93). Filioussi ve arkadaşları ise metformin tedavisi alan 600 DM'linin hemen hemen 11 yıl takibini yapmış ve 54 hastada (%9) vitamin B12 eksikliği ve

bunun sonucunda gelişen megaloblastik anemi görüldüğünü tespit etmişler(94). Bizim yaptığımız çalışmada da metformin kullanan hastalarda insülin kullanan hastalara göre vitamin B12 düzeyleri anlamlı derecede daha düşük bulundu.

Literatürde geçen bilgilerde metformin tedavisi sonrası HbA1c 'de yaklaşık %1-2 arasında bir azalma meydana geldiği bilinmektedir. Sherifali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bu sonuç elde edilmiş (48). Shikata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HbA1c'de %0,5 ve üzerindeki azalmayı metforminin cevap kriteri olarak kabul etmişler (95). Diyabet tedavisine cevabın incelenmesinde HbA1c ve açlık glukoz düzeyi değerleri en önemli parametrelerdir. Amerika'da metformin kullanım onayı için yapılmış tescil çalışmalarında, 29 haftalık metformin tedavisi ile HbA1c de ortalama % 1,8, açlık glukoz düzeyinde ise 58mg/dl düşüş gözlenmiştir. Metforminin glukoz düşürücü etkisi, HbA1c ve AKŞ değerleri yüksek olanlarda en fazla, HbA1c ve AKŞ değerleri düşük kişilerde en az olarak bulunmuştur (96). Bizim yaptığımız çalışmada da yapılan çalışmaların sonuçlarına paralel olarak metformin kullananlarda HbA1c düzeyinin insülin tedavisi alanlara göre anlamlı derece farklı olduğu saptandı.

Diyabet son dönem böbrek hastalığının en sık nedenidir ve renal kaynaklı aneminin en sık nedenidir. Bunun yanında başka nedenlerden dolayı renal hasarı olan insanlarla karşılaştırıldığında diyabetlilerde anemi daha çok görülür ve daha önce ortaya çıkmaktadır(31). Anemi diyabetin kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde görülebilen diyabetik nefropatinin önemli ve sık komplikasyonudur ve aynı renal fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında diyabetli hastalarda non-diyabetik böbrek hastalarına göre daha kötü klinik göstermektedir (32). Renal interstisyum hasarı, sistemik inflamasyon, eritropoetin salınımının baskılanması, eritropoetin salınımında azalma ve böbreğin sempatik efferent denervasyonuna neden olan ciddi sempatik otonom nöropati diyabetlilerde aneminin erken başlangıcının faktörleri olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında bir renal hasar meydana gelmeden önce normokrom, normositer bir aneminin meydana gelebileceği bildirilmiştir (97). Bizim yaptığımız çalışmada insülin ve metformin kullanan hastaların Hb, MCV, RDW, HTC değerleri arasında anlamlı bir farklılık çıkmamıştır. İki grubunda diyabet tanılı olması ya da hasta sayımızın kısıtlı olmasından dolayı böyle bir sonuç çıkmış olabilir.

6.SONUÇLAR

- 1- Çalışmamızda tüm hastalarımızın yaş ortalaması $58,1 \pm 11,7$ saptandı. DM'un 40 yaş ve üzerindekilerde daha fazla saptandığı belirtilmektedir. Literatür bilgisi ile paralellik göstermektedir.
- 2- Metforminin total kolesterol ve LDL üzerinde olumlu etkileri literatürde bildirilmektedir. Çalışmamızda insülin ve metformin kullanan hastalar arasında total kolesterol ve LDL düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- 3- Metformin vitamin B12 emiliminde azalmaya ve böylece anemiye sebep olabilir. Çalışmamızda metformin kullananların vitamin B12 düzeyleri insülin kullanan hastalara göre daha düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
- 4- Literatürde geçen bilgilerde metformin tedavisi sonrası HbA1c 'de yaklaşık %1 -2 arasında bir azalma meydana geldiği bilinmektedir. Çalışmamızda metformin kullananların HbA1c düzeyleri insülin kullanan hastalara göre daha düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
- 5- Çalışmamızda insülin ve metformin kullanan hastaların hemoglobin, MCV, RDW, HTC değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- 6-Çalışmamızda metformin kullanan Tip II diabet hastalarının vitamin B12 düzeyleri insülin kullanan hastalara göre daha düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edilmişse de bu konudaki yeni tıbbi bulgular paralelinde çalışmalara devam edilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care American Diabetes Association. 2010.
2. MA YTBMB. Oral antidiyabetik ilaçlar ve yeni uygulamalar. Diabetes Mellitusun Modern Tedavisi İstanbul,. 2003:35-54.
3. Ds BLS. Textbook of Medical Surgical Nursing, Ten edition Tahran. 2004:261-7.
4. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 6th. 2013.
5. MJ F. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clinical Diabetes. 2008:77-81.
6. Sodeman WA. T. Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. Çevirenleri: V. Cesur, N. Kemal, 1. Baskı Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi Ankara. 1992 Cild 2.
7. F T. Diabetes Mellitusun sınıflandırılması ve Prevelansı. Aktüel Tıp Dergisi. 1996:500 – 50.
8. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. Saudi medical journal. 2002;23(4):373-8.
9. Watkins PJ. DP, Hovell SL. Diabetes and its management 5th ed. Blackvell Co 1994.193.
10. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology. 2013;28(2):169-80.
11. Başara B DV, Özkan E, Varol Ö Türkiye hastalık yükü çalışması 2004. 1 baskı, Ankara, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. 2007:4-6.
12. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Diabetes Care. American Diabetes Assosiation 2014:81-2.
13. Diyabet tanı ve tedavi rehberi. Erişim: <http://www.turkdiab.org/i/2013/DİYABET> REHBERİ. Türkiye Diyabet Vakfı 2013.
14. Tip 1 diyabet, TEMD diabetes mellitus çalışma ve eğitim grubu hasta eğitim kitapçıkları serisi 3, İstanbul. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, diabetes mellitus çalışma ve eğitim grubu 2011.
15. The committee of the japan diabetes society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus, Journal of Diabetes Investigation. 2010:212-26.
16. Standards of medical care in diabetes, Diabetes journals. American Diabetes Association 2013:11-2.

17. association Ad. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes care. 2014;14-80.
18. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(11):4227-49.
19. Gardner DS, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy. 2012;5:101-8.
20. Atabek ME KS. Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti,. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2004;167-72. .
21. . Türkiye diyabet programı. 2015-2020:15.
22. İliçin G. BK, Süleymanlar G., Ünal S. . Temel İç Hastalıklar;Cilt 2. Güneş Kitabevi Ankara 2003:2279-330
23. S. K. Diabetes Mellitus. Endokrinoloji Temel ve Klinik Ed. Koloğlu S Medical Network & Nobel Ankara 1996:368-85
24. Satman İ İŞ, Yılmaz C, Akalın S, Salman S Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği,. 2013.
25. N B. Diyabet ve akut durumlar. Erişim:http://wwwtdhdorg/dhd_kitap/11blmpdf.
26. CF B. American Diabetes Association. Medical Management of Type Two Diabetes 5thEd. 2004.
27. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes care. 2013;36(5):1384-95.
28. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th edition. 2013.
29. Kurt M AA, Gürlek A Diyabetik nefropati. Hacettepe Tıp Dergisi. 2004;12-7.
30. Ş Ö. Kronik komplikasyonlar. Erişim:http://wwwtdhdorg/dhd_kitap/11blmpdf.
31. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Molyneaux L, Goubina I, Fulcher G, et al. The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2004;19(7):1792-7.
32. Nagy J, Kiss I, Wittmann I. [Early anemia in diabetic nephropathy]. Orvosi hetilap. 2005;146(9):397-401.
33. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes care. 2005;28(4):956-62.

34. İ S. Diabetes mellitus 2009 multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem. diabetes mellitus epidemiyolojisi, 3 baskı, Deomed Medikal Yayıncılık. 2009:13-30.
35. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Diabetes care. 1993;16(1):157-77.
36. CF B. Medical Management of Type Two Diabetes 5th.Ed. American Diabetes Association. 2004.
37. N B. "Tanı, Komplikasyonlara yaklaşım ve tedavi konsensus el kitabı, Nova Nordisk diyabet servisi yayınları, İstanbul. 1997.
38. Satman İ YM, Dinçdag N ve ark. Türkiye'de Diabet Prevelansı ve Diabet Gelişmesine Etkili Faktörler. TURDEP Çalışması. 2002.
39. Feingold KR GL, Schambelan M, Schriock E, Sebastian A, Stern J L. . Endokrin Hastalıklar. Cecil Essentials of Medicine Türkçesi 3'rd ed İstanbul: W B Saunders-Yüce Yayınları A Ş. 1995: 461-527.
40. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. Diabetes Care. American Diabetes Association. 2003:33-50.
41. G. E. Diabetes Mellitusun tedavisi 1.Baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara. 1997.
42. Nutrition al recommendation and principles for individuals with diabetes mellitus, Diabetes Care. American Diabetes Association (position statement). 1992:21-8.
43. Enderson JW GP. Nutritional management of diabetes mellitus, in shils ME. Modern nutrition in health and disease. 1994: 1259 - 12.
44. Crofford OB. Metformin. The New England journal of medicine. 1995;333(9):588-9.
45. Yılmaz. Tip II Diabetin Medikal Tedavisi. Aktüel tıp dergisi 1996:560-3.
46. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. The New England journal of medicine. 1995;333(9):541-9.
47. Harmancı A GA. Eski ilaç, Eski ve Yeni Kullanımları: Metformin. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2005:29-37.
48. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. Diabetes care. 2010;33(8):1859-64.
49. Group UPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or in sulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352. 1998::837-53.
50. Karakoç A KC. Diabetes mellitus'ta insülin tedavisi. 2010:23-4.

51. (TURKDIAB) TDV. Diyabet tanı ve tedavi rehberi
https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Diyabet_tani_ve_tedavi__kitabipdf
2017.
52. Yıldız A AM. Erişkinlerde Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics. 2017:182-7.
53. McLean E CM, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. . Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993–2005. Public health nutrition. 2009:444-54.
54. A. N. Erişkinde Anemilere Yaklaşım. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 2001:9-16.
55. M. LSS. Approach to the adult with anemia. . Uptodate2018.
56. A. T. Anemiler. In Molvalılar Ş İç Hastalıkları semiyoloji 2Bİstanbul: Alfa Kitapevleri;. 1997:668-76.
57. B. Z. Anemili Hastada Ayırıcı Tanı Rehberi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; . 2001:107-16.
58. F. B. Anemide Çevresel Kanın incelenmesi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; . 2001:17-22.
59. İ A. Kan sayım sonuçlarını nasıl yorumlamalıyız? II Hematoloji İlk Basamak Kursu; 2002 25 Ekim; İstanbul, Türkiye;. 2002:13-7.
60. İ Y. Kan sayımında otomasyon parametreleri. İ Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye;. 2001:117-25.
61. Robert S. Hillman KAA, Michel Leporrier, Henry M R. . Anemiye Klinik Yaklaşım. In Özcan M, Ören H, Arat M, Demir M, Soysal T, Özkalemkaç F, Sönmez M Klinik Uygulamada Hematoloji, 5baskı. 2012:14-9.
62. Smith EL FK, Ball S, Waller JG, Emery WB, Anslow WK, et al. B12 vitamins (cobalamins). I. Vitamins B12c and B12d. Biochem J. 1952:389-95.
63. GG. K. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. . Clin Chem 2000:1277-83.
64. P. L. Megaloblastic Anemia. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology 5th ed New York: Academic Press. 2011:58-86.

65. Monsen ALB RH, Markestad T, Ueland PM. . Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *Am J Clin Nutr* 2003;7-21.
66. Aranceta J PRC, Eguileor I, Marzana I, Gonzalez de Galdeano L, Saenz de Buruaga J. . Food consumption patterns in the adult population of the Basque Country (EINUT-I). . *Public Health Nutr* 1998;185-92.
67. Wolters M SA, Hahn A. Cobalamin: A Critical Vitamin In The Elderly. . *Prev Med* 2004;1256-66.
68. Nasreddine L HN, Sibai A, Hamze M, Parent-Massin D. . Food consumption patterns in an adult urban population in Beirut, Lebanon. *Public Health Nutr*. 2006;194-203.
69. Çağatay Ü GB. Megaloblastik Anemiler. Çeviri Editörü: Sağlıker, Y Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 15 Baskıdan Çeviri İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri,. 2004: 674-80.
70. Babior B BH. Megaloblastic Anemias. Kurt JI, Eugene B, Jean DW et al (eds)In: *Harrison's Principles of Internal Medicine Thirteenth Edition New York*. 1996:1726-32.
71. Babior B BH. Megaloblastic Anemias. Kurt JI, Eugene B, Jean DW et al (eds.). In: *Harrison's Principles of Internal Medicine Thirteenth Edition New York* 1996:1726-32.
72. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Archives of internal medicine*. 1999;159(12):1289-98.
73. Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Seminars in hematology*. 1999;36(1):19-34.
74. Monagle PT, Tauro GP. Infantile megaloblastosis secondary to maternal vitamin B12 deficiency. *Clinical and laboratory haematology*. 1997;19(1):23-5.
75. Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling. Implications for therapy. *Drugs & aging*. 1998;12(4):277-92.
76. Andres E, Noel E, Abdelghani MB. Vitamin B(12) deficiency associated with chronic acid suppression therapy. *The Annals of pharmacotherapy*. 2003;37(11):1730.
77. Siri PW, Verhoef P, Kok FJ. Vitamins B6, B12, and folate: association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Nutrition*. 1998;17(5):435-41.
78. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2004;171(3):251-9.
79. A. K. Çocukluk çağında B12 vitamin eksikliği. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2011;11-9.
80. P. L. Megaloblastic Anemia. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology 5th ed New York: Academic Press*. 2011:58-86.

81. Çağatay Ü GB. Megaloblastik Anemiler. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 15 Baskıdan Çeviri İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri,. 2004:674-80.
82. H. H. Diabet komplikasyonları ve risk faktörleri. Diabetes Mellitus (ed HHatemi) Alemdar Ofset Cerrahpaşa Tıp fakültesi yayınları. 1988: 313-43
83. Strowig SM, Avilés-Santa ML, Raskin P. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes. Diabetes care. 2002;25(10):1691-8.
84. Hermann LS, Kalén J, Katzman P, Lager I, Nilsson A, Norrhamn O, et al. Long-term glycaemic improvement after addition of metformin to insulin in insulin-treated obese type 2 diabetes patients. Diabetes, obesity & metabolism. 2001;3(6):428-34.
85. Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes care. 2002;25(12):2133-40.
86. Chu NV, Kong AP, Kim DD, Armstrong D, Baxi S, Deutsch R, et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 2002;25(3):542-9.
87. Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B₁₂ levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2012;18(2):179-84.
88. Mahajan R, Gupta K. Revisiting Metformin: Annual Vitamin B12 Supplementation may become Mandatory with Long-Term Metformin Use. Journal of young pharmacists : JYP. 2010;2(4):428-9.
89. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. Archives of internal medicine. 2006;166(18):1975-9.
90. Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. Journal of internal medicine. 2003;254(5):455-63.
91. Lin HY, Chung CY, Chang CS, Wang ML, Lin JS, Shen MC. Hyperhomocysteinemia, deep vein thrombosis and vitamin B12 deficiency in a metformin-treated diabetic patient. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi. 2007;106(9):774-8.
92. Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. Southern medical journal. 2010;103(3):265-7.

93. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *British medical journal*. 1971;2(5763):685-7.
94. Filioussi K, Bonovas S, Katsaros T. Should we screen diabetic patients using biguanides for megaloblastic anaemia? *Australian family physician*. 2003;32(5):383-4.
95. Takane H, Shikata E, Otsubo K, Higuchi S, Ieiri I. Polymorphism in human organic cation transporters and metformin action. *Pharmacogenomics*. 2008;9(4):415-22.
96. Kahn CR WG, King GL, Jacopson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Yumuk M(çevred) İstanbul Medikal Yayıncılık,. 2008: 687-705.
97. Craig KJ, Williams JD, Riley SG, Smith H, Owens DR, Worthing D, et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes care*. 2005;28(5):1118-23.



8.EKLER

	T.C. TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
Sayı	: 83116987 - 608	25.09.2019
Konu	: Etik Kurul Kararı	
Toplantı Tarihi	: 02.07.2019	
Toplantı No	: 2019/12	
Proje No	: 19-KAEK-162	

Sayın, Dr. Öğretim Üyesi Ramazan TETİKÇOK

Etik Kurulumuzun 02.07.2019 tarihli toplantısında görüşülen 19-KAEK-162 kayıt numaralı **"Farklı Tedavi Yöntemleri Kullanan Erişkin Tip II Diyabet Hastalarında Vitamin B12 ve MCV Düzeylerinin Karşılaştırılması"** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmanız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafımıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Faruk KUTLUTÜRK
Başkan