



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİABETES MELLİTUSTA ORTOSTATİK HİPERTANSİYON
SIKLIĞI, İLİŞKİLİ OLDUĞU FAKTÖRLER VE
AMBULATUVAR KAN BASINCI PARAMETRELERİYLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe TERLEMEZOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİABETES MELLİTUSTA ORTOSTATİK HİPERTANSİYON
SIKLIĞI, İLİŞKİLİ OLDUĞU FAKTÖRLER VE
AMBULATUVAR KAN BASINCI PARAMETRELERİYLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe TERLEMEZOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023

TEŞEKKÜR

Bilgi ve birikimine hayranlık duyduğum, iş disiplini ve iş ahlakını örnek aldığım, bizleri daima ileri taşıyan ve bu uğurda hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, sosyal ortamda anne şefkati ile bizleri sarıp sarmalayan saygı değer hocam, aynı zamanda tez danışmanım Uzm.Dr. Selma KARAAHMETOĞLU'na,

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, emeğini hiçbir zaman esirgemeyen yardımcı tez danışmanım ve kıymetli arkadaşım Uzm.Dr. Ali Can KURTİPEK'e,

Tez yazım aşamasında akademik tecrübelerini paylaşan Doç.Dr. Selçuk BİLMİŞ ve Dr. Makbule Terlemezoğlu BİLMİŞ'e,

Tezimi kendi çalışması gibi sahiplenip, desteğini her zaman arkamda hissettiğim yalnızca iş hayatında değil, sosyal hayatta da her zaman yanımda olan Dr. Selin KARACAOĞLU'na,

Kardeşten farksız Dr. Sema Nur ARASAN'a,

Eğitim sürecimde emeği olan tüm hocalarıma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bedenen yanımda olamasalar da her zaman yanı başımda hissettiğim ve bundan güç aldığım sevgili ablam Zeynep UÇAR ve babam Mehmet ÖZKAHRAMAN'a,

Bugüne gelmemdeki en büyük çabayı sarf eden ve hakkını ödeyemeyeceğim canım annem Oya ÖZKAHRAMAN'a, eğitimimde çok büyük katkısı olan Eniştem Serkan KIRIŞ ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim ablam Başak KIRIŞ ve Eniştem Umut UÇAR'a,

Her anımda yanımda olan maddi-manevi hiçbir desteğini esirgemeyen sevgili eşim Zeynel TERLEMEZOĞLU'na ve hayat enerjim biricik kızım Oya'ya

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe TERLEMEZOĞLU

Ankara/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Tanı Kriterleri	3
2.1.4 Semptomlar	4
2.1.5 Sınıflama.....	5
2.1.6 Komplikasyonlar.....	6
2.2. DİYABETİK NÖROPATİ.....	7
2.2.1. Tanım	7
2.2.2. Prevalans.....	7
2.2.3. Patogenez.....	7
2.2.4. Risk Faktörleri	9
2.2.5. Tarama	9
2.2.6. Tanı	9
2.2.7. Sınıflama.....	10

2.3. DİYABETİK OTONOM NÖROPATİ	11
2.3.1. Kardiyak Otonom Nöropati	11
2.4. ORTOSTATİK HİPERTANSİYON	12
2.4.1. Ortostatik Hipertansiyon Tanımı	13
2.4.2. Ortostatik Hipertansiyon Patogenezi	13
2.4.3. Ortostatik Hpertansiyon Belirti ve Bulguları.....	15
2.4.4. Ortostatik Hipertansiyon Tedavisi	15
2.5. AMBULATUVAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ	15
2.6. TRİGLİSERİD-GLUKOZ (TyG) İNDEKSİ	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1 Etik Kurul	17
3.2. Hastaların Toplanması.....	17
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri	17
3.2.2 Dışlama Kriterleri	17
3.3. Çalışma Dizaynı	18
3.4. İstatiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	35
7. KAYNAKLAR	36
8. ÖZGEÇMİŞ	44
9. EKLER.....	45

KISALTMALAR

AGE	: İleri Glikolizasyon Son Ürünü
AKBÖ	: Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü
APG	: Açlık Plazma Glukozu
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EKG	: Elektrokardiyografi
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LMVI	: Sol Ventrikül Kitle İndeksi
mmHg	: Milimetre Civa
MTCSN	: Modifiye Toronto Klinik Periferik Nöropati Skoru
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
OHT	: Ortostatik Hipertansiyon
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PG	: Plazma Glukozu
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RAGE	: İleri Glukolizasyon Son Ürünü Reseptörü
SKB	: Sistolik Kan Basıncı

SOD : Süperoksit Dismutaz
TG : Trigliserit
TyG İndeks : Trigliserit-Glukoz İndeks
WHO : Dünya Sağlık Örgütü



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Ewing testi skorlama sistemi	12
Tablo 2. Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması.	22
Tablo 3: Grupların mikrovasküler komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması.	23
Tablo 4. Grupların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.	24
Tablo 5. Grupların elektrokardiyografi verilerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 6. Grupların ortostatizm değerlendirme verilerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 7. Ortostatik Hipertansiyon grubundaki hastaların OHT tipleri	26
Tablo 8. Grupların ambulatuvar kan basıncı verilerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 9. Grupların ambulatuvar kan basıncı paternlerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 10. Non-dipper patern ile yeni tanı hipertansiyon saptanma sıklığının karşılaştırılması.	28
Tablo 11. Grupların yeni tanı hipertansiyon saptanma sıklığının karşılaştırılması. ..	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ortostatik hipertansiyon patofizyolojisi 14



ÖZET

Amaç: Diabetes mellitus hem ülkemizde hem dünyada giderek büyüyen bir sağlık sorunudur. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik nöropati sıklıkla görülmektedir. Otonom kardiyak nöropati önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Otonom kardiyak nöropatinin bir sonucu olan ortostatik hipertansiyonun klinik ve patolojik özellikleri hakkında fikir birliği bulunmamaktadır. Kan basıncı ve nabız gün içerisinde sirkadiyen ritim göstermektedir. Son yapılan çalışmalarda 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümlerinin Kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde muayenehane ölçümlerine göre daha değerli olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda diabetes mellitus tanılı hastalarda ortostatik hipertansiyonun prevalansı, klinik ve laboratuvar özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri ve ambulator kan basıncı parametreleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne Aralık 2022-Şubat 2023 tarihleri arasında başvuran diabetes mellitus tanılı hastalara dahil edilme dışlama kriterleri uygulandı. 106 tane diabetes mellitus hastasının ortostatizm muayeneleri yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve ambulator kan basıncı monitörizasyonu yapılan 72 hasta çalışmaya dahil edildi. 6 hastanın ambulator kan basıncı monitörizasyonu anlamsız kabul edildi. Normal ortostatik yanıt ve ortostatik hipertansiyon grupları olmak üzere 2 hasta grubunun demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, elektrokardiyografileri ve ambulator kan basıncı parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızın kesitsel kolunda değerlendirilen 106 hastanın 33 ü OHT kriterlerini karşılamaktaydı. Çalışmaya katılan hastaların %53,1'i kadın, %46,9'u erkekti. Kadın hastaların %60,6'sı normal ortostatik yanıtta sahipken, %45,5 inde ortostatik hipertansiyon saptandı. Yine erkek hastaların %39,4'ünde normal ortostatik yanıt görülürken, %54,5'inde ortostatik hipertansiyona rastlandı. Ortalama HbA1c değerleri ortostatik normal grupta 7,5, ortostatik hipertansiyon grubunda daha yüksek 8,1 bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık yoktu. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile OHT arasında istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Kreatinin düzeyleri ortostatik hipertansiyon grubunda daha yüksek olmak üzere istatistiksel

olarak anlamlı bulundu($p=0,002$). Fakat ortalama eGFR, ortostatik normal yanıt grubunda 100,5, ortostatik hipertansiyon grubunda 96,4 olup istatistiksel anlamlı değildi. Ortalama BMI indeksleri iki grup arasında kıyaslandığında ortostatik normal grupta 28,4, ortostatik hipertansiyon grubunda 27,1 idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı, fakat hastaların BMI'lerinin normal sınırın üzerinde olduğu görüldü. EKG'lerde PR intervali ve QTc süresi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte, QRS intervali ortostatik hipertansiyon grubunda patolojik değerde uzun olmasa da daha uzun saptandı ($p=0,009$).

Ambulatuvar kan basıncı parametrelerinde; gündüz-gece, sistol-diastol değişimleri ve her bir parametrenin kendi içinde SS parametreleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi. Çalışmamıza katılan 66 hastanın tamamı daha önce HT tanısı almamış hastalardı. AKBÖ'lerinde görüldü ki 41 (%68,3) HT tanı kriterlerinden en az birini karşılamaktaydı. Yeni tanı HT olan hastaların %76,7 si non-dipper paterne sahip olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda OHT prevalansı %31,1 olup, OHT diyabetik hastalarda QRS intervalinde patolojik olmayan uzama ile birlikte; saptanması poliklinik şartlarında yapılabilecek, maliyeti düşük bir parametredir ve kardiyak otonom nöropatinin erken bulgusu olabilir. OHT saptanan hastalar bu açıdan yakın takipte tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nöropati, Diyabet, Ortostatizm, Ortostatik hipertansiyon

ABSTRACT

Aim: Diabetes mellitus is a growing health problem both nationally and globally. Diabetic neuropathy, one of the microvascular complications of diabetes, is frequently seen. Autonomic cardiac neuropathy is an important cause of mortality and morbidity. There is no consensus on the clinical and pathological features of orthostatic hypertension, which is a consequence of autonomic cardiac neuropathy. Blood pressure and heart rate show circadian rhythm during the day. Recent studies have shown that 24 hour ambulatory blood pressure measurements are more valuable than office measurements in cardiovascular risk assesment. In our study, we aimed to reveal the relationship between the prevalence of orthostatic hypertension, clinical and laboratory features, cardiovascular risk factors and ambulatory blood pressure parameters in patients with diabetes mellitus.

Methods: Exclusion criteria were applied to patients diagnosed with diabetes mellitus who applied to Ankara City Hospital Internal Medicine Clinic between December 2022 and February 2023. Orthostatism examinations of 106 diabetes mellitus patients were performed. 72 patients who accepted to participate in the study and underwent ambulatory blood pressure monitoring were included in the study. Ambulatory blood pressure monitoring of 6 patients was considered meaningless. Demographic characteristics, laboratory parameters, electrocardiograms and ambulatory blood pressure parameters of 2 patient groups, normal orthostatic response and orthostatic hypertension groups, were compared.

Results: Of the 106 patients evaluated in the cross-sectional arm of our study, 33 met the criteria for OHT. Of the patients participating in the study, %53,1 were female and %46,9 were male. While %60,6 of female patients had a normal orthostatic response, orthostatic hypertension was detected in %45,5. Normal orthostatic response was observed in %39,4 of male patients, while orthostatic hypertension was observed in %54,5 of male patients. Although the mean HbA1c values were 7,5 in the orthostatic normal group and 8,1 higher in the orthostatic hypertension group, there was no statistical significance. No statistical significance was found between microvascular complications of diabetes and OHT. The creatinine levels were found to be statitically significant, being higher in the

orthostatic hypertension group ($p=0,002$). However, the mean eGFR was 100,5 in the orthostatic normal response group and 96,4 in the orthostatic hypertension group, which was not statistically significant. When the mean BMI indices were compared between the two groups, it was 28,4 in the orthostatic normal group and 27,1 in the orthostatic hypertension group. There was no statistically significant difference, but it was seen that the BMI's of the patients were above the normal range. Although there was no significant difference between the two groups in terms of PR interval and QTc duration in ECG's, the QRS interval was found to be longer in the orthostatic hypertension group, although it was not pathologically long ($p=0,009$). In ambulatory blood pressure parameters; day-night, systole-diastole change and SD parameters within each parameter did not show statistically significant differences. All of the patients included in our study were patients who had not been diagnosed with hypertension before. It was seen in ABPM's that 41 (%68,3) met at least one of the diagnostic criteria for hypertension. %76,7 of the patients with newly diagnosed hypertension had a non-dipper pattern and it was found to be statistically significant.

Conclusion: In our study, the prevalence of OHT was %31,1, with non-pathological prolongation of the QRS interval in OHT diabetic patients; It is a low cost parameter that can be detected in outpatient settings and can be an early sign of cardiac autonomic neuropathy. Patients with OHT should be kept under close follow-up in this regard.

Key Words: Neuropathy, Diabetes, Orthostatsim, Orthostatic hypertension

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde diyabet, sıklığı ve ortaya çıkardığı sorunlar nedeniyle bütün dünyada önemi gitgide artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam tarzı, beslenme düzenindeki değişimler ile birlikte tüm ülkelerde diyabet prevalansı hızla yükselmektedir [1].

Diabetes mellitusun kronik, mikrovasküler komplikasyonlarından olan otonom nöropati klinik olarak hipogliseminin farkında olamama, istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, kalp hızı değişkenliğinin azalması, sessiz miyokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm, gastroparezi, konstipasyon, ishal, fekal inkontinans, erektil disfonksiyon, nörojen mesane ve sudomotor disfonksiyon şeklinde görülebilir [2].

Otonomik kardiyak nöropati diabetes mellitusta önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. [3]. Diabetes mellitusta ileri otonom nöropatinin ortak bir özelliği olan postural hipotansiyonun aksine, diyabetik hastalarda erken gelişen ortostatik hipertansiyonun prevalansı ve klinik önemi henüz tam olarak anlaşılammıştır [4,5]. Ortostatik hipertansiyon yani ayağa kalktıktan 1 ila 5 dakika sonra meydana gelen kan basıncında sürekli artış çok daha az çalışmada incelenen ve giderek daha fazla tanınan bir kardiyovasküler bozukluktur.

Sırt üstü pozisyondan ayakta durma pozisyonuna geçildiğinde otonom sinir sistemi tarafından modüle edilen otonomik mekanizmalar sonucu kan basıncındaki geçici düşüş hızla yükseltilir. Ortostatik hipertansiyon (OHT) ortostatik hipotansiyonun karşıtını temsil etmesine rağmen benzer şekilde otonom sinir sistemi (OSS) işlev bozukluğundan kaynaklanır [6].

Ortostatik hipertansiyonun patofizyolojisinde yüksek periferik vasküler direnç, yüksek norepinefrin düzeyi, bozulmuş arteriyel ve kardiyopulmoner baroreseptör duyarlılığı, artmış renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu, artmış vazopressin sekresyonu sorumlu tutulmaktadır [7].

Kan basıncı, nabız ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içinde sirkadiyen ritimden etkilenmektedir [8]. Sağlıklı bireylerin ambulatuvar kan basıncı izleme verilerine istinaden; kan basıncı en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde olmaktadır [9]. Kan basıncındaki bu sirkadiyen ritim yeni bir sınıflamanın oluşmasına sebep olmuştur. Ambulatuvar kan basıncı izlemi ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen kan basıncı değerlerinde gündüz değerlerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon, %10 dan az düşme olması non-dipper hipertansiyon olarak adlandırılmıştır [10].

Son zamanlarda, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin (AKBÖ) kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde muayenehane ölçümlerine göre daha değerli olduğu gösterilmiştir [11].

Bir çalışmada, non-dipper hipertansiyonlu hastalarda dolaşımda bulunan serbest norepinefrin düzeyinin ve periferik vasküler direncin artmış olduğu gözlenmiştir [9]. Bundan dolayı bu hastalarda gece kan basıncında fizyolojik düşüş olmamaktadır. Non-dipper hipertansiyon siyah ırkta daha çok görülmekle birlikte ileri yaş, diabetes mellitus ve sekonder hipertansiyonun da non-dipper hipertansiyon gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır [12].

Çalışmamızda diabetes mellitus tanılı hastalarda ortostatik hipertansiyonun prevalansı, klinik ve laboratuvar özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri ve ambulatuvar kan basıncı parametreleri arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Tanım

İnsülin hormonunun mutlak yahut göreceli eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler sebebiyle canlının karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluk ile kendini gösteren, kan şekeri yüksekliği ile seyreden, immünolojik ve genetik birçok farklı mekanizmaya sahip, bir metabolizma bozukluğudur [2].

2.1.2 Epidemiyoloji

Diyabetin tanınması, tedavi modalitelerinin belirlenmesi, erken teşhis konabilmesi ve toplumsal sağlık politikalarının oluşturulabilmesi için hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi mutlakdır [13]. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2019 verilerine göre dünyadaki hasta sayısı 463 milyondur ve bu sayının 2045 yılında %50 oranında artması beklenmektedir [14]. TURDEP-I çalışmasına göre 1997-1998 yılları arasında bakılan 24788 erişkin kişide diyabet prevalansı %7,2 , bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ise %6,7 olarak bulunmuş, bu durumun kırsal kesime oranla şehirlerde yaşayan kişilerde daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır [15,16]. 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında, 26499 kişi incelenmiş ve diyabet prevalansının %16,5 olduğu görülmüştür [15].

2.1.3 Tanı Kriterleri

Tanı için açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu, oral glukoz tolerans testi (OGTT), glikolize hemoglobin A1c (HbA1c) yöntemlerinden birisi kullanılabilir. Ciddi diyabet semptomlarının yokluğunda, tanının başka bir gün, aynı yöntemle doğrulanması önerilmektedir. Eğer iki farklı test yapılmış ve test sonuçları

arasında uyumsuzluk olması durumunda sonucu patolojik çıkan test tekrar edilmeli ve sonuç tekrar tanısal ise diyabet tanısı konulmalıdır [2]. Şu sonuçlardan herhangi biri ile diyabet tanısı konulabilir:

- APG (≥ 8 saat açlıkta) ≥ 126 mg/dl
- OGTT (75 g) 2. saat PG ≥ 200 mg/dl
- Rastgele PG ≥ 200 mg/dl + DM semptomları
- HbA1c $\geq 6,5$

Tanı için 75 gram glukoz ile OGTT yapılması, APG düzeyine göre daha sensitif ve spesifiktir. Ancak APG yöntemi daha kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir olduğundan genellikle ilk tercih edilendir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre açlıkta kapiller tam kanın glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir, ancak toklukta kapiller kanda glukoz düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %11 daha düşük kabul edilmektedir [17].

Diabetes Mellitus Tanı ve Sınıflandırma Uzman Komitesi plazma glukoz düzeyi diyabet kriterlerini karşılamayan fakat normalin üzerinde olan 2 grup tanımlamıştır. APG seviyesi 100–125 mg/dL olan hastalar bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve OGTT ile 120.dk PG değeri 140–199 mg/dL olanlar BGT olarak adlandırılmıştır [18,19].

2.1.4 Semptomlar

En sık; poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu ve noktüri varlığıdır. Nadir görülenler; görmeye bulanıklık, istemsiz kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlı fungal enfeksiyonlar ve kaşıntıdır [2].

2.1.5 Sınıflama

Primer (tip 1, tip 2, gestasyonel) ve sekonder olarak iki grupta incelenir. Sekonder DM için spesifik diyabet tipleri adlandırması da kullanılmaktadır.

1. Tip 1 DM:

Beta hücrelerinden insülin salınımında eksiklik mevcuttur ve tüm diyabetik hastaların %5-10'u bu gruptadır. Beta hücre kaybından genetik, çevresel ve immünolojik nedenler sorumlu tutulmaktadır. Çocukluk çağında sık görülen kronik bir hastalıktır, fakat her yaşta görülebilir [20].

2. Tip 2 DM:

Tip 2 diyabet, diyabetli hastaların %90-95'ini oluşturur. Patofizyolojisinde insülin direnci ile insülin sekresyonunda azalma bir aradadır.

İnsülin direncinde, endojen insülinin kullanımındaki bozukluklara bağlı kandaki glukoz hücre içine alınıp enerjiye çevrilemez. Bu da hücre içinde hipoglisemiye yol açar. Özellikle kas ve yağ dokusunda hücre içine glukoz alımı azalmıştır. Aynı zamanda bu hastalarda pankreas, kan glukoz düzeyine uygun miktarda insülin salgılayamaz. Genellikle insülin direnci, aşikâr hastalık tablosundan önce başlamakta, insülin sekresyonunda belirgin azalma ise diyabet ilerledikçe ön plana geçmektedir. Kronik hiperglisemi, serbest yağ asitlerinin artışı ile birlikte beta hücre kaybının progrese olmasına yol açmaktadır [21].

Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur. Çoğunlukla erişkin yaşta tanı alırlar. Çoğu hastada ilk başta semptom yoktur. Kronik hiperglisemi durumunda veya β -hücre rezervinin azaldığı hastalığın ilerleyen zamanlarında diyabetik ketoasidoz ile başvuru olabilir.[20].

3. Gestasyonel Diyabet:

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelikte spontan hipergliseminin geliştiği yaygın bir gebelik komplikasyonudur. Çoğu durumda, bu hiperglisemi, kronik insülin direnci zemininde pankreatik β -hücre disfonksiyonuna bağlı bozulmuş glukoz toleransının sonucudur. GDM için risk faktörleri arasında obezite, ileri anne

yaşı ve aile öyküsü sayılabilir. GDM'nin sonuçları, annede kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve bebekte makrozomi riskinde artış, doğum komplikasyonlarını içerir. Çocukta daha uzun vadeli obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski de vardır. GDM, dünya çapındaki gebeliklerin yaklaşık %16,5'ini etkiler ve bu sayı, artan obezite salgını ile artacaktır. İnsülin ve yaşam tarzı müdahaleleri dahil olmak üzere çeşitli yönetim stratejileri mevcut olsa da henüz bir tedavi veya etkili bir önleme stratejisi yoktur [22].

4. Diğer Spesifik Tipler:

Monogenik diyabet sendromları, egzokrin pancreas hastalıkları (ör; kistik fibrosis ve pankreatit) ve ilaç veya kimyasal maruziyetine (ör; glukokortikoidler, AIDS tedavisinde veya organ transplantasyonunda kullanılan ilaçlar) bağlı gelişen diabetes mellitus tabloları bu grupta incelenir [23].

2.1.6 Komplikasyonlar

Diyabet seyrinde görülen komplikasyonlar kronisiteye göre akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Kronik komplikasyonlar patofizyolojisine göre mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak sınıflanmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlarda ana mekanizma prekapiller bazal membran kalınlaşması iken makrovasküler komplikasyonlardan hızlanmış ateroskleroz sorumludur [21].

1. Akut

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non ketotik koma
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

2. Kronik

A. Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati

- Diyabetik nöropati
- Diyabetik retinopati

B. Makrovasküler komplikasyonlar

- Koroner arter hastalığı
- Periferik vasküler hastalık
- Serebrovasküler hastalık

2.2. DİYABETİK NÖROPATİ

2.2.1. Tanım

Diyabetik hastada diyabet dışında başka nedene bağlanamayan periferik sinir sistemi semptom ve bulguları olarak tanımlanır. Diyabette en çok görülen mikrovasküler komplikasyondur. On yıldan fazla diyabeti olan hastaların en az yarısında nöropati görülmektedir [24].

2.2.2. Prevalans

Diyabetik hastalarda prevalans ortalama %30'dur ve hastaların ortalama yarısında takipte semptomatik periferik nöropati gelişir. Hastaların %30 ila %50'sinde periferik nöropatiye otonom nöropati eşlik eder [25].

En sık nöropati formu distal duysal ve otonomik polinöropatidir. Mononöropatilerden ise en sık olan karpal tünel sendromudur. [26]. Tanı için diğer nöropati nedenleri ekarte edilmelidir [27].

2.2.3. Patogenez

Diyabetik nöropati patogenezinden metabolik ve vasküler faktörler birlikte sorumlu tutulmaktadır. Fakat en önemli metabolik faktör şüphesiz kronik

hiperglisemidir. Hipergliseminin bu riski arttırdığına dair pek çok kanıt mevcuttur [28,29].

Mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde birden fazla mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Hiperglisemi ile tetiklenen patolojik reaksiyonlardan biri polyol yolağının aktivasyonudur. Polyol yolağının aktive olması ile dokularda sorbitol artar; buna karşılık miyoinozitol düzeyleri azalır. Bu iki parametre sonucunda sinir ileti hızında yavaşlama meydana gelir [30].

Kronik hiperglisemi ile ileri glikolizasyon son ürünleri (AGE) oluşur. Buna en iyi örnek HbA1c'dir. Glukoz proteinlere irreversibl bağlanır. Bu bağlanma ile proteinlerde yapısal ve fonksiyonel kayıp ile oluşur. Ayrıca, bu ürünler ile spesifik reseptörünün (RAGE) etkileşimi sonucunda monositler ve endotelden; sitokinlerin ve adhezyon moleküllerinin sentezi artar. RAGE aktivasyonu matriks metalloproteinazların sentezini etkileyerek sinir liflerinde hasara yol açmaktadır. [31].

Hiperglisemi ile tetiklenen diğer patolojik mekanizmalar: büyüme faktörlerindeki azalmalar, protein kinaz C aktivasyonu ve oksidatif stresin artmasıdır [31].

Nöropatide suçlanan en önemli faktörlerden biri de nöral iskemidir. Çalışmalarda makrovasküler hastalığın varlığının nöropati gelişimi açısından risk faktörü olduğu bulunmuştur. Büyük damarlara yapılan revaskülarizasyon girişimleri sonrasında sinir ileti hızında meydana gelen artışlar, iskemik faktörlerin nöropati patogenezindeki rolüne ilişkin doğrudan kanıtlardır [32,33].

Oksidatif stres gerek deneysel veriler gerekse mitokondrial (SOD2) ve ekstrasellüler (SOD3) süperoksid dismutaz gen polimorfizmi nöropati riskinde artışa neden olmaktadır. Antioksidan ajanların olumlu etkilerine ait bazı veriler, bu mekanizmanın rolünü desteklemektedir [32,34,35].

Semptomlar, etkilenen duyu lif sınıfına göre değişir. Küçük lif tutulumu ağrı, yanma ve karıncalanma hissine neden olurken büyük lif tutulumu uyuşukluk ve duyu kaybı ile sonuçlanır [36].

2.2.4. Risk Faktörleri

Tip 1 ve tip 2 diyabette ileri yaş, hipergliseminin süresi ve şiddeti diyabetik nöropati gelişimi için majör risk faktörleri olmakla birlikte obezite, metabolik sendrom, glisemik değişkenlik, dislipidemi ve sigara da risk faktörleri arasında sayılmaktadır [37].

2.2.5. Tarama

Tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM'de ise tanı anında başlamak üzere, her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir. Nöropati taraması, fizik muayene, 10 gramlık (10-g) bası yapan monofilaman ve diyapozon gibi testlerle yapılmalıdır [38].

2.2.6. Tanı

Diyabetik polinöropatinin erken tanısı pek çok komplikasyondan korunmayı sağlaması açısından önem arz eder. Hastalar semptomların tipi, başlangıç zamanı, ilerleme süresi, simetrik olup olmaması, alkol kullanımı, aile öyküsü açısından sorgulanmalıdır. Kabızlık, idrar retansiyonu, terleme düzeninde değişiklik, bulanık görme, karında şişkinlik gibi otonomik semptomların varlığı değerlendirilmelidir. Nöropati taraması, fizik muayeneye ek olarak, yılda bir, 10 g bası yaparak küçük sinir lifi fonksiyonunu değerlendiren monofilaman testi ve vibrasyon hissi test edilerek büyük sinir lifi fonksiyonunu değerlendiren diyapazon testi gibi basit klinik testlerle yapılabilir. Atipik semptomlar veya tanının net olmadığı durumlar dışında elektrofizyolojik testlerin yapılması veya nöroloğa sevk nadiren gerekir. Diyabetik nöropatili tüm hastalarda diyabet dışındaki nöropati nedenleri, toksinler, nörotoksik ilaçlar, vitamin B12 eksikliği, hipotiroidizm, böbrek hastalığı, maligniteler, enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropatiler, kalıtsal nöropatiler ve vaskülit dışlanmalıdır [36].

2.2.7. Sınıflama

Diyabetik nöropatiler [39]:

A. Diffüz

1-Distal simetrik polinöropati

- Primer küçük lif nöropati
- Primer büyük lif nöropati
- Miks küçük ve büyük lif nöropati (en sık)

2-Otonomik

- Kardiyovasküler
 - Azalmış kalp atım değişkenliği
 - İstirahat taşikardisi
 - Ortostatik hipotansiyon
 - Ani ölüm
- Gastrointestinal
 - Diyabetik gastroparezi
 - Diyabetik enteropati
 - Kronik hipomotilite
- Ürogenital
 - Diyabetik sistopati
 - Eretil disfonksiyon
 - Kadın seksüel disfonksiyon
- Sdomotor disfonksiyon
- Distal hipohidrozis/anhidrozis
- Hipoglisemi farkındalığının olmaması
- Anormal pupiller fonksiyon

B. Mononöropati

1-İzole kraniyal ya da periferal sinir

2- Mononöritis multipleks

C. Radikülopati ya da poliradikülopati

- 1- Radikülopleksus nöropati
- 2- Torasik radikülopati

2.3. DİYABETİK OTONOM NÖROPATİ

Otonom nöropatinin belirti ve bulguları öykü ve fizik muayene sırasında dikkatle ortaya çıkarılmalıdır. Diyabetik otonom nöropatinin başlıca belirtileri arasında hipogliseminin farkında olmama, istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, kabızlık, ishal, fekal inkontinans, erektil disfonksiyon, nörojenik mesane ve artan/azalan terleme ile birlikte sudomotor disfonksiyonu yer alır [38].

Otonom nöropatinin klinik semptomları genellikle diyabetin başlamasından çok sonra ortaya çıkar. Otonom disfonksiyonu düşündüren semptomlar yaygın olabilirken, bunlar sıklıkla gerçek otonom nöropatiden ziyade başka nedenlere bağlı olabilir. Bununla birlikte, subklinik otonom disfonksiyon, tip 2 diyabet hastalarında tanıdan sonraki bir yıl içinde ve tip 1 diyabet hastalarında iki yıl içinde ortaya çıkabilir [40].

2.3.1. Kardiyak Otonom Nöropati

Kardiyak otonom nöropati, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir [41,42]. Diyabetik hastalarda kardiyak kökenli ani ölüm vakalarının önemli bir bölümünün sessiz gelişen kardiyak otonom nöropatiye bağlı olduğu öne sürülmektedir [43].

Erken evrelerinde kardiyak otonom nöropati tamamen asemptomatik olabilir. İlerlemiş hastalık, istirahat halinde taşikardi (>100 vuru/dk) ve ortostatik hipotansiyon ile ilişkili olabilir [38].

Çoğu hastada parasempatik işlev bozukluğu sempatik işlev bozukluğundan önce saptanır. Ewing ve arkadaşları hem sempatik hem de parasempatik otonom fonksiyon bozukluğunu birlikte değerlendiren bir değerlendirme skalası geliştirmiştir [44].

Tablo 1. Ewing testi skorum sistemi [45]

Testin adı	Normal	Sınırdaki	Anormal
<i>Parasempatik sistem</i>			
Valsalva Oranı	>1.21	1.11-1.20	<1.10
30:15 Oranı	>1.04	1.01-1.03	<1.00
Derin nefes almaya kalp hızı yanıtı (atım/dk)	>15	11-14	<10
<i>Sempatik sistem</i>			
Ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı yanıtı	<10	11-29	>30
İzometrik kontraksiyon testi	>16	11-15	<10
SKOR	0	0.5	1

Epidemiyolojik çalışmalarda, diyabetin kalp hipertrofisi, sistolik disfonksiyon ve kalp yetersizliği bakımından bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır [46].

2.4. ORTOSTATİK HİPERTANSİYON

Diabetes mellitusta ileri otonom nöropatinin ortak bir özelliği olan postural hipotansiyonun aksine, diyabetik hastalarda ortostatik hipertansiyonun prevalansı ve klinik önemi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. OHT'nin gerçek prevalansını belirlemedeki zorluk, kullanılan farklı tanımlar ve bugüne kadar çalışılan popülasyonlar arasındaki farklılıklar gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır [47].

2.4.1. Ortostatik Hipertansiyon Tanımı

Araştırmacıların çoğunluğu OHT'nin ayakta durduktan sonra sistolik kan basıncında (SKB) en az 20 mmHg'lik bir artış olarak tanımlanabileceğini öne sürmüşlerdir [48]. Fakat son zamanlarda yapılan geniş çaplı çalışmalarda ve ortostatik hipotansiyon tanımına uygun olarak diastolik kan basıncında (DKB) en az 10 mmHg'lik ortostatik artışı da OHT tanımına dahil edilmiştir [49,50].

Postüral değişiklikler sırasında kan basıncının anormal düzenlenmesi sonucu ortaya çıkar ve ilk olarak 1980 yılında tanımlanmıştır [51].

2.4.2. Ortostatik Hipertansiyon Patogenezi

Ortostatik hipertansiyonun patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ortostatik hipertansiyon, hipotansiyonun hemodinamik karşıtını temsil eder ama benzer şekilde OSS işlev bozukluğundan kaynaklanır. Zıt modda hareket eden ortak mekanizmalar her iki bozuklukta da rol oynar. Ortak tetikleyici faktörlerin ve mekanizmaların bazı hastalarda ortostatik hipertansiyon, bazılarında ise ortostatik hipotansiyon gelişimini desteklemesinin nedeni hala belirsizliğini korumaktadır. OHT, kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklar ve merkezi sinir sistemi hasarı ile yakından ilişkilidir ve yetişkinlerde kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için yeni bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. OSS dejenerasyonunu arttıran koşulların OHT gelişimini destekleyen faktörler olduğu düşünülmektedir [7]. Bu faktörler;

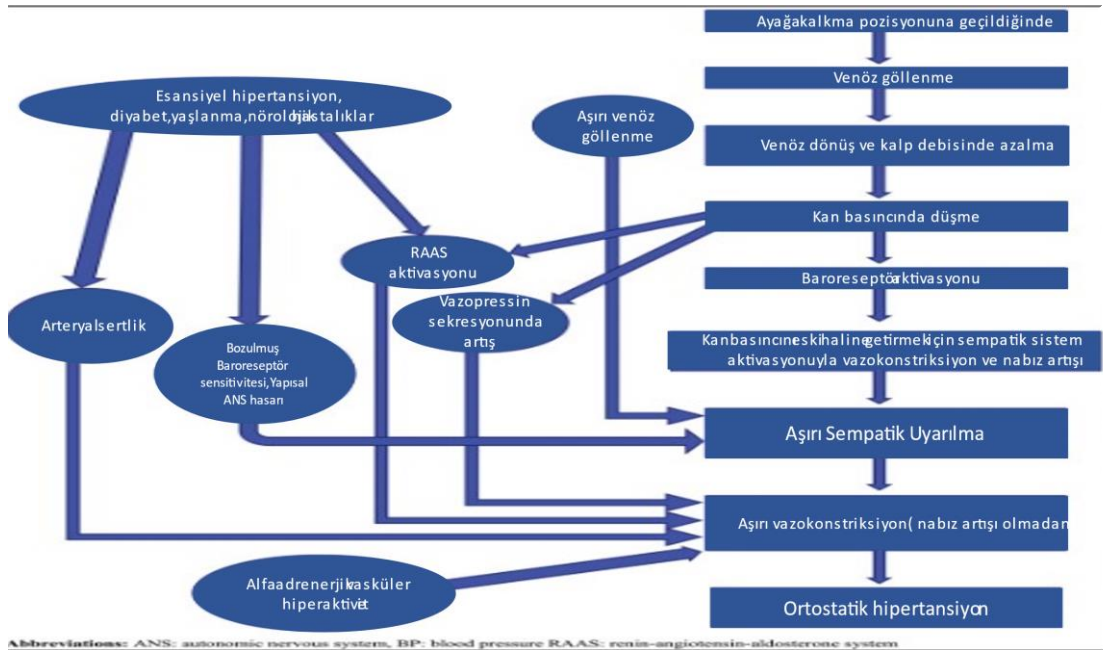
- Sempatik Sinir Sistemi aktivasyonu
- Yaşlanma
- Esansiyel hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Nörolojik bozukluklardır.

Sırt üstü pozisyondan ayakta durma pozisyonuna geçildiğinde, diyaframın altında yaklaşık 500-1000 ml kan toplanır ve hidrostatik basınç sınırları intravasküler

alandan interstisyel alana kaydırır. Sağlıklı kişilerde kompensatuar otonomik refleks mekanizmaları kardiyak parasempatik dürtüyü geri çeker ve kardiyak ve vasküler sempatik aktiviteyi yükselterek kalp hızında artışa, sistolik kan basıncında <20 mmHg düşüğe ve diyastolik kan basıncında küçük bir artışa yol açar. Yapılan çalışmalar, ortostatik hipertansiyonun, ayakta durma ile vasküler dirençte aşırı bir artıştan kaynaklandığını öne sürmektedir. Ortostatik hipertansiyonu olan hastalarda plazma norepinefrininin ayakta durmakla daha fazla arttığı gözlemleri, yanıtın ayakta durmakla aşırı sempatik aktivasyon yoluyla aracılık ettiğini düşündürmektedir [52].

Ortostatik hipertansiyonu olan hastalarda sempatik aktivite daha fazla olduğundan vazokonstriksiyon da daha fazla olmakta ve sonuç olarak kan basıncı artmaktadır. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu, arteriyel ve kardiyopulmoner baroreseptörlerin duyarsızlığı ve/veya barorefleksinin normal kan basıncı değerlerine ayarlanamamasına neden olurken, alfa-adrenerjik vasküler hiperaktivitenin aşırı vazokonstriksiyona aracılık eden başka bir önemli mekanizma olduğuna inanılmaktadır. İleri sürülen başka bir mekanizma nefropitozistir. Bu hastalarda ayağa kalkınca renal arter gerilmekte ve bükülmektedir. Bunun sonucunda renal kan akımını azalmakta ve RAAS aktive olmaktadır [53].

Şekil 1. Ortostatik hipertansiyon patofizyolojisi [7]



2.4.3. Ortostatik Hipertansiyon Belirti ve Bulguları

Ortostatik hipotansiyondan farklı olarak OHT genellikle asemptomatik olup hiçbir belirti bulgu vermez. Nadiren senkop, boşluk hissi, baş dönmesi, baş ağrısı, palpasyon, bulantı ve terleme olabilir [54].

2.4.4. Ortostatik Hipertansiyon Tedavisi

Olumsuz sonuçları ile ilişkilendirilen kanıtların yetersizliğinden dolayı OHT yönetim ve tedavisi için özel tavsiyeler yoktur. OHT tedavisinin prognozu iyileştirdiğine dair doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır. OHT'nin maskeli ve gelecekteki hipertansiyon ile bağlantılı olduğu düşünülürse; OHT hastaları esansiyel hiperyansiyonun hızlı tesbiti açısından yakından takip edilmelidir [7].

2.5. AMBULATUVAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBÖ), hipertansiyon tanısında altın standart olarak kabul edilir.

Sağlıklı insanlarda gece kan basıncı değerleri, gündüze göre daha düşük seyrederek ve gündüz ortalama kan basıncına göre gece kan basıncının %10-20 ve üzerinde düşmesi 'dipper' paterni olarak değerlendirilir. Non-dipper <%10, reverse dipper ise hiç düşmemesi hatta gece tansiyon değerlerinin artması olarak tanımlanmıştır. Non-dipper ve reverse dipper paternlerinin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [55].

2.6. TRİGLİSERİD-GLUKOZ (TyG) İNDEKSİ

Tip 2 Diabetes mellituslu hastalar sıklıkla, koroner arter hastalığı riskini büyük ölçüde artıran aterosklerotik bir dislipidemi ve obezite sergilerler. Diabetes mellitusta lipid anormalliklerinin daha yüksek prevalansı, insülin direncine ve bununla ilişkili komplikasyonlara bağlanmıştır. Etkili yönetim için diyabetik hastalarda glisemik kontrolü değerlendirmek için çok sayıda vekil gösterge araştırılmaktadır. Son zamanlarda, TyG indeksi, TG/HDL oranı, vücut kitle indeksi

(BMI), bel çevresi ve visseral adipozite indeksi gibi çeşitli indeksler, insülin direncinin değerlendirilmesi için vekil belirteçler olarak umut verici sonuçlar göstermiştir. TyG indeksi erişkinlerde koroner arter kalsifikasyonunun ilerlemesini değerlendirmek için kullanılır ve ayrıca periton diyalizi hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi tahmin eder. Artmış TG düzeyi, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom için önemli bir risk faktörü olduğundan, TG ve glikoz ürününün TyG indeksi olarak ölçülmesi, aynı anda bireyin glisemik kontrolünü ve kardiyovasküler durumunu temsil eder [56].

TyG indeksi = \ln [açlık TG (mg/dL) x açlık glikozu (mg/dL)] /2 formülü ile hesaplanmaktadır [57].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul

Çalışma için Ankara Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07/09/2022 tarih ve E2-22-1944 numaralı kararı ile onay alınmıştır. Araştırma Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu esaslarına uygun biçimde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Hastaların Toplanması

Çalışma Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine başvuran, 18 yaş üzerindeki diabetes mellitus tanılı tüm hastalardan çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza sağlıklı kontrol grubu alınmamış olup yalnızca diyabet tanılı hastalar dahil edilmiştir. Hastalara aydınlatılmış onam belgesi imzalatılmıştır. Çalışma Aralık 2022- Şubat 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

18 yaş veya üzerinde olup,

-Diabetes Mellitus tanılı

-Ötiroid olan hastalar

-Normovolemik hastalar dahil edilmiştir.

3.2.2 Dışlama Kriterleri

18 yaşından küçük olan hastalar

18 yaş veya üzerinde olup;

- Nörolojik hastalığı olan hastalar
- Psikiyatrik hastalığı olan hastalar
- EKG de aritmi ve dal bloğu tespit edilen hastalar
- Anti-hipertansif ilaç kullanımı olan hastalar
- Malignitesi olan hastalar
- Akut enfeksiyonu olan hastalar
- Gebelik
- Takibe devam edemeyecek hastalar

3.3. Çalışma Dizaynı

Çalışmamız tek merkezli, prospektif bir çalışma olup; Aralık 2022-Şubat 2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi İç hastalıkları kliniğine başvuran 1247 diabetes mellitus tanılı hastadan dahil etme ve dışlama kriterleri uygulandıktan sonra geriye kalan 106 hasta çalışmanın kesitsel ayağına dahil edildi. Bu hastalar arasından, ambulatuar kan basıncı ölçümü yaptırmayı kabul eden ve randevusuna gelen 72 hasta ile çalışmanın vaka kontrol ayağı oluşturuldu. Muayene vizitinde tüm katılımcıların yaşı, cinsiyeti, bilinen hastalıkları, kullandığı ilaçları, BMI (vücut kitle indeksi), alkol kullanımı, sigara kullanımı, HbA1c, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, üre, kreatinin, eGFR, spot idrar mikroalbumin ve total protein düzeyleri poliklinik kayıtlarından elde edildi; sonuçları hasta muayene formuna kaydedildi.

Kan örnekleri, 10-12 saatlik açlık sonrası alındı, 6 saat içinde çalışıldı. İdrar örnekleri de 10-12 saat açlık sonrası alındı, 4 saat içinde çalışıldı. Alınan kan örnekleri Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır. Hastaların hemogram tetkikleri Mindray BC-6800 cihazı ile çalışılmıştır. HbA1c ve lipid parametreleri ARCHITECT c16000 model cihaz ile çalışılmıştır. Spot idrar tetkiki ARCHITECT c4000 model cihaz ile çalışılmıştır. HbA1c immünotürbidimetrik

yöntemlerle çalışılmıştır. Lipid düzeyleri kolorimetrik enzim testi yöntemiyle çalışılmıştır.

Çalışma süresince hastanemiz laboratuvarı tarafından MDRD formülü ($186 \times (\text{kreatinin}/88.4) - 1.154 \times (\text{yaş}) - 0.203 \times (0.742 \text{ kadın ise}) \times (1.210 \text{ siyahi ise})$) kullanılarak hesaplanan eGFR değerleri kullanıldı.

Hastalardan güncel 12 derivasyonlu EKG görüldü. Kalp atış hızına göre düzeltilmiş QT'yi (QTc) hesaplamak için Bazette formülünü kullandık [58]. Sol ventriküler hipertrofiyi saptamak için Sol ventriküler kitle indexleri (LVMI) Cornell voltaj ve Cornell product formülleri ile hesaplandı [59].

Cornell voltaj: $SV3 + RaVL$

-LVMI = $14.5 \times \text{Cornell voltaj} + 78.9$ (kadın)

-LVMI = $21.5 \times \text{Cornell voltaj} + 61.5$ (erkek)

Cornell product: $((\text{Cornell voltaj} + 0.6 \text{ mV(kadın)}) \times \text{QRS kompleks})$

-LVMI = $0.15 \times \text{Cornell product} + 68.8$.

Tüm hastalara ortostatizm muayenesi ve randevusuna gelen hastalara 24 saatlik AKBÖ yapıldı.

Tansiyon ölçümlerinde; ölçüm öncesindeki 30 dakikalık süre içinde hastanın sigara, çay veya kahve içmemiş, kafein almamış ve tercihen yemek yememiş olması gözetildi. Hasta sessiz bir odada en az 5 dakika istirahat ettikten sonra ölçüm alındı. Tansiyon aletinin manşonu alt ucu dirsek çukurunun 2.5-3 cm üzerinde olacak şekilde yerleştirildi. Ortostatizm muayenesi için ilk olarak hastanın oturur pozisyonda tansiyon ve nabızı ölçüldü (0. Dakika). Hasta ayağa kaldırıldı, ayağa kalktıktan sonra 1. dakika, 3.dakika ve 5. dakikada tansiyon ve nabızları ölçüldü. Hasta muayene formuna not edildi. Oturarak ölçüm ile ayakta ölçümler karşılaştırıldı. Sistolik tansiyonda 20 mmHg ve üzeri ve/veya diastolik tansiyonda 10 mmHg ve üzeri tansiyon yükselmesi OHT kabul edildi. Tansiyon ölçümleri 'Life Net

Medikal Tam Otomatik Dijital Tansiyon Aleti model WBP 108' cihazı ile aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

Çalışmamızda HT tanı kriteri olarak

-Sistolik ≥ 135 mmHg ve/veya diastolik ≥ 85 mmHg (ev veya AKBÖ uyanık ortalaması)

-Sistolik ≥ 130 mmHg ve/veya diastolik ≥ 80 mmHg (AKBÖ 24 saatlik ortalama)

-Sistolik ≥ 120 mmHg ve/veya diastolik ≥ 70 mmHg (AKBÖ uyku ortlaması) kullanılmıştır [60].

72 hastaya; 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümü (AKBÖ) uygulandı. Hastalara normal yaşamlarını aynen devam ettirmeleri söylenildi. Sabah 07.00'den akşam 22:00'a kadar uyanık olmaları, günlük işlerine devam etmeleri ve 22:00'dan sabah 07:00'a kadar istirahatte olmaları ve/veya uyumaları söylenildi. GE Tenoport V marka cihaz kullanıldı. Cihaz 22 saat; 07:00 ile 22:00 arasında her 30 dakikada, 22:00 dan sabah 07.00'a kadar 60 dakika da bir KB ölçümü yapacak şeklinde programlandı. Ölçüm sayısının en az %70'ini kaydeden AKBÖ'leri anlamlı kabul edildi. 72 hastadan 6 hastanın AKBÖ yetersiz ölçüm sayısı nedeniyle analizlere katılmadı.

Diyabetik nöropati tayini için Modifiye Toronto Klinik Periferik Nöropati Skorlama Sistemi kullanıldı [61].

Diyabetik nefropati değerlendirilmesinde spot idrarda mikroalbüin-total protein düzeyleri ve glomerüler filtrasyon hızı kullanıldı.

Diyabetik retinopati için göz dibi değerlendirmesi göz hastalıkları uzmanlarınca yapıldı.

3.4. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 26 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama ve standart sapma ya da medyan ve çeyrekler arası aralık değerlerinden uygun olanlar kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen ikili gruplar Mann Whitney U Testi ile, normal dağılım gösteren ikili gruplar Student t testi ile analiz edildi. p-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Ankara Şehir Hastanesi İç hastalıkları kliniğine Aralık 2022 – Şubat 2023 tarihleri arasında başvuran ve dahil edilme-dışlanma kriterlerine uygun hastalar çalışmaya alındı. Karşılaştırılan tüm veriler normal ortostatik yanıt ve ortostatik hipertansiyon olmak üzere 2 grup arasında yapıldı.

Hastalar yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbit hastalıklar, diyabet süresi, diyabet yılı, kullanmakta olduğu tedavileri, ailede hipertansiyon öyküsü, sigara kullanımı ve alkol kullanımı açısından karşılaştırılmıştır. Tablo-2 de hastaların karşılaştırılan demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 2. Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması.

	Normal Yanıt (n=33)	Ortostatik Hipertansiyon (n=33)	P
Yaş, ortalama \pm SS	50,7 \pm 13,4	49,2 \pm 14,2	0,657
Cinsiyet, n (%)			
• Kadın	20 (60,6)	15 (45,5)	0,218
• Erkek	13 (39,4)	18 (54,5)	
Dislipidemi, n (%)	8 (24,2)	7 (21,2)	0,769
KAH, n (%)	2 (6,1)	2 (6,1)	1,000
Hipotiroidi, n (%)	6 (18,2)	3 (9,1)	0,282
Diyabet süresi (yıl), median (ÇAA)	5 (0, 9)	5 (0, 10)	0,616
Diyabet tipi, n (%)			
• Tip 1	3 (9,1)	2 (6,1)	0,642
• Tip 2	30 (90,9)	31 (93,9)	
İnsülin kullanımı, n (%)	16 (48,5)	15 (45,5)	0,805
Ailede HT öyküsü, n (%)	17 (51,5)	14 (42,4)	0,459
Aktif sigara kullanımı, n (%)	7 (21,2)	10 (30,3)	0,398
Sigara kullanımı, n (%)	12 (36,4)	15 (45,5)	0,453
Alkol kullanımı, n (%)	1 (3)	3 (9,1)	0,302

SS: Standart sapma, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, KAH: Koroner Arter Hastalığı, HT: Hipertansiyon

Normal ortostatik yanıt grubunda yaş ortalaması 50,7 iken ortostatik hipertansiyon grubunda yaş ortalaması 49,2 idi.

Çalışmaya katılan hastaların %53,1'i kadın, %46,9'u erkekti. Kadın hastaların %60,6'sı normal ortostatik yanıtı sahipken, %45,5 inde ortostatik hipertansiyon saptandı. Yine erkek hastaların %39,4'ünde normal ortostatik yanıt görülürken, %54,5'inde ortostatik hipertansiyona rastlandı.

Hastaların ortanca diyabet sürelerinin her iki grupta da eşit olduğu görüldü. Ortalama HbA1c değerleri ortostatik normal grupta 7,5, ortostatik hipertansiyon grubunda daha yüksek 8,1 bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık yoktu.

İnsülin kullanımı iki grup arasında istatistiksel anlamlı bulunmadı. Eşlik eden hastalıklar bakımından 2 grup da benzer özellikteydi. Alkol ve sigara kullanımları açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi.

Hastalar mikrovasküler komplikasyonlar yönünden tarandı ve sorgulandı. Hastaların mikrovasküler komplikasyonlar açısından karşılaştırılmaları Tablo-3 de verilmiştir.

Tablo 3: Grupların mikrovasküler komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması.

	Normal Ortostatik Yanıt (n=33)	Ortostatik Hipertansiyon (n=33)	P
Nefropati, n (%)	9 (28,1)	5 (15,2)	0,203
Retinopati, n (%)	4 (12,5)	4 (12,5)	1,000
Nöropati (EMG ile dökümanente), n (%)	2 (40)	5 (38,5)	0,952
MTCSN toplam skor, median (ÇAA)	5 (2, 10)	4 (1, 12)	0,800
MTCSN semptom skoru, median (ÇAA)	4,5 (2, 9)	3 (0, 11)	0,771
MTCSN sensorimotor skor, median (ÇAA)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	1,000

MTCSN: Modifiye Toronto Klinik Periferik Nöropati Skoru ÇAA: Çeyrekler arası aralık

Nefropati, retinopati, nöropati, hem dökümanente hem de Modifiye Toronto Klinik Periferik Nöropati Skorumasına göre, sıklıklarında farklılık bulunamadı.

Modifiye Toronto Klinik Periferik Nöropati Skorumasında sisteminde iki alt grup bulunmaktadır. Semptom skoru, ayak ağrısı, uyuşma, karıncalanma, kuvvetsizlik, ataksi, üst ekstremite semptomunu içermekte iken; sensörimotor skor, pinpirik, ısı, hafif dokunma, vibrasyon ve pozisyon duyularını içermektedir.

Hastaların vücut ağırlıkları ve boyları kaydedildi. Vücut kitle indeksleri hesaplandı. Laboratuvar verilerinden glukoz, HbA1c, kreatinin, eGFR, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL, TyG index, TSH, T4, spot idrar total proteinin, spot idrar mikroalbumin testleri incelendi. Tablo-4 de klinik ve laboratuvar veriler gösterilmiştir.

Tablo 4. Grupların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	Normal Yanıt (n=33)	Ortostatik Hipertansiyon (n=33)	P
Beden ölçümleri, ortanca (ÇAA)			
• Vücut ağırlığı (kg)	77 (70, 90)	78 (70, 87)	0,517
• Boy (cm)	165 (158, 172)	165 (160, 173)	0,729
• BKİ (kg/m ²)	28,4 (23,9, 30,9)	27,1 (25, 31,88)	0,923
Laboratuvar verileri			
• Glukoz (mg/dL), ortanca (ÇAA)	147 (101, 204)	128 (104, 215)	0,696
• HbA1c (%), ortanca (ÇAA)	7,5 (6,5, 9)	8,1 (6,7, 9,8)	0,356
• Kreatinin (mg/dL), ortalama ±SS	0,7 ±0,13	0,82 ±0,17	0,002
• eGFR (ml/dk/1,73 m ²), ortalama ±SS	100,5 ±19,8	96,4 ±16,7	0,357
• Trigliserit (mg/dL), ortanca (ÇAA)	131 (107, 193)	151 (109, 201)	0,442
• Total kolesterol (mg/dL), ortalama ±SS	194,2 ±49,1	178,6 ±36,6	0,150
• LDL (mg/dL), ortalama ±SS	113 ±39,5	102,2 ±31,4	0,224
• HDL (mg/dL), ortalama ±SS	46,4 ±12,6	43,3 ±13	0,330
• TyG indeks, ortalama ±SS	4,99 ±0,47	5,01 ±0,3	0,825
• TSH (mU/L), ortanca (ÇAA)	1,74 (1,2, 2,08)	1,63 (1,14, 2,68)	0,883
• sT4 (ng/dl), ortalama ±SS	1,2 ±0,1	1,2 ±0,1	0,081
• Total proteinüri (mg/L), ortanca (ÇAA)	107,4 (55,8, 193)	98,5 (62,6, 136,9)	0,316
• Mikroalbuminüri (mg/L), ortanca (ÇAA)	11,1 (4,3, 32,7)	7 (3,5, 15,8)	0,131

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma, TyG: Trigliserit-Glukoz İndex

2 grup arasında, total proteinüri ve mikroalbüminüri düzeyleri arasında fark yoktu. Kreatinin düzeyleri ortostatik hipertansiyon gurubunda daha yüksek olmak üzere istatikselsel olarak anlamlı bulundu. (p=0.002) Fakat ortalama eGFR, ortostatik normal yanıt grubunda 100,5, ortostatik hipertansiyon grubunda 96,4 olup istatikselsel anlamlı değildi.

Ortalama BMI indeksleri iki grup arasında kıyaslandığında ortostatik normal grupta 28,4, ortostatik hipertansiyon grubunda 27,1 idi. İstatikselsel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalara 12 derivasyonlu EKG çektilirdi. Tablo-5 de hastaların EKG verileri karşılaştırılmıştır.

Tablo 5. Grupların elektrokardiyografi verilerinin karşılaştırılması.

	Normal Ortostatik Yanıt (n=33)	Ortostatik Hipertansiyon (n=33)	p
PR interval, ortalama ±SS	148,6 ±25,3	155,6 ±24,3	0,286
QRS kompleks, ortalama ±SS	79,3 ±8,8	85,4 ±8,8	0,009
QTc interval, ortanca (ÇAA)	435 (423, 458)	425 (407, 447)	0,121
Sol Ventrikül Kitle İndeksi (Cornell Voltage Yöntemi), ortalama ±SS	91,8 ±0,2	91,6 ±10,3	0,937
Sol Ventrikül Kitle İndeksi (Cornell Product Yöntemi), ortalama ±SS	88 ±5,7	87,3 ±8,6	0,697

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma

Hastaların kan basıncı ve nabız ölçümleri Tablo-6 da verilmiştir.

Tablo 6. Grupların ortostatizm değerlendirme verilerinin karşılaştırılması.

	Normal Yanıt (n=33)	Ortostatik Hipertansiyon (n=33)	p
Oturarak, ortalama \pm SS			
• Sistolik kan basıncı (mmHg)	133,7 \pm 18,7	129,7 \pm 15	0,342
• Diastolik kan basıncı (mmHg)	82,9 \pm 12,2	78,5 \pm 10,8	0,127
• Nabız (atım/dakika)	86,4 \pm 16,3	85 \pm 15,2	0,709
Ayaka 1. dakika, ortalama \pm SS			
• Sistolik kan basıncı (mmHg)	134,5 \pm 20,2	141,9 \pm 17,9	0,120
• Diastolik kan basıncı (mmHg)	83,5 \pm 13	89,6 \pm 11,9	0,052
• Nabız (atım/dakika)	92 \pm 19,6	92,5 \pm 14,4	0,898
Ayaka 3. dakika, ortalama \pm SS			
• Sistolik kan basıncı (mmHg)	134,7 \pm 17,7	139 \pm 17	0,317
• Diastolik kan basıncı (mmHg)	84,8 \pm 10,6	88,6 \pm 10,7	0,147
• Nabız (atım/dakika)	92,2 \pm 18,4	91,8 \pm 14,6	0,935
Ayaka 5. dakika, ortalama \pm SS			
• Sistolik kan basıncı (mmHg)	132,2 \pm 17,3	138,6 \pm 17,7	0,140
• Diastolik kan basıncı (mmHg)	82,6 \pm 10,2	89,5 \pm 10,4	0,008
• Nabız (atım/dakika)	92,5 \pm 18,7	92 \pm 13,9	0,905

Hastaların ortostatizm muayene bulgularına göre ortostatik hipertansiyon grubundaki hastaların OHT tipleri Tablo-7 de verilmiştir.

Tablo 7. Ortostatik Hipertansiyon grubundaki hastaların OHT tipleri

İzole ortostatik sistolik hipertansiyon, n (%)	3 (9,1)
İzole ortostatik diastolik hipertansiyon, n (%)	19 (57,6)
Ortostatik sistolik ve diastolik hipertansiyon, n (%)	11 (33,3)

Hastaların AKBÖ parametreleri incelendi. Tablo-8 de AKBÖ parametreleri gösterilmiştir.

Tablo 8. Grupların ambulatuvar kan basıncı verilerinin karşılaştırılması.

Ambulatuvar kan basıncı ölçümleri (mmHg), ortalama \pm SS	Normal Yanıt (n=30)	Ortostatik Hipertansiyon	
		(n=30)	p
24 saat ortalama sistol (mm/Hg)	130,8 \pm 16,4	131 \pm 15,8	0,968
24 saat ortalama sistol SS	15,1 \pm 3,3	14,4 \pm 3,3	0,414
24 saat ortalama diastol (mm/Hg)	74,9 \pm 9,2	76,2 \pm 9,5	0,583
24 saat ortalama diastol SS	11,7 \pm 2,8	11,3 \pm 2,9	0,547
24 saat ortalama nabız (atım/dk)	79,5 \pm 8,7	78,4 \pm 10	0,651
24 saat ortalama nabız SS	9,5 \pm 2,3	9,7 \pm 2,8	0,721
Uyanık dönem ortalama sistol (mm/Hg)	132,6 \pm 16,5	133,2 \pm 15,5	0,879
Uyanık dönem ortalama sistol SS	14,5 \pm 3,3	13,9 \pm 3,8	0,469
Uyanık dönem ortalama diastol (mm/Hg)	76,5 \pm 9	78,2 \pm 9,5	0,497
Uyanık dönem ortalama diastol SS	11,5 \pm 3,4	10,8 \pm 3	0,393
Uyanık dönem nabız basıncı	56 \pm 10,2	55 \pm 9,1	0,690
Uyanık dönem ortalama nabız (atım/dk)	80,7 \pm 10,1	81,4 \pm 10,5	0,793
Uyanık dönem ortalama nabız SS	11,4 \pm 15,8	8,8 \pm 2,7	0,386
Gece ortalama sistol (mm/Hg)	125,1 \pm 18,3	125,9 \pm 17,6	0,869
Gece ortalama sistol SS	13,8 \pm 4,6	12,5 \pm 3,8	0,248
Gece ortalama diastol (mm/Hg)	70,3 \pm 10,9	71,4 \pm 10,2	0,688
Gece ortalama diastol SS	14,4 \pm 17,9	10,2 \pm 3,4	0,217
Gece nabız basıncı	54,8 \pm 10,3	54,5 \pm 10,5	0,902
Gece ortalama nabız (atım/dk)	72 \pm 9,3	70,9 \pm 10,2	0,674
Gece ortalama nabız SS	6,5 \pm 2,6	6,4 \pm 2,4	0,955
Gece-gündüz arası nabız farkı \pm SS	8,8 \pm 8,2	10,5 \pm 6,0	0,344

SS: Standart sapma

Ambulatuvar kan basıncı parametrelerinde; gündüz-gece, sistol-diastol değişimleri ve her bir parametrenin kendi içinde SS parametreleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.

Gece ölçülen kan basıncı değerlerinde gündüz değerlerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon, %10 dan az düşme olması non-dipper hipertansiyon, hiç düşmemesi hatta gece tansiyon değerlerinin artması ise reverse

dipper olarak adlandırılmıştır. Tablo-9 da hastaların AKBÖ'ye göre tansiyon paternleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 9. Grupların ambulatuvar kan basıncı paternlerinin karşılaştırılması.

	Normal Yanıt (n=30)	Ortostatik Ortostatik Hipertansiyon (n=30)	p
Non-dipper, n (%)	22 (73,3)	21 (70)	0,774
Reverse dipper, n (%)	12 (40)	7 (23,3)	0,165

Normal ortostatik yanıt ve ortostatik hipertansiyon grupları karşılaştırıldığında hem non-dipper patern hemde reverse dipper patern açısından 2 grup arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır.

Non-dipper patern ile yeni tanı hipertansiyon saptanma sıklığının karşılaştırılması ve grupların yeni tanı hipertansiyon saptanma sıklığının karşılaştırılması sırası ile Tablo-10 ve Tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Non-dipper patern ile yeni tanı hipertansiyon saptanma sıklığının karşılaştırılması.

	Dipper (n=30)	Non-dipper (n=30)	p
Yeni tanı HT, n (%)	8 (47,1)	33 (76,7)	0,026

Tablo 11. Grupların yeni tanı hipertansiyon saptanma sıklığının karşılaştırılması.

	Normal Yanıt (n=30)	Ortostatik Ortostatik Hipertansiyon (n=30)	p
Yeni tanı HT, n (%)	20 (66,7)	21 (70)	0,774

Çalışmamıza katılan 66 hastanın tamamı daha önce HT tanısı almamış hastalardı. AKBÖ'lerinde görüldü ki 41 (%68,3) HT tanı kriterlerinden en az birini karşılamaktaydı. Yeni tanı HT olan hastaların %76,7 si non-dipper paterne sahip olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus toplumda giderek artan bir sağlık sorunudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre 2019'da dünyada 463 milyon diyabet hastası olup 2030'da bu sayının 578 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Diyabet, yetişkinlerde en sık ölüm nedenleri arasında sayılmaktadır [62,63].

Tip 2 DM sıklığı yaşla birlikte artar. En sık orta ve ileri yaşlarda görülmekle birlikte gençlerde diyabet sıklığı da son yıllarda artmaktadır [64].

Naseri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda hipertansiyon prevalansı %70,5 bulunmuştur [65].

Çalışmamıza hipertansiyon tanısı bulunmayan hastalar dahil edilmiş olup AKBÖ'lerinde yeni hipertansiyon tanısı alan hasta sayısı 41 (%68,3) olup bu; diyabetik hastalarda tanı almamış hipertansiyon varlığının sık olduğunun bir göstergesidir ve yeni tanı alan hipertansiyon hastalarının %76,2 si non-dipper paterne sahip olup istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p:0,026) Bu hastaların rutin takipte hipertansiyon açısından taranması ve diyabetik hastalarda AKBÖ yapılabileceği, HT tanısının ofis ölçümlerine bırıkılmaması gerektiği sonucuna vardık.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, diabetes mellitus seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur [66]. Diyabet tanısı konuğunda hastaların %10'unda periferik nöropati bulunurken, 20 yılın sonunda bu oran %50 olmaktadır. Tip 2 diyabet tanısı konduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren çalışmalar vardır [67]. Bizim alışmamızda tüm hastaların ortanca diyabet süresi 5 yıl idi. Nöropatik yakınmaları nedeniyle EMG yapılan 18 hastanın 7'sinde diyabetik periferik nöropati objektif olarak gösterilmiş olup literatür ile benzer sıklıkta bulunmuştur.

Diyabetik otonom nöropati tipik olarak tüm otonom sinir sistemini etkileyen bir hastalıktır. Diyabetik otonom nöropati ilk olarak uzun sinirlerde ortaya çıkar. Nervus vagus tüm parasempatik aktivitenin %75'inden sorumludur, bu nedenle diyabetik otonom nöropatinin erken dönemde bile etkileri yaygın olabilmektedir. Diyabette başlıca pupil, ter bezleri, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, adrenal medullar sistem ve kardiyovasküler sisteme ait klinik otonomik bulgu ve semptomlar görülmektedir [68]. Otonom nöropatinin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri sonucunda ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi, ağrısız miyokard infarktüsü ve kardiyorespiratuar arrest oluşabilmekte ve buna bağlı olarak mortalite önemli ölçüde artmaktadır [69]. Valsalva oranı, derin inspiyum ile nabız farkı, postüral sistolik kan basıncı değişikliği ve Handgrip testi ile tanı konulabilen otonom kardiyak nöropati prevalansı %16,6 ila %20 arasında değişir ve prevalans yaş ve diyabet süresi arttıkça %65'e yükselir [70].

Kardiyovasküler otonom nöropati testlerinden olan R-r' mesafesi gibi parametreleri çalışmamızda kullanmamış olsak da AKBÖ'lerinde hastaların gece gündüz arasındaki nabız farkları değerlendirildi. Normal ortostatizm grubu ile OHT grubu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Ortostatik hipertansiyon ayakta durma ile aşırı nörohumoral aktivasyonun aracılık ettiği yaygın bir durumdur [71]. Literatürde ortostatik hipertansiyon tanı kriterlerinde fikir birliği bulunmamaktadır. Şimdiye kadar ki yapılan ortostatik hipertansiyon çalışmalarında herhangi bir ortostatik yükseliş ile sistolik kan basıncında maksimum 20 mmHg ve/veya diastolik kan basıncında maksimum 11 mmHg yükseliş baz alınmıştır [71]. Ancak son zamanlarda yapılan geniş çaplı çalışmalarda SKB \geq 20 mmHg ve /veya DKB \geq 10 mmHg alınmış olup [7]; bizim çalışmamızda da ortostatik hipertansiyon kriteri olarak SKB \geq 20 mmHg ve /veya DKB \geq 10 mmHg baz alınmıştır. Tanı kriterleri konusunda bir fikir birliği olmaması nedeniyle prevalans konusunda ortak güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Literatürde prevalans %10 ila %50 arasında değişmektedir. Çalışmamızın kesitsel kolunda değerlendirilen 106 hastanın 33'ü OHT kriterlerini karşılamaktaydı. Buna göre bizim çalışma popülasyonumuzda prevalans %31,1 bulunmuş olup literatür ile uyumludur. Wijkman ve arkadaşlarının 749 diyabet tanılı hastada yaptıkları kohort çalışmasında

yalnız diastolik ortostatik hipertansiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup prevalans %18,7 bulmuşlardır [72]. Bizim çalışmamızda da diyabetik hastalarda diastolik ortostatik hipertansiyon prevalansı %30'dur. Mesquita ve arkadaşlarının sistolik kan basında ≥ 10 mmHg yükselişi baz aldığı ve yaşlı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada prevalans %20,6 bulunmuş olup çalışmamıza göre daha düşüktür [47]. Bunun nedeni Mesquita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortostatizm muayenesinin ayağa kalktıktan yalnızca 4. dakikada bakılmış olması olabilir. Bizim çalışmamızda ise ayağa kalktıktan 1., 3. ve 5. dakika da ortostatizme bakılmıştır ve herhangi birinde yükseklik saptanması durumunda ortostatik hipertansiyon kabul edilmiştir. Bir diğer nedeni çalışmamız diyabetik hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu nedenle prevalansımız daha yüksek olmuş olabilir.

Çalışmamızın kesitsel koluna katılan 106 hastanın 50 (%47,1) 'si erkek, 56 (%52,8) sı kadındı. AKBÖ yapabildiğimiz 35 kadın hastanın 20 (%60,6) si normal ortostatik yanıtı, 15 (%45,5) i OHT yanıtına sahipti. 31 erkek hastanın ise 13 (%39,4) ünde normal ortostatik yanıtı, 18 (%54,5) inde OHT saptandı. İstatiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen erkek hastalarda OHT prevalansını daha yüksek bulduk. Yine Wijkman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 483 erkek hastadan 122 (%25,2) 'sinde, 266 kadın hastadan 65 (%24,4)'inde OHT saptamışlardır [72].

Çalışmamızda iki grup arasında nefropati ve retinopati açısından istatistiksel anlamlı fark olmayıp, literatürde de OHT ile nefropati ve retinopatiyi ilişkilendiren herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Yoshinari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 2 diyabet tanılı hastalara bilateral ayak parmaklarına diyapozon testi uygulanmış ve OHT li Tip 2 DM hastalarında titreşim hissinin daha az olduğu bulunmuştur. Bunun sonucunda OHT' nin erken evre nöropatiyi göstermede yeni bir komplikasyon olduğu görüşü ortaya atılmıştır [73]. Diyapozon testi subjektif olup, bu veriyi desteklemek için objektif kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır. Yine bizim çalışmamızda nöropati için kullandığımız Modifiye Toronto Klinik Periferik Nöropati Skorum Sistemi parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması, subjektif ve araştırmacı bağımlı bir test olmasından kaynaklı olabilir.

Çalışma verilerimize göre diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ile OHT arasında ilişki bulunamamıştır.

İki grubun çalışmaya dahil olduklarındaki laboratuvar verileri kıyaslandığında OHT grubunda kreatinin düzeyinin 0,82, kontrol grubunda 0,7 olup istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır, ancak tahmini eGFR düzeyleri benzer bulunmuştur. Bu farkın nedeni, OHT grubunda erkek hasta oranının (%54,5 e karşılık %33,3) daha yüksek olması olabilir. Wijkman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da eGFR ile OHT ilişkisi gösterilememiştir [72]. Ancak nefropati değerlendirmesinde daha erken tanı koyduran spesifik parametreler (NGAL vb.) çalışmamızda kullanılmamıştır.

Diabetes mellitus seyrinin erken dönemlerinde bile sinüs taşikardisi, uzun QTc, QT dispersiyonu, kalp hızı değişkenliğinde değişiklikler, ST-T değişiklikleri ve sol ventrikül hipertrofisi gibi EKG değişiklikleri görülebilir. EKG değişiklikleri, kardiyak otonomik nöropatinin değerlendirilmesine ve asemptomatik hastalarda bile miyokardiyal iskemi belirtilerinin saptanmasına yardımcı olur [74]. Çalışmamızda bakılan hastalarda QTc süresi ve nabızlar açısından istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Diyabetik hasta gruplarında yapılan EKG değişimlerinin incelendiği küçük popülasyonlu çalışmalardan Žákovičová ve arkadaşlarının yaptığı ve Medová ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda QRS kompleksinin uzadığı, Žďárská ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise QRS kompleksinin kısaldığı bildirilmiştir [75-77]. Bu konuda da fikir birliği bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ortostatik hipertansiyon grubunda QRS intervali süresi normal değerler içinde olmakla beraber daha uzun bulduk ($p=0,009$). Bu sonuç bize QRS intervalinde patolojik uzama olmadan OHT tesbiti ile diyabetik otonom nöropati yönünden hastaların değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Hastalarda hipertansiyona sekonder tanı konmamış şüpheli sol ventriküler hipertrofi bulgusuna baktık ve LVMI'yi hesapladık. Bu hesaplamayı iki formül kullanarak yaptık. Yapılan çalışmalarda kullandığımız Cornell voltaj kriterinin sensitivitesi %42, spesifitesi %95 iken; Cornell product kriterinin sensitivitesi %51, spesifitesi %95 bulunmuştur [78]. Bizim çalışmamızda hem Cornell voltaj kriteri hem de Cornell product kriteri ile hesaplanan LVMI leri açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Diyabetik hastalar aşikâr kardiyovasküler otonom nöropati gelişmeden önce aralıklı parasempatik otonomik disfonksiyon gösterirler. Bu nedenle; sempatik tonusun göreceli olarak artması, ortostaza bağlı kan basıncı yükselmesine karşı aşırı duyarlı bir tepki ortaya çıkarabilir. Böylece; OHT sürekli hipertansiyona dönüşebilir ve vasküler komplikasyonların gelişmesine neden olabilir [7].

Kan basıncının sirkadiyen ritmi, insan vücudunun en önemli özelliklerinden biridir. Kan basıncının normal sirkadiyen ritmini korumak kalp, karaciğer ve böbrek gibi hayati organları korumak için büyük önem taşır. Normotansif bireylerde Non-dipper patern prevalansı %30 iken hipertansif bireylerde bu patern daha fazladır [79,80]. Diabetes mellitus ve metabolik sendromlu hipertansif hastalarda non-dipper paterninin patofizyolojisinde insülin direnci (insülinin anti-diüretik etkisi), iç uyaranlara aşırı vazokonstrüksiyon yanıtı, santral sinir sistemi aktivitesinde dalgalanma, endotel vazodilatasyonuna bağlı hasar ve vasküler düz kas kalınlaşması sorumlu tutulmaktadır [81]. Duggal ve Colab; diyabetli hipertansif hastaların %46'sının non-dipper paterne sahip olduğunu gösterdiler. Bu paternin daha yüksek mikroalbüminüri ve ileri yaş ile ilgili olduğunu; artmış kardiyovasküler ve renal mortalite-morbidite riski yaşıyan hastalarda kan basıncı profili tanımlama ve erken spesifik tedavinin önemini vurgulamaktadırlar [82]. Zhixiang ve arkadaşlarının OHT'li çocuklar üzerinde ambulatuvar kan basıncı parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışmada OHT'li çocuklarda otonomik disfonksiyon nedeniyle kan basıncı tipinin çoğunlukla nondipper kan basıncı olduğu ve kan basıncının sirkadiyen ritminin kaybolduğunu ortaya koymuşlardır [83]. Bizim çalışmamızda Non-dipper kan basıncı paterni tüm hasta popülasyonumuzda %71,7 oranında saptanmış olup toplum ortalamasının oldukça üzerindedir. Fakat ortostatik hipertansiyon ve normal ortostatik yanıt grupları arasında non-dipper kan basıncı paterni açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. Călin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip2 DM tanılı iyi kontrollü hipertansiyonu bulunan hastalar incelenmiş ve bu hastalarda tedaviye rağmen non-dipper patern prevalansı %47,23 bulunmuştur [84]. Çalışmamızda non-dipper patern oranının daha yüksek bulunmasının sebebi hasta gruplarımızın BMI'lerinin normale göre yüksek olması ve daha önceden hipertansiyon tanısı almamış, bununla ilgili herhangi bir medikal tedavi kullanmayan hasta grubunun incelenmiş olması olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Diabetes mellitus uzun süreli takip gerektiren bir hastalıktır. Hastalar yalnızca bir kez ortostatizm muayenesine tabi tutuldu ve ilerleyen dönem takipleri yapılamadı. Tansiyon ölçümleri sağlık kuruluşunda araştırmacı tarafından gerçekleştirildi; dolayısı ile beyaz önlük hipertansiyonu dışlanamadı. Ortostatizm muayenesi yapılan tüm hastalara AKBÖ randevusu verilmiş olup, randevusuna gelmeyen hastaların çoğunluğu normal ortostatizm muayenesine sahip hastalar idi. Çalışmamızda hastaneye başvuran hastalar taranmış olup normal toplum taranmamıştır.

Sonuç olarak OHT diyabetik hastalarda QRS intervalinde patolojik olmayan uzama ile birlikte; saptanması poliklinik şartlarında yapılabilecek, maliyeti düşük bir parametre olup kardiyak otonom nöropatinin erken bulgusu olabilir ve OHT saptanan hastalar bu açıdan yakın takipte tutulmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Normal ortostatik yanıt grubunun ortalama yaşı 50,7, OHT grubunun ortalama yaşı 49,2 idi.
2. Çalışmamızdaki hasta popülasyonda OHT prevalansı %31,1'dir.
3. Çalışmamıza katılan kadın hastaların %45,5'i erkek hastaların %54,5'i OHT' ye sahipti. Erkek hastalarda OHT prevalansı istatistiksel olarak anlamsız ancak sayısal olarak daha yüksekti.
4. Ortostatik hipertansiyon ve normal ortostatik yanıt grupları arasında eşlik eden hastalıklar açısından (dislipidemi, KAH) fark yoktu.
5. Hastaların ortanca diyabet süreleri 5 yıl olup, diyabet tipi (tip1, tip2) açısından da 2 grup arasında fark saptanmamıştır.
6. Hastalar mikrovasküler komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında OHT ile komplikasyonlar açısından ilişki bulunamamıştır.
7. Ele aldığımız rutin labıratuvar verileri 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.
8. 12 derivasyonlu EKG'ler incelendiğinde 2 grup arasında PR intervali ve QTc süresi açısından farklılık olmamakla birlikte QRS kompleks süresi OHT grubunda daha uzun bulunmuştur. (p:0,009).
9. Sol ventriküler hipertrofi bulgusunu saptamak için bakılan LVMI (Cornell voltaj ve Cornel product formülleri kullanılarak) 2 grup arasında istatistiksel anlamlı bulunmayıp, kriterlere göre de sol ventriküler hipertrofi saptanmamıştır.
10. Çalışmamıza katılan ve daha önce hipertansiyon tanısı almayan hastaların %68,1'i yeni hipertansiyon tanısı almış olup, diyabetik hastalar hipertansiyon açısından yakın takipte olmalı ve taranmalıdır.
11. Ortostatik yanıtta bağımsız olarak Non-dipper patern %71,1 oranında saptanmış olup toplum ortalamasının çok üstündedir ve yeni tanı alan diyabetik hipertansif hastaların %76,2 di non-dipper paterne sahipti. (p:0,026) Diyabetik hastalar KVH açısından da yakın takipte olmalı ve şüphelenilen hastalara AKBÖ yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- [1] “TC Sağlık Bakanlığı-Türkiye Halk Sağlığı Kurumu/Türkiye Diyabet Programı 2015-2020.” <https://www.diyabetimben.com/turkiye-diyabet-programi-2015-2020/> (accessed Jan. 28, 2023).
- [2] Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2022*. 2022. [Online]. Available: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf
- [3] I. Istenes *et al.*, “Relationship between autonomic neuropathy and hypertension-are we underestimating the problem?,” *Diabet. Med.*, vol. 25, no. 7, 2008, doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02458.x.
- [4] M. Yoshinari, M. Wakisaka, U. Nakamura, M. Yoshioka, Y. Uchizono, and M. Iwase, “Orthostatic Hypertension in Patients With Type 2 Diabetes.” [Online]. Available: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/24/10/1783/586907/dc1001001783.pdf>
- [5] E. A. Jarmuzewska, R. Rocchi, and A. A. Mangoni, “Predictors of impaired blood pressure homeostasis during acute and sustained orthostasis in patients with type 2 diabetes,” *Panminerva Med.*, vol. 48, no. 1, 2006.
- [6] F. Ricci, R. De Caterina, and A. Fedorowski, “Orthostatic Hypotension Epidemiology, Prognosis, and Treatment,” 2015.
- [7] N. Magkas *et al.*, “Orthostatic hypertension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations,” *Journal of Clinical Hypertension*, vol. 21, no. 3. Blackwell Publishing Inc., pp. 426–433, Mar. 01, 2019. doi: 10.1111/jch.13491.
- [8] M. W. Millar-Craig, C. N. Bishop, and E. B. Raftery, “CIRCADIAN VARIATION OF BLOOD-PRESSURE,” *Lancet*, vol. 311, no. 8068, pp. 795–797, Apr. 1978, doi: 10.1016/S0140-6736(78)92998-7.
- [9] W. S. Seo and H. S. Oh, “The Circadian Rhythms of Blood Pressure and Heart Rate in the Hypertensive Subjects: Dippers and Non-Dippers,” *Yonsei Med. J.*, vol. 43, no. 3, pp. 320–328, Jun. 2002, doi: 10.3349/YMJ.2002.43.3.320.
- [10] T. Fujii *et al.*, “Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 33, no. 1, pp. 29–35, Jan. 1999, doi:

10.1016/S0272-6386(99)70254-4.

- [11] D. L. Clement *et al.*, “Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension From the Departments of Cardiovascular Diseases (D,” 2003. [Online]. Available: www.nejm.org
- [12] P. Verdecchia, G. Schillaci, and C. Porcellati, “Dippers versus non-dippers,” *J. Hypertens. Suppl.*, vol. 9, no. 8, pp. S42-4, Dec. 1991, Accessed: Jan. 28, 2023. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/1839037>
- [13] World Health Organization, “Global Report on Diabetes,” *Isbn*, vol. 978, p. 88, 2016, doi: ISBN 978 92 4 156525 7.
- [14] P. Saeedi *et al.*, “Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 157, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [15] I. Satman *et al.*, “Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults,” *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 28, no. 2, pp. 169–180, Feb. 2013, doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
- [16] I. Satman *et al.*, “Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) THE TURDEP GROUP.” [Online]. Available: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/25/9/1551/590186/dc0902001551.pdf>
- [17] “World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: Abbreviated report of a WHO Consultation. World Health Organization 2011, WHO/NMH/CHP/CPM/11,1.” [https://www.who.int/publications/i/item/use-of-glycated-haemoglobin-\(-hba1c\)-in-diagnosis-of-diabetes-mellitus](https://www.who.int/publications/i/item/use-of-glycated-haemoglobin-(-hba1c)-in-diagnosis-of-diabetes-mellitus) (accessed Jan. 29, 2023).
- [18] “Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.” *Diabetes Care*, vol. 20, no. 7, pp. 1183–1197, 1997, [Online]. Available: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/20/7/1183/584926/20-7-1183.pdf>
- [19] “Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS*,” *Diabetes Care*, vol. 26, no. Suppl 1, pp. 5–20, 2003, [Online]. Available: http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/26/suppl_1/s5/456425/dc01t30000s5.pdf

- [20] Ş. İmamoğlu and C. Özyardımcı Ersoy, Eds., *Diabetes Mellitus MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMLA TANI, TEDAVİ VE İZLEM*, 2nd ed. İstanbul: Deomed Yayıncılık, 2009.
- [21] A. Fauci *et al.*, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw-Hill Professional, 2008.
- [22] J. F. Plows, J. L. Stanley, P. N. Baker, C. M. Reynolds, and M. H. Vickers, "The pathophysiology of gestational diabetes mellitus," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 11. 2018. doi: 10.3390/ijms19113342.
- [23] "Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018," *Diabetes Care*, vol. 41, pp. S13–S27, Jan. 2018, doi: 10.2337/dc18-S002.
- [24] A. J. M. Boulton, F. A. Gries, and J. A. Jervell, "Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy," *Diabet. Med.*, vol. 15, pp. 508–514, 1998.
- [25] M. Volmer-Thole and R. Lobmann, "Neuropathy and diabetic foot syndrome," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 17, no. 6. MDPI AG, Jun. 10, 2016. doi: 10.3390/ijms17060917.
- [26] D. S. Younger and L. Bronfin, "Seminars in neurology: Overview of diabetic neuropathy," *Semin. Neurol.*, vol. 16, no. 2, pp. 107–113, 1996.
- [27] American Diabetes Association; American Academy of Neurology, "Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy," *Diabetes Care*, vol. 11, no. 7, pp. 592–597, Jul. 1988.
- [28] Group. Lancet, "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)," *Lancet*, vol. 352, no. 837, 1998.
- [29] "The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy," *Ann. Intern. Med.*, vol. 122, no. 8, 1995, doi: 10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00001.
- [30] G. Sundkvist *et al.*, "Sorbitol and myo-inositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance," *Diabet. Med.*, vol. 17, no. 4, pp. 259–268, 2000, doi: 10.1046/J.1464-5491.2000.00261.X.
- [31] M. Brownlee, "Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications," *Nature*, vol. 414, no. 6865. 2001. doi: 10.1038/414813a.

- [32] A. J. M. Boulton, R. A. Malik, J. C. Arezzo, and J. M. Sosenko, “Diabetic Somatic Neuropathies,” 2004. [Online]. Available: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/27/6/1458/646055/zdc00604001458.pdf>
- [33] S. Tesfaye *et al.*, “Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy,” 2005. [Online]. Available: www.nejm.org
- [34] D. Ziegler, “Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come?,” *Diabetes Care*, vol. 31 Suppl 2, 2008.
- [35] T. S. Jensen, M. M. Backonja, S. Hernández Jiménez, S. Tesfaye, P. Valensi, and D. Ziegler, “New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain,” *Diabetes and Vascular Disease Research*, vol. 3, no. 2. 2006. doi: 10.3132/dvdr.2006.013.
- [36] “2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022,” vol. 45, no. Suppl.1, pp. 7–38, 2022, doi: 10.2337/dc22-S002.
- [37] C. Clair, M. J. Cohen, F. Eichler, K. J. Selby, and N. A. Rigotti, “The Effect of Cigarette Smoking on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 30, no. 8, pp. 1193–1203, Aug. 2015, doi: 10.1007/S11606-015-3354-Y/FIGURES/3.
- [38] “12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022,” *Diabetes Care*, vol. 45, pp. S185–S194, Jan. 2022, doi: 10.2337/dc22-S012.
- [39] R. Pop-Busui *et al.*, “Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association,” *Diabetes Care*, vol. 40, no. 1, pp. 136–154, Jan. 2017, doi: 10.2337/dc16-2042.
- [40] M. A. Pfeifer *et al.*, “Autonomic Neural Dysfunction in Recently Diagnosed Diabetic Subjects,” *Diabetes Care*, vol. 7, pp. 447–453, 1984, [Online]. Available: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/7/5/447/496651/7-5-447.pdf>
- [41] R. Pop-Busui *et al.*, “Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. 7, 2010, doi: 10.2337/dc10-0125.
- [42] R. Pop-Busui *et al.*, “Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Left Ventricular Dysfunction: DCCT/EDIC Study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications),” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 61, no. 4, pp. 447–454, Jan. 2013, doi: 10.1016/J.JACC.2012.10.028.
- [43] R. Maser, M. Pfeifer, ... J. D.-A. of internal, and undefined 1990, “Diabetic

- autonomic neuropathy and cardiovascular risk: Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III,” *jamanetwork.com*, Accessed: Jan. 29, 2023. [Online]. Available:<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/613467>
- [44] N. Singh, “Diabetes, Heart Rate, and Mortality,” 2002.
- [45] S. Güçlü *et al.*, “Tip II Diyabetes Mellituslu Hastalarda Kardiyak Otonom Nöropati ile Diyastolik Kalp Fonksiyonlarının İlişkisi,” *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.*, vol. 33, no. 2, pp. 55–59, 2007.
- [46] A. Vinik, T. Erbas, T. Park, K. Stansberry, J. Scanelli, and G. Pittenger, “DERMAL NEUROVASCULAR DYSFUNCTION IN TYPE 2 DIABETES,” *J. Peripher. Nerv. Syst.*, vol. 7, no. 1, pp. 69–69, Mar. 2002, doi: 10.1046/J.1529-8027.2002.2008_19.X.
- [47] P. Mesquita *et al.*, “Prevalence of orthostatic hypertension in elderly patients with type 2 diabetes,” *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/463487.
- [48] J. Fessel and D. Robertson, “Orthostatic hypertension: When pressor reflexes overcompensate,” *Nature Clinical Practice Nephrology*, vol. 2, no. 8. 2006. doi: 10.1038/ncpneph0228.
- [49] R. R. Townsend *et al.*, “Orthostatic changes in systolic blood pressure among SPRINT participants at baseline,” *J. Am. Soc. Hypertens.*, vol. 10, no. 11, pp. 847–856, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.jash.2016.08.005.
- [50] B. N. Bhuachalla *et al.*, “Orthostatic hypertension as a risk factor for age-related macular degeneration: Evidence from the Irish longitudinal study on ageing,” *Exp. Gerontol.*, vol. 106, 2018, doi: 10.1016/j.exger.2018.02.029.
- [51] D. H. P. Streeten, J. H. Auchincloss, G. H. Anderson, R. L. Richardson, F. D. Thomas, and J. W. Miller, “Orthostatic hypertension: Pathogenetic studies,” *Hypertension*, vol. 7, no. 2, pp. 196–203, 1985, doi: 10.1161/01.HYP.7.2.196.
- [52] J. Jordan *et al.*, “Consensus statement on the definition of orthostatic hypertension endorsed by the American Autonomic Society and the Japanese Society of Hypertension,” *Clin. Auton. Res.*, Sep. 2022, doi: 10.1007/s10286-022-00897-8.
- [53] J. Schiefer, H. Amthauer, P. Genseke, P. R. Mertens, and C. Chatzikyrkou, “Position-related renal perfusion disturbances as a possible underestimated mechanism in patients with resistant hypertension: a case vignette,” *Int. Urol. Nephrol.*, vol. 49, no. 10, pp. 1823–1833, Oct. 2017, doi: 10.1007/S11255-017-1656-1.
- [54] H. Lee and H. A. Kim, “Orthostatic hypertension: An underestimated cause of orthostatic intolerance,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 127, no. 4, pp. 2102–2107, Apr. 2016, doi: 10.1016/J.CLINPH.2015.12.017.

- [55] A. M. Birkenhäger and A. H. Van Den Meiracker, “Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile,” *Neth J Med.*, vol. 65, no. 4, pp. 127–31, 2007.
- [56] S. NANDHINI, “Association of Triglyceride–Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus,” *Maedica - A J. Clin. Med.*, vol. 16, no. 3, Sep. 2021, doi: 10.26574/maedica.2021.16.3.375.
- [57] J. Alizargar, N. C. Hsieh, and S. F. V. Wu, “The correct formula to calculate triglyceride-glucose index (TyG),” *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 33, no. 7, pp. 945–946, Jul. 2020, doi: 10.1515/JPEM-2019-0579.
- [58] S. Ahnve, “Correction of the QT interval for heart rate: Review of different formulas and the use of Bazett’s formula in myocardial infarction,” *American Heart Journal*, vol. 109, no. 3 PART 1. 1985. doi: 10.1016/0002-8703(85)90564-2.
- [59] J. Ishikawa, Y. Yamanaka, A. Toba, S. Watanabe, and K. Harada, “Gender-adjustment and cutoff values of cornell product in hypertensive Japanese patients,” *Int. Heart J.*, vol. 58, no. 6, pp. 933–938, 2017, doi: 10.1536/ihj.16-573.
- [60] T. Unger *et al.*, “2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines,” *Hypertension*, vol. 75, no. 6, pp. 1334–1357, Jun. 2020, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
- [61] V. Bril, S. Tomioka, R. A. Buchanan, and B. A. Perkins, “Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy,” *Diabet. Med.*, vol. 26, no. 3, pp. 240–246, Mar. 2009, doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02667.x.
- [62] P. Saeedi *et al.*, “Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 157, p. undefined-undefined, Nov. 2019, doi: 10.1016/J.DIABRES.2019.107843.
- [63] M. Afkarian *et al.*, “Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 316, no. 6, pp. 602–610, Aug. 2016, doi: 10.1001/JAMA.2016.10924.
- [64] Z. T. Bloomgarden, “Type 2 Diabetes in the Young: The evolving epidemic,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. 4, pp. 998–1010, Apr. 2004, doi: 10.2337/DIACARE.27.4.998.
- [65] Naseri, M. W., Esmat, H. A., & Bahee, M. D. (2022). Prevalence of hypertension in Type-2 diabetes mellitus. *Annals of Medicine and Surgery*, 78, 103758.

<https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2022.103758>

- [66] C. Fiçicioglu, A. Aydin, M. Haktan, and M. Kiziltan, "Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus.," *Turk. J. Pediatr.*, vol. 36, no. 2, 1994.
- [67] G. Said, "Diabetic Neuropathy:an update," *J Neurol*, no. September 1995, pp. 431–440, 1996.
- [68] E. Araç , "Diyabetik Otonom Nöropati' de Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları", *Abant Tıp Dergisi*, c. 6, sayı. 3, ss. 129-133, Eyl. 2017, doi:10.5505/abantmedj.2017.48658
- [69] E. Araç , "Diyabetik Otonom Nöropati' de Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları", *Abant Tıp Dergisi*, c. 6, sayı. 3, ss. 129-133, Eyl. 2017, doi:10.5505/abantmedj.2017.48658
- [70] Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Dec 1;5:205. doi: 10.3389/fendo.2014.00205. PMID: 25520703; PMCID: PMC4249492
- [71] J. Jordan, F. Ricci, F. Hoffmann, V. Hamrefors, and A. Fedorowski, "Orthostatic hypertension critical appraisal of an overlooked condition," *Hypertension*, pp. 1151–1158 2020, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14340.
- [72] M. Wijkman, T. Länne, C. J. Östgren, and F. H. Nystrom, "Diastolic orthostatic hypertension and cardiovascular prognosis in type 2 diabetes: A prospective cohort study," *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 15, no. 1, Jun. 2016, doi: 10.1186/s12933-016-0399-0.
- [73] M. Yoshinari, M. Wakisaka, U. Nakamura, M. Yoshioka, Y. Uchizono, and M. Iwase, "Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 24, no. 10, pp. 1783–1786, 2001, doi: 10.2337/DIACARE.24.10.1783.
- [74] Stern, S., & Sclarowsky, S. (2009). The ecg in diabetes mellitus. *Circulation*, 120(16), 1633–1636. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.897496>
- [75] E. Žákovičová, O. Kittnar, J. Slaviček, E. Medová, P. Šváb, and J. Charvát, "ECG body surface mapping in patients with gestational diabetes mellitus and optimal metabolic compensation," *Physiol. Res.*, vol. 63, pp. S479–S487, 2014, doi: 10.33549/physiolres.932921.
- [76] E. Medová *et al.*, "QT dispersion and electrocardiographic changes in women with gestational diabetes mellitus," *Physiol. Res.*, vol. 61, no. SUPPL.2, 2012, doi: 10.33549/physiolres.932419.

- [77] D. Žďárská *et al.*, “ECG body surface mapping (BSM) in type 1 diabetic patients,” *Physiol. Res.*, vol. 56, no. 4, pp. 403–410, Oct. 2007, doi: 10.33549/physiolres.931021.
- [78] “ECG in left ventricular hypertrophy (LVH): criteria and implications – ECG & ECHO.” <https://ecgwaves.com/topic/ecg-left-ventricular-hypertrophy-lvh-clinical-characteristics/> (accessed Feb. 11, 2023).
- [79] Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002 Nov;20(11):2183-9. doi: 10.1097/00004872-200211000-00017. PMID: 12409956.
- [80] Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens.* 2006 Mar;19(3):243-50. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.09.018. PMID: 16500508.
- [81] Tilea, Ioan, Petra, Dorina, Ardeleanu, Elena, Hutanu, Adina and Varga, Andreea. "Clinical Conditions and Predictive Markers of Non-Dipper Profile in Hypertensive Patients" *Acta Marisiensis - Seria Medica*, vol.64, no.1, 2018, pp.10-16. <https://doi.org/10.2478/amma-2018-0006>
- [82] Duggal A, Bal BS, Singh N – Study of dipping and non-dipping patterns in patients of type 2 diabetes mellitus with hypertension and its association with microalbuminuria. *Ann Int Med Den Res.* 2017;3(2):20-24.)
- [83] Y. Zhixiang, W. Cheng, X. Jibing, G. Bisheng, X. Ming, and L. Deyu, “Ambulatory blood pressure monitoring in children suffering from orthostatic hypertension,” *Biomed. Eng. Online*, vol. 17, no. 1, 2018, doi: 10.1186/s12938-018-0530-4.
- [84] P. Călin, M. Viorel, P. Luchiana, C. Mihaela, and P. Lavinia, “Masked nocturnal hypertension as a result of high prevalence of non-dippers among apparently well-controlled hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: data from a prospective study,” *Diabetol. Metab. Syndr.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, 2022, doi: 10.1186/s13098-022-00899-6.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Ayşe TERLEMEZOĞLU

Doğum Tarihi – Yeri:

E-posta Adresi:

Yabancı dil: İngilizce

Eğitim:

2010-2016 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

2005-2009 Çorum Fen Lisesi

1997-2005 Bahçelievler İlköğretim Okulu

Görev Yerleri:

2019-halen Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

2018-2019 Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi İç hastalıkları Kliniği

2016-2017 Çorum Bayat Devlet Hastanesi

9. EKLER



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-1944 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nde yapılması planlanan; Uzm. Dr. Selma KARAAHMETOĞLU ’nun sorumlu araştırmacısı olduğu “Diabetes Mellitusta Ortostatik Hipertansiyon Sıklığı, İlişkili Olduğu Faktörler ve Ambulatuvar Kan Basıncı Parametreleriyle İlişkisinin Değerlendirilmesi ” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR F

	Diabetes Mellitusta Ortostatik Hipertansiyon Ambulatuvar Kan Basıncı Parametreleriyle
L KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında
Kılavuzu

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ilişkisi	
		E	K	E	K
Uzman ve	Ankara Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzman	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzmanlıkları	Ankara Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzman	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzman	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzman ve	Ankara Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzman	Ankara Şehir Hastanesi (S.B.Ü.)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzman ve	Ankara Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzman	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzman	Ankara Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzman	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzman	Ankara Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzman	Emekli	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzman	Serbest Avukat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzman	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dr. Fuat Emre CANPOLAT