

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**DİYABETİK NEFROPATİ HASTALARINDA ERİTROSİT
MORFOLOJİSİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah ÇALIŞKAN

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Dursun ÇADIRCI

Prof. Dr. Mehmet Ali EREN

ŞANLIURFA

2021

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**DİYABETİK NEFROPATİ HASTALARINDA ERİTROSİT
MORFOLOJİSİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdullah ÇALIŞKAN

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Dursun ÇADIRCI
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından Tarih
ve protokol numarası ile desteklenmiştir/desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA
2021

TEŞEKKÜR

Tezime başlamadan önce 3 yıllık asistanlık sürecimde eğitim ve gelişimimde bana katkılarından dolayı Anabilim Dalı başkanım ve tez danışmanım Doç. Dr. Dursun ÇADIRCI hocama ve Dr. Öğretim Üyesi Şenay KOÇAKOĞLU hocama;

Tez danışmanım Endokrinoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet Ali EREN hocama;

Tez sürecinde bana yardımcı olan; Dr. Hafize İlhan TOPRAK, Elif Gündoğdu, Merve TATLIGÜN, Kübra ÖZKAN, Nabi KINA, Dicle ADIN, Rüstem KUZAN arkadaşlarıma; Tıbbi biyokimya laboratuvarında çalışan başta Mustafa TOKLU olmak üzere tüm laboratuvar teknisyenlerine;

3 yıllık eğitimimde bir an bile yanımdan ayrılmayan annem Hadice ÇALIŞKAN, babam Abuzer ÇALIŞKAN ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Abdullah ÇALIŞKAN

ARMAĞAN

Bu çalışmayı pandemi döneminde geçirdiği Covid-19 hastalığında diyabetes mellitus tanısı alan babam Abuzer ÇALIŞKAN'a armağan ediyorum...

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
ARMAĞAN	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi	3
2.1.1.1. Beta Hücresi	4
2.1.1.2. İnsülin Direnci	5
2.1.1.3. Karaciğer	6
2.1.2. Diyabetes Mellitus Türleri	6
2.1.2.1. Tip 1 Diyabet	6
2.1.2.2. İdiyopatik Diyabet	7
2.1.2.3. Tip 2 Diyabet	7
2.1.2.4. Diğer Özel Diyabet Türleri	8
2.1.2.4.1. B-Hücresinin Genetik Kusurları	8
2.1.2.4.2. İnsülin Eyleminde Genetik Kusurlar	8
2.1.2.4.3. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	9
2.1.2.4.4. Endokrinopatiler	9
2.1.2.4.5. İlaç veya Kimyasal Kaynaklı Diyabet	9
2.1.2.4.6. Enfeksiyonlar	9
2.1.2.4.7. Bağışıklık Aracılı Diyabetin Yaygın Olmayan Formları	10
2.1.2.4.8. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	10
2.1.3. Diyabetes Mellitus Tanısı	10
2.1.4. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	11
2.1.4.1. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları	11
2.1.4.1.1. Diyabetik Retinopati	11

2.1.4.1.2. Diyabetik Nefropati	11
2.1.4.1.3. Diyabetik Nöropati	13
2.1.4.2. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları	15
2.1.5. Diabetes Mellitus'un Tedavisi	19
2.1.5.1. Antihiperglisemik İlaçlar	20
2.1.5.1.1. İnsülin Salgılatıcılar	20
2.1.5.1.2. Metformin	20
2.1.5.1.3. Pioglitazon	20
2.1.5.1.4. Akarboz	21
2.1.5.1.5. Thiazolidinler	21
2.1.5.1.6. Repaglinide	21
2.1.5.2. İnsülin Endikasyonları	21
2.2. Anemiler	21
2.2.1. Mikrositer anemiler	21
2.2.2. Makrositer Anemiler	22
2.3. Polisitemiler	22
2.4. Diyabette Hematolojik Değişiklikler	23
3. MATERYAL METOD	25
3.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi	25
3.2. Araştırmanın Tipi ve Yeri	25
3.3. Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri	25
3.4. Araştırmadan Dışlama Kriterleri	25
3.5. Araştırmanın Etik Onayı	25
3.6. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	25
3.7. Araştırmanın Veri Kaynakları ve Veri Toplama Yöntemi.	26
3.8. Araştırmada Kullanılan Değişkenler	26
3.9. İstatistiksel Analizler	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	40
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	48
Ek-1: Etik Kurul Kararı	49
Ek-2: Turnittin Raporu	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: Cinsiyet ile grup arasındaki ilişkinin incelenmesi.	28
Tablo-2: İlaç ve beden kitle indeksi ile gruplar arasındaki ilişkinin incelenmesi	29
Tablo-3: Diyabetik nefropati ve nefropatisiz diyabetli gruplarda diyabet yılı ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	29
Tablo-4: Çalışmaya dâhil edilen kişilerin laboratuvar parametreleri ve ölçüm değerleri	30
Tablo-5: Nefropatili diyabet, nefropatisiz diyabet ve sağlıklı gruplarda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.	32
Tablo-6: %MIC ve %MAC değerinin nefropatili diyabet, nefropatisiz diyabet ve sağlıklı birey gruplarında karşılaştırılması	33

Œekil-1: Katılımcıların cinsiyet dağılımı

27

Œekil-2: Hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı

28



KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
DM	: Diyabetes Mellitus
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
HNF	: Hepatosit Nükleer Faktör
UKPDS	: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
OAD	: Oral Antidiyabetik
WBC	: White Blood Cell
NEU	: Nötrofil
LYM	: Lenfosit
MONO	: Monosit
EOS	: Eosinofil
BASO	: Basofil
IG	: Olgunlaşmamış Granülositler
%N	: Yüzde Nötrofil
%L	: Yüzde Lenfosit
%M	: Yüzde Monosit
%E	: Yüzde Eozinofil
%B	: Yüzde Bazofil
%IG	: Olgunlaşmamış Granülosit Yüzdesi
NRBC	: Çekirdekli Kırmızı Kan Hücresi
NR/W	: Çekirdekli Eritrositlerin Beyaz Kan Hücreleri Oranı
RBC	: Red Blood Cell
HGB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
MCV	: Mean Corpuscular Volum
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
RDW	: Eritrosit Dağılım Hacmi
%MIC	: Mikrositoz Yüzdesi
%MAC	: Makrositoz Yüzdesi
%HPO	: Hipokromik RBC

%HPR	: Hiperkromik RBC
HDW	: Hemoglobin Konsantrasyonu Dağılım Genişliği
CHCM	: Ortalama Corpuscular Hemoglobin Konsantrasyonu
CHGB	: Celluler Hemoglobin
PLT	: Platelet
MPV	: Mean Platelet Volum
PDW	: Platelet Dağılım Aralığı
PCT	: Platelet Yüzdesi



ÖZET

Diyabetik Nefropati Hastalarında Eritrosit Morfolojisindeki Değişikliklerin İncelenmesi

Dr. Abdullah ÇALIŞKAN

Aile Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Nefropatisiz diyabet ve diyabetik nefropatili hastalarda yeni nesil hemogram cihazı kullanarak elde edilmiş olan hemogram parametrelerinde eritrosit morfolojisinde değişiklik olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Retrospektif nitelikteki kesitsel çalışmada 2018-2021 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvurmuş Tip 2 Diyabet hastalarının hemogram sonuçları incelendi. Çalışmada abbott (alinity Hbq) cihazında çalışılmış hemogramlar tespit edilerek 30 diyabet, 30 diyabetik nefropati ve 30 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS.23 programı kullanıldı, uygun istatistiksel analizler kullanılarak ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

Bulgular: Araştırmaya 54 (%60) kadın 36 (%40) erkek olmak üzere toplam 90 hasta dahil edilmiştir. Nefropatisiz diyabetik grupta MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) parametresinin sağlıklı gruba göre gruplar arasında anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p=0,036$). Nefropatisiz diyabetik grubun Platelet (PLT) değerlerinin sağlıklı ve diyabetik nefropati grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu görüldü ($p=0,004$). Nefropatisiz diyabetik grubun White Blood Cells (WBC) değerlerinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi. ($p=0,015$). Nefropatisiz diyabetik grubun nötrofil (NEU) değerlerinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi ($p=0,017$). Diyabetik nefropati ve nefropatisiz diyabetik grubun Hemoglobin Konsantrasyonu Dağılım Genişliği (HDW) değerinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,004$). Nefropatisiz diyabetik grubun Platelet Yüzdesi (PCT) değerinin sağlıklı ve diyabetik nefropati gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu görüldü ($p=0,023$). Nefropatisiz diyabetik grubun Mikrositoz Yüzdesi (%MIC) değerinin sağlıklı ve diyabetik nefropati gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemlendi ($p=0,024$). Buna karşın Makrositoz Yüzdesi (%MAC) değerinin gruplar arasında anlamlı bir şekilde farklılaşma bulunmadı ($p>0,05$). Diğer parametreler açısından anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Sonuç: Sonuç olarak yapılan çalışmada; nefropatisiz diyabetik grupta MCHC, WBC, NEU değerleri sağlıklı gruba göre anlamlı bir değişiklik görüldü ($p<0,05$). Nefropatisiz diyabetik grupta PLT ve %MIC değerlerinin sağlıklı ve diyabetik nefropati grubuna göre anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Diyabetik nefropati ve nefropatisiz diyabetik grupta HDW değerlerinde sağlıklı gruba göre anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,05$).

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, diyabetik nefropati, eritrosit, morfoloji.



ABSTRACT

Investigation of Erythrocyte Morphology in Diabetic Nephropathy Patients

Abdullah ÇALIŞKAN, MD

Speciality Thesis, Department of Family Medicine

Objective: We aimed to evaluate whether there is a change in erythrocyte morphology in hemogram parameters obtained using a new generation hemogram device in patients with diabetes without nephropathy and diabetic nephropathy.

Method: In this retrospective cross-sectional study, hemogram results of Type 2 Diabetes patients who applied to Harran University Medical Faculty Hospital Endocrinology Outpatient Clinic between 2018-2021 were examined. In the study, 30 diabetes, 30 diabetic nephropathy and 30 healthy people were included in the study by determining the hemograms studied on the abbott (alinity Hbq) device. IBM SPSS.23 program was used for statistical analyses, and $p < 0.05$ value was accepted as significance level by using appropriate statistical analyzes.

Findings: A total of 90 patients, 54 (60%) female and 36 (40%) male, were included in the study. It was found that the MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) parameter in the diabetic group without nephropathy differed significantly between the groups compared to the healthy group ($p=0.036$). Platelet (PLT) values of the diabetic group without nephropathy were found to be significantly higher than those of the healthy and diabetic nephropathy groups ($p=0.004$). It showed that the White Blood Cells (WBC) values of the diabetic group without nephropathy were significantly higher than the healthy group. ($p=0.015$). It showed that the neutrophil (NEU) values of the diabetic group without nephropathy were significantly higher than the healthy group ($p=0.017$). Hemoglobin Concentration Width of Distribution (HDW) value of the diabetic group with and without diabetic nephropathy was found to be significantly higher than the healthy group ($p=0.004$). It was observed that the Percent Platelet (PCT) value of the diabetic group without nephropathy was significantly higher than the healthy and diabetic nephropathy groups ($p=0.023$). It was observed that the Microcytosis Percentage (%MIC) value of the diabetic group without nephropathy was significantly higher than that of the healthy and diabetic nephropathy groups ($p=0.024$). On the other hand, there was no significant difference between the groups in the Macrocytosis Percentage (%MAC) value ($p>0.05$). No significant relationship was found in terms of other parameters.

Results: As a result, in the study; MCHC, WBC, NEU values were significantly different in the diabetic group without nephropathy compared to the healthy group ($p<0.05$). There was a significant difference between PLT and %MIC values in the diabetic group without nephropathy compared to the healthy and diabetic nephropathy groups ($p<0.05$). A significant difference was observed in HDW values in the diabetic group with and without diabetic nephropathy compared to the healthy group ($p<0.05$).

Key words: Diabetes mellitus, diabetic nephropathy, erythrocytes, morphology.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus, vücudun glukozu kullanma şeklini bozduğu bilinen bir hastalıktır; aynı zamanda vücudun yağ dâhil diğer enerji türlerini depolama ve işleme biçiminde başka sorunlara da neden olur. Vücuttaki tüm hücrelerin işlevlerini sürdürebilmeleri için glukozu ihtiyaç vardır. Glukoz, insülin hormonu aracılığıyla hücrelere girer. Yeterli insülin yokluğunda veya vücudun insüline verdiği yanıtın bozulduğu durumlarda, kanda glukoz birikir. Bunun sonucunda yüksek kan şekeri seviyeleri, tedavi edilmez ise komplikasyonlara yol açabilir. Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki farklı diyabet türü vardır. Tip 1 diyabette, pankreasta insülin yapımında bozukluk vardır. Tip 2 diyabet ise vücutta insüline yetersiz düzeyde yanıt ile karakterizedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada ve Avrupa'da, tüm diyabetli kişilerde yaklaşık %90 oranında tip 2 diyabet mevcuttur (1). Ülkemizde diyabet prevalansı %3-3,5 arasında olup insidans ise %1,6'dır (2). Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2011 yılında 366 milyon kişinin diyabet hastası olduğunu ve 2030 yılına kadar bu rakamın dünya çapında 552 milyona çıkacağını tahmin etmektedir. 2011'de diyabet, 4,6 milyon kişinin ölüm nedeniydi ve ABD'de yetişkin sağlık harcamalarının %11'ini oluşturmaktaydı (3).

Günümüzün en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olan diyabet hastalığının artan insidansı, diyabet komplikasyonları oranlarında artışa neden olur. Diyabet komplikasyonları, şiddetli hipoglisemi veya ketoasidoz gibi akut, yaşamı tehdit eden durumlardan retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyovasküler hastalık gibi çoklu organ sistemlerini etkileyen kronik, zayıflatıcı komplikasyonlara kadar çeşitlilik gösterir. Diyabetik komplikasyonların prevalansına ilişkin tahminler zordur, çünkü kısmen uluslararası kabul görmüş tanı standartları yoktur. Bununla birlikte, diyabet hastalarının çoğunluğu, hastalığın komplikasyonlarından biri ile karşılaşacaktır (4).

Diyabetik nefropati, neden olduğu böbrek hastalığı nedeniyle yıkıcı ve maddi yükümlülüklerin artışına neden olan bir komplikasyondur. Diyabetik nefropatinin kardinal lezyonu renal glomerüllerde bulunur ve diyabetik glomerüloskleroz olarak adlandırılır. Hiperglisemi, artmış oksidatif stres, renal poliol oluşumu, Proteinkinaz C mitojenle aktive olan protein kinazların aktivasyonu ve gelişmiş glikasyon son ürünlerinin birikimi dâhil olmak üzere metabolik düzensizlikler yoluyla diyabetik nefropatinin gelişmesinden ve ilerlemesinden sorumludur (5).

Diyabetli hastalarda, böbrek yetmezliği düzeylerine bağlı olarak, diğer böbrek yetmezliği nedenleri ile başvuranlara göre genellikle daha yüksek derecede anemi vardır. Diyabetik hastalarda anemi gelişiminde diyabet ve nefropatinin katkılarını ve farklı rollerini açıklığa kavuşturmak için nefropatisi olmayan diyabetik hastaların hematolojik parametreleri incelenmiştir (6).

Abbott Alinity hq 6 parçalı beyaz kan hücreleri (WBC) diferansiyel sayıları ile tam kan sayımı (CBC) sağlayan yeni nesil otomatik hematoloji analizörüdür. Bu cihazlar hemogram parametrelerini daha geniş kapsamda incelemeye olanak sağlar. Bu çalışmada amaç daha önce diyabetik hastalarda ve diyabetik nefropati hastalarında araştırılmış olan hematolojik parametrelerin ilişkisinin kapsamını yeni hemogram parametreleri ile genişletmek ve bu parametreleri değerlendirmektir (7).

Bu çalışmada, yeni nesil bir hemogram cihazı olan Abbott Alinity hq ile 30'u nefropatisiz, 30'u nefropatili diyabet hastası ve 30 sağlıklı bireyin hemogram parametreleri incelenerek, diyabetik nefropatinin eritrosit morfolojisi üzerindeki olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Yunanca eski dilde diabetes sifon anlamında aşırı idrar yapımını ifade eden bir kelimedir. Mellitus ise bal anlamına karşılık gelir. Hastalık adı tatlı ve fazla idrar yapımını anlatan kelime kökenlerinin birleşimi ile konulmuştur (8).

Diyabetes mellitus, insülin sekresyonunda, periferde etkisinde veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan kronik kan şekeri yüksekliği ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Karbonhidratlar, lipidler ve proteinlerdeki metabolik anormallikler, insülinin bir anabolik hormon olarak öneminden kaynaklanır. Hedef dokuların, özellikle iskelet kasları, yağ dokusu ve daha az ölçüde karaciğerin, insülin reseptörleri; sinyal iletim sistemi, efektör enzimler ve genler düzeyinde yeterli yanıtının olmaması veya insülin direncini elde etmek için düşük insülin seviyeleri bu metabolik anormalliklerden sorumludur (8). Semptomların ciddiyeti, diyabetin türüne ve süresine bağlıdır. Diyabet hastalarının bir kısmı, özellikle tip 2 diyabeti olanlarda ilk yıllarda asemptomatik seyredebilir. Belirgin hiperglisemili diğerleri özellikle mutlak insülin eksikliği olan çocuklarda poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ve bulanık görme sorunu olabilir. Kontrolsüz diyabet, ketoasidoz veya nadir görülen nonketotik hiperozmolar sendrom nedeniyle uyuşukluğa, komaya ve tedavi edilmezse ölüme neden olabilir (9).

2.1.1. Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi

Tip 2 diyabetes mellitus, farklı etnik gruplar arasında değişen yaygınlığa sahip heterojen bir hastalıktır. ABD’de en çok etkilenen nüfus, özellikle Güneybatı çölünde yerli Amerikalılar ve Asyalı-Amerikalılardır (10). Tip 2 diyabetes mellitus patofizyolojisi, periferik insülin direnci, hepatik glukoz üretiminin bozulmuş regülasyonu ve sonuçta beta hücre yetmezliğine yol açan azalan beta hücre fonksiyonu ile karakterizedir. Birincil teori, insülin sekresyonunda eksiklik ve birçok hastada periferik insülin direnci ile ilişkili göreceli insülin eksikliği olduğuna inanılmaktadır (11, 12).

2.1.1.1. Beta Hücresi

Beta hücre disfonksiyonu başlangıçta glukoz stimülasyonu sırasında insülin sekresyonunun ilk fazında bir bozulma ile karakterizedir ve tip 2 diyabette glukoz intoleransının başlangıcını hızlandırabilir (13). İnsülin yanıtının başlaması, glukozun transmembranöz taşınmasına ve glukozun glukoz sensörüne bağlanmasına bağlıdır. Glukoz/glukoz sensör kompleksi daha sonra proteini stabilize ederek ve bozunmasını sağlayarak glukokinazda bir artışa neden olur. Glukokinazın indüksiyonu, ara metabolizmanın insülin salgılama aparatına bağlanmasında ilk adım olarak hizmet eder. Tip 2 diyabet hastalarının hücrelerinde glukoz taşınması büyük ölçüde azalmış gibi görünmektedir, bu nedenle insülin salgılanması için kontrol noktası glukokinazdan glukoz taşıma sistemine kaydırılır (14). İnsülin salgılanmasındaki bu patolojik mekanizma sülfonilüreler tarafından düzeltilebilir (15).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde, yeni sentezlenen insülinin ikinci faz salınması bozulur, bu etki, en azından bazı hastalarda, gliseminin sıkı kontrolünü yeniden sağlayarak geri döndürülebilir. Duyarsızlaştırma veya hücre glukotoksisitesi olarak adlandırılan bu ikincil fenomen, glukozun insülin salınımı üzerine paradoksal bir inhibitör etkisinin sonucudur ve sürekli hipergliseminin bir sonucu olarak beta hücresi içinde glikojen birikmesine yol açar (16).

Tip 2 diyabetes mellitusta beta hücre fonksiyonundaki diğer kusurlar arasında, insülin salınımı ve proinsülinin insüline dönüşümünün azalması yer alır. İlk faz insülin salgılanmasında bir bozukluk tip 2 diyabetes mellitus olan bireylerin aile üyelerinde tip 2 diyabetes mellitus için risk belirteci olarak yol gösterici olabilir ve gebelikte gestasyonel diyabet hastalığı olan kişilerde daha sonra görülebilir. Bununla birlikte, bozulmuş ilk faz insülin sekresyonu tek başına bozulmuş glukoz toleransına neden olmayacaktır (17).

Pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı, tip 2 diyabetik hastaların küçük bir alt kümesinde bir faktör olabilir ve yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet sendromu olarak adlandırılmıştır. Bu grup, Birleşik Krallık çalışmalarında tanımlanmıştır. İskandinav ülkelerinde tip 2 diyabetli hastaların %10 kadarında görülmüş ancak diğer popülasyonlarda iyi karakterize edilmemiştir (18).

Özetle, insülin salgılanmasının ilk fazındaki gecikme, bazı tanısal anlamlara rağmen, tip 2 diyabet patogenezinde bağımsız hareket ettiği söylenemez. Bazı erken başlangıçlı tip 2 diyabet

hastalarında (yaklaşık %20 kadarında) beta hücresinin otoimmün yıkımından bağımsız ve glukokinaz geninde bir eksiklik olmadan insülin sekresyonunda bir eksiklik olabilir. Tip 2 diyabetli hastaların büyük çoğunluğunda, periferik insülin direnci; ani insülin yanıtındaki gecikmeye, beta hücresi içinde kalıtsal veya edinilmiş bir kusur ile telafi edici bir sonuç olarak insülin salımında ikincil bir aşırı salgılama fazına neden olur. Yıllar geçtikçe, insülin sekresyonu, muhtemelen glukoz ara metabolitlerinin adacık içi birikiminin bir sonucu olarak kademeli olarak azalır (19). Beta hücre kütleindeki düşüş göz önüne alındığında, sülfonilürelerin tip 2 diyabetin uzun vadeli yönetiminde azalan bir rol oynadığı görülmektedir. İnsülin direncinin erken tespit edilmesi ve insülin duyarlılaştırıcı ilaçların beta hücre rezervlerinin azalmasını geciktirmesi, insülin tedavisi ihtiyacını geciktirebilir (20).

2.1.1.2. İnsülin Direnci

Kronik hiperinsülinemi insülin sekresyonunu engellediğinden; hiperglisemi, hem glukoz insülin sekretuar yanıtını hem de hücre insülin duyarlılığını bozabilir. İnsülin direncinin, iskelet kası ve hepatositlerde hücre içi lipid metabolitlerinin (örneğin, yağ asit CoA, diaçilgliserol) birikmesinin bir sonucu olduğu hipotezi, hastalarda ve farelerde lipodistrofi modellerinde yapılan gözlemlerle desteklenmiştir (21). İnsüline dirençli tip 2 diyabetik hastaların çoğunda obezite mevcuttur. Obezite veya intraabdominal yağ dokusunda bir artış, diyabet yokluğunda insülin direnci ile ilişkili olduğundan, bazıları tarafından tip 2 diyabette insülin direncinin tamamen artmış adipozitenin bir arada bulunmasından kaynaklandığına inanılmaktadır. Ek olarak, insülin direnci hipertansiyon, hiperlipidemi ve iskemik kalp hastalığında bulunur, bunlar genellikle diyabetle ilişkili hastalıklardır (22). İnsülin direncinin farklı patogenetik hastalık süreçlerinden mi kaynaklandığı yoksa tek başına patolojik bir durum olduğu sorusu gündeme gelmektedir. Tip 2 diyabet varlığına dair geriye dönük çalışmalar, tip 2 diyabet başlamadan önce insülin eksikliği veya insülin direncinin varlığını göstermiştir. Bazı araştırmalar, diyabetik hastaların diyabetik olmayan akrabalarında glukoz toleranslarının hala normal olduğu bir zamanda insülin direnci varlığını bildirmiştir. Ek olarak, tip 2 diyabetli hastaların birinci derece akrabalarının, hem insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesinde azalma hem de azalmış glikojen sentaz aktivitesi nedeniyle iskelet kası glikojen sentezi üzerinde bozulmuş insülin etkisine sahip olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalarda, insülin direncini göstermede başarısız olmuştur ve bozulmuş erken faz insülin salınımı ve insülin salınımının normal salınımlı paterninin kaybı tanımlanmıştır. Bu farklı çalışmalara dayanarak, tip 2 diyabet patogeneğinde insülin direncini;

insülin eksikliğinden ayırmak imkansızdır. Bununla birlikte, her iki taraf da kesin olarak yerleşmiş diyabetes mellitus hastalığına katkıda bulunur (23).

2.1.1.3. Karaciğer

Tip 2 diyabetik hastaların birinci derece akrabalarında insülinin hem açlık durumunda hem de yemek sonrası karaciğer glukoz üretimini baskılama yeteneği normaldir. Yemek sonrası glukoz üretiminde artış olması normal bir durumdur. Tip 2 diyabet ilerledikçe hem açlık hem de yemek sonrası glukoz üretimi artar. Hepatik insülin direnci, glukokinaz aktivitesinde belirgin bir azalma ve insülin varlığına rağmen substratların glukoz katalitik olarak artmış dönüşümü ile karakterizedir. Bu nedenle, tip 2 diyabette karaciğer glukozu hem aşırı üretmek hem de yetersiz kullanmak üzere programlanmıştır. Tip 2 diyabette bulunan yüksek serbest yağ asidi seviyeleri, artmış hepatik glukoz üretiminde de rol oynayabilir. Ek olarak, son kanıtlar, tip 2 diyabetin varlığında sınırsız olan glukoneogenez yoluyla glukoz üretiminde böbreğin de önemli bir rol oynadığını göstermektedir (24).

2.1.2 Diyabetes Mellitus Türleri

Bir bireye diyabet tanısı koymak için tanı anındaki mevcut koşullar göz önünde bulundurulmalıdır. Diyabetes mellituslu bireylerin çoğu, tek bir sınıfa konulamaz. Örneğin, gebelikte gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) teşhisi konan gebenin postpartum dönemde hiperglisemi kliniği devam edebilir ve aslında tip 2 diyabet tanısı alabilir. Farklı bir örnekle, glukokortikoid nedeniyle diyabet olduğu belirlenen bir kişi, glukokortikoid tedavi kesildikten sonra normoglisemik hale gelebilir, ancak pankreatit ataklarından sonra tekrar diyabetes mellitus gelişebilir (25).

2.1.2.1. Tip 1 Diyabet

İnsülin yokluğu nedeniyle genç yaş döneminde başlayan diyabetes mellitus çeşididir. Diyabet hastalarının %6-10'luk kesimini bu diyabet formu oluşturmaktadır. Hücresel aracılı otoimmün yıkımdan kaynaklı problemler sorumlu tutulmaktadır. Beta hücresinin otoimmünite kaynaklı yıkımından sorumlu adacık hücresi otoantikorları, GAD65 otoantikorlar IA-2 β ve IA-2 tirozin fosfatazlarına otoantikorlar, insüline karşı otoantikorlar bulunur. Bireylerde başlangıçta

açlık hiperglisemisi mevcut olduğunda bu antikorlar yüksek oranda tespit edilir. Ayrıca hastalık DQA, DQB, HLA, DRB, HLA-DR, HLA-DQ genleri ile güçlü bir ilişkiye sahiptir (25, 26).

Hücre yıkım oranı bu diyabet çeşidinde oldukça değişkendir, çocuklar ve bebeklerde hızlı yıkım gerçekleşirken yetişkinlerde yavaş bir yıkım gerçekleşir. Genellikle ilk belirti olarak diyabetik ketoasidoz kliniği ile acil servise başvurulur. Özellikle ergen ve çocuklarda bu durum görülür. Diğerlerinde, şiddetli hiperglisemi veya ketoasidoza dönüşebilen açlık hiperglisemisi görülür. Stres veya enfeksiyon kaynaklı olabilir. Yetişkinlerde uzun süre ketoasidozu önleyecek beta hücresi insülin rezervi vardır. Daha sonra insüline bağımlı olmaları kaçınılmazdır. Hastalığın son aşamasında, plazma c-peptid düzeyinin düşük olması veya hiç olmaması, insülin salgısının çok az veya hiç olmadığını gösterir (26).

Otoimmün beta hücresi yıkımı, çok sayıda genetik yatkınlık barındırıp düşük bir ihtimal de olsa çevresel faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Obezite eşlik edebilse de obezite varlığı tip 1 diyabet ile bağdaşmaz. Bu hastalığa miyastenia graves, Graves hastalığı, otoimmün hepatit, Hashimoto tiroiditi gibi başka otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (26).

2.1.2.2. İdiyopatik Diyabet

Tip 1 diyabetin bazı formlarının etiyolojik nedeni saptanamamıştır. Bu hastalar periyodik insülin eksikliği ve ketoasidoz kliniği yaşarlar. Fakat otoimmünite kanıtı yoktur. Asya veya Afrika kökenli ırklarda yüksek oranda görülür (25, 27).

2.1.2.3. Tip 2 Diyabet

Erişkin yaşta başlayan, daha önce insüline bağlı olmayan daha çok insülin direncinin mevcut olduğu obezitenin eşlik ettiği diyabet olarak tanımlanır. Diyabetli hastaların %90-95ini oluşturur. Hastalığın başlangıcında ve uzun bir süre hayatta kalmak için insülin tedavisine ihtiyaçları yoktur. Çoğunlukla akrabalık ile bağlantılıdır. Otoimmünite veya diğer nedenler nedeniyle hastalık meydana gelmez. Spesifik bir etiyolojik nedeni yoktur (25).

Tip 2 diyabetik hastaların büyük çoğunluğu obezdir. Obezite insülin direncinin sebeplerinden biridir. Obez olmayan hastalar, karın bölgesine dağılımlı yüksek yağ oranına sahip olabilir. Ketoasidoz, nadiren görülür; ketoasidoz çoğunlukla enfeksiyon gibi bir stres kaynağı ile

ilişkili olarak meydana çıkar. Hiperglisemi sinsi ve yavaş geliştiği ve erken evrelerde hastanın diyabet semptomları yeterince şiddetli olmadığından teşhis edilmesi uzun yıllar sonraya kalır. Uzun yıllar teşhis konulmaması nedeniyle, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar gelişmesi açısından tip 2 diyabetik hastalar yüksek risk altındadır (28).

Tip 2 diyabetik kişiler yüksek veya normal insülin seviyelerine sahip olabilirler. Bu hastalarda insülin sekresyonunda kusur mevcuttur ve insülin direnci için rezerv yetersizdir. İnsülin direnci, tıbbi beslenme tedavisi, kilo verme, yaşam tarzı değişikliği, egzersiz ve hipergliseminin tedavisi ile iyileşebilir, fakat çok nadir normalleşebilir. Obezite, ileri yaş ve sedanter yaşam ile tip 2 diyabet geliştirme riski artar. Gebelikte diyabet tanısı almış kadınlarda ve metabolik sendromu olan bireylerde daha sık görülür ve farklı etnik/ırksal alt gruplarda sıklığı farklılık gösterir. Genellikle genetik yatkınlıkla güçlü bir ilişkisi vardır. Bununla birlikte, bu tür diyabetin genetiği karmaşıktır ve tam olarak tanımlanamamıştır (29).

2.1.2.4. Diğer Özel Diyabet Türleri

2.1.2.4.1. Beta Hücresi Genetik Kusurları

Gençlerin erişkin dönem başlangıçlı diyabeti (MODY), genç yaşta hiperglisemi kliniğinin görülmesiyle tanısı konur. Beta hücre fonksiyonunda kusurla ilişkilidir. Otozomal dominant kalıtımla geçer. Bozulmuş insülin sekresyonu veya insülin etkisinde minimum azalma ile karakterize edilirler (25, 30).

2.1.2.4.2. İnsülin Metabolizmasında Genetik Kusurlar

Genetik olarak insülin etkisinin nadir anormalliklerinden kaynaklanan sıradışı diyabet nedenleri vardır. İnsülin reseptöründe görülen bu nadir mutasyonlar metabolik anormallikler, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve diyabete neden olabilir. Bu mutasyon genellikle akantoz zencilerinde görülür. Geçmişte bu durum tip A insülin direnci olarak adlandırılıyordu (30).

2.1.2.4.3. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

ERCP gibi pankreasa zarar veren işlemler diyabete neden olabilir. Kansere dışında travmaya bağlı diyabet gelişebilmesi için pankreasın büyük kısmında hasar gelişmesi gerekir. Pankreatit, enfeksiyon, travma, hemokromatoz, kistik fibrozis bu nedenler arasında sayılabilir (25, 31).

2.1.2.4.4. Endokrinopatiler

Growth hormon, kortizol, epinefrin, glukagon insülin etkisini antagonize eden dört hormondur. Bu hormonların sekresyonlarını bozan akromegali, glukagonoma, feokromositoma cushing sendromu gibi hastalıklar diyabete neden olabilir. Etiyolojik olarak bu hormonların fazlalığı olan hastalık durumları ortadan kalktığında diyabet düzelebilir (37).

Somatostatinomalar ve aldosteronomaya bağlı olarak gelişen hipopotasemi insülin sekresyonunu kısmen inhibe ederek diyabete neden olabilir. Bu tümörlerin başarılı cerrahi operasyon ile eksize edilmesiyle hiperglisemi düzelebilir (31,37).

2.1.2.4.5. İlaç veya Kimyasal Kaynaklı Diyabet

Diyabet hastalığına ilaçların tek başına neden olması çok nadirdir. İnsülin sekresyonunu bozan birçok ilaç mevcuttur. Genellikle insülin direnci olan kişiler insülin sekresyonunu bozan ilaç kullandıklarında diyabete zemin hazırlamış olurlar. Pankreas beta hücrelerini kalıcı yok eden Vacor (fare zehiri), pentamidin gibi bazı toksinler örnek olarak gösterilebilir. İnsülin etkisini bozan birçok hormon ve ilaç vardır. Bunlara nikotinik asit ve glukokortikoidler örnek olarak verilebilir. Ayrıca alfa-interferonun; adacık hücresi antikorları ve ciddi insülin eksikliği geliştirdiği bildirilmiştir (25, 32,36).

2.1.2.4.6. Enfeksiyonlar

Doğuştan kızamıkçık, sitomegalovirüs, adenovirüs, coxsackievirus B ve kabakulak gibi bazı virüsler diyabet hastalığını indüklemekte rol oynamaktadır. Ancak bu hastalarda HLA gibi immün belirteçlerin yer aldığı görülmüştür (25, 33).

2.1.2.4.7. Başışıklık Aracılı Diyabetin Yaygın Olmayan Formları

Merkezi sinir sistemi hastalığı olan Stiff-man sendromu, sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda diyabetin bu formları görülür. Çoğunlukla hastalarda GAD antikor titreleri yüksektir ve yaklaşık olarak üçte birinde diyabet hastalığı gelişir. Bu sendroma geçmişte insülin direnci tip B deniyordu (25, 33).

2.1.2.4.8. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Uzun yıllar ilk olarak gebelikte fark edilen glukoz intoleransı olarak tanımlanmıştır. Çoğu vaka doğumla düzelir, nadir de olsa gebelikten sonra hastalık devam eder ve bilinmeyen glukoz intoleransı hamilelikle eşzamanlı olarak başlamış veya önceden başlamış olma olasılığı dışlanamamıştır. Bu tanım, GDM'nin tespiti ve sınıflandırılması için tek tip bir stratejiyi kolaylaştırmıştır (34,35). 2008-2009 yıllarındaki görüşmelerden sonra, Amerikan Diyabet Derneğı (ADA) dâhil olmak üzere çok sayıda obstetrik ve diyabet organizasyonunun temsilcilerinden oluşan uluslararası bir fikir birliğı grubu olan Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliğı (IADPSG), yüksek riskli kadınların bulunmasını tavsiye etmektedir. Gebeliklerin yaklaşık %7'si GDM açısından karmaşıktır. Yıllık 200.000'den fazla vaka görülür. Yakın tarihli bir Ulusal Sağlık Enstitüleri fikir birliğı raporuna dayanarak, ADA, GDM teşhisi için önerileri biraz değıştirdi. Örneğın gebelik öncesi diyabet tanısının olması, GDM tanısından uzaklaştırır (38).

2.1.3. Diyabetes Mellitus Tanısı

Diyabetes mellitus tanı kriterleri aşağıda sayılmıştır.

1. 8 saatlik açlık sonrası bakılan kan plazma glukoz seviyesinin 1 hafta arayla iki ayrı ölçümde 126 mg/dl'den yüksek veya eşit olması (39).
2. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi diyabete özgü semptomlara ek olarak günün herhangi bir zamanında bakılan plazma glukozunun 200 mg/dl'den yüksek veya eşit olması (39).
3. OGTT 2. saat kan glukozunun 200 mg/dl'den yüksek veya eşit olması (39).

2.1.4. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

2.1.4.1. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

2.1.4.1.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu retinopati olabilir. ABD'de her yıl 10.000 yeni görme kaybı vakasına neden olduğu bildirilmiştir. Hiperglisemi şiddeti ve süresi retinopati ve diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonlarını geliştirme riskini belirler. Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik retinopati gelişiminin, Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında (UKPDS) hem hipergliseminin ciddiyeti hem de hipertansiyon varlığıyla ilişkili olduğu bulunmuş ve tip 1 diyabetli hastaların çoğunda tanıdan sonraki 20 yıl içinde retinopati geliştiği görülmüştür. Tip 2 diyabetiklerde tanının geç konmasından dolayı retinopati diyabet tanısı henüz konulmadan yıllar önce başlayabilir (40).

Diyabetin retinopati gelişimine neden olabileceği birkaç patolojik mekanizma vardır. Hücre içi poliol yolağında görevli olan aldoz redüktaz diyabet komplikasyonlarının gelişiminde önemli role sahiptir. Bu yolla, glukozun sorbitole dönüşür. Yüksek glukoz seviyeleri, hücrelerde sorbitol birikimine yol açan poliol yolağından glukoz metabolitlerinin akışını artırır. Sorbitol birikiminden kaynaklanan ozmotik stres, diyabetik retinopati ve diğer mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde altta yatan bir mekanizma olarak kabul edilmiştir. Hayvan deneylerinde, sorbitol birikimi bazal membranda kalınlaşma, perisit kaybı, mikroanevrizma olduğu görülmüştür (41).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve büyüme hormonunun diyabetik retinopatinin gelişiminde önemli roller oynadıkları öne sürülmüştür. VEGF, hipoksiye yanıt olarak, diyabetik retinopatide artar. Hayvan deneylerinde, VEGF üretiminin baskılanması, retinopatinin daha az ilerlemesi ile ilişkilidir. Hastalığın prognozu hakkında hastayı bilgilendirmek gereklidir. Düzenli kan şekeri regülasyonu komplikasyonun ilerlemesini yavaşlatabilir (42).

2.1.4.1.2. Diyabetik Nefropati

ABD'de kronik böbrek yetmezliğinin önde gelen hatta en sık nedenidir. Diyabet hastalarında 24 saatlik idrarda 500 mg üzeri protein bulunması diyabetik nefropati olarak

tanımlanır. Bu evreden önce mikroalbüminüri evresi vardır. Mikroalbüminüri, 24 saatte 30-300 mg albümin atılımı olarak tanımlanır. Kan şekeri regülasyonu sağlanmazsa, mikroalbüminürisi olan diyabetik hastaların proteinüri ve diyabetik nefropatiye ilerlemesi engellenemez. Hem tip 1 diyabet hem de tip 2 diyabette bu ilerleme görülebilir (43).

Tip 2 diyabet tanısı hastalığın başlangıcından yıllar sonra konulabildiğinden, tanı anında %7 kadarında mikroalbüminüri görülür. Avrupada Prospektif Komplikasyonlar Çalışmasında, 7 senelik sürede tip 1 diyabetik hastaların mikroalbüminüri insidansı %12 oranında görülmüştür. Tip 2 diyabetik hastalarda mikroalbüminüri insidansı %2 oranında ve tanı konulduktan sonraki 10 yıllık prevalansın ise %25 oranında olduğu görülmüştür (43).

Böbrekte mikroanevrizma oluşumu, glomerüler bazal membran kalınlığı artışı, mezanjiyal nodül (Kimmelsteil-Wilson cisimleri) gibi patolojik değişiklikler görülür. Ayrıca altta yatan mekanizmaların bir kısmı veya tamamı diyabetik retinopati mekanizmasını içerir (43).

Diyabette böbrek tutulumu taraması (diyabetik nefropati veya mikroalbüminüri), 24 saatlik idrar toplanarak yapılabilir veya daha kolay bir yöntem olan spot idrar mikroalbümin düzeyi ölçümü ile gerçekleştirilebilir. Kolay olmasının yanında spot idrarda mikroalbümin ve kreatinin bakmanın dezavantajları vardır. Üriner sistem enfeksiyonları, egzersiz ve hematüri gibi durumlarda idrar protein düzeylerinin yüksek çıkabileceği gözardı edilmemelidir (43).

Diyabetik nefropatide ilk tedavi diğer komplikasyonlarda olduğu gibi altta yatan neden olan diyabette kan şekeri regülasyonunu sağlamaktır. Diyabetik nefropati ile yüksek seyreden HbA1c seviyeleri arasında güçlü bir ilişki vardır. Nefropatiye ilerlemeyi geciktirmek için düzenli kontrol ve etkili kan şekeri regülasyonunun sağlanmasını hastalara önermek gerekir (44).

Tip 1 diyabetik kişilerde Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin mikroalbüminüri gelişimini önlediğine dair kanıt gösterilememiştir. Tip 2 diyabetik kişilerde diyabetik nefropati ve kardiyovasküler komplikasyon gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. Agresif kan glukoz regülasyonu ve antihipertansif tedavinin diyabetik nefropatisi olan hastalarda faydalı olduğu görülmüştür. Renin-anjiyotensin sistem ile tedavi, diyabetik nefropatili hastalarda anti-hipertansif etkisinin ötesinde ek faydaları vardır. ACE inhibitörleri ve ARB intraglomerüler basıncın düşürmesi sonucu kan basıncını düşürücü etkiler yapar. Bu etkilerinden bağımsız olarak renoprotektif etkilerinin olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Hem ACE

inhibitörlerinin hem de ARB'lerin mikroalbüminürlü diyabetiklerde aşık proteinüriye ilerleme riskini %70'e kadar azalttığı gösterilmiştir. ARB ve ACE inhibitörleri diyabetik nefropatili hastalarda hipertansiyon hastalığı olmasa bile birinci basamak ilaç tedavisi olarak kabul edilmektedir (44).

Aynı şekilde, makroalbüminürlü olan hastalar hipertansiyonun kontrolünden büyük oranda fayda görürler. Diyabetik nefropati hastalığına bağı makroalbüminürlü hastalarda hipertansiyon kontrolü, glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşü yavaşlatır. ARB veya ACE inhibitörleri ile tedavinin, yine tansiyonu düşürücü etkisinden bağımsız olarak, diyabetik nefropati komplikasyonunun ilerleme riskini azalttığı gösterilmiştir (44).

ARB ve ACE inhibitörü ile kombinasyon tedavisinin ek olarak renoprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçlarla tedavide özellikle kombinasyon halinde verilmesi durumunda tedavi edilen hastaların başlangıçta kan kreatinin düzeylerinde bir artış yaşayabileceğı ve hiperpotasemi açısından izlenmeleri gerektiğı unutulmamalıdır. Bu ilaçlar renal arter stenozu açısından kontrendikedirler. İlaçlar başlandıktan sonra kreatinin düzeylerinde fazla miktarda artış olması renal arter stenozu için alert duruma getirmelidir (44).

2.1.4.1.3. Diyabetik Nöropati

ADA, diyabetik nöropatiyi diyabetli kişilerde diğ er nedenler hariç tutulduktan sonra periferik sinir disfonksiyonunun semptom ve/veya bulgularının varlığı olarak tanımlamaktadır. Diyabetik nöropati, diyabetin tüm mikrovasküler komplikasyonu gibi hiperglisemi şiddeti ve süresinden etkilenir. Bazı hastalarda komplikasyonları geliştirme eğilimleri genetik özelliklerine bağı olarak değışkenlik gösterir (45).

Hipergliseminin periferik sinirlere verdiği hasarın kesin nedeni bilinmemektedir, ancak muhtemelen oksidatif stres ve poliol birikimi mekanizmalarının etkili olduğu düşünülmektedir. Diyabette periferik nöropati, otonomik, fokal/multifokal ve duyuşsal olarak birkaç farklı türde ortaya çıkabilir. Ayak ülseri sonrası amputasyonların %80'inden fazlası diyabetik nöropatiden kaynaklanır. Mortalite ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle belirtilerini anlamak ve tedavisini düzenlemek önemlidir (45).

Diyabette en sık görülen nöropati şekli kronik sensorimotor distal simetrik polinöropatidir. Hastalar basit bir uyuşma şikâyeti olabileceği gibi yanma, ağrı, karıncalanma hissedebilirler. Ağrı şikâyeti genelde geceleri daha kötü olur. Basit uyuşma şikâyeti olan hastalar ağrısız ayak ülseri ile hastaneye başvurabilirler. Bu sebeple semptomların yokluğunun nöropatinin varlığını ekarte etmediğini anlamak gereklidir. Titreşim, hafif dokunma ve sıcaklıkta duysal kayıp fizik muayene ile ortaya çıkabilir. Elektromyografi gibi periferik duyu testlerinde birden fazla anormallik olması %87 oranında periferik nöropatiyi tespit etmede duyarlıdır. Ayrıca tipik ayak bileği refleksi kaybı yaşanabilir (45).

Mononöropatiler daha ani bir başlangıç gösterir ve büyük çoğunlukla her siniri içerir, ancak en yaygın olarak etkilenen sinirler; ulnar, medyan ve radyal sinirlerdir. Kranial sinir nöropatileri tanımlanmıştır ancak çok nadirdir. Sinir sıkışmasının diyabet ortamında sıklıkla meydana geldiği akılda bulunmalıdır. Elektrofizyolojik değerlendirmede, sinirde impuls ve iletimin amplitüdünde düşüşler görülür ve sinir sıkışması olan yeri belirlemede faydalı olabileceği düşünülmektedir. Diyabetik amyotrofi, genellikle quadriceps femoris kasında şiddetli ağrı, kas güçsüzlüğü ve atrofi ile karakterize olup diyabetik mononöropatinin bir belirtisi olabilir (46).

Diyabet dışında nöropatiye neden olabilen etyolojik nedenler mevcuttur. B12 vitamin eksikliği, üremi, tiroid hormon eksikliği, kronik inflamatuvar polinöropati gibi etiyolojik nedenler dışlanmalıdır (46).

Otonom nöropati diyabetik hastalarda önemli morbidite ve mortaliteye sebep olur. Çoğu organ sisteminde kabızlık, anhidroz, gastroparezi, mesane disfonksiyonu, erektil disfonksiyon, istirahat taşikardisi, sessiz iskemi gibi nörolojik disfonksiyona bağlı şikâyetler gelişebilir. Mortalitenin sebebi kalp kaynaklı nöropatik bulgulardır (46).

Diyabetik nöropatinin semptomlarına yönelik birçok farmakolojik tedavi yöntemi mevcut iken spesifik bir ilaç tedavi yöntemi yoktur. Tedavinin primer amacı, semptomları kontrol altına almak ve efektif glisemik kontrol yoluyla nöropatinin ilerlemesini ve kötüleşmesini önlemektir. Bazı çalışmalar, hiperglisemi kontrolü ve glisemik dalgalanmaları kontrol altına almanın periferik nöropati semptomlarını iyileştirebileceğini ileri sürmüştür. Ağrılı semptomları tedavi etmek için amitriptilin, imipramin, paroksetin, sitalopram, gabapentin, pregabalin, karbamazepin, topiramet, duloksetin, tramadol ve oksikodon kullanılmıştır, ancak ağrılı periferik diyabetik nöropatinin tedavisi için yalnızca duloksetin ve pregabalin endikasyonlara sahiptir. Bazı ilaçlar yan etkileri

nedeniyle kısıtlı olarak kullanılır ve hiçbir ilaç kesin olarak etkili değildir. Otonom nöropatide tedavi, etkilenen organ veya organlara yöneliktir (46).

2.1.4.2. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Makrovasküler hastalıkta merkezi patolojik mekanizma, vücuttaki arterlerde lümende daralmaya yol açan damar duvarındaki ateroskleroz sürecidir. Ateroskleroz, koroner arter veya periferik damar sistemdeki kronik enflamasyon ve arter duvarının yaralanmasından kaynaklanır. Vasküler endotelde hasar oluşumu ve inflamasyona cevap olarak, LDL partiküllerinden gelen oksitlenmiş lipidler, atardamarların endotel duvarında birikir. Anjiyotensin II proteini, bu tür partiküllerin oksidasyonunu hızlandırmakta görev alabilir. Sonra monositler damar duvarına sızarak köpük hücreleri oluşturmak için oksitlenmiş lipidleri fagosit eden makrofajlara farklılaşır. Köpük hücreleri oluşuktan sonra makrofaj çoğalması ve T lenfositlerinin bölgeye kemotaksisi uyarılır. T lenfositler, damar duvarında düz kas proliferasyonu ve kollajen birikimini uyarır. Sonuç olarak, fibröz başlığı olan lipit içeriği yüksek bir aterosklerotik lezyon oluşur. Bu lezyon yırtıldığı takdirde akut vasküler enfarkta sebep olur (47).

Aterom oluşumuna ek olarak, tip 2 diyabette artmış trombosit yapışması ve pıhtılaşma eğiliminin güçlü kanıtları vardır. Nitrik oksit üretiminde bozulma ve trombositlerde artan serbest radikal oluşumu ve kalsiyum regülasyonunun değişmesi trombosit agregasyonunda artışa neden olabilir. Yüksek seviyede plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 diyabetik hastalarda fibrinolitik sistemi de bozabilir. Pıhtılaşmaya eğilim artışı ve fibrinolitik sistemdeki bozukluk vasküler tıkanma ve kardiyovasküler olay gelişiminde risk oranını artırır (47).

Diyabet hastalığına sahip olan kişilerde kardiyovasküler hastalık gelişme riski fazladır. Aterosklerotik plak oluşumu diyabette kesin mekanizmalar tam olarak tanımlanmamasına rağmen, aralarındaki ilişki derindir. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetiklerde birincil ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Ek olarak, kardiyovasküler hastalık, diyabetik kişilerde sağlık bakımı harcamalarının çoğunluğunu oluşturmaktadır (47).

Koroner kalp hastalığı, Framingham çalışmasıyla başlayan çok sayıda çalışmada diyabet ile ilişkilendirilmiştir. Daha yeni çalışmalar, diyabetli kişilerde miyokard enfarktüsü riskinin, daha önce miyokard enfarktüsü öyküsü hastalardaki riske eşdeğer olduğunu göstermiştir. ADA ve

Amerikan Kalp Derneği bu keşifle diyabeti bir risk faktöründen çok koroner kalp hastalığı ile eşdeğer seviyede olması yönünde önerilerde bulunmalarına yol açmıştır (48).

Tip 2 diyabet genel olarak metabolik sendromu olan kişilerde ortaya çıkar. Bu metabolik sendromun diğer faktörleri de kardiyovasküler hastalık için risk oluştururlar. Bu çoklu risk faktörleri ortamında bile tip 2 diyabet, iskemik hastalık, felç ve ölümün gelişmesi için abdominal obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom kriterlerinden bağımsız olarak bir risk faktörü gibi hareket eder. Tip 2 diyabetik kişiler arasında, kadınlar erkeklere göre koroner arter hastalığı açısından daha yüksek riskli olarak kabul edilir. Mikrovasküler komplikasyon olması da ayrıca koroner kalp olaylarının bir öngörücüsüdür (48).

Diyabet ayrıca inme ve serebrovasküler hastalıklar için güçlü ve bağımsız risk faktörüdür. Tip 2 diyabetli hastalar, %150-400 oranında artmış risk ile çok daha yüksek bir inme riskine sahiptir. Diyabetli hastalarda inme ile ilişkili demans ve nöksün yanı sıra inmeye bağlı ölüm oranı ve riski yüksektir (48).

Tip 1 diyabetik hastalar diğer kişilere göre yüksek koroner kalp hastalığı riski taşırlar. Yapılan çalışmalara göre, tip 1 diyabetik bireylerin genel popülasyona kıyasla her yaşta iskemik kalp hastalığı açısından daha yüksek mortaliteye sahip olduğu görülmüştür. 40 yaş üzeri kadınların erkeklere göre koroner kalp hastalığından daha yüksek ölüm oranı vardır. Gözlemsel çalışmalar, tip 1 diyabetik hastalarda serebrovasküler ölüm oranının da her yaşta arttığını göstermiştir (48).

Kardiyovasküler hastalık riskinin artması, koroner kalp hastalığının ortaya çıkmadan önce birincil veya ikincil önlemesini sağlamak amacıyla bu koşulların daha agresif tedavisine yol açmıştır. Tip 1 diyabetle ilgili çalışmalar, düzenli kan şekeri regülasyonunun istirahatte normal kalp hızı ile sonuç verdiğini, düzensiz kan glukozu ve yüksek hiperglisemiye sahip hastaların daha yüksek kalp atış hızına sahip olma eğiliminde olduğunu göstermiş ve bu da daha yüksek Kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışması Diyabet Müdahalelerinin ve Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi Çalışması, 17 yıllık ileriye dönük analiz sırasında, düşük HbA1c dâhil olmak üzere tip 1 diyabetin yoğun tedavisinin tüm kardiyovasküler risklerde %42'lik bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kardiyovasküler olaylar ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, inme veya kardiyovasküler hastalık ölüm riski oranında %57 azalma görülmüştür (49).

Tip 2 diyabette gelişmiş kan şekeri kontrolünden kaynaklanan makrovasküler komplikasyon oranlarında düşüşleri gösteren geniş kapsamlı ve uzun vadeli kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Fakat metabolik sendromun diğer unsurlarının tedavisinin, çok sayıda çalışmada kardiyovasküler hastalık gelişme riskini önemli oranda azalttığı görülmüştür. Tip 2 diyabetik hastalarda kan basıncının düşürülmesi, azalmış kardiyovasküler olay ve azalmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. UKPDS, hipertansiyon tedavisi ile tip 2 diyabette makrovasküler hastalıkta azalma olduğunu gösteren en önemli çalışmalardan biridir (49).

ARB ve ACE inhibitörleri ile tansiyonu düşürmenin ek faydası vardır. Bir ACE inhibitörü veya bir ARB kullanılarak renin-anjiyotensin sisteminin bloke edilmesi, kardiyovasküler hastalık riskini diğer antihipertansif ajanlardan daha fazla azaltmıştır. ACE inhibitörleri ve ARB'lerin diyabetik nefropatiye ilerlemeyi yavaşlattığı da akılda tutulmalıdır. Tip 2 diyabetik kişilerde hipertansiyonu kontrol etmek için genellikle tek ilaç yetersiz olup çoklu ilaç tedavisi gerekir (49).

Diğer tedavi hedefi de kanda lipid düzeyleridir. Çok sayıda çalışma, özellikle statinler olmak üzere lipid düşürücü ajanlarla tedavi edilen diyabetli hastalarda makrovasküler hastalık riskinin azaldığını göstermiştir. Bu ilaçlar, kardiyovasküler hastalıkların hem birincil hem de ikincil önlenmesi için etkilidir, ancak diyabetli ve önceden var olan kardiyovasküler hastalığı olan hastalar tedaviden yüksek yarar sağlayabilir. Kan basıncı ve lipid düzeyi düşürmenin bu faydalı etkilerinin nispeten iyi kanıtlanmış olduğu ve tip 1 diyabetik hastaları da kapsadığı unutulmamalıdır. Fibrik asit türevleri statin tedavisine ek olarak faydalı etkiler yapar (49).

Hastalık süresi 5 yıldan uzun olan tip 1 diyabetik hastalar mikroalbuminüri için yılda bir kez taranmalıdır. Tip 2 diyabetik hastalar tanı anında tarama yapılmalı ve sonra yılda bir kez bu taramaya tabi tutulmalıdır. Tüm diyabet hastalarına yıllık olarak serum kreatinin ölçümü yaptırılmalıdır (50).

Mikroalbuminüri veya makroalbuminüri hastalar, hamile olmadıkları veya ilacı tolere edemedikleri sürece bir ACE inhibitörü veya ARB ile tedavi edilmelidir. Bu ilaçlardan birini tolere edemeyen hastalar diğerini tolere edebilir. Böyle bir tedavi gören hastalarda potasyum izlenmelidir. GFR <60 ml/dak veya kontrolsüz hipertansiyonu veya hiperkalemisi olan hastalar bir nefroloji uzmanına sevk edilmelidir (50).

Tip 1 diyabet hastaları, diyabetin başlamasından sonraki 3-5 yıl içinde kapsamlı bir göz muayenesi ve dilatasyon yaptırmalıdır. Tip 2 diyabetli hastalar, tanı anında bu tür taramadan geçmelidir. Hastalar, diyabetik retinopati geliştirme veya retinopati ilerlemesi yaşama olasılığını azaltmak için optimal glukoz ve kan basıncı kontrolü için çaba göstermelidir (50).

Diyabetli tüm hastalar, tanı anında ve daha sonra yılda bir distal simetrik polinöropati taramasından geçmelidir. Atipik özellikler, elektrofizyolojik test veya periferik nöropatinin diğer nedenleri için test yapılmasını gerektirebilir. Periferik nöropati yaşayan hastalar, ülserasyon riskini azaltmak için özel ayakkabılar giymek de dâhil olmak üzere uygun ayak bakımına başlamalıdır. Ayrıca podiatrik bakım için sevk gerektirebilirler (50).

Otonom nöropati taraması, tip 2 diyabette tanı konur konmaz ve tip 1 diyabet tanısı konulduktan 5 yıl sonra başlanmalıdır. Ağrılı periferik nöropatinin semptomlarını kontrol etmek için kullanılan ilaçlar, hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olabilir, ancak hastalığın doğal seyrini değiştirmiyor gibi görünmektedir (50).

Diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları birbirine bağlayan yukarıdaki güçlü kanıtların ışığında ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını kontrol etmek ve önlemek için ADA, diyabet komplikasyonlarının önlenmesi ve yönetimi ile ilgili uygulama tavsiyeleri yayınlamıştır (50).

Kan basıncı rutin olarak ölçülmelidir. Kan basıncı hedefi 130/80 mmHg altında olmalıdır. Kan basıncı 140/90 mmHg ve daha yüksek olan hastalarda diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak antihipertansif ilaçlar tedaviye eklenmelidir. Kan basıncı 130-139/80-89 mmHg olan hastalar, 3 ay boyunca bir yaşam tarzı değişikliği deneyimleyebilir ve ardından hedef kan basıncına ulaşamaz ise farmakolojik tedavi başlanabilir (51).

İlaç tedavisinde ilk olarak, kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilen bir ilaçla başlanmalıdır, ancak diyabet ve hipertansiyonu olan tüm hastaların, antihipertansif rejimlerinde bir ACE inhibitörü veya ARB bulunmalıdır (51).

Diyabet hastalarında en az yılda bir kez lipid kontrolü yapılmalıdır. Diyabetli yetişkinler için lipid hedefleri LDL<100 mg/dl (veya açık kardiyovasküler hastalığı olanlarda <70 mg/dl), HDL>50 mg/dl ve açlık trigliseridleri <150 mg/dl olmalıdır (51).

Tüm diyabet hastaları doymuş yağ, trans yağ ve kolesterol tüketimini sınırlamaya teşvik edilmelidir. 40 yaşın üzerindeki hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için başlangıça bakılmaksızın LDL'yi %30-40 düşürmek için statin tedavisi önerilir. 40 yaşın altındaki hastalar da tedavi için düşünülebilir. Açıkça Kardiyovasküler hastalık olan kişilerde, trigliseridleri düşürmek veya HDL'yi yükseltmek için tedaviye özel dikkat gösterilmelidir. İdeal lipid kontrolünü sağlamak için statin artı fibratlar veya niasin gibi diğer ilaçlarla kombinasyon tedavisi gerekli olabilir (51).

Aspirin tedavisi (75-162 mg/gün) kardiyovasküler hastalıkların ikincil korunmasında endikedir ve 40 yaşın üzerinde diyabetli hastalarda ve diğer risk faktörleri mevcutsa 30-40 yaş arası hastalarda kullanılmalıdır. Reye sendromu riski nedeniyle 21 yaşın altındaki hastalar aspirin tedavisi almamalıdır. Alerji veya advers reaksiyon nedeniyle aspirin tedavisini tolere edemeyen hastalar, diğer trombosit önleyici ajanlar için düşünülebilir (51).

Yukarıdaki farmakolojik tavsiyelere ek olarak, diyabet hastaları, kardiyovasküler hastalık risklerini azaltmak ve sağlıklarına başka şekillerde fayda sağlamak için sigaraya başlamamaya veya sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir. Ayrıca statinlerin, ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin gebelikte güçlü bir şekilde kontrendike olduğu da unutulmamalıdır (51).

2.1.5. Diyabetes Mellitus'un Tedavisi

Diyabet tedavisi eğitim, egzersiz, diyet ve ilaç olmak üzere hastanın ihtiyacı olan ideal ilaç seçimi ve yaşam tarzının belirlenmesi gerekmektedir. Tedavinin değişmez ve ilk unsurları eğitim, düzenli egzersiz, tıbbi beslenme tedavisidir. Tip 1 ve tip 2 diyabetiklere tanı konduktan sonra ilk 1 ay içinde GDM tanısı alanların ise ilk hafta içinde diyetisyene yönlendirilmesi önerilmektedir. Nikotin bağımlılarının sigarayı bırakması önerilmelidir (52).

Hastalığı kontrol altına almak ve tedavide başarılı olmak için; hastalığın etiyolojisi, tedavi, beslenme, egzersiz, özbakım, kan şekeri takibi, tedavi uyumu, hipoglisemi gibi durumlarla başa çıkma, komplikasyonlar vb. konularda hastalar eğitilmelidir (52).

Fiziksel aktivite ve egzersiz önerileri; haftada toplam 2,5 saat olmak üzere g naşır  en az 3 gün tempolu egzersiz yapılması sağlanmalıdır. Egzersiz ve tıbbi beslenme tedavisi kilo kaybına neden olarak insülin direncince azalmayı sağlar. Diyabet açısından riskli kişilerde diyabet gelişimini geciktirir ve önler (52).

Oral antidiyabetik ilaçlar, tip 2 diyabette yaşam tarzı değişikliğine (tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz) ilave olarak kullanılırlar. Türkiyede GDM da kullanımı onaylanmış oral antidiyabetik bulunmamakla birlikte gebelikte diyabet tedavisi insülin ile yapılmalıdır (52).

2.1.5.1. Antihiperglisemik İlaçlar

2.1.5.1.1. İnsülin Salgılatıcılar

Pankreas beta h creti plazma membranı  zerindeki K-ATP kanallarını, glukozdan bağımsız olarak kapatıp insülin sekresyonunu artırmaktadırlar (52).

Kilo alımı, alerjik reaksiyon, hipoglisemi, deride döküntüler, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, agranülositoz gibi yan etkiler görülebilir (52).

2.1.5.1.2. Metformin

Karaciğerde artmış glukoneogenezi inhibe eder. Bağırsaklardan glukoz absorbe edilmesini önler. Yağ asidi oksidasyonu artışı sağlar. Periferik dokularda insülin duyarlılığını artırır (52).

Yan etkileri; genellikle gastrointestinal şikâyetler, vitamin B12 eksikliği ve laktik asidoz yapar (52).

2.1.5.1.3. Pioglitazon

Hipoglisemi yapmaz, trigliserid düzeylerini düşürür, HDL-kolesterolü yükseltir. Avantajlı ancak pahalı ilaçlardır (52).

Kontraendikasyonları; konjestif kalp yetmezliği, ağır renal yetmezlik, gebelik, maküla ödemi olan kişiler, tip 1 diyabetiklerdir (52).

2.1.5.1.4. Akarboz

Karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirirler. Şişkinlik, hazımsızlık, diyare yapabilir (52).

2.1.5.1.5. Thiazoldinler

Tioglitazon insülin sensitivitesini artırır (52).

2.1.5.1.6. Repaglinide

Hızlı etkili nonsülfanilüre grubu yeni insülin stimülatörüdür (52).

2.1.5.2. İnsülin Endikasyonları

Tip 1 DM'lu hastalar, ketoasidoz gelişirse tip1 veya tip2 diyabet olsun insülin tedavisine geçilmesi zorunludur. Ketoasidozu olmaya, fakat çok yüksek hiperglisemi ve non ketotik hiperosmalar koması olan diyabetiklerde insülin tedavisi zorunludur. Oral antidiyabetik denenmiş ama cevap alınamamış hastalar, oral antidiyabetik kullanırken mikrovasküler komplikasyon veya ateroskleroz gelişen hastalar, ameliyat gibi travmatik durumlar vs. insüline dönülmelidir. Gestasyonel diyabetes mellitus gibi durumlarda insülin kullanılmalıdır (52).

2.2. Anemiler

2.2.1. Mikrositer anemiler

Vakaların çoğunda mikrositoz, bozulmuş hemoglobin sentezinin sonucudur. Demir metabolizması ve protoporfirin ve hem sentezi bozuklukları ve ayrıca bozulmuş globin sentezi, hatalı hemoglobin üretimine ve mikrositoz ve mikrositik aneminin oluşumuna yol açar. Demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi, talasemiler, konjenital sideroblastik anemiler ve homozigot HbE hastalığı mikrositoz ve mikrositik anemilerin başlıca temsilcileridir. Plazma

demiri, toplam demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin, transferrin reseptörü, transferrin reseptör-ferritin indeksi ve eritrositlerdeki çinko-protoporhyrin konsantrasyonu demir eksikliğinin değerlendirilmesinde kullanılan testlerdir. Demir eksikliğini teşhis etmek için konvansiyonel laboratuvar testi, serum ferritin ölçümüdür. Vücuttaki demir depolarını değerlendirmenin en kesin yöntemi, aspire edilen kemik iliğinde demir muayenesi veya ilik biyopsisidir. %3,5'in üzerinde artan HbA2 içeriği, beta-talasemi için tanısaldır. Halkalı sideroblastların varlığı, sideroblastik anemilerin karakteristiğidir. Hemoglobinopati E tanısı için hemoglobin elektroforezi gereklidir. Bu ülkede kullanılan demir eksikliği anemisinde optimal tedavi rejimi, yemeklerden ayrı olarak günde iki kez 100 mg elemental demir vermektir. Yavaş salınan demir formülasyonları olan demir sülfat (Ferronat Retard tablet veya Sorbifer Dulures tablet) düşük maliyeti, yüksek biyoyararlanımı ve düşük yan etkileri nedeniyle tercih edilmektedir. Parenteral demir tedavisi sadece demiri absorbe edemeyen hastalarda doğrulanır, Bağırsak yollarının maksimum emme kapasitesini aşan kan kayıpları olan veya oral demire tamamen tolerans göstermeyenler. Bununla birlikte, parenteral demir tedavisi ciddi ve hatta ölümcül yan etkilerle ilişkilendirilebilir (53).

2.2.2. Makrositer Anemiler

Hastaların yaklaşık yüzde 2 ila 4'ünde, makrositozun laboratuvar kanıtı bulunur. Makrositik anemiler, kemik iliğindeki eritrosit öncüllerinin DNA sentezi bozukluklarından kaynaklananlar (megaloblastik anemiler) veya esas olarak alkolizm, karaciğer hastalığı ve hipotiroidizmden (megaloblastik olmayan anemiler) kaynaklananlar olarak sınıflandırılır. İki formu ayırt etmek için bir kan yayması yapılmalıdır. Nötrofil hipersegmentasyonu, megaloblastik aneminin en hassas ve spesifik belirtilerinden biridir. Diğer testler B12 vitamini ve kırmızı kan hücresi folat düzeylerini, retikülosit sayısını ve tiroid ve karaciğer fonksiyon testlerini içermelidir. Schilling testi, B12'nin absorbe edilip edilemeyeceğini ve eğer değilse, intrinsik faktör eklenmesinin malabsorpsiyonu düzeltip düzeltmediğini belirleyebilir. Megaloblastik olmayan makrositik aneminin en yaygın şekli alkolizmden kaynaklanır (54).

2.3. Polisitemiler

Çoğu polisitemi vakası, sistemik bir hipoksemiye ikincildir. Belki de bunun en net örneği, yüksek irtifalarda yaşayanlarda bulunur. Hemoglobin kütleindeki artış, akciğerlerdeki oksijen alımını azaltma eğiliminde olmasına rağmen, dokularda daha yüksek oksijen gerilimi sağlar. Son

zamanlarda yapılan araştırmalar, yüksek rakımlarda yaşayanlarda hemoglobinin oksijene olan afinitesinde bir azalma olduğunu ve bu da dokulardaki oksijen gerilimini daha da yükseltmeye hizmet ettiğini göstermiştir (55).

Polisitemia verada hafif oksihemoglobin doymamışlığına sıklıkla rastlanır; onların nedeni belirsizdir. Belirgin doymamışlığa daha nadiren rastlanır ve polisiteminin solunum merkezinin hasarına veya normal ventilasyon tahrikine başka bir müdahaleye ikincil olduğunu gösterebilir. Kalp veya akciğer hastalığının yokluğunda polisiteminin diğer nedenleri arasında, büyük miktarlarda mevcut olduğunda dokulara oksijen beslemesini azaltabilen ve eritropoezi uyaramayan methemoglobin yer alır (56).

Polisitemia vera uzun zamandır miyeloproliferatif bir bozukluk olarak sınıflandırılmıştır, ancak patogenezi ve etiyolojisi ile ilgili bilinmezlik mevcuttur. Bu hastalıkla ilgili son araştırmalar, dikkate değer ilgi çekici bazı gerçeğleri ortaya çıkarmıştır. Polisitemia vera, normal yaşam süresine sahip eritrositlerin aşırı üretiminden kaynaklanır. Polisitemia vera hastalarının plazmasındaki demirin hızla kaybolması muhtemelen eritroid aktivitesi, artan demir talebi ve demir eksikliği ile ilişkilidir; diğer faktörlerin dâhil olup olmadığı bilinmemektedir (57).

Son zamanlarda, kırmızı kan hücrelerinin oluşumunun hormonal kontrol altında olabileceğini öne süren önemli kanıtlar ortaya çıkmıştır, ancak bu hipotezin net bir kanıtı henüz ortaya konmamıştır. Bu alandaki güncel araştırmalar, eritropoezin řu anda çok az anlayışımız olan son derece karmaşık bir süreç olduğunu gösteriyor gibi görünüyor (58).

2.4. Diyabette Hematolojik Değişiklikler

Anemi, özellikle albüminürisi veya böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda diyabetin yaygın bir eşlikçisidir. Aneminin tahmini prevalansı, aneminin varlığını veya yokluğunu tanımlamak için kullanılan esasen keyfi kriterlere bağlıdır. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar, zararlı etkilerin $Hb \leq 11$ g/dl ile başladığını, yani diyabetli hastaların %7'sinin mevcut kılavuzlara göre müdahaleden fayda görebileceğini göstermektedir (74).

Diyabetes mellitus, kalıcı hiperglisemi, artmış mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riski ile karakterize global bir metabolik bozukluktur. HbA1c'nin sürekli

yükselmesi, hemoglobinde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olabilir. Bu durum eritrosit içinde molekül, sitoplazmik viskozite ve ozmotik bozukluklara yol açar. Bu değişikliklerin eritrosit morfolojisine yansımalarıyla birlikte hemogram parametrelerinde değişiklik görülebilir. Farooqui ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyabetik bireyler ile sağlıklı bireylerin eritrosit morfolojisini inceledikleri çalışmada önemli bulgular elde etmişlerdir (81).

Plateletlerin diyabetik olmayan popülasyonda ateroskleroza ve bunun tromboembolik komplikasyonlarına katkıda bulunabilmesine rağmen, diyabetik popülasyonda trombositlerin artmış vasküler hastalığındaki rolü belirsizliğini koruyor. Çoğu çalışma, diyabet hastalığı olan insanlardan ve hayvanlardan alınan trombositlerde in vitro trombosit fonksiyonunun arttığını ve mekanizmaların tanımlandığını göstermektedir. Trombosit değişikliklerinin daha önce meydana gelip gelmediği ve bu nedenle vasküler komplikasyonlara katkıda bulunup bulunmayacağı veya bunların vasküler hastalığa ikincil olup olmadığı konusunda bazı tartışmalar devam etmektedir. Diyabetik hastalarda trombosit fonksiyonunun inhibe edilmesinin vasküler hastalığın ilerlemesini sınırlayıp sınırlamadığını belirlemeye yönelik müdahale denemelerinin bu soruyu kesin olarak yanıtlaması mümkündür (71).

Diyabette hematolojik değişiklikler bildirilmiş ve komplikasyonda önemli rol oynadıkları tespit edilmiştir. Mesay ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tip 2 diyabeti olan hastalarla sağlıklı kişilerin hemogram parametrelerini incelemiş ve tip 2 diyabetik hastaların önemli bir oranında anemi olduğunu ve WBC, NEU, LYM, EOS, BASO, MCHC, PLT ve MPV düzeyleri arasında da anlamlı farklılıklar olduğunu tespit etmişlerdir (82).

Diyabet hastalığında kalıcı hiperglisemi hematoloji parametrelerine yansımaktadır. Bhat ve arkadaşları 100 diyabetik ve 100 sağlıklı bireylerin hemogram parametrelerini ve parmak ucundan aldıkları kandan periferik yayma bulgularını karşılaştırmışlardır. Hemogram parametrelerinden RBC, MCV, Hb, PLT, WBC düzeylerinde anlamlı farklılık bulmuş ve periferik yaymalar arasında lenfosit düzeyleri açısından anlamlı farklılık görülürken EOS, MON, NEU düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki görmemişlerdir (83).

Çadırcı ve arkadaşları yaptıkları hayvan deneyinde bir grup farede kontrollü diyabet oluşturmuş ve hayvanların trombosit indekslerini incelediklerinde diyabeti olan hayvanların PLT ve PCT değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu saptamışlardır (84).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi

Araştırmanın amacı; diyabet hastalığı ve komplikasyonu olan diyabetik nefropati ile hematolojik parametreler arasında anlamlı ilişki olup olmadığını saptamaktır.

Hemogram, hekimler için en kolay ulaşılabilen bir tetkik olması sebebiyle; diyabet hastalığının böbrek tutulumuna giden seyrinde bize yol gösterebilecek bir tetkik olabilir.

3.2. Araştırmanın Tipi ve Yeri

Bu çalışma retrospektif vaka-kontrol çalışması olup Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran 90 kişiden yapılmıştır.

3.3. Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri

Tip 2 diyabet hastalığı olup normoalbuminürik 30 birey, mikroalbuminüri veya makroalbuminürisi olan 30 birey ve 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

Tip 1 diyabet, kanama pıhtılaşma bozukluğu, hematolojik hastalık, diyabetik ayak ülseri olan bireyler dahil edilmedi.

3.5. Araştırmanın Etik Onayı

Araştırmanın gerçekleştirilebilmesi için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 23/11/2020 tarih, 20 nolu oturum ve 15 sayılı karar ile izin alınmıştır (Ek-1).

3.6. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Harran üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine, Ocak 2019 – Mart 2021 tarihleri arasında başvuran tip 2 diyabet tanısı almış 60 kişi, Harran üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvurmuş 30 sağlıklı kişi seçilerek araştırma

yapıldı. Endokrinoloji polikliniğine başvurmuş olan tip 2 diyabet tanısı almış olan hastalardan bakılmış olan spot idrar albümin, spot idrar kreatinin tetkikleri ile idrar albümin/idrara kreatininx100 formülü ile hesaplanarak normoalbüminüri (<30 mg/gün), mikroalbüminüri (30–300 mg/gün) ve makroalbüminüri (>300 mg/gün) olan hastalar tespit edildi. Sağlıklı 30 kişi 1. grup, normoalbüminüri olan 30 kişi 2. grup, mikroalbüminüri ve makroalbüminüri olan 30 kişi ile 3. grup oluşturuldu.

3.7. Araştırmanın Veri Kaynakları ve Veri Toplama Yöntemi

Araştırma verilerinin elde edilmesinde, çalışmaya dahil edilen bireylerin; yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi, DM yılı, kullandıkları ilaçlar, idrar albümin, idrar kreatinin, HbA1c, c-peptid, üre, kreatinin ve Abbott Alinity hemogram cihazında çalışılmış olan hemogram değerleri retrospektif olarak incelendi. IBM SPSS.23 (International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences) programına kaydedildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ değeri kabul edildi.

3.8. Araştırmada Kullanılan Değişkenler

Bağımlı Değişkenler: HbA1c, c-peptid, üre, kreatinin, %MIC ve %MAC başta olmak üzere hemogram parametreleri, idrar kreatinin, HbA1c, c-peptid, üre, kreatinin düzeyi bağımlı değişkenlerdir.

Bağımsız Değişkenler: İdrar mikroalbümin ve idrar makroalbümin düzeylerine bağlı olarak gruplar oluşturulmuştur. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi, DM yılı, kullandıkları ilaçlar, bağımsız değişken olarak belirlenmiştir.

3.9. İstatistiksel Analizler

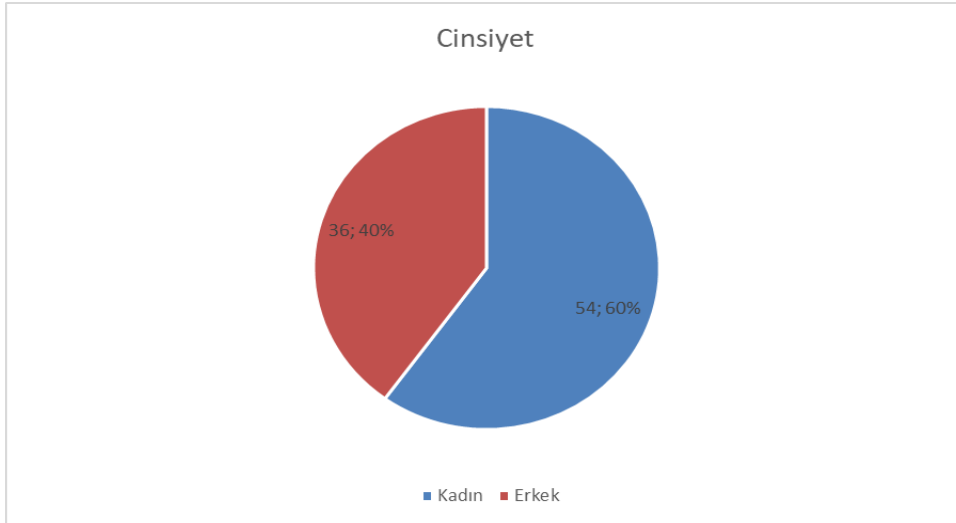
Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler; kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiş ve normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann–Whitney testi, üç ve üzeri gruplar arasında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda anlamlı bir farklılığın elde edilmesi durumunda farkın hangi gruplar arasından kaynaklandığını belirlemek amacıyla ise

Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi yapılmıştır. Normallik varsayımının karşılandığı durumlarda ise ikili gruplarda Bağımsız Örneklemelerde t test (Independent samples t test) üç ve üzeri gruplarda ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. ANOVA analizinde anlamlı bir farklılığın elde edilmesi durumunda ise Post-Hoc analizi uygulanmıştır. Bütün analizlerde IBM SPSS.23 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

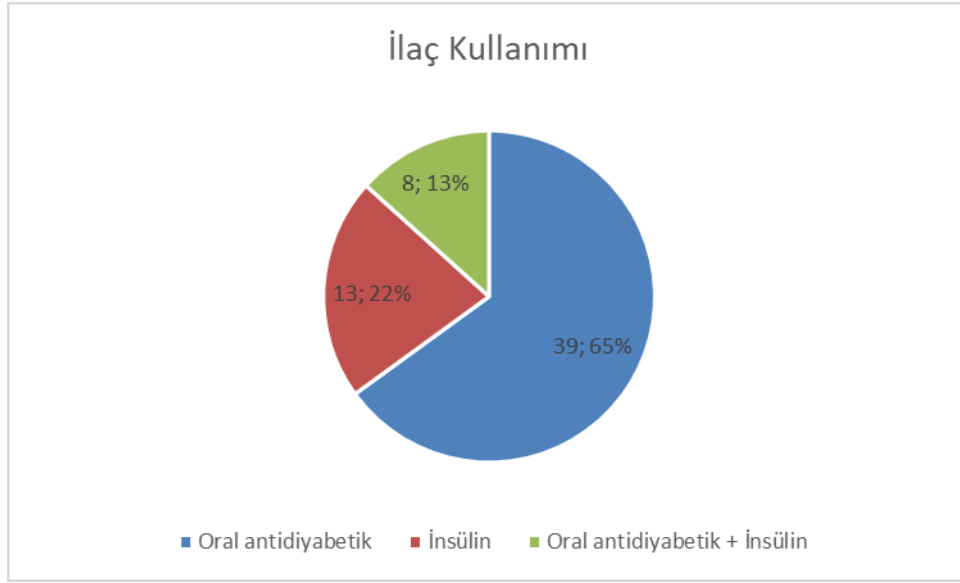
4. BULGULAR

Araştırmaya 54 (%60) kadın 36 (%40) erkek olmak üzere toplam 90 kişi dâhil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilenlerin cinsiyet özellikleri Şekil 1’de gösterilmiştir. Çalışmaya dâhil edilenlerin 30’u (%33,3) nefropatisi olan diyabet, 30’u (%33,3) nefropatisi olmayan diyabet ve son olarak 30’u (%33,3) sağlıklı grupta yer almaktaydı. Hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılımları incelendiğinde 39’u (%43,3) oral antidiyabetik, 13’ü (%14,4) insülin, 8’i (%8,9) oral antidiyabetik+insülin kullanırken 30 (%33,3) sağlıklı kişi herhangi bir ilaç tedavisi almamaktaydı. Hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı Şekil 2’de verilmiştir.

Şekil-1: Katılımcıların cinsiyet dağılımı.



Şekil-2: Hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı



Tablo 1’de gösterildiği gibi, cinsiyet ile grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-1: Cinsiyet ile grup arasındaki ilişkinin incelenmesi.

	Nefropatili Diyabetik Grup		Nefropatisiz Diyabetik Grup		Sağlıklı Grup		P
	N	%	n	%	n	%	
Cinsiyet*							0,870
Kadın	17	31,5	18	33,3	19	35,2	
Erkek	13	36,1	12	33,3	11	30,6	

*Ki kare analizi

İlaç ve beden kitle indeksi ile grup arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı ki kare analizinin varsayımları karşılanmadığı için analiz yapılamamış diyabetik nefropati ve nefropatisiz diyabetik hastalarda ilaç kullanımı ve beden kitle indeksinin dağılımı sayı ve yüzdeleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo-2: İlaç ve beden kitle indeksi ile gruplar arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Nefropatili Diyabet		Nefropatisiz Diyabetik		p
	n	%	N	%	
İlaç					-
Oral antidiyabetik	17	43,60	22	56,40	
İnsülin	9	69,20	4	30,80	
Oral antidiyabetik + İnsülin	4	50,00	4	50,00	
Beden kitle indeksi					-
Normal kilolu	2	25,00	6	75,00	
Fazla kilolu	11	61,10	7	38,90	
Obez	17	54,80	14	45,20	
İleri derece obez	0	0,00	3	100,00	

Tablo 3'te ise nefropatili diyabet ve nefropatisiz diyabetik gruplarında bazı parametreler karşılaştırılmıştır. Nefropatili diyabet grubunun idrar albümin değerinin nefropatisiz diyabetik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p<0,001$). Nefropatili diyabet grubunun ALB/kreatininX100 değerinin nefropatisiz diyabetik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p<0,001$). Son olarak, nefropatili diyabet grubunun boy uzunluğunun nefropatisiz diyabetik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p=0,012$). Buna karşın Tablo 3'te gösterilen diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo-3: Diyabetik nefropati ve nefropatisiz diyabetli gruplarda diyabet yılı ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken		Nefropatili Diyabetik Grup	Nefropatisiz Diyabetik Grup	P
	N	Ort. $\pm$ SS.	Ort. $\pm$ SS.	
DM yılı*	30	6,13 $\pm$ 5,21	4,83 $\pm$ 5,00	0,231
İdrar albümin*	30	155,10 $\pm$ 329,49	10,16 $\pm$ 11,95	<0,001
İdrar kreatinin*	30	105,60 $\pm$ 84,93	130,07 $\pm$ 99,35	0,077
ALB kreatinin X100*	30	192,17 $\pm$ 371,37	8,82 $\pm$ 8,38	<0,001
Kan üre*	30	40,83 $\pm$ 31,02	34,61 $\pm$ 19,91	0,679
Kan kreatinin*	30	0,96 $\pm$ 0,58	0,88 $\pm$ 0,36	0,818
HBA1C*	30	8,89 $\pm$ 2,66	7,94 $\pm$ 2,12	0,162
Cpeptit*	30	2,84 $\pm$ 1,58	3,09 $\pm$ 2,46	0,947

*Mann Whitney Test

Çalışmaya dâhil edilen kişilerin laboratuvar parametreleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo-4: Çalışmaya dâhil edilen kişilerin laboratuvar parametreleri ve ölçüm değerleri

	N	Ort. ± SS.
DM yılı	60	5,48 ± 5,11
İDRAR	N	Ort. ± SS.
İdrar Albümin	60	82,63 ± 242,43
İdrar Kreatinin	60	117,83 ± 92,46
Alb/Kreatininx100	60	100,49 ± 276,35
KAN	N	Ort. ± SS.
Kan Üre	58	37,83 ± 26,21
Kan Kreatinin	60	0,92 ± 0,48
HBA1C	60	8,42 ± 2,43
C Peptit	60	2,97 ± 2,05
WBC	90	8,24 ± 3,27
WVF	90	0,99 ± 0,01
NEU	90	4,98 ± 2,93
LYM	90	2,33 ± 0,71
MONO	90	0,63 ± 0,20
EOS	90	0,21 ± 0,24
BASO	90	0,03 ± 0,04
IG	90	0,05 ± 0,18
%E	90	2,51 ± 2,53
%B	90	0,40 ± 0,43
%IG	90	0,48 ± 1,51
%N	90	58,33 ± 10,73
%L	90	30,30 ± 9,55
%M	90	7,95 ± 2,20
RBC	90	4,85 ± 0,61
MCHC	90	31,98 ± 0,99
PLT	90	279,83 ± 81,02
MPV	90	8,73 ± 1,09
HGB	90	13,74 ± 2,02
HCT	90	42,91 ± 6,00
MCV	90	88,80 ± 8,47
MCH	90	28,39 ± 2,89
RDW	90	13,29 ± 1,11
%MIC	90	3,89 ± 8,97
%MAC	90	1,94 ± 2,33
%HPO	90	3,61 ± 8,15
%HPR	90	0,13 ± 0,24
HDW	90	6,21 ± 1,20
CHCM	90	33,96 ± 1,74
CHGB	90	14,69 ± 2,42
PDW	90	13,52 ± 0,67
PCT	90	0,25 ± 0,09

Tablo 5’de ise nefropatili diyabet, nefropatisiz diyabet ve sağlıklı gruplarda bazı parametreler açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığı incelenmiştir. Tablo 5’de gösterildiği gibi, WBC değerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,015$). WBC değerlerinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

NEU değerinin gruplar arasında anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p=0.017$). NEU değerleri diğer gruplarda sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.

MCHC parametresinin gruplar arasında anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulunmuştur ($p=0,036$). Nefropatisiz diyabetik grubun MCHC değerleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

HDW değerinin gruplar arasında anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p=0,004$). Nefropatili diyabet ve nefropatisiz diyabetik grubun HDW değerinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

PLT değerinin gruplar arasında anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulunmuştur ($p=0,004$). nefropatisiz diyabetik grubun PLT değerlerinin sağlıklı ve nefropatili diyabet grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

PCT değerinin gruplar arasında anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulunmuştur ($p=0,023$). Nefropatisiz diyabetik grubun PCT değerinin sağlıklı ve nefropatili diyabet gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Buna karşın Tablo 2’de gösterilen diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Gruplara göre olguların LYM, MONO, EOS, BASO, IG, %N, %L, %M, %E, %B, %IG, NRBC, NR/W, RBC, HGB, Hct, MCV, MCH, RDW, %HPO, %HPR, CHCM, CHGB, MPV, PDW düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo-5: Nefropatili diyabet, nefropatisiz diyabet ve sağlıklı gruplarda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

		Diyabetik Nefropatili Grup	Diyabetik Grup	Sağlıklı Grup	P
	N	Ort± SS	Ort± SS	Ort± SS	
WBC**	30	8,42 ± 2,23	9,01 ± 4,56	7,28 ± 2,32	0,015
WVF**	30	0,99 ± 0,01	0,99 ± 0,00	0,99 ± 0,01	0,591
NEU**	30	5,23 ± 1,93	5,59 ± 4,24	4,13 ± 1,88	0,017
LYM**	30	2,29 ± 0,78	2,43 ± 0,61	2,28 ± 0,73	0,577
MONO**	30	0,62 ± 0,16	0,63 ± 0,19	0,63 ± 0,26	0,804
EOS**	30	0,21 ± 0,20	0,22 ± 0,28	0,19 ± 0,24	0,566
BASO**	30	0,03 ± 0,02	0,04 ± 0,05	0,03 ± 0,03	0,702
IG**	30	0,03 ± 0,04	0,10 ± 0,31	0,02 ± 0,03	0,555
% E**	30	2,44 ± 1,79	2,56 ± 3,09	2,53 ± 2,63	0,791
% B**	30	0,30 ± 0,23	0,52 ± 0,61	0,38 ± 0,35	0,837
% IG**	30	0,33 ± 0,38	0,91 ± 2,54	0,19 ± 0,34	0,490
% N*	30	61,16 ± 9,65	58,45 ± 11,72	55,38 ± 10,28	0,112
% L*	30	28,16 ± 9,53	29,93 ± 9,37	32,79 ± 9,49	0,166
% M*	30	7,60 ± 2,12	7,53 ± 2,17	8,72 ± 2,18	0,063
RBC*	30	4,84 ± 0,62	5,01 ± 0,60	4,70 ± 0,61	0,150
MCHC*	30	32,07 ± 0,73	32,24 ± 1,17	31,61 ± 0,93	0,036
PLT*	30	260,37 ± 57,31	319,37 ± 100,91	259,77 ± 65,21	0,004
MPV*	30	8,89 ± 1,14	8,59 ± 1,15	8,72 ± 0,98	0,549
HGB**	30	13,83 ± 1,87	13,92 ± 2,26	13,47 ± 1,94	0,524
HCT**	30	43,13 ± 5,67	42,98 ± 6,58	42,62 ± 5,92	0,829
MCV**	30	89,41 ± 6,89	86,25 ± 10,48	90,75 ± 7,20	0,134
MCH**	30	28,65 ± 2,19	27,82 ± 3,66	28,71 ± 2,62	0,594
RDW**	30	13,27 ± 1,13	13,49 ± 1,22	13,12 ± 0,99	0,471
% HPO**	30	2,54 ± 4,42	6,13 ± 11,90	2,15 ± 5,73	0,097
% HPR**	30	0,12 ± 0,12	0,19 ± 0,39	0,07 ± 0,05	0,382
HDW**	30	6,53 ± 1,40	6,43 ± 1,16	5,67 ± 0,82	0,004
CHCM**	30	34,11 ± 1,34	33,58 ± 2,29	34,19 ± 1,44	0,388
CHGB**	30	14,88 ± 2,21	14,57 ± 2,77	14,61 ± 2,31	0,913
PDW**	30	13,74 ± 0,76	13,42 ± 0,69	13,41 ± 0,50	0,099
PCT**	30	0,23 ± 0,05	0,29 ± 0,13	0,22 ± 0,05	0,023

*Tek Yönlü ANOVA; Kruskal Wallis Analizi

Tablo 6’da gösterildiği gibi %MIC değerinin gruplar arasında anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulunmuştur (p=0,024). Nefropatisiz Diyabetik grubun %MIC değerinin sağlıklı ve nefropatili diyabet gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Buna karşın %MAC değerinin gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulunmuştur (p>0,05).

Tablo-6: %MIC ve %MAC değerinin nefropatili diyabet, nefropatisiz diyabet ve sağlıklı birey gruplarında karşılaştırılması

Değişken		Nefropatili Diyabetik Grup	Nefropatisiz Diyabetik Grup	Sağlıklı	P
	n	Ort. $\pm$ SS.	Ort. $\pm$ SS.	Ort. $\pm$ SS.	
% MIC*	30	2,52 $\pm$ 4,49	6,71 $\pm$ 13,55	2,45 $\pm$ 5,57	0,024
% MAC*	30	1,91 $\pm$ 2,61	1,89 $\pm$ 2,44	2,03 $\pm$ 1,96	0,218

*Kruskal Wallis Analizi

5. TARTIŞMA

Diyabet eritrosit morfolojisini ve diğer hemogram parametrelerini etkileyerek komplikasyonlara neden olabilen önemli bir hastalıktır. Bu çalışmada eritrosit morfolojisi periferik yayma ile incelenmemiş olup yeni nesil hemogram cihazı kullanılarak nefropatili diyabet (Grup 1), nefropatisiz diyabet (Grup 2) ve sağlıklı (Grup 3) üç grupta standart parametrelere ek olarak %MIC, %MAC başta olmak üzere hemogram parametreleri incelendi. %MIC değerleri nefropatisiz diyabetik grupta; nefropatili diyabetik grup ve sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek bulundu.

Masoum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 20 kişi makroalbüminürlü diyabet, 20 kişi mikroalbüminürlü diyabet, 21 nefropatisiz diyabet ve 22 sağlıklı olmak üzere 4 grup üzerinde yapılan araştırmada; 50 kadın (%59), 34 erkek (%41) 83 kişi çalışmaya dahil edilmiş (59). Akpınar yaptığı çalışmada 50 sağlıklı kontrol (26 kadın; yaş: 54±13; 24 erkek; yaş: 55±11) ve 100 tip 2 diyabetik hastadan (54 kadın; yaş: 56±11; 46 erkek; yaş: 60±11) oluşturmuş. Diyabetik hastaları 24 makroalbümi, 25 mikroalbüminüri, 51 normoalbüminüri olmak üzere alt gruplara ayırmış (62). Yi Hua Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 26 normoalbüminüri (12 erkek, 14 kadın), 24 mikroalbüminüri (10 erkek, 14 kadın) 24 makroalbüminüri (13 erkek, 11 kadın) olmak üzere 74 kişi çalışmaya almışlardır (63). Karatoprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iyi kontrollü diyabet, kötü kontrollü diyabet ve sağlıklı grubun yaşlarını incelediklerinde 3 grubun yaş açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlememişlerdir (66). Bu çalışmada; 30 diyabetik nefropati, 30 nefropatisiz diyabet ve 30 sağlıklı kişi olmak üzere 54 (%60) kadın 36 (%40) erkek olmak üzere toplam 90 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan gruplar arasında yaşları arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Karatoprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İdrar mikroalbumin/kreatinin düzeyleri ölçümünde kötü kontrollü ve iyi kontrollü diyabet olmak üzere 2 grupta incelediklerinde, kötü kontrollü diyabet grubunda idrar mikroalbumin/kreatinin düzeylerini istatistiksel anlamlı yüksek bulmuşlardır (66). Renal biyopsinin diyabetik nefropati tanısında altın standart olduğu bildirilmiştir (60). Vaidya ve arkadaşları çalışmalarında laboratuvar testlerinin yanıltıcı olabileceğini; diyabetik nefropati tanısı konulan hastaların tekrar vizitlerinde testlerinin normal çıkabildiğini tespit etmişlerdir (61). Bu çalışma retrospektif olarak planlandığından ve böbrek biyopsisi standart olarak yapılamadığından araştırma grupları idrar albümin, idrar kreatinin test sonuçlarına göre değerlendirilerek idrar albümin/idrar kreatininx100 formülüne göre yapıldı.

Akpınar yaptığı çalışmada; normoalbuminüri ve mikroalbuminürisi olanların beden kitle indekslerinin sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek olduğunu tespit etmiştir (62). Büyükhatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri grupları arasında beden kitle indeksleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir (65). Melek yaptığı çalışmada komplikasyonsuz diyabet, mikrovasküler komplikasyona sahip diyabetli ve makrovasküler komplikasyona sahip diyabetli olmak üzere 3 grubun beden kitle indekleri arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki olmadığını tespit etmiştir (68). Yenigün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabeti olan ve olmayan sağlıklı grubun beden kitle indeksleri karşılaştırıldığında diyabeti olan grubun beden kitle indeksi, diyabet olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (69). Bu çalışmada ise beden kitle indeksleri bakımından diyabetik nefropatili ve diyabetik olup nefropatisi olmayan gruplar arasında arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Yine Akpınarın yaptığı çalışmada normo albuminürik grubun diyabet süresi ortalama 10 yıl (5-15), mikroalbuminürik grubun diyabet süresi ortalama 20 yıl (4-20), makroalbuminürik grubun diyabet süresi ortalama 13,5 yıl (10-19) olarak görülmüştür (62). Yi Hua Yang ve arkadaşları diyabet süresi ile komplikasyon arasında ilişki olup olmadığını saptadıkları çalışmada makroalbuminürisi olan bireylerin normoalbuminüri ve mikroalbuminürisi olan bireylere göre daha uzun süre diyabet hastalığına sahip olduklarını görmüş (63). Büyükhatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mikroalbuminürik ve normoalbuminürik hastaların diyabet süreleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir (65). Melek yaptığı çalışmada komplikasyonsuz diyabet, mikrovasküler komplikasyona sahip diyabet ve makrovasküler komplikasyona sahip diyabet olmak üzere 3 grubun diyabet sürelerini incelediğinde makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyona sahip diyabetiklerin diyabet süresinin komplikasyonsuz diyabet grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde daha uzun olduğunu bildirmiştir (68). Bu çalışmada diyabetik nefropati ile nefropatisiz diyabet grubunun DM yılları arasında anlamlı fark gözlemlendi.

Yörük ve arkadaşlarının oral antidiyabetik ilaç ve insülin kullanımı ile diyabetik nöropati arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, katılımcıların kullandıkları ilaç ile nöropatik ağrı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur (64). Büyükhatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise mikroalbuminüri ve normoalbuminüri arasında insülin kullanımı açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (65). Bu çalışmada; oral antidiyabetik kullananların %43,6'ü diyabetik nefropatili, %56,4'ü nefropatisi olmayan gruptaydı. İnsülin kullananların %69,2'u diyabetik nefropatili, %30,8'i nefropatisi olmayan gruptaydı. İnsülin ve oral antidiyabetik kombine

kullananların %50'si nefropatili, %50'si nefropatisi olmayan gruptaydı. İlaç kullanımı ile komplikasyonlar arasında ilişkinin saptanması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Büyükhatipoğlu ve arkadaşlarının mikroalbüminüri ve normoalbüminürik hastaların HbA1c ve c-peptid düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmamıştır (65). Yi Hua Yang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HbA1c düzeyleri ile diyabetik nefropati arasında anlamlı bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir (63). Karatoprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kötü glisemik kontrolü olan HbA1c düzeyleri yüksek olan diyabetik hastaların trigliserit düzeylerinde yükseklik olduğunu bulmuşlardır. Burdan komplikasyona gidiş açısından anlamlı olduğu sonucuna varılabilir (66). Hill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; hemodiyalize gidişte yüksek HbA1c düzeylerinin mortalite ile olan ilişkisini saptamışlardır (67). Akpınar HbA1c düzeylerini tüm diyabetik gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuş; bunun nedeni kontrol grubunun sağlıklı olmasından kaynaklı olup; diyabetik grupta nefropatisi olan ve olmayan grup arasında HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptamamıştır (62). Melek, komplikasyonsuz diyabet, mikrovasküler komplikasyona sahip diyabet ve makrovasküler komplikasyona sahip diyabet olmak üzere 3 grupta HbA1c düzeylerini incelediği çalışmasında gruplar arasında komplikasyona sahip olanların HbA1c düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptamıştır (68). Bu çalışmada diyabetik nefropati ve diyabetik grup ile HbA1c ve c-peptid düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada da makrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hastalarla, mikrovasküler komplikasyonlu diyabetik ve komplikasyonsuz diyabetik hastalar arasında, üre ve kreatinin değerleri bakımından anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (68). Akpınar yaptığı çalışmada makroalbüminüri olan diyabetik hastaların serum kreatinin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu, mikroalbüminüri olan diyabetlilerde ise bu seviyenin normoalbüminürik diyabetlilere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (62). Büyükhatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı, mikroalbüminüri ve makroalbüminüri grupları arasında üre, kreatinin düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (65). Karatoprak ve arkadaşlarının iyi kontrollü diyabet, kötü kontrollü diyabet ve sağlıklı grubun kreatinin düzeylerini inceledikleri çalışmada gruplar arasında kreatinin düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bildirmemişlerdir (66). Bu çalışmada gruplar arasında üre, kreatinin değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Çalışmamızda mikroalbüminüri ve makroalbüminüri diyabetik hastalar aynı grupta yer aldığından anlamlı bir sonuç elde edilememiş

olabilir. Kronik böbrek yetmezliğine gidişte makroalbüminüri ve mikroalbüminüri farklı evrelerdir. Üre ve kreatinin gibi böbrek fonksiyon testlerinin bozulmasının; diyabetik kronik böbrek hastalığının evreleri ilerledikçe eşlik etmesi beklenir bir durumdur. Daha geniş katılımlı ve işaret edilen grupların ayırımının yapıldığı ileri çalışmalar, daha kesin kanıtlara ulaşılmasını sağlayabilir.

Komplikasyonsuz diyabet, mikrovasküler komplikasyona sahip diyabet ve makrovasküler komplikasyona sahip diyabet olmak üzere 3 grubun PLT düzeylerinin incelediği bir çalışmada gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (68). Yenigün ve arkadaşları MPV düzeylerinin; bir veya daha fazla mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hastalarda, komplikasyonsuz diyabetik hastalardan; makrovasküler komplikasyona sahip olanlarda ise sahip olmayanlardan anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır (69). Yenigün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabeti olan ve olmayan sağlıklı grubun PLT düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiş ancak diyabetik grubun MPV düzeylerinin sağlıklı gruba göre istatistiksel şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (69). Özşenel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mikrovasküler komplikasyona sahip diyabetik 83 kişi ile komplikasyona sahip olmayan 56 kişinin; MPV düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir (70). Arkew ve arkadaşları sağlıklı bireyler ve tip 2 diyabetiklerden oluşan iki grup arasında hemogram parametrelerini inceledikleri çalışmada; diyabetik grubun PLT ve MPV düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (82). Bhat ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tip2 diyabetiklerin MPV düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır (83). Bu çalışmada ise 3 grup arasında MPV'ye göre anlamlı bir ilişki saptanmadı fakat PLT değerinin gruplar arasında anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu. Diyabetik grubun PLT değerleri sağlıklı ve diyabetik nefropati grubuna göre anlamlı olarak daha fazla yükseklik gösterdi ve PCT değerine göre gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Diyabetik grupta PCT değeri sağlıklı ve diyabetik nefropati gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olup, her 3 grup arasında PDW değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.

Arkew ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı ve tip 2 diyabetik 2 grubun hemogram parametrelerini incelediklerinde WBC, bazofil, nötrofil, eozinofil, lenfosit düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (82). Yenigün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabeti olan ve olmayan sağlıklı grubun WBC düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel bir fark gözlenmemiş (69). Şiranlı yaptığı çalışmada; komplikasyonsuz diyabet, diyabetik nefropati, sağlıklılar olmak üzere 5 grupta WBC, NEU, LYM düzeylerini inceleyerek; diyabetik nöropati ve sağlıklı grubun LYM değerlerinin; komplikasyonsuz diyabetik ve diyabetik

retinopati grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu bildirmiştir. Gruplara arasında WBC, NEU değerlerine göre anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Diyabetik nefropati grubu ile diğer gruplar arasında WBC, LYM, NEU değerlerine göre de istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir (72). Dağdeviren ve ark. diyabetik nefropati, nefropatisiz diyabet, non diyabetik nefropati ve sağlıklı olmak üzere 4 grup üzerinde yaptığı çalışmada; diyabetik nefropati ve nefropatisiz diyabet grubunun WBC, NEU ve CRP değerlerinin sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu görmüşlerdir (73). Bhat ve arkadaşlarının sağlıklı ve diyabetik olmak üzere 2 grubun periferik yaymalarını karşılaştırdıkları çalışmada; lenfosit düzeylerinin diyabetik grupta anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada eosinofil, monosit, nötrofil düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (83). Bu çalışmada ise nefropatisi olmayan diyabetik grubun WBC ve NEU değerlerinin sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Diyabetik nefropati grubu ile iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu. LYM, MONO, EOS, BASO değerleri açısından da 3 grupta anlamlı bir fark gözlenmedi.

Yenigün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabeti olan ve olmayan sağlıklı gruplar arasında Hb ve Hct düzeylerine göre anlamlı istatistiksel bir fark gözlenmemiştir (69). Anemi, özellikle albüminüri veya böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda diyabete sıklıkla eşlik eder. Aneminin tahmini prevalansı, aneminin varlığını veya yokluğunu tanımlamak için kullanılan esasen keyfi kriterlere bağlıdır. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar, zararlı etkilerin Hb ≤ 11 g/dl ile başladığını, yani diyabetli hastaların %7'sinin mevcut kılavuzlara göre müdahaleden fayda görebileceğini göstermektedir (74). Durmaz ve ark. nefropatili ve nefropatisiz diyabet grubunun Hb ve Hct değerlerini inceleyerek, diyabetik nefropatilerde Hb ve Hct değerlerinin nefropatisiz diyabet grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu ancak her iki grupta Hb değerlerinin normal aralıkta olduğunu bulmuşlardır (75). Türkiyede diyabetik nefropatili hastaların incelendiği bir çalışmada; böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya paralel şekilde Hb konsantrasyonlarında düşüklük olduğu görülmüştür (76). Merlin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anemi riskinin mikroalbuminüri olan hastalarda >2 kat ve makroalbuminüri olan hastalarda >10 kat daha fazla olduğu görülmüştür (77). Büyükhatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri grupları arasında Hb düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir (65). Karatoprak ve arkadaşları; iyi kontrollü diyabet, kötü kontrollü diyabet ve sağlıklı grubun Hb değerlerini incelediklerini inceleyerek, 3 grupta da Hb düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (66). Melek yaptığı çalışmada komplikasyonsuz diyabet, mikrovasküler komplikasyona sahip diyabet ve makrovasküler komplikasyona sahip diyabet olmak üzere 3 grubun Hb, Hct düzeylerini incelediğinde gruplar

arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptamamıştır (68). Bu çalışmada; 3 grup arasında Hb ve Hct düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi.

Berber yaptığı çalışmada diyabetik nefropatinin 5 evresi ile 5 grup oluşturmuş; oluşturdukları grupların RBC, HB, HCT, MCV, MCH, MCHC değerlerini incelemiş; gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlememiştir (78). Winkler ve arkadaşları tip 1 diyabetli ve nefropati komplikasyonu olan bireylerin MCH ve MCV değerlerinin normal sınırlarda olduğunu bildirmiştir (79). Farooqui ve arkadaşları diyabetik hastalar ve sağlıklı bireylerden oluşan 2 gruptan diyabeti olan grubu HbA1c düzeylerine göre 2 kategoriye ayırarak eritrosit morfolojilerini incelediklerinde; HbA1c<7 olan diyabetiklerin ortalama RBC sayısında, diyabetik olmayan bireylere göre anlamlı düşük olduğunu; HbA1c>7 olan diyabetiklerin RBC, Hb, HCT ve MCV düzeyleri diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı düşük ve HbA1c>7 olan diyabetiklerin ortalama Hb, HCT, MCV, MCH düzeylerinde HbA1c <7 olan diyabetiklere göre düşüklük olduğunu bildirmiştir (81). Arkew ve arkadaşları sağlıklı ve tip 2 diyabetik 2 grubun hemogram parametrelerini incelediklerinde diyabetik grubun MCHC düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlar. Diyabetik hastaların önemli oranında anemi bulunduğunu ve sağlıklı gruba göre Hb değerlerinin anlamlı şekilde daha düşük tespit etmişlerdir (82). Bhat ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tip2 diyabetiklerin Hb ve RBC düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı düşük olduğunu ve MCV düzeylerinin diyabetik grupta anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır (83). Bu çalışmada; diyabetik grubun MCHC değerlerinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi. 3 grup arasında RBC, MCV, MCH değerleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi.

Bhatt ve arkadaşları sağlıklı ve diyabetik olmak üzere inceledikleri 2 grubun periferik yaymalarını karşılaştırdıklarında; normositik normokromik, mikrositik hipokromik, makrositik parametrelerini incelediklerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (83). Yasak ve arkadaşlarının koroner arter hastalık şiddeti ile eritrosit morfolojileri arasında ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada %MAC değerlerindeki değişikliklerin ciddi koroner kalp hastalıkları için bağımsız bir test parametresi olarak kullanılabileceğini tespit etmiş. Gruplar arasında; MCHC, RDW, %HPO, %HPR, %MIC ve %MAC açısından anlamlı fark görülmüştür (80).

Bu çalışmada ise %MAC değerinin gruplar arasında anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu. Buna karşın Diyabetik grubun %MIC değerinin sağlıklı ve diyabetik nefropati gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Yukarıda belirtildiği gibi MCHC açısından

gruplar arasında farklılık mevcuttu. RDW, %HPO, %HPR değerleri açısından 3 grupta anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi. Diyabetik nefropati ve diyabetik grubun HDW değerinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi.

Yeni nesil hemogram cihazlarının kullanımının henüz yaygın olmaması nedeniyle IG, %N, %L, %M, %E, %B, %IG, NRBC, NR/W, CHCM, CHGB düzeyleri ile ilgili örnek çalışmalara ulaşılamadı. Bu yüzden araştırmaya bu parametreler açısından referans makaleler gösterilemedi.



6. SONUÇLAR

Diyabetes mellitus aile hekimliği pratiğinde çok sık karşılaşılan bir hastalıktır. Hemogram en kolay ulaşılan tetkiktir. Hemogram parametrelerine bakılarak birçok hastalık tespit edilebilir. Diyabetik nefropati ile %MIC ve %MAC başta olmak üzere eritrosit morfolojisi arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini düşünerek bu çalışmayı yaptık. Çalışmamızda diyabetik nefropatili hastalarda %MIC, %MAC değişikliği saptanmadı. Nefropatisi olmayan diyabetik grubun %MIC düzeyleri; nefropatili diyabet ile sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek bulundu. Sonuç olarak; bu çalışmanın bulguları tip 2 diyabetin diyabetik nefropati dışındaki komplikasyonları ile %MIC arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle eritrosit morfolojisi ile diğer komplikasyonlar arasındaki ilişkinin araştırılması ve çalışma kapsamının genişletilmesi önerilir.



7. KAYNAKLAR

1. Feldman EL. Patient education: Diabetic neuropathy (Beyond the Basics). Portal Uptodate [21/09/2017]. Disponível em:. Acesso em, 2019, 5.09.
2. Devrim B, Yılmaz MT, Satman İ, Dinçağ N, Karşıdağ K. Diyabetolojiye Giriş, Laboratuar ve Klinik Tanı Kriterlerinin Standardizasyonu. 5. Baskı. İstanbul: Fatih Ofset, 1996.
3. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. "IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030." Diabetes research and clinical practice 2011; 94(3): 311-21.
4. Kim KJ, Choi J, Bae JH, Yo HJ, Kim KJ, Yo HJ, et al. Time to Reach Target Glycosylated Hemoglobin Is Associated with Long-Term Durable Glycemic Control and Risk of Diabetic Complications in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A 6-Year Observational Study. Diabetes & metabolism journal, 2021, 45.3: 368.
5. Maeda S, Koya D, Araki S, Babazono T, Umezono T, Toyoda M, et al. Association between single nucleotide polymorphisms within genes encoding sirtuin families and diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. Clinical and experimental nephrology, 2011, 15.3: 381-390.
6. Craig KJ, Williams JD, Riley SG, Smith H, Owens DR, Worthing, et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. Diabetes care, 2005, 28.5: 1118-1123.
7. Woo KS, Jeong IH, An GD, Lim HH, Han JY. Performance evaluation of new Abbott Alinity hq hematology analyzer. International journal of laboratory hematology, 2019, 41.5: 657-663.
8. Sodeman, WA, Jr Sodeman TM, "Sodeman's Pathologic Physiology Mechanism of Disease", 1985. Çev: kurul, Fizyopatoloji cilt-2, Ankara:Türkiye Klinikleri Yayınevi, (1991)720-724.
9. Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. Postgraduate medical journal, 2007, 83.976: 79-86. Galtier F. Definition, epidemiology, risk factors. Diabetes & metabolism, 2010, 36.6 Pt 2: 628-651.
10. Aktunç E, Ünalacak M, Demircan N. Tip II Diyabet'te Patofizyoloji ve Akılcı Tedavi Yaklaşımı. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 2002, 11: 334-336.
11. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1988, 37.12: 1595-1607.
12. DeFronzo RA. The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. Diabetes, 1988, 37.6: 667-687.

13. Leahy JL. Natural history of β -cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes care*, 1990, 13.9: 992-1010.
14. Luzi L, DeFronzo RA. Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 1989, 257.2: E241-E246.
15. Hatting M, Tavares CD, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2018, 1411.1: 21.
16. Nicholls JSD, Chan SP, Ali K, Beard RW, Dornhorst A. Insulin secretion and sensitivity in women fulfilling WHO criteria for gestational diabetes. *Diabetic medicine*, 1995, 12.1: 56-60.
17. Byrne MM, Sturis J, Clement K, Vionnet N, Pueyo ME, Stoffel M, Bell GI et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *The Journal of clinical investigation*, 1994, 93.3: 1120-1130.
18. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, 2013, 4: 37.
19. Jeng CY, Hollenbeck CB, Wu MS, Chen YD, Reaven GM. (1989). How does glibenclamide lower plasma glucose concentration in patients with type 2 diabetes?. *Diabetic medicine*, 1989, 6.4: 303-308.
20. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *The American journal of medicine*, 2006, 119.5: S10-S16
21. Ulu MS, Yüksel Ş. İnsülin direnci. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2015, 16.3: 238-243.
22. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Evron W, et al. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM: evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *Jama*, 1995, 273, 23: 1855-1861.
23. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich JE. (1997). Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia*, 1997, 40.7: 749-757.
24. American Diabetes Association. CARE, Diabetes. In the same tables, the sentence “The diagnosis of GDM is made when the plasma glucose level measured 3 h after the test is ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L)” is incorrect. The corrected sentence is as follows: “The diagnosis of GDM is made when at least two of the following four plasma glucose levels (measured fasting, 1 h, 2 h, 3 h after the OGTT) are met or exceeded. *Diabetes Care*, 2014, 37: 887.
25. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Lernmark Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17.

26. Irvine WJ. Classification of idiopathic diabetes. *The Lancet*, 1977, 309.8012: 638-642.
27. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Archives of medical research*, 2005, 36.3: 197-209.
28. Inzucchi SE, Sherwin RS. Type 2 diabetes mellitus. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2011.
29. Ergün U, Zeynep Ata, Uçdu GZ. Hiperglisemide Nadir Bir Neden: Latent Otoimmun Erişkin Diyabeti. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2019, 11.2: 100-104.
30. Arslan S, MR O. Pankreasın diğer nadir patolojileri (travma, transplant, depo hastalıkları). *Trd Sem* 2019; 7: 213, 2019, 26.
31. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabetic medicine*, 2002, 19.5: 377-384.
32. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Medical Clinics*, 2015, 99.1: 1-16.
33. Church V. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes care*, 2003, 26.3: 917-932.
34. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Bmj*, 1998, 317.7160: 713-720.
35. Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Jama*, 1988, 260.5: 641-651.
36. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, Faravelli F, Casanova JL, Buist N, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nature genetics*, 2001, 27.1: 18-20.
37. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Current diabetes reports*, 2016, 16.1: 1-11.
38. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, 2017, 40.Supplement 1: S11-S24.
39. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy-ocular complications of diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, 2015, 6.3: 489.
40. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail ISB. Molecular mechanisms of Diabetic Retinopathy, general preventive strategies and novel therapeutic targets. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2013, 121.03: P109.

41. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The lancet*, 1998, 352.9131: 837-853.
42. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes care*, 2005, 28.1: 164-176.
43. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*, 2008, 4.8: 444-452.
44. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgraduate medical journal*, 2006, 82.964: 95-100.
45. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology & therapeutics*, 2008, 120.1: 1-34.
46. American Diabetes Association. "Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications." *Clinical Diabetes* 2002; 20(2): 53-64.
47. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum?. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 2016, 20.4: 546.
48. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular complications in patients with diabetes and prediabetes. *BioMed research international*, 2017, 2017.
49. Işık S, Delibaşı T, Berker D, Aydın Y. Kalp hastalıklarında diyabet yönetimi. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 2009, 9.3.
50. Karim R, Buchanan TA, Hodis HN, Li Y, Mack WJ. The association of smoking and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes: modification by duration of diabetes. *Diabetic medicine*, 2005, 22.1: 81-87.
51. Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Acta Medica*, 2004, 35.2: 96-99.
52. Eray E, Balcı MK. Tip 2 diyabet tedavisi. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 2005, 12.2: 66-71
53. Chulilla JAM, Colás MSR, Martín MG. Classification of anemia for gastroenterologists. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2009, 15.37: 4627.
54. 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: 1118-1123.
55. Yönel İ, Sargın F. Polisitemia Vera: Patogenez, Teşhis Ve Tedavide Güncel Bilgiler. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 2015, 78.3: 83-91.

56. Raedler LA. Diagnosis and management of polycythemia vera: proceedings from a multidisciplinary roundtable. American health & drug benefits, 2014, 7.7 suppl3: S36.
57. Michiels JJ, Institute G. Physiopathology, etiologic factors, diagnosis, and course of polycythemia vera as related to therapy according to William Dameshek, 1940-1950. Turkish Journal of Hematology, 2013, 30.2: 102.
58. McNally RJQ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the UK. Hematological oncology, 1997, 15.4: 173-189.
59. Akhbari M, Biglari A, Farahani MS, Khalili M, Bandarian F. Expression level of circulating miR-93 in serum of patients with diabetic nephropathy. Turk J Endocrinol Metab, 2018, 22: 78-84.
60. Brenner BM, Levine SA, Rector FC. Brenner & Rector's the kidney. WB Saunders Company, 2004.
61. Vaidya VS, Niewczas MA, Ficociello LH, Johnson AC, Collings FB, Warram J H, et al Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl- β -D-glucosaminidase. Kidney international, 2011, 79.4: 464-470.
62. Akpınar K. Tip 2 diyabetik hastalarda mikroRNA'lar. 2019.
63. Yang YH, He XJ, Chen SR, Wang L, Li EM, Xu LY. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study. Endocrine, 2009, 36.1: 45-51.
64. Yürük D, Melek I. Uzun Dönem Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanımında Nöropatik Ağrı Seyrinin Karşılaştırılması. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, 2020, 11.41: 79-83.
65. Büyükhatipoğlu H, Çelik Y, Eren MA, Dağ OF, Gencer M, Çelik H, et al Tip-II Diyabetli Hastalarda Mikroalbuminüri ile Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi Arasındaki İlişki. Duzce Medical Journal, 2011, 13.2: 30-35.
66. Karatoprak K, Uysal S, Akkılık ZS, Ercan M, Yılmaz FM. Diyabette glisemik kontrolün serum biyokimyasal parametreleri ile ilişkisi. Abant Tıp Dergisi, 2012, 1.2: 51-54.
67. Hill CJ, Maxwell AP, Cardwell CR, Freedman BI, Tonelli M, Emoto M, et al Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis: a meta-analysis. American journal of kidney diseases, 2014, 63.1: 84-94.
68. Melek E. Komplikeasyonlu ve komplikeasyonsuz tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda betatrophin düzeylerinin araştırılması/Evaluation of serum betatrophin with complicated and non-complicated Type 2 diabetic patients. 2018.

69. Yenigün EC, Okyay GU, Pirpir A, Hondur A, Yıldırım İS. Increased mean platelet volume in type 2 diabetes mellitus. *Dicle Tıp Dergisi*, 2014, 41.1: 17-22.
70. Özşenel EB, Gürler MY, Karatemiz G, Sünbül M, Çiloğlu M, Sakçı E, et al. Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonu Olan ve Olmayan Hastaların MPV ve Sensitif CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni*, 2015, 53.1.
71. Nesto, Richard W., David M. Nathan, and Susan B. Yeon. "Prevalence of and risk factors for coronary heart disease in patients with diabetes mellitus." <https://www.uptodate.com/contents/prevalence-of-and-risk-factors-for-coronary-heart-disease-in-patients-with-diabetes-mellitus>. Erişim Tarihi:01.06.2021
72. Şiranlı G. Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlarda Tiyol-disülfid Dengesi. 2019. Master's Thesis.
73. Dağdeviren M, Beyan E, Dağdeviren TS, Çopuroğlu E, Çağır Y, Doğan Ö, et al. Nefropatisi olan ve olmayan diyabetli hastalarda prokalsitonin düzeylerinin değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 2018, 10.4: 516-523.
74. Dousdampanis P, Trigka K, Fourtounas C. Prevalence of anemia in patients with type II diabetes and mild to moderate chronic kidney disease and the impact of anti-RAS medications. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2014, 25.3: 552.
75. Durmaz A, Barış N, Hekimsoy Z, Atay A, Köseoğlu M. Diyabetik Nefropatili Hastalarda Eritropoetinin Böbrek Fonksiyonları ile İlişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 2009, 7.3: 87-91.
76. Aykanat C, Ersoy EG, Kızılkaya O, Özyılmaz G, Karakan Ş. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Ürik Asit Düzeyi Ve Öngördüğü Parametreler, 2011.
77. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes care*, 2003, 26.4: 1164-1169.
78. Ercan V, Berber A. Tip 2 Diabetes Mellitus' lu Hastalarda Eritrosit Sayısı, Hematokrit, Hemoglobin, Ortalama Eritrosit Hacmi, Ortalama Eritrosit Hemoglobin Değerlerinin Başlangıç Halinde (İncipient) Diyabetik Nefropati ile İlişkisi (tez). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, 2006.
79. Winkler AS, Marsden J, Chaudhuri KR, Hambley H, Watkins PJ. Erythropoietin depletion and anaemia in diabetes mellitus. *Diabetic medicine*, 1999, 16.10: 813-819.
80. Yasak IH, Tascanov MB, Gönel A, Seyhanli ES. The Relationship Between the Severity of Coronary Artery Disease and Erythrocyte Morphology Parameters Measured by New-Generation Hematology Analyzer. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2021.

- 81.** Farooqui R, Afsar N, Afroze IA. Role and Significance of Hematological Parameters in Diabetes Mellitus. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine*, 2019, 6.3: 158-162.
- 82.** Arkew M, Yemane T, Mengistu Y, Gemechu K, Tesfaye G. Hematological parameters of type 2 diabetic adult patients at Debre Berhan Referral Hospital, Northeast Ethiopia: A comparative cross-sectional study. *Plos one*, 2021, 16.6: e0253286.
- 83.** Bhatt N, Dawande P, Noman O, Bahadure S, Bhake A. Significance of Hematological Parameters in Uncomplicated Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 2020, 14.4.
- 84.** Çadırcı MŞ, Karakılçık AZ, Dörtbudak MY. Deneysel diyabette glukoz, lipit değerleri, trombosit indeksleri ve böbrek dokusu üzerine E vitamini ve Selenyumun etkisi. 2013.



