



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

**DİYABETİK HASTALARDA GLİSEMİK KONTROL DÜZEYİ
İLE NÖTROFİL LENFOSİT VE PLATELET LENFOSİT
ORANI İLİŞKİSİ**

Dr. Zeynep Ekinci

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2024



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EğTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ**

AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ

**DİYABETİK HASTALARDA GLİSEMİK KONTROL DÜZEYİ
İLE NÖTROFİL LENFOSİT VE PLATELET LENFOSİT
ORANI İLİşKİSİ**

Dr. Zeynep Ekinci

TEZ DANIşMANI

Doç. Dr. Meşide Gündüzöz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2024

TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği uzmanlık eğitimimde değerli katkıları ile yolumu aydınlatan, tezimin konu seçiminden itibaren her aşamasında desteğini hissettiğim, bilgi ve fikirleriyle ufkumu açan, öğrencisi olmaktan onur duyduğum tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Meşide GÜNDÜZÖZ'e,

Emek ve desteklerinden dolayı değerli hocam Prof. Dr. Tijen ACAR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince katıldığım rotasyonlarım sırasında bilgi, birikim ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım, uzmanlarım ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Aile Hekimliği Kliniğimizde uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma,

Dostluğu ve hekimliği ile hep yanımda olan, huzurlu ve güzel vakitler paylaştığımız, manevi desteklerini hiç esirgemeyen sevgili Uzm. Dr. Seyhan TEMTEK GÜNER'e ve güzel kızı Zeynep'e,

Her zaman ve her koşulda bitmek bilmeyen sevgi, özveri ve fedakârlıklarıyla yanımda olan kıymetli; annem Memnune ve babam Kamil TETİKTABANLAR'a,

Kardeşleri olmaktan mutluluk duyduğum ağabeyim İbrahim TETİKTABANLAR ve sevgili eşi ile ağabeyim Sinan TETİKTABANLAR'a

Sevgi ve desteğiyle güç bulduğum yol arkadaşım, kıymetli eşim Ferhat EKİNCİ'ye ve evimizin neşesi canım oğlum Melih'ime

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Zeynep EKİNCİ

Ankara,2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİABETES MELLİTUS TANIM.....	3
2.2. DİABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRMA.....	4
2.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	4
2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	5
2.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	6
2.3.4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri.....	7
2.4. DİABETES MELLİTUS KLİNİK BELİRTİLER.....	7
2.5. DİABETES MELLİTUS TARAMA ENDİKASYONLARI.....	8
2.5.1. Tip 1 Diyabet Taraması.....	8
2.5.2. Tip 2 Diyabet Taraması.....	8
2.5.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus Taraması.....	9
2.6. DİABETES MELLİTUSTA TANI KRİTERLERİ.....	11
2.7. DİABETES MELLİTUSUN AKUT KOMPLİKASYONLARI.....	13
2.7.1. Diyabetik Ketoasidoz.....	13
2.7.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum.....	14
2.7.3. Laktik Asidoz.....	15
2.7.4. Hipoglisemi.....	15
2.8. DİABETES MELLİTUSUN KRONİK KOMPLİKASYONLARI.....	16
2.8.1. Makrovasküler Komplikasyonlar.....	16
2.8.1.1. Kardiyovasküler hastalıklar.....	16

2.8.1.2.	Serebrovasküler hastalıklar.....	17
2.8.1.3.	Periferik arter hastalığı.....	17
2.8.2.	Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	18
2.8.2.1.	Diyabetik retinopati.....	18
2.8.2.2.	Diyabetik nefropati.....	19
2.8.2.3.	Diyabetik nöropati.....	20
2.9.	DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİ.....	21
2.9.1.	Tıbbi Beslenme Tedavisi.....	21
2.9.2.	Diyabette Egzersiz ve Fizik Aktivite.....	22
2.9.3.	İnsülin Dışı Antihiperglisemik İlaçlar.....	22
2.9.4.	İnsülin Tedavisi.....	26
2.10.	DİYABET VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ.....	27
2.11.	İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER; NLR VE PLR.....	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1.	ÇALIŞMA GRUBU.....	29
3.2.	HASTA KRİTERLERİ.....	29
3.3.	VERİLERİN TOPLANMASI VE KAYDEDİLMESİ.....	30
3.4.	İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	30
4.	BULGULAR.....	32
5.	TARTIŞMA.....	54
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
7.	KAYNAKÇA.....	65
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	76
9.	EKLER.....	77
	EK 1. ETİK KURUL KARARI.....	77

KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
Anti-ICA	: Adacık hücre sitoplazmik otoantikorları
Anti-IAA	: İnsülin otoantikorları
Anti-GAD	: Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz
Anti-ZnT8	: Çinko Transporter-8 Antikoru
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ASVKH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes Mellitus
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz-4
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİP	: Gastrik İnhibitör Peptit
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HHH	: Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-1 β	: İnterlökin-1 Beta
IL-6	: İnterlökin-6
KDIGO	: Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı
LADA	: Yetişkinlerde Gizli Otoimmün Diyabet
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MODY	: Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet
MPV	: Ortalama Platelet Hacmi
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı

NPH	: Orta Etkili İnsulin
OAD	: Oral Anti-Diyabetik İlaçlar
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PG	: Plazma Glukozu
SGLT-2	: Sodyum-Glukoz Kotransporter-2
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PLR	: Platelet Lenfosit Oranı
PTH	: Parathormon
PPAR-γ	: Peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama
TBT	: Tıbbi Beslenme Tedavisi
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
YRG	: Yüksek Risk Grubu

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Asemptomatik yetişkinlerde diyabet veya prediyabet taraması için kriterler şunlardır.....	9
Tablo 2.	Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı.....	11
Tablo 3.	Diabetes Mellitus ve Glikoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri.....	11
Tablo 4:	Hipoglisemi sınıflaması.....	16
Tablo 5.	Hasta ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri.....	32
Tablo 6.	Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçları.....	33
Tablo 7.	Gruplar arasında tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması.....	34
Tablo 8.	Gruplar arasında NLR, PLR ve diğer laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	40
Tablo 9.	İnsülin kullanan ve kullanmayan diyabet hastalarında tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması.....	40
Tablo 10.	İnsülin kullanan ve kullanmayan diyabet hastalarında NLR, PLR ve diğer laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	41
Tablo 11.	NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin diyabet tanısı için ROC analizleri.....	41
Tablo 12.	NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin diyabet için tanısal performansları.....	43
Tablo 13.	NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin DM2 grubu (HbA1c>%8,5) için ROC analizleri.....	43
Tablo 14.	NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin DM 2 grubu için tanısal performansları.....	45
Tablo 15.	NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin prediyabet tanısı için ROC analizleri.....	45
Tablo 16.	NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin prediyabet için tanısal performansları.....	47
Tablo 17.	NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin kontrol grubu için ROC analizleri.....	47

Tablo 18. NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin kontrol grubu için tanısal performansları.....	49
Tablo 19. NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin insülin kullanan diyabet hastaların için ROC analizleri.....	49
Tablo 20. NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin insülin kullanan diyabet hastaların için tanısal performansları.....	50
Tablo 21. NLR ve PLR seviyelerinin demografik özellikler ve diğer laboratuvar sonuçlarıyla korelasyon analizleri.....	51
Tablo 22. İnsülin kullanan diyabet hastalarında NLR ve PLR seviyelerinin demografik özellikler ve diğer laboratuvar sonuçlarıyla korelasyon analizleri.....	52
Tablo 23. İnsülin kullanmayan diyabet hastalarında NLR ve PLR seviyelerinin demografik özellikler ve diğer laboratuvar sonuçlarıyla korelasyon analizleri.....	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Gruplar arasında nötrofil sayısının karşılaştırılması.....	35
Şekil 2.	Gruplar arasında lenfosit sayısının karşılaştırılması.....	36
Şekil 3.	Gruplar arasında platelet sayısının karşılaştırılması.....	37
Şekil 4.	Gruplar arasında NLR seviyesinin karşılaştırılması.....	38
Şekil 5.	Gruplar arasında PLR seviyesinin karşılaştırılması.....	39
Şekil 6.	Diyabet tanısında NLR, PLR ve diğer belirteçlerin ROC grafiği.....	42
Şekil 7.	DM 2 grubu için (HbA1c>%8,5) NLR, PLR ve diğer belirteçlerin ROC grafiği.....	44
Şekil 8.	Prediyabet tanısında NLR, PLR ve diğer belirteçlerin ROC grafiği.....	46
Şekil 9.	Kontrol grubu için NLR, PLR ve diğer belirteçlerin ROC grafiği.....	48
Şekil 10.	İnsülin kullanan hastaların kullanmayan diyabet hastalarından ayrımında NLR, PLR ve diğer değişkenlerin ROC eğrileri.....	50

ÖZET

Giriş ve Amaç: Diabetes mellitus, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince faydalanamadığı, sürekli tıbbî bakım isteyen, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma hastalığıdır. Tüm dünya ile birlikte ülkemizde de diyabet sıklığı giderek artmakta ve zamanla daha büyük bir sağlık sorunu haline gelmektedir. NLR ve PLR hızlı, kolay ulaşılabilir bir yöntem ile hemogramdaki nötrofil, platelet ve lenfosit sayısından elde edilir ve sistemik inflamatuvar yanıtı gösteren önemli parametrelerdir. Çalışmamızda kronik inflamasyonun patogenezinde rol oynadığı DM’de glisemik kontrol düzeyi ile NLR ve PLR ilişkisini değerlendirerek prediyabet vakaları için belirleyiciliğini ve diyabet hastalarının prognozunu takibinde kolay uygulanabilir ve maliyet etkin bir yöntem olarak bu parametrelerin kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, kesitsel ve tek merkezli olarak planlandı. Hastanemiz Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran 35 yaş ve üzeri 300 hasta ardışık olarak dahil edildi. Aktif enfeksiyon, inflamasyon, hematolojik hastalık ve malignite gibi durumlardan herhangi birisinin mevcut olduğu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, ek hastalık, diyabet kontrolünde kullandıkları ilaçlar, nötrofil, lenfosit, platelet, HbA1c parametreleri veri tabanına kaydedildi. Hastalar HbA1c düzeyine göre Kontrol Grubu (HbA1c < 5,6), Yüksek Risk Grubu (HbA1c: 5,6-6,4), DM1 Grubu (HbA1c: 6,5-8,5) ve DM2 Grubu (HbA1c > 8,5) olarak 4 gruba ayrıldı. NLR ve PLR değerleri hesaplanarak gruplar arası kıyaslama yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 35 yaş ve üzeri 300 katılımcı dahil edildi. Gruplar arasında NLR ve PLR seviyeleri açısından anlamlı farklılık izlendi. ($p < 0,001$ ve $p = 0,004$). NLR düzeyi yaş, HbA1c ve nötrofil sayısı ile PLR düzeyi ise platelet sayısı ve NLR ile pozitif korelasyon göstermekteydi. NLR, PLR ve diğer laboratuvar belirteçlerinin diyabet tanısı (HbA1c > %6,5) ve prediyabet tanısı için önemi ROC analizleriyle değerlendirildi. Diyabet tanısı için NLR ve nötrofil seviyeleri belirleyiciydi. Prediyabet tanısı için nötrofil seviyeleri, NLR ve PLR belirleyiciydi.

Sonuç: Çalışmamızda NLR düzeyleri prediyabet ve diyabet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. PLR seviyelerinin ise prediyabet grubunda, kontrol grubu ve HbA1c seviyeleri 6,5-8,5 arasında olan gruba kıyasla yüksek olduğu görüldü. NLR seviyeleri prediyabet ve diyabet, PLR seviyeleri ise prediyabet grubu için belirleyiciydi. Çalışmamızın sonuçları diyabetin kronik inflamasyon zemininde geliştiğini desteklemektedir. NLR ve PLR prediyabet ve diyabet için güvenilir prediktif belirteçler olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Prediyabet, Nötrofil lenfosit oranı, Platelet lenfosit oranı

ABSTRACT

Introduction and purpose: Diabetes mellitus (DM) is a chronic, broad-spectrum metabolic disease in which the organism cannot benefit sufficiently from carbohydrates, fats and proteins due to insulin deficiency or defects in insulin action, and requires constant medical care. The prevalence of diabetes is increasing in our country, as well as all over the world, and over time it is becoming a bigger health problem. NLR and PLR are obtained from the number of neutrophils, platelets and lymphocytes in the hemogram with a fast, easily accessible method and are important parameters that indicate the systemic inflammatory response. In our study, we aimed to evaluate the relationship between glycemic control level and NLR and PLR in DM, where chronic inflammation plays a role in the pathogenesis, and to investigate their predictive value for prediabetes cases and the usability of these parameters as an easily applicable and cost-effective method in monitoring the prognosis of diabetic patients.

Materials and Methods: Our study was planned as retrospective, cross-sectional and single-center. 300 patients aged 35 and over who applied to the Family Medicine Polyclinics of our hospital were consecutively included. Patients with any of the conditions such as active infection, inflammation, hematological disease and malignancy were excluded from the study. Age, gender, comorbidities, medications used to control diabetes, neutrophil, lymphocyte, platelet and HbA1c parameters from the patient files were recorded in the database. According to HbA1c level, patients were divided into Control Group (HbA1c<5.6), High Risk Group (HbA1c:5.6-6.4), DM1 Group (HbA1c:6.5-8.5) and DM2 Group (HbA1c>8, 5) were divided into 4 groups. NLR and PLR values were calculated and comparison was made between the groups.

Results: 300 participants aged 35 and over were included in the study. A significant difference was observed between the groups in terms of NLR and PLR

levels ($p<0.001$ and $p=0.004$). NLR level was positively correlated with age, HbA1c and neutrophil count, and PLR level was positively correlated with platelet count and NLR. The importance of NLR, PLR and other laboratory markers for the diagnosis of diabetes ($\text{HbA1c}>6.5\%$) and prediabetes was evaluated by ROC analysis. NLR and neutrophil levels were decisive for the diagnosis of diabetes. Neutrophil levels, NLR and PLR were decisive for the diagnosis of prediabetes.

Conclusion: In our study, NLR levels were found to be significantly higher in prediabetes and diabetes patients than in the control group. PLR levels were found to be higher in the prediabetes group compared to the control group and the group with HbA1c levels between 6.5-8.5. NLR levels were predictive of prediabetes and diabetes, and PLR levels were predictive of prediabetes group. The results of our study support that diabetes develops on the basis of chronic inflammation. NLR and PLR may be reliable predictive markers for prediabetes and diabetes.

Key Words: Diabetes Mellitus, Prediabetes, Neutrophil lymphocyte ratio, Platelet lymphocyte ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülin hormonunun sekresyonu, etkisi veya bunların her ikisindeki defekt sonucunda ortaya çıkan, karakteristik olarak hipergliseminin görüldüğü kronik metabolik bir hastalıktır (1). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 yıl sonu verilerinde dünya diyabet nüfusu 537 milyona ulaşmıştır (2). Toplum için önemli bir halk sağlığı problemi olan diyabetin prevelansında durdurulamayan küresel bir artış görülmektedir.

Diyabet gelişimi ve ilerlemesi ile komplikasyonların patogeneğinde kronik inflamasyonun rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir (3). Tip 2 diyabet ve obezitenin genetik, metabolik ve çevresel faktörlerle ilişkili olmakla beraber düşük dereceli inflamasyon durumuyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Aktive olmuş inflamatuvar cevap, proinflamatuvar sitokin ve kemokinler ile β hücre hasarına ve böylelikle insülin salgılanması ve duyarlılığında bozulmaya sonuç olarak da diyabete neden olur. Diyabet hastalarında arttığı gösterilen CRP, IL-6 ve TNF-a gibi inflamatuvar sitokinlerin diyabet gelişim riskini tahmin etmekle beraber kardiyovasküler hastalık riski ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (4,5). Ancak bunun gibi birçok inflamatuvar belirtecin ölçümündeki teknik zorluk ve maliyeti nedeniyle klinik pratikte kullanımı sınırlıdır (6).

NLR ve PLR inflamasyon ile ilişkili hastalıkların prognozlarının tahmini ve hastalık şiddetlerinin belirlenmesinde tam kan sayımı ölçümlerinden kolaylıkla elde edilebilen değerler olup birçok patolojide sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (7–9). NLR ve PLR değerlerinin son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarla tip 2 diyabet hastalığında kullanılabilecek biyobelirteçler olabileceği gösterilmiştir (10). Glisemik kontrolü iyi olmayan hasta gruplarında NLR düzeyinin daha yüksek olduğunu ve bununla birlikte NLR'nin diyabetik komplikasyonların gelişiminde bir prediktör olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır (6,11).

Glikolize hemoglobin A1c plazma glukoz konsantrasyonunun ölçümünden önceki 3 aylık ortalama düzeyini yansıtır (12). Günümüzde glikolize hemoglobin (HbA1c) diyabetli hastalarında glisemik kontrol düzeyini göstermekle beraber aynı

zamanda diyabete bağlı komplikasyonların gelişme riskini ve diyabet bakımının kalitesini de yansıtmaktadır (13).

Aile hekimliği muayene ve tedavi hizmetleri vermesinin yanında koruyucu hekimlik tarafıyla da hastalıkları ve bu hastalığa eşlik eden komplikasyonları önleyebilmede önemli rolleri olan bir disiplindir. Mevcut çalışmalar ışığında planladığımız çalışmamızın amacı glisemik kontrol düzeylerine göre kategorize ettiğimiz hasta gruplarımızın NLR ve PLR seviyeleri ile HbA1c değerleri arasındaki ilişkiyi tespit etmektir. Diyabet için özel bir hazırlık gerektirmeden günün herhangi bir saatinde ölçülebilen ve glikoz kontrolünün iyi bir göstergesi olan HbA1c düzeyi ile korele olduğu kanıtlanabilmiş, pratik ve daha az maliyetli olan NLR ve PLR düzeyleri; birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında diyabet hastalarının prognoz takibi ve sevk gerekliliği durumlarında aile hekimlerine katkı sağlayacaktır. Aynı zamanda bu belirteçlerin prediyabet vakalarındaki belirleyiciliği koruyucu hekimlik bağlamında yaklaşımlarımızı aydınlatacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS TANIM

Diyabet, göreceli veya tamamen olan insülin eksikliği ya da çevre dokularda insülinin etkisine karşı gelişen 'insülin direnci' sebebiyle görülen bir metabolizma bozukluğudur. Kronik hiperglisemi ile karakterize olan bu hastalık pek çok organı etkileyerek multisistemik tutulum yapar (14).

Farklı organlardaki kronik hiperglisemi durumu uzun vadeli hasar, işlev bozukluğu ve organ yetmezliğine neden olmaktadır. En çok etkilenen organlar kalp, böbrek, gözler, sinirler ve kan damarlarıdır (15).

2.2. DİABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİ

Diyabetle ilgili rakamlar, bireyler, aileler ve ülkeler için artan küresel yükü göstermektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2021 yılındaki verilerinde, 20 ile 79 yaş aralığındaki yetişkin nüfusun %10,5'i diyabet hastasıdır ve yaklaşık yarısı bu hastalıkla yaşadıklarının farkında değildir (2). Teşhis edilmemiş diyabet oranlarının (%53,6) en yüksek olduğu bölgeler sırasıyla Afrika, Batı Pasifik (%52,8) ve Güneydoğu Asya (%51,3) bölgelerindedir. Teşhis edilmemiş diyabetin en düşük oranı ise Kuzey Amerika ve Karayipler'de (%24,2) dir (16).

Dünyada çoğu ülkede diyabetik hasta sayısı ciddi bir artış göstermektedir. IDF 2003 yılı verileri, Dünya'da 122 milyon yetişkin diyabet hastasının yaşamakta olduğunu ve 2025 yılında bu sayının 243 milyona ulaşacağını öngörmekteydi. Ancak dünya diyabet nüfusu, tahmin edilenden daha fazla bir artış göstererek 2025'e henüz 3 yıl varken, IDF'nin düzenli olarak güncellediği Diyabet Atlası'nın 10. baskısına göre 2021 yılının sonunda, 537 milyona ulaştı (17).

Ülkemizde de diyabet rakamları, epidemik boyutlarda artış göstermektedir. Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemek amacıyla, toplumun genelini yansıtacak ve uluslararası standartlara göre planmış çalışmalar on iki yıl arayla yapılan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-I (TURDEP) ve TURDEP-II çalışmasıdır. Bu iki çalışma kıyaslandığında Tip 2 diyabet 20 yaş ve üzeri hastalarda %7.2 oranında görülmekteyken bu oran %90 bir artışla %13.7'ye çıkmıştır (18).

IDF 2021 Diyabet Atlası'na göre ise Türkiye, Avrupa'daki ülkeler içerisinde %14.5 oranında görülen diyabet prevalansı ile ilk sıradadır. Bununla beraber 2045 tahminleriyle diyabetli kişi sayısının 13.4 milyona ulaşacağı dünyadaki diyabetli hastası sayısının en çok olduğu 10. ülke olacağı düşünülmektedir (2).

2.3. DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRMA

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) diyabet sınıflaması 4 klinik tipten oluşmaktadır. Tip 1 DM, Tip 2 DM ve Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM); primer, spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formlarıdır (19).

2.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Önceleri insülin bağımlı diyabet tipi olarak isimlendirilen bu tipte insülin hormonu mutlak olarak eksiktir. Tüm diyabet olguları içinde %5-10 kadarı bu tiptedir. Pankreasın beta hücrelerinin otoimmün (%90) ve non-otoimmün (%10) yıkımıyla karakterizedir (20).

Ailesel yatkınlığı olanlarda otoimmünite çevresel faktörlerin (virüsler, toksinler vb) etkisiyle aktifleşir. Pankreas beta hücrelerinin %80-90 oranında azalması ile diyabet hastalığının semptomları görülmeye başlar (14).

Hastalık ortaya çıkmadan tespit edilebilen otoantikor tipi ve sayısı, adacık hücrelerinin yıkımının hızını belirlemede ve hastalığın seyrinde etkilidir. Adacık hücre sitoplazmik otoantikorları (Anti-ICA), İnsülin otoantikorları (Anti-IAA), Glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları (Anti-GAD), İnsülinoma-2 ilişkili otoantikorlar (Anti IA-2), Adacık beta hücrelerinin çinko taşıyıcısına (ZnT8) karşı gelişen otoantikorlar otoimmün yıkıma sebep olmaktadır. Yeni tanı konulmuş olan Tip 1 DM hastalarının %95'inden fazlasında otoantikordardan en az biri saptanır (21).

Tip DM için tanıda otoantikorların ölçülmesi rutinde önerilmemektedir. Fakat gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (Maturity onset diabetes of young: MODY) şüphesi ve erişkinlerin latent otoimmün diyabeti (Latent autoimmune diabetes of adults: LADA) gibi otoimmün diyabet tipleri arasında ayırıcı tanı yapmak için otoantikor ölçülmesi tanıya katkı sağlar (20).

Diyabetin bu formunda beta hücresi yıkım oranı değişkenlik gösterebilir. Yıkım bebeklerde ve çocuklarda hızlı, yetişkinlerde ise çoğunlukla yavaştır. Aniden gelişen ve hayatı tehdit eden ketoasidoz bazı hastalarda özellikle çocuk ve ergenlerde ilk bulgu olabilir (22). Bunun dışında hastalar akut gelişen diyabet semptomlarıyla birlikte yüksek kan şekeri düzeyleri ile tanı alırlar(23).

Beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile seyreden Tip 1 diyabetin olduğu hastalarda Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, Addison hastalığı, Otoimmün hepatit, Çölyak hastalığı, Miyastenia Gravis gibi başka birçok otoimmün hastalığa da yatkınlık artar (23).

2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, insülinin yetersiz üretimi veya vücudun üretilen insüline direnci ile seyreden diyabet türüdür. Tüm vakaların yaklaşık %90'ını oluşturur (24).

İnsülinin sekresyonu ve etkisi arasındaki geri bildirim mekanizmalarının hatalı çalışması, kanda aşırı derecede yüksek glikoz seviyelerine yol açar (25). Aşırı beslenme ve obezitede görülen hiperglisemi ve hiperlipidemi durumları insülin direnci ve kronik inflamasyonu destekler. Bu şartlarda genetik duyarlılıkla ilgili olmakla beraber β -hücreleri, inflamasyon, metabolik/oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi ve amiloid stresin içinde bulunduğu toksik baskılara maruz kalır ve adacık hücre bütünlüğünün bozulması potansiyeli vardır (26). β -hücre fonksiyonlarının bozulması insülin sekresyonunun azalmasına neden olur ve vücudun normal glikoz düzeylerini koruma işlevi kısıtlanır. Diğer türlü periferik dokularda meydana gelen insülin direnci, karaciğerde glikoneogenezin aktive olarak glikozun fazla üretilmesine ve kas, karaciğer ve yağ dokuda glikoz kullanımının azalmasına neden olur. Bu durumların her ikisi de patogenezin başlangıç evrelerinde gerçekleşerek hastalığın gelişiminde rol oynasa da β -hücre fonksiyonlarındaki bozulma genellikle insüline karşı gelişen dirençten daha şiddetlidir. β hücre disfonksiyonuna insülin direnci eklendiğinde hiperglisemi çoğalır ve Tip 2 DM şiddetlenir (27,28).

Tip 2 DM daha çok otuz yaş sonrasında görülmektedir. Obezitede artışın olması ve fiziksel aktivitedeki azalmayla beraber çocukluk ve ergenlik çağlarında ortaya çıkan vakalara özellikle son zamanlarda sık rastlanmaktadır. Obezitenin kendisinin de bir miktar insülin direnci yaptığı bilinmektedir. Obezitesi olmayan

hastalarda ise özellikle karın bölgesindeki vücut yağ yüzdesi artmış olabilir. Aynı zamanda bu diyabet formunda genetik bir zemin de söz konusudur. Ailesinde genetik yoğunluğun fazla olduğu kişilerde diyabet risk oranı yükselir ve kişiler erken yaşlarda tanı alabilir (14,29).

Hastalık sıklıkla sinsi başlangıçlıdır. Çünkü hiperglisemi gelişimi yavaş olur ve erken dönemlerde hastada diyabetin klasik semptomlarının ortaya çıkmasına yetecek kadar şiddetli değildir. Diyabetin bu tipinde başlangıçta insülin rezervlerinin yeterli olması nedeniyle ketoasidoz nadir görülür. Uzun süren hiperglisemik seyrinde β hücre rezervinin azalmasıyla veya enfeksiyon gibi başka bir hastalığın ortaya çıkardığı stres ile diyabetik ketoasidoz tablosu görülebilir (14,22).

2.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelikte, çoğunlukla da 2. veya 3. trimesterde görülen ve gebelik süresince hipergliseminin devam etmesi durumu ‘gestasyonel diabetes mellitus’ (GDM) olarak adlandırılır (12). ‘Pregestasyonel diyabet’, ‘Pregestasyonel Diabetes Mellitus’ veya ‘Gebelikte aşikar diyabet’ olarak adlandırılan diyabet ise tip farketmeksizin diyabeti olan bir kadında gebelik halidir (14). Gestasyonel diyabet dünya çapında her altı gebelikten birini etkileyen bir halk sağlığı sorunudur (30).

Gebelikte görülen diyabet vakalarının çoğunluğunu GDM’li hastalar oluşturur. GDM olgularının az da olsa bir kısmını gebelik öncesi diyabeti olan ama gebelik esnasında tanı alan hastalar oluşturmaktadır. Bu sebeple diyabet için risk faktörleri olan kadınlarda gebelik olmadan önce, bu süreçte tetkikleri yapılmamış olan kadınların ise gebeliğin ilk vizitinde açlık kan glukozuyla veya HbA_{1c} (plazma glikolize hemoglobin) ölçümü ile glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi gerekir. Bu tarama sırasında da bir sorun görülmeyen hastalarda ise 24- 28. haftaları arasında tek aşamalı ya da iki aşamalı yaklaşım ile oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulanarak GDM taraması yapılmalıdır (14).

Gebede önceden mevcut olan diyabet ya da gestasyonel diyabet sonucu meydana gelen hiperglisemi durumu, glikozun plasentadan kolayca aktarılması sebebiyle fetal hiperglisemiye neden olur. Fetal pankreas, artan glikoz düzeylerine cevap olarak daha fazla insülin üretilir, salgılar. Diyabetik fetopati olarak adlandırılan diyabetik gebelerdeki fetal sorunların çoğunun patofizyolojisinden fetal

hiperinsülinemi sorumludur (31). Fetal hiperinsülinemi sonucunda fetusta perinatal mortalite, makrozomi, doğum travması, omuz distosisi, yenidoğanda hipoglisemi, hiperbilirubinemi, kalsiyum düşüklüğü, sıkıntılı solunum sendromu (RDS), polisitemi ile çocukta ise geç adölesan ve erişkin dönemde obezite, glukoz toleransında bozukluk ve diyabet riski artar (14). GDM'nin anneye de etkileri mevcuttur. GDM tanısı alan kadınların, takip edildiği gözlemsel çalışmalarda 7 kat artmış Tip 2 DM sıklığı bildirilmiştir (32). Aynı zamanda kısa vadede teşhis ve tedavi edilmemiş GDM'de preeklampsi ve sezaryen oranları artar. Bunlar erken tanı ve tedavi ile önlenabilir durumlardır (31,33).

2.3.4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Pankreas beta hücrelerinin fonksiyonlarında meydana gelen genetik bozukluklar sonucu gelişen Monojenik Diyabet Sendromları (Neonatal diyabet, Gençlerde görülen erişkin tip diyabet), İnsülin Etkisindeki Defektler ile görülen diyabet, ekzokrin pankreas hastalıklarına sekonder görülen diyabet, endokrinopatiler, ilaç ve kimyasal maddeler, enfeksiyonlar sonucu gelişen diyabet, immün ilişkili diyabetin sık olmayan formları, transplantasyonla ilişkili diyabet bu tipte yer almaktadır (1,14).

2.4. DİABETES MELLİTUS KLİNİK BELİRTİLER

Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda semptom görülmeden rutin tetkikler sırasında hiperglisemiye rastlanır. Tarama testlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla diyabet semptomları oldukça az görülmektedir. Poliüri, polidipsi, gece sık idrara çıkma, bulanık görme ve daha az oranda zayıflama hastalığın semptomlarıdır. Tip 2 diyabet hastaları nadir olarak, ketoasidoz olmadan hiperosmolar hiperglisemik durum ile kendini gösterir. Diyabetik ketoasidoz nadiren ciddi hastalıkta, enfeksiyon durumlarında ve bazı etnik gruplarda görülebilir (34).

Yeni tanı tip 1 diyabetli erişkinlerin %25'i diyabetik ketoasidoz (DKA) ile prezente olabilir. Erişkinlerde insülin sekresyon kapasitesi kaybı daha yavaş olduğundan hipergliseminin neden olduğu klasik semptomlar (poliüri, polidipsi) çocuklardan daha uzun sürebilir (35,36).

2.5. DİABETES MELLİTUS TARAMA ENDİKASYONLARI

2.5.1. Tip 1 Diyabet Taraması

Tip 1 diyabetin önlenmesi ve geciktirilmesi ile ilgili etkin yöntemlerin bulunmaması sebebiyle rutin tarama önerisi yoktur. Fakat Tip 1 diyabet tanılı hastaların birinci dereceden akrabalarında otoantikör taraması yapılabilir (37).

Akut başlangıçlı veya kilo kaybı ile tanı alan, zayıf, aile bireyleri içerisinde tip 1 diyabet tanısı olanlar yetişkin yaş grubunda da olsalar tip 1 diyabet açısından incelenmelidir (14).

2.5.2. Tip 2 Diyabet Taraması

Tip 2 diyabet yaygın görülmesi, tanı öncesi uzun bir semptomsuz dönemi olması, hastalığın tespiti için basit testlerin uygulanabilmesi ve hastalığa gidişi önlemede etkin müdahalelerin yapılabilmesi gibi kriterlerin karşılandığı tarama yoluyla erken teşhis alabilen hastalıklardandır (20).

Tip 2 DM taraması erişkin yaştaki kişilerde demografik özellikleri ve klinik durumlarına uygun olarak yapılmalıdır (14).

Çocuk ve adolesan yaş grubunda obezitesi olan veya kilolu olup ilave risk faktörleri bulunanlar da on yaşından itibaren iki yılda bir diyabet açısından taranmalıdır (12).

Tablo 1. Asemptomatik yetişkinlerde diyabet veya prediyabet taraması için kriterler şunlardır (14,20)

1.Aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip olan aşırı kilolu veya obeziteli ($BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) yetişkinlerde test yapılması düşünülmelidir: • Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler • Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler • Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan kişiler • Hipertansif bireyler (Kan basıncı $\geq 140/90 \text{ mmHg}$) • Dislipidemikler (HDL-kolesterol $< 35 \text{ mg/dl}$ veya trigliserid $\geq 250 \text{ mg/dl}$) • Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar • Fiziksel inaktivite • İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları olan kişiler (ciddi obezite, akantozis nigrikans)
2.Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.
3. GDM tanısı almış kadınlarda doğum sonrası değerlendirmede diyabet saptanmasa da üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.
4. Vücut ağırlığı ne olursa olsun, 35 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.
5.HIV tanılı hastalar
BKİ: Beden kitle indeksi, HDL-kolesterol:Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (OGTT 2.st PG:140-199 mg/dl), YRG: Yüksek risk grubu (HbA1C:5,7-6,4:39-47 mmol/mol), GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu.

2.5.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus Taraması

Taramalar GDM gelişmeden önlemlerin alınabilmesi ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır (1).

İleri anne yaşı ve maternal obezite, etnik köken, BAG ve BGT'si olan gebeler, glukozüri, PKOS öyküsü, steroid ve antipsikotik kullanımı, birinci derece yakınlarında diyabet, önceki gebeliklerde GDM görülmesi, makrozomik bebek ya da sebebi bilinmeyen yenidoğan ölümleri GDM'ye yönelik risk faktörleri olarak gösterilmektedir (33,38,39). GDM taraması bu risk faktörleri temel alınarak yapılmalı ve evrensel olmalıdır (40).

İlk gebelik vizitinde risk düzeyi belirlenerek, yüksek riskli gebelerin en erken zamanda açlık plazma glukozu ölçülmelidir (12). İlk trimesterde yapılan tetkiklerde APG $\geq 126 \text{ mg/dl}$ olan gebelerde sonraki gün test tekrarlanmalı veya HbA1c ya da oral glukoz

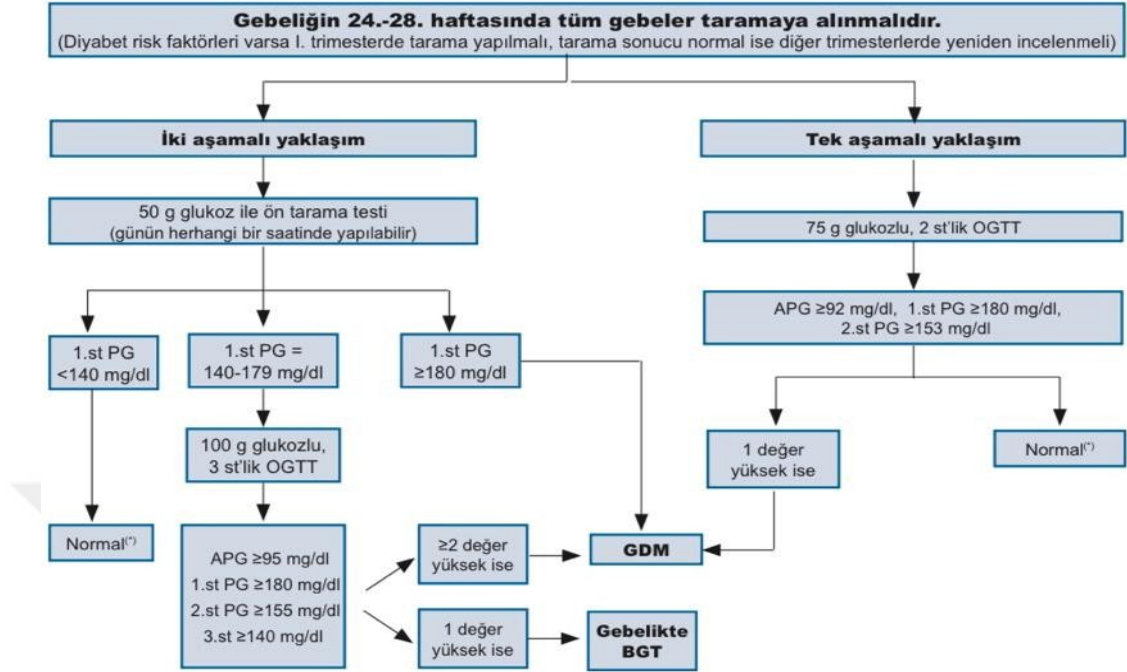
tolerans testi(OGTT) ile tanı doğrulanmalıdır. Eğer ilgili tetkikler ile tanı kesinleşirse gebelik öncesi var olan fakat tanı konulamamış diyabet, diğer adıyla pregestasyonel DM diye tanımlanarak tedavi edilmelidir (14).

İlk prenatal vizitte APG 100-125 mg/dl bulunduğunda, OGTT yapılmalı veya HbA1c bakılarak gebe olmayanların tetkiklerini değerlendirir gibi değerlendirilmelidir. OGTT'nin 2. Saat kan şekeri ölçümünde PG ≥ 200 mg/dl ya da HbA1c ≥ 6.5 ise 'pregestasyonel diyabet' kabul edilir. OGTT 2.saat PG 140-199 mg/dl veya HbA1c %5.7-6.4 ise pregestasyonel prediyabet tanısıyla ve diyabeti olan gebeler gibi takip edilmelidir. OGTT veya HbA1c testi normal gelenlere ise 24-28. haftada GDM tarama testi protokolü ile değerlendirme önerilmektedir (14).

Belirgin karbonhidrat intoleransı olmayan gebeler, 24-28. haftalar arasında tek veya iki aşamalı test ile değerlendirilir. Tek aşamalı testte en az 8 saat açlık süresinden sonra 75 gr OGTT yapılır. Açlık, 1. ve 2. saat plazma glukozu ölçümlerinden en az bir tanesi normal değer üzerinde olduğunda tanı konulur.

İki aşamalı testte ise önce 50 gr ile tarama yapılır. Bu test günün herhangi bir vaktinde açlık gerektirmeden yapılır. Plazma glukozu 140-180 mg/dl aralığında bir değer ise 100 gr OGTT uygulanır. 2. aşamada en az 8 saatlik gece açlığı sonrası 100 gr OGTT yapılmalıdır. Açlık, 1. saat, 2. saat ve 3. saat PG ölçümlerinden en az iki tanesi normal değerinin üzerinde ise GDM tanısı konulabilir. 50 gr glukoz ile tarama sonrası 1.saat PG ≥ 180 mg/dl ise tekrar test yapılması gerekmez. Bunlar direkt GDM olarak değerlendirilip, tedavi planı uygulanmalıdır (41,42).

Tablo 2. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı (14)



2.6. DİABETES MELLİTUSTA TANI KRİTERLERİ

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Diabetes Mellitus ve Glikoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

Açlık Kan Şekeri (AKŞ):

En çok kabul gören ve uygun maliyetli yaklaşım en az 8 saat gece açlığından sonra plazma glukozunun ölçülmesidir. Hastada ikinci defa bakılan açlık plazma glukozu seviyesinin 126 mg/dL veya daha fazla gelmesi ile diyabet tanısı konulur (43). Tanı kriterleri için kabul edilen, venöz kanda glukoz oksidaz yöntemi kullanılarak ölçülen değerlerdir (44).

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT):

Diyabet tanısı diğer yöntemler ile konulamayan, ancak glukoz metabolizması bozukluğu şüphesi olan hastalara OGTT yapılır (16). 75 gram glukoz içeren solüsyon içirilmesinden sonra ikinci saatte plazma glukozunun 200 mg/dL veya üzerinde olması diyabet tanısını koyulur (43).

Rastgele Plazma Glukoz Ölçümü

Hipergliseminin klasik veya kriz semptomları olan bir hastanın rastgele bakılan plazma glukoz düzeyi 200 mg/dl veya daha üzerindeyse tanı konulur (20).

HbA1C Ölçümü

HbA1c, 2 ila 3 aylık bir süre boyunca ortalama kan şekeri seviyelerini gösteren, kronik hipergliseminin kullanımı yaygın olan bir belirticidir. Bu test, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla pozitif korelasyon gösterdiği için ve glisemik yönetimin yeterliliğini göstermekte standart biyobelirteç olarak yaygın şekilde kullanıldığından, diyabet tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Uluslararası standardizasyona uygun olarak ölçülen HbA1c'nin %6,5 ve üzerinde gelmesi aşikar diyabet tanısı koydurur (45). %5,7-6,4 aralığındaki değerler ise 'Yüksek Risk Grubu' olarak değerlendirilir (12).

Diyabet tanısı dört tanı kriteri içerisinde herhangi birisiyle koyulabilir. "İzole BAG", "İzole BGT" ve "BAG + BGT" tanısı koyabilmek için her iki kriter de bulunmalıdır (14).

PG düzeylerinin normale göre yüksek bulunduğu fakat diyabetin tanı kriterlerine uymayan durumlar, "Prediyabet" olarak değerlendirilir. Buna göre BGT ve BAG de "Prediyabet" olarak kabul edilmiş, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarda önemli risk faktörleri arasında yer almıştır (12).

C-peptid düzeyi

C-peptid pankreas beta hücre fonksiyonun değerlendirilmesinde faydalı olan ve yaygın olarak kullanılan bir parametredir (46). Diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi glukoz toksisitesi olan durumlarda pankreas β hücreleri etkileneceği için bu değer yanıltıcı olabilir. En az 2 hafta sonra ölçüm tekrar yapılmalıdır (41).

Adacık oto-antikorları

Tip 1 DM’de otoantikorların rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur. Otoimmün diyabet formları olan MODY veya LADA tiplerinin belirlenmesinde kullanılabilir. Anti-glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell antibody: ICA), insülin otoantikoru (insulin autoantibody: IAA) ile anti-tirozin fosfataz, anti-fogrin antikorları (IA2 ve IA2-b) ve çinko transporter-8 antikoru (anti-ZnT8) adacık hücre oto-antikor çeşitleridir (12).

2.7. DİABETES MELLİTUSUN AKUT KOMPLİKASYONLARI

Diyabetin başta ölümcül seyredebilen akut komplikasyonları olmak üzere tüm komplikasyonları erken tanısı son derece önemli olan hastalığın kendisi gibi sıkı takip edilmelidir. Takibi ve tedavisi iyi yapılan diyabetli hastalarda komplikasyon sıklığı belirgin bir şekilde azalmıştır (47). Akut komplikasyonlar dört başlıkta toplanır; diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz, hipoglisemidir (14).

2.7.1. Diyabetik Ketoasidoz

DKA hiperglisemi, keton pozitifliği ve metabolik asidoz ile karakterize bir endokrin acildir (48). Genellikle Tip 1 diyabet hastalarında sık görülmekle beraber bazı durumlarda Tip 2 diyabetiklerde de görülmektedir (49).

DKA için belirgin insülin eksikliği olması ve glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu gibi karşı düzenleyici hormonların konsantrasyonunun artması en önemli iki patofizyolojik mekanizmadır (50).

Klasik klinik tablo poliüri, polidipsi, kilo kaybı, kusma, dehidratasyon, halsizlik ve mental durum değişikliğini içerir. Fizik muayene bulgularında zayıf cilt

turgoru, Kussmaul solunumu, taşikardi ve hipotansiyon görülebilir. Bilinç durumu, tam uyanıklık halinden derin uyuşukluğa veya komaya kadar değişebilir (51).

Hastanın tetkiklerinde kan glukozunun 250 mg/dl'nin üzerinde ölçülmesi, arter kan gazında $pH < 7.3$ ve serum bikarbonat < 15 mEq/L olması ile idrarda keton pozitifliği tanı kriterlerini oluşturmaktadır (50).

Hastaların plazma glikoz düzeyleri çoğunlukla 250 mg/dL'nin üzerinde olmasına rağmen, bazı hastalarda kan glukoz düzeylerinde yalnızca hafif yükselmeler olur. Bu durum öglisemik DKA" olarak adlandırılır (52). Bu tablo gebelik, uzun süreli açlık, acil servis başvurusu öncesi insülin verilen hastalarda ve SGLT-2 inhibitörü kullananlarda görülebilmektedir (53).

Bu komplikasyonun yönetimi yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır. Dolaşım hacmi ve doku kanlanması onarılmalı; hiperglisemi, ketogenez ile elektrolit dengesizliği düzeltilmeli ve tetikleyici olayın tanımlanıp tedavi edilmelidir (54).

2.7.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

Genel olarak 50 yaşın üzerindeki Tip 2 DM'li hastalarda enfeksiyon ve akut hastalığı olup tıbbi yardım almayı geciktirenlerde görülür (14,50). HHD'li hastaların çoğunluğu poliüri, polidipsi, güçsüzlük, bulanık görme ve mental durumda ilerleyici bozulma öyküsü ile gelir (50).

Plazma glukoz seviyesinin ve ozmolaritesinin çok yüksek olması, kanda veya idrarda keton bileşiklerinin olmaması ile diyabetik ketoasidozdan ayırt edilebilir. Glukoz düzeyi > 600 mg/dl ve ozmolaritesi ≥ 320 mOsm/kg olması tanı koydurur. Her iki ölçümün çok yüksek gelmesi kötü prognoz olarak değerlendirilir (14).

Hiperosmolar hiperglisemik durumun tedavi prensipleri de temel hatları ile DKA'da olduğu gibidir. Plazma ozmolaritesinin normal sınırlara gelmesi ve bilinç durumundaki düzelme tedavinin başarısıdır (14).

2.7.3. Laktik Asidoz

Çoğunlukla zemininde ciddi bir hastalığı olan diyabetik hastada, asidoz ($pH < 7.3$) ve ketoz olmadan laktik asit düzeyinin 5.0 mEq/L'nin üzerinde olması ile karakterize bir asidoz durumudur (55).

Özellikle metformin kullanan ve karaciğerde ciddi yetmezliği bulunan, böbrek fonksiyonlarının bozulduğu kronik böbrek hastalığı olan, ileri yaş (özellikle >80 yaş), ciddi dehidratasyon ve şok gibi durumlar ile doku hipoksisinin arttığı hastalıklar gibi laktik asidoz riskinin fazla olduğu durumlarda diyabet hastalarında görülebilen bir komplikasyondur. Altta yatan hastalık prognozda belirleyicidir (14).

Bu akut komplikasyonun mortalitesi yüksektir. Tedavisi kesinlike yoğun bakımda yapılmalı, tetikleyici faktör ortadan kaldırılarak hemodinami stabil hale getirilmelidir. Laktik asidozdan korunmada, bu komplikasyona yatkınlığı bulunan hastalarda riskli ilaç gruplarından kaçınılması en doğru yaklaşımdır (14).

2.7.4. Hipoglisemi

Hipoglisemi, Tip1 ve Tip 2 DM'nin klinik yönetiminde önemli bir sınırlayıcı faktördür.

Açlık, taşikardi, titreme, anksiyete, kafa karışıklığı hipogliseminin belirtileri olmakla birlikte bunlarla sınırlı değildir (56). Serebral kortekste glukozun azalmasına bağlı olarak hastalar baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, konuşmada güçlük, konsantre olamama ve konfüzyon ile başvurabilir (12).

Hipoglisemik bir atak için insülin kullanan DM'li hastalarda insülinin zamanlaması, miktarı veya türündeki uyumsuzluk, öğün atlama, yeterli besin almama, düzensiz beslenme ve fiziksel aktivite azlığı risk faktörleridir. Aynı durum oral antidiyabetik (OAD) ilaçların hipoglisemi yapabilen çeşitlerinden kullanan hasta grubu için de geçerlidir. İleri yaş, obezite, alkol tüketimi, karaciğer bozuklukları, böbrek hastalığı, adrenal yetmezlik (glukokortikoid veya katekolamin eksiklikleri), hipofiz yetmezliği ve lösemi gibi hipoglisemi riskini artıran ek faktörler de mevcuttur (43,57).

Uluslararası Hipoglisemi Çalışma Grubu hipoglisemiler, yüksek hipoglisemi riski, klinik açıdan önemli hipoglisemi ve ciddi hipoglisemi olmak üzere üç grupta incelenmektedir (56).

Tablo 4: Hipoglisemi sınıflaması (56)

Düzye	Glisemi kriteri	Tanım
1. Yüksek hipoglisemi riski	<70 mg/dl, ≥54	Hızlı karbonhidrat alımı ve

	mg/dl	doz ayarlaması gerektiren düşük plazma glukoza
2. Klinik önemli hipoglisemi	<54 mg/dl	Ciddi ve klinik olarak önemli düşük plazma glukoza
3. Ciddi hipoglisemi	Spesifik eşik yok	Dışarıdan yardım alınmasını gerektirecek kadar ciddi kognitif bozukluk yaratan düşük plazma glukoza

Tedavide hastanın bilinci açık ve ağızdan beslenebilecek durumda ise meyve suyu, 4-5 tane kesme şeker gibi bir karbonhidrat veya glukoza oral yolla alabilir. Hastada bilinç bulanıklığı olması durumunda ise tedavi parenteral olarak uygulanmalıdır. Hastane şartlarında intravenöz 50 ila 100 ml hipertonic dekstroz uygulanır ve plazma glukoz seviyesi düzelinceye kadar uygulamaya devam edilir. Hipoglisemi düzeltildikten sonra bir sonraki hipoglisemi ataklarını önlemek amacıyla alta yatan sebep araştırılmalı ve gerekli düzenlemeler yapılmalıdır (1,43).

2.8. DİABETES MELLİTUSUN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

2.8.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları aterosklerotik kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ile periferik arter hastalığıdır (43).

2.8.1.1. Kardiyovasküler hastalıklar

DM yaygın bir ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür (58). Diyabetik olmayan bireylere kıyasla Tip 2 DM'lilerde, kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski daha yüksektir (59).

Diyabetik hastalarda egzersizle görülen anjina pectoris koroner arter hastalığının en sık belirtisidir. Anjina semptomları göğüs ağrısı, sol kol, omuz ve çeneye vuran ağrı ile huzursuzluk, nefes darlığı, soğuk terlemedir. Bununla birlikte diyabetlilerde daha sık 'sessiz iskemi' olmak üzere miyokard infarktüsü, dislipidemi, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi klinik özelliklerin bir kaçı bir arada bulunabilir (14,43).

Diyabetli hastalarda yaşam tarzı değişikliği, glisemi kontrolü, kan basıncı ve lipid seviyelerinin kontrolü, kardiyovasküler ve renal faydaları gösterilmiş medikal tedavi seçeneklerinin kullanılması kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması için temel unsurlardır (60).

2.8.1.2. Serebrovasküler hastalıklar

Diyabet akut ve tekrarlayan iskemik inme, geçici iskemik inme ve intraserebral hemoraji için risk faktörüdür. Ayrıca diyabetin süresi de iskemik inme riskini bağımsız olarak artırmaktadır (61).

Diyabetteki hemodinamik ve metabolik bileşenler arasındaki ilişkiler yüksek inme riskinin varlığına neden olur. Bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, hiperinsülinemi ve obezite gibi faktörler tek tek veya birlikte inme riskini artırmaktadır. Diyabet hastalarda mikroangiopati komplikasyonlarının meydana gelmesi, periferik vasküler direnci artırması ve ateroskleroza neden olması ile inme patogenezinde etkilidir. Yüksek HbA1c düzeyleri ve öğün sonrası hiperglisemi varlığı da inmenin risk faktörlerindendir ve inme oranlarını iki kat artışa neden olduğu kabul edilmektedir (62).

Akut serebrovasküler olay yaşayan hastalar açlık kan glukozu, OGTT veya HbA1C ile diyabet için taranmalıdır (63). Hipergliseminin inmede klinik sonuçları kötüleştirdiği ve daha büyük enfarkt alanı ile ilişkilendirildiğini bildiren çalışmalar vardır. Agresif insülin tedavisi ile glukozun düşürülmesinin faydalı olacağına dair çalışmalar olsa da hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır. Amerikan Diyabet Birliği yatan tüm hastalarda glukoz seviyelerinin 140-180 mg/dL aralığında tutulmasını önermektedir (62).

2.8.1.3. Periferik arter hastalığı

Periferik arter hastalığı alt ekstremitelerde aterosklerotik tıkaçıcı hastalık ile karakterize olan bir komplikasyondur. Alt ekstremitte amputasyonları için en önemli risk faktörüdür. Bununla birlikte kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık gelişme olasılığı da bu hasta grubunda yüksektir (64). Diyabet hastalarında periferik arter hastalığı riski 2 kat artış gösterir (14).

Hastaların çoğunluğu asemptomatik veya atipik semptomlarla gelse de,

yaklaşık üçte birinde etkilenen uzuvda ağrı, kramp veya uyuşma olarak ifade edilen, egzersizle ortaya çıkan ve istirahatle rahatlayan aralıklı kladikasyo vardır (65). Aralıklı kladikasyo kaynaklı yürüme hızı ve mesafesindeki azalma, ilerleyici fonksiyon kaybına ve uzun süreli sakatlığa sebep olabilir (64,66). Hastalığın şiddetlenmesi ile ekstremitte iskemisi gelişebilir, bu da ayakta iskemi kaynaklı ülserasyonlara ve uzuv kaybına neden olabilir (67,68). Diyabeti olan periferik arter hastalarının, diyabeti olmayan hastalara göre alt ekstremitte amputasyonu riski daha yüksektir (69).

Diyabet hastalarında periferik arter hastalığının erken tanı ve tedavisi ile kardiyovasküler olay riski, uzun süreli sakatlık riski en aza indirilebilir ve hastanın yaşam kalitesinin artması için kritik öneme sahiptir (70).

2.8.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonların iyi kontrol edilemeyen veya uygun tedavi verilmeyen diyabet hastalarında görülme sıklığı artmıştır. Komplikasyon gelişiminde kötü glisemik kontrolün yanı sıra dislipidemi, hipertansiyon, sigara, genetik ve yaş risk faktörüdür. Ayrıca bir mikrovasküler komplikasyonun bir başkasıyla ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Mikrovasküler komplikasyonlara bağlı gelişebilecek durumlar, tarama, kan basıncı ve kan şekeri kontrollerinin düzenli olarak yapılmasıyla azaltılabilir (71).

2.8.2.1. Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati diyabetin uzun dönem etkilerinden kaynaklanan retinanın en yaygın vasküler hastalığıdır (72). Diyabetik retinopati gelişimindeki ekstraoküler faktörler DM'nin süresi, zayıf glisemik kontrol, hipertansiyon, hiperlipidemi, genetik faktörler ve gebeliktir (73,74). Diyabet ilişkili nefropati ve nöropati varlığı da risk faktörü olarak kabul edilmektedir (14).

Diyabetik retinopati proliferatif ve nonproliferatif olarak sınıflandırılır. Non-proliferatif retinopati ilerleyici intraretinal mikrovasküler değişiklikleri içerir. Proliferatif retinopati retina veya optik diskte yeni oluşan damar proliferasyonu ile karakterizedir (75). Non-proliferatif diyabetik retinopatili hastalar sıklıkla asemptomatiktir. Proliferatif diyabetik retinopatide ise vitreus hemorajisi gelişirse hastalar ani görme kaybı ile başvurabilir (72). Makula ödemi ise diyabetik

retinopatinin evrelerinin herhangi birisinde görülebilen retinal kalınlaşmadır ve görme keskinliğinin azalmasına neden olur (14).

Tip 1 diyabet hastalarında diyabetik retinopati gelişiminin hiperglisemi başlangıcından sonra en az 5 yıl süreceği tahmin edildiğinden hastalara tanıyı takiben 5 yıl içinde ilk dilate ve kapsamlı göz muayenesi önerilir. Tip 2 diyabetli hastalar ise hiperglisemi başlangıcı bilinemediğinden ve yıllarca tanı konmamış olması ihtimalinden dolayı tanı aldıkları andan itibaren diyabetik retinopati varlığı açısından değerlendirilmelidir (76).

Diyabetik retinopati riskini azaltmak ve ilerleyişini yavaşlatmak için glisemik kontrolün optimal düzeyde sağlanması, kan basıncı kontrolü ve serum lipit düzeylerinin düşürülmesi önerilir (76).

2.8.2.2. Diyabetik nefropati

Diyabet, kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir (43). Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz etkilerini vurgulamak için ‘diyabetik böbrek hastalığı’ teriminin kullanılması önerilmektedir (14). Tip 1 diyabette tanıdan sonra 10 yıllık bir süre içerisinde gelişirken Tip 2 diyabette tanı anında komplikasyon gelişmiş olabilir (77).

Hastalığın teşhisi persistan albüminüri, düşük GFR ve böbrek hasarının diğer belirtileri ile olur. Yüksek riskli hastaların erken teşhisi hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği gelişimine sebep olan böbrek fonksiyonlarındaki progresif düşüşü önlemesi açısından önemlidir (77).

Diyabetik Böbrek Hastalığı’nın tanısında altın standart renal biyopsidir. Girişimsel bir işlem olması nedeni ile tanı klinik pratik ile konulur. Mevcut Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)’ya göre 3 aydan daha uzun süre idrarda 30 mg/g üzerinde albümin atılımının varlığı veya $GFR < 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olması tanı koydurur (78).

Tip1 diyabeti olan hastalarda tanı aldıktan 5 yıl sonra; Tip 2 diyabetlilerde ise tanı konulmasıyla birlikte tarama yapılmaya başlanmalıdır. Tarama sabah ilk idrarda albümin kreatinin oranı bakılması ile ya da 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi

ölçülerek yapılır.3-6 aylık içerisinde alınan üç idrar örneğinden en az ikisinde albümin/kreatinin oranı anormal gelirse albüminüri tanısı konulur (14,79).

Mikroalbuminüri veya GFR düşüklüğü yapabilecek ikincil sebepler (kontrolsüz diyabet, üriner sistem enfeksiyonu, hipovolemi, dekompanse kalp yetmezliği gibi) mevcut ise bu durumlar düzelene kadar tarama ertelenmelidir (80).

İyi glisemik kontrol, kan basıncı ve lipit kontrolü, protein alımının 0.8 gr/kg/gün ile sınırlandırılması, günlük sodyum alımının azaltılması tedavi ve korumada önemlidir. Ayrıca hastalarda D vitamini eksikliği varsa düzeltilmeli, kalsiyum, fosfor, PTH düzeyi ile kemik dansitesi ölçümleri belirli sıklıkta yapılmalıdır (77).

2.8.2.3. Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropati diyabetin periferik ve otonom sinirlerde neden olduğu bozukluklardır. Bu komplikasyon farklı hastalarda, değişik düzeylerde ve farklı sinir liflerinin etkilenmesi ile meydana geldiğinden oldukça heterojen bir klinik tablo söz konusudur (81).

Diyabetik hastalarda diyabetik olmayan tedavi edilebilir nöropatiler de olabileceği için diyabetik nöropati bir dışlama tanısıdır. Diyabete bağlı periferik nöropatinin yaklaşık yarısı semptom göstermeden seyredebilir. Teşhis edilemeyen ve önleme amaçlı ayak bakımı uygulanamayan hasta grupları ayak yaralanma riski ile karşı karşıya kalır. Otonom nöropatinin tanınarak tedavi edilmesi sekelleri azaltıp, semptomları iyileştirerek yaşam kalitesini artırır (76).

Periferik nöropatinin semptomları ilgili duysal lif sınıfına göre değişiklik gösterir. En yaygın erken semptomlar küçük lif tutulumlarıyla olur ve ağrı, yanma, karıncalanma hisleriyle karakterizedir. Büyük liflerdeki tutulum ise uyuşukluk ve duyu kaybına sebep olabilir. Koruyucu duyu kaybı olan hastalarda distal sensörimotor polinöropati gelişmiştir. Bu da diyabetik ayak ülserasyonu için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (76).

Diyabetik otonomik nöropati başlıca hipoglisemiyi hissedememe, istirahathte çarpıntı olması, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, ishal, gayta kaçırma, erektil disfonksiyon, nörojenik mesane ve terlemenin artması ya da azalmasıyla beraber sudomotor fonksiyonlarda bozulma gibi klinik belirtiler gösterebilir (76).

Hastalığın erken tanısı ve tedavisi için Tip1 DM tanı aldıktan beş sene sonra Tip2 DM'liler ise tanı anından başlayarak her yıl nöropati taraması yaptırması önerilir (14).

Diyabetik nöropatiden korunmak için en uygun düzeyde glisemi kontrolü yapılmalıdır. Sıkı kontrol ile tip 1 DM'li hastalarda otonom ve periferik nöropati riskinin azaldığı, tip 2 DM'li hastaların bazılarında da komplikasyon gelişim sürecinin yavaşladığı görülmüştür. Önleyici ayak bakımı da ihmal edilmemelidir (12).

2.9. DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

2.9.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisi (TBT) beslenmenin değerlendirilmesi/yeniden değerlendirme, beslenme tanısı, beslenme müdahalesi ile beslenme izlem ve değerlendirme aşamalarından birinin veya birkaçının sağlanmasıyla hastalıkların önlenmesi, geciktirilmesi veya yönetimiyle sonuçlanan tedavi yöntemidir (82).

TBT ile beslenme alışkanlıklarının sağlıklı bir zeminde olması sağlanarak bireyselleştirilmiş kan şekeri düzeylerine, kan basıncı değerlerine ve kardiyovasküler hastalık riskini düşürecek lipid profiline ulaşmak, kişiye özgü kilo hedefleri sağlamak ve bu hedefleri korumak, diyabete bağlı komplikasyonları önlemek ve gelişimini geciktirmek amaçlanmaktadır (83).

Bireylerin şahsi ve kültürel tercihleri, sağlık okur yazarlığı ve matematik bilgisi, sağlıklı gıdaya erişim imkanı, davranışlarını değiştirme isteği ve yeterliliği göz önüne alınarak besin gereksinimleri belirlenmelidir. Yiyecek seçiminde yalnızca bilimsel olarak kanıtlanmış kısıtlamaları yaparken olumlu bir yaklaşımla yemek yemek keyifli hale getirilmelidir (83).

TBT ile Tip 1 ve Tip 2 diyabeti olan genç hastaların, diyabetli hamile veya emziren kadınların ve yetişkinlerin yaşamın farklı dönemleri için gereken enerji ve besin ögesi ihtiyaçları belirlenerek karşılanmalıdır.

İnsülin ya da insülin salgılatan ilaç kullananlara akut hastalık durumunda tedavi, hipoglisemiye önleme ve tedavi etme ile egzersiz için kendi kendini yönetme konularında eğitim verilmelidir.

TBT en doğru şekilde diploması bir diyetisyen tarafından verilebilir. Tedavi prediyabetik veya diyabetik hastalara bireyselleştirilmiş olarak uygulanmalıdır (14).

2.9.2. Diyabette Egzersiz ve Fizik Aktivite

Egzersiz diyabet yönetiminde önemli rol oynamaktadır. Düzenli egzersiz ile kan şekeri regülasyonunun iyileştiği, kardiyovasküler risk faktörlerinin azaldığı, kilo kaybının desteklendiği ve iyilik halinin sağlandığı gösterilmiştir (83).

Diyabetli bireyler için fiziksel aktivite kalıplarını veya egzersiz programını belirlemeden önce uygun tanı yöntemleri kullanılarak ayrıntılı bir tıbbi değerlendirme yapılmalıdır. Egzersiz programıyla kötüleşebilecek makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların olup olmadığı dikkatlice taranmalıdır. Bu ayrıntılı muayene hastaya yönelik riski en aza indirebilecek kişiselleştirilmiş bir egzersiz reçetesinin tasarlanmasına olanak sağlayacaktır (84).

Hastalara hareketsiz kalma sürelerini azaltmaları ve iki günden daha fazla ara vermeden haftada 150 dakika ve daha fazla orta yoğunlukta aerobik aktivite önerilmelidir. Buna yanında kontrendikasyon yokluğunda birbiri ardına gelmeyen günlerde yapılacak şekilde haftada iki veya daha fazla direnç egzersizi yapmaları da teşvik edilmelidir (85).

Egzersiz tedavisinde devamlılık en önemli noktadır. Bu nedenle hastanın keyifle yapacağı bir egzersizi tercih etmesine yardım etmeli ve her vizitte hasta düzenli egzersiz yapması konusunda desteklenmelidir (14).

2.9.3. İnsülin Dışı Antihiperglisemik İlaçlar

Ülkemizde kullanılan insülin dışındaki antihiperglisemik ilaç grupları arasında;

- Biguanidler,
- İnsülin salgılatıcılar (sekretogoglar),
- Tiazolidindionlar,
- İncretin bazlı ilaçlar (Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri ve Glukagona benzer peptid 1 reseptör agonistleri),
- Alfa glukozidaz inhibitörleri

- Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler) bulunmaktadır

Farmakolojik ajanların seçiminde hasta merkezli yaklaşım kullanılmalıdır. Hastaların önceki glisemik kontrolleri, diyabetle geçirdikleri süreler, komplikasyon olup olmadığı, hipoglisemi riski, ek hastalıkları veya bu hastalığa bağlı problemleri; ilacın ise potansiyel yan etkileri, uygulanma şekli, kilo üzerindeki etkisi, böbrek etkileri, tedavi maliyeti gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (14,86).

Biguanidler:

Bu grupta kullanımda olan tek ilaç metformindir. Hangi mekanizma ile etki gösterdiği hala tam olarak bilinmemektedir. Hücresel düzeyde 5'-adenozin monofosfat-aktif protein kinaz (AMPK)'yı dolaylı olarak aktive ederek ve kısmi olarak da mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz (mGDP)'yi inhibe ederek etki gösterir (12). Tip 2 DM hastalarında temel glukoz düşürücü etkisinin hepatik glukoneogenezin inhibisyonu ile olduğu konusunda fikir birliği vardır (87).

Metformin aynı zamanda bağırsaklarda da aktivite gösterir ve glukoz alımı ile buradaki kullanımı artırır. Daha önce, karaciğer ilacın birincil hedef organı olarak kabul edilirken, bağırsağın antidiyabetik aktivitenin çoğunluğundan sorumlu olduğunun görülmesiyle bu görüş değişmiştir (88). Bağırsak mukozasında metformin düzeyinin diğer dokulara kıyasla en yüksek seviyelere ulaştığı tespit edilmiştir. Bu durum metformin kullanımı ile bazı hastalarda ortaya çıkan gastrointestinal yan etkileri açıklayabilmektedir (89).

Yaklaşık 50 yıllık küresel klinik deneyimi olan metformin güvenli kabul edilmektedir. Gastrointestinal yan etkiler; ishal, bulantı, kusma, abdominal kramp gibi, hastaların yaklaşık %30 unda bildirilmekle beraber en sık görülen yan etkileridir. İlaç daha önceden gastrointestinal rahatsızlıkları olan kişilerde daha az tolere edilir. Hasta popülasyonunun %5'i gastrointestinal semptomların şiddetli olması sebebiyle tedaviyi bırakmaktadır (90,91).

Laktik asidoz metforminin riskini artırdığı oldukça nadir bir komplikasyon olsa da vakalar hala bildirilmektedir. %30-50 arasında ölüm oranları ile ilişkilidir (92). Ayrıca metformin düşük serum vitamin B12 konsantrasyonlarına neden olabilir. Bu

nedenle özellikle anemisi ve nöropatisi olan hastalar başta olmak üzere periyodik takip ve seviyeler yetersizse takviye önerilir (94).

İnsülin Salgılatıcılar (Sekretegoglar):

Sekretegoglar pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanmasını uyarak glukozu düşüren oral ilaçlardır (92). Bu grup, pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunu artıran sülfonilüre ve benzer etki mekanizması fakat daha kısa etki süresi olan glinid (GLN; meglitinid) alt gruplarını içerir. İkisi de beta hücresinin hücre zarı üzerindeki ATP bağımlı K kanallarını, glukozdan bağımsız olarak, sırasıyla uzun ve kısa süre kapatıp insülin salgılanmasını artırmaktadır (12).

En sık görülen yan etkileri kilo artışı, hipoglisemi olmakla daha nadir olarak alerji, deride döküntüler ve daha az oranda da hepatotoksiste, hematolojik toksiste, porfiri atağının uyarılması da görülmektedir (14).

Tiazolidindionlar:

Tiazolidindionlar (pioglitazon ve rosiglitazon) özellikle iskelet kası başta olmak üzere çevre dokularda insülin duyarlılığında artış yaparak etki göstermektedir. Peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama (PPAR- γ)'yı uyarak insülin ve lipid metabolizmasında görevli olan enzim ve transporter proteinleri etkileyip insülin direncini azaltırlar. Böylelikle hepatik glukoz yapımı azalır. Bu gruptaki ilaçlar HbA1c ve serbest yağ asidi düzeylerini etkili bir şekilde düşürürler (93,94).

Kilo artışı, sıvı birikimi, osteoporotik kırık riski artışı, maküler ödemde ilerleme gibi yan etkileri açısından yakından takip edilmelidir (41).

Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri:

DPP-4 inhibitörleri ince barsak kaynaklı inkretin hormonlarını parçalayan DPP-4 enzimini inhibe ederek etki gösterir. Enzim inhibisyonu ile endojen GLP-1 ve GİP seviyeleri yükselir. Yükselen inkretin seviyelerinin beta hücrelerinden glukoz bağımlı insülin salınımına aracılık ederek glukoz seviyelerini düşürdüğü belirtilmektedir (95). Postprandiyal glukoz düzeylerini ılımlı olarak düşürür ve glukagon sekresyonunu baskırlar (14).

DPP-4 inhibitörlerinin yapılan kısa dönem çalışmalarda iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Kilo açısından nötr etkili olmaları ve eşlik eden insülin veya sülfonilüre tedavisi olmadığında hipoglisemiye neden olmamaları avantajlarıdır (96).

Baş ağrısı, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları sık görülen yan etkilerindendir (97). Anaflaksi, anjioödem, Stevens –Johnson sendromunu da içeren kabaran cilt lezyonları gibi hipersensitivite reaksiyonları yan etki olarak nadir görülebilen durumlardandır (98).

Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri:

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), glikoza bağımlı bir şekilde insülin sekresyonunu uyaran nispeten daha yeni bir antidiyabetik ajan sınıfıdır. Glukagon sekresyonunu baskılar ve mide boşalmasını geciktirirler (99). Kilo kaybı yapması ve hipogliseminin düşük düzeyde görülmesi diğer tedavi seçeneklerine göre potansiyel avantajlarıdır (100).

Bulantı, genellikle zamanla hafifleyen kusma, ishal, daha az sıklıkla; kabızlık, karın ağrısı, düşük düzeyde taşikardi olması, pankreatit gelişimi ve safra kesesinde taş oluşumu bu grup ilaçların yan etkilerindendir (12).

Alfa glukozidaz inhibitörleri:

Alfa-glukozidaz ince bağırsakta bulunan oligosakkarit ve disakkaritleri monosakkaritlere parçalayan enzimdir. Akarboz alfa-glukozidaz enzimine reversibl bağlanarak etki gösterir ve bu grubun ülkemizde bulunan tek üyesidir (101).

Şişkinlik, gaz gibi gastrointestinal rahatsızlıklar hastalarda görülen başlıca yan etkilerdir. Bu durum, sindirimi tamamlanmamış karbonhidratların alt bağırsak segmentlerine ulaşarak buradaki bakteriyel flora tarafından kullanılması ve gaz oluşturması sebebiyle meydana gelir. Olguların %3 kadarında ciddi ishal görülebilir. Aşırı karbonhidrat tüketimiyle görülen bu gastrointestinal rahatsızlık, diyetle uyuma oranını arttırabilir (102).

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri:

Bu gruptaki ilaçlar renal glukozun yeniden emilimini engelleyip, idrarla glukoz atılımını arttırarak tip 2 diyabet hastalarında hiperglisemi oranlarını azaltır (103).

Bu ilaç grubunun kiloda ortalama 2 kg kadar azalma sağlaması, düşük hipoglisemi riskinin olması, kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve idrarla albümin atılımını düşürmesi başlıca avantajlarıdır (14).

2.9.4. İnsülin Tedavisi

İnsülin tedavisi ile hastaya kaliteyi bozmadan esnek bir yaşam, hipoglisemi yaratmadan hiperglisemiyi kontrol altına alan insülin preparatlarıyla da en uygun glisemi kontrolünü sağlamak amaçlanır. Bu ise, insülin tiplerinin ve etki zamanlarının bilinmesi; uygulanabilir insülin tedavi şemasının seçiminin belirlenmesiyle mümkündür (104).

İnsülinler etki şekillerine göre çok hızlı etkili, hızlı etkili, kısa etkili, orta etkili, uzun etkili ve çok uzun etkili insülinler olarak kategorize edilmektedir. Tedavi planı prandiyal ve/veya bazal insülin ihtiyacını karşılamak için yapılır. Bazal insülin öğün öncesinde glukoneogenezi ve ketogenezi engeller. Prandiyal uygulanan insülin ise hiperglisemiyi düzeltmekle beraber öğünle alınan karbonhidratı da karşılar (14).

Bazal Etkili İnsülinler:

- **Orta etkili insülinler:** NPH ve Regüler İnsülin(U500)
- **Uzun etkili insülinler:** İnsülin glarjin, İnsülin detemir

Prandiyal(Öğün üzerine Etkili) İnsülinler:

- **Çok hızlı etkili insülinler:** Çok hızlı etkili aspart, çok hızlı etkili lispro
- **Hızlı etkili insülinler:** Lispro, aspart, glulisin, regüler inhaler insülin
- **Kısa etkili insülinler:** Regüler insülin(U100)

2.10. DİYABET VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

İnsülin direnci ve Tip 2 DM'nin patogenezi, subklinik kronik inflamasyon ve immün sistemin aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir; fakat bu inflamasyonu neyin tetiklediği belirsizdir (105).

İnsülin normalde insülin reseptörünü aktif hale getirerek etki gösterir. İnsülin tirozin kinaz reseptörüne bağlandığında reseptör otofosforilasyona uğrar sonrasında insülin reseptör substrat-1 proteinini tirozinlerinden fosforiller. Bu şekilde aktif hale gelen protein insüline spesifik sinyal yollarını uyarıp hücrel yanıtın oluşmasını sağlar.

Kronik inflamasyon geliştiğinde, dokulardan yüksek düzeyde TNF- α salınımı olur ve bu da hedef dokulardaki NF-kB ve MAPK gibi inflamatuvar kinazları aktif hale getirir. Bunlar da, insülin reseptör substrat protein-1'in tirozin yerine serin ile fosforillenmesine neden olur. Böylelikle insülin reseptör substrat proteini-1 aktif hale gelemmez ve sinyal iletimi baskılanmış olur. Normal seviyelerde insülin dolaşımında bulunduğu halde, insülin reseptörlerindeki yanıtsızlık nedeniyle insülin direnci meydana gelir (106).

İnsülin direnci ile inflamasyon arasındaki ilişkide en önemli nokta yağ dokusudur. Aslında endokrin bir organ olan yağ doku proinflamatuvar kemokin ile sitokinlerin salınımından sorumludur. Bunlar ise insülin duyarlılığını ve etkisini engeller. Yüksek yağlı diyet ve obezite bu mekanizmalarla inflamasyonu tetiklenmektedir (107–109).

Özetlenecek olursa kronik inflamasyon durumu insülin direnci gelişimine sebep olur. β -hücrelerinin bu durumda insülin salgılama yeteneği azalır ve insülin yetmezliği görülür. Önce glukoz intoleransı olur ve sonucunda Tip 2 DM gelişir (110).

Bunun yanında insülinin TNF- α , IL-6, MCP-1 ve C reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar düzenleyicilerin miktarını büyük ölçüde azaltarak anti-inflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu durum diyabetin inflamatuvar bir hastalık olduğunu desteklemektedir ve anti-inflamatuvar mekanizmanın antidiyabetik süreçte rol oynayabileceğini göstermiştir (109,111).

2.11. İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER; NLR VE PLR

Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR):

İnflamatuvar yanıt esnasında, dolaşımda bulunan lökositlerin miktarlarında değişiklikler olduğu bilinmektedir. Nötrofil sayısının artması ve rölatif olarak lenfosit sayısındaki düşüş lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıttır. Buradan yola

ıkarak nötrofil/lenfosit oranının bir inflamasyon belirteci olabileceği ileri sürülmektedir (112,113).

Rutin olarak bakılan kan testinde mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle kolaylıkla hesaplanabilen bir parametredir. Hücresel immün yanıt ve sistemik inflamasyon hakkında fikir verir (114).

Nötrofil lenfosit oranındaki artışın birçok çalışmayla anjiyografi veya appendektomi gibi girişimsel işlemlerde meydana gelebilecek morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında ve bazı kanser türlerinde prognoz tahmininde kullanılabileceği gösterilmiştir (115,116).

Platelet Lenfosit Oranı (PLR):

Diyabette aterotrombotik olaylar morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Endotel disfonksiyonu, pıhtılaşmanın aktifleşmesi ve trombosit aktivitesinde artma gibi çeşitli mekanizmalar diyabette protrombotik duruma neden olur. Diyabette trombositler, artan adezyon, aktivasyon ve agregasyona neden olan sinyal yollarındaki düzensizlik ile karakterizedir. Bu değişikliklerde inflamasyon durumu oksidatif stres,hiperglisemi ve insülin direnci arasındaki etkileşimin anahtar rolü olduğu gözlemlenmiştir (117).

Platelet/lenfosit oranı, birçok hastalıkla prognoz hakkında n fikir sahibi olmayı hedefleyen ve sistemik inflamatuvar yanıtı gösteren önemli bir parametredir (118). PLR, kanser tipleri, akut inflamatuvar demyelinizan polinral radikülopati, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, erektil disfonksiyon gibi çeşitli hastalıklarda potansiyel bir prediktrdr (119).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez alışması Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Etik Kurulu'ndan 24/04/2024 tarihinde 2024-BEK/48 numaralı onay belgesi

ile etik onayı alınarak retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamız tanımlayıcı, kesitsel ve analitik bir çalışmadır.

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

‘Diyabetik hastalarda glisemik kontrol düzeyi ile nötrofil lenfosit ve platelet lenfosit oranı ilişkisi’ adlı çalışmaya 1 Ocak 2022-31 Aralık 2023 tarihleri arasında Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran 35 yaş ve üzeri hemogram parametreleri ile HbA1c değeri olan tüm hastalar dahil edildi. Bu çalışma ile sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak nötrofil, lenfosit ile platelet sayısından türetilen kolay ulaşılabilir, ucuz, tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılan NLR ve PLR ile glisemik kontrolün değerlendirilmesinde kullanılan HbA1c arasında ilişki olup olmadığını göstermek amaçlandı.

3.2. HASTA KRİTERLERİ

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) 35 yaş ve üzeri hastalar
- 2) Aynı tarihli HbA1c ve hemogram değerleri bulunan hastalar

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1) 35 yaş altındaki hastalar
- 2) Aktif enfeksiyon, inflamasyon, hematolojik hastalık ve malignite gibi durumlardan herhangi birisinin mevcut olduğu hastalar
- 3) Kontrol grubundaki hastalardan daha önce diyabet tanısı almış olanlar
- 4) HbA1c düzeyleri 5,7-6.4 arasında olan yüksek risk grubunda daha önce diyabet tanısı olan hastalar
- 5) Hastanemiz yazılım sisteminden yaş, cinsiyet, ek hastalık, diyabet kontrolünde kullanılan ilaçlar, nötrofil, lenfosit, platelet ve HbA1c parametrelerinden herhangi birisinin ulaşılamadığı hastalar

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI VE KAYDEDİLMESİ

Bu çalışmada kullanılacak olan veriler hastane otomasyon sistemindeki dijital kayıtlar taranarak elde edilmiştir. Hastanemiz Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran ve aynı tarihte hemogram parametreleri ile HbA1c düzeyleri olan hastalar ardışık olarak dahil edilmiştir. Hastalara ait veriler, gerekli istatistiksel analizler gerçekleştirilmesi için oluşturulan veri tabanına (Excel ve SPSS) kaydedilmiştir. Veri tabanında; hasta dosya no, yaş (yıl), cinsiyet, ek hastalık, diyabet kontrolünde kullandığı ilaçlar, nötrofil sayısı(bin/mcl), platelet sayısı(bin/mcl), lenfosit sayısı (bin/mcl), HbA1c değeri mevcuttur.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 programı kullanılarak yapıldı. ROC analizleri ise MedCalc programı ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında “Bağımsız Gruplarda T testi”, üç veya daha fazla grup arasında “One-Way ANOVA testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve Fisher’s Exact test” tercih edildi. NLR ve PLR seviyelerinin diyabet ve prediyabet tanısındaki belirleyiciliği ROC analizleri ile değerlendirildi. ROC analizleri %95 güven aralığında, eğri altında kalan alan (AUC) ile ifade edildi. ROC analizleri sonrasında Youden İndeksi kullanılarak en iyi tanısal performans gösteren eşik değerler belirlendi. Bu değerlerin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) hesaplandı. Korelasyon analizlerinde “Pearson ve Spearman testi” tercih edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde çift yönlü p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Tanımlayıcı Özellikler:

Çalışmaya 300 katılımcı dahil edildi. Katılımcıların ortalama yaşı $61,4 \pm 11,1$ yıl (36-88 yıl) idi. Katılımcıların %71,3'ü kadın, %28,7'si erkekti. HbA1c seviyesi %5,6'nın altında olan 72 katılımcı (kontrol grubu), %5,7-6,4 arasında olan 77 hasta (prediyabet grubu), %6,5 ila %8,5 arasında olan 70 hasta (DM1 Grubu), %8,5'in üzerinde olan 81 hasta (DM2 grubu) mevcuttu. Diyabet hastalarının %51,7'si insülin kullanmaktaydı. Tablo 5'te katılımcıların tanımlayıcı özellikleri gösterildi.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri

Özellik	Total (N=300)	Kontrol HbA1c <%5,6 (N=72)	Prediyabet HbA1c %5,7- 6,4 (N=77)	DM1 HbA1c %6,5-8,5 (N=70)	DM2 HbA1c >%8,5 (N=81)
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS
Yaş	61,4 $\pm$ 11,1	56,6 $\pm$ 10,4	60,5 $\pm$ 13,3	65,3 $\pm$ 8,6	63,0 $\pm$ 9,8
Cinsiyet*					
Kadın	214 (71,3)	54 (75,0)	63 (81,8)	45 (64,3)	52 (64,2)
Erkek	86 (28,7)	18 (25,0)	14 (18,2)	25 (35,7)	29 (35,8)
Ek hastalık*					
HT	200 (66,7)	37 (51,4)	49 (63,6)	58 (82,9)	56 (69,1)
HL	140 (46,7)	16 (22,2)	19 (24,7)	50 (71,4)	55 (67,9)
KAH	32 (10,7)	4 (5,6)	10 (13,0)	9 (12,9)	9 (11,1)
Diğer	79 (26,3)	23 (31,9)	25 (32,5)	19 (27,1)	12 (14,8)

* Sayı (yüzde)

HT; hipertansiyon, HL; hiperlipidemi, KAH; koroner arter hastalığı, DM; diyabetes mellitus

Katılımcıların ortalama nötrofil seviyesi $4,1 \pm 1,1 \times 10^3/\mu\text{l}$, lenfosit seviyesi $2,3 \pm 0,6 \times 10^3/\mu\text{l}$, platelet seviyesi $272 \pm 75 \times 10^3/\mu\text{l}$, NLR seviyesi $1,8 \pm 0,7$, PLR seviyesi 121 ± 46 idi (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçları

	Total	Kontrol	Prediyabet	DM1	DM2
		HbA1c <%5,6 (N=72)	HbA1c %5,7- 6,4 (N=77)	HbA1c %6,5-8,5 (N=70)	HbA1c >%8,5 (N=81)
	(N=300)				
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS
Nötrofil	4,1 ± 1,1	3,4 ± 0,8	3,9 ± 0,9	4,5 ± 0,9	4,7 ± 1,1
Lenfosit	2,3 ± 0,6	2,4 ± 0,6	2,2 ± 0,6	2,4 ± 0,6	2,4 ± 0,7
Platelet	272 ± 75	262 ± 68	285 ± 78	263 ± 58	278 ± 90
NLR	1,8 ± 0,7	1,4 ± 0,2	1,8 ± 0,6	1,9 ± 0,7	2,1 ± 0,8
PLR	121 ± 46	113 ± 41	136 ± 46	112 ± 41	123 ± 52

NLR; nötrofil lenfosit oranı, PLR; platelet lenfosit oranı, DM; diyabetes mellitus

Gruplar Arası Analizler:

Kontrol grubunun yaş ortalaması $56,6 \pm 10,4$, Prediyabet grubunun $60,5 \pm 13,3$, DM1 grubunun $65,3 \pm 8,6$, DM2 grubunun ise $63,0 \pm 9,8$ idi. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,001$). Post hoc analizlerde, DM2 grubunun yaş ortalamasının kontrol grubundan ($p = 0,001$), DM1 grubunun yaş ortalamasının kontrol ($p < 0,001$) ve prediyabet grubundan ($p = 0,041$) daha yüksek olduğu görüldü.

Kontrol grubunun %75'i, prediyabet grubunun %81,8'i, DM1 grubunun %64,3'ü, DM2 grubunun %64,2'si kadındı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından farklılık izlendi ($p = 0,040$). İkili analizlerde, prediyabet grubunda kadın cinsiyet oranının DM1 grubundan ($p = 0,016$) ve DM2 grubundan ($p = 0,013$) daha fazla olduğu izlendi.

Ek hastalık oranı kontrol grubunda %70,8, prediyabet grubunda %77,9, DM1 grubunda %92,9, DM2 grubunda %85,2 idi. Gruplar arasında ek hastalık sıklığı açısından anlamlı farklılık izlendi ($p = 0,005$). İkili analizlerde, DM1 grubunda ek hastalık oranının kontrol ($p = 0,001$) ve prediyabet ($p = 0,011$) grubundan, DM2 grubunda ise kontrol grubundan ($p = 0,031$) daha fazla olduğu görüldü.

Ek hastalıklar arasında HT ($p=0,001$) ve HL sıklığı ($p<0,001$) açısından farklılık mevcuttu. DM1 grubunda HT sıklığı kontrol ($p<0,001$) ve prediyabet ($p=0,009$) grubundan, DM2 grubunda ise kontrol grubundan ($p=0,025$) daha fazla idi. DM1 grubunda HL sıklığı kontrol ($p<0,001$) ve prediyabet ($p<0,001$) grubundan, DM2 grubunda ise kontrol ($p<0,001$) ve prediyabet ($p<0,001$) grubundan daha fazla idi (Tablo 7).

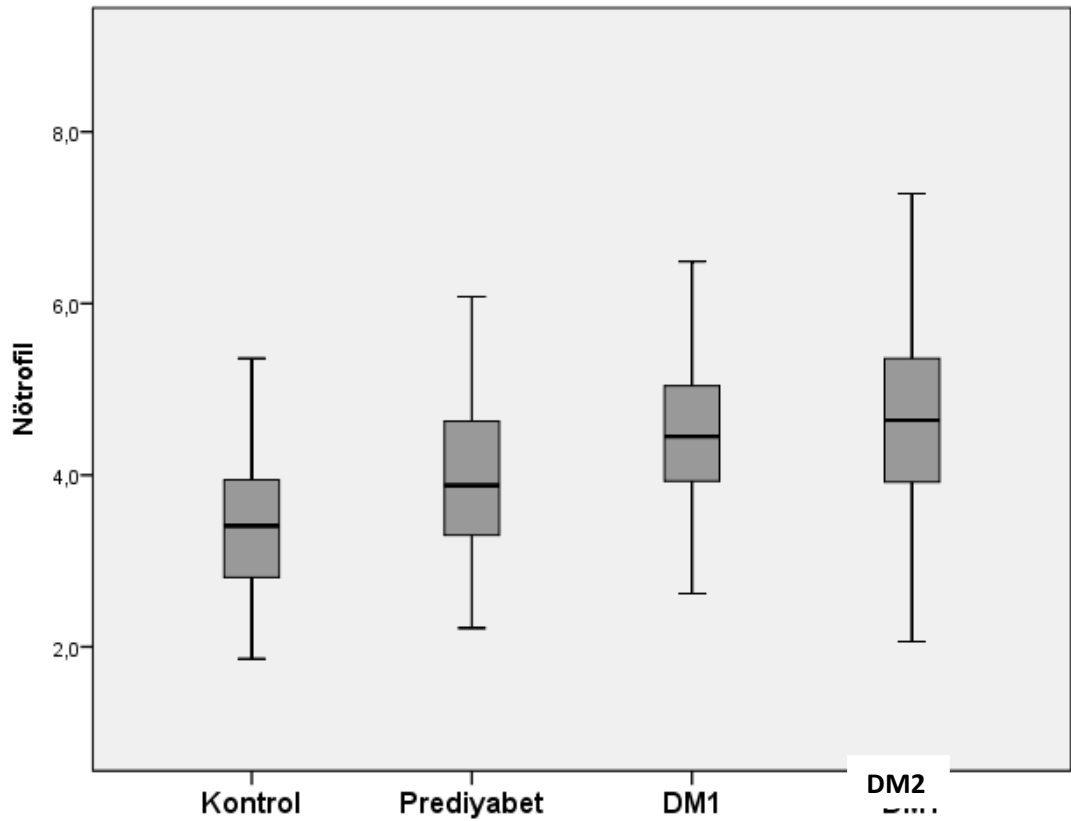
Tablo 7. Gruplar arasında tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	HbA1c <%5,6 (N=72)	HbA1c %5,7-6,4 (N=77)	HbA1c %6,5-8,5 (N=151)	HbA1c >%8,5	p değeri
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
Yaş	56,6 $\pm$ 10,4	60,5 $\pm$ 13,3	65,3 $\pm$ 8,6	63,0 $\pm$ 9,8	<0,001⁺
Cinsiyet*					0,040⁺⁺
Kadın	54 (75,0)	63 (81,8)	45 (64,3)	52 (64,2)	
Erkek	18 (25,0)	14 (18,2)	25 (35,7)	29 (35,8)	
Ek hastalık*	51 (70,8)	60 (77,9)	65 (92,9)	69 (85,2)	0,005⁺⁺
HT	37 (51,4)	49 (63,6)	58 (82,9)	56 (69,1)	0,001⁺⁺
HL	16 (22,2)	19 (24,7)	50 (71,4)	55 (67,9)	<0,001⁺⁺
KAH	4 (5,6)	10 (13,0)	9 (12,9)	9 (11,1)	0,427 ⁺⁺
Diğer	23 (31,9)	25 (32,5)	19 (27,1)	12 (14,8)	0,042⁺⁺

* Sayı (yüzde), HT; hipertansiyon, HL; hiperlipidemi, KAH; koroner arter hastalığı

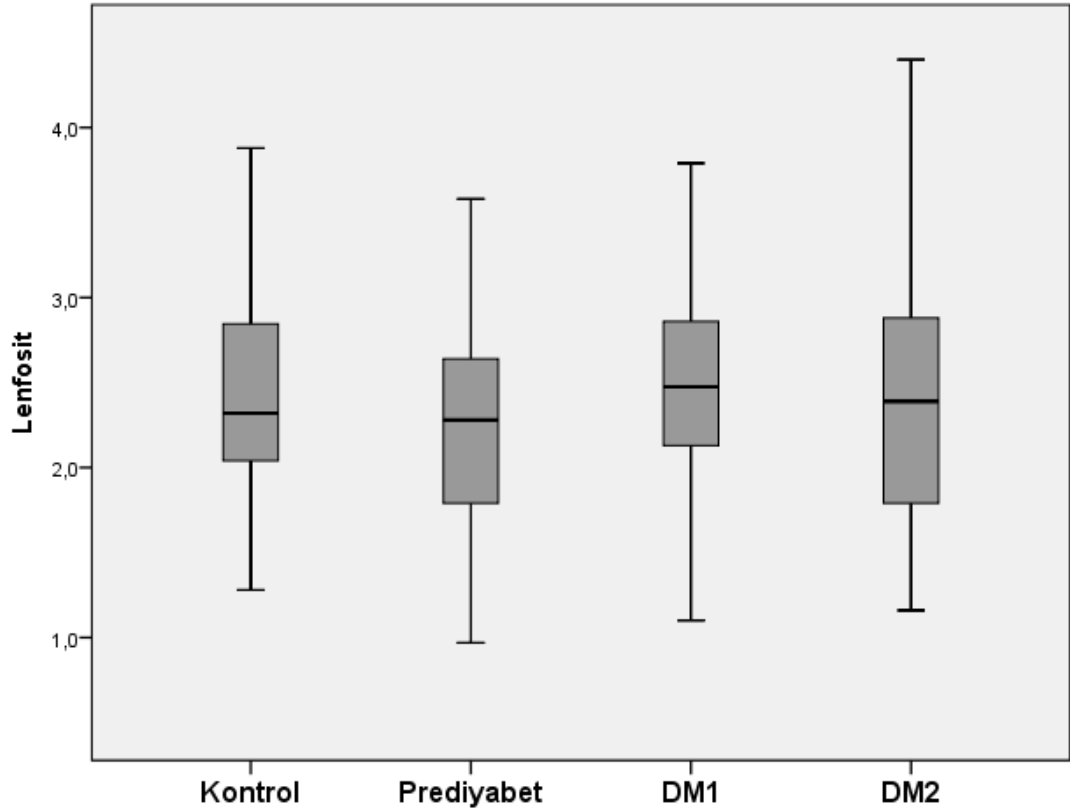
⁺One-Way ANOVA testi, ⁺⁺Ki-kare testi

Gruplar arasında nötrofil, lenfosit,platelet, NLR ve PLR seviyeleri analiz edildi. Kontrol grubunun ortalama nötrofil sayısı $3,4 \pm 0,8 \times 10^3/\mu\text{l}$, prediyabet grubunun $3,9 \pm 0,9 \times 10^3/\mu\text{l}$, DM1 grubunun $4,5 \pm 0,9 \times 10^3/\mu\text{l}$, DM2 grubunun $4,7 \pm 1,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ idi. Nötrofil sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p<0,001$). Post-hoc analizlerde, DM2 grubunun nötrofil sayısının kontrol ($p<0,001$) ve prediyabet ($p<0,001$) grubundan, DM1 grubunun nötrofil sayısının kontrol ($p<0,001$) ve prediyabet ($p=0,003$) grubundan, prediyabet grubunun nötrofil sayısının ise kontrol grubundan ($p=0,013$) daha yüksek olduğu izlendi (Şekil 1).



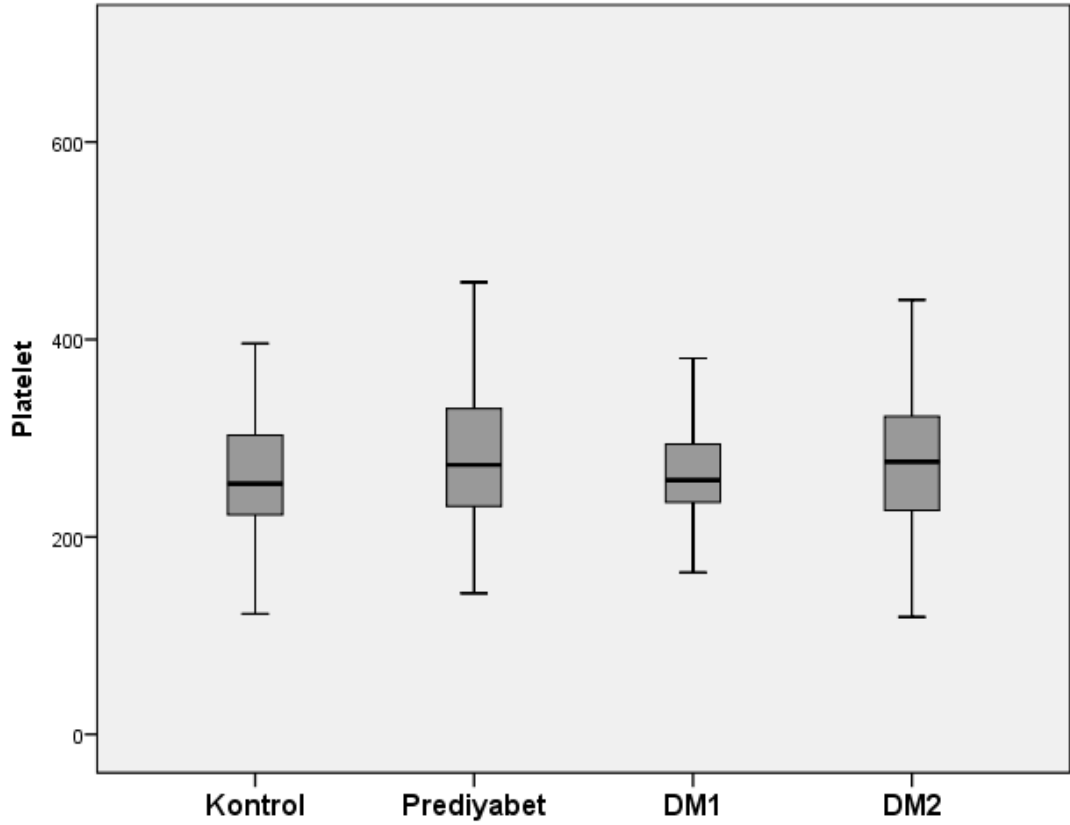
Şekil 1. Gruplar arasında nötrofil sayısının karşılaştırılması

Kontrol grubunun ortalama lenfosit sayısı $2,4 \pm 0,6 \times 10^3/\mu\text{l}$, prediyabet grubunun $2,2 \pm 0,6 \times 10^3/\mu\text{l}$, DM1 grubunun $2,4 \pm 0,6 \times 10^3/\mu\text{l}$, DM2 grubunun $2,4 \pm 0,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ idi. Lenfosit sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,069$) (Şekil 2).



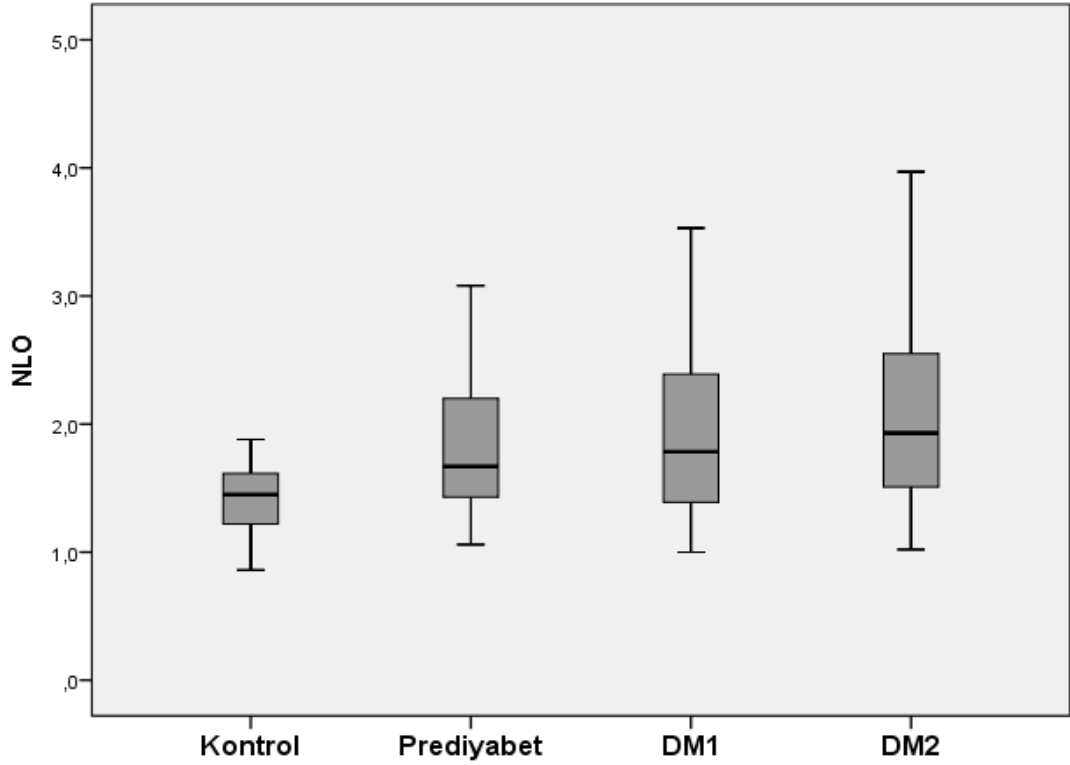
Şekil 2. Gruplar arasında lenfosit sayısının karşılaştırılması

Kontrol grubunun ortalama platelet sayısı $262 \pm 68 \times 10^3/\mu\text{l}$, prediyabet grubunun $285 \pm 78 \times 10^3/\mu\text{l}$, DM1 grubunun $263 \pm 58 \times 10^3/\mu\text{l}$, DM2 grubunun $278 \pm 90 \times 10^3/\mu\text{l}$ idi. Platelet sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,160$) (Şekil 3).



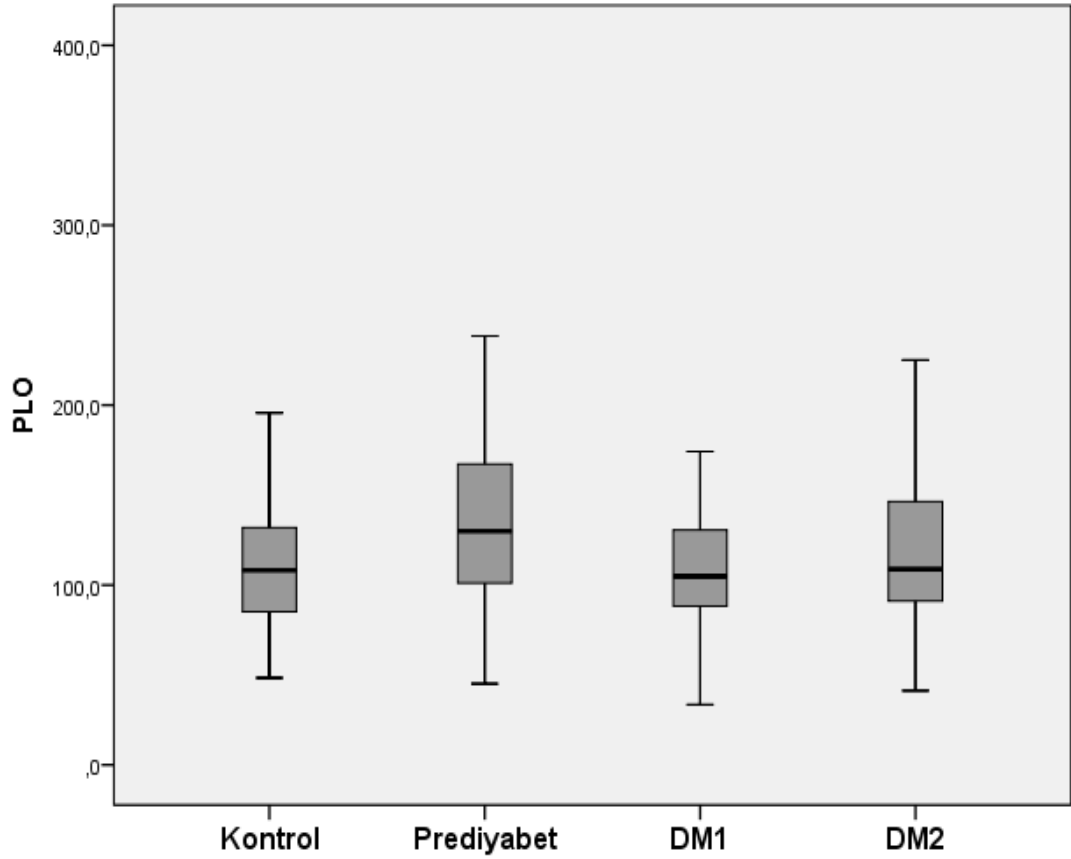
Şekil 3. Gruplar arasında platelet sayısının karşılaştırılması

Kontrol grubunun ortalama NLR seviyesi $1,4 \pm 0,2$, prediyabet grubunun $1,8 \pm 0,6$, DM1 grubunun $1,9 \pm 0,7$, DM2 grubunun $2,1 \pm 0,8$ idi. Gruplar arasında NLR seviyesi açısından anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,001$). Post-hoc analizlerde, kontrol grubunun NLR seviyesinin prediyabet ($p < 0,001$), DM1 ($p < 0,001$) ve DM2 grubundan ($p < 0,001$) daha düşük olduğu izlendi (Şekil 4).



Şekil 4. Gruplar arasında NLR seviyesinin karşılaştırılması

Kontrol grubunun ortalama PLR seviyesi 113 ± 41 , prediyabet grubunun 136 ± 46 , DM1 grubunun 112 ± 41 , DM2 grubunun 123 ± 52 idi. Gruplar arasında PLR seviyesi açısından anlamlı farklılık izlendi ($p=0,004$). Post-hoc analizlerde, prediyabet grubunda PLR seviyesinin kontrol ($p=0,015$) ve DM1 grubundan ($p=0,007$) daha yüksek olduğu izlendi (Şekil 5).



Şekil 5. Gruplar arasında PLR seviyesinin karşılaştırılması

Gruplar arasında NLR, PLR ve diğer laboratuvar sonuçlarının dağılımı ve analizi Tablo 8’de gösterildi.

Tablo 8. Gruplar arasında NLR, PLR ve diğer laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol	Prediyabet	DM1	DM2	p değeri
	HbA1c <%5,6 (N=72)	HbA1c %5,7-6,4 (N=77)	HbA1c %6,5-8,5 (N=70)	HbA1c >%8,5 (N=81)	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Nötrofil	3,4 ± 0,8	3,9 ± 0,9	4,5 ± 0,9	4,7 ± 1,1	<0,001
Lenfosit	2,4 ± 0,6	2,2 ± 0,6	2,4 ± 0,6	2,4 ± 0,7	0,069
Platelet	262 ± 68	285 ± 78	263 ± 58	278 ± 90	0,160
NLR	1,4 ± 0,2	1,8 ± 0,6	1,9 ± 0,7	2,1 ± 0,8	<0,001
PLR	113 ± 41	136 ± 46	112 ± 41	123 ± 52	0,004

NLR; nötrofil/lenfosit oranı, PLR; platelet/lenfosit oranı, DM; diyabetes mellitus

Diyabet hastalarının %83,6’sı bazal insülin, %56,2’si bolus insülin %92,1’i OAD kullanmaktaydı. Herhangi bir insülin çeşidi kullanan hastalar (N=73) insülin kullanan, insülin çeşitlerinden hiçbirini kullanmayan olgular ise insülin kullanmayan (N=78) olgular şeklinde sınıflandırıldı. İnsülin kullanan ve kullanmayan olguların tanımlayıcı özellikleri karşılaştırıldı, ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 9).

Tablo 9. İnsülin kullanan ve kullanmayan diyabet hastalarında tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

	Diyabet		p değeri
	İnsülin (+) (N=73)	İnsülin (-) (N=78)	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Yaş	65,3 ± 8,9	63,0 ± 9,6	0,137 ⁺
Cinsiyet*			0,082 ⁺⁺
Kadın	52 (71,2)	45 (57,7)	
Erkek	21 (28,8)	33 (42,3)	
Ek hastalık*	66 (90,4)	68 (87,2)	0,530 ⁺⁺
HT	60 (82,2)	54 (69,2)	0,064 ⁺⁺
HL	52 (71,2)	53 (67,9)	0,661 ⁺⁺
KAH	7 (9,6)	11 (14,1)	0,392 ⁺⁺
Diğer	13 (17,8)	18 (23,1)	0,423 ⁺⁺

* Sayı (yüzde), HT; hipertansiyon, HL; hiperlipidemi, KAH; koroner arter hastalığı

⁺Student t testi, ⁺⁺Ki-kare testi

İnsülin kullanan ve kullanmayan olguların NLR, PLR ve diğer laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. İnsülin kullananların NLR seviyesi (p=0,013), nötrofil (p=0,002) ve platelet (p=0,029) sayısı insülin kullanmayanlardan daha yüksekti. Ancak PLR seviyesi açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 10).

Tablo 10. İnsülin kullanan ve kullanmayan diyabet hastalarında NLR, PLR ve diğer laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Diyabet		p değeri
	İnsülin (+) (N=73)	İnsülin (-) (N=78)	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Nötrofil	4,9 ± 1,1	4,3 ± 0,9	0,002
Lenfosit	2,4 ± 0,6	2,4 ± 0,7	0,725
Platelet	285 ± 89	257 ± 62	0,029
NLR	2,2 ± 0,8	1,8 ± 0,6	0,013
PLR	126 ± 55	110 ± 37	0,051

NLR; nötrofil/lenfosit oranı, PLR; platelet/lenfosit oranı

ROC Analizleri:

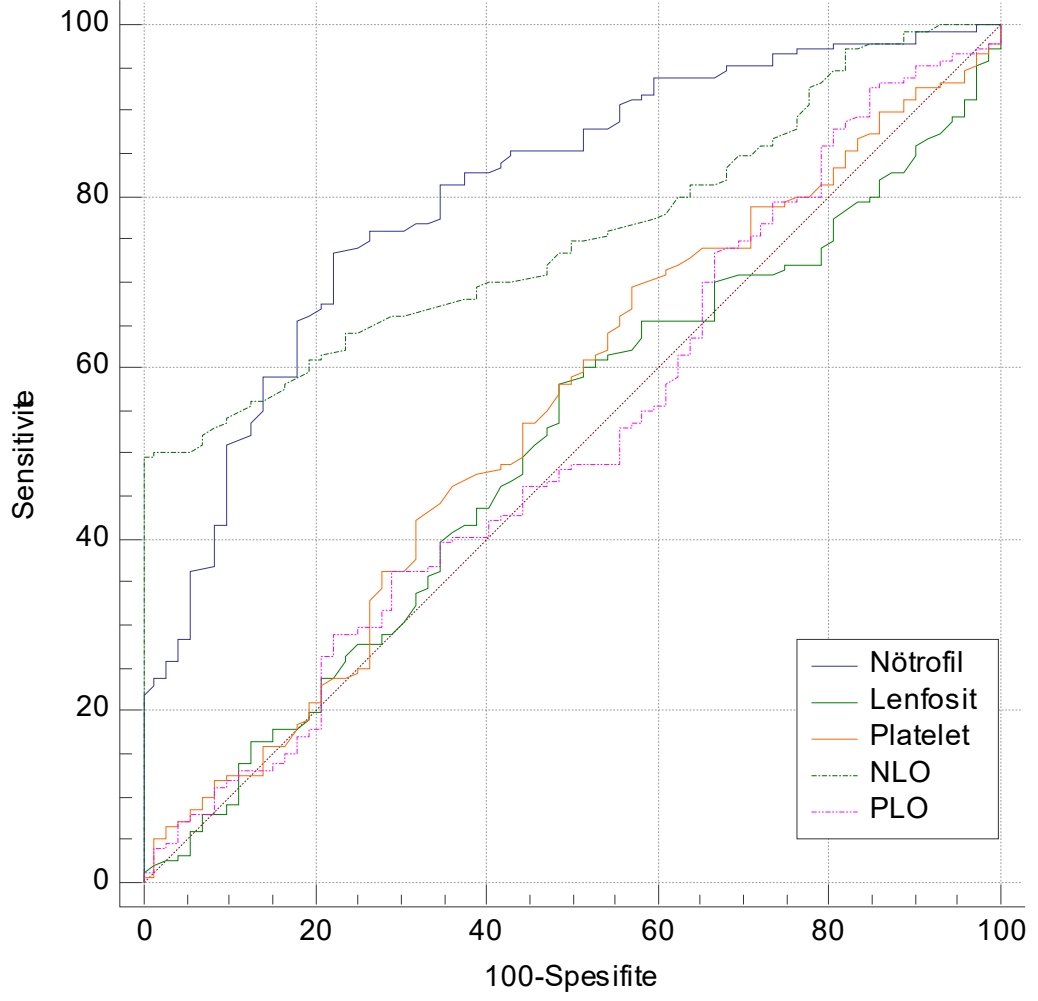
NLR, PLR ve diğer laboratuvar belirteçlerinin diyabet tanısı (HbA1c≥6,5) için önemi ROC analizleriyle değerlendirildi. ROC analizinde, diyabet tanısında nötrofil (AUC=0,805, p<0,001) ve NLR (AUC=0,754, p<0,001) seviyelerinin belirleyici olduğu görüldü. Ancak PLR, lenfosit ve platelet sayısı diyabet tanısında belirleyici değildi (Tablo 11).

Tablo 11. NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin diyabet tanısı için ROC analizleri

	AUC	%95 GA	p değeri
Nötrofil	0,805	0,746-0,855	<0,001
Lenfosit	0,507	0,440-0,575	0,861
Platelet	0,546	0,479-0,613	0,265
NLR	0,754	0,692-0,809	<0,001
PLR	0,517	0,449-0,584	0,683

NLR; nötrofil/lenfosit oranı, PLR; platelet/lenfosit oranı, AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı

Şekil 6’da NLR, PLR ve diğer belirteçlerin diyabet tanısı için ROC eğrileri gösterilmiştir.



Şekil 6. Diyabet tanısında NLR, PLR ve diğer belirteçlerin ROC grafiği

Nötrofil sayısının $3,96 \times 10^3/\mu\text{l}$ seviyesinin üzerinde olması diyabet tanısında %73,5 sensitivite, %77,8 spesifiteye sahipti. NLR seviyesinin 1,88'in üzerinde olması ise diyabet tanısı için %49,6 sensitivite, %100 spesifiteye sahipti. PLR ve diğer belirteçler diyabet tanısı için yeterli tanısal performans gösteremedi (Tablo 12).

Tablo 12. NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin diyabet için tanısal performansları

	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Nötrofil	>3,96	73,5	77,8	87,4	58,3
Lenfosit	>2,32	58,2	51,3	71,5	37,0
Platelet	>242	69,5	43,0	71,9	40,3
NLR	>1,88	49,6	100,0	100,0	48,6
PLR	>70,66	92,7	15,2	69,7	50,0

NLR; nötrofil/lenfosit oranı, PLR; platelet/lenfosit oranı, PPD; pozitif prediktif değeri, NPD; negatif prediktif değeri

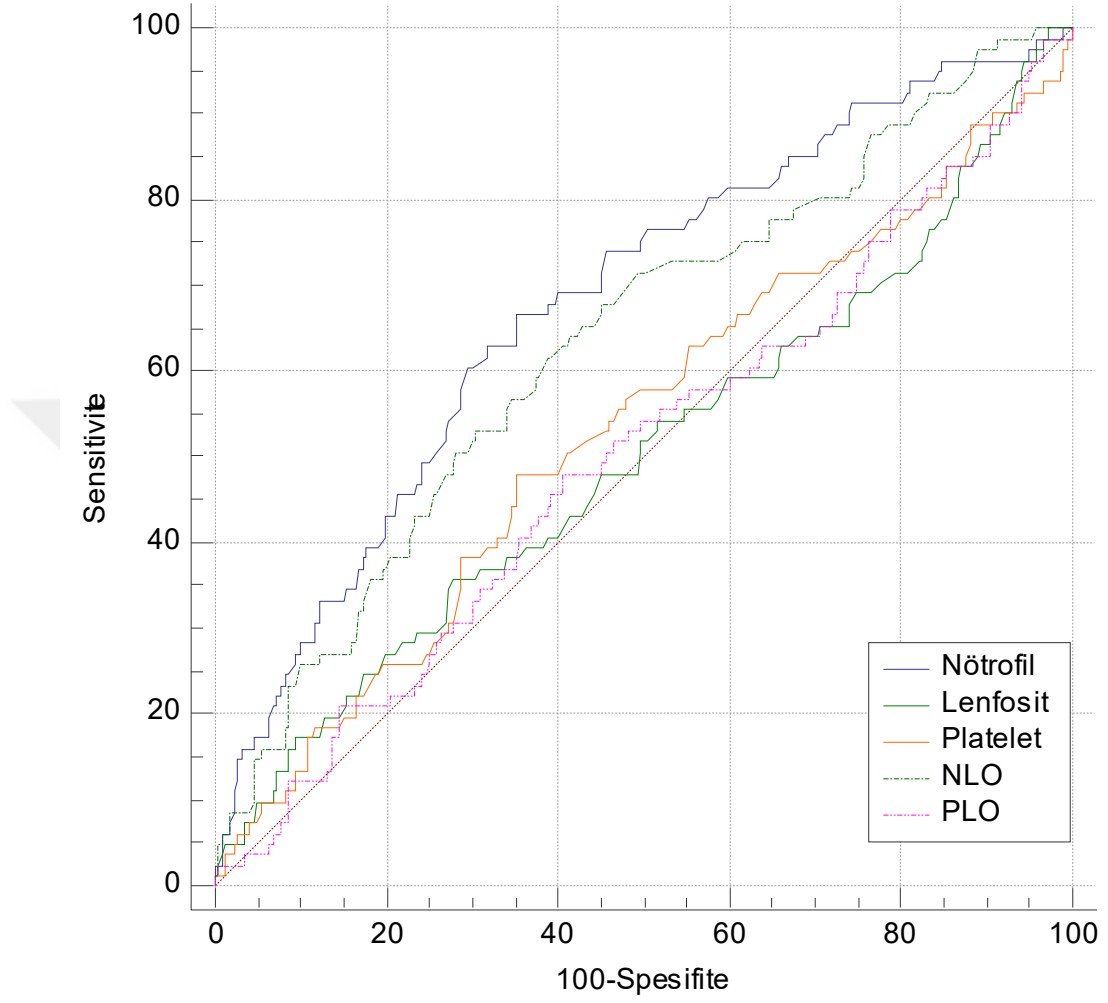
NLR, PLR ve diğer laboratuvar belirteçlerinin DM2 grubu için ($\text{HbA1c} > \%8,5$) için önemi ROC analizleriyle değerlendirildi. ROC analizinde, diyabet tanısında nötrofil ($\text{AUC}=0,680$, $p<0,001$) ve NLO ($\text{AUC}=0,635$, $p<0,001$) seviyelerinin belirleyici olduğu görüldü. Ancak PLR, lenfosit ve platelet sayısı diyabet tanısında belirleyici değildi (Tablo 13).

Tablo 13. NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin DM2 grubu ($\text{HbA1c} > \%8,5$) için ROC analizleri

	AUC	%95 GA	p değeri
Nötrofil	0,680	0,624-0,732	<0,001
Lenfosit	0,503	0,445-0,561	0,949
Platelet	0,533	0,475-0,591	0,393
NLR	0,635	0,578-0,689	<0,001
PLR	0,503	0,445-0,561	0,945

NLR; nötrofil/lenfosit oranı, PLR; platelet/lenfosit oranı, AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı

Şekil 7’de NLR, PLR ve diğer belirteçlerin diyabet tanısı için ROC eğrileri gösterilmiştir.



Şekil 7. DM 2 grubu için (HbA1c>%8,5) NLR, PLR ve diğer belirteçlerin ROC grafiği

Nötrofil sayısının $4,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ seviyesinin üzerinde olması DM2 grubu için %66,6 sensitivite, %64,8 spesifiteye sahipti. NLR seviyesinin 1,73'ün üzerinde olması ise DM2 için %61,7 sensitivite, %61,1 spesifiteye sahipti. PLR ve diğer belirteçler DM2 grubu için yeterli tanısal performans gösteremedi (Tablo 14).

Tablo 14. NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin DM 2 grubu için tanısal performansları

	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Nötrofil	>4,3	66,6	64,8	41,2	84,0
Lenfosit	>1,8	72,8	17,3	24,6	63,3
Platelet	>280	48,1	64,8	33,6	77,2
NLR	>1,73	61,7	61,1	37,0	81,2
PLR	≤104	48,1	59,3	30,5	75,6

NLR; nötrofil/lenfosit oranı, PLR; platelet/lenfosit oranı, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer

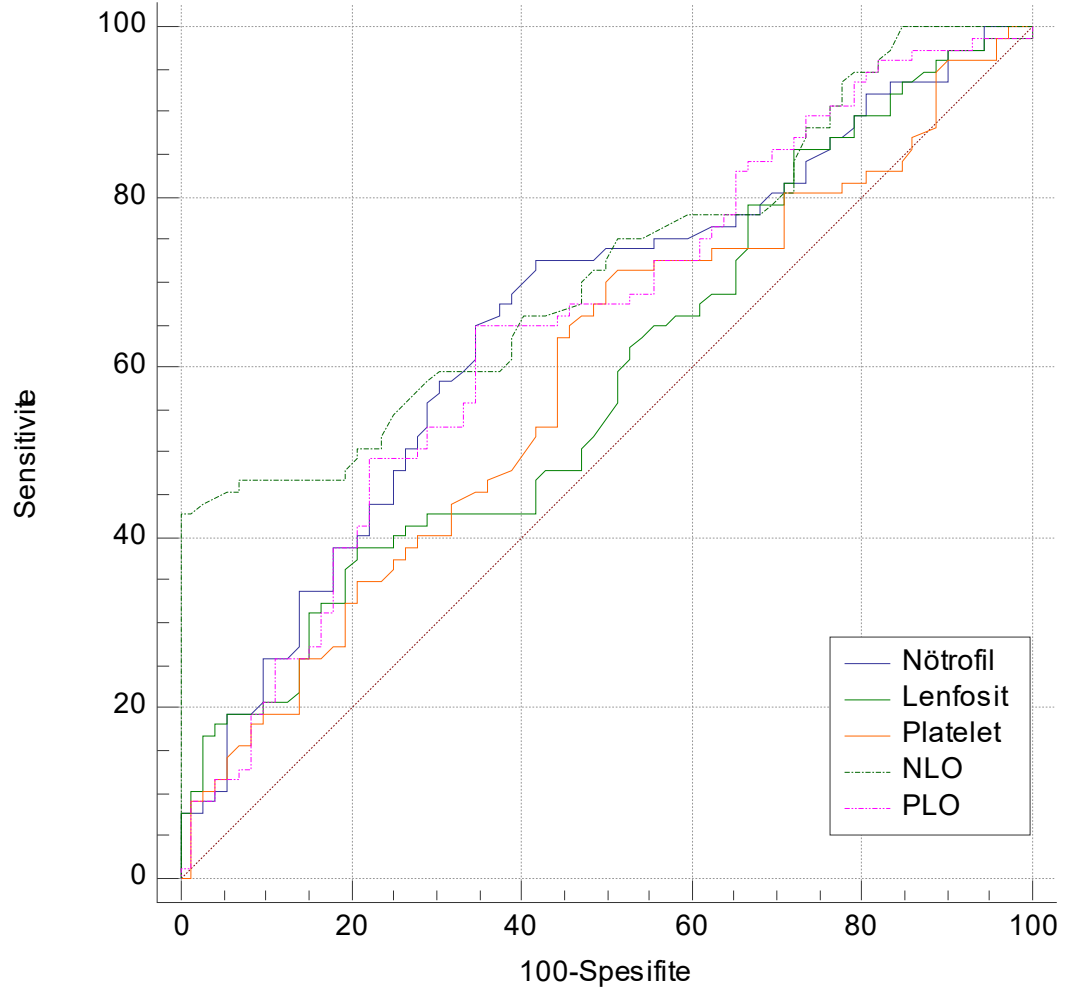
Prediyabet tanısı için NLR, PLR ve diğer laboratuvar belirteçlerinin belirleyiciliği ROC analizleriyle değerlendirildi. Prediyabet tanısında NLR (AUC=0,714, $p<0,001$), nötrofil sayısı (AUC=0,657, $p<0,001$) ve PLR'nun (AUC=0,647, $p=0,001$) belirleyici olduğu izlendi (Tablo 15).

Tablo 15. NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin prediyabet tanısı için ROC analizleri

	AUC	%95 GA	p değeri
Nötrofil	0,657	0,575-0,732	<0,001
Lenfosit	0,586	0,502-0,666	0,066
Platelet	0,587	0,504-0,667	0,063
NLR	0,714	0,635-0,785	<0,001
PLR	0,647	0,565-0,724	0,001

NLR; nötrofil/lenfosit oranı, PLR; platelet/lenfosit oranı, AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı

NLR, PLR ve diğer laboratuvar belirteçlerinin prediyabet tanısı için ROC eğrileri Şekil 8’de gösterildi.



Şekil 8. Prediyabet tanısında NLR, PLR ve diğer belirteçlerin ROC grafiği

NLR seviyesinin 1,88'in üzerinde olması prediyabet tanısında %42,8 sensitivite, %100 spesifiyeye sahipti. PLR seviyesinin 118,1'in üzerinde olması ise %64,9 sensitivite, %65,2 spesifiteye sahipti. Bu oranlar nötrofil sayısı için ($>3,5 \times 10^3$ / μ l) sırasıyla %72,7 ve %58,3 şeklindeydi (Tablo 16).

Tablo 16. NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin prediyabet için tanısal performansları

	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Nötrofil	$>3,5$	72,7	58,3	65,1	66,7
Lenfosit	$\leq 1,96$	38,9	79,1	66,7	54,8
Platelet	>253	70,1	50,0	60,0	61,0
NLR	$>1,88$	42,8	100,0	100,0	62,1
PLR	$>118,1$	64,9	65,2	66,7	63,5

NLR; nötrofil/lenfosit oranı, PLR; platelet/lenfosit oranı, PPD; pozitif prediktif değeri, NPD; negatif prediktif değeri

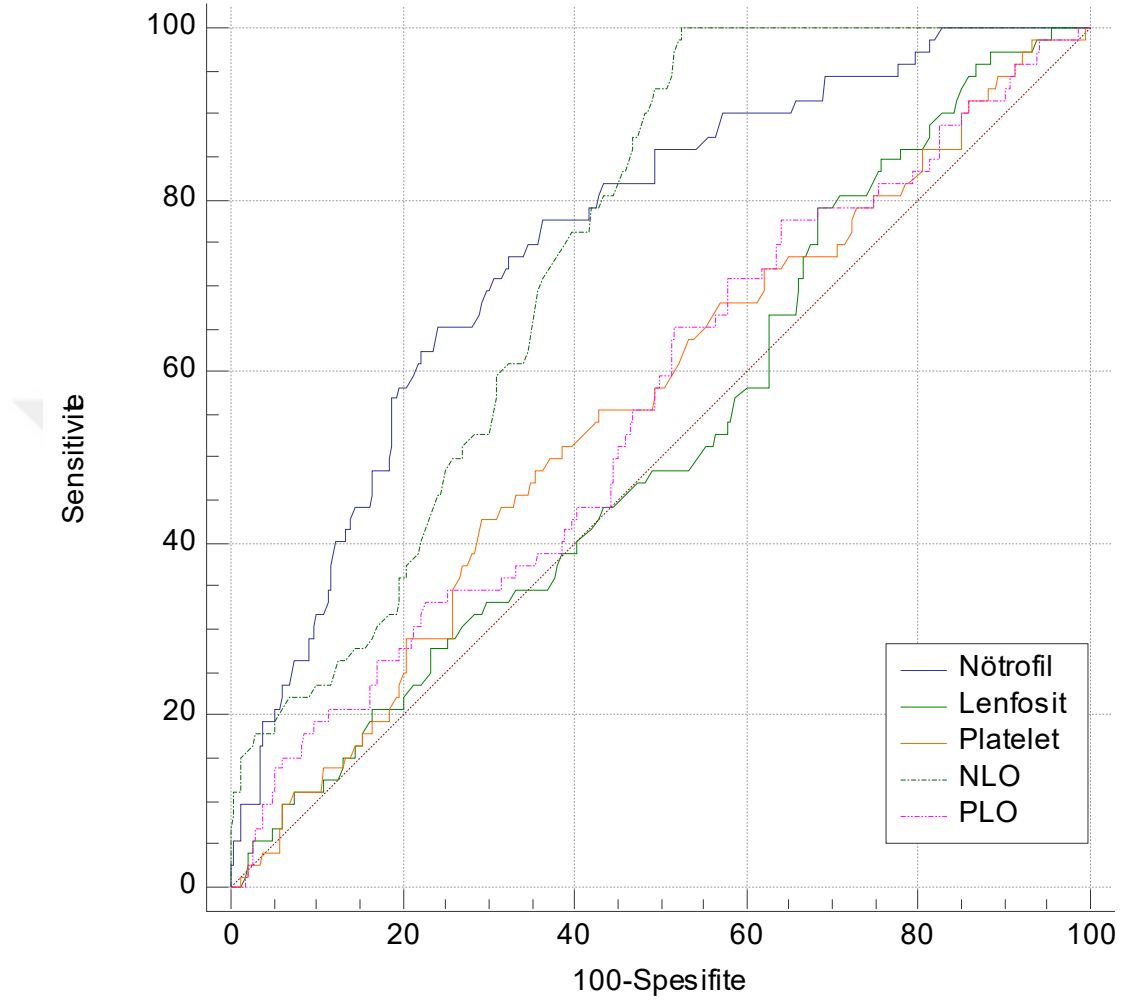
Kontrol grubu için NLR, PLR ve diğer laboratuvar belirteçlerinin belirleyiciliği ROC analizleri ile değerlendirildi. Nötrofil sayısı (AUC=0,755, $p<0,001$) ve NLR seviyesinin (AUC=0,740, $p<0,001$) kontrol grubu için belirleyici olduğu izlendi. Ancak PLR seviyesi kontrol grubunun tanımlanmasında belirleyici değildi (Tablo 17).

Tablo 17. NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin kontrol grubu için ROC analizleri

	AUC	%95 GA	p değeri
Nötrofil	0,755	0,702-0,802	$<0,001$
Lenfosit	0,524	0,466-0,582	0,524
Platelet	0,560	0,502-0,617	0,120
NLR	0,740	0,687-0,789	$<0,001$
PLR	0,561	0,503-0,618	0,117

NLR; nötrofil/lenfosit oranı, PLR; platelet/lenfosit oranı, AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı

Şekil 9’da NLR, PLR ve diğer belirteçlerin kontrol grubu için ROC eğrileri gösterildi.



Şekil 9. Kontrol grubu için NLR, PLR ve diğer belirteçlerin ROC grafiği

Nötrofil sayısının $3,96 \times 10^3/\mu\text{l}$ 'nın altında olması kontrol grubu için %77,7 sensitivite, %63,6 spesifiye sahipti. NLR seviyesinin 1,88'in altında olması ise kontrol grubu için %100 sensitivite, %47,3 spesifiye sahipti (Tablo 18).

Tablo 18. NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin kontrol grubu için tanısal performansları

	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Nötrofil	$\leq 3,96$	77,7	63,6	40,3	90,1
Lenfosit	$> 1,98$	79,1	31,5	26,8	82,8
Platelet	≤ 242	43,0	70,6	31,6	79,7
NLR	$\leq 1,88$	100,0	47,3	37,5	100,0
PLR	$\leq 132,8$	77,7	35,9	27,7	83,7

NLR; nötrofil/lenfosit oranı, PLR; platelet/lenfosit oranı, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer

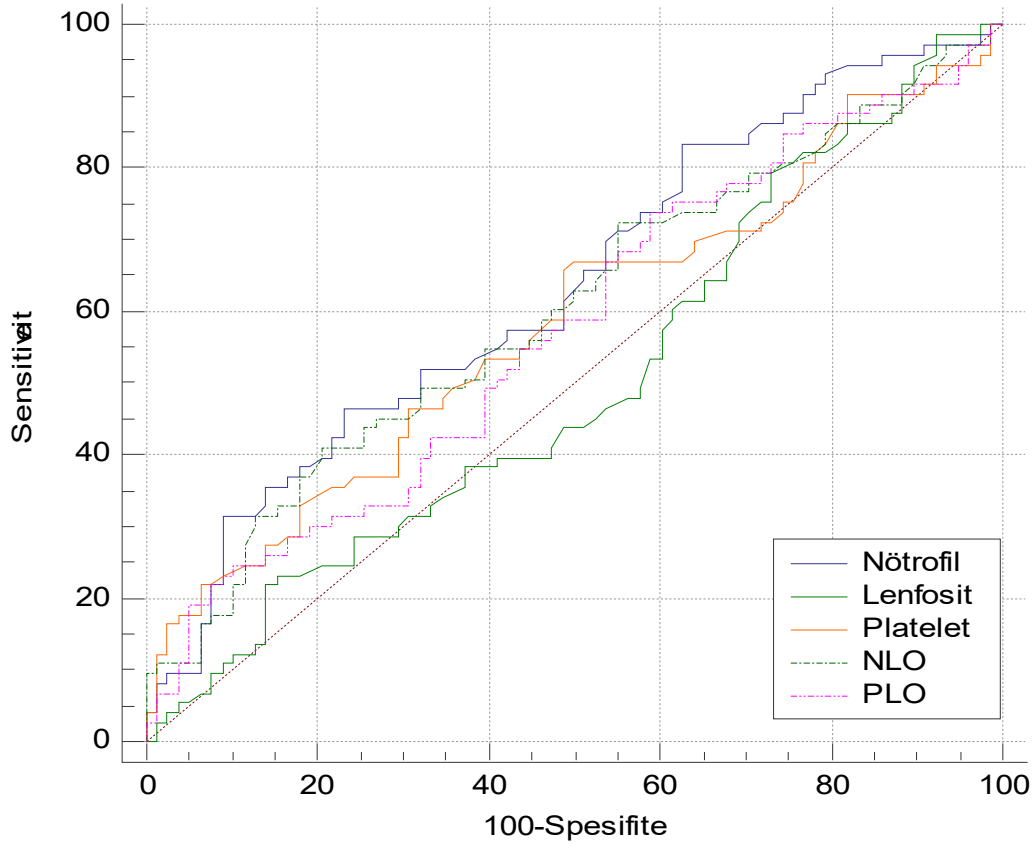
İnsülin kullanan hastaların kullanmayan diyabet hastalarından ayırımında NLR, PLR ve diğer laboratuvar belirteçlerinin belirleyiciliği ROC analizleriyle değerlendirildi. Analizlerde, NLR (AUC=0,60,2, p=0,028) ve nötrofil sayısının (AUC=0,634, p=0,003) insülin kullanan diyabet olgularında belirleyici olduğu izlendi. Ancak PLR seviyesi belirleyici değildi (Tablo 19).

Tablo 19. NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin insülin kullanan diyabet hastaların için ROC analizleri

	AUC	%95 GA	p değeri
Nötrofil	0,634	0,552-0,711	0,003
Lenfosit	0,502	0,419-0,584	0,969
Platelet	0,584	0,501-0,663	0,075
NLR	0,602	0,519-0,680	0,028
PLR	0,575	0,492-0,655	0,111

NLR; nötrofil/lenfosit oranı, PLR; platelet/lenfosit oranı, AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı

Şekil 10’da NLR, PLR ve diğer belirteçlerin insülin kullanan diyabet hastaları için ROC eğrileri gösterildi



Şekil 10. İnsülin kullanan hastaların kullanmayan diyabet hastalarından ayırımında NLR, PLR ve diğer değişkenlerin ROC eğrileri

NLR seviyesinin 2,22’nin üzerinde olması insülin kullanan olgular için %41,1 sensitivite, %79,4 spesifiteye sahipti. Nötrofil sayısının $4,92 \times 10^3/\mu\text{l}$ ’nin üzerinde olması ise %46,5 sensitivite, %76,9 spesifiteye sahipti (Tablo 20).

Tablo 20. NLR, PLR ve diğer laboratuvar parametrelerinin insülin kullanan diyabet hastaların için tanısal performansları

	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Nötrofil	>4,92	46,5	76,9	65,4	60,6
Lenfosit	$\leq 2,46$	47,9	42,3	43,8	46,5
Platelet	>254	67,1	50,0	55,7	61,9
NLR	>2,22	41,1	79,4	65,2	59,0
PLR	>94,58	73,9	41,0	54,0	62,7

NLR; nötrofil/lenfosit oranı, PLR; platelet/lenfosit oranı, PPD; pozitif prediktif değeri, NPD; negatif prediktif değeri

Korelasyon Analizleri:

NLR ve PLR seviyelerinin yaş, HbA1c, nötrofil, lenfosit ve platelet sayılarıyla ile olası korelasyonları analiz edildi. NLR seviyesinin yaş ($p=0,004$), HbA1c ($p<0,001$) ve nötrofil sayısı ($p<0,001$) ile pozitif yönde, lenfosit sayısı ($p<0,001$) ile negatif yönde korele olduğu izlendi. PLR ise platelet ($p<0,001$) ve NLR ($p<0,001$) ile pozitif yönde, lenfosit ile ($p<0,001$), negatif yönde koreleydi (Tablo 21).

Tablo 21. NLR ve PLR seviyelerinin demografik özellikler ve diğer laboratuvar sonuçlarıyla korelasyon analizleri

		Yaş	HbA1c	Nötrofil	Lenfosit	Platelet	NLR	PLR
Yaş	r	-	0,133	0,088	-0,099	-0,139	0,167	-0,019
	p değeri	-	0,021	0,129	0,087	0,016	0,004	0,748
HbA1c	r	-	-	0,355	0,054	0,042	0,251	-0,003
	p değeri	-	-	<0,001	0,356	0,469	<0,001	0,959
Nötrofil	r	-	-	-	0,223	0,147	0,593	-0,052
	p değeri	-	-	-	<0,001	0,011	<0,001	0,372
Lenfosit	r	-	-	-	-	0,142	-0,596	-0,625
	p değeri	-	-	-	-	0,014	<0,001	<0,001
Platelet	r	-	-	-	-	-	-0,017	0,618
	p değeri	-	-	-	-	-	0,767	<0,001
NLR	r	-	-	-	-	-	-	0,485
	p değeri	-	-	-	-	-	-	<0,001
PLR	r	-	-	-	-	-	-	-
	p değeri	-	-	-	-	-	-	-

NLR; nötrofil lenfosit oranı, PLR, platelet lenfosit oranı, r; korelasyon katsayısı

İnsülin kullanan hastalar arasında NLR ve PLR seviyelerinin demografik özellikler ve diğer laboratuvar sonuçlarıyla ilişkisi analiz edildi. NLR seviyesinin nötrofil sayısı ($p<0,001$) ile pozitif yönde, lenfosit sayısı ile negatif yönde ($p<0,001$) korele olduğu izlendi. PLR seviyesinin lenfosit sayısı ile negatif yönde ($p<0,001$), platelet sayısı ($p<0,001$) ve NLR ($p<0,001$) seviyesi ile pozitif yönde korele olduğu görüldü (Tablo 22).

Tablo 22. İnsülin kullanan diyabet hastalarında NLR ve PLR seviyelerinin demografik özellikler ve diğer laboratuvar sonuçlarıyla korelasyon analizleri

		Yaş	HbA1c	Nötrofil	Lenfosit	PLR	NLR	PLR
Yaş	r	-	-0,266	0,044	-0,109	-0,031	0,159	0,133
	p değeri	-	0,023	0,711	0,358	0,792	0,180	0,262
HbA1c	r	-	-	0,074	-0,143	0,113	0,148	0,174
	p değeri	-	-	0,534	0,229	0,339	0,213	0,141
Nötrofil	r	-	-	-	-0,097	0,103	0,646	0,139
	p değeri	-	-	-	0,412	0,386	<0,001	0,241
Lenfosit	r	-	-	-	-	0,090	-0,766	-0,596
	p değeri	-	-	-	-	0,449	<0,001	<0,001
Platelet	r	-	-	-	-	-	0,008	0,682
	p değeri	-	-	-	-	-	0,946	<0,001
NLR	r	-	-	-	-	-	-	0,573
	p değeri	-	-	-	-	-	-	<0,001
PLR	r	-	-	-	-	-	-	-
	p değeri	-	-	-	-	-	-	-

NLR; nötrofil lenfosit oranı, PLR, platelet lenfosit oranı, r; korelasyon katsayısı

İnsülin kullanmayan diyabet hastaları arasında NLR ve PLR seviyelerinin demografik özellikler ve diğer laboratuvar sonuçlarıyla ilişkisi analiz edildi. NLR seviyesinin nötrofil sayısı ($p<0,001$) ile pozitif yönde, lenfosit sayısı ile negatif yönde ($p<0,001$) korele olduğu izlendi. PLR seviyesinin lenfosit sayısı ile negatif yönde ($p<0,001$), platelet sayısı ($p<0,001$) ve NLR ($p<0,001$) seviyesi ile pozitif yönde korele olduğu görüldü (Tablo 23).

Tablo 23. İnsülin kullanmayan diyabet hastalarında NLR ve PLR seviyelerinin demografik özellikler ve diğer laboratuvar sonuçlarıyla korelasyon analizleri

		Yaş	HbA1c	Nötrofil	Lenfosit	Platelet	NLR	PLR
Yaş	r	-	-0,254	0,075	-0,154	-0,197	0,190	-0,009
	p değeri	-	0,025	0,514	0,179	0,084	0,095	0,938
HbA1c	r	-	-	-0,154	0,115	-0,013	-0,206	-0,092
	p değeri	-	-	0,178	0,318	0,912	0,071	0,421
Nötrofil	r	-	-	-	0,225	0,220	0,493	-0,055
	p değeri	-	-	-	0,047	0,053	<0,001	0,632
Lenfosit	r	-	-	-	-	0,340	-0,682	-0,596
	p değeri	-	-	-	-	0,002	<0,001	<0,001
Platelet	r	-	-	-	-	-	-0,149	0,480
	p değeri	-	-	-	-	-	0,194	<0,001
NLR	r	-	-	-	-	-	-	0,520
	p değeri	-	-	-	-	-	-	<0,001
PLR	r	-	-	-	-	-	-	-
	p değeri	-	-	-	-	-	-	-

NLR; nötrofil lenfosit oranı, PLR, platelet lenfosit oranı, r; korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Diyabet morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğu sürekli tıbbi bakım ihtiyacı olan ve sık görülen kronik bir hastalıktır (12,120).

Diyabet patogeneğinde ve komplikasyonların gelişiminde kronik inflamasyonun temel rol oynadığı bilinmektedir (10). İnflamasyon ve insülin direnci ilişkisi son yıllarda yapılmış çalışmalarda sıkça vurgulanmış, Tip 2 diyabet ve obezitenin patogeneğinde inflamatuvar cevabın aktifleşmesinin rol oynadığı, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin pankreastaki β hücrelerinin ölümüne ve sonucunda kronik hiperglisemiye neden olduğu belirtilmiştir (107,121).

Aynı zamanda insülin etkisiyle insanlarda TNF- α , IL-6, MCP-1 ve C reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar sitokin düzeylerinin büyük ölçüde azaldığı ve bu şekilde insülinin anti-inflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmalar da Tip 2 diyabetin inflamatuvar bir zemininin olduğunu desteklemektedir (109,111).

NLR ve PLR son yıllarda kanser ve kardiyovasküler hastalıklarda daha çok olmak üzere yeni tanımlanan subklinik inflamasyon göstergeleridir (118,122). Yalnızca tam kan sayımı ile elde edilebilen ve tespiti diyabette arttığı kanıtlanmış diğer inflamatuvar belirteçlerin ölçümünden çok daha uygun maliyetli, kolay ve pratiktir (123,124). Kan örneğinin saklanma koşulları, dehidratasyon, fiziksel egzersiz ve katekolamin salınımı nötrofil, lenfosit düzeylerinde değişikliklere neden olabilir (125). NLR ve PLR değerleri bir oran olduğu için bu gibi durumlarda diğer kan parametrelerine göre daha stabildir.

Çalışmamıza Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran 35 yaş ve üzeri 300 katılımcı dahil edildi. Katılımcılar HbA1c değerlerine göre 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda 72 katılımcı, prediyabet grubunda 77 hasta, HbA1c %6,5 ila %8,5 arasında olan 70 hasta (DM1 Grubu), %8,5'in üzerinde olan 81 hasta (DM2 grubu) mevcuttu.

Çalışmada hastalara ait yaş, cinsiyet, ek hastalık, diyabet kontrolünde kullandıkları ilaçlar ve kan parametrelerinden nötrofil, lenfosit, platelet, HbA1c değerleri kaydedildi. Nötrofil lenfosit oranı ve Platelet lenfosit oranı aynı kan

sayımında sırasıyla nötrofil sayısının lenfosit sayısına ve platelet sayısının lenfosit sayısına oranlanmasıyla elde edildi.

Çalışmamıza katılan hastaların nötrofil, NLR ve PLR seviyeleri kontrol, prediyabet, DM1 ve DM2 grupları için analiz edildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmiştir. NLR düzeyinin yaş, HbA1c ve nötrofil sayısı ile PLR düzeyinin ise platelet sayısı ve NLR ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür.

Sefil ve ark.'nın (129) yapmış oldukları çalışmada diyabet hastaları HbA1c değerine göre 7 ve altında olanlar ile 7'nin üzerinde olanlar şeklinde gruplandırılmış ve hastaların glikoz regülasyonlarına göre NLR değerleri kıyaslanmıştır. HbA1c değeri 7'nin üzerinde olan diyabet grubunda nötrofil seviyelerinde anlamlı bir yükselik, lenfosit sayılarında ise anlamlı bir düşüklük bulunmuştur. Çalışmada HbA1c ile NLR arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür.

Duman ve ark.'nın (130) 2017 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada NLR düzeyleri Tip 2 DM hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. NLR'nin yaş, HbA1c, açlık kan şekeri ile korele olduğu gösterilmiştir.

Lou ve ark.'nın (124) çalışması Tip2 DM tanısı olan 410 kişi ve 130 sağlıklı katılımcıdan oluşmuş ve diyabet tanısı olan hastalar HOMA-IR(Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance) değerlerine göre 2 ve altında ile 2'nin üzerinde olanlar şeklinde 2 gruba ayrılmıştır. Tip 2 DM grubunun NLR düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). HOMA-IR >2.0 olan grubun NLR değeri ise HOMA-IR ≤ 2.0 olan gruptan özellikle daha büyük bulunmuştur. NLR düzeyi ile HOMA-IR değeri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. İnsülin direnci riski için NLR, TG ve HbA1c değerlerinin belirleyici olduğu lojistik regresyon analizi ile gösterilmiştir.

NLR; birçok inflamatuvar mediatör aracılığıyla nonspesifik inflamasyonun bir belirteci olarak salgılanan nötrofil ve bağışıklık sistemindeki düzenleyici yolağın belirteci olan lenfositlerin bağımsız kombinasyonundan meydana gelir (126). Diyabette proinflamatuvar seviyenin yükselmesi ile nötrofil aktivasyonu ve nötrofil proteaz salınımında artış olur ve NLR düzeyleri yükselir (127).Yapılan bir çalışmada sağlıklı gönüllüler ve Tip 1 DM hastaları arasında hiperglisemik ani artış esnasında WBC seviyeleri değerlendirilmiş ancak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bununla

birlikte hipergliseminin bir sonucu olarak her iki grupta lenfosit seviyelerinin azaldığı görülmüştür (128).

Çalışmamızda diyabet hasta gruplarında nötrofil seviyelerinin kontrol ve prediyabet gruplarından yüksek olduğu bulundu. Lenfosit sayıları ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Glisemik kontrolün bozulmasıyla nötrofil ve NLR düzeyinde görülen yükselme diyabetin kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkisini göstermektedir. Çalışmamızın bu sonucu mevcut diğer çalışmalar ile uyumludur.

Shiny ve ark.'nın (131) çalışmasında katılımcılar normal glukoz toleransı olan, bozulmuş glukoz toleransı olan ve Tip 2 DM grubu şeklinde 3 gruba ayrılmış ve NLR değerleri karşılaştırılmıştır. Diyabeti olan grubun NLR değeri BGT'si olan gruptan o da normal glukoz toleransı olan gruptan daha yüksek bulunmuştur. NLR değeri ile APG,HOMA-IR ve HbA1c değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Mertoğlu ve ark.'nın (10) çalışmasında NLR,PLR ve MPV değerlerinin prediyabet ve diyabet hastaları için güvenilir belirteçler olup olmadığı değerlendirilmiştir. Katılımcılar kontrol grubu, BGT'si olan grup, OGTT ile yeni tanı almış diyabet grubu ve komplikasyonları olmayan diyabet grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında NLR ve PLR için anlamlı farklılık bulunmuştur. NLR değerleri prediyabet ve diyabet gruplarında kontrol grubuna göre yüksektir. PLR değerleri ise prediyabetik ve yeni tanı diyabet grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur ancak komplikasyonları olmayan diyabet grubunda artmıştır.MPV için ise gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

2018 yılında yapılan bir çalışmada ise katılımcılar kontrol grubu, prediyabet ve diyabet grupları olmak üzere toplam 3 gruba ayrılmıştır. Retrospektif olarak planlanan çalışmada HbA1c değeri ile NLR, PLR,CRP ve sedimantasyon arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.HbA1c ile NLR, PLR ve sedimantasyon arasında bir ilişki saptanamazken, CRP ile HbA1c değerleri arasında ilişki bulunmuştur. Mevcut çalışmada NLR ve PLR değerlerinin diyabette rutin klinik kullanıma girebilmesi için kapsamlı ve daha geniş kitle ile yapılacak araştırmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (132).

Demirtaş ve ark.'nın (133) 307 diyabet ve 187 kontrol grubu hastasıyla yapmış oldukları prospektif çalışmada hematolojik indeksler ile HbA1c ve diyabetin

mikrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. PLR ve NLR'nin içerisinde bulunduğu bazı hematolojik parametreler diyabet ve kontrol grubu için anlamlı derecede farklı bulunurken, diyabetik nefropatide PLR ve NLR düzeylerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Lojistik regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede WBC,PDW ve PLR düzeylerinin diyabetin bağımsız belirleyicisi olduğu WBC,MPV,NLR ve PLR düzeylerinin ise diyabetik hastalarda bozulmuş glukoz regülasyonunun bağımsız belirleyicisi olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda NLR düzeyleri için kontrol-prediyaetik, kontrol-DM1 grubu ve kontrol-DM2 grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Prediabet grubundaki NLR seviyesinin yüksek bulunması diyabet oluşum sürecindeki inflamasyon patogenezini destekler niteliktedir. Diğer gruplar kendi aralarında incelendiğinde anlamlı farklılığın olmadığı görülmüştür. NLR değeri ile HbA1c değeri arasında pozitif korelasyon olmakla beraber prediabet ve diyabet grupları ile diyabet gruplarının kendi arasında NLR için farklılık bulunmaması inflamatuvar süreçlerin ortak bir zeminde başladığını ancak büyük farklılıklar göstermeden ilerlediğini düşündürmektedir.

Gruplar arasında PLR düzeyleri karşılaştırıldığında prediabet grubunun PLR değeri kontrol ve HbA1c:6,5-8,5 arasında olan DM1 grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PLR düzeyinde görülen bu artış prediabet grubu için belirleyicidir. Diyabet ve PLR ile yapılan çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızın grupları arasında PLR değeri için bulduğumuz sonuçların mevcut bazı çalışmalar ile uyumlu olmadığını görmekteyiz. Diyabette PLR düzeyleri için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda NLR, PLR ve diğer laboratuvar belirteçlerinin diyabet tanısı ($HbA1c \geq 6,5$) için önemi ROC analizleriyle değerlendirildiğinde NLR değerinin diyabet hastalığı için belirleyici olduğu görülmüştür. Güncel çalışmalarda sıklıkla kronik subklinik inflamasyonu göstermek için kullanılan NLR'nin, diyabette yükselmesi ve belirleyici olduğunun gösterilmesi diyabetin patogenezinde kronik inflamasyonun rol oynadığını bilimsel olarak desteklemektedir.

Prediabet grubu için yapılan ROC analizinde NLR ve PLR değerlerinin her ikisinin de belirleyici olduğu görülmüştür. Bu durum hastalarda diyabet tanısı almadan

önce kronik inflamatuvar olayların başladığını ve koruma programlarıyla müdahale edilirse glisemik kontrolün normal seviyelere çekilerek inflamasyonun düzeltilebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda diyabet hastalarından herhangi bir insülin çeşidi kullanan hastalar (N=73) insülin kullanan, insülin çeşitlerinden hiçbirini kullanmayan olgular ise insülin kullanmayan (N=78) olgular şeklinde sınıflandırıldı. Demografik veriler açısından aralarında farklılığın bulunmadığı gruplardan insülin kullananların NLR düzeyi kullanmayan gruptan yüksek bulunmuştur. NLR seviyeleri insülin kullanan hastalar için ROC analizi ile değerlendirildiğinde bu gruptaki hastalar için belirleyici olduğu görülmüştür.

Diyabetin patogenizinde bulunan inflamasyon durumunda uygulanan medikal tedavi seçeneklerine göre değişimler olup olmadığı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz katılımcıların %71,3'ünü kadınlar, %28,7 'sini erkekler oluşturmaktaydı. Katılımcıların yaş ortalaması $61,4 \pm 11,1$ olarak bulundu. Çalışmamıza dahil olan diyabet grubu hastaları arasında insülin kullananların oranı ise %51,7'ydi.

Çalışmamız grupları arasında cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde kontrol grubunun %75'i, prediyabet grubunun %81,8'i, DM1 grubunun %64,3'ü, DM2 grubunun %64,2'sinin kadın olduğu görülmüştür. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından farklılık bulunmuştur. İkili analiz ile değerlendirildiğinde, prediyabet grubunda kadın cinsiyet oranının DM1 ve DM2 grubundan daha fazla olduğu görülmüştür. Bununla birlikte bütün gruplarda kadınların sayısı erkeklere oranla daha yüksektir.

Toplumun genelini yansıtacak ve uluslararası standartlara göre 12 yıl arayla planmış olan TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmalarında da diyabet hastaları içerisinde kadın hasta oranı erkeklere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. ($p < 0,0001$ ve $p = 0,008$) Prediyabet vakalarının %30,8 oranında olduğu TURDEP-II'de bu gruptaki kadınların sayısı da erkeklere kıyasla daha yüksektir ($p < 0,001$).

Bu durum ülkemizde orta ve ileri yaş kadınlarda erkeklere kıyasla obezite yaygınlığının daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca geleneksel ve kültürel

tutumlara bağılı olarak kadınların daha az fiziksel aktivitelerinin olması obezite ve diyabetin fazla görülmesini açıklayabilir (134,135).

Çalışmamıza dahil edilen grupların yaş ortalamaları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmiştir. DM 2 grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan , DM1 grubunun yaş ortalaması kontrol ve prediyabet grubundan anlamlı olarak daha yüksektir.

Durmuş ve ark.'nın (136) çalışmasında Tip2 DM(+) hasta grubu ve Tip2 DM(-) grup arasında yaş için anlamlı farklılık olmamakla beraber Tip2 DM(+) hasta grubunun yaş ortalaması $60,16 \pm 10,87$ bulunmuş olup Tip 2 DM(-) grubuna göre daha yüksektir.

Duman ve ark.'nın (130) 110 katılımcıdan oluşan çalışmasında Tip 2 DM'li hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada Tip 2 diyabet hastalarında diyabetin kontrolünü zorlaştıran faktörler incelenmiş ve yaş arttıkça hastaların negatif tutumlarının arttığı tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (137).

Bununla birlikte bir başka çalışmada diyabet hastalarına Sağlık İnanç Modeli Ölçeği uygulanmış ve hastalarda ölçeğin alt boyutlarından biri olan ciddiye algısı ile yaşın pozitif yönde anlamlı bir ilişkisinin olduğu görülmüştür ($p = 0,03$) (138).

Tip 2 DM daha çok otuz yaş ve sonrasında görülmektedir. Ancak obezite ve fiziksel inaktivite artışıyla birlikte son yıllarda çocukluk veya adolesan çağlarında da sık görülmeye başlanmıştır (31).Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği vücut ağırlığı ne olursa olsun her bireyin 35 yaşından başlayarak,üç yılda bir taranmasını önermiştir. Ek risk faktörleri varlığında ve $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olması halinde daha erken yaşlarda ve daha sık aralıklarla tarama yapılmalıdır (14). Daha erken teşhis edilebilmekle birlikte diyabet hala orta ileri yaş hastalığıdır. Genç yaş grubunda tanı almış hastalar ise özel olarak ele alınmalı, hastalık ve tedaviye uyum için sağlık eğitimi verilmelidir. Bu sayede diyabet ile geçirilen sürenin kısılacağını ve hastalığın prognozunun kötüleşmesinin önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gruplar arasında ek hastalık sıklığı değerlendirildiğinde kontrol grubunda %70,8, prediyabet grubunda %77,9, DM1 grubunda %92,9, DM2 grubunda %85,2 oranında komorbiditenin olduğu görülmüştür. Ek hastalık sıklığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmiştir ($p=0,005$). İkili analiz yapıldığında, DM1 grubunun ek hastalık oranının kontrol ($p=0,001$) ve prediyabet ($p=0,011$) grubundan, DM2 grubunun ek hastalık oranının ise kontrol grubundan ($p=0,031$) daha fazla olduğu bulunmuştur.

Komorbitide açısından bakıldığında; diyabetli bireylerin %71,8'inde diyabete eşlik eden bir ek hastalık mevcuttur. Bu hastalıklardan ilk üçü sırasıyla, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığıdır (139).

Hipertansiyon diyabet hastalarında sıklıkla görülen, makro ve mikrovasküler komplikasyon gelişimi için ciddi bir risk faktörüdür (12). Hipertansiyon diyabetli hastalarda olmayanlara göre 2-3 kat daha fazla bulunmaktadır. 'The Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMED) Çalışması' verileri ülkemizde tip 1 diyabet hastalarında hipertansiyon sıklığını %25,8, tip 2 diyabetlilerde ise %67,5 olduğunu göstermiştir. (139).

'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans (TURDEP-II) Çalışması'nda bilinen diyabet tanısı bulunan kadınların %67,8'inde hipertansiyon mevcuttur. Bu oran diyabeti olmayan kadınlara göre 3,2 kat daha yüksektir. Yine diyabetli erkeklerde %57,7 oranındaki hipertansiyon varlığı diyabeti olmayanlara göre 2,6 kat daha yüksek bulunmuştur (140).

Oğuz ve ark.'nın (141) 2008 yılında yaptığı çalışmada diyabetli hastalarda hipertansiyon sıklığı %88,3 olarak saptanmıştır.

Eren ve ark.'nın (142) herhangi bir sebeple yatarak tedavi gören Tip 2 diyabet hastaları ile yapmış oldukları çalışmada hipertansiyon sıklığı %52,6 bulunmuştur. Bu hastaların da yaklaşık olarak üçte birinde kan basınçları kontrol altında değildir.

Çalışmamızda HT sıklığı tüm katılımcılar için %66,7' bulunmuştur. Bu oran DM 1 grubunda %82,9 ve DM 2 grubunda %69,1'dir. DM1 grubunda HT sıklığı kontrol ($p<0,001$) ve prediyabet ($p=0,009$) grubundan, DM2 grubunda ise kontrol

grubundan ($p=0,025$) daha fazlaydı. Çalışmamız da hipertansiyonun sıklıkla diyabete eşlik eden bir komorbidite olduğunu destekler niteliktedir.

DM'de yalnızca karbonhidrat metabolizmasında değil lipid ve protein metabolizmalarında da bozukluk görülmektedir. Metabolik sendromu olan ve tip 2 diyabetli hastalarda aterojenik dislipidemi karakteristik lipid bozukluğudur. Bu aterojenik lipid profili, diyabetin tanı almasından seneler önce başlar ve glisemik kontrolün kötü olması lipid profilinin giderek daha da bozulmasına sebep olur., Aterojenik lipid profilinin kontrol altına alınması glisemik kontrolün sağlanması ile mümkün olabilir. Glisemik kontrol sağlandığı halde aterojenik lipid profilinin devam ettiği pek çok diyabet vakası için lipid düşürücü tedavi endikasyonu vardır (14,143). Diyabet hastalarının %70 ila 97'sinde bir ya da daha fazla lipid bozukluğu bildirilmektedir (144).

Meenu ve ark.'nın (145) çalışmasında, HbA1c total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol değerleri ile pozitif korelasyon, HDL kolesterol değerleri ile ise ters korelasyon göstermiştir.

Dutt ile Panchani ve ark.'nın (146) çalışmasında da benzer şekilde iyi glisemik kontrolü olan grubun total kolesterol, trigliserid, LDL ve VLDL kolesterol değerleri kötü glisemik kontrolü olan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda her iki diyabetik hasta grubunun kontrol ve prediyabet gruplarıyla ayrı ayrı analizi yapıldığında her ikisinde de hiperlipidemi sıklığının kontrol ve prediyabet grubundan fazla olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Bu durum diyabet hastalarında diyabeti olmayanlara kıyasla hiperlipidemi görülme olasılığının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Kardiyovasküler hastalık (KVH) diyabetik bireylerin morbidite ve mortalite nedenlerinden en önemlisidir. Tip 2 diyabetli hastalarda, özellikle koroner arter hastalığı riski, diyabeti olmayanlara göre 2-4 kat daha yüksektir (12).

ADVANCE çalışmasında araştırmacılar yoğun tedavi verilerek glisemik kontrolün hedef HbA1c % 6,5 seviyelerinde tutulmasının hastalarda kardiyovasküler mortalitede anlamlı olmasa da %12 oranında bir azalma sağladığını bulmuşlardır (147).

Çalışmamızda gruplar arasında KAH sıklığı açısından farklılık görülmedi. Bu durum hastaların dış merkezlerde kardiyoloji takibinde olup sistemimizde kaydının olmamasından kaynaklı olabileceği gibi diyabetin KAH açısından doğrudan risk faktörü olduğunun bilinmemesi ve tarama amaçlı başvurunun düşük düzeyde olmasından kaynaklı da olabilir.

Çalışmamızın kısıtlaması tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olmasıdır. Bu sebeple sonuçları tüm evrene genellenemez. Prospektif bir çalışma ile NLR ve PLR'nin glisemik kontrol düzeyi ile ilişkisi daha iyi değerlendirilecektir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamız gruplarını oluşturan 35 yaş ve üzeri 300 katılımcının %71,3'ü kadın,%28,7'si erkekti. Yaş ortalamaları ise $61,4 \pm 11,1$ 'di.
- Çalışmamız kontrol grubu, prediyabet grubu (HbA1c:5,7-6,4),DM1 grubu (HbA1c:6,5-8,5) ve DM2 grubu (HbA1c>8,5) olmak üzere 4 gruptan oluşmaktaydı.
- Gruplar arasında yaş ($p<0,001$),cinsiyet dağılımı ($p=0,040$) ve ek hastalık oranı ($p=0,050$) açısından farklılık bulundu.
- Çalışmada hipertansiyon ($p=0,001$) sıklığı için farklılık görüldü.DM1 grubunda kontrol ($p<0,001$) ve prediyabet (0,009) DM2 grubunda ise kontrol grubuna ($p=0,025$) göre daha fazla hipertansiyon görülmekteydi.
- Çalışmada hiperlipidemi ($p<0,001$) sıklığı da gruplar arasında farklılık gösterdi. DM1 ve DM2 gruplarında hiperlipidemi ayrı ayrı kontrol ($p<0,001$) grubu ve prediyabet ($p<0,001$) grubundan daha fazla görülmekteydi.
- Gruplar arasında nötrofil, lenfosit, platelet, NLR ve PLR seviyeleri analiz edildi ve nötrofil sayısı ($p<0,001$), NLR değeri ($p<0,001$) ve PLR değeri ($p=0,004$) için gruplar arasında farklılık görüldü.
- Çalışmamızda kontrol grubunun NLR değerleri prediyabet ($p<0,001$), DM1 ($p<0,001$) ve DM2 ($p<0,001$) gruplarından düşük bulundu.
- PLR değerlerinin ise prediyabet grubunda kontrol ($p=0,015$) ve DM1 ($p=0,007$) gruplarından daha yüksek olduğu görüldü.
- Çalışmamızda NLR, PLR ve diğer laboratuvar belirteçlerinin diyabet, prediyabet tanıları için önemi ROC analizi ile değerlendirildi. Diyabet tanısı için nötrofil seviyeleri ve NLR değerinin belirleyici olduğu görüldü. Prediyabet tanısı için ise nötrofil seviyeleri, NLR ve PLR değerleri belirleyiciydi.

- Çalışmamızda NLR seviyelerinin yaş,HbA1c,nötrofil sayısı ile pozitif yönde korele olduğu görüldü. PLR seviyeleri ise NLR değeri ve platelet sayısı ile pozitif korelasyon gösterdi.
- Çalışmamızda diyabet hastalarından insülin kullanan ve kullanmayanlar arasında yapılan analizde demografik açıdan anlamlı farklılık görülmedi. Gruplar arasında NLR, PLR ve diğer laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında insülin kullananların NLR değeri($p=0,013$), nötrofil sayısı ($p=0,002$) ve platelet sayısı ($p=0,029$) insülin kullanmayanlara göre yüksek bulundu.
- NLR değeri ve nötrofil seviyelerinin insülin kullanan hastalarda belirleyici olduğu ROC analizi ile görüldü.

Çalışmamız sonuçları diyabetin patogenezinde kronik inflamasyon bulunduğunu ve subklinik inflamasyon belirteçleri olan NLR ve PLR'nin prediyabet ve diyabet için belirleyici olabileceğini göstermektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Vakfı TD. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. Journal of Engineering Research. 2023.
2. Diabetes Facets & Figures | International Diabetes Federation [Internet]. Available from: <https://idf.org/about-diabetes/facts-figures/>
3. Kumar V, Abbas A, JC A. Robbins basic pathology.
4. Garcia C, Feve B, Ferré P, Halimi S, Baizri H, Bordier L, et al. Diabetes and inflammation : Fundamental aspects and clinical implications. Diabetes Metab [Internet]. 2010;36(5):327–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2010.07.001>
5. Low-Grade Chronic Inflammation in the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease (RISC) Population Associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. 2009;32(7).
6. Wan H, Wang Y, Fang S, Chen Y, Zhang W, Xia F, et al. Associations between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Diabetic Complications in Adults with Diabetes: A Cross-Sectional Study. J Diabetes Res. 2020;2020.
7. Disease L. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Inflammatory Markers in Patients With Welders '. 2020;62(9):523–6.
8. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. 2013;391–6.
9. Press D. Association of neutrophil / lymphocyte ratio with obstructive coronary artery disease and coronary artery calcium score detected by multislice computed tomography in type 2 diabetes mellitus patients. 2015;1023–31.
10. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2017;11:S127–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.021>
11. Article O, Hussain M, Zafar M, Babar M, Akhtar L, Hussain MS. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR): A well assessment tool of glycemic control in Type-2 diabetic patients. 2017;33(6):1366–70.
12. TEMD. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı,Tedavi ve İzlem Kılavuzu [Internet]. 2020. 15–27 p. Available from: <http://www.temd.org.tr>
13. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. 2016;95–104.

14. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2022 [Internet]. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2022. 24–46 p. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf
15. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753–86.
16. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svennson J, Maniam J, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022;183:109083. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109083>
17. ersoy özyardımcı canan, imamoğlu şazi, tuncel ercan, ertürk erdinç, ersoy alparslan, gül öz özen, et al. Diabetes Mellitusun Tanı Tedavi ve İzlemi -Uludağ Üniversitesi. 2022. 1–251 p.
18. Gümüş E, Satman I, Yetkin İ, Hatun Ş, Çakır B. Türkiye Diyabet Programı 1. Türkiye Diyabet Programı. 2020;9.
19. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(January):S11–24.
20. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl):S13–27.
21. Ates I, Arikan MF, Erdogan K, Kaplan M, Yuksel M, Topcuoglu C, et al. Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus. *Endocr Regul*. 2017;51(1):1–7.
22. Of D, Mellitus D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(SUPPL.1):81–90.
23. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S13–28.
24. Karuranga, Rocha Fernandes H. Eighth edition 2017 [Internet]. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. 2017. 1–150 p. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>
25. Stumvoll M, Goldstein BJ, Haeften TW van. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365:1333–46.
26. Christensen AA, Gannon M. La célula beta en la diabetes tipo 2. *Curr Diab Rep*. 2019;19(9).
27. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4(MAR):1–13.
28. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its

- complications. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018;14(2):88–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
29. Diabetes DOF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(SUPPL.1):67–74.
 30. Goyal A, Gupta Y, Singla R, Kalra S, Tandon N. American Diabetes Association “Standards of Medical Care—2020 for Gestational Diabetes Mellitus”: A Critical Appraisal. *Diabetes Ther* [Internet]. 2020;11(8):1639–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00865-3>
 31. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2013;59(9):1310–21.
 32. Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, Khan KS, Hitman GA, Thangaratinam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia* [Internet]. 2016;59(7):1403–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-3927-2>
 33. Stein, Paul D., Fowler, Sarah E. G. The new england journal of medicine. *N Engl J Med*. 2006;355:11–20.
 34. Uygur MM, Yavuz DG. Diyabet Tanısı ve Sınıflandırılması. 2018;(October 2017).
 35. Paffenbarger RSJ, Kampert JB, Lee IM, Hyde RT, Leung RW, Wing AL, et al. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at MONASH UNIVERSITY LIBRARY on May 1, 2014. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;314(7):605–13.
 36. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. *Diabet Med*. 2013;30(2):170–8.
 37. Taslipinar A, Corakci A, Kaya A, Uysal AR. TURKDIAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 [Internet]. 2017. 14–105 p. Available from: http://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Diyabet_tani_ve_tedavi_kitabi.pdf
 38. Crowther CA, Hague WM, Middleton PF, Baghurst PA, McPhee AJ, Tran TS, et al. The IDEAL study: investigation of dietary advice and lifestyle for women with borderline gestational diabetes: a randomised controlled trial - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12.
 39. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: Detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*. 2000;17(1):26–32.
 40. Nalan A, Kayihan P, Fakültesi RSUÜT, 2008 undefined. Gestasyonel diyabetes mellitus prevalansı ve ilişkili risk etmenleri. *DergiparkOrgTr* [Internet]. 2008;34(3):93–6. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/uutfd/issue/35273/391416>

41. TÜRKDİAB. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2019. 1–192 p.
42. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. Gestation diabetes mellitus, diabetes care. 2004;27:88–90.
43. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020 [Internet]. 2014. 90 p. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/programlar/Turkiye-Diyabet-Programi.pdf>
44. DİNÇÇAĞ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi N, Hastalıkları Anabilim Dalı İ, ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı E, Yazılma Adresi İ. D E R L E M E Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum Up to Date on Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus. Hast Derg. 2011;18:181–223.
45. Diabetes DOF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011;34(SUPPL.1).
46. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(3):475–87.
47. Metin Arslan. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. In: Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma İç Hastalıkları 2Baskı. Güneş Kita. Ankara; 2003. p. 2279–2291.
48. Tran TTT, Pease A, Wood AJ, Zajac JD, Mårtensson J, Bellomo R, et al. Review of evidence for adult diabetic ketoacidosis management protocols. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8(JUN):1–13.
49. Devalia B. Adherence to protocol during the acute management of diabetic ketoacidosis: Would specialist involvement lead to better outcomes? Int J Clin Pract. 2010;64(11):1580–2.
50. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises. Med Clin North Am. 2017;101(3):587–606.
51. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335–43.
52. Jenkins D, Close CF, Krentz AJ, Nattrass M, Wright AD. Euglycaemic diabetic ketoacidosis: does it exist? Acta Diabetol. 1993;30(4):251–3.
53. Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. Am J Emerg Med [Internet]. 2021;44:157–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.015>
54. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2016;12(4):222–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.15>
55. Mertens M, Dauben L, Roden M, Müssig K. Acute metabolic complications in diabetes. Dtsch

Medizinische Wochenschrift. 2021;146(4):266–78.

56. Care D, Suppl SS. 6. Glycemic Targets : Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. 2022;45(January):83–96.
57. Paluchamy T. Hypoglycemia: Essential Clinical Guidelines. Blood Glucose Levels. 2020;1:1–19.
58. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. Vol. 137, Circulation. 2018. 67–492 p.
59. Glovac D, Fan W, Wong ND. S11886-019-1107-Y.Pdf. Curr Cardiol Rep [Internet]. 2019;21(21):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1107-y>
60. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255–323.
61. Phipps MS, Jastreboff AM, Furie K, Kernan WN. The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes. Curr Diab Rep. 2012;12(3):314–23.
62. Ünal Elif, Onur Akan, Serap Üçler. Diyabet ve Nörolojik Hastalıklar. Okmeydanı Tıp Derg. 2015;31:45–51.
63. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 45, Stroke. 2014. 2160–2236 p.
64. The WIS, Peripheral IOF, In AD. Epidemiology and Impact of Peripheral Arterial Disease in People with Diabetes. Diabetes [Internet]. 2003;26(12):3333–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633825>
65. Schainfeld RM. Management of peripheral arterial disease and intermittent claudication. J Am Board Fam Pract. 2001;14(6):443–50.
66. Chan C, Pearce WH, Schneider JR, Celic L, Taylor LM, Vonesh E, et al. Associations With the Ankle Brachial Index and Leg Symptoms. Jama. 2004;292(4):453–61.
67. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes: The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. Diabetes Care. 1999;22(7):1029–35.
68. Hiatt WR. Preventing atherothrombotic events in peripheral arterial disease: The use of antiplatelet therapy. J Intern Med. 2002;251(3):193–206.
69. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral Arterial Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients. Diabetes Care. 2001;24(8):1433–7.

70. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):921–9.
71. Kelimeler A, Complications M, Mellitus D. *Diabetes Mell*. 2017;7(2):117–9.
72. Fung THM, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WMK. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2022;22(2):112–6.
73. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–64.
74. IJsselmuiden CB, Faden RR. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org on January 31, 2011. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. 1992;326.
75. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677–82.
76. Care D, Suppl SS. 12. Foot Care : Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(January):185–94.
77. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(January):S158–90.
78. To SUPPLEMENT. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5):S1–127.
79. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. *Hacettepe Tıp Derg* [Internet]. 2004;19(2):113–21. Available from: http://www.tip.hacettepe.edu.tr/actamedica/2004/sayi_1/baslik3.pdf
80. İmamoğlu PŞ, Canan P, Ersoy Ö, Tanı DM, İzlemi T. Editörler : Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları.:1–251.
81. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(DEC):1–7.
82. Doley J, Clark K, Roper S. Academy of Nutrition and Dietetics: Revised 2019 Standards of Professional Performance for Registered Dietitian Nutritionists (Competent, Proficient, and Expert) in Clinical Nutrition Management. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2019;119(9):1545-1560.e32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.05.013>
83. Education DS management. 4. Foundations of care: Education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. *Diabetes Care*. 2015;38(January):S20–30.

84. Riddell MC, Sigal RJ. Physical activity, exercise and diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37(6):359–60.
85. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(January):S97–110.
86. Care D, Suppl SS. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(January):S125–43.
87. Lamoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev*. 2021;42(1):77–96.
88. Elbere I, Kalnina I, Silamikelis I, Konrade I, Zaharenko L, Sekace K, et al. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLoS One*. 2018;13(9):1–17.
89. Wróbel MP, Marek B, Kajdaniuk D, Rokicka D, Szyborska-Kajane A, Strojek K. Metformina - nowy sary lek. *Endokrynol Pol*. 2017;68(4):482–96.
90. Defronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* [Internet]. 2016;65(2):20–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.014>
91. Soiza RL, Donaldson AIC, Myint PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Ther Adv Vaccines*. 2018;9(6):259–61.
92. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–701.
93. Aronoff S, Mathisen AL, Rosenblatt S, Schneider RL. Improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(11):1605–11.
94. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2000;22(12):1395–409.
95. Çubuk G, İnce S. Kocatepe Veteriner Dergisi. *Kocatepe Vet Derg*. 2015;8(1):95–102.
96. Salvo F, Moore N, Arnaud M, Robinson P, Raschi E, De Ponti F, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:1–9.
97. Neumiller JJ. Efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in type 2 diabetes. *Clin Diabetes*. 2014;32(4):170–7.

98. Yusri AZ dan D. 濟無 No Title No Title No Title. Vol. 7, Jurnal Ilmu Pendidikan. 2020. 809–820 p.
99. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696–705.
100. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364–79.
101. Schneider CA. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes und Stoffwechsel*. 2003;12(5):266–8.
102. Turan E, Kulaksızoğlu M. Tip 2 diyabet tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Okmeydanı Tıp Derg*. 2015;31:86–94.
103. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *Zeitschrift für Gefassmedizin*. 2016;13(1):17–8.
104. Dinççağ PN. İnsülin tedavisi. 2005;70:10–2.
105. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Butt D. Association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* [Internet]. 1997;40:1286–92. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs001250050822.pdf>
106. Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5(9):3757–78.
107. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141–50.
108. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129–39.
109. Massaro M, Scoditti E, Pellegrino M, Carluccio MA, Calabriso N, Wabitsch M, et al. Therapeutic potential of the dual peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) α/γ agonist aleglitazar in attenuating TNF- α -mediated inflammation and insulin resistance in human adipocytes [Internet]. Vol. 107, *Pharmacological Research*. Elsevier Ltd; 2016. 125–136 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.027>
110. Özbayer C, Yağci E, Kurt H. Obezite, Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Arasındaki Bağlantı: İnflamasyon. *J Med Clin* [Internet]. 2018;1(2):27–36. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/atk/issue/39731/469981>
111. Dandona P, Ghanim H, Bandyopadhyay A, Korzeniewski K, Sia CL, Dhindsa S, et al. Insulin suppresses endotoxin-induced oxidative, nitrosative, and inflammatory stress in humans. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2416–23.

112. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) were Useful Markers in Assessment of Inflammatory Response and Disease Activity in SLE patients. 2015;7595(September).
113. Templeton AJ, Mcnamara MG, Šeruga B, Vera-badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2014;106(6).
114. Yıldız M. Nötrofil/ Lenfosit Oranının COVID-19'da Mortaliteyi Belirlemedeki Rolü. J İzmir Chest Hosp. 2022;36(1):7–13.
115. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention.:0–3.
116. Peng B, Wang Y han, Liu Y mei, Ma L xue. Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer : a systemic review and meta-analysis. 2015;8(3):3098–106.
117. Vazzana N, Ranalli P, Cuccurullo C, Davì G. Diabetes mellitus and thrombosis. Thromb Res [Internet]. 2012;129(3):371–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.11.052>
118. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis. 2012;34(3):326–34.
119. ÖZTEKİN Ü, CANIKLIOĞLU M, SARI S, SELMİ V, GÜREL A, CANIKLIOĞLU A, et al. NÖTROFİL Lenfosit Ve Platelet Lenfosit Oranları Azoospermi Ve Anormal Sperm Parametreleri İçin Prediktif Marker Olarak Kullanılabilir Mi? Bozok Tıp Derg. 2019;9(3):102–7.
120. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2013;34(39):3035–87.
121. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006;116(7):1793–801.
122. Han YC, Yang TH, Kim D Il, Jin HY, Chung SR, Seo JS, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Korean Circ J. 2013;43(2):93–9.
123. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Thurner EM, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, et al. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. Br J Cancer. 2014;110(10):2524–30.

124. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord*. 2015;15(1):4–9.
125. Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: A cross-sectional study. *Vasc Endovascular Surg*. 2011;45(3):227–31.
126. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013;111(5):636–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.012>
127. Buyukkaya E, Karakaş MF, Karakaş E, Akçay AB, Tanboga IH, Kurt M, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb*. 2014;20(2):159–63.
128. Biro K, Feher G, Vekasi J, Kenyeres P, Toth K, Koltai K. Hemorheological parameters in diabetic patients: Role of glucose lowering therapies. *Metabolites*. 2021;11(12).
129. Sefil F, Ulutas KT, Dokuyucu R, Sumbul AT, Yengil E, Yagiz AE, et al. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2014;42(2):581–8.
130. Duman TT, Aktas G, Atak BM, Kocak MZ, Erkus E, Savli H. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. *Afr Health Sci*. 2019;19(1):1602–6.
131. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: An indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(8):524–30.
132. Markers S. HbA1c De ğ erlerinin İ nflamatuar Belirteçleri ile İ li ş kisi Relation of HbA1c Levels with Inflammatory. 2018;16(2):83–90.
133. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A, et al. Association of hematological indicies with diabetes, Impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11420–7.
134. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551–6.
135. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169–80.
136. Durmuş esra, aypak cenk görpelioglu süleyman. Tip 2 Diyabet Hastalarında Kronik İnflamasyon

- Belirteci Olarak Lökosit Sayımı Leukocyte. 2008;1(1):2503.
137. YILMAZ KARABULUTLU E, ÜREN Y. Tip 2 Diyabet Hastalarında Diyabet Kontrolünü Zorlaştıran Faktörlerin İncelenmesi. Sağlık Bilim ve Meslekleri Derg. 2018;5(3):376–86.
138. İLİŞKİ İA. THE RELATIONSHIP BETV / EEN HEALTH BELIEFS AND SOME OF THESOCIO-DEMOGRAPHIC. 2014;30(3):32–46.
139. TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon ÇG. Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2022. 1–208 p.
140. Satman I, Grubu TIÇ. TÜRKİYE DİYABET, HİPERTANSİYON, OBEZİTE VE ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLAR PREVALANS ÇALIŞMASI (TURDEP-II) SONUÇLAR. İstanbul Tıp Fakültesi Geleneksel İç Hast Günleri İnteraktif Güncelleştirme 2011 11-13 Mart 2011, Klassis Resort Hotel Silivri – İstanbul, Toplantı Kitabı s 25-28 TÜRKİYE. 2011;4(3):410–9.
141. Oguz A, Gedik O, Hatemi H, Yilmaz T, Kamel N, Yilmaz C. Glycemic Control of Turkish Adult Diabetic Patients. Turk Jem. 2008;12(2):50–4.
142. Eren MA, Karaaslan H, Mamış MS, Gökay AC, Özkutlu M, Sabuncu T. Üçüncü Basamak Bir Hastanede Yatan Tip 2 Diyabetli Hastalarda Hipertansiyon Sıklığı v e Etkileyen Faktörler The Prevalence of Hypertension and Influencing Factors in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes in A Tertiary Care Center Materyal ve Meto d. 19(3):466–70.
143. Özkan Y, Çolak R, Koca S, Dağ S. Diyabet ve Hiperlipidemi: Tedavide Ne Kadar Başarılıyız. Fenerbahçe Üniveritesi Sağ Bil Derg. 2008;22(2):97–100.
144. Of M, By L, Nutrition M, For R, Of T. Dyslipidemia Management in Adults LIPOPROTEINS BY MEDICAL NUTRITION THERAPY AND PHYSICAL TREATMENT OF LOWERING IN DIABETIC. Diabetes Care. 2004;27(November 1997).
145. Meenu J, Jayendrasinh JM, Neeta M. Correlation Between HbA 1 c Values And Lipid Profile In Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Basic Appl Physiol [Internet]. 2013;2(1):47–50. Available from: http://ijbap.weebly.com/uploads/1/3/1/4/13145127/9final_ijbap_2013_-_copy.pdf
146. Dutt NJ, Panchani MJ, Dhanger VK, Dangde VA. Original Article A Study on Correlation between HbA1C and Serum Lipid Profile among Type 2 Diabetes Mellitus.:86–8.
147. Heller SR. A summary of the ADVANCE Trial. Diabetes Care. 2009;32 Suppl 2:1–5.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Zeynep EKİNCİ
Doğum Tarihi ve Yeri :
Medeni Durumu : Evli
Adres :
E-posta :
Yabancı Diller : İngilizce

II. Eğitimi

2017 – Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi

III. Mesleki Deneyim

- Tokat Devlet Hastanesi (2017 –2019)
- Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi (Temmuz 2019 – Halen)

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL KARARI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Bilimsel Çalışmalar Etik Kurulu

Sayı : 2024-BÇEK/ 48
Konu: Etik Kurul Kararı

24.04.2024

ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ **BİLİMSEL ÇALIŞMALAR ETİK KURULU**

“Diyabetik hastalarda glisemik kontrol düzeyi ile nötrofil lenfosit ve platelet lenfosit oranı ilişkisi” adlı bilimsel çalışma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.