



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**DİYABETİK NEFROPATİLİ TİP-2 DİYABETES MELLİTUS TANILI
HASTALARIN KDIGO-2012 KRONİK BÖBREK HASTALIğI EVRESİNE GÖRE
TİROİD FONKSİYONLARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Fehim DOğRU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

İ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**DİYABETİK NEFROPATİLİ TİP-2 DİYABETES MELLİTUS TANILI
HASTALARIN KDIGO-2012 KRONİK BÖBREK HASTALIğI EVRESİNE GÖRE
TİROİD FONKSİYONLARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Fehim DOğRU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresi içerisinde bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bizlere yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan, klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum aynı zamanda tez danışmanım olan değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN'e,

İyi bir klinisyen ve iyi bir hekim olmam için bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ ve İdari ve Eğitim sorumlumuz Sayın Doç. Dr. Kadir KAYATAŞ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca yaptığım rotasyonlarda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, Prof. Dr. Gülizar ŞAHİN'e, Prof. Dr. Serpil EROL'a, Doç. Dr. Seniha ŞENBAYRAK'a, Doç. Dr. Fatih GÜZELBULUT'a, Doç. Dr. Mutlu NİYAZOĞLU'na Uzm. Dr. Hasan DERMENCİ'ye, Uzm. Dr. Fatih SARITAŞ'a, Uzm. Dr. Nebi Serkan DEMİRCİ'ye,

Tezimin hazırlanması sürecinde yardımlarını esirgemeyen değerli meslektaşım Uzm. Dr. Süleyman BAŞ'a.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, Uzm. Dr. Sibel TEMİZ'e, Uzm. Dr. Miray YAMAN'a, Uzm. Dr. Osman BEDİR'e, Uzm. Dr. Halil ŞAHİN'e,

Haydarpaşa Numune EAH'de birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Uzm. Dr. Bünyamin GÜNEY, Dr. Mustafa SAYAR, Dr. Mehmet ERDOĞAN, Dr. Ali İhsan OLUK, Dr. Gözde SARIHAN, Uzm. Dr. Pınar Zehra DAVARCI olmak üzere tüm dahiliye asistan arkadaşlarıma,

Haydarpaşa Numune EAH’de birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşirelerimize,

Haydarpaşa Numune EAH’de birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum servis sekreterlerimiz Hatica CANPOLAT’a, Sultan ÖZCAN’a, Zölbiye YÜCE’ye ve tüm personellerimize,

Bana hayatımın her döneminde destek olan, sevgi ve fedakarlıklarını asla esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını hissettiğim canım annem Cedide DOĞRU’ya, canım babam Ersin DOĞRU’ya, abim Faruk DOĞRU’ya, kardeşim Ahmet Oğuzhan DOĞRU’ya,

Her konuda desteğini ve sabrını esirgemeyen, her zaman yanımda olup; uzman olmamda büyük pay sahibi olan eşim Rabia DOĞRU’ya ve varlığı ile bana mutluluk ve güç veren oğlum Ahmed Yusuf DOĞRU ‘ya,

Sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	49
SONUÇ.....	61
KAYNAKLAR.....	62
ÖZGEÇMİŞ.....	72

KISALTMALAR

Tip2DM	:Tip 2 Diyabetes Mellitus
IDF	:Uluslararası Diyabet Federasyonu
DM	:DiyabetesMeliltus
DN	:Diyabetik Nefropati
SDBY	:Son dönem böbrek yetmezliği
Tip1DM	:Tip 1 Diyabetes Mellitus
NTI	:non-thyroid illness
KDİGO	:Kidney Disease Improving Global Outcomes
TURDEP	:Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans
NDDG	:National Diabetes Data Group
ADA	:American Diabetes Association
TEMD	:Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
BKİ	:Beden Kitle İndeksi
GDM	:Gestasyonel Diyabetes Mellitus
KB	:Kan basıncı
PKOS	:Polikistik over sendromu
BAG	:Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	:Bozulmuş Glukoz Toleransı
YRG	:HbA1c'ye göre yüksek risk grubunda bireyler
HbA1c	:Hemoglobin A1c
APG	:Açlık Plazma Glukozu
OGTT	:Oral Glukoz Tolerans Testi
OAD	:Oral Antidiyabetik İlaçlar
AGİ	:Alfa glukozidaz inhibitörleri

SGLT2-i	:Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri
GLP-1A	:Glukagona benzer peptid-1 agonistleri
DPP4-i	:Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri
NPH	:Nötral protamin Hagedom
Reg	:Regüler
NPA	:Nötral protamin aspart
Asp	:Aspart
NPL	:Nötral protamin lispro
Lis	:Lispro
Deg	:Degludec
GFH	:Glomerül filtrasyon hızı
eGFR	:Estimated Glomerular Filtration Rate
MDRD	:Modification of Diet in Renal Disease
RAAS	:Renin-Anjiotensin Aldesteron Sistemi
GBM	:Glomerüler bazal membran
PKC	:Protein Kinaz C
AAO	:Albümin atılım oranı
sT3	:Serbest T3
sT4	:Serbest T4

TABLO LİSTESİ

Tablo-1	:Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması
Tablo-2	:Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri
Tablo-3	:Prediyabet Tanı Kriterleri
Tablo-4	:Oral antidiyabetik ve insülinomimetik ilaçlar
Tablo-5	:İnsülin tipleri ve etki profilleri
Tablo-6	:Diyabetik Nefropati tanı kriterleri
Tablo-7	:Diyabetik Nefropati etiyopatogenezinde etkili olduğu düşünülen mekanizmalar
Tablo-8	:DM’de renal patoloji sınıflaması
Tablo-9	:KBH Tanı Kriterleri
Tablo-10	:Kronik böbrek hastalığında GFH’ye göre evreler
Tablo-11	:Kronik böbrek hastalığında albüminüri kategorileri
Tablo-12	:Tip2DM hastaları ile kontrol grubunun demografik özellikleri
Tablo-13	:Tip2DM hastalarının biyokimyasal parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması
Tablo-14	:Tip2DM hastaların cinsiyete göre demografik özellik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması
Tablo-15	:Tip2 DM hastaların genel ve cinsiyete göre albüminüri yüzdeleri
Tablo-16	:Tip2 DM hastaların eGFR düzeylerinin cinsiyete göre yüzdeleri
Tablo-17	:Tip2DM tanılı erkek hastalar ile erkek kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

- Tablo-18** :Tip2DM tanılı kadın hastalar ile kadın kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo-19** :Tip2DM hastaların TSH ile parametrelerin korelasyon analizi
- Tablo-20** :Tip2DM hastaların sT3 ile parametrelerin korelasyon analizi
- Tablo-21** :Tip2DM hastaların sT4 ile parametrelerin korelasyon analizi
- Tablo-22** :Tip2DM hastaların sT3/sT4 ile parametrelerin korelasyon analizi
- Tablo-23** :Tip2DM hastaları ile kontrol grubunun TSH düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo-24** :Tip2DM hastaları ile kontrol grubunun sT3 düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo-25** :Tip2DM hastaları ile kontrol grubunun sT4 düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo-27** :KBH G1 evresindeki hastaların albüminüri evrelerine göre tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi
- Tablo-28** :KBH G2 evresindeki hastaların albüminüri evrelerine göre tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi
- Tablo-29** :Tip2DM hastaların albümiüri evrelerine göre TSH karşılaştırılması
- Tablo-30** :Tip2DM hastaların albümiüri evrelerine göre sT3 karşılaştırılması
- Tablo-31** :Tip2DM hastaların albümiüri evrelerine göre sT4 karşılaştırılması
- Tablo-32** :Tip2DM hastaların albümiüri evrelerine göre sT3/sT4 karşılaştırılması
- Tablo-33** :Tip2DM hastaların $eGFR \geq 60$ mL/dk/1,73m² ile $eGFR < 60$ mL/dk/1,73m² olan grupların demografik ve TFT değerlerinin karşılaştırılması

- Tablo-34** :Tip2DM hastaların $eGFR \geq 30$ mL/dk/1,73m² ile $eGFR < 30$ mL/dk/1,73m² olan grupların demografik ve TFT değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo-35** : $eGFR \geq 60$ mL/dk/1,73m² olan hastaların albüminüri evrelerine göre yaş karşılaştırılması
- Tablo-36** : $eGFR \geq 60$ mL/dk/1,73m² olan hastaların albüminüri evrelerine göre TSH karşılaştırılması
- Tablo-37** : $eGFR \geq 60$ mL/dk/1,73m² olan hastaların albüminüri evrelerine göre sT3 karşılaştırılması
- Tablo-38** : $eGFR \geq 60$ mL/dk/1,73m² olan hastaların albüminüri evrelerine göre sT4 karşılaştırılması
- Tablo-39** : $eGFR \geq 60$ mL/dk/1,73m² olan hastaların albüminüri evrelerine göre sT4 karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: DN, artan sayıda hastanın son dönem böbrek yetmezliği geliştirmesinden dolayı önemli bir mikrovasküler komplikasyondur. DN diyabetli hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. DM tanılı hastalarda %60-70 mortalite, morbidite nedeni KVO olup, DN varlığı artmış kardiyovasküler riski gösterir. DN erken dönem tanı ve tedavi ile önlenabilir ve yavaşlatılabilir. Biz bu çalışmamızda ötiroid Tip2DM tanılı hastalarda mikroalbuminüri, proteinüri ve GFH ile tiroid fonksiyon testlerinin ilişkisini değerlendirerek; tiroid fonksiyon testlerinin DN tanısında ek bir biyobelirteç olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan çalışmamıza 01.01.2015-01.07.2019 tarihleri arasında, SBÜ Haydarpaşa Numune SUAM'a bağlı İç Hastalıkları, Nefroloji ve Endokrinoloji poliklinik ve servislerine başvuran, hastane otomasyon sisteminde verilerine ulaşılabilen Tip2DM tanılı 247 hasta alındı. Kontrol grubu olarak 82 sağlıklı kişi seçildi. Hastalar KDİGO-2012 KBH evrelemesi baz alınarak, GFH ve albuminüri düzeylerine göre G1, G2, G3, G4, G5 ve A1, A2, A3 olarak gruplandırıldı. Çalışmaya 18-75 yaş arasında ve en az 5 yıldır Tip2DM tanısı olup sekonder diyabet düşünülmeyen, DN dışında böbrek hastalığı olmayan, gebe olmayan, enfeksiyonu, inflamatuvar hastalığı olmayanlar ile tiroid metabolizmasını etkileyen ilaç kullanmayanlar dahil edildi. Veri analizi ve istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $58,37 \pm 10,42$ yıldır. Hastaların % 56,3'ü (n=139) kadın, % 43,7'si (n=108) erkektir. Tip2DM tanılı hastaların TSH ortalaması $1,69 \pm 1,07$ uIU/ml, sT3 ortalaması $2,47 \pm 0,51$ pg/ml, sT4 ortalaması $1 \pm 0,14$ ng/dl, sT3/sT4 oranı $2,50 \pm 0,56$, BUN ortalaması $22,42 \pm 22,13$ mg/dl, kreatinin ortalaması $1,77 \pm 1,74$ mg/dl, eGFR ortalaması $62,68 \pm 33,11$ mL/dk/1,73m², AAO ortalaması $971,43 \pm 1676,09$ mg/g kreatinin saptandı. sT3 ve

sT3/sT4 oranı ile yaş, BUN, kreatinin, AAO arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. sT3 ile eGFR arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: DN erken tanı ile önlenabilir ve yavaşlatılabilir bir komplikasyondur. Ülkemizde 5 yılı aşkın Tip2DM tanılı hastalarda DN sıklığı yüksek görünmektedir. Bu nedenle hastalar ilk tanı anından itibaren böbrek fonksiyonları açısından yıllık tarama programına alınmalıdır. DN’de KBH evresi ilerledikçe sT3 ve sT3/sT4 oranları istatistiksel olarak anlamlı düşüyordu. Bu nedenle Tip2DM hastalarda düşük sT3 ve sT3/sT4 oranları, hem DN erken tanınması, hem de artmış kardiyovasküler hastalığı gösteren bir biyomarker olabilir. Bu konuda daha geniş kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik nefropati, serbest T3, serbest T3/serbest T4 oranı, Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip2DM)

ABSTRACT

Purpose: Diabetic Nephropathy (DN) is a significant microvascular complication of Diabetes Mellitus due to an increasing number of patients developing end-stage renal failure. DN is an important cause of mortality and morbidity in patients with diabetes. %60-70 of the causes of mortality/morbidity in patients with diabetes is cardiovascular disease (CVD); and presence of DN shows an increased cardiovascular risk. DN may be prevented and slowed down by early diagnosis and treatment. In this study, we evaluated the relationship between microalbuminuria, proteinuria, GFR and thyroid function tests in euthyroid Type2DM patients. With this evaluation, we investigated whether thyroid function tests is an additional biomarker in the diagnosis of DN.

Materials and Methods: 247 patients with Type2DM who were admitted to the Internal Medicine, Nephrology and Endocrinology outpatient clinics and wards of SBU Haydarpaşa Numune SUAM between 01.01.2015-01.07.2019 were included in our retrospective study. 82 healthy subjects were selected as the control group. The patients were grouped as G1,G2,G3,G4,G5 and A1,A2,A3 according to GFR and albuminuria levels based on KDIGO 2012 –CKD staging. The study included patients aged between 18-75 years who had been diagnosed with Type2DM for at least 5 years and had not been diagnosed with secondary diabetes, had no renal disease other than DN, was not pregnant, had no infection or inflammatory disease and did not use drugs affecting thyroid metabolism. IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) was used as the application for data and statistical analysis.

Results: The mean age of patients was $58,37 \pm 10,42$ years. % 56,3 (n=139) of patients were female and % 43,7 (n=108) were male. The mean TSH level of Type2DM patients was $1,69 \pm 1,07$ uIU/ml, mean sT3 level was $2,47 \pm 0,51$ pg/ml, mean fT4 level was $1 \pm 0,14$ ng/dl, mean of fT3/fT4 ratio was $2,50 \pm 0,56$, mean BUN

level was $22,42 \pm 22,13$ mg/dl, mean Creatinine level was $1,77 \pm 1,74$ mg/dl, mean eGFR was $62,68 \pm 33,11$ mL/dk/1,73m², mean Albumin Excretion Rate (AER) was $971,43 \pm 1676,09$ mg/g creatinine. Statistically significant negative correlation was found between fT3 and fT3/fT4 ratio and age, BUN, creatinine, AER. Statistically significant positive correlation was found between fT3 and eGFR.

Conclusion: DN is a complication that can be prevented and slowed down by early diagnosis. In our country, the frequency of DN appears to be high in patients with Type2DM diagnosed more than 5 years. Therefore, patients should be included in yearly screening program in terms of renal function from the first diagnosis. As the CKD stage progressed in DN, fT3 and fT3/fT4 ratio decreased statistically significant. Therefore, low fT3 and fT3/fT4 ratios in Type2DM patients may be a biomarker showing both early recognition of DN and increased cardiovascular disease. Further controlled studies are needed.

Keywords: Diabetic nephropathy (DN), free T3 (fT3), free T3/ free T4 ratio (fT3/fT4 ratio) ,Type 2 Diabetes Mellitus (Type2DM)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip2DM insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve hepatik glukoz üretiminde artışı kapsayan üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir(1).

Diyabet, tüm dünyada endişe verici bir oranda artmakta olan büyük bir halk sağlığı sorunudur. 2017 IDF tahminlerine göre 20-79 yaş arası yetişkinlerin yaklaşık 425 milyonunda diyabet varken, 2045 yılına kadar diyabetli yetişkin sayısının 629 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir(2).

DM, yüksek morbidite ve mortalitenin görüldüğü kronik bir hastalıktır. Diyabetli hastalarda genellikle makrovasküler ve mikrovasküler hastalıkları içeren farklı kronik vasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir(3). Bu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında ise glisemik kontrolün yetersiz olması önemli bir faktördür(4).

DN, artan sayıda hastanın SDBY geliştirmesinden dolayı önemli bir mikrovasküler komplikasyondur. Tanım olarak DN, diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albümin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albümin atılımıdır. DN'nin yaşam boyu riskinin Tip1DM ve Tip2DM için kabaca eşdeğer olduğu düşünülmektedir. Ancak Tip2DM prevalansının daha yüksek olması nedeniyle DN hastalarının çoğu (%50-60) Tip2DM tanılıdır(5).Tip1DM hastalarının %30-40'ında tanıdan ortalama 20 yıl sonra nefropati, klinik nefropati geliştikten sonraki 10 yıl içinde ise böbrek yetmezliği gelişir. Tip2DM hastalarında DN prevelansı tanı sırasında %5-10, diyabetin 20. yılında ise %25-60 olarak gösterilmiştir(6).

DN, diyabetin geç bir bulgusu gibi görünmekle beraber, DN'den önce fizyolojik, patolojik ve klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple DNP'nin erken teşhisine bağlı olarak alınacak tedbirler SDBY'e gidişi yavaşlatabilir ve azaltabilir. DN diyabetli hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. DN'de proteinüri, mortalite ve morbiditeyi belirleyici faktördür(5).

Tiroid dışı hastalıklarda tiroid hastalığı olmaksızın meydana gelen tiroid hormon değışikliklerine hasta ötiroid sendromu ya da non-thyroid illness adı verilir(7,8,9).

Ötiroid hasta sendromuna yol açabilecek tiroid dışı kronik hastalıklara birçok durum örnek olabilir psikiyatrik hastalıklar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, kontrolsüz ve komplikasyonlu diyabet bu durumlardan bazılarıdır(10).

Diyabetes Mellitus ve tiroid hastalıkları en sık rastlanan iki endokrin hastalıktır. Diyabet mellitus ve tiroid bozuklukları arasındaki ilişki çalışmalarda gösterilmiş(11).

Normal popülasyona göre diyabetik hastalarda tiroid bozuklukları sık görölmektedir. Normal erişkin popülasyonda tiroid bozuklukları sıklığı %6,6 iken, diyabetik hastalarda tiroid bozukluğu sıklığı ise %13,4 olarak saptanmış(12,13).

Tiroid hormonlarının diyabetik nefropati üzerine etkisini gösteren çalışmalar olmakadır. Tiroid hormonları böbrek hemodinamiği, böbrek gelişimi, su ve sodyum dengesi ile glomerüler filtrasyonu üzerine etkileri vardır(14).

Biz de çalışmamızda bilinen tiroid hastalığı olmayan diyabetik nefropatili Tıp2DM tanılı hastalarda KDİGO-2012 KBH evrelerine göre tiroid fonksiyon testlerinin değeriendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım-Tarihçe

Diyabetes Mellitus, insülin sekresyonunda, insülinin etkisinde veya her ikisindeki defektler sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında oluşan bozukluklar ile seyreden heterojen bir grup metabolizma bozukluğudur(15,16). Hastalığın ortak sonucu olan kan şekeri yüksekliği (hiperglisemi), zaman içinde diyabetin kronik komplikasyonları olarak kabul gören retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi mikrovasküler düzeydeki bozukluklardan kaynaklanan sorunlara yol açar. DM, koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonların da daha erken ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine neden olur.

Diyabetin tarihçesi eski çağlara kadar uzanmaktadır. Milattan önce 1500 yıllarında Mısır uygurlağına ait papirüslerde diyabetten söz edilmektedir. Milattan 150 yıl önce Kapadokyalı Areateus hastalık için ilk defa ‘diabetes’ ismini kullanmıştır(17). 18. yüzyılda William Cullen “Diabetes” kelimesinin yanına, tatlı veya ballı, anlamına gelen “Mellitus”u ekledi. 1815’de Chevreul idrardaki bu şekerin “glikoz” olduğunu açıkladı. 19. yüzyılda Claude-Bernard glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. 1869’da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımladı. 1889’da Oskar Minkowski deneyleri ile diabetes mellitustan sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtladı. 1921 yılında Banting ve Best insulini keşfettiler. 1955’de diyabet tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar kullanıma girdi (tolbutamid). 1973’de Danimarka’da Nova ve Leo firmaları saflaştırılmış ve antikor oluşturmayan insulün tiplerini geliştirdiler. Günümüzde “Recombinant DNA” teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmeye başlanmıştır(17,18).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ülkemizde ve tüm dünyada DM'li hasta sayısının beklenenden daha hızlı artış gösterdiği ve IDF verilerine göre 2045 yılında DM'li hasta sayısının tüm dünyada 629 milyona ulaşacağı öngörülmektedir(2).

Tip1DM: Diyabetli çocuk ve ergenlerin sayısı her yıl artmaktadır. Avrupa kıtasındaki diyabetli çocuk ve ergenlerin nerdeyse tamamı tip-1 diabete sahiptir, ancak diğer Avrupa kıtası dışındaki diğer popülasyonlarda Tip2DM tanılı çocuk ve ergenler arasında daha yaygındır. Her yıl 15 yaş altındaki 96 000'den fazla çocuğa ve ergene tip 1 diabetes tanısı konulmakta olup yaş aralığı 20 yaşına geldiğinde ise sayının 132 600'den fazla olduğu tahmin edilmektedir. Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerin sayısında bölgesel ve ulusal farklılık vardır. 20 yaş altında tip 1 diyabetli en fazla çocuk ve ergen Avrupa, Kuzay Amerika ve Karayip bölgelerinde bulunmaktadır(2). Tip1DM insidansının en düşük olduğu bölgeler ise Çin, Venezuela, Peru ve Tayland'da insidansı düşüktür(19).

Tip2DM: Tüm dünyada yaklaşık olarak 11 yetiştikenden biri diyabet tanılı iken, diyabet tanısı konulan vakaların %90 ı ise Tip2DM'dir(20). 2017 yılında yaklaşık 20 -79 yaş arası yetiştiklerin 425 milyonunda diyabet varken, 2045 yılına kadar bu sayı 629 milyona çıkacak. Hastalar genelde orta ve ileri yaşlarda olup en fazla hasta sayısı 40 ile 59 yaşları arasındadır(2). Obezitenin artışı ve azalan fiziksel aktivite sonucu Tip2DM görülme yaşı giderek daha da düşmektedir(21).

Ülkemizde Diyabet: Ülkemizde DM prevalansını hesaplamaya yönelik 1998 yılında TURDEP ve 2010 yılında TURDEP 2 çalışmaları yapılmış olup, TURDEP 2 çalışmasına göre Türk erişkin toplumunda DM sıklığı % 13,7 olarak bulunmuştur(22). 2017 yılında IDF tarafından yayınlanan verilerine göre ise Türkiye'deki diyabet sıklığı %12,8 bildirilmiştir(2).

2.1.3. Sınıflandırma

DM tanısı ve sınıflamasında ilk kriterler NDDG ve WHO tarafından 1979 yılında konulmuş olup insülin bağımlı diabetes mellitus (Insulin Dependent

Diabetes Mellitus: IDDM, Tip 1 DM) ve insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus: NIDDM, Tip 2 DM) olarak ayırt edilmiştir(23,24). Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association [ADA]), 1997 yılında yeni sınıflama kriterlerini çıkarmış olup 2004 ve 2008 yıllarında bu sınıflamayı gözden geçirmiştir(25)(Tablo-1).

Tablo-1: Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 Diyabetes Mellitus * İmmün Aracılı * İdiyopatik
II. Tip 2 Diyabetes Mellitus
III. Gestasyonel Diyabetes Mellitus
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri * β hücresi fonksiyonu genetik defektleri * İnsülin etkisindeki genetik defektler * Pankreasın ekzokrin hastalıkları * Endokrinopatiler * İlaç ve kimyasalların indüklediği * Enfeksiyonlar * İmmün-aracılı diyabetin nadir formları * Bazen diyabetle birlikte görülen genetik sendromlar

2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip2DM, günümüzde sıklığı giderek artan ve tüm diyabetik hasta popülasyonunun % 90'ından fazlasını oluşturan bir hastalıktır(26). İnsülin direnci ile başlayan hastalık süreci, pankreas β hücrelerinin bu dirence karşı fazla insülin salgılaması sonucu insülin salgılama kapasitesinin yetersiz kalması ve hipergliseminin görülmesi ile devam eder(27). Sıklıkla orta ve ileri yaşlarda görülen Tip2DM'nin günümüzde giderek genç popülasyondaki görülme insidansı artmaktadır(28). Tip2DM, obezite ile yakın ilişkilidir; hastaların % 85'i fazla kilolu ya da obezdir(29). Obezite, ailede diyabet öyküsü olması, ileri yaş ve gestasyonel diyabet öyküsü olması Tip2DM riskini artırır.

Tip2DM hastalarında genetik olarak güçlü bir yatkınlık mevcuttur. Çok sayıda gende bulunan anormallik ve polimorfizm insülin direnci, obezite ve β hücre insülin salgılamasında anormalliğe yol açar(30). Anne ve babanın her ikisinde Tip2DM varsa çocuklarda DM ortaya çıkma riski % 40 artar. Tek yumurta ikizlerinden birinde DM mevcut ise diğer ikizde DM ortaya çıkma sıklığı % 70-80 oranındadır(27).

Patofizyoloji: Tip2DM insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve hepatik glukoz üretiminde artışı kapsayan üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir(27). İnsülin direnci, ekzojen ve endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır. İnsülinin primer etkisi karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılamak, glukozun kas ve yağ dokusuna alınmasını ve burada enerji kaynağı olarak kullanılmasını sağlamaktır. İnsülin direnci geliştiğinde bu mekanizmaların sağlıklı işlememesi sonucu kas ve yağ dokusuna alınamayan glukoz (periferik insülin direnci) ve hepatik glukoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) ile hiperglisemi ortaya çıkar. Hiperglisemiye kontrol etmek için β hücreleri daha fazla insülin salgılar. Zamanla β hücresi de fonksiyonunu kaybetmeye başlayınca aşikar DM ortaya çıkar(31).

2.1.4. Tanı-Tarama

DM tanı kriterleri, 1997 yılında ADA tarafından düzenlenmiştir. Daha sonra 2003 ve 2011 yıllarında yeniden revize edilmiştir(32,33,34)(Tablo 2).

TEMED tarafından 2019 yılından yayınlanan Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu'nda Tüm yetişkinler - demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmesini önermektedir(35). Diyabet riski yüksek bireyler aşağıda verilmiştir:

Diyabet riski yüksek bireyler:

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

2. $BKİ \geq 25$ kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler ($KB \geq 140/90$ mmHg)
- Dislipidemikler (HDL-kolesterol <35 mg/dL veya trigliserid ≥ 250 mg/dL)
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
- Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar

3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.

4. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır

Tip 2 diyabet riski yüksek (özellikle obez veya kilolu ve ilave risk faktörleri olan) çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren iki yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır. (26).

Tablo-2: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. APG ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) 8 saatlik açlık sonrası2. 75 gram OGTT sonrası 2. Saat plazma glikozu ≥ 200 mg/dl3. Klasik diyabet semptomları olan ve rastgele plazma glikozu ≥ 200 mg/dl4. HbA1c $\geq$ % 6,5 |
|---|

ADA, standardizasyon eksikliği ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeni ile HbA1c'nin (Hemoglobin A1c) DM tanısı koyma amaçlı kullanımını uzun yıllar önermemiştir. Son yıllarda prognostik önemine dair kanıtların artması ve standardizasyonda görülen gelişmeler sonucu ADA, HbA1c'yi DM tanı testi olarak kabul etmiştir(33).

1997 ve 2003 yıllarında, uluslararası diyabet tanı ve sınıflandırma grubu tarafından normal kan glikozundan yüksek, ancak diyabet tanı kriterleri değerlerine ulaşmayan ara gruplar tanımlanmıştır. Daha önceden sınırda diyabet olarak adlandırılan bozulmuş açlık glikozu (Impaired Fasting Glucose-IFG) ve bozulmuş glikoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance-IGT) artık prediyabet olarak adlandırılmaktadır(34).(Tablo-3). IFG ve IGT olan kişiler yüksek DM riskine sahiptirler. IGT ve IFG, her ikisi de artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir(32).Ancak tüm prediyabetli kişilerde DM gelişmez. Bu kişilerde uygulanan yaşam biçimi değişiklikleri ile Tip 2 DM gelişimi engellenebilir veya geciktirilebilir(30).

Tablo-3: Prediyabet Tanı Kriterleri

	Açlık Plazma Glikozu	OGTT 2.saat (75 gram glikoz)	HbA1c
IFG	100-125 mg/dL (5,6-6,9mmol/L)	<140 mg/Dl (7,8 mmol/L)	< %5,7
IGT	< 100 mg/dL (< 5,6 mmol/L)	140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L)	% 5,7 - % 6,4

2.1.5. Diyabetes Mellitusta Tedavi

Hastalığın tedavisinde diyabetik beslenme, egzersiz, diyabet eğitimi ve medikal tedavi yer almaktadır(36).

2.1.5.3. Diyabetes Mellitusta Medikal Tedavi

Tip1DM tedavisinde yalnız insülin tedavisi kullanılırken, Tip2DM tedavisinde insülin tedavisine ek olarak OAD da kullanılmaktadır. Ülkemizde başlıca, insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ve insülin direncini azaltmaya yönelik insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar, alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ) ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ; glukoretikler; gliflozinler) olarak beş grup antidiyabetik ilaç bulunmaktadır(37). Oral antidiyabetik (OAD) ve insülinomimetik ilaçlar Tablo-6 gösterilmiştir(37).

Tablo-4: Oral antidiyabetik ve insülinomimetik ilaçlar

1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar
A. Sülfonilüre grubu ilaçlar (2. kuşak sülfonilüre grubu ilaçlar)
• Glipizid • Glibenklamid (gliburid) • Glimepirid • Gilklazid • Meglitinidler (Glinidler)
B.Glinid grubu (Meglitinidler, kısa etkili sekretogoglar)
• Repaglinid

• Nateglinid
2. İnsülin Duyarlılaştırıcı ve insülin direncini azaltmaya yönelik ilaçlar
A. Biguanidler • Metformin
B. Tiazolidinedionlar • Rosiglitazon • Pioglitazon
3. Alfa-Glikozidaz İnhibitörleri • Akarboz • Miglitol
4. İnsülinomimetik ilaçlar
A. İncretinmimetikler (GLP-1A) • Eksenatid • Lixisenatid • Albiglutid • Dulaglutid • Semaglutid
B. Amilinmimetikler • Pramlintid
C. İncretin arttırıcı (DPP4-i) • Sitagliptin • Vildagliptin • Saksagliptin • Linagliptin • Alogliptin
5. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-i) • Canagliflozin • Dapagliflozin • Empagliflozin

Tip2DM tedavisinde, β hücre rezervi yeterli olduğu düşünülen hastalara, kontrendikasyon mevcut değilse, oral antidiyabetik tedavi verilir. Farklı gruplardan oral antidiyabetik ilaçlar kombine olarak kullanılabilir. Patogenezinde insülin

direncinin önemli yer tutmasından dolayı Tip2DM tedavisinde metformin, kontrendikasyon olmadığı sürece tedavide ilk sırada tercih edilmelidir(38).

Tip1DM hastalarında, gebelerde ve oral antidiyabetik tedavi ile kan şekeri ayarlaması sağlanamayan, endojen insülin sekresyonu yetersiz Tip2DM hastalarında insülin tedavisi kullanılmaktadır.

Pankreas bezinden insülin salgılanması kan glukoz seviyesine göre ayarlanır. Kanda glukozu artınca ilk 1-2 dakika içinde pankreastan insülin salgısı hızlı olur ve buna “ilk faz insülin salgısı” denir. Bu salgı 3-7 dakika sürer. Daha sonra ikinci faz denen salgı oluşur ki, bu yavaş bir salgılanmadır ve devamlıdır(39).

Günümüzde insülin tedavileri, fizyolojik salınım fazlarını taklit etmek üzere geliştirilmiş olup, kısa, orta ve uzun etkili türleri mevcuttur(40)(Tablo-7).

Tablo-5: İnsülin tipleri ve etki profilleri

İNSÜLİN TİPİ	ETKİ BAŞLANGICI	PİK ETKİ	ETKİ SÜRESİ
KISA/HIZLI ETKİLİ			
Regüler U100	30 – 60 dk	2 – 4 st	5 – 8 st
Lispro U100 & U200	< 15 dk	30 – 90 dk	3 – 5 st
Lispro U200(**)	< 15 dk	30 – 90 dk	3 – 5 st
Biyobenzer İnsülin Lispro U100(**)	< 15 dk	30 – 90 dk	3 – 5 st
Aspart	< 15 dk	1 – 3 st	3 – 5 st
Glulisin	15-30 dk	30 – 60 dk	4 st
Regüler İnhaler(**)	< 5dk	20 – 40 dk	3 st
Çok Hızlı Etkili Aspart(**)	4 dk	30 – 90 dk	3 – 5 st
ORTA ETKİLİ			
Regüler U500(**)	30 dk	2 – 4 st	<24 st
NPH	1 – 2 st	4 – 10 st	>14 st
UZUN ETKİLİ			
Detemir	3 – 4 st	6-8 st(piksiz)	20 – 24 st
Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st
Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st
Glargin U300	90 dk	Piksiz	26 st

Degludec U100 & U200	30 – 60 dk	Piksiz	>30 st
KARIŞIM			
NPH/Reg 70/30	30 dk	2 – 4 st	14 – 24 st
NPA/Asp 70/30	6 – 12 dk	1 – 4 st	18 – 24 st
NPL/Lis 75/25	15 – 30 dk	30 – 150 dk	14 – 24 st
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15 – 30 dk	30 – 180 dk	14 – 24 dk
NPA/Asp 30/70	10 – 20 dk	1,6 – 3,2 st	14 – 24 st
Deg/Asp 70/30	14 – 72 dk	2 – 3 st	>24 st

(*)Etki başlangıcı, pik etki ve etki süresi hastaya özgü nedenlerle değişim gösterebilir. Pik etki ve etki süresi doza bağlıdır. Yüksek dozlarda etki süresi uzar.

(**)Ülkemizde ruhsatlı değildir.

Tip1DM’de daha yaygın olmak üzere, yeterli glisemik kontrol sağlanamayan veya esnek yaşam koşulları olan hastalarda, insülin pompa tedavisi günümüz şartlarında fizyolojik insülin salınımına en yakın tedavi yöntemi olarak bulunmaktadır(41).

2.1.6. Diyabetes Mellitusta Akut Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları, hayatı tehdit etmesi sebebiyle acil tedavi edilmesi gereken durumlardır. Diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum ve hipoglisemi diyabetin akut komplikasyonlarıdır.

2.1.7. Diyabetes Mellitus’un Kronik Komplikasyonları

DM’nin kronik komplikasyonları, vücudun hiperglisemiye maruziyeti sonucu zaman içerisinde gelişir. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır:

Mikrovasküler komplikasyonlar: Küçük kan damarlarındaki prekapiller bazal membranların kalınlaşması sonucu gelişir.

- a) Diyabetik Retinopati
- b) Diyabetik Nöropati
- c) Diyabetik Nefropati

Makrovasküler komplikasyonlar: Hızlanmış ateroskleroz sonucu gelişir.

- a) Kardiyovasküler Hastalıklar
- b) Serebrovasküler Hastalıklar
- c) Periferik Arter Hastalığı

2.1.7.1. Diyabetik Nefropati

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olup son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir(42,43). Diyabetik nefropati tanı kriterleri Tablo-9'daki gibidir(36).

Tablo-6: Diyabetik Nefropati tanı kriterleri

Klinik Durum	İdrar albümin atılımı (Spot idrarda)
Normal	< 30 mg/g kreatinin
Albüminüri	≥ 30 mg/g kreatinin

Albümin atılımındaki değişkenlik nedeniyle herhangi bir kategori içerisinde bakılan 3 idrar örneğinden 2'sinde aynı kategoride anormal sonuç elde edilmedilir.

Etiyolojisinde hiperglisemi, hipertansiyon, diyabet süresi, sigara içilmesi, diyetteki protein miktarı, hiperkolesterolemi ve genetik faktörler yer alır(44). Tip1DM'li hastaların tanısından 20 yıl sonra, % 30-40 oranında nefropati gelişebilmekte ve bu hastalar 10 yıl içerisinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemektedir(45). Tip2DM'li hastalarda, diyabetik nefropati prevalansı tanı esnasında % 5-10, tanıdan 20 yıl sonra % 25-60 civarındadır(46). Diyabetik nefropati

taraması Tip 1 DM’de tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM ‘de tanıyla beraber başlanmalı ve her yıl düzenli olarak yapılmalıdır. Tarama için idrarda albumiüri ile birlikte GFH hesaplanmalıdır(43).

Pratikte sık kullandığımız KBH evrelemesi, GFH ölçülerek yapılmaktadır. GFH hesaplanırken klirens formülleri kullanılır. En sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir. Üre, inülin, Tc99m ile işaretlenmiş DTPA, sistatin C kullanılarak klirens ölçülebilmektedir(47).

Kreatinin klirensi 24 saat idrar sonuçlarına göre hesaplanır. MDRD ve Cockcroft-Gault gibi formüllere dayanılarak hesaplanan tahmini GFH’ye estimated glomerular filtration rate (eGFR) denir. eGFR için önerilen formüller aşağıda gösterilmiştir(48).

Cockcroft-Gault kreatinin klirens formülü: $[(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık (kg)}](\times 0.85 \text{ kadınlar için}) / [72 \times \text{serum kreatinini (mg/dl)}]$

MDRD çalışma grubu formülü: $[186 \times (\text{serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadın ise}) \times (1.21 \text{ afrika kökenli ise})]$

2.1.7.1.1. Diyabetik Nefropati Etyopatogenez ve Histolojisi

Kronik hiperglisemi ve dislipideminin kritik rol oynadığı varsayıldığı hemodinamik ve metabolik faktörler, DN gelişimine katkıda bulunmak için etkileşime girer(49). DN'nin erken asemptomatik fazı, artmış GFH ve renal plazma akışı ile karakterizedir(50).

Hiperglisemi sırasında, proksimal tübül içindeki artan miktarlarda intralüminal glikoz ve sodyum, öglisemi elde etmek amacıyla çeşitli yardımcı taşıyıcıların ve değiştiricilerin yukarı regülasyonu ve aktivasyonu ile yeniden absorbe edilir. Glomerüler hiperfiltrasyon, proksimal tübül içindeki bu hiper-emilimden kaynaklanır, bu daha sonra makula densaya tuz verilmesini azaltır ve glomerulusun afferent arteriyolundaki kan akış direncini daha da azaltır ve tek nefron GFH’de net bir artışa katkıda bulunur(51,52). Hiperglisemi ayrıca, böbrek hasarına katkıda

bulunan iyi bilinen patolojik moleküler yolaklara da katkıda bulunur. Gelişmiş glikasyon son ürünlerinin üretimi, protein kinaz C'nin oluşumunu uyarmak için poliol ve heksosamin yolaklarını harekete geçirir(53,54).

Erken evre DN ile ilişkili morfolojik değişiklikler, glomerüler bazal membranın kalınlaşması, tübüler bazal membran kalınlaşması ve karakteristik Kimmelstiel-Wilson nodülleriyle birlikte mesanjiyal genişleme, bununla birlikte tübulointerstisyel değişiklikler vehyalinozis ile birlikte arteriyol düz kas hücrelerinin kalınlaşmasına ve sklerotik glomerüllerin gelişmesine yol açar(55). Proteinüri, lokal proinflatuar ve prosklerotik etkiler üreterek glomerüler hipertrofi ve skleroz gelişimine katkıda bulunur. Hipertrofi, fibrozis ve nihayetinde tübüler atrofi dahil olmak üzere hem tübüler hem de tübulointerstisyel değişiklikler glomerüler değişikliklerle birlikte ortaya çıkar(55) Buna göre, vazoaaktif faktörlerin aşırı üretilmesi ile renal vasküler otheregölasyonun bozulması, glomerüler hiperfiltrasyonu daha da şiddetlendirir. RAAS aktivasyonu, artmış glomerüler kılcal hidrolik basınca katkıda bulunarak bu etkide merkezi bir rol oynar(50).

Lokal anjiyotensin II'nin üretimi, intraglomerüler basıncı ve proteinüriyi artırır ve lokal sitokin salınımını uyarır, inflamasyon yollarını daha da aktive eder. Bu kısır döngülü glomerüler hipertrofi ve skleroz, tübulointerstisyel inflamasyon ve fibrozis den bağımsız ve toplu olarak böbrek hasarının alevlenmesine ve devam etmesine sebep olur(56,57).

Kalıcı proteinüri ve ardından eGFR'de progresif bir düşüş, DN'nin geç klinik fazının karakteristiğidir, GBM'de negatif yüklü proteoglikan kaybı, podosit hasarlanması ve sonuçta son dönem böbrek yetmezliğine yol açan hatalı işlev gören tübüler hücrelerdir(55,56). Diyabetik nefropati etiyopatogenezinde etkili olduğu düşünülen mekanizmalar tablo-7'de gösterilmiştir(58).

Tablo-7: Diyabetik Nefropati etiyopatogenezinde etkili olduğu düşünülen mekanizmalar

Diyabetik Nefropati Etiyopatogenizi	
Metabolik Faktörler	Hemodinamik Faktörler
1) Hiperglisemi • Mesangial hücre proliferasyon artışı • GBM kalınlık artışı • Podositlerde VEGF artışı 2) İleri glikasyon, PKC, heksozamin yolağı, poliol yolağı aktivasyonu sonucu ➢ İleri glikozillenme son ürünleri artışı • Büyüme Faktörleri (TGF-β, VEGF artışı) • Hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu (NF-κB, PKC) • Proinflamatuvar sitokin artışı (IL-1, IL-6, TNF-α) • Oksidatif stres ürünleri artışı	1) Sistemik ve İntraglomerüler basınç artışı 2) RAAS artışı 3) Endotelin artışı

Diyabetik nefropatide asıl patoloji glomerüldedir. Histolojik olarak mezangial genişleme, glomerüler bazal membran kalınlaşması ve glomerüler sklerozis paterni şeklinde kendini gösterebilir. Glomerül arteriollerinde hyalin birikimi sonucu gelişen nodüler görünüm ortaya çıkabilir (Kimmelstiel-Wilson lezyonu) (59). Farklı histolojik paternlerin benzer prognostik önemi vardır. Tablo-3'te bu paternlerle ilgili bir sınıflama mevcuttur (60).

Tablo-8: DM'de renal patoloji sınıflaması

Sınıf I	İzole glomerüler bazal membran kalınlaşması
Sınıf II	Hafif (II A) veya ciddi (II B) mezangial genişleme
Sınıf III	En az bir Kimmelstiel-Wilson lezyonu (nodüler interkapiller glomerüloskleroz) (glomerüloskleroz < %50)
Sınıf IV	İleri diyabetik glomerüloskleroz (> %50)

Diyabetik Nefropatide Klinik Evreleme:

Evre 1 (Hiperfiltrasyon/Hipertrofi dönemi): Diyabetik nefropatinin erken evresidir. Hiperglisemiye bağlı afferent arteriyollerde dilatasyon, efferent arteriyollerde vazokonstriksiyon gelişir ve glomerül içi hidrostatik basınç yükselir. Bu durum GFH'de artışa neden olur. Glomeruler hipertrofi ve böbrek boyutlarında % 20'ye varan artış olur. GFH'deki artışa paralel olarak idrarda albumin atılımı artar. İnsülin tedavisi ile GFH ve albuminüride düzelme gözlenir(45).

Evre 2 (Normofiltrasyon dönemi): DM tanısından 2-5 yıl sonrasını kapsar. Arteriyel kan basıncı normaldir. GFH genellikle normaldir. Sıkı kan şekeri kontrolü ile 5-15 yıl kadar sürebilir(45).

Evre 3 (Mikroalbuminüri dönemi): DM tanısından 5-15 yıl sonra görülür. Üriner albumin atılımı 30-300 mg/gün'dür. Arteriyel kan basıncı yükselmeye başlamıştır. GFH normal ya da yüksektir(45).

Evre 4 (Belirgin nefropati dönemi): DM tanısından 10-25 yıl sonra görülür. Proteinüri kalıcıdır ve 500 mg/gün'den fazladır. Renal kan akımında azalma olur ve GFH'de yıllık 10-12 ml/dk düşüş gözlenir. Kan basıncı yüksekliği GFH'deki düşüş ile ilişkilidir(45).

Evre 5 (Son dönem böbrek yetersizliği): DM tanısından 15-30 yıl sonra gelişir. Arteriyel kan basıncı yüksektir. GFH <20 ml/dk'dır(45).

Diyabetik nefropati tedavisi glisemi kontrolü, hipertansiyon tedavisi, dislipidemi tedavisi, diyetteki protein yükünün azaltılması, sigaranın bırakılması ve son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş hastalarda renal replasman tedavisini içerir(45).

2.2 Kronik Böbrek Hastalığı

Üç aydan uzun süreli glomerül filtrasyon hızının 60 mL/dk/1.73 m²'den düşük olması veya üç aydan uzun süreli, fakat GFH göz önüne alınmaksızın, böbrekte yapısal ya da işlevsel bozukluklarla giden; patolojik, biyokimyasal ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasarın varlığı KBH olarak tanımlanır(Tablo-9)(61).

Tablo-9: KBH Tanı Kriterleri

KBH kriterleri (en az birisi >3 aydır var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri (biri veya daha fazlası)	Albüminüri (ÜAE ≥30 mg/24 saat; AKO ≥30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı elektrolit ve diğer anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli hikâyesi
GFH azalması	GFH <60 ml/dk/1,73 m ² (GFH kategorisi G3a-G5)

Son dönem böbrek hastalığı terimi ise renal replasman tedavisi gerektiren kronik böbrek hastalığı için kullanılmaktadır(62). KBH, ilk evrelerde genellikle asemptomatik seyretmesine rağmen ileri evrelerde semptomatik seyretmekte ve semptomlar genellikle komplikasyonlarla ilişkili olmaktadır. KBH'nda sık olarak görülen komplikasyonlara örnek olarak; anemi, sekonder hiperparatiroidi gibi hormonal ve metabolik komplikasyonlar sayılabilmektedir(63).

2.2.1 Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

Böbrek hastalığı için 2002 yılına kadar ortak bir evreleme sistemi bulunmamaktadır. Bu tarihte Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) çalışma grubu, evreleme konusunda net kriterler ortaya koymuştur. KBH, GFH'ye göre 5 evreye ayrılmıştır. GFH'nin sınır değerleri deneysel olarak belirlenmiştir.

Fakat, hastalarda tedavinin düzenlenmesinde ve kılavuzların uygulanmasında kolaylık sağlaması nedeniyle pratikte sıkça kullanılmaktadır(64).

2012 KDIGO rehberinde KBH, GFH'ye göre 5 evreye ayrılmıştır ve evre 3 kendi içinde G3a ve G3b olarak iki kısma ayrılmıştır (Tablo 2). Renal replasman tedavisine gereksinim duyulan evre 5 SDBY olarak tanımlanmıştır(61).

Tablo-10: Kronik böbrek hastalığında GFH'ye göre evreler

	Evre	GFH değeri	
1	1	>90 mL/dk/ 1,73 m ²	Normal ya da yüksek
2	2	60 - 89 mL/dk/ 1,73 m ²	Hafifçe azalmış*
3	3a	45 - 59 mL/dk/ 1,73 m ²	Hafif-orta derecede azalmış
4	3b	30 -44 mL/dk/ 1,73 m ²	Orta-ağır derecede azalmış
5	4	15 -29 mL/dk/ 1,73 m ²	Ağır derecede derecede azalmış
6	5	<15 mL/dk/ 1,73 m ² ya da renal replasman tedavisi alma	Böbrek yetmezliği

*Bu GFH değerleri normal genç erişkinlerin değerlerine göre düzenlenmiştir. Diğer belirteçlerin yokluğunda tek başına G2 kategorisi KBH tanısı koydurmaz

Tablo-11: Kronik böbrek hastalığında albüminüri kategorileri

GRUP	AER (mg/24 saat)	ACR (mg/gr)	
A1	<30	< 30 mg/g	Normalden hafif artışa kadar
A2	30-300	30 ile 300 mg/g	Orta derecede artmış*
A3	>300	≥300 mg/g	Ağır derecede artmış**

ACR: Albumin/kreatinin oranı; AER: Albumin ekskresyon oranı

*Genç yetişkin seviyelerine göre

** Nefrotik sendrom dahil (albümin atılımı genellikle > 2200 mg / 24 saat [ACR > 2220 mg / g; > 220 mg / mmol]).

2.2.2. KBH Etiyoloji ve Epidemiyoloji

KBH nedenlerinin dağılımı ülkeye, ırka, yaşa göre değişmektedir. Geçmişte KBH'ye yol açan en sık neden glomerülonefritler iken, günümüzde en sık nedenler diyabet ve hipertansiyon olarak karşımıza çıkmaktadır(65). Ülkemizde 2015 yılsonu verilerine göre, SDBY nedeniyle hemodiyaliz tedavisi alan hastaların etyolojik nedenleri arasında ilk sırada diyabetes mellitus (DM) (%34.61) yer almaktadır(66).

2.3 Diyabetes Mellitus ve Tiroid Hastalığı

Diyabetes Mellitus ve tiroid hastalıkları en sık rastlanan iki endokrin hastalıktır. Diyabet mellitus ve tiroid bozuklukları arasındaki ilişki çalışmalarda gösterilmiş(67).

Normal popülasyona göre diyabetik hastalarda tiroid bozuklukları sık görülmektedir. Normal erişkin popülasyonda tiroid bozuklukları sıklığı %6,6 iken, diyabetik hastalarda tiroid bozukluğu sıklığı ise %13,4 olarak saptanmış(68,69).

Diyabetik hastalarda, tiroid bozuklukları üzerine etkisi çeşitli şekillerde etkileyebiliyor. Bu etkilerden biri hipotalamik düzeyde TSH salınımı üzerinden olup diğeri de periferik dokuda tiroksinin triiyodotironine dönüşümünü üzerinden olmaktadır. Tiroid hormon düzeylerindeki bu değişiklikler düşük T3 sendromu özelliklerini göstermektedir. Hiperglisemi hepatik T4-5' deiodinazın aktivitesini etkilemektedir ve konsantrasyonunu azaltmaktadır. Düşük T3 sendromu özellikleri, serum T3 düzeyleri düşük, revers T3 düzeyleri yüksek, serum T4 seviyeleri normal, yüksek veya düşük olabilir. Hastada glisemik kontrol sağlandıktan değerler normale düzeylerine gelebilmektedir(70,71,72).

2.4 Böbrek ve Tiroid Bezi

Tiroid hormonlarının diyabetik nefropati üzerine etkisini gösteren çalışmalar olmaktadır. Tiroid hormonları böbrek hemodinamiği, böbrek gelişimi, su ve sodyum dengesi ile glomerüler filtrasyonu üzerine etkileri vardır(14). Hipertiroidizm, artmış kan akımı ve GFH ile birliktelik gösterebilmektedir(73). Hipotiroidizmde ise GFH'nin azalması ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, kardiyovasküler sistem fonksiyonlarında değişiklik ve renin anjiotensin sisteminde düzensizliklere yol açmaktadır(73,74).

Subklinik hipotiroidinin diyabetik nefropati ve mikroalbümineri üzerine etkilerini gösteren çalışmalar ile gösterilmektedir(75,76). Subklinik hipotiroidi hastalarında yapılan levotiroksin replasmanının albümin atılım oranı azalttığı ve diyabetik nefropati ve subklinik hipotiroidi hastalarda renoprotektif etkileri olabileceği gösterilmiştir(77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi nin 04.07.19 tarihli E.20404 sayılı onay yazısı ile onay alındı.

Retrospektif olarak tasarlanan çalışmamıza 01.01.2015-01.07.2019 tarihleri arasında, SBÜ Haydarpaşa Numune SUAM'a bağlı İç Hastalıkları, Nefroloji ve Endokrinoloji poliklinik veya servislerine başvuran, hastane otomasyon sisteminde verilerine ulaşılabilen Tip2DM tanılı 247 hasta alındı. Kontrol grubu olarak 82 sağlıklı kişi seçildi.

Hastalar KDİGO-2012 KBH evrelemesi baz alınarak, GFH ve albüminüri düzeylerine göre G1, G2, G3,G4, G5 VE A1, A2, A3 olarak gruplandırıldı. G3a ve G3b gruplarındaki hastalar G3 adı altında tek grup olarak değerlendirildi.

Hastalar aynı zamanda $eGFR \geq 60$ mL/dk/ 1,73 m² ve $eGFR < 60$ mL/dk/ 1,73 m², $eGFR \geq 30$ mL/dk/ 1,73 m² ve $eGFR < 30$ mL/dk/ 1,73 m², olmak üzere farklı gruplara ayrılarak da değerlendirildi.

Hastalar KDİGO-2012 KBH evrelemesine göre G1A1, G1A2, G1A3 ve G2A1, G2A2, G2A3 evrelerine ayrılarak da değerlendirildi.

Bu hastaların TSH, sT3, sT4 ve sT3/sT4 oranı düzeyleri kontrol grubu ile ve kendi aralarında karşılaştırıldı.

G1 evresinde 59 hasta, G2 evresinde 78 hasta, G3 evresinde 58 (G3a:28 + G3b:30) hasta, G4 evresinde 21 hasta, G5 evresinde 31 hasta alındı.

Hastaların glukoz, HbA1c, BUN, kreatinin, TSH, sT3, sT4, sT3/sT4 oranı, spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı, hemoglobin, hematokrit değerleri hastane otomasyon sisteminden kaydedildi.

Hastaların GFH değerleri 4 değerli eGFR MDRD 4 (Modification of Diet in Renal Disease) formülü ile hesaplandı.

$MDRD = 186 \times (\text{Serum Kreatinini})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \times (0.742 \text{ Kadın}) \times (1.210 \text{ siyah ırk}).$

Alınan kan örneklerinden glukoz Hexokinase/G-6-PDH, BUN ürease, Kreatinin alkaline picrate, TSH, sT3, sT4 Chemiluminescent microparticle immunoassay(CMIA) ile çalışılmıştır. Alınan idrar örnekleri idrar albümin (mikroalbumin) turbidimetric, idrar kreatinin Alkaline Picrate yöntemleriyle Abbott Architect cihazı ile çalışılmıştır. HbA1c immünoturbidimetrik yöntemlerle çalışılmıştır. HbA1c ARCHITECT c16000 model cihaz ile çalışılmıştır. Hastaların hemogram tetkikleri Mindray BC-6800 cihazı ile çalışmıştır.

Çalışmada kullanılan dahil edilme kriterleri:

- Tip-2 Diyabetes Mellitus (2011 ADA tanı kriterlerine göre)
- Bilinen az 5 yıldır Tip-2 Diyabetes Mellitus tanısı olanlar
- Sekonder diyabet tanısı düşünülmeyen
- 18-75 yaş arası hastalar
- DN dışında böbrek hastalığı olmayan(hematüri, böbrek boyut farkı olmayan, eGFR $60 < \text{ml/dk/1.73 m}^2$ olanlarda $>1\text{gr}$ proteiüri saptanan, hızlı GFH kaybı olmayan, ek böbrek hastalığını düşündüren sistemik bulguları olmayan)
- Gebe olmayan hastalar
- Akut enfeksiyon, malignite tablosu olmayan, inflamatuvar hastalık öyküsü olmayanlar (antibiyoterapi ihtiyacı olmayan hastalar)
- Bilinen tiroid bez hastalığı olmayanlar (hipotiroidi, hipertiroidi, otoimmün tiroid hastalığı olmayanlar)
- Tiroid hormon metabolizmasını etkileyen ilaç kullanmamak

Çalışmada belirlenen dışlama kriterleri:

- Tip-1 Diyabetes Mellitus tanılı hastalar
- Gebeler
- Hipotiroidi, hipertiroidi, otoimmün tiroid hastalığı olanlar

- Tiroid metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar
- DN dışında glomerüler ve tübüler hastalığı olanlar
- Sekonder diyabet tanısı olan ya da düşünülen hastalar
- 5 yıldan daha kısa süredir Tip2DM tanısı olanlar

İstatistiksel Veri Analizi

Veri analizi, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programları kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra iki grup ortalamaları arasında fark olup olmadığı bağımsız gruplar t testi ile analiz edilmiştir.

Bu çalışmada örneklem büyüklüğü hesaplanması analizlerden önce yapılmamıştır. Araştırmacı çalışma için evrenden ulaşılabilen büyüklükte örnekleme ulaşmıştır. Bundan dolayı örneklem büyüklüğünü kestirmede kullanılan güç analizi yapılmamıştır.

Çalışmamızda Student t testi ve continuity düzeltmesi kullanan testler arasında yer almaktadır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan Tip2DM tanılı hastaların glukoz, HbA1c, BUN, kreatinin, TSH, sT3, sT4, sT3/sT4 oranı, eGFR, AAO, hemoglobin, hematokrit değerleri değerlendirilmiş olup cinsiyete göre karşılaştırma da yapıldı. Çalışmaya katılan Tip2DM tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında biyokimyasal parametrelerde karşılaştırıldı.

Tablo-12:Tip2DM hastaları ile kontrol grubunun demografik özellikleri

	Tip2DM (n=247)	Kontrol Grubu (n=82)	p
Yaş (yıl)	58,37±10,42 (28-75)	33,98 ±10,55 (19-71)	¹p<0,001
Cinsiyet n,%			
Kadın	139 (%56,3)	55 (%67,1)	²p=0,055
Erkek	108 (%43,7)	27 (%32,9)	
Diyabet süresi (yıl)	7,23 ±1,20 (5-8)		

Tip2DM hastaları ve kontrol grubu arasındaki yaş, cinsiyet karşılaştırması yapılmıştır. İki grup arasındaki fark olup olmadığı karşılaştırmak yaş için student t testi, cinsiyet için continuity düzeltmesi yöntemi kullanılmıştır.

Tip2DM hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak yaş farkı olup, cinsiyetler arası fark görülmedi.

Tablo-13: Tip2DM hastalarının biyokimyasal parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Tip2DM Hastaları (n=247)	Kontrol Grubu (n=82)	p
Glukoz (mg/dl)	177,57±76,20 (70-470)	84,96±9,84	<0,001
HbA1c(%)	8,27 ±1,83 (5-15)		
TSH (uIU/ml)	1,69±1,07 (0,10-5,87)	1,67±0,81	0,881
sT3 (pg/ml)	2,47±0,51 (1-3,62)	2,94±1,67	0,001
sT4 (ng/dl)	1±0,14 (0,70-1,64)	1,01±0,11	0,640
sT3/sT4	2,50±0,56 (1,11-3,98)	2,99±1,67	0,001
BUN(mg/dl)	22,42±22,13 (5-135)	11,97±3,56	<0,001
Kreatinin(mg/dl)	1,77±1,74 (0,56-11,21)	0,77±0,13	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	12,71±2,01 (7,5-17,1)	13,17±1,52	0,034
Hematokrit(%)	38,47±5,70 (23,8-52,6)	39,50±4,43	0,094
eGFR (mL/dk/1,73m²)	62,68±33,11 (5,23-134,03)	103,44±15,73	<0,001
AAO (mg/gr kreatinin)	971,43±1676,09 (1,47-10720)		

Tip2DM hastaların glukoz ortalaması 177,57±76,20 mg/dl, kontrol grubunun glukoz ortalaması 84,96±9,84 mg/dl olup Tip2DM hastalarında glukoz ortalaması daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05).

Tip2DM hastaların TSH ortalaması 1,69±1,07 uIU/ml, kontrol grubunun TSH ortalaması 1,67±0,81 uIU/ml olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05).

Tip2DM hastaların sT3 ortalaması 2,47±0,51pg/ml, kontrol grubunun sT3 ortalaması 2,94±1,67 pg/ml dir, Tip2DM hastalarında sT3 ortalaması daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05).

Tip2DM hastaların sT4 ortalaması $1\pm0,14$ ng/dl, kontrol grubunun sT4 ortalaması $1,01\pm0,11$ ng/dl olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM hastaların sT3/sT4 ortalaması $2,5\pm0,56$, kontrol grubunun sT3/sT4 ortalaması $2,99\pm1,67$ dir, Tip2DM hastalarında sT3/sT4 oranı ortalaması daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM hastaların BUN ortalaması $22,42\pm22,13$ mg/dl, kontrol grubunun BUN ortalaması $11,97\pm3,56$ mg/dl dir, Tip2DM hastalarında BUN ortalaması daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM hastaların kreatinin ortalaması $1,77\pm1,74$ mg/dl, kontrol grubunun kreatinin ortalaması $0,77\pm0,13$ mg/dl dir, Tip2DM hastalarında kreatinin ortalaması daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM hastaların hemoglobin ortalaması $12,71\pm2,01$ g/dl, kontrol grubunun hemoglobin ortalaması $13,17\pm1,52$ g/dl dir, Tip2DM hastalarında hemoglobin ortalaması daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM hastaların hematokrit ortalaması % $38,47\pm5,70$ kontrol grubunun hematokrit ortalaması % $39,50\pm4,43$ dir, Tip2DM hastalarında hematokrit ortalaması daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM hastaların eGFR ortalaması $62,68\pm33,11$ mL/dk/1,73m², kontrol grubunun eGFR ortalaması $103,44\pm15,73$ mL/dk/1,73m² dir, Tip2DM hastalarında eGFR ortalaması daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tablo-14: Tip2DM hastaların cinsiyete göre demografik özellik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Kadın (n=139)	Erkek (n=108)	¹p
Yaş (yıl)	57,83±10,44	59,06±10,42	0,356
Glukoz (mg/dl)	175,76±66,97	179,90±86,93	0,638
HbA1c (%)	8,22±1,71	8,33±1,98	0,666
BUN (mg/dl)	23,25±19,86	32,79±23,79	0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,45±1,48	2,19±1,96	0,001
TSH (uIU/ml)	1,71±1	1,67±1,16	0,774
sT3 (pg/ml)	2,52±0,48	2,41±0,55	0,081
sT4 (ng/dl)	1,01±0,13	0,98±0,15	0,173
sT3/sT4	2,52±0,56	2,46±0,57	0,369
Hemoglobin (g/dl)	12,49±1,60	13,00±2,43	0,063
Hematokrit (%)	37,87±4,41	39,25±6,98	0,076
eGFR (mL/dk/1,73m²)	67,77±30,18	56,14±35,61	0,007
AAO (mg/gr kreatinin)	655,19±1413,80	1378,50±1893,18	0,001

Tip2DM hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05).

Tip2DM hastaların cinsiyete göre glukoz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05).

Tip2DM hastaların cinsiyete göre HbA1c ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05).

Tip2DM hastaların cinsiyete göre BUN ortalamaları karşılaştırıldığında erkeklerin BUN ortalaması daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı(p<0,05).

Tip2DM hastaların cinsiyete göre kreatinin ortalamaları karşılaştırıldığında erkeklerin kreatinin ortalaması daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM hastaların cinsiyete göre TSH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM hastaların cinsiyete göre sT3 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM hastaların cinsiyete göre sT4 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM hastaların cinsiyete göre sT3/sT4 oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM hastaların cinsiyete göre hemoglobin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM hastaların cinsiyete göre hematokrit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM hastaların cinsiyete göre eGFR ortalamaları karşılaştırıldığında erkeklerin eGFR ortalaması daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM hastaların cinsiyete göre AAO ortalamaları karşılaştırıldığında erkeklerin AAO ortalaması daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tablo-15: Tip2DM hastaların genel ve cinsiyete göre albüminüri yüzdeleri

A (Kadın-Erkek)	Kadın (n=139)	Erkek (n=108)	Toplam (247)
A1 (%68,9-%31,3)	51 (% 36,7)	23 (% 21,3)	74 (% 30)
A2 (%70-%30)	35 (% 25,2)	15 (% 13,9)	50 (% 20,2)
A3 (%43,1-%56,9)	53 (% 38,1)	70 (% 64,8)	123 (% 49,8)

Tip2DM tanılı 139 kadın hastanın 51'inde (%36,7) mikroalbüminüri yok(A1 evre), 35'inde (%25,2) mikroalbüminüri mevcut(A2 evre), 53'ünde(%38,1) aşikar albüminüri(A3 evre) mevcuttu.

Tip2DM tanılı 108 erkek hastanın 23'ünde (%21,3) mikroalbüminüri yok(A1 evre), 15'inde (%13,9) mikroalbüminüri mevcut(A2 evre), 70'inde(%64,8) aşikar albüminüri(A3 evre) mevcuttu.

Tip2DM tanılı hastaların 74'ü (%30) A1 evresinde, 50'si (%20,2) A2 evresinde ve 123'ü (%49,8) A3 evresindeydi.

A1 evresindeki Tip2DM tanılı hastaların %68,9'u kadın, %31,3'ü erkek, A2 evresindeki Tip2DM tanılı hastaların %70'i kadın, %30'u erkek, A3 evresindeki Tip2DM tanılı hastaların %43,1'i kadın, %56,9'u erkekti.

Tablo-16: Tip2 DM hastaların eGFR düzeylerinin cinsiyete göre yüzdeleri

	n	Kadın	Erkek
eGFR $\geq$ 30 mL/dk/1,73m ²	194 (%78,54)	118 (%60,8)	76 (%39,1)
eGFR<30 mL/dk/1,73m ²	53 (%21,45)	21 (%39,6)	32 (%60,3)
eGFR $\geq$ 60 mL/dk/1,73m ²	137 (%55,46)	90 (%65,69)	47 (%34,3)
eGFR<60 mL/dk/1,73m ²	110 (%44,53)	49 (%44,54)	61(%55,45)

Tip2DM tanılı hastaların 194'ünde (%78,54) eGFR $\geq$ 30 mL/dk/1,73m² olup bu hastaların 118'i (%60,8) kadın ve 76'sı (%39,1) erkekti.

Tip2DM tanılı hastaların 53'ünde (%21,45) eGFR<30 mL/dk/1,73m² olup bu hastaların 21'i (%39,6) kadın ve 32'si (%60,3) erkekti.

Tip2DM tanılı hastaların 137'sinde (%55,46) eGFR≥60 mL/dk/1,73m² olup bu hastaların 90'ı (%65,69) kadın ve 47'si (%34,3) erkekti.

Tip2DM tanılı hastaların 110'unda (%78,54) eGFR<60 mL/dk/1,73m² olup bu hastaların 49'u (%60,8) kadın ve 61'i (%39,1) erkekti.

Tablo-17: Tip2DM tanılı erkek hastalar ile erkek kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Tip2DM tanılı Erkek (n=108)	Erkek Kontrol Grubu (n=27)	p
Glukoz (mg/dl)	179,90±86,93	89,69±9,66	<0,001
HbA1c(%)	8,33±1,98		
BUN (mg/dl)	32,79±23,79	13,64±3,36	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	2,19±1,96	0,89±0,13	<0,001
TSH (uIU/ml)	1,67±1,16	1,40±0,49	0,082
sT3 (pg/ml)	2,41±0,55	2,99±0,31	0,003
sT4 (ng/dl)	0,98±0,15	1,00±0,08	0,546
sT3/sT4	2,46±0,57	2,98±0,35	0,009
Hemoglobin (g/dl)	13,00±2,43	14,67±1,13	<0,001
Hematokrit (%)	39,25±6,98	44,26±3,08	<0,001
eGFR (mL/dk/1,73m²)	56,14±35,61	105,87±17,49	<0,001

Tip2DM tanılı erkek hastaların glukoz ortalamaları ile erkek kontrol grubunun glukoz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM tanılı erkek hastaların BUN ortalamaları ile erkek kontrol grubunun BUN ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM tanılı erkek hastaların kreatinin ortalamaları ile erkek kontrol grubunun kreatinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM tanılı erkek hastaların TSH ortalamaları ile erkek kontrol grubunun TSH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM tanılı erkek hastaların sT3 ortalamaları ile erkek kontrol grubunun sT3 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM tanılı erkek hastaların sT4 ortalamaları ile erkek kontrol grubunun sT4 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM tanılı erkek hastaların sT3/sT4 oranı ortalamaları ile erkek kontrol grubunun sT3/sT4 oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM tanılı erkek hastaların hemoglobin ortalamaları ile erkek kontrol grubunun hemoglobin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM tanılı erkek hastaların hematokrit ortalamaları ile erkek kontrol grubunun hematokrit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM tanılı erkek hastaların eGFR ortalamaları ile erkek kontrol grubunun eGFR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tablo-18: Tip2DM tanılı kadın hastalar ile kadın kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Tip2DM tanılı Kadın (n=108)	Kadın Kontrol Grubu (n=27)	p
Glukoz (mg/dl)	175,76±66,97	82,69±9,17	<0,001
HbA1c(%)	8,22±1,71		
BUN (mg/dl)	23,25±19,86	11,12±3,39	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,45±1,48	0,71±0,07	<0,001
TSH (uIU/ml)	1,71±1,00	1,80±0,91	0,570
sT3 (pg/ml)	2,52±0,48	2,93±1,91	0,265
sT4 (ng/dl)	1,01±0,13	1,01±0,13	0,921
sT3/sT4	2,52±0,56	2,99±1,92	0,017
Hemoglobin (g/dl)	12,49±1,60	12,43±1,10	0,767
Hematokrit (%)	37,87±4,41	37,22±2,89	0,231
eGFR (mL/dk/1,73m²)	67,77±30,18	102,22±14,80	<0,001

Tip2DM tanılı kadın hastaların glukoz ortalamaları ile kadın kontrol grubunun glukoz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM tanılı kadın hastaların BUN ortalamaları ile kadın kontrol grubunun BUN ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM tanılı kadın hastaların kreatinin ortalamaları ile kadın kontrol grubunun kreatinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM tanılı kadın hastaların TSH ortalamaları ile kadın kontrol grubunun TSH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM tanılı kadın hastaların sT3 ortalamaları ile kadın kontrol grubunun sT3 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM tanılı kadın hastaların sT4 ortalamaları ile kadın kontrol grubunun sT4 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM tanılı kadın hastaların sT3/sT4 oranı ortalamaları ile kontrol kadın kontrol grubunun sT3/sT4 oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tip2DM tanılı kadın hastaların hemoglobin ortalamaları ile kadın kontrol grubunun hemoglobin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM tanılı kadın hastaların hematokrit ortalamaları ile kadın kontrol grubunun hematokrit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Tip2DM tanılı kadın hastaların eGFR ortalamaları ile kadın kontrol grubunun eGFR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).

Tablo-19: Tip2DM hastaların TSH ile parametrelerin korelasyon analizi

	r	p
TSH-Yaş	0,062	0,332
TSH-sT3	-0,092	0,152
TSH-sT4	-0,176	0,006
TSH-BUN	0,027	0,676
TSH-Kreatinin	0,018	0,777
TSH-sT3/sT4	0,036	0,575
TSH-eGFR	-0,078	0,223
TSH-AAO	0,051	0,422
TSH-KBH Evre	0,078	0,220
TSH-Albüminüri Evre	0,056	0,384

TSH ile sT4 düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,176; p:0,006; p<0,05**).

Tablo-20: Tip2DM hastaların sT3 ile parametrelerin korelasyon analizi

	r	p
sT3-Yaş	-0,266	<0,001
sT3-TSH	-0,092	0,152
sT3-sT4	0,170	0,007
sT3-BUN	-0,469	<0,001
sT3-Kreatinin	-0,413	<0,001
sT3-sT3/sT4	0,821	<0,001
sT3-eGFR	0,461	<0,001
sT3-AAO	-0,403	<0,001
sT3-KBH Evre	-0,484	<0,001
sT3-Albüminüri Evre	-0,313	<0,001

sT3 ile yaş düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,266; p<0,001; p<0,05**).

sT3 ile sT4 düzeyleri arasında pozitif istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:0,170; p=0,007; p<0,05**).

sT3 ile BUN düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,469; p<0,001; p<0,05**).

sT3 ile kreatinin düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,413; p<0,001; p<0,05**).

sT3 ile sT3/sT4düzeyleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:0,821; p<0,001; p<0,05**).

sT3 ile eGFRdüzeyleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır **r:0,461; p<0,001; p<0,05**).

sT3 ile AAO düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,403; p<0,001; p<0,05**).

sT3 ile KBH evreleri düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,484; p<0,001; p<0,05**).

sT3 ile albüminüri evreleri düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,313; p<0,001; p<0,05**).

Tablo-21: Tip2DM hastaların sT4 ile parametrelerin korelasyon analizi

	r	p
sT4-Yaş	0,022	0,727
sT4-TSH	-0,176	0,006
sT4-sT3	0,170	0,007
sT4-BUN	-0,141	0,027
sT4-Kreatinin	-0,128	0,045
sT4-sT3/sT4	-0,395	<0,001
sT4-eGFR	0,113	0,076
sT4-AAO	-0,177	0,005
sT4-KBH Evre	-0,115	0,072
sT4-Albüminüri Evre	-0,093	0,146

sT4 ile TSH düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,176; p=0,006; p<0,05**).

sT4 ile sT3 düzeyleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:0,170; p=0,007; p<0,05**).

sT4 ile BUN düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,141; p=0,027; p<0,05**).

sT4 ile kreatinin düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,128; p=0,045; p<0,05**).

sT4 ile sT3/sT4 düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,395; p<0,001; p<0,05**).

sT4 ile AAO düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,177; p=0,005; p<0,05**).

Tablo-22: Tip2DM hastaların sT3/sT4 ile parametrelerin korelasyon analizi

	r	p
sT3/sT4-Yaş	-0,223	<0,001
sT3/sT4-TSH	0,036	0,575
sT3/sT4-sT3	0,821	<0,001
sT3/sT4-sT4	-0,395	<0,001
sT3/sT4-BUN	-0,377	<0,001
sT3/sT4-Kreatinin	-0,336	<0,001
sT3/sT4-eGFR	0,351	<0,001
sT3/sT4-AAO	-0,281	<0,001
sT3/sT4-KBH Evre	-0,191	<0,001
sT3/sT4-Albüminüri Evre	-0,223	<0,001

sT3/sT4 oranı ile yaş düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,223; p<0,001; p<0,05**).

sT3/sT4 oranı ile sT3 düzeyleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:0,821; p<0,001; p<0,05**).

sT3/sT4 oranı ile sT4 düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,395; p<0,001; p<0,05**).

sT3/sT4 oranı ile BUN düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,377; p<0,001; p<0,05**).

sT3/sT4 oranı ile kreatinin düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,336; p<0,001; p<0,05**).

sT3/sT4 oranı ile eGFR düzeyleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:0,351; p<0,001; p<0,05**).

sT3/sT4 oranı ile AAO düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,281; p<0,001; p<0,05**).

sT3/sT4oranı ile KBH evreleri düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,191; p<0,001; p<0,05**).

sT3/sT4 oranı ile albüminüri evreleri düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(**r:-0,223; p<0,001; p<0,05**).

Tablo-23:Tip2DM hastaları ile kontrol grubunun TSH düzeylerinin karşılaştırılması

	TSH(uIU/ml)	p		
KG (n=82)	1,67±0,81			
G1 (N=59)	1,49±0,74	p(KG-G1)= 0,201	p(G1-G2)=0,091	p(G2-G4)=0,735
G2 (N=78)	1,76±1,10	p(KG-G2)= 0,564	p(G1-G3)=0,225	p(G2-G5)=0,739
G3 (N=58)	1,72±1,22	p(KG-G3)= 0,767	p(G1-G4)=0,537	p(G3-G4)=0,859
G4 (N=21)	1,67±1,20	p(KG-G4)= 0,994	p(G1-G5)=0,138	p(G3-G5)=0,661
G5 (N=31)	1,84±1,16	p(KG-G5)= 0,460	p(G2-G3)=0,848	p(G4-G5)=0,606

KBH G1-G5 evresindeki Tip2DM hastaların TSH ortalamaları ile kontrol grubunun TSH ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

KBH G1-G5 gruplarının TSH ortalamaları kendi aralarında karşılaştırıldığında TSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-24: Tip2DM hastaları ile kontrol grubunun sT3 düzeylerinin karşılaştırılması

	sT3(pg/ml)	p		
KG (n=82)	2,94±1,67			
G1 (N=59)	2,69±0,41	p(KG-G1)= 0,262	p(G1-G2)= 0,280	p(G2-G4)<0,001
G2 (N=78)	2,61±0,44	p(KG-G2)= 0,097	p(G1-G3)=0,033	p(G2-G5)<0,001
G3 (N=58)	2,52±0,42	p(KG-G3)= 0,067	p(G1-G4)<0,001	p(G3-G4)<0,001
G4 (N=21)	2,10±0,51	p(KG-G4)= 0,029	p(G1-G5)<0,001	p(G3-G5)<0,001
G5 (N=31)	1,90±0,50	p(KG-G5)= 0,001	p(G2-G3)=0,246	p(G4-G5)=0,166

KBH G1-G5 evresindeki Tip2DM hastaların sT3 ortalamaları, kontrol grubunun sT3 ortalaması karşılaştırıldığında G4-KG, G5-KG, grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

KBH G1-G5 gruplarının sT3 ortalamaları kendi aralarında karşılaştırıldığında, G1-G3, G1-G4, G1-G5, G2-G4, G2-G5, G3-G4, G3-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Tablo-25:Tip2DM hastaları ile kontrol grubunun sT4 düzeylerinin karşılaştırılması

	sT4(ng/dl)	p		
KG (n=82)	1,01±0,11			
G1 (N=59)	1,01±0,10	p(KG-G1)= 0,939	p(G1-G2)= 0,879	p(G2-G4)=0,534
G2 (N=78)	1,01±0,13	p(KG-G2)= 0,954	p(G1-G3)=0,727	p(G2-G5)=0,131
G3 (N=58)	1,00±0,16	p(KG-G3)= 0,805	p(G1-G4)=0,577	p(G3-G4)=0,706
G4 (N=21)	0,99±0,19	p(KG-G4)= 0,545	p(G1-G5)=0,106	p(G3-G5)=0,196
G5 (N=31)	0,95±0,18	p(KG-G5)= 0,135	p(G2-G3)=0,818	p(G4-G5)=0,543

KBH G1-G5 evresindeki Tip2DM hastaların sT4 ortalamaları ile kontrol grubunun sT4 ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05).

KBH G1-G5 gruplarının sT4 ortalamaları kendi aralarında karşılaştırıldığında sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05).

Tablo-26:Tip2DM hastaları ile kontrol grubunun sT3/sT4 oranı düzeylerinin karşılaştırılması

	sT3/sT4	p		
KG (n=82)	2,99±1,67			
G1 (N=59)	2,67±0,48	p(KG-G1)= 0,167	p(G1-G2)=0,574	p(G2-G4)=0,001
G2 (N=78)	2,62±0,55	p(KG-G2)= 0,078	p(G1-G3)=0,213	p(G2-G5)<0,001
G3 (N=58)	2,55±0,52	p(KG-G3)= 0,066	p(G1-G4)<0,001	p(G3-G4)=0,004
G4 (N=21)	2,15±0,53	p(KG-G4)= 0,031	p(G1-G5)<0,001	p(G3-G5)<0,001
G5 (N=31)	2,00±0,50	p(KG-G5)= 0,002	p(G2-G3)=0,492	p(G4-G5)=0,309

KBH G1-G5 evresindeki Tip2DM hastaların sT3/sT4 ortalamaları ile kontrol grubunun sT3/sT4 ortalaması karşılaştırıldığında G4-KG, G5-KG grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

KBH G1-G5 gruplarının sT3/sT4 ortalamaları kendi aralarında karşılaştırıldığında, G1-G4, G1-G5, G2-G4, G2-G5, G3-G4, G3-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Tablo-27: KBH G1 evresindeki hastaların albüminüri evrelerine göre tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi

	KBH G1 Evresi (N=59)			p		
	A1 (n=34)	A2 (n=19)	A3 (n=6)	A1-A2	A1-A3	A2-A3
TSH (uIU/ml)	1,58±0,81	1,36±0,62	1,39±0,72	0,302	0,592	0,915
sT3 (pg/ml)	2,71±0,42	2,65±0,39	2,69±0,51	0,641	0,937	0,841
sT4 (ng/dl)	1,02±0,11	0,99±0,07	1,01±0,10	0,223	0,837	0,530
sT3/sT4	2,66±0,50	2,69±0,45	2,65±0,51	0,855	0,972	0,880

KBH G1 evresindeki hastaların A1, A2, A3 gruplarına göre karşılaştırmalarında TSH, sT3, sT4 ve sT3/sT4 oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-28: KBH G2 evresindeki hastaların albüminüri evrelerine göre tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi

	KBH G2 Evresi (N=78)			p		
	A1 (n=40)	A2 (n=31)	A3 (n=7)	A1-A2	A1-A3	A2-A3
TSH (uIU/ml)	1,63±0,99	1,86±1,11	2,05±1,63	0,354	0,354	0,710
sT3 (pg/ml)	2,61±0,47	2,61±0,43	2,55±0,27	0,952	0,738	0,745
sT4 (ng/dl)	1,01±0,11	1,02±0,14	0,97±0,11	0,876	0,374	0,426
sT3/sT4	2,61±0,53	2,62±0,60	2,67±0,56	0,936	0,757	0,817

KBH G2 evresindeki hastaların A1, A2, A3 gruplarına göre karşılaştırmalarında TSH, sT3, sT4 ve sT3/sT4 oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$).

Diyabetik nefropati hastalarında GFH<60 ml/dk/1,73 m² olduğu zaman aşikar albüminüri evresinde olduğundan KBH G3-G4-G5 evrelerinde albüminüri evrelemesine(A1-A2-A3) göre değerlendirme yapılamamıştır. KBH G3 evresi (n=58), KBH G4 evresi (n=21), KBH G5 evresi (n=31).

Tablo-29: Tip2DM hastaların albümiüri evrelerine göre TSH karşılaştırılması

	TSH(uIU/ml)	p(A ₁ -A ₂)	p(A ₁ -A ₃)	p(A ₂ -A ₃)
A1 (N=74)	1,61±0,91	0,716	0,400	0,701
A2 (N=50)	1,67±0,97			
A3 (N=123)	1,74±1,19			

KBH hastaları GFH'den bağımsız olarak sadece albüminüri evrelerine göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında TSH ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$).

Tablo-30: Tip2DM hastaların albümiüri evrelerine göre sT3 karşılaştırılması

	sT3(pg/ml)	p(A ₁ -A ₂)	p(A ₁ -A ₃)	p(A ₂ -A ₃)
A1 (N=74)	2,66±0,45	0,685	<0,001	<0,001
A2 (N=50)	2,62±0,41			
A3 (N=123)	2,30±0,53			

KBH hastaları GFH'den bağımsız olarak sadece albüminüri evrelerine göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında sT3 ortalamaları açısından A1-A3 ve A2-A3 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0,05$).

Tablo-31: Tip2DM hastaların albümiüri evrelerine göre sT4 karşılaştırılması

	sT4(ng/dl)	p(A ₁ -A ₂)	p(A ₁ -A ₃)	p(A ₂ -A ₃)
A1 (N=74)	1,02±0,11	0,604	0,131	0,467
A2 (N=50)	1,00±0,12			
A3 (N=123)	0,99±0,16			

KBH hastaları GFH'den bağımsız olarak sadece albüminüri evrelerine göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında sT4 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0,05).

Tablo-32: Tip2DM hastaların albümiüri evrelerine göre sT3/sT4 karşılaştırılması

	sT3/sT4	p(A ₁ -A ₂)	p(A ₁ -A ₃)	p(A ₂ -A ₃)
A1 (N=74)	2,63±0,51	0,901	0,001	0,003
A2 (N=50)	2,64±0,54			
A3 (N=123)	2,36±0,57			

KBH hastaları GFH'den bağımsız olarak sadece albüminüri evrelerine göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında sT3/sT4 oranı ortalamaları açısından A1-A3 ve A2-A3 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(p<0,05).

Tablo-33:Tip2DM hastaların eGFR $\geq$ 60 mL/dk/1,73m² ile eGFR<60 mL/dk/1,73m² olan grupların demografik ve TFT değerlerinin karşılaştırılması

	eGFR		
	eGFR $\geq$ 60 mL/dk/1,73m ² (n=137)	eGFR<60 mL/dk/1,73m ² (n=110)	P
Yaş	54,12 $\pm$ 9,90	63,66 $\pm$ 8,48	<0,001
TSH(uIU/ml)	1,68 $\pm$ 1,03	1,70 $\pm$ 1,12	0,914
sT3(pg/ml)	2,63 $\pm$ 0,43	2,27 $\pm$ 0,54	<0,001
sT4(ng/dl)	1,01 $\pm$ 0,11	0,99 $\pm$ 0,17	0,200
sT3/sT4	2,63 $\pm$ 0,52	2,33 $\pm$ 0,58	<0,001

KBH'nı eGFR $\geq$ 60 mL/dk/1,73m² ve eGFR<60 mL/dk/1,73m² olarak iki grup olarak karşılaştırıldığında yaş, sT3 ve sT3/sT4 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(p<0,05)

Tablo-34:Tip2DM hastaların eGFR $\geq$ 30 mL/dk/1,73m² ile eGFR<30 mL/dk/1,73m² olan grupların demografik ve TFT değerlerinin karşılaştırılması

	eGFR		
	eGFR $\geq$ 30 mL/dk/1,73m ² (n=194)	eGFR<30 mL/dk/1,73m ² (n=53)	P
Yaş	57,22 $\pm$ 10,49	62,57 $\pm$ 9,11	0,001
TSH(uIU/ml)	1,67 $\pm$ 1,04	1,75 $\pm$ 1,17	0,644
sT3(pg/ml)	2,60 $\pm$ 0,43	2,00 $\pm$ 0,53	<0,001
sT4(ng/dl)	1,01 $\pm$ 0,13	0,97 $\pm$ 0,18	0,133
sT3/sT4	2,61 $\pm$ 0,52	2,09 $\pm$ 0,54	<0,001

KBH'nı $eGFR \geq 30$ mL/dk/1,73m² ve $eGFR < 30$ mL/dk/1,73m² olarak iki grup olarak karşılaştırıldığında yaş, sT3 ve sT3/sT4 oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p < 0,05$)

Tablo-35: $eGFR \geq 60$ mL/dk/1,73m² olan hastaların albüminüri evrelerine göre yaş karşılaştırılması

$eGFR \geq 60$ mL/dk/1,73m² (n=137)	Yaş	p(A₁-A₂)	p(A₁-A₃)	p(A₂-A₃)
A1 (N=74)	53,81±10,22	0,454	0,257	0,505
A2 (N=50)	55,18±9,56			
A3 (N=13)	51,77±9,55			

$eGFR \geq 60$ mL/dk/1,73m² olan KBH'nın albüminüri evrelerine göre karşılaştırıldığında yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p > 0,05$).

Tablo-36: $eGFR \geq 60$ mL/dk/1,73m² olan hastaların albüminüri evrelerine göre TSH karşılaştırılması

$eGFR \geq 60$ mL/dk/1,73m² (n=137)	TSH(uIU/ml)	p(A₁-A₂)	p(A₁-A₃)	p(A₂-A₃)
A1 (N=74)	1,61±0,91	0,716	0,281	0,190
A2 (N=50)	1,67±0,97			
A3 (N=13)	2,15±1,67			

$eGFR \geq 60$ mL/dk/1,73m² olan KBH'nın albüminüri evrelerine göre karşılaştırıldığında TSH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p > 0,05$).

Tablo-37: eGFR $\geq$ 60 mL/dk/1,73m² olan hastaların albüminüri evrelerine göre sT3 karşılaştırılması

eGFR $\geq$ 60 mL/dk/1,73m ² (n=137)	sT3(pg/ml)	p(A ₁ -A ₂)	p(A ₁ -A ₃)	p(A ₂ -A ₃)
A1 (N=74)	2,66 $\pm$ 0,45	0,685	0,293	0,395
A2 (N=50)	2,62 $\pm$ 0,41			
A3 (N=13)	2,51 $\pm$ 0,35			

eGFR $\geq$ 60 mL/dk/1,73m² olan KBH'nın albüminüri evrelerine göre karşılaştırıldığında sT3 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0,05).

Tablo-38: eGFR $\geq$ 60 mL/dk/1,73m² olan hastaların albüminüri evrelerine göre sT4 karşılaştırılması

eGFR $\geq$ 60 mL/dk/1,73m ² (n=137)	sT4(ng/dl)	p(A ₁ -A ₂)	p(A ₁ -A ₃)	p(A ₂ -A ₃)
A1 (N=74)	1,02 $\pm$ 0,11	0,604	0,402	0,650
A2 (N=50)	1,00 $\pm$ 0,12			
A3 (N=13)	0,99 $\pm$ 0,10			

eGFR $\geq$ 60 mL/dk/1,73m² olan KBH'nın albüminüri evrelerine göre karşılaştırıldığında sT4 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0,05).

Tablo-39: eGFR $\geq$ 60 mL/dk/1,73m² olan hastaların albüminüri evrelerine göre sT4 karşılaştırılması

eGFR $\geq$ 60 mL/dk/1,73m ² (n=137)	sT3/sT4	p(A ₁ -A ₂)	p(A ₁ -A ₃)	p(A ₂ -A ₃)
A1 (N=74)	2,63 $\pm$ 0,51	0,901	0,660	0,631
A2 (N=50)	2,64 $\pm$ 0,54			
A3 (N=13)	2,56 $\pm$ 0,50			

eGFR $\geq$ 60 mL/dk/1,73m² olan KBH'nın albüminüri evrelerine göre karşılaştırıldığında sT3/sT4 oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0,05).

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, görülme sıklığındaki artış ve komplikasyonlarının yol açtığı morbiditeler nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır(2,22).

Tip2DM sıklıkla orta ve ileri yaşlarda görülmektedir(28). Bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı $58,37 \pm 10,42$ yıl olarak saptandı. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılı verilerine göre kadınlarda diyabet daha fazla görülmektedir(78). Abdughani ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada dadiyabetik hastaların %62,8'i kadın, %37,2'si erkek bulunmuş(79). Çalışmamıza alınan hastaların 139'u (%56,3) kadın, 108'i (%43,7) erkek olup çalışmamızda kadın oranı daha fazla saptanmış olup literatürler ile benzerdi.

Yapılan çalışmalarda diyabetik hastaların glisemik kontrollerinin kötü görülmektedir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada diyabetik hastaların HbA1c ortalamaları $\% 8,5 \pm 1,9$ saptanmış(80). Türkiye'de Oğuz ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise diyabetik hastaların HbA1c ortalaması $\%8 \pm 2$ olarak saptanmış(81). Bizim çalışmamıza katılan hastaların HbA1c ortalaması $\% 8,27 \pm 1,83$ olup literatürler ile uyumlu HbA1c ortalaması saptandı.

Diyabetik hastalar cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınların yaş ortalaması $57,83 \pm 10,44$ yıl ve erkeklerin yaş ortalaması $59,06 \pm 10,42$ yıl olup istatistiksel olarak farklılık saptanmadı($p > 0,05$). Çalışmamızda diyabetik hastaların HbA1c ortalaması kadınlarda $\% 8,22 \pm 1,71$, erkeklerde $\% 8,33 \pm 1,98$ olup istatistiksel olarak farklılık saptanmadı($p > 0,05$). Ayrıca kadın ve erkek hastaların HbA1c ortalamaları literatürler ile uyumluydu(80,81). Tiroid fonksiyon testlerine bakıldığında cinsiyetler arasında farklılıklar görülmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada kadın ve erkeklerin tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde TSH değerleri kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olup, serbest T3 ve serbest T4 değerleri ise erkeklerde kadınlara göre daha yüksek saptanmış(82). Çelebiler Çavuşoğlu ve arkadaşlarının Türkiye'de yapmış oldukları bir çalışmada ise serbest T4 düzeyleri kadın erkek arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup TSH ve serbest

T3 düzeyleri arasında farklılıklar saptanmış(83). Bu çalışmada kadınlarda erkeklere göre TSH değeri daha yüksek olup serbest T3 düzeyi ise daha düşük saptanmış. Bizim çalışmamızda Tip2DM hastaların TSH, serbest T3, serbest T4 düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında ise kadınlarda($1,71 \pm 1,00$, $2,52 \pm 0,48$, $1,01 \pm 0,13$) erkeklere ($1,67 \pm 1,16$, $2,41 \pm 0,55$, $0,98 \pm 0,15$) göre daha fazla saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Spijkerman ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada tip 2 diyabetik hastalarda ve yeni tanı anında ve taramalarda mikroalbuminüri prevalansı % 17,2 (% 95 CI 12,5-23,2) ve % 26,7 (17,1-39,0) idi(84). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hastaların %40 unda albüminüri yok, %20,2'sinde mikroalbuminüri ve %49,8'inde aşikar proteinüri saptandı. Yaptığımız çalışmada aşikar proteinürinin fazla omasının en az 5 yıldır Tip2DM tanılı hasta almamıza bağlı olarak yüksek çıktığını düşündük.

Kronik böbrek hastalığı olan erkeklerde son dönem böbrek hastalığına gidiş hızı kadınlara göre daha hızlı olmaktadır. Kronik böbrek hastalığında son dönem böbrek hastalığına progresyon hızındaki farklılık bir mekanizma ile tam olarak açıklanamamaktadır. Bu progresyon hızındaki farklılıklarda çeşitli mekanizmalar sorumlu olabileceği tahmin edilmektedir(*). Cinsiyetler arasındaki bu farklılığın glomerül yapısının cinsiyetler arasında farklılık göstermesi, seks hormonlarının böbrek hücreleri üzerine etkisi, glomerüllerin hemodinamik yapısı, gen ekspresyonu, sitokinlerin ve hormonların etkisiyle oluşabileceği tahmin edilmektedir(85). Xu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada sağlıklı popüsyonda ve kronik böbrek hastalığı olanlarda cinsiyetler arasındaki GFH karşılaştırılması yapılmış(86). Bu çalışmada sağlıklı grupta kadın ve erkek cinsiyet arasındaki GFH değerlerine bakıldığında kadınlardaki GFH'nin ortalama değerleri erkeklere göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmış($107,72 \pm 20,60$ vs $102,07 \pm 19,23$, $p < 0,05$). Yine aynı çalışmada kronik böbrek hastalığı olanların GFH değerleri de cinsiyete göre değerlendirilmiş. Bu grupta da yine kadınların ortalama GFH değerleri erkek göre daha anlamlı olarak daha yüksek saptanmış($92,32 \pm 28,72$ vs $88,49 \pm 25,98$, $p < 0,05$).

Halbesma ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada böbrek fonksiyonları değişiminde cinsiyet farklılıklarına bakılmıştır(87). 6,5 yıl süren çalışmada hastaların bazal GFH değerleri ve takipleri boyunca GFH değerlerinde meydana gelen

değişikliklere de bakılmış. Xu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın aksine bu çalışmada erkeklerin ortalama GFH değerleri kadınlara göre daha yüksek saptanmış($83,8 \pm 14,3$ ml/min/ $1,73$ m² vs $77,5 \pm 12,7$ ml/min/ $1,73$ m², $p < 0,001$). Çalışma boyunca ortalama GFH değerlerindeki değişikliklere bakıldığında ise erkeklerde GFH değişikliği kadınlara göre daha fazlaydı($0,55 \pm 1,47$ ml/dk/ $1,73$ m²/yıl vs $0,33 \pm 1,41$ ml/dk/ $1,73$ m²/yıl, $p < 0,001$). Bizim çalışmamızdaki hastaların eGFR değerlerine bakıldığında ise kadınların eGFR değerleri erkeklere göre daha yüksek saptandı($67,77 \pm 30,18$ vs $56,14 \pm 35,61$, $p = 0,007$).

Albümin atılım oranına bakıldığı zaman kadın ve erkekler arasında farklılıklar olabilmektedir. Erkeklerde albümin atılım oranı kadınlara göre daha yüksek olabilmektedir. Jakob ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bir albümin atılım oranına sahip olduklarını saptamışlar. Albümin atılım oranının daha fazla olması nedeniyle de erkeklerde mikrovasküler ve makrovasküler hastalık görülme riski daha fazla olmaktadır(87).

Yapılan çalışmalarda seks hormonlarının diyabetik nefropatiye etkisi olduğunu göstermektedir. Chin ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ovariectomize edilmiş diyabetik fareler üzerinde östrojen ve seçici bir östrojen reseptör modülatörü olan raloksifen tedavisinin diyabetik nefropati üzerine etkilerini karşılaştırmışlar. Her iki tedavi sonrasında mezengial alanda artış ve fibronektin birikimi azaldığı saptanmış. Bu etkileri ile albüminüri ve diyabetik nefropati üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edilmiş(89). Bizim çalışmamızda da albümin atılım oranını cinsiyetlere göre değerlendirdiğimizde literatürlere benzer bulgular saptanmıştı. Kadınlarda erkeklere göre albümin atılım oranı daha düşük saptanmış olup bu fark ise istatistiksel olarak anlamlıydı($655,19 \pm 1413,80$ vs $1378,50 \pm 1893,18$, $p = 0,001$).

Yapılan çalışmalar Tip2DM hastalarında tiroid bozukluklarının diyabetik olmayanlara göre fazla olduğunu göstermektedir(90).

Tip2DM tanılı hastaların tiroid fonksiyon testlerini değerlendiren çeşitli çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda farklı sonuçlar olabilmektedir.

Vikhe ve arkadaşlarının Tip2DM hastaları ile nondiyabetik hastaların tiroid fonksiyon testlerini karşılaştırmışlardı. Yapılan çalışmada Tip2DM hastalarında diyabet olmayan hastalara göre TSH($7,61\pm7,38$ vs $2,59\pm1,11$, $p<0,0001$) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek iken total T3($124,8\pm44,13$ vs $151,4\pm12,97$, $p<0,0001$) ve total T4 düzeyleri($7,17\pm3,11$ vs $8,12\pm0,78$, $p=0,0009$) ise anlamlı olarak daha düşük saptanmış(91).

Zhao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise diyabetik nefropatisi olan Tip2DM hastaları, diyabetik nefropatisi olmayan Tip2DM hastaları ve kontrol grubunun tiroid fonksiyon testleri karşılaştırmışlar. Kontrol grubunun ortalama TSH düzeyi $1,9$ mIU/L, ortalama serbest T3 düzeyi $5,2$ pmol/L, ortalama serbest T4 düzeyi ise $15,4$ pmol/L saptanmış. Diyabetik nefropatisi olmayan Tip2DM hastalarının ortalama TSH düzeyi $2,0$ mIU/L, ortalama serbest T3 düzeyi $4,8$ pmol/L, ortalama serbest T4 düzeyi ise $15,2$ pmol/L saptanmış. Diyabetik nefropatisi olan Tip2DM hastalarının ortalama TSH düzeyi $2,7$ mIU/L, ortalama serbest T3 düzeyi $4,3$ pmol/L, ortalama serbest T4 düzeyi ise $14,9$ pmol/L saptanmış. Diyabetik nefropatisi olan Tip2DM hastalarında kontrol grubu ve diyabetik nefropatisi olan Tip2DM hasta grubuna göre ortalama TSH düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek olup ortalama serbest T3 düzeyleri ise anlamlı olarak daha düşük saptandı(92).

Ayrıca Islam ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise Tip2DM tanılı hastalarda kontrol grubuna serbest ortalama T3 düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmış olup ortalama TSH ve serbest T4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlar. Yine aynı çalışmada serbest T3/serbest T4 oranına da bakılmıştır. sT3/sT4 oranı kontrol grubuna göre Tip2DM tanılı hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptanmış(93).

Bizim çalışmamızda ise Islam ve arkadaşlarının çalışmasında saptadıkları sonuçlar ile uyumluydu. Bizim çalışmamızda ortalama TSH düzeyleri Tip2DM hastalarında $1,69\pm1,07$ uIU/ml, kontrol grubunda $1,67\pm0,81$ uIU/ml olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). Bizim çalışmamızda ortalama serbest T4 düzeyleri Tip2DM hastalarında $1\pm0,14$ ng/dl, kontrol grubunda $1,01\pm0,11$ ng/dl olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). Bizim çalışmamızda ortalama serbest T3 düzeyleri Tip2DM hastalarında $2,47\pm0,51$ pg/ml, kontrol grubunda

2,94±1,67 pg/ml olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0,05$). Bizim çalışmamızda ortalama serbest T3/serbest T4 oranı düzeyleri Tip2DM hastalarında 2,50±0,56, kontrol grubunda 2,99±1,67 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0,05$).

Literatürlerdeki tiroid fonksiyon testleri ile metabolik parametreler arasındaki korelasyon ilişkisine bakıldığında karşımıza farklı sonuçlar çıkabilmektedir.

TSH düzeyleri ile yaş arasındaki korelasyon ilişkisine bakıldığında farklı sonuçlar karşımıza çıkabilmektedir. Bazı çalışmalarda yaş ile birlikte TSH düzeylerinin arttığı gösterilmesine karşın kimi çalışmalarda TSH ile yaş arasındaki bu ilişkiden bahsedilmemektedir. Park ve arkadaşlarının 2013-2015 yılları arasındaki Kore verilerini analiz ederek yaptıkları çalışmada yaş ile ortalama TSH ve serbest T4 düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır(*). Çalışmada ortalama TSH düzeyleri ile yaş arasında U şeklinde bir ilişkiden bahsedilmektedir. Çalışmada 10-19 yaş grubu ve 70 yaş üstü grubunda ortalama TSH düzeyleri yüksek iken orta yaş grubunda ise en düşük ortalama TSH düzeylerinden bahsedilmektedir(94). Yine Park ve arkadaşlarının yaptıkları aynı çalışmada ortalama serbest T4 düzeyleri ile yaş arasındaki ilişkiye bakıldığında ise 20 yaşından sonra serbest T4 düzeylerinin düzenli olarak azaldığından bahsedilmektedir. Chen ve arkadaşlarının Çin’de yapmış oldukları çalışmada ise ortalama TSH düzeyleri ile yaş arasındaki ilişkiye bakıldığında ise Park ve arkadaşlarından farklı bir saptamışlardır(95). Chen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TSH düzeylerinin yaş ile arttığını saptamışlar. Chen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serbest T4 düzeyleri ile yaş arasındaki ilişkiye baktığımızda ise yaş arttıkça serbest T4 düzeyinin azaldığı saptanmış. Çalışmada ortalama TSH düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmış iken ($r=0,096$, $p<0,001$) ortalama serbest T4 düzeyleri ile yaş arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmış($r=-0,115$, $p<0,001$)(95).

Strich ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada ileri yaşta serbest T3 düzeyinin daha düşük olduğu saptanmış(96). Strich ve arkadaşlarının yapmış oldukları aynı çalışmada serbest T3/serbest T4 oranı da yaşa göre değerlendirilmiştir. Serbest T3/serbest T4 oranı yaş ilerledikçe düştüğü saptanmış.

En yüksek sT3/sT4 oranı 1-10 yaş arasındaki grupta saptanmış olup en düşük sT3/sT4 oranı ise 80 yaş üstü grupta saptanmış(0,39 vs 0,27)(*). Abbas ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada da yaş ile ortalama serbest T3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmış(97).

Bizim çalışmamızda TSH, serbest T3, serbest T4 ve serbest T3/serbest oranı ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde literatür ile uyumlu sonuçlar elde edildiği gibi literatürden farklı sonuçlarda saptandı.

Yaş ile ortalama TSH düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında yaş ile ortalama TSH düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildi($r=0,062$, $p=0,332$). Literatürlere bakıldığında ise yaş ile TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte yaş ile TSH düzeyleri arasında “U” şeklinde ilişkiden bahseden çalışmada vardır.

Yaş ile serbest T3 arasındaki ilişkiye baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır($r=-0,266$, $p<0,001$). Yani yaş arttıkça ortalama serbest T3 düzeyleri azalmakta olup literatür ile uyumluydu.

Yaş ile serbest T4 arasındaki ilişkiye baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif korelasyon saptanmıştır($r=0,022$, $p=0,727$). Bizim çalışmamızda yaş ile ortalama serbest T4 arasındaki ilişki Chen ve arkadaşlarının çalışmasındaki ilişki ile uyumlu değildi.

Yaş ile serbest T3/serbest T4 oranı arasındaki ilişkiye baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır($r=-0,223$, $p<0,001$). Yani yaş arttıkça ortalama serbest T3/serbest T4 oranı azalmakta olup literatür ile uyumluydu.

Strich ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada TSH düzeyi ile serbest T3, serbest T4 ve serbest T3/serbest T4 oranı arasındaki ilişkisi incelenmiştir(96). Bu çalışmada hastalar yaş gruplarına göre ayrılıp korelasyon ilişkine yaş grupları içinde bakılmış(1-10 yaş, 10-20 yaş, 20-30 yaş, 30-40 yaş, 40-60 yaş, 60-80 yaş ve 80 yaş üstü olarak gruplara ayrılmış). Bu çalışmada ortalama TSH düzeyleri ile ortalama

serbest T4 düzeyleri arasında 80 yaşına kadar istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptanmış olup 80 yaşından sonra istatistiksel olarak anlamlı olmayıp negatif korelasyon saptanmış. Ortalama TSH düzeyleri ile ortalama serbest T3 düzeyleri arasında 30 yaşına kadar istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir korelasyon saptanmış olup 80 yaşından sonra ise istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmış. Ortalama TSH düzeyleri ile serbest T3/serbest T4 oranı arasında 40 yaşına kadar istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmasına rağmen 40 yaşından sonra ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda TSH, serbest T3, serbest T4 ve serbest T3/serbest T4 oranı arasındaki ilişki incelenirken yaş gruplarına göre ayrılıp inceleme yapılmamıştır. Çalışmamızda ortalama TSH düzeyi ile serbest T4 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır($r=-0,176$, $p=0,006$). Çalışmamızda ortalama TSH düzeyleri ile serbest T3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon($r=-0,092$, $p=0,152$) saptanmış olup ortalama TSH düzeyleri ile serbest T3/serbest T4 oranı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif korelasyon($r=0,036$, $p=0,575$) saptanmıştır.

Tiroid fonksiyon testleri ile glomerüler filtrasyon hızı ve idrar albümin atılım oranı/idrar mikroalbüminüri arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Srivastava ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında tiroid fonksiyon testleri ile böbrek fonksiyon testleri karşılaştırılmış(98). Bu çalışmada TSH düzeyi ile kreatinin klerensi pozitif korelasyon saptanmış olup bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi($r=0,226$, $p=0,114$). Yine aynı çalışmada serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri ile kreatinin klerensi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı(serbest T3-kreatinin klerensi: $r=0,686$, $p<0,01$ vs serbest T4-kreatinin klerensi: $r=0,699$, $p<0,01$).

Rai ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada diyabetik nefropatili ve diyabetik nefropatisi olmayan hastalara tiroid fonksiyon testleri ile idrar mikroalbüminüri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar(99). Diyabetik nefropatisi olmayan

Tip2DM hastalarında serum TSH düzeyi ile idrar mikroalbümin arasında pozitif yönde korelasyon saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi($r=0,11$ $p=0,587$). Diyabetik nefropatisi olmayan Tip2DM hastalarında serum T3 ve serum T4 düzeyi ile idrar mikroalbümin arasında negatif korelasyon saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi(serum T3-idrar mikroalbümin: $r=-0,19$, $p=0,819$, T3-idrar mikroalbümin: $r=-0,04$, $p=0,836$). Diyabetik nefropatisi olan Tip2DM hastalarında serum TSH düzeyi ile idrar mikroalbümin arasında pozitif korelasyon saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi($r=0,31$ $p=0,135$). Diyabetik nefropatisi olan Tip2DM hastalarında serum T4 düzeyi ile idrar mikroalbümin arasında negatif korelasyon saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi($r=-0,13$, $p=0,528$). Diyabetik nefropatisi olan Tip2DM hastalarında serum T3 düzeyi ile idrar mikroalbümin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmış($r=-0,43$, $p=0,032$).

Wu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada tiroid fonksiyon testleri ile idrar albümin atılım oranı ve eGFR arasındaki ilişkiye bakılmış(100). Çalışmada TSH ile AAO arasında pozitif korelasyon; TSH ile eGFR arasında ise negatif korelasyon saptanmış olup bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi(TSH-AAO: $r=0,06$, $p=0,25$, TSH-eGFR: $r=-0,03$, $p=0,55$). Çalışmada serbest T4 ile AAO arasında negatif korelasyon; serbest T4 ile eGFR arasında ise pozitif korelasyon saptanmış olup bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi(serbest T4-AAO: $r=-0,02$, $p=0,65$, serbest T4-eGFR: $r=0,04$, $p=0,38$). Aynı çalışmada serbest T3 ile AAO ve eGFR arasındaki ilişkiye bakıldığında ise serbest T3 ile AAO negatif korelasyon; serbest T3 ile eGFR arasında ise pozitif korelasyon saptanmış olup bunlar istatistiksel olarak anlamlıydı(serbest T3-AAO: $r=-0,19$, $p<0,01$, serbest T3-eGFR: $r=0,10$, $p=0,03$).

Bizim çalışmamızda TSH ile AAO arasında pozitif korelasyon; TSH ile eGFR arasında ise negatif korelasyon saptanmış olup bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi(TSH-AAO: $r=0,051$, $p=0,422$, TSH-eGFR: $r=-0,78$, $p=0,575$). Bu sonuç literatür ile uyumluydu(100).

Bizim çalışmamızda serbest T4 ile AAO arasında bakılan ilişkide ise literatürlerin tersine istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı($r=-0,177$, $p=0,005$)(99,100).

Serbest T4 ile eGFR arasında ise pozitif korelasyon saptanmış olup bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi($r=0,113$, $p=0,076$). Serbest T3 ile AAO ve eGFR arasındaki ilişkiye bakıldığında ise serbest T3 ile AAO negatif korelasyon; serbest T3 ile eGFR arasında ise pozitif korelasyon saptanmış olup bunlar istatistiksel olarak anlamlıydı(serbest T3-AAO: $r=-0,403$, $p<0,001$, serbest T3-eGFR: $r=0,461$, $p<0,001$). Bu sonuçlar literatür ile uyumluydu(100).

Du ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada idrar albümin atılım oranı ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir(101). Çalışmada AAO'nun 3 gruba ayırıp(grup1 AAO<30 mg/g, grup 2 AAO 30-300 mg/g, grup 3 AAO>300 mg/g) bu gruplardaki TSH, serbest T3, serbest T4 düzeylerini değerlendirmişler. Yaptıkları çalışmada serbest T4 düzeyi ile AAO arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon($r=0,162$, $p<0,001$) saptanmakla birlikte serbest T3 ve TSH için ise böyle bir ilişki saptanmamıştı($p=0,515$, $p=0,951$). Çalışmadaki AAO derecesine göre ayrılmış gruplardaki ortalama bakıldığında ise en yüksek ortalama T4 düzeyi ortalaması AAO >300 mg/g olan grupta saptanmış (ortalama serbest T4 düzeyi AAO-1(A1)'de $9,15\pm12,44$ pmol/l, A2'de $10,01\pm6,96$ pmol/l, A3'de $14,68\pm12,58$ pmol/l). AAO gruplarına göre ortalama serbest T3 ve TSH düzeylerine bakıldığında ise gruplar arasında fark saptanmamış. Bu çalışmanın aksine Wu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada serbest T4 düzeyi ile albümin atılım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon saptanmış(100). Ayrıca Wu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, Du ve arkadaşlarının çalışmasının aksine serbest T3 düzeyi ile AAO oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptamışlardı. Her iki çalışmaya bakıldığında ise ortalama TSH düzeyleri ile AAO arasında bir ilişki saptanmamıştı. Zhao ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise Tip2DM hastaları diyabetik nefropatisi olan ve olmayan diye ki gruba ayırarak tiroid fonksiyon testleri ile AAO arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada diyabetik nefropatisi olmayan Tip2DM hastalarında serbest T3 düzeyleri ile AAO arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon

saptanmış($r=-0,251$, $p=0,012$) olup serbest T4 ve TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştı. Diyabetik nefropatili Tip2DM hastalarında ise serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri ile AAO arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon($r=-0,522$, $p<0,001$ ve $r=-0,356$, $p<0,001$) saptanmış olup TSH düzeyleri ile AAO arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştı($r=0,337$, $p=0,004$)(92).

Biz de çalışmamızda kronik böbrek hastalığı evresinden bağımsız olarak AAO derecesine göre 3 gruba ayırarak tiroid fonksiyon testleri değerlendirdik. Ortalama TSH düzeyleri A1 grubunda $1,61\pm0,91$ uIU/ml, A2 grubunda $1,67\pm0,97$ uIU/ml, A3 grubunda $1,74\pm1,19$ uIU/ml olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ortalama serbest T3 düzeyleri A1 grubunda $2,66\pm0,45$ pg/ml, A2 grubunda $2,62\pm0,41$ pg/ml, A3 grubunda $2,30\pm0,53$ pg/ml olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p_{A1-A2}=0,685$, $p_{A1-A3}<0,001$, $p_{A2-A3}<0,001$). Ortalama TSH düzeyleri A1 grubunda $1,02\pm0,11$ ng/dl, A2 grubunda $1,00\pm0,12$ ng/dl, A3 grubunda $0,99\pm0,16$ ng/dl olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ortalama serbest T3/serbest T4 oranı A1 grubunda $2,63\pm0,51$, A2 grubunda $2,64\pm0,54$, A3 grubunda $2,36\pm0,57$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p_{A1-A2}=0,901$, $p_{A1-A3}=0,001$, $p_{A2-A3}=0,003$).

Pan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kronik böbrek evrelerine göre tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmiş. Yapılan çalışmada serbest T3 düzeyi KBH-G1'de $3,69\pm0,85$ pmol/l, KBH-G2'de $3,39\pm0,85$ pmol/l, KBH-G3'de $3,35\pm0,81$ pmol/l, KBH-G4'de $3,12\pm1,06$ pmol/l, KBH-G5'de $2,68\pm0,69$ pmol/l olarak saptanmış. Bu çalışma ile Pan ve arkadaşları KBH-G5 hastalarında ortalama serbest T3 düzeyinin diğer evrelere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamışlar(102). Ayrıca bu çalışmada serbest T3 düzeyi ile eGFR arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonda saptamışlar($r=0,239$, $p<0,001$). TSH ve serbest T4 düzeyleri KBH evrelerine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmamış($p>0,05$). Song ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada TSH düzeyleri normal olan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda KBH evresine göre T3 düzeylerini değerlendirmişler. Çalışmada KBH-G1'deki hastaların

%8,3'ünde, KBH-G2'deki hastaların %10,9'unda, KBH-G3'teki hastaların %20,8'inde, KBH-G4'teki hastaların %60'ında ve KBH-G5'teki hastaların da %78,6'sında düşük T3 düzeyi saptanmış(103). Song ve arkadaşları da T3 düzeyi ile eGFR arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptamışlar($p<0,001$).

Biz çalışmamızda kronik böbrek hastalığı evrelerine göre tiroid fonksiyon testlerini değerlendirdik. Yapılan çalışmada ortalama TSH düzeyleri ile serbest T4 düzeyleri kronik böbrek hastalığı evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). Yapılan çalışmada ortalama serbest T3 düzeyleri kronik böbrek hastalığı evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p_{G1-G3}=0,033$, $p_{G1-G4}<0,001$, $p_{G1-G5}<0,001$, $p_{G2-G4}<0,001$, $p_{G2-G5}<0,001$, $p_{G3-G4}<0,001$, $p_{G3-G5}<0,001$). Çalışmada ayrıca sT3/sT4 oranını göre kronik böbrek hastalığı evresine göre değerlendirdiğimizde evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p_{G1-G4}<0,001$, $p_{G1-G5}<0,001$, $p_{G2-G4}<0,001$, $p_{G2-G5}<0,001$, $p_{G3-G4}=0,004$, $p_{G3-G5}<0,001$).

Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı evresini AAO'ya göre gruplandırıp(A1-A2-A3) tiroid fonksiyon testlerine göre değerlendirdiğimizde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı($G1A1, G1A2, G1A3, G2A1, G2A2, G2A3$; $p>0,05$).

Song ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² ve $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² olarak hastaları iki gruba hastaların yaş, T3, T4 düzeylerini değerlendirmiş. $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² olan hastaların yaş ortalaması daha düşük($54,3 \pm 13,9$ vs $67,8 \pm 10,6$, $p<0,001$) olup T3 düzeyi ise daha yüksek saptanmış($102,7 \pm 18,87$ vs $89,5 \pm 21,0$, $p<0,001$). Her iki gruptaki serbest T4 düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı($1,24 \pm 0,19$ vs $1,27 \pm 0,24$, $p=0,078$)(103).

Çalışmamızda eGFR sınırı 60 ml/dk/1,73 m² olarak alınıp tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde ise serbest T3 düzeyi ile serbest T3/serbest T4 oranlarında anlamlı fark saptandı. (serbest T3 $eGFR \geq 60 = 2,63 \pm 0,43$ $eGFR < 60 = 2,27 \pm 0,54$, $p<0,001$; serbest T3/serbest T4 oranı $eGFR \geq 60 = 2,63 \pm 0,52$ $eGFR < 60 = 2,33 \pm 0,58$, $p<0,001$). Her iki gruptaki yaş ortalamasına bakıldığında ise

eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m² olan hastaların yaş ortalaması daha düşük (54,12 $\pm$ 9,90 vs 63,66 $\pm$ 8,48, p<0,001) olup serbest T4 düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı (1,01 $\pm$ 0,11 vs 0,99 $\pm$ 0,17, p=0,200).

Diyabetik nefropatide KBH evresi ilerledikçe serbest T3 ve serbest T3/serbest T4 oranları istatistiksel olarak anlamlı düşüyordu. Düşük serbest T3 ve serbest T3/serbest T4 oranları diyabetik nefropati tanılı hastaların bir renal replasman tedavi adayı olarak dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini gösteren bir biyomarker olabilir.



SONUÇ

- DN’de KBH evresi ilerledikçe sT3 ve sT3/sT4 oranları istatistiksel olarak anlamlı düşüyordu.
- Ülkemizde 5 yılı aşkın Tip2 DM hastalarda DN sıklığı yüksek görünmektedir. Bu nedenle hastalar ilk tanı anından itibaren böbrek fonksiyonları açısından yıllık tarama programına alınmalıdır.
- Bu nedenle Tip2DM hastalarda düşük sT3 ve sT3/sT4 oranları, hem DN erken tanınması, hem de artmış kardiyovasküler hastalığı gösteren bir biyomarker olabilir.
- DN erken tanı ile önlenabilir ve yavaşlatılabilir bir komplikasyondur.
- Bu konuda daha geniş kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2010;33 (Supl. 1) :62-69.
2. IDF Diabetes Atlas. 8th Edition: International Diabetes Federation: 2017.
3. Ryden L, Standhl E, Bartnik M, Berghe GVD, Betteridge J. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease. EurHeart J 2007; 28: 88-136.
4. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, et al. Glycemic Control From 1988 to 2000 Among U.S. Adults Diagnosed With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004; 27:17–20.
5. Çorakçı A. Diyabetik nefropati patogenezi ve tedavisi. Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology. 2003;1(3):223-231.
6. Mogensen CE. Preventing end-stage renal disease. Diabetic Medicine. 1998;15(S4).
7. Docter R, Krenning EP, de Jong M et al. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. Clin Endocrinol 1993; 39: pp. 499-518
8. Surks M.I., Hupart K.H., Pan C., et al: Normal free thyroxine in critical nonthyroidal illnesses measured by ultrafiltration of undiluted serum and equilibrium dialysis. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: pp. 1031-1039
9. Chopra IJ. Nonthyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome? Endocrine Pract 1996; 2: pp. 45-52
10. Hershman JM. "Euthyroid Sick Syndrome: Thyroid Disorders". Merck Manual Professional. Merck & Co, Inc. Retrieved 2009-03-29.
11. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus J Thyroid Res. 2011; 2011: 439463. Published online 2011 Jul 12. doi: 10.4061/2011/439463

12. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977 Dec; 7(6):481-93.
13. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med*. 1995 Jul; 12(7):622-627.
14. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Mar; 18(1):131-144.
15. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2018;15-33
16. Bennett PH, Knowler WC. Diabetes Mellitus ve Glukoz Hemostazının Tanımı, Teşhisi ve Sınıflandırması. Kahn CR, Weir GC, King GL, et al. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14. Baskı, İstanbul: Medikal Yayıncılık Ltd Şti, 2008:331-340.
17. Hatemi H: Diabetes Mellitus'un tarihçesi. *Aktüel tip dergisi* 1996;7:497-499.
18. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: *Diabetes and its management* 5th ed. Blackwell Co 1996:3.
19. Satman İ. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi. İmamoğlu Ş. *Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem*. 3. Baskı, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2009;11-36.
20. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151. Epub 2017 Dec 8.
21. Warram JH, Krolewski AS. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi. Kahn CR, Weir GC, King GL, et al. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14. Baskı, İstanbul: Medikal Yayıncılık Ltd Şti, 2008:341-354.
22. Satman İ, Alagöl F, Ömer B ve Ark. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2 (TURDEP-2) ön sonuçları.
Erişim:(http://cdn.istanbul.edu.tr/statics/istanbultip.istanbul.edu.tr/wp-content/uploads/attachments/021_turdep.2.sonucclarinin.aciklamasi.pdf)
Erişim tarihi: Erişim tarihi: 31.07.2019
23. Report of a WHO Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization 1999;WHO/NCD/NCS/99.2.

24. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2010;33 (Supl. 1) :62-69.
25. American Diabet Association. Standarts of Medical Care in Diabetes-2011, Diabetes Care 2011;34 (Suppl 1):11-61
26. The Expert Committee on the diagnosis and classification of 16. diabetes mellitus: Report onthe Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1998;21 (Suppl 1): S5-S19
27. Powers AC. Diabetes Mellitus. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitap evleri Tic. Ltd. Şti, 2004;2109-2137.
28. Alberti C, Zimmet P, Shaw J et al. Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic. The International Diabetes Federation Consensus Workshop. Diabetes Care 2004;27 (7):1798-1811.
29. Kabalak T. Tip 2 Diabetes Mellitus. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2009;55-72.
30. Satman İ. Diabetes Mellitusun Tanı ve Sınıflaması. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Diabetes Mellitus özel sayısı 2003;1:157-168.
31. Yki-Jaervinen H. Insulin Resistane in Type 2 Diabetes. In: Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes, 3rd Ed, Oxford: Blackwell Science, 2003;Ch. 22. p22.1-22.19.
32. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2010;33 (Supl. 1) :62-69.
33. American Diabet Association. Standarts of Medical Care in Diabetes-2011, Diabetes Care 2011; 34 (Suppl 1):11-61.
34. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of DiabetesMellitus. Diabetes Care 2003;26: 3160-3167.
35. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2019;15-32
36. Türk Diyabet Vakfı Diyabet Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2018 Erişim: (https://www.turkdiab.org/admin/pics/files/diyabet_tani_ve_tedavi_rehberi_2018.pdf) (Erişim Tarihi: 11.08.2019)

37. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2018;77-88
38. Nathan DM, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care 2008;31(1):173-175.
39. <http://www.reaktifhipoglisemi.com/Tr/content3.asp?m1=1&m2=3&m3=120>
Erişim Tarihi: 11.08.2019
40. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2018;88-96
41. Kandemir N. İnsülin Pompası Tedavi Kılavuzu Ankara–2006. Erişim: (<http://www.diyabetteyenilikler.com/PompaKitap.pdf>) Erişim tarihi: 11.08.2019.
42. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2018;135-152
43. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):124-138
44. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. N. Eng. Med 2002;346:1145-51.
45. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. JAMA 2007;298:765-775.
46. Mogensen CE. Preventing End-Stage Renal Disease. Diabet Med 1998;15 (Suppl 4):51-56.
47. Akpolat T, Utaş C. Böbrek yetmezliği: genel bilgiler. Erişim: (http://www.tsn.org.tr/folders/file/bobrek_yetmezligi.pdf). Erişim tarihi: 11/08/2019
48. Bargman JM, Skorecki K. Kronik Böbrek Hastalığı. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe, 17'inci basım, Cilt 2. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2013:1762.
49. Ruggenenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? Nephrol Dial Transplant. 2000;15:1900–1902.

50. Barnes DJ, Pinto JR, Viberti GC. The patient with diabetes mellitus. In: Davison AM, Cameron S, Gunfeld JP, Kerr DN, Ritz E, Winearls CG, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. pp. 723–775.
51. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol*. 2012;74: 351–375.
52. Saad S, Stevens VA, Wassef L, et al. High glucose transactivates the EGF receptor and up-regulates serum glucocorticoid kinase in the proximal tubule. *Kidney Int*. 2005;68: 985–997.
53. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404:787-790.
54. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, Muros de Fuentes M, Garcia-Perez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7: 327-340.
55. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy *Semin Nephrol*. 2007 Mar; 27(2):195-207.
56. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003;63: 1468–1474.
57. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure: Northern Italian Cooperative Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11: 461–467.
58. Turgut F, Bolton WK. Potential New Therapeutic Agents for Diabetic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2010;55: 928-940.
59. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. Adler S *Kidney Int*. 2004;66(5):2095.
60. Pathologic classification of diabetic nephropathy. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noël LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Bruijn JA, Renal Pathology Society. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):556.
61. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013(3);1-150

62. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008 Jul;74(1):101-7
63. Fink JC, Brown J, Hsu VD, et al. CKD as an under recognized threat to patient safety. *Am J Kidney Dis.* 2009 Apr;53(4):681-688
64. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases.* 2002 Feb; 39(2 Suppl 1):1-266.
65. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:946, Ankara, 2014:5-10.
66. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N eds. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2015. Ankara, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2016.
67. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *J Thyroid Res.* 2011; 2011: 439463. Published online 2011 Jul 12. doi: 10.4061/2011/439463
68. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977 Dec; 7(6):481-493.
69. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med.* 1995 Jul; 12(7):622-627.
70. Castells S. Thyroid function in juvenile diabetes. *Pediatr Clin North Am* 31(3): 623-634, 1984.
71. Shah SN. Thyroid disease in diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 32(12): 1057-1059, 1984.
72. Gilani BB, Mac Gillivray MH, Voorhess ML, Mills BJ, Riley WJ, Mac Laren NK. Thyroid hormone abnormalities at diagnosis of insulin-dependent diabetes.
73. Iglesias P, Díez JJ Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol.* 2009 Apr; 160(4):503-515

74. Woodward A, McCann S, Al-Jubouri M The relationship between estimated glomerular filtration rate and thyroid function: an observational study *Ann Clin Biochem.* 2008 Sep; 45(Pt 5):515-517.
75. Jia F, Tian J, Deng F, Yang G, Long M, Cheng W, Wang B, Wu J, Liu D Subclinical hypothyroidism and the associations with macrovascular complications and chronic kidney disease in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2015 Aug; 32(8):1097-103.
76. El-Eshmawy MM, Abd El-Hafez HA, El Shabrawy WO, Abdel Aal IA Response: subclinical hypothyroidism is independently associated with microalbuminuria in a cohort of prediabetic egyptian adults (diabetes metab j 2013;37:450-7).*Diabetes Metab J.* 2014 Feb; 38(1):85-86.
77. Liu P, Liu R, Chen X, Chen Y, Wang D, Zhang F, Wang Y Can levothyroxine treatment reduce urinary albumin excretion rate in patients with early type 2 diabetic nephropathy and subclinical hypothyroidism? A randomized double-blind and placebo-controlled study.*Curr Med Res Opin.* 2015 Dec; 31(12):2233-2240.
78. World Health Organization – Diabetes country profiles, 2016. https://www.who.int/diabetes/country-profiles/tur_en.pdf?ua=1 Erişim Tarihi: 17.06.2019
79. Abdulghani et al Prevalence of diabetic comorbidities and knowledge and practices of footcare among diabetic patients: a cross-sectional study *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2018;11
80. Valle T, Koivisto VA, Reunanen A, Kangas T, Rissanen A. Glycemic control in patients with diabetes in Finland. *Diabetes Care* 1999; 22: 575-579.
81. Oğuz et al. Glycemic Control of Turkish Adult Diabetic Patients *Turk Jem* 2008; 12: 50-54
82. Meng Z, Liu M, Zhang Q et al. Gender and Age Impacts on the Association Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome in Chinese. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec; 94(50): e2193.
83. Çelebiler Çavuşoğlu A, Bilgili S, Erkızan Ö, Arıcan H, Karaca B. Thyroid hormone reference intervals and the prevalence of thyroid antibodies. *Turk J MedSci* 2010; 40 (4): 665-672

84. Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care*. 2003 Sep;26(9):2604-2608.
85. Silbiger SR, Neugarten J. The role of gender in the progression of renal disease. *Adv Ren Replace Ther*. 2003 Jan; 10(1):3-14.
86. Xu R, Zhang LX, Zhang PH, Wang F, Zuo L, Wang HY. Gender differences in age-related decline in glomerular filtration rates in healthy people and chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol*. 2010;11:20.
87. Halbesma N, Brantsma AH, Bakker SJL, Jansen DF et al. Gansevoort for the PREVEND study group. Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population. *Kidney International* Volume 74, Issue 4, 2 August 2008, Pages 505-512
88. Jacobs DR Jr, Murtaugh MA, Steffes M, Yu X, Roseman J, Goetz FC. Gender- and race-specific determination of albumin excretion rate using albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol*. 2002 Jun 15;155(12):1114-1119.
89. Chin M, Isono M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Guo B, Sato H, Haneda M, Kashiwagi A, Koya D. Estrogen and raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, ameliorate renal damage in db/db mice. *Am J Pathol*. 2005 Jun;166(6):1629-36.
90. Kalra S, "Thyroid disorders and diabetes," *Journal of the Pakistan Medical Association*, vol. 64, no. 8, pp. 966–968, 2014.
91. Vikhe VB, Kanitkar SA, Tamakuwala KK, Gaikwad AN, Kalyan M, Agarwal RR. Thyroid Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at Tertiary Care Centre *Natl J Med Res*. 2013; 3(4): 377-380
92. Zhao W, Li X, Liu X, Lu L, Gao Z. Thyroid Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy: A Single Center Study. *J Thyroid Res*. 2018 Dec 2;2018:9507028. doi: 10.1155/2018/9507028. eCollection 2018.

93. Islam S, Yesmine S, Khan SA, Alam NH, Islam S. A comparative study of thyroid hormone levels in diabetic and non-diabetic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2008 Sep;39(5):913-916.
94. Park SY, Kim HI, Oh H-K, Kim TH, Jang HW, Chung JH, et al. (2018) Age- and gender specific reference intervals of TSH and free T4 in an iodine-replete area: Data from Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV (2013-2015). *PLoS ONE* 13(2): e0190738.
95. Chen J, Zhou W, Pan F, Cui W, Li M, Hu Y. Age-related change in thyroid-stimulating hormone: a cross-sectional study in healthy euthyroid population. *Endocrine Journal Advance Publication* doi:10.1507/endocrj.EJ18-0113
96. Strich D, Karavani G, Edri S, Gillis D. TSH enhancement of FT4 to FT3 conversion is age dependent. *European Journal of Endocrinology* 2016; 175(1):49-54
97. Abbas R, Abbas HG, Shahid A, Chand S, Nawaz S. Reference intervals for free T3 and free T4 in Pakistani euthyroid patients: effect of age and gender on thyroid function. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014 Nov;24(11):806-9. doi: 11.2014/JCPSP.806809.
98. Srivastava S, Rajput J, Shrivastava M, Chandra R, Gupta M, Sharma R. Correlation of Thyroid Hormone Profile with Biochemical Markers of Renal Function in Patients with Undialyzed Chronic Kidney Disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 018 May-Jun;22(3):316-320
99. Rai S, Kumar JA, Prajna K et al., Thyroid Function in Type 2 Diabetes Mellitus and in Diabetic Nephropathy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013 Aug, Vol-7(8): 1583-1585
100. Wu J, Li X, Tao Y, Wang Y, Peng Y. Free Triiodothyronine Levels Are Associated with Diabetic Nephropathy in Euthyroid Patients with Type 2 Diabetes. *International Journal of Endocrinology* Volume 2015, Article ID 204893, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/204893>
101. Du X, Pan B, Li W, Zou Y, Hua X, Huang W, Wan X, Cao C. Albuminuria is an independent risk factor of T4 elevation in chronic kidney disease. *Sci. Rep*. 7, 41302; doi: 10.1038/srep41302 (2017).

102. Pan B, Du X, Zhang H, Hua X, Wan X, Cao C. Relationships of Chronic Kidney Disease and Thyroid Dysfunction in Non-Dialysis Patients: A Pilot Study. *Kidney Blood Press Res* 2019;44:170–178
103. Song SH, Kwak IS, Lee DW, Kang YH, Seong EY, Park JS. The prevalence of low triiodothyronine according to the stage of chronic kidney disease in subjects with a normal thyroid stimulating hormone. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 May; 24(5): 1534–1538.



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Mehmet Fehim DOĞRU
Doğum yeri ve tarihi : Kartal – 15.07.1987
Uyruğu : TC
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : Muaf
İletişim adresi : dr.m.fehimdogru@gmail.com
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Uzmanlık Eğitimi : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune
E.A.H. İç Hastalıkları Kliniği-Asistan Hekim (20
Temmuz 2015)
Üniversite : Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi
(2004-2010)
Lise : Özel Bilgiçağı Koleji (2001-2004)
İlköğretim : Özel Bilgiçağı Koleji (1998-2001)
Semiha Şakir İlköğretim Okulu (1994-1998)
Kadir Has İlkokulu (1993-1994)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru):

Pratisyen Hekim (Ekim 2010- Temmuz 2015)
Asistan Hekim/İç Hastalıkları (Temmuz 2015-günümüz)

IV- Mesleki Deneyimi:

Pratisyen Hekimlik : İstanbul Avcılar Deniz Köşkleri Sağlık Ocağı
İstanbul Avcılar Toplum Sağlığı Merkezi
İstanbul Başakşehir Devlet Hastanesi Acil Servis
İstanbul Üsküdar 6 No'lu Aile Sağlığı Merkezi
Özel Türkiye Gazetesi Hastanesi Acil Servis

Asistan Hekimlik : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune
E.A.H. İç Hastalıkları Kliniği (Temmuz 2015-
günümüz)

V- Bilimsel Etkinlikleri:

Yurt içi sözlü bildiri:

1. Baş S, Türkmen FM, Mirioğlu K, Güney B, **Doğru MF**, Gümüş A, Oluk Aİ, Yücel Aybal B, Yurtsever N, Kurban AE, Özkütükçü M, Sayar M. İç Hastalıkları Kliniğinde Yatan Hastalarda Vitamin D Düzeyi ile Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması. 6. İstanbul Dahiliye Klinikleri Buluşması. 18 – 20 Kasım, İstanbul 2016
2. Davarcı PZ, Türkmen FM, Aybal B, **Doğru MF**, Kurban AE, Gümüş A, Baş S, Okçu M, Güney B, Davarcı İ. Dahiliye Servisinde Yatan Hastalarda Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyon İçin İlişkili Faktörlerin Araştırılması. 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 11-15 Ekim, Antalya 2017
3. Baş S, Ada Özcan B, **Doğru MF**, Türkmen FM, Aslan E, Sarıhan G, Davarcı PZ, Gümüş A, Oluk Aİ, Güney B, Kurban AE. Azatiopirin Kullanımı Sonrası Gelişen Akut Pankreatit Olgusu. 7. İstanbul Dahiliye Klinikleri Buluşması. 17 – 19 Kasım, İstanbul 2017
4. Gümüş A, Türkmen FM, Ada Özcan B, **Doğru MF**, Tepe M, Yücel Aybal B, Oluk Aİ, Baş S, Güney B, Demir D, Arda EM, Sarıhan G. Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Serum Magnezyum Düzeyi ile Mikroalbuminüri İlişkisi 8. İstanbul Dahiliye Klinikleri Buluşması. 2-4 Kasım, İstanbul 2018

Yurt içi posterler:

1. **Doğru MF**, Şenel Yıldız D, Baş S, Türkmen FM. Pulmoner Emboli Hastalarda Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi. 6. İstanbul Dahiliye Klinikleri Buluşması. 18 – 20 Kasım, İstanbul 2016
2. Baş S, Güney B, Türkmen FM, Gümüş A, **Doğru MF**, Oluk Aİ, Güzelbulut F. Azatiopirin Kullanımı Sonrası Gelişen Akut Pankreatit Olgusu. 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 11-15 Ekim, Antalya 2017
3. Baş S, Türkmen FM, Oluk Aİ, Kurban AE, **Doğru MF**, Gümüş A, Güney B, Şimşek Mm. Karın Ağrısı İle Başvuran Hasta. 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 11-15 Ekim, Antalya 2017
4. Baş S, Türkmen FM, **Doğru MF**, Güney B, Gümüş A, Kurban AE, Ada Özcan B, Sarıhan G, Özgültekin A. Antifiriz İçimi Sonrası Gelişen Etilen Glikol Zehirlenmesi. 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 11-15 Ekim, Antalya 2017
5. Baş S, Türkmen FM, Gümüş A, Güney B, Ada Özcan B, Oluk Aİ, **Doğru MF**, Kurban AE, Yalın EA, Kasbulat AE, Sarıhan G, Özkan ŞB. İç Hastalıkları Kliniğinde Yatan Hastalarda Magnezyum Düzeyinin Araştırılması. 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 11-15 Ekim, Antalya 2017
6. Baş S, Türkmen FM, Güney B, **Doğru MF**, Çakır Güney B. Hipertrigliseridemi Tedavisinde Alternatif Bir Seçenek: Orta Zincirli Trigliseridler. 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 11-15 Ekim, Antalya 2017
7. Güney B, Çakır Güney B, **Doğru MF**, Baş S, Türkmen FM. Doğum Sonrasında Karında Şişlik Şikayeti İle Gelen Hastada Tespit Edilen Mide Kanseri Olgusu. 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 11-15 Ekim, Antalya 201
8. Baş S, Şenel Yıldız D, Güney B, Türkmen FM, Günay Okçu M, **Doğru MF**, Şimşek Mm. İç Hastalıkları Kliniğinde Pulmoner Emboli Tanısı İle Yatan Hastaların Değerlendirilmesi. 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 11-15 Ekim, Antalya 2017

VI- Diğer :