



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABET TANILI ORAL ANTİDİYABETİK KULLANAN  
SEPSİS NEDENİYLE YOĞUN BAKIMA YATAN  
HASTALARIN MORTALİTE VE MORBİDİTE İLİŞKİSİ**

Dr. NECLA GÜNGÖRLER ELİAÇIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABET TANILI ORAL ANTİDİYABETİK KULLANAN  
SEPSİS NEDENİYLE YOĞUN BAKIMA YATAN  
HASTALARIN MORTALİTE VE MORBİDİTE İLİŞKİSİ**

Dr. NECLA GÜNGÖRLER ELİAÇIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR ZAFER PEKKOLAY

DİYARBAKIR-2023

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta sayın Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ 'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran sayın hocalarım Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY ve Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU 'ya ayrıyeten teşekkürlerimi sunuyorum.

Her zaman yanımda olan sevgisini ve desteğini hiç esirgemeyen değerli eşim Ebubekir ELİAÇIK, yetişmemde büyük emekleri olan annem, babam, sevgili ablam Sinem GÜNGÖRLER'e, hayatımın her aşamasında benim yanımda olan ve destekleyen sevgili dostlarım Laleş YANIK GÖKTÜRK ve Leyla SEYHAN'a çok teşekkür ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Tip 2 diyabetli hastalarda oral antidiyabetiklerle önceden uygulanan tedavinin sepsise bağlı morbidite ve mortalite üzerine etkisini araştırmak.

**Yöntem:** Bu çalışmada 1 Temmuz 2017 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında 3. basamak yoğun bakım ünitesinde sepsis nedeniyle tedavi gören 18-90 yaş arası Tip 2 diyabetli hastalar retrospektif olarak değerlendirilecektir. Hastaların daha önce kullandıkları oral antidiyabetik ilaçlara göre mortalite ve morbidite analiz edilecektir.

**Bulgular:** Çalışmaya 51'i erkek (%43,7) ve 75'i kadın (%56,3) olmak üzere 126 hasta dahil edildi. Hastaların glukoz değerleri ortancası 252,5 (73,0-542,0) mg/dL, HbA1c değerleri ortancası %8,4 (6,1-13,1) olarak belirlendi. Mekanik ventilatöre bağımlı hasta sayısı %75,4 olurken, en sık kullanılan antibiyotik kombinasyonu vankomisin (%73) ve meropenem (%61,9) oldu. Hastaların en sık kullandıkları oral antidiyabetikler sırasıyla; Metformin + DPP4-i 28(%22,2), Metformin + SGLT2 İnhibitörü 23(%18,3), Metformin + DPP4-i + SGLT2 İnhibitörü 25(%19,8), Metformin 18(%14,3), Metformin + sülfonilüre 10 (%7,9) , Metformin+ DPP4-i + sülfonilüre 9(7,1%).

Hastaların ortanca prokalsitonin değerleri metforminde 3,4 µg/L, metformin + DPP4-i'de 1,7 µg/L, metformin + SGLT2 inhibitörlerinde 1,2 µg/L, metformin + DPP4-i + SGLT2 inhibitörlerinde 2,2 µg/L idi. . Metformin + sülfonilüre 4,5 µg/L, linagliptin 1,6 µg/L, metformin + linagliptin 1,6 µg/L ve metformin + DPP4-i + sülfonilüre 1,9 µg/L (p<0,05). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; Metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastalarda prokalsitonin düzeyleri en düşüktü.

Hastaların ortanca laktat değerleri metforminde 2,4 mmol/L, metformin + DPP4-i'de 2,2 mmol/L, metformin + SGLT2 inhibitöründe 1,8 mmol/L, metformin + DPP4-i + SGLT2 inhibitöründe 2,4 mmol/L, metformin + sülfonilürede 3 mmol/L, linagliptinde 3,1 mmol/L, metformin + linagliptinde 4,6 mmol/L ve metformin + DPP4-i + sülfonilürede 2,7 mmol/L. (p<0.05). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; Metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastalarda laktat değerlerinin en düşük olduğu görüldü. Metformin+SGLT2 alan hastaların GCS skoru (ortalama:8) daha

yüksekti; ventilatör gereksinimi daha düşük (%39,2) ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Oral antidiyabetik ilaç alan diyabet hastalarında Metformin+SGLT-2 inhibitörlerinin kullanılması, laktat düzeyinin ve prokalsitonin düzeyinin düşmesine, GCS düzeyinin yükselmesine ve ventilatör gereksiniminin azalmasına neden olur. Yoğun bakıma alınmadan önce metformin+SGLT-2 inhibitörlerinin kullanılmasıyla sepsis morbidite ve mortalitesi azaltılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis; Yoğun bakım ünitesine kabul; Metformin+SGLT-2 inhibitörü; Tip 2 diyabet; Ölüm oranı; Morbidite



## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP TO MORTALITY AND MORBIDITY OF PATIENTS WITH DIABETES USING ORAL ANTI-DIABETIC AND INTENSIVE CARE DUE TO SEPSIS

**Objective:** To investigate the effect of pre-existing treatment with oral antidiabetics on sepsis-related morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes.

**Method:** In this study, patients with Type 2 diabetes between the ages of 18-90 treated for sepsis in the tertiary intensive care unit between July 1 2017 and December 31 2022 will be retrospectively evaluated. Based on the oral antidiabetic medications used by the patients previously, mortality and morbidity will be analyzed.

**Results:** The study involved 126 patients, with 51 of them being males (43.7%) and 75 being females (56.3%). The median level of glucose values of the patients was 252.5 (73.0- 542.0) mg/dL, and the median level of HbA1c values was 8.4% (6.1- 13.1). The number of patients dependent on mechanical ventilators was 75.4%, the most common antibiotic combination was vancomycin (73%) and meropenem (61.9%). The most frequently used oral antidiabetics by the patients are, respectively; Metformin + DPP4-i 28(22.2%), Metformin + SGLT2 Inhibitor 23(18.3%), Metformin + DPP4-i + SGLT2 Inhibitor 25(19.8%), Metformin 18(14.3%), Metformin + sulfonylurea 10 (7.9%), Metformin+ DPP4-i + sulfonylurea 9(7,1%).

The median procalcitonin values of the patients were 3.4 µg/L in metformin, 1.7 µg/L in metformin + DPP4-i, 1.2 µg/L in metformin + SGLT2 inhibitors, and 2.2 µg/L in metformin + DPP4-i + SGTL2 inhibitors. Metformin + sulfonylurea 4.5 µg/L, linagliptin 1.6 µg/L, metformin + linagliptin 1.6 µg/L, and metformin + DPP4-i + sulfonylurea 1.9 µg/L (p<0.05). According to the applied Posthoc test results; Procalcitonin levels were the lowest in patients who received metformin + SGLT2 inhibitor.

The median lactate values of the patients were 2.4 mmol/L in metformin, 2.2 mmol/L in metformin + DPP4-i, 1.8 mmol/L in metformin + SGLT2 inhibitor, 2.4 mmol/L in metformin + DPP4-i + SGLT2 inhibitor, 3 mmol/L in metformin + sulfonylurea, 3.1 mmol/L in linagliptin, 4.6 mmol/L in metformin + linagliptin, and 2.7 mmol/L in metformin + DPP4-i + sulfonylurea. ( $p < 0.05$ ). According to the applied Posthoc test results; It was observed that lactate values were the lowest in patients taking metformin + SGLT2 inhibitor. Patients receiving metformin+SGLT2 had a higher GCS score(mean:8); ventilator requirement was lower(39,2%) and statistically significant( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Using Metformin+SGLT-2 inhibitors on diabetic patients receiving oral anti-diabetic drugs results in lower lactat level and lower procalcitonin levels, higher GCS level, lower ventilator requiriment. Sepsis morbidity and mortality can be reduced with the use of metformin+SGLT-2 inhibitors before ICU admission.

**Keywords:** Sepsis; Intensive care unit admission; Metformin+SGLT-2 inhibitor; Type 2 diabetes mellitus; Mortality; Morbidity

<b>ÖNSÖZ.....</b>	<b>1</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>2</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>4</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>7</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR .....</b>	<b>9</b>
<b>TABLolar.....</b>	<b>10</b>
<b>ŞEKİLLER .....</b>	<b>11</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>12</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1.Tanım .....</b>	<b>14</b>
<b>2.2. Patogenez.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus Patogenezi.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3. Klinik Özellikler.....</b>	<b>15</b>
<b>2.4. Tanı.....</b>	<b>15</b>
<b>2.5. Komplikasyonlar.....</b>	<b>17</b>
<b>2.6 Glisemik Hedefler.....</b>	<b>18</b>
<b>2.7 Tedavi.....</b>	<b>19</b>
<b>2.7.1. Oral Antidiyabetikler .....</b>	<b>19</b>
<b>2.7.2. İnsülin.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Sepsis Tanımı .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1.Sepsis tanımlama belirteçleri.....</b>	<b>24</b>

<b>4.MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>29</b>
<b>5.BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>6.TARTIŞMA.....</b>	<b>45</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>51</b>
<b>8.ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>61</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-İ: Anjiyotensini Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

ALT:Alanin Aminotransferaz

AntiGAD : Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikorları

APG : Açlık Plazma Glukozu

ARB : Anjiyotensin Reseptör Blokeri

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM : Diyabetes Mellitus

DPP-4i : Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri

ESRD : Son Dönem Böbrek Yetmezliği Evresi

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

HDL : High Density Lipoproteins

HbA1C : Hemoglobin A1c

HHD : Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

HT : Hipertansiyon

İAKO : İdrar Albumin/Kreatinin Oranı

İPKO : İdrar Protein/Kreatinin Oranı

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı ix

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LDL : Low Density Lipoproteins

NLO:Nötrofil Lenfosit Oranı

PLO:Platelet Lenfosit Oranı

OAD : Oral Antidiyabetik

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PAH : Periferik Arter Hastalığı

SGLT-2 : Sodyum Glukoz Kotransporter 2

SU : Sülfonilüreler

SVH : Serebrovasküler Hastalık

SVO : Serebrovasküler Olay

SYA : Serbet Yağ Asitleri

T1DM : Tip 1 DM

T2DM : Tip 2 DM

TG:Trigliserit

TKŞ : Tokluk Kan Şekeri

TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

TZD : Tiazolidindionlar

APACHE : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment (Ardışık Organ Yetmezliği Skoru)

SSS : Santral Sinir Sistemi

SVB : Santral Venöz Basınç

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

## **TABLolar**

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 2. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Tablo 3. Hastaların Yaşamsal Bulguları

Tablo 4. Hastaların Apache II ve Glaskow Koma Skalası Sonuçları

Tablo 5. Hastaların Kullandıkları Antibiyotiklerin Dağılımı

Tablo 6. Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarının Dağılımı

Tablo 7. Hastaların Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarına Göre Laboratuvar Bulguları

Tablo 7. Hastaların Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarına Göre Laboratuvar Bulguları (devamı)

Tablo 8. Hastaların Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarına Göre Yaşamsal Bulguları

Tablo 9. Hastaların Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarına Göre Apache II ve Glaskow Koma Skalası Skorları

Tablo 10. Hastaların Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarına Göre Genel Sağlıkları

Tablo 11. Metformin + SGLT2 İnhibitörü Alan Hastaların Sağ – Ex Olma Durumlarına Göre Yaşları

Tablo 12. Metformin + dPP4 + SGLT2 İnhibitörü Alan Hastaların Sağ – Ex Olma Durumlarına Göre Yaşları

Tablo 13. Metformin + SGLT2 İnhibitörü Alan Hastaların Sağ – Ex Olma Durumlarına Göre Yatış Süreleri

Tablo 14. Metformin + dPP4 + SGLT2 İnhibitörü Alan Hastaların Sağ – Ex Olma Durumlarına Göre Yatış Süreleri

## ŞEKİLLER

1)Şekil.1. Amerikan Diyabet Derneği diyabet tanısı kriterleri

2)Şekil.2. GLP-1 ve GIP salınımı

3)Şekil.3 Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)

4)Şekil.4 SOFA skorlama sistemi

5)Şekil.5 Apache II (Acute Physiology and Chronic Health Evalotuiion) Skorlama Değişkenleri

6) Şekil 6. Hastaların Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarına Göre Genel Sağkalımları

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) insülin yetmezliği (eksiklik ve/veya insülin direnci) ile karakterize hiperglisemi oluşturan; aynı zamanda protein, yağ metabolizma bozukluğu ile ilişkili bir hastalıktır (1). Dünyada sıklığı giderek artan bir hastalıktır. Diyabetik hastalarda hipergliseminin mevcut olması özellikle göz, böbrek, sinirler, kalp, kan damarları ve çeşitli organların hasar ve işlev bozukluğunun nedenidir. Akut metabolik komplikasyonların yanı sıra kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, hastalığa bağlı morbidite ve erken mortalitenin en önemli nedenidir. Tip 2 DM %90-95 oranıyla toplumda en sık görülen DM tipidir.

Hastalık sessiz başlangıçlıdır ve yıllardır farkedilmemiş olan risk faktörleri de beraberinde var olabilir. Tip 2 DM etyopatogenezinde en çok suçlanan üç durum vardır. Bunlar; insülin direnci, salgısı bozulmuş insülin ve genetik etkenlerdir.

Genetik duyarlılığı olan bireylerde, hedef dokulardaki spesifik insülin seviyelerine yetersiz yanıt nedeniyle uzun süreli insülin direnci oluşabilir. Bu da insülin direncinin gelişmesine yol açar. Tip 2 diyabet, artan obezite sıklığı (2) ve yaş ile belirgin şekilde prevalansında artış olan yaygın bir hastalıktır. Tip 2 diyabet prevalansı son on yılda korku verici bir şekilde artmıştır (3,4) büyük ölçüde obezite ve immobil yaşam tarzındaki eğilimlerle ilişkilidir. Diyabet tedavisinde insülinler ile oral anti diyabetikler sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları; sülfonilüreler, glinid türevler (rapeglinid, nateglinid), biguanidler (metformin), SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin), DPP4 inhibitörleri (vildagliptin, sitagliptin, linagliptin) bunlardan bazılarıdır.

Sepsis, vücudun bulaşıcı bir sürece karşı bağışıklık tepkisinden kaynaklanan kritik bir tıbbi acil durumdur. Derhal teşhis ve tedavi edilmezse organ hasarına ve potansiyel olarak ölümcül sonuçlara yol açabilir (5). Diyabet immünolojik sistemde hasarlar oluşturabilir ve sepsis gelişme riskinin artmasına sebep olabilir. Hem obezite hem de tip 2 diyabet, sepsise yol açan tekrarlayan, hastane ve sekonder enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkilidir. Sepsisin tüm ölümlerin yüzde 6'sından mesul olduğu saptanmıştır (6). APACHE skorlamasında YBÜ'ye kabulden sonraki 24 saat içinde

belirlenen en kötü fizyolojik değerler kullanılır. Mortaliteyi göstermede önemli bir parametredir.

Bu çalışmamızda sepsis nedeniyle yoğun bakım yatışı olan ve öncesinde oral antidiyabetik kullanan diyabetik hastaların mortalite ve morbiditeleri kullandıkları oral antidiyabetiklere göre retrospektif olarak incelenecektir.



## GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tanım

Diabetes mellitus terimi, hiperglisemi ile kendini gösteren anormal karbonhidrat metabolizması hastalıklarını tanımlar. İnsülin sekresyonunda göreceli veya tam bir hasar ile, insülinin etkisine karşı değişen derecelerde periferik rezistans ile ilişkilidir (7).

### 2.2.Patogenez

#### 2.2.1 Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 diyabetin patogenezi çoklu faktörlerin biraraya gelmesinden dolayı karmaşıktır (8). Hastalar tipik olarak her ikisi de klinik ortam şartlarında ölçülmeyen farklı derecelerde çoklu faktörlerin biraraya gelmesi ile oluşur. İnsülin direnci ve kusurlu insülin salınımının (beta hücre fonksiyon bozukluğu) bir kombinasyonu ile başvururlar. Her ikisi de tip 2 diyabet gelişimine katkı sağlar ve insülin sekresyonu ile eşleşmeyen direncin aracılık ettiği insülin eylemine olan talebin artmasıyla Tip 2 DM gelişmesine neden olur (9-11).

İnsülin direncinin sebebi genel olarak fazla yiyecek tüketimi ile hareketsiz yaşam tarzı ve bunlara sebep olarak gelişen obezite olduğu düşünülmektedir.

Hipergliseminin kendisi pankreas beta hücre yapısında hasara neden olabilir ve insüline karşı oluşan direncini oldukça arttırabilir, bu da kötüleşen bir metabolik durumun daha da şiddetlenmesine neden olur (12-13).

#### 2.2.2 Tip 1 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Tip 1 diabetes mellitus, Langerhans adacıklarında insülin salgılayan beta hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanır (14). Pankreatik beta hücreleri içinde otoimmün adacık harabiyetinin başlamasında veya ilerlemesinde önemli rol oynayabilecek birkaç otoantijen tanımlamıştır. Fare modeli üzerinde yapılan

çalışmalar, proinsülinin ve insülinin otoantikörler için muhtemel ilk hedef olduğunu göstermektedir(15).

Diyabet hastalarının %5-10'unu Tip 1 diyabetliler oluşturur. Pankreasta bulunan  $\beta$ -hücre rezervi %80-90 oranında kayıp olduğunda, diyabetin klinik bulguları ortaya çıkmaya başlar. Tip 1 diyabet çoğunlukla 30 yaşından önce başlar. Çocukluk, adölesan ve geç adölesan dönemde olmak üzere üç evrede sıklığı artar. Genellikle insülin tedavisi, karbonhidrat sayımı eğitimi, egzersiz düzene sokularak tedavi edilir (16).

### **2.3.Klinik Özellikler**

Tip 2 diyabet, yetişkinlerde en yaygın görülen diyabet türüdür (%90'dan fazla). Genellikle insülin direnci temelinde gelişir ve beta hücrelerinden insülin salınımında ilerleyici bir azalma ile karakterize edilen hiperglisemiye yol açar. Bu durum, nispi insülin eksikliğine neden olur. Hastalar çoğunlukla ilk dönemlerde semptom göstermez.

Klasik semptomları arasında poliüri, polidipsi, noktüri, bulanık görme ve kilo kaybı bulunan hiperglisemi genellikle, kan şekeri değerlerinin yükseldiği belirlendikten sonra retrospektif olarak fark edilir.

Tarama yöntemleriyle diyabetin daha erken teşhis edilmesi için yapılan çalışmalarla birlikte semptomatik diyabet vakalarının sıklığı azalmaktadır (17). Nadir durumlarda, tip 2 diyabetli yetişkinler arasında bariz hiperglisemi ve şiddetli dehidratasyon görülebilir, ancak ketoasidoz olmaksızın hiperozmolar hiperglisemik bir durum ortaya çıkabilir. Diyabetik ketoasidoz (DKA), tip 2 diyabetin nadir görülen ama bazı durumlarda yaşamı ciddi tehlikeye sokan bir semptomudur, ancak belirli koşullar altında (genellikle şiddetli enfeksiyon veya diğer akut hastalıklar) ortaya çıkabilir (17).

### **2.4.Tanı Kriterleri**

Dünyada sıklıkla kullanılan diyabet tanı kriterleri Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından düzenlenmiştir.

Diyabet mellitus (DM) tanısı, açlık durumunda plazma glukoz düzeyinin en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olmasıyla konulur. Ayrıca, günün herhangi bir saatinde açlık veya tokluk durumu gözetmeksizin plazma glukozunun 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve poliüri, polidipsi, polifaji ve açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabetik semptomların eşlik etmesiyle de tanı konulabilir (18).

**Şekil.1.** Amerikan Diyabet Derneği diyabet tanısı kriterleri(21)

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM Riski Yüksek
<b>APG</b> (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
<b>OGTT 2.st PG</b> (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
<b>Rastgele PG</b>	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
<b>HBA1C**</b>	≥%6.5	-	-	-	%5.7-6.4
<p>Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.</p> <p>DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose)</p> <p>BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.</p>					

Diabetes mellitus tanısı, bir hastanın klasik hiperglisemi semptomları (susuzluk, poliüri, kilo kaybı, bulanık görme) ile başvurması ve random kan şekeri değerinin 200

mg/dL veya daha yüksek olması durumunda kolayca konulabilir. Tip 1 diyabetli hastaların çoğu semptomatiktir ve plazma glukoz konsantrasyonları 200 mg/dL'nin üzerindedir. Tip 2 diyabetli bazı hastalar da semptomatik hiperglisemi ve kan şekeri  $\geq 200$  mg/dL dir.

Asemptomatik bir kişide (genellikle tip 2 diyabet) diyabet tanısı aşağıdaki kriterlerden herhangi biriyle koyulabilir. (19)

- FPG değerleri  $\geq 126$  mg/dL en az sekiz saat boyunca kalori alımı yapılmaması olarak tanımlanır.
- OGTT sırasında iki saatlik plazma glikoz değerleri  $\geq 200$  mg / dL
- A1C değerleri yüzde  $\geq 6,5$

Semptomatik hiperglisemi bulunmadığında, diyabet teşhisi, bir sonraki gün tekrarlanan aynı testle doğrulanmalıdır (20).

## 2.5. Tip 2 DM Komplikasyonları

Diyabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik olarak sınıflandırılır:

### 1.5.1 Akut komplikasyonlar:

1. Diyabetik.ketoasidoz
2. Hiperosmolar non-ketotik koma
3. Laktik.asidoz
4. Hipoglisemi

### 1.5.2 Kronik komplikasyonlar:

1. Mikrovasküler Hastalıklar: Retinopati, Nefropati, Nöropati (Simetrik Periferik Nöropati, Mononoröpati, Otonomik Nöropati)
2. Makrovasküler Hastalıklar: Koroner Arter Hastalığı, Serebrovasküler Hastalıklar, Periferik Damar Hastalıkları

- Dermatolojik
- Genitoüriner Bozukluklar (seksüel disfonksiyon, üropati)

- Gastrointestinal Bozukluklar (gastroparezi, diare)

## 2.6. Glisemik hedefler

Diyabetli hastaların HbA1c hedefleri, mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi ve ilerlemesini durdurulması (yoğun glisemik yönetim) ile hipoglisemi riski arasında bir denge sağlanarak bireye göre uyarlanmalıdır (21). Diyabet tedavisi ve glisemik hedefler kişiye göre uyarlanmalıdır.

Glisemik Kontrol Hedefleri (21)

## DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM İLKELERİ

### Diyabet Takibinde Glisemik Hedefler

	İdeal	Hedef	Gebelikte
HbA1C (%)	< 6	< 6.5 <sup>1</sup>	< 6.5 (tercihen < 6)
APG ve öğün öncesi PG (mg/dl)	70 - 100	70 - 120	60 - 90
Öğün sonrası 1. St PG (mg/dl)	130		140 (tercihen < 120)
Öğün sonrası 2. St PG (mg/dl)	120	140	120

(1) Bilinen kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olanlarda hedef HbA1C < %7.5 değeri alınmalıdır.

## 2.7.Tedavi

### 2.7.1 Oral Antidiyabetik Ajanlar (OAD)

Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizin yanı sıra, tedavinin ilk aşamasında insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar olan biguanidler önerilir. Eğer biguanidlerle hedeflenen glisemik kontrol sağlanamazsa, ikili OAD kombinasyonu düşünülür. Biguanidlere ek olarak GLP-1 analogları veya alfa glikoz inhibitörleri gibi ilaçlar da kullanılabilir (22-23).

#### \* Biguanidler:

Fenformin laktik asidoza bağlı ölümler nedeniyle uzun yıllardır kullanılmamaktadır (21). Metformin Tip 2 diyabetli hastaların majör ilacıdır ve majör etkisi, hepatik glukoz çıkışını azaltarak glukoneogenezi inhibe etmektir (24-26).

Yaşam tarzı müdahaleleri ve metformin, hemen hemen tüm kılavuzlarda önerilen ilk tedavi yaklaşımlarını oluştururlar (27). Metformin, insülin salgılatıcı bir ajan olmadığı için yan etkileri içinde hipoglisemi genellikle olmaz (28). Metformin, tek başına kullanıldığında kan şekerinde 60-70 mg/dL ve HbA1C düzeyinde %1.5-2 arasında bir azalma sağlar.Kullanımında önemli kontrendikasyonlar ve gastrointestinal yan etkiler, bulantı, ishal ve karın ağrısı şeklindedir. Laktik asidoz riski, bilinen en önemli yan etkilerinden biri olmasına rağmen, oldukça düşük bir oranda, yaklaşık olarak 0.03/1000'dir. Bu belirtilen dışındaki kontrendikasyonlar şunları içerebilir: glomerüler filtrasyon hızının 30 ml/dk'nın altında olması, belirgin hipoksik komorbiditelerin varlığı, ciddi karaciğer hastalığı ve metabolik asidoz riskini artıran durumların varlığı.(27)

#### \*İnsülin Salgılatıcı İlaçlar (Sülfonilüre ve Glinid grubu):

Tip 2 DM tedavisinin önemli ilaçlarından biridir. Sülfonüre ve meglitinler, yalnızca beta hücre fonksiyonu olan hastalarda faydalıdır çünkü pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını doğrudan uyararak kan şekeri konsantrasyonlarını düşürürler. Bu ilaç, insülin salgısını uyararak çalıştığı için sadece belirli hücre tipinde etkilidirler. En önemli olumsuz etkileri hipoglisemi ve kilo aldırmasıdır (29).

Pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı K-ATP kanalı tarafından düzenlenir. Sülfonilüreler bu kanallara bağlandığında, onları inhibe ederler ve hücrelerin dinlenme

potansiyelinde bir değişikliğe neden olurlar. Bu değişiklik kalsiyum akışına yol açar ve insülin salınımını uyarır (27). Hipoglisemi riski nedeniyle, özellikle yaşlı bireylerde uzun etkili formların kullanılmasından kaçınılması önerilir (30).

**\* Alfa glikozidaz inhibitörleri:**

Alfa-glukozidaz inhibitörleri olarak bilinen enzimler, oligosakkaritleri ve disakkaritleri ince barsağın fırçamsı hücrelerinde monosakkaritlere ayırarak çalışırlar. Bu gruba ait olan akarboz, alfa-glukozidaz enzimine geri dönüşümlü bir şekilde bağlanır (31). Kardiyovasküler risk açısından bakıldığında akarbozun kardiyovasküler hadiselerin riskini azalttığı görülmüştür (21). HbA1c düşürme üzerindeki hedefleri ortalama seviyededir (32-33).

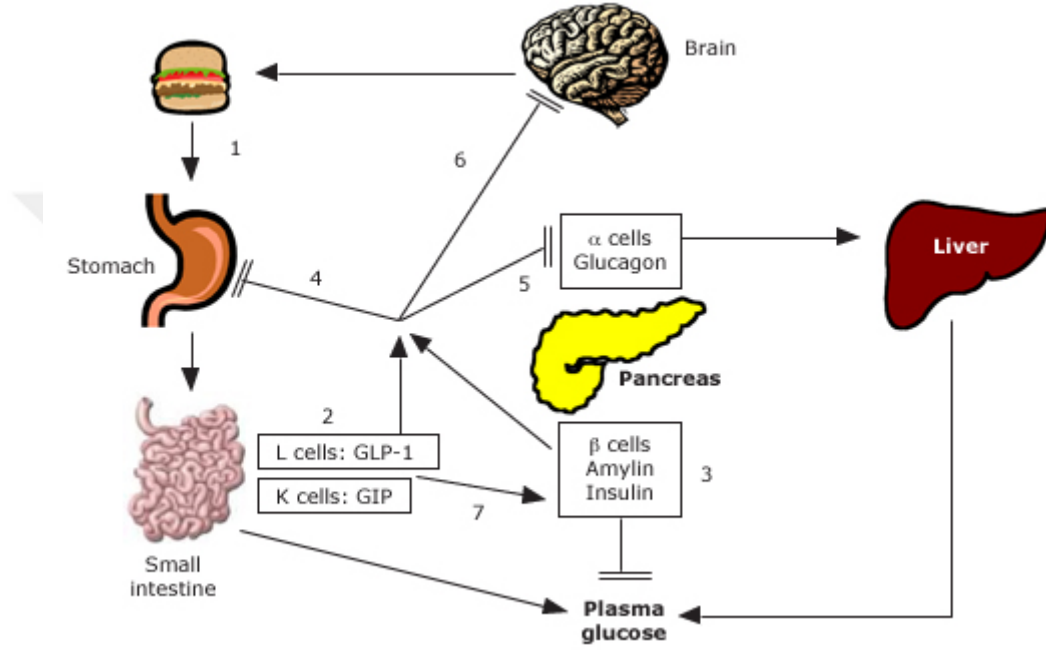
**\*Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar:**

Rosiglitazon ve pioglitazon bu grupta yer alan ilaçlardandır. Bu ilaçların ana etkisi, periferik dokularda glikoz kullanımını arttırmaktadır ve bu etkisi, peroksizom proliferatör aktive reseptör gama üzerinden (PPAR-  $\gamma$ ) yoluyla yağ dokusuna etki ederek elde ederler (34). Tiazolidinedionlar ile kilo alımı arasında bir ilişki vardır. Hem rosiglitazon hem de pioglitazon tedavileri kilo alımı ile ilişkilendirmiştir. Ek olarak, tiazolidinedionların kullanımı ile periferik ödem insidansında artış gözlenmiştir (35). Tiazolidinedionlar ayrıca menopoiz sonrası kadınlarda ve yaşlı erkeklerde kırık riskinde bir artışa ve kemik kütlelerinde bir azalmaya neden olabilir bu sebeplerle bu kişilerde kullanımına oldukça dikkatli olmalıyız (36).

**\*Glukagon Benzeri Peptid-1(GLP-1) Reseptör Agonistleri:**

GLP -1 üretimi, proglukagon geninden ince barsağın L hücrelerinden meydana gelir. Pankreas beta hücreleri, pankreas kanalları, mide mukozası, böbrek, akciğer, kalp, cilt, immunolojik hücreler ve hipotalamus dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilen spesifik bir reseptöre bağlanır (37-39).

Şekil.2. GLP-1 ve GIP salınımı



Sağlıklı bireylerde, (1) gıdaların yutulması (2) gastrointestinal peptitlerin (GLP-1 ve GIP) yanı sıra (3) pankreas beta hücre hormonlarının (insülin ve amilin) salınımı ile sonuçlanır. Özellikle GLP-1 ve amilin, (4) gastrik boşalma, (5) glukagon salınımı ve (6) iştah üzerinde inhibitör etkilere sahiptir. (7) Gıdaların emilimini takiben, GLP-1 ve GIP, aksi takdirde inkretin etkisi olarak bilinen insülin sekresyonunu teşvik eder. Diyabette bu adımlar bozulur. (37)

GLP-1 birincil etkisini, pankreas adacıklarından glikoza bağımlı insülin salgısını uyarak gerçekleştirir (37). Ayrıca önemli etkilerinden biri de mide boşalmasını yavaşlatır (40). Çalışmalar, GLP-1'in yemeklerden sonra uygunsuz glukagon sekresyonu inhibe ettiğini ve gıda tüketimini azalttığını belirtilmiştir (41-42). GLP-1 agonistlerini en yaygın yan etkileri, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, çünkü bu ilaçlar durumu daha da kötüleştirebilir. Kişisel veya ailesel medüller tiroid kanseri olan

hastalar liraglutide kullanılmamalıdır (43). Bu ilacı kullanırken özellikle safra yolu hastalıkları olanlar, gastroparazesi mevcut olanlar ve gastroözafagial reflü hastalığında çok fazla dikkat etmemiz lazım (44).

#### **\*Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri:**

DPP-4 enzimini inhibe ederek, GLP-1 ve GIP 'in yıkılımını geciktirir ve uzatırlar ayrıca glikoz yüksekliğine ilişkili olarak insülin salgısında artışa yol açarlar. DPP4 inhibitörlerinin (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) kullanım şekilleri oraldir. Üst solunum yolu enfeksiyonları ve nazofarenjit, sitagliptin ve saksagliptin kullanımı ile ortaya çıkabilir. Ayrıca baş ağrısı.ve eklem ağrısı da yan etki olarak.görülebilir. Nadir olmasına rağmen, nektotizan ve nekrotizan olmayan akut pankreatit vakaları sitagliptin, vildagliptin ve saksagliptinkullanımı ile bildirilmiştir (45).

Kan glikozunu düşürmek için DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı söz konusu olduğunda, kalp yetmezliği için hastaneye yatış da dahil olmak üzere kardiyovasküler sonuçlar üzerine nötr etki gösteren sitagliptin veya linagliptin gibi ilaçlar seçilmesi önemlidir. Bu, özellikle kalp yetmezliği öyküsü olan veta kardiyovasküler hastalık riski olan hastalar için önemlidir. Özellikle bu gruptaki ilaçların kombinasyonları da bulunmaktadır (46-48). DPP-4 inhibitörleri ilaçların eliminasyonunda böbreklerin rolü nedeniyle, eGFR 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda sitagliptin kullanılmamalı ve 15 ml/dk 'nın altında bir eGFR değeri olan hastalarda.vildagliptin kullanılmamalıdır. Bu ilaç grubunda yer alan linagliptin böbrek fonksiyon değerlerinden bağımsız olarak güvenle kullanılabilir (49).

#### **\*Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İnhibitörleri):**

SGLT2 inhibitörleri, böbreklerin proksimal tübüllerinde bulunan SGLT2 reseptörleri inhibe ederek çalışır, bu da böbreklerden kan glikozunun emilimini azaltır ve idrar yoluyla kan glikoz atılımını sağlar. Bu etkinin kapsamı, bireyin kan glikoz seviyelerine ve glomerüler filtrasyon hızına bağlı olarak değişir, çünkü daha yüksek

glikoz seviyeleri ve daha yüksek filtrasyon oranları daha fazla glikoz atılımına neden olabilir. Yan etkilerin ortaya çıkması kan glikoz seviyesinin yüksekliği ile ilişkilidir.

Kan glikoz seviyeleri düştüğünde, SGLT2 inhibitörlerinin idrar glikoz atılımı da buna göre azalır. Bu, neden daha az hipoglisemi yan etkisi olmasını açıklamaktadır (50). SGLT2 inhibitörleri, idrarda artan glikoz atılımı yoluyla kalori kaybını artırarak kilo ve yağ kütlesi azalmasını teşvik eder (51-52). Ek olarak, SGLT2 inhibitörleri, tip2 diyabetli hastalarda hafif derecede diüretik etkilere ve kısmi ölçüde kan basıncı düşüşüne neden olur (53-55). Yan etki olarak idrar yolu enfeksiyon, hipotansiyon, akut böbrek hasarı, iskelet sistem harabiyetleri ve çok nadir olmakla beraber öglisemik ketoasidoz tablosu sayılabilir (56-57).

### **2.7.2 İnsülin Tedavisi**

İnsülin tedavisi, insülin eksikliğini gidermek veya mevcut yetersiz insülin seviyesini arttırmak için kullanılır. İnsan fizyolojisindeki insüline benzerlik göstermek için tedaviler kullanılır genellikle bazal ve bolus olarak kullanılır. Etki sürelerine göre de insülinler ayrılabilir.

-Hızlı etkili: Lispro, Glulisin, Aspart, Çok hızlı etkili aspart, Regüler inhaler insülin

-Kısa etkili: Regüler U100

-Orta etkili: Regüler U500, NPH

-Uzun etkili: Glargin U100, Detemir, Glarjin U300, Degludec

-Karışım: NPH/Reg, NPA/Asp, NPL/Lis, NPA/As , Deg/As

İnsülin tedavisinde bazı önemli yan etkiler mevcuttur. Bunlar hipoglisemi, masif hepatomegali, kilo artışı ,immunité, lipodistrofi ve lokal kanamalardır.(57)

### **3.SEPSİS**

Sepsis, vücudun enfeksiyona tepkisi fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormalliklerle sonuçlandığında ortaya çıkan ciddi bir klinik durumdur. Tedavi edilmezse, sepsis ve bunun sonucunda ortaya çıkan enflamatuvar yanıt, çoklu organ disfonksiyon sendromuna ve hatta ölüme yol açabilir (58). Bulaşıcı hastalıklar,

yaşamları boyunca her yaşta bireyde yaygındır. Çoğu insan potansiyel tehditle başa çıkmak için yeterli bir konakçı yanıtına sahiptir ve bakteriyel enfeksiyonlar ek tedaviye gerek kalmadan uygun antibiyotiklerle etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Bununla birlikte, bazı durumlarda, enfeksiyon, organ işlev bozukluğunun ilerlemesine ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilecek yetersiz veya uygunsuz bir konakçı yanıtı ile bağlantılı olabilir (59-60).

1990'ların başından bu yana, sepsis ve septik şok tanımları önemli bir gelişme ve iyileştirme geçirmiştir (61-65). Sepsis, önemli bir küresel halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir ve yoğun bakım ünitesine yatışların önde gelen nedenlerinden biridir. Yıllarca süren geliştirme ve iyileştirmeye rağmen, yüksek ölüm oranı ve maliyet oranlarına sahip bu ciddi durumun etkili bir şekilde teşhis edilmesi ve tedavi edilmesi zorluğu sürmektedir. Enflamasyon ve homeostaz arasındaki dengedeki bozulmalar nedeniyle, hafif trombositopeniden şiddetli yayılmış intravasküler pıhtılaşmaya kadar çok çeşitli koagülasyon bozuklukları oluşabilir.

İleri yaş, immünsüpresyon ve çoklu ilaçlara dirençli enfeksiyonlar, sepsis oranının artmasının potansiyel nedenleri arasındadır (66-70). Ayrıca, erken sepsis teşhisindeki artış, hasta sonuçlarını iyileştirmek için çok önemli olan agresif sepsis eğitimi ve farkındalık kampanyalarına bağlanabilir. Sepsis vakalarının çoğunluğu, %60 ila %85 arasında değişen,  $\geq 65$  yaş arası hastalarda görülür. Nüfus yaşlanmaya devam ettikçe, sepsis insidansının gelecekte de artmaya devam etmesi beklenmektedir (66,71-73).

### **3.1.Sepsis tanımlama belirteçleri**

Enfeksiyon, steril doku, sıvı veya vücut boşluklarının patojenik veya potansiyel olarak patojenik mikroorganizmalar tarafından işgal edilmesinin neden olduğu patolojik bir süreç olarak tanımlanmaktadır (74). Erken enfeksiyon ve bakteriyemi, sepsis için potansiyel öncüllerdir, ancak erken sepsis için evrensel olarak kabul edilmiş bir tanım yoktur. Bu belirsizliğe rağmen, ilerlemesini ve olumsuz sonuçlarını önlemek için sepsis şüphesi olan hastaları izlemek çok önemlidir. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterlerini tanımlayan. Sepsis-1 kriterleri, ilk olarak 1992 yılında American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP / SCCM) tarafından sepsis tanısı koymanın bir aracı olarak kurulmuştur (75).

### Şekil.3 Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)(72)

Dört kriterden en az ikisinin bulunması gerekir;
1- Vücut sıcaklığının 38°C'den yüksek veya 36°C'den düşük olması,
2- Kalp hızının 90/dakika'dan fazla olması,
3- Solunum sayısının 20/dakika'dan fazla veya arteriyel CO2 basıncının 32 mmHg'dan düşük olması,
4- Lökosit sayısının 12000/mm <sup>3</sup> 'ten yüksek veya 4000/mm <sup>3</sup> 'ten düşük sayıda olması veya genç hücrelerin oranının %10' dan fazla bulunması.

Sepsis tanısı için belirlenen kriterlerin sınırlamaları nedeniyle, 2001 yılında Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı ile sonuçlanan ve Sepsis-2 kriterlerinin yayımlanmasına yol açan müteakip kriterler geliştirilmiştir. Bu konferans sırasında, SIRS kriterlerinin, sepsis tanısı için oldukça hassas olmasına rağmen, özgüllükten yoksun olduğu ve ek kriterler gerektirdiği belirtildi. SIRS kriterlerinin kabul edilmesinin yanı sıra, sepsis kriterlerinin gelecekteki yinelemelerinin, tanısal doğruluğu ve özgüllüğü artırmak için potansiyel olarak ek biyokimyasal ve / veya immünolojik kriterleri içerebileceği kabul edilmiştir (76).

SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment) skora sistemi, sepsis hastalarında organ fonksiyon bozukluğu prevalansını ve oranını değerlendirmek için kullanılan bir araçtır. Sepsis sırasında yaygın olarak etkilenen altı sistemde (solunum, koagülasyon, hepatobilyer, kardiyovasküler, nörolojik ve böbrek) fonksiyon bozukluğu seviyesini hesaplamak için kullanılır. SOFA skora sistemi, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edildikten sonra kullanılır ve hastanın durumunu değerlendirmek için her 24 saatte bir yeniden hesaplanır. Skor, hastanın YBÜ'de kaldığı süre boyunca kaydedilen ortalama ve en kötü sonuçlara dayanıyor ve bu da onu

sepsis ile ilişkili organ disfonksiyonunu izlemek için değerli bir araç haline getiriyor.(69)

**Şekil.4** SOFA skorlama sistemi (75)

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagulasyon Trombosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Billurubin mg/dl Billurubin mol/l	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12 >204
Kardiovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP<7 0	Dopa≤5 Dobu	Dopa>5 Epi≤0.1 Nor≤0.1	Dopa>15 Epi>0.1 Nor>0.1
Merkezi sinir sistemi Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin (mg/dl) Kreatinin (µmol/l) İdrar çıkışı (ml/gün)	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 <500	>5.0 >440 <200

En son uzlaşım raporu, sepsis tanısının ilk aşamalarında qSOFA'yı (hızlı SOFA) tanıttı ve tanı sürecinde önemli bir değişikliği temsil etti. qSOFA, sepsis ile ilişkili organ disfonksiyonunun tanımlanmasının doğruluğunu ve hızını arttırmayı ve nihai hedefi hasta sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlamaktadır (68). qSOFA skoru ilk olarak 2016 yılında, şüpheli sepsis vakalarını doğrulamada en yararlı olduğu gösterilen yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışındaki hastalarda sepsis tanımlamak için bir araç olarak tanıtıldı (65). Şüpheli veya doğrulanmış bir enfeksiyöz ajanı olan bir hastada  $2 \geq$  bir qSOFA skoru, sepsis gelişimi için yüksek bir riskin göstergesidir. Bu nedenle,

herhangi bir sepsis belirtisini erken tespit etmek ve olumsuz sonuçları önlemek için yakın izleme önerilir.

qSOFA aşağıda belirtilmiştir:

\* Solunum Sayısı  $\geq 22$ /dakika

\* Mental durum değişikliği

\*Sistolik kan basıncı  $\leq 100$  mm Hg

Apache, hastalık şiddetini değerlendirmek için öznel bir sistem, Knaus ve meslektaşları tarafından çok sayıda hasta değişkeninin uygun kombinasyonu ile geliştirilmiştir. Bu sistem, hastalığın ciddiyetini doğru bir şekilde belirlemek için tasarlanmıştır. Bazı kullanım zorluklarına rağmen, bu sistem yoğun bakım ünitelerinde hastalık şiddetini belirlemek için kullanılan ilk nicel yöntemdir ve bu da onu yoğun bakım tıbbi alanında önemli bir kilometre taşı haline getirmiştir. Hastalık şiddetinin genel bir ölçüsünü elde etmek için, bu sistem hasta yaşı, önceki sık durumu ve ameliyat öyküsü ile rutin olarak ölçülen 12 fizyolojik parametreyi içerir. Ek olarak, şiddet skorunun doğru hesaplanması için yoğun bakım ünitesine kabul tanısının bilinmesi gerekmektedir (77).

**Şeki1.5 Apache II (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) Skorlama Değişkenleri (17)**

Fizyolojik Ölçüler	Yüksek Olağandışı Değer					Düşük Olağandışı Değer			
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Vücut Isısı (Axiller) °C	≥ 41°	39-40,9°		38,5-38,9°	36-37,4°	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9°
Ortalama Arteriyel Basınç (mmhg) (s+2d)/3	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Kalp Hızı (Ventriküler yanıt)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Solunum Hızı	≥ 50	35 - 49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon A-aDO <sub>2</sub> veya PaO <sub>2</sub> (mmhg) a.FiO <sub>2</sub> ≥ 0,5 kayıt A-Ado <sub>2</sub>	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
Arterial PH	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Serum Sodyumu	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Serum Potasyumu	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Serum Kreatinin	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematokrit	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Beyaz Kan Hücre Değerleri (WBC)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Glasgow Koma Skalası (GCS) Skor=15									
(A) Total Akut Fizyoloji Skoru (APS) 12 Bireysel değişken puan toplamı									

**(B) YAŞ PUANLARI**

(Yaş puanlarını aşağıdaki gibi veriniz)

Yaş	Puan
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

**(C) KRONİK SAĞLIK PUANLARI**

Hastanın ciddi bir organ sistem yetmezliği veya immünkompromise olması durumunda puanları şu şekilde veriniz:  
**a.**operatif olmayan veya acil postoperatif hastalar için - 5 puan veya  
**b.** Seçilmiş postoperatif hastalar için - 2 puan

(A) APS Puanları \_\_\_\_\_

(B) Yaş Puanları \_\_\_\_\_

(C) Kronik Sağlık Puanları \_\_\_\_\_

**APACHE II SKORU =** \_\_\_\_\_  
**(A) + (B) + (C)**

## 4. MATERYAL ve METOT

### 4.1.Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

#### Çalışma popülasyonu:

Bu çalışmada 01 Temmuz 2017 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastaneleri üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde tedavi gören 18-90 yaş arasında olan oral antidiyabetik tedavi alan Tip 2 DM (Diyabetes Mellitus) tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

#### Dahil edilme kriterleri:

\* Sepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen oral antidiyabetik kullanan diyabet tanılı 18-90 yaş arası hastalar seçilecektir.

#### Hariç tutma kriterleri:

- \*18 yaşından küçük olanlar ve 90 yaşından büyük hastalar
- \*Tip 1 DM tanılı hastalar
- \*Bilinen malignite öyküsü olan hastalar
- \*Yoğun bakım yatış öncesinde insülin kullanan hastalar

#### Verilerin toplanması:

Bu çalışmada 01 Temmuz 2017 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastaneleri üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde tedavi gören 18-90 yaş arasında olan

Tip 2 DM (Diyabetes Mellitus) tanılı hastalar retrospektif incelenecektir.

#### Bakılan parametreler:

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), rutin bakılan laboratuvar tetkikleri (hemogram-biyokimya (üre, kreatinin, albumin, laktat, glukoz, CRP, prokalsitonin, ALT, AST, Na, K) hastane kayıt sistemi ve e nabızına izin veren hastaların e nabızına bakılarak veriler elde edilmesi planlandı. Hastaların kullandığı ilaçlar kayıt sisteminde mevcut bilgileri geriye dönük olarak incelenmesi planlandı.

## 4.2.İstatiksel Analiz

Veri analizi SPSS 26 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik veriler Ki-kare ve sürekli veriler ise normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testleri ile değerlendirildi.

$P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 5.BULGULAR

Araştırmada yer alan hastaların demografik özellikleri değerlendirilmiştir (Tablo 1). Hastaların yaşlarının 40 ile 92 arasında değişmekle birlikte ortalama yaşları  $67,76 \pm 10,55$  olarak bulunmuştur. Hastaların %56,3'ünün kadın, %43,7'sinin erkek olduğu saptanmıştır.

**Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri**

	X ± SS	M (Min - Max)
Yaş	$67,76 \pm 10,55$	68 (40 - 92)
	N	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	71	56,3
Erkek	55	43,7
<b>Toplam</b>	<b>126</b>	<b>100</b>

Araştırmada yer alan hastaların laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir (Tablo 2). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların glikoz değerlerinin medyanı 252,5 mg/dL, HbA1C değerlerinin medyanı %8,4, ALT değerlerinin medyanı 16,5 U/L, AST değerlerinin medyanı 25 U/L, üre değerlerinin medyanı 73,5 mg/dL, kreatin değerlerinin medyanı 1,3 mg/dL ve laktat değerlerinin medyanı 2,4 mmol/L olarak saptanmıştır.

**Tablo 2. Hastaların Laboratuvar Bulguları**

	X ± SS / M (Min - Max)
Glikoz (mg/dL) [M (Min - Max)]	252,5 (43,0 - 542,0)
HbA1C (%) [M (Min - Max)]	8,4 (6,1 - 13,1)
ALT (U/L) [M (Min - Max)]	16,5 (4,1 - 340,0)
AST (U/L) [M (Min - Max)]	25,0 (6,0 - 224,0)
Üre (mg/dL) [M (Min - Max)]	73,5 (15,0 - 272,0)
Kreatin (mg/dL) [M (Min - Max)]	1,3 (0,3 - 4,5)
Laktat (mmol/L) [M (Min - Max)]	2,4 (1,1 - 7,8)
Sodyum (mEq/L) [M (Min - Max)]	137,5 (124,0 - 158,0)
Potasyum (mEq/L) [M (Min - Max)]	4,2 (2,5 - 6,5)
Prokalsitonin (µg/L) [M (Min - Max)]	1,8 (0,5 - 53,0)
CRP (mg/L) [M (Min - Max)]	15,5 (2,7 - 53,0)
WBC ( $10^3/uL$ ) [M (Min - Max)]	14,4 (2,5 - 25,9)
Lenfosit ( $10^3/uL$ ) [M (Min - Max)]	1,5 (0,3 - 3,5)
Nötrofil ( $10^3/uL$ ) [X ± SS]	$12,13 \pm 4,04$
MPV (fL) [X ± SS]	$9,62 \pm 2,08$
Albümin (g/dL) [M (Min - Max)]	2,7 (1,5 - 4,8)
Trombosit ( $10^3/mL$ ) [M (Min - Max)]	243,0 (50,0 - 551,0)

<b>Hemoglobin (g/dL) [M (Min - Max)]</b>	10,3 (7,1 - 16,8)
<b>Trombosit / Lenfosit [M (Min - Max)]</b>	167,4 (26,5 - 859,6)
<b>Nötrofil / Lenfosit [M (Min - Max)]</b>	7,4 (2,0 - 49,7)

Hastaların sodyum değerlerinin medyanı 137,5 mEq/L, potasyum değerlerinin medyanı 4,2 mEq/L ve prokalsitonin değerlerinin medyanı 1,8 µg/L olarak belirlenmiştir. Hastaların CRP değerlerinin medyanı 15,5 mg/dL, WBC değerlerinin medyanı 14,4 10<sup>3</sup>/uL, lenfosit değerlerinin medyanı 1,5 10<sup>3</sup>/uL ve nötrofil değerlerinin ortalaması 12,13 ± 4,04 10<sup>3</sup>/uL olarak tespit edilmiştir.

Hastaların MPV değerlerinin ortalaması 9,62 ± 2,08 fL, albümin değerlerinin medyanı 2,7 g/dL, trombosit değerlerinin medyanı 243, 10<sup>3</sup>/mL ve hemoglobin değerlerinin medyanı 10,3 g/dL olarak saptanmıştır. Hastaların trombosit değerlerinin lenfosit değerlerine oranlarının medyanı 167,4 ve nötrofil değerlerinin lenfosit değerlerine oranlarının medyanı 7,4 olarak bulunmuştur.

**Tablo 3. Hastaların Yaşamsal Bulguları**

	<b>M (Min - Max)</b>
<b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>	102,5 (71,0 - 142,0)
<b>Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)</b>	57,5 (38,0 - 80,0)
<b>Ortalama Arter Basıncı (mmHg)</b>	73,0 (49,0 - 126,0)
<b>Ateş (°C)</b>	38,6 (35,2 - 39,8)
<b>Nabız (Atım/Dakika)</b>	102,0 (5,0 - 144,0)
<b>Solunum (Solunum Sayısı/Dakika)</b>	21,0 (16,0 - 29,0)

Hastaların yaşamsal bulguları değerlendirilmiştir (Tablo 3). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların sistolik kan basınçlarının medyanı 102,5 mmHg, diyastolik kan basınçlarının medyanı 57,5 mmHg, ortalama arter basınçlarının medyanı 73 mmHg, vücut sıcaklıklarının medyanı 38,6 °C, nabız değerlerinin medyanı 102 atım/dakika ve solunum sayılarının medyanı 21 /dakika olarak bulunmuştur.

**Tablo 4. Hastaların Apache II ve Glaskow Koma Skalası Sonuçları**

	<b>M (Min - Max)</b>	
<b>APACHE II</b>	19 (6 - 28)	
<b>Glaskow Koma Skalası</b>	9 (4 - 12)	
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Glaskow Koma Skalası (Grup)</b>		
<8 (Bilinç Kapalı)	36	28,6
≥8 (Bilinç Açık)	90	71,4
<b>Mekanik Ventilator</b>		
Var	95	75,4

Yok	31	24,6
<b>Toplam</b>	<b>126</b>	<b>100</b>

Hastaların Apache II ve Glaskow Koma Skalası sonuçları değerlendirilmiştir (Tablo 4). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların Apache II skala skorlarının meydana 19 ve Glaskow Koma Skalası skorlarının meydana 9 olarak bulunmuştur. Hastaların %28,6'sının 8'in altında, %71,4'ünün ise 8 ve üstünde Glaskow Koma Skalası skoruna sahip olduğu belirlenmiştir. Hastaların %75,4'ünün mekanik ventilatöre bağlı olduğu saptanmıştır.

**Tablo 5. Hastaların Kullandıkları Antibiyotiklerin Dağılımı**

	N	%
<b>Meropenem</b>	78	61,9
<b>Vancomisin</b>	92	73,0
<b>Tazobaktam</b>	24	19,0
<b>Seftriakson</b>	19	15,1
<b>Kolistimetat</b>	25	19,8
<b>Ampisilin + Sulbaktam</b>	5	4,0
<b>Toplam</b>	<b>126</b>	<b>100</b>

Hastaların aldıkları antibiyotikler değerlendirilmiştir (Tablo 5). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların %61,9'unun meropenem, %73'ünün vancomisin, %19'unun tazobaktam, %15,1'inin seftriaksyon, %19,8'inin kolistimetat ve %4'ünün ampisilin + sulbaktam tedavisi aldığı saptanmıştır.

**Tablo 6. Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarının Dağılımı**

	N	%
<b>Metformin</b>	18	14,3
<b>Metformin + dPP4</b>	28	22,2
<b>Metformin + SGLT2 İnhibitörü</b>	23	18,3
<b>Metformin + dPP4 + SGLT2 İnhibitörü</b>	25	19,8
<b>Metformin + Sülfonure</b>	10	7,9
<b>Linagliptin</b>	9	7,1
<b>Glifor + Linagliptin</b>	4	3,2
<b>Glifor + dPP4 + Sülfonure</b>	9	7,1
<b>Toplam</b>	<b>126</b>	<b>100</b>

Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonları değerlendirilmiştir (Tablo 6). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların %14,3'ünün metformin, %22,2'sinin metformin + dPP4, %18,3'ünün metformin + SGLT2 inhibitörü, %19,8'inin metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü, %7,9'unun metformin + sülfonure, %7,1'inin

linagliptin, %3,2'sinin glifor + linagliptin ve %7,1'inin glifor + dPP4 + sülfonüre aldığı saptanmıştır.

**Tablo 7. Hastaların Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarına Göre Laboratuvar Bulguları**

	Metformin (1)	Metformin + dPP4 (2)	Metformin + SGLT2 inh. (3)	Metformin + dPP4 + SGLT2 inh. (4)	Metformin + Sülfonüre (5)	Linagliptin (6)	Glifor + Linagliptin (7)	Glifor + dPP4 + Sülfonüre (8)	İstatistik	Fark <sup>a</sup>
	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)		
<b>Glikoz (mg/dL)</b>	262,5 (161,0 – 398,0)	254,0 (43,0 – 380,0)	190,0 (134,0 – 503,0)	292,0 (170,0 – 407,0)	231,0 (171,0 – 474,0)	290,0 (192,0 – 362,0)	332,0 (162,0 – 542,0)	346,0 (148,0 – 392,0)	KW=12,064 p=0,098	-
<b>HbA1C (%)</b>	7,4 (6,2 – 9,3)	8,1 (6,1 – 12,6)	8,9 (6,1 – 10,7)	9,0 (7,0 – 13,1)	8,0 (7,1 – 10,8)	8,0 (6,2 – 11,1)	9,0 (7,7 – 10,3)	10,4 (7,1 – 13,1)	KW=26,807 p=0,000*	1<4 1<8
<b>ALT (U/L)</b>	25,0 (6,0 – 265,0)	18,5 (7,0 – 211,0)	15,0 (6,0 – 96,0)	12,0 (4,1 – 25,0)	22,0 (6,0 – 95,0)	17,0 (7,0 – 55,0)	97,0 (8,0 – 340,0)	19,0 (6,0 – 56,0)	KW=12,546 p=0,084	-
<b>AST (U/L)</b>	30,0 (10,0 – 224,0)	30,0 (6,0 – 130,0)	24,0 (11,0 – 95,0)	17,0 (10,0 – 36,0)	24,0 (11,0 – 218,0)	19,0 (10,0 – 53,0)	59,5 (12,0 – 185,0)	28,0 (10,0 – 63,0)	KW=12,318 p=0,091	-
<b>Üre (mg/dL)</b>	94,0 (35,0 – 215,0)	70,0 (15,0 – 272,0)	78,0 (30,0 – 172,0)	63,0 (25,0 – 152,0)	128,0 (29,0 – 183,0)	121,0 (74,0 – 235,0)	86,0 (59,0 – 146,0)	58,0 (23,0 – 146,0)	KW=15,836 p=0,027*	4<6
<b>Kreatin (mg/dL)</b>	1,5 (0,8 – 3,1)	1,2 (0,3 – 4,5)	1,0 (0,4 – 3,0)	1,1 (0,4 – 2,7)	1,4 (0,6 – 3,9)	2,6 (1,2 – 3,2)	1,9 (0,7 – 3,5)	1,2 (0,3 – 2,8)	KW=21,347 p=0,003*	2<6 3<6 4<6
<b>Laktat (mmol/L)</b>	2,4 (1,1 – 4,0)	2,2 (1,2 – 7- 2)	1,8 (1,2 – 7,8)	2,4 (1,3 – 4,7)	3,0 (1,3 – 6,4)	3,1 (1,3 – 5,7)	4,6 (1,8 – 5,6)	2,7 (2,0 – 4,2)	KW=16,173 p=0,024*	3<7

Kruskal Wallis H Testi, \*p<0,05, a: Bonferroni Posthoc Düzeltmesi

**Tablo 7. Hastaların Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarına Göre Laboratuvar Bulguları (devamı)**

	Metformin (1)	Metformin + dPP4 (2)	Metformin + SGLT2 inh. (3)	Metformin + dPP4 + SGLT2 inh. (4)	Metformin + Sülfonüre (5)	Linagliptin (6)	Gliflor + Linagliptin (7)	Gliflor + dPP4 + Sülfonüre (8)	İstatistik	Fark <sup>a</sup>
	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)		
<b>Sodyum (mEq/L)</b>	141,0 (135,0 – 151,0)	138,0 (128,0 – 158,0)	135,0 (124,0 – 156,0)	137,0 (133,0 – 154,0)	139,5 (127,0 – 155,0)	134,0 (128,0 – 153,0)	134,5 (133,0 – 138,0)	134,0 (128,0 – 147,0)	KW=14,674 p=0,040*	1>6 1>8
<b>Potasyum (mEq/L)</b>	44,2 (2,9 – 6,0)	4,3 (3,0 – 6,1)	4,1 (3,2 – 5,3)	4,0 (2,5 – 5,0)	4,3 (3,1 – 5,7)	4,8 (3,4 – 5,6)	5,3 (4,6 – 6,5)	3,9 (3,2 – 5,2)	KW=11,137 p=0,133	-
<b>Prokalsitonin (µg/L)</b>	3,4 (0,8 – 14,0)	1,7 (0,6 – 31,0)	1,2 (0,5 – 25,0)	2,2 (0,8 – 25,0)	4,5 (0,8 – 53,0)	1,6 (0,6 – 7,1)	1,6 (1,0 – 4,1)	1,9 (0,6 – 14,0)	KW=21,561 p=0,003*	1>3 3<4 3<5
<b>CRP (mg/L)</b>	14,3 (3,7 – 34,6)	16,7 (8,2 – 53,0)	13,1 (5,8 – 32,0)	15,8 (7,5 – 37,0)	18,5 (2,7 – 36,7)	16,0 (11,7 – 22,4)	10,4 (5,2 – 20,0)	14,0 (4,1 – 22,7)	KW=9,494 p=0,219	-
<b>WBC (10<sup>3</sup>/uL)</b>	14,3 (11,1 – 24,8)	14,2 (2,5 – 23,9)	14,2 (8,3 – 21,2)	13,7 (8,0 – 20,7)	15,9 (7,8 – 25,9)	15,2 (8,8 – 23,5)	16,7 (10,3 – 25,1)	17,5 (5,0 – 20,3)	KW=5,213 p=0,634	-
<b>Lenfosit (10<sup>3</sup>/uL)</b>	1,8 (0,3 – 3,2)	1,5 (0,4 – 2,8)	1,5 (0,4 – 3,5)	1,3 (0,4 – 3,1)	1,4 (1,0 – 2,4)	1,4 (0,8 – 2,3)	1,7 (1,2 – 2,6)	1,5 (0,4 – 2,7)	KW=3,628 p=0,821	-
<b>Nötrofil (10<sup>3</sup>/uL)</b>	11,6 (7,6 – 23,6)	11,9 (1,7 – 18,8)	10,9 (6,2 – 17,9)	11,2 (6,1 – 19,4)	14,0 (5,5 – 23,8)	13,0 (5,7 – 19,8)	13,7 (7,9 – 21,3)	15,0 (3,4 – 18,4)	KW=5,165 p=0,640	-
<b>MPV (fl)</b>	9,3 (6,8 – 14,8)	9,9 (5,9 – 12,9)	10,1 (5,6 – 11,7)	9,8 (5,2 – 15,4)	10,8 (5,0 – 12,9)	10,3 (7,6 – 12,2)	7,9 (7,0 – 13,0)	9,7 (4,5 – 10,8)	KW=4,260 p=0,749	-
<b>Albümin (g/dL)</b>	2,6 (1,5 – 4,8)	2,7 (1,8 – 3,9)	3,1 (2,3 – 4,2)	2,8 (2,0 – 3,9)	2,7 (2,1 – 3,7)	2,3 (2,1 – 2,9)	2,5 (2,1 – 3,0)	2,6 (2,0 – 3,8)	KW=18,964 p=0,008*	3<6

Kruskal Wallis H Testi, \*p<0,05, a: Bonferroni Posthoc Düzeltmesi

**Tablo 7. Hastaların Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarına Göre Laboratuvar Bulguları (devamı)**

	Metformin (1)	Metformin + dPP4 (2)	Metformin + SGLT2 inh. (3)	Metformin + dPP4 + SGLT2 inh. (4)	Metformin + Sülfonure (5)	Linagliptin (6)	Glifor + Linagliptin (7)	Glifor + dPP4 + Sülfonure (8)	İstatistik	Fark <sup>a</sup>
	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)		
<b>Trombosit (10<sup>3</sup>/mL)</b>	200,0 (80,0 – 551,0)	234,5 (92,0 – 516,0)	280,0 (110,0 – 546,0)	251,0 (176,0 – 373,0)	160,5 (50,0 – 422,0)	227,0 (165,0 – 437,0)	265,0 (204,0 – 302,0)	253,0 (50,0 – 496,0)	KW=14,350 p=0,045*	3>5
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	9,6 (7,4 – 16,7)	10,3 (7,4 – 14,4)	11,9 (7,7 – 16,8)	10,5 (7,5 – 15,0)	10,1 (8,3 – 15,2)	9,0 (7,1 – 13,5)	10,8 (7,6 – 11,8)	10,6 (8,0 – 12,0)	KW=5,037 p=0,655	-
<b>Trombosit / Lenfosit</b>	117,4 (26,5 – 615,6)	180,6 (36,3 – 526,8)	177,9 (88,9 – 783,3)	184,2 (94,5 – 716,7)	125,2 (46,7 – 308,9)	216,6 (102,2 – 254,7)	147,2 (115,2 – 216,4)	252,0 (60,9 – 859,6)	KW=11,366 p=0,123	-
<b>Nötrofil / Lenfosit</b>	6,7 (2,7 – 35,9)	7,4 (2,0 – 37,4)	7,1 (2,3 – 49,7)	7,9 (3,1 – 39,7)	7,3 (3,5 – 23,1)	8,6 (4,7 – 18,0)	7,1 (5,7 – 13,3)	9,9 (3,5 – 39,0)	KW=1,404 p=0,985	-

*Kruskal Wallis H Testi, \*p<0,05, a: Bonferroni Posthoc Düzeltmesi*

Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir (Tablo 7). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların HbA1C değerlerinin medyanı metformin alanlarda %7,4, metformin + dPP4 alanlarda %8,1, metformin + SGLT2 inhibitörü alanlarda %8,9, metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alanlarda %9, metformin + sülfonure alanlarda %8, linagliptin alanlarda %8, glifor + linagliptin alanlarda %9 ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlarda %10,4 olarak belirlenmiştir. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre HbA1C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (KW=26,807; p<0,05). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; metformin alan hastaların HbA1C değerlerinin metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alan ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hastaların üre değerlerinin medyanı metformin alanlarda 94 mg/dL, metformin + dPP4 alanlarda 70 mg/dL, metformin + SGLT2 inhibitörü alanlarda 78 mg/dL, metformin + dPP4 + SGTL2 inhibitörü alanlarda 63 mg/dL, metformin + sülfonure alanlarda 128 mg/dL, linagliptin alanlarda 121 mg/dL, glifor + linagliptin alanlarda 86 mg/dL ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlarda 58 mg/dL olarak belirlenmiştir. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre üre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (KW=15,836; p<0,05). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alan hastaların üre değerlerinin linagliptin alanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hastaların kreatin değerlerinin medyanı metformin alanlarda 1,5 mg/dL, metformin + dPP4 alanlarda 1,2 mg/dL, metformin + SGLT2 inhibitörü alanlarda 1 mg/dL, metformin + dPP4 + SGTL2 inhibitörü alanlarda 1,1 mg/dL, metformin + sülfonure alanlarda 1,4 mg/dL, linagliptin alanlarda 2,6 mg/dL, glifor + linagliptin alanlarda 1,9 mg/dL ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlarda 1,2 mg/dL olarak belirlenmiştir. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre kreatin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (KW=21,347; p<0,05). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; linagliptin alan hastaların kreatin değerlerinin metformin + dPP4 alan, metformin + SGLT2 inhibitörü alan ve metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların laktat değerlerinin medyanı metformin alanlarda 2,4 mmol/L, metformin + dPP4 alanlarda 2,2 mmol/L, metformin + SGLT2 inhibitörü alanlarda 1,8 mmol/L, metformin + dPP4 + SGTL2 inhibitörü alanlarda 2,4 mmol/L, metformin + sülfonure alanlarda 3 mmol/L, linagliptin alanlarda 3,1 mmol/L, glifor + linagliptin alanlarda 4,6 mmol/L ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlarda 2,7 mmol/L olarak belirlenmiştir. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre laktat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (KW=16,173; p<0,05). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastaların laktat değerlerinin glifor + linagliptin alanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hastaların sodyum değerlerinin medyanı metformin alanlarda 141 mEq/L, metformin + dPP4 alanlarda 138 mEq/L, metformin + SGLT2 inhibitörü alanlarda 135

mEq/L, metformin + dPP4 + SGTL2 inhibitörü alanlarda 137 mEq/L, metformin + sülfonure alanlarda 139,5 mEq/L, linagliptin alanlarda %134 mEq/L glifor + linagliptin alanlarda 134,5 mEq/L ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlarda 134 mEq/L olarak belirlenmiştir. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre sodyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (KW=14,674;  $p<0,05$ ). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; metformin alan hastaların sodyum değerlerinin linagliptin alan ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların prokalsitonin değerlerinin medyanı metformin alanlarda 3,4 µg/L, metformin + dPP4 alanlarda 1,7 µg/L, metformin + SGLT2 inhibitörü alanlarda 1,2 µg/L, metformin + dPP4 + SGTL2 inhibitörü alanlarda 2,2 µg/L, metformin + sülfonure alanlarda 4,5 µg/L, linagliptin alanlarda 1,6 µg/L, glifor + linagliptin alanlarda 1,6 µg/L ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlarda 1,9 µg/L olarak belirlenmiştir. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre prokalsitonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (KW=21,561;  $p<0,05$ ). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastaların prokalsitonin değerlerinin metformin alan, metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alan ve metformin + sülfonure alanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hastaların albümin değerlerinin medyanı metformin alanlarda 2,6 g/dL metformin + dPP4 alanlarda 2,7 g/dL, metformin + SGLT2 inhibitörü alanlarda 3,1 g/dL, metformin + dPP4 + SGTL2 inhibitörü alanlarda 2,8 g/dL, metformin + sülfonure alanlarda 2,7 g/dL, linagliptin alanlarda 2,3 g/dL, glifor + linagliptin alanlarda 2,5 g/dL ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlarda 2,6 g/dL olarak belirlenmiştir. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre albümin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (KW=18,964;  $p<0,05$ ). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastaların albümin değerlerinin linagliptin alanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hastaların trombosit değerlerinin medyanı metformin alanlarda 200  $10^3$ /mL, metformin + dPP4 alanlarda 234,5  $10^3$ /mL, metformin + SGLT2 inhibitörü alanlarda

280 10<sup>3</sup>/mL, metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alanlarda 251 10<sup>3</sup>/mL, metformin + sülfonure alanlarda 160,5 10<sup>3</sup>/mL, linagliptin alanlarda 227 10<sup>3</sup>/mL, glifor + linagliptin alanlarda 265 10<sup>3</sup>/mL ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlarda 253 10<sup>3</sup>/mL olarak belirlenmiştir. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (KW=14,350; p<0,05). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastaların trombosit değerlerinin metformin + sülfonure alanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

**Tablo 8. Hastaların Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarına Göre Yaşamsal Bulguları**

	Metformin (1)	Metformin + dPP4 (2)	Metformin + SGLT2 inh. (3)	Metformin + dPP4 + SGLT2 inh. (4)	Metformin + Sülfonure (5)	Linagliptin (6)	Glifor + Linagliptin (7)	Glifor + dPP4 + Sülfonure (8)	İstatistik
	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	99,0 (80,0 – 121,0)	104,5 (78,0 – 142,0)	106,0 (82,0 – 125,0)	105,0 (85,0 – 124,0)	97,0 (90,0 – 125,0)	110,0 (76,0 – 124,0)	101,0 (85,0 – 110,0)	100,0 (71,0 – 120,0)	KW=4,267 p=0,749
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	55,5 (42,0 – 80,0)	56,0 (40,0 – 75,0)	60,0 (50,0 – 75,0)	58,0 (50,0 – 74,0)	53,5 (40,0 – 77,0)	53,0 (40,0 – 65,0)	56,5 (50,0 – 58,0)	53,0 (38,0 – 63,0)	KW=6,809 p=0,449
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	71,5 (56,0 – 93,0)	73,5 (53,0 – 92,0)	76,0 (64,0 – 88,0)	71,0 (63,0 – 90,0)	69,5 (56,0 – 89,0)	67,0 (52,0 – 126,0)	71,0 (61,0 – 75,0)	73,0 (49,0 – 75,0)	KW=7,036 p=0,425
Ateş (°C)	38,7 (37,9 – 39,4)	38,7 (35,2 – 39,6)	38,6 (37,8 – 39,5)	38,5 (38,1 – 39,8)	38,5 (38,1 – 39,2)	38,5 (37,8 – 39,4)	38,5 (33,0 – 38,9)	38,6 (38,1 – 38,9)	KW=2,125 p=0,953
Nabız (Atım/Dakika)	100,5 (80,0 – 140,0)	102,0 (78,0 – 127,0)	100,0 (80,0 – 140,0)	102,0 (75,0 – 124,0)	102,0 (75,0 – 140,0)	105,0 (5,0 – 144,0)	103,5 (95,0 – 132,0)	102,0 (88,0 – 132,0)	KW=3,063 p=0,879
Solunum (Solunum Sayısı/Dakika)	20,5 (18,0 – 27,0)	20,0 (17,0 – 27,0)	21,0 (16,0 – 28,0)	21,0 (18,0 – 24,0)	22,0 (18,0 – 29,0)	22,0 (17,0 – 24,0)	22,5 (18,0 – 24,0)	21,0 (17,0 – 25,0)	KW=3,205 p=0,865

*Kruskal Wallis H Testi*

Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre yaşamsal bulguları değerlendirilmiştir (Tablo 8). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre yaşamsal bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9. Hastaların Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarına Göre Apache II ve Glaskow Koma Skalası Skorları**

	Metformin (1)	Metformin + dPP4 (2)	Metformin + SGLT2 inh. (3)	Metformin + dPP4 + SGLT2 inh. (4)	Metformin + Sülfonüre (5)	Linagliptin (6)	Glifor + Linagliptin (7)	Glifor + dPP4 + Sülfonüre (8)	İstatistik	Fark <sup>a</sup>
	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)	M (Min – Max)		
<b>APACHE II</b>	21,0 (6,0 – 27,0)	19,5 (9,0 – 28,0)	15,0 (8,0 – 28,0)	19,0 (12,0 – 24,0)	19,0 (13,0 – 25,0)	24,0 (8,0 – 28,0)	14,0 (11,0 – 24,0)	23,0 (14,0 – 26,0)	KW=10, 478 p=0,163	-
<b>Glaskow Koma Skalası</b>	8,0 (5,0 – 11,0)	9,0 (4,0 – 12,0)	10,0 (5,0 – 12,0)	9,0 (6,0 – 11,0)	8,5 (6,0 – 11,0)	8,0 (6,0 – 11,0)	7,5 (7,0 – 8,0)	9,0 (6,0 – 11,0)	KW=17, 065 <b>p=0,001</b> 7*	1< 3
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		
<b>Glaskow Koma Skalası (Grup)</b>										
<8	7 (5,6)	8 (6,3)	4 (3,2)	5 (4,0)	4 (3,2)	3 (2,4)	2 (1,6)	3 (2,4)	X <sup>2</sup> =4,98 8 p=0,661	
≥8	11 (8,7)	20 (15,9)	19 (15,1)	20 (15,9)	6 (4,8)	6 (4,8)	2 (1,6)	6 (4,8)		
<b>Mekanik Ventilatör</b>										
Var	16 (12,7) a	21 (16,7) ab	9 (7,1) b	20 (15,9) ab	9 (7,1) ab	8 (6,3) ab	4 (3,2) ab	8 (6,3) ab	X <sup>2</sup> =22, 583 <b>p=0,00</b> 2*	
Yok	2 (1,6) a	7 (5,6) ab	14 (11,1) b	5 (4,0) ab	1 (0,8) ab	1 (0,8) ab	0 <sup>ab</sup> (0,8)	1 (0,8) ab		

KW: Kruskal Wallis H Testi, X<sup>2</sup>: Ki Kare Testi, \* $p<0,05$ , c: Bonferroni Posthoc Düzeltmesi, ab: Farklı sütunları göstermektedir.

Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre Apache II ve Glaskow Koma Skalası skorları değerlendirilmiştir (Tablo 9). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların Glaskow Koma Skalası skorlarının medyanı metformin alanlarda 8,

metformin + dPP4 alanlarda 9, metformin + SGLT2 inhibitörü alanlarda 10, metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alanlarda 9, metformin + sülfonure alanlarda 8,5, linagliptin alanlarda 8, glifor + linagliptin alanlarda 7,5 ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlarda 9 olarak belirlenmiştir. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre Glaskow Koma Skalası skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (KW=17,065; p<0,05). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; metformin alan hastaların Glaskow Koma Skalası skorlarının metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hastaların %12,7'sini metformin, %16,7'sini metformin + dPP4, %7,1'ini metformin + SGLT2 inhibitörü, %15,9'unu metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü, %7,1'ini metformin + sülfonure, %6,3'ünü linagliptin, %3,2'sini glifor + linagliptin, %6,3'ünü glifor + dPP4 + sülfonure alan mekanik ventilatöre bağlı olanlar oluşturmaktadır. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre mekanik ventilatöre bağlı olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $X^2=22,583$ ; p<0,05). Metformin alan hastaların mekanik ventilatöre bağlı olma oranlarının metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

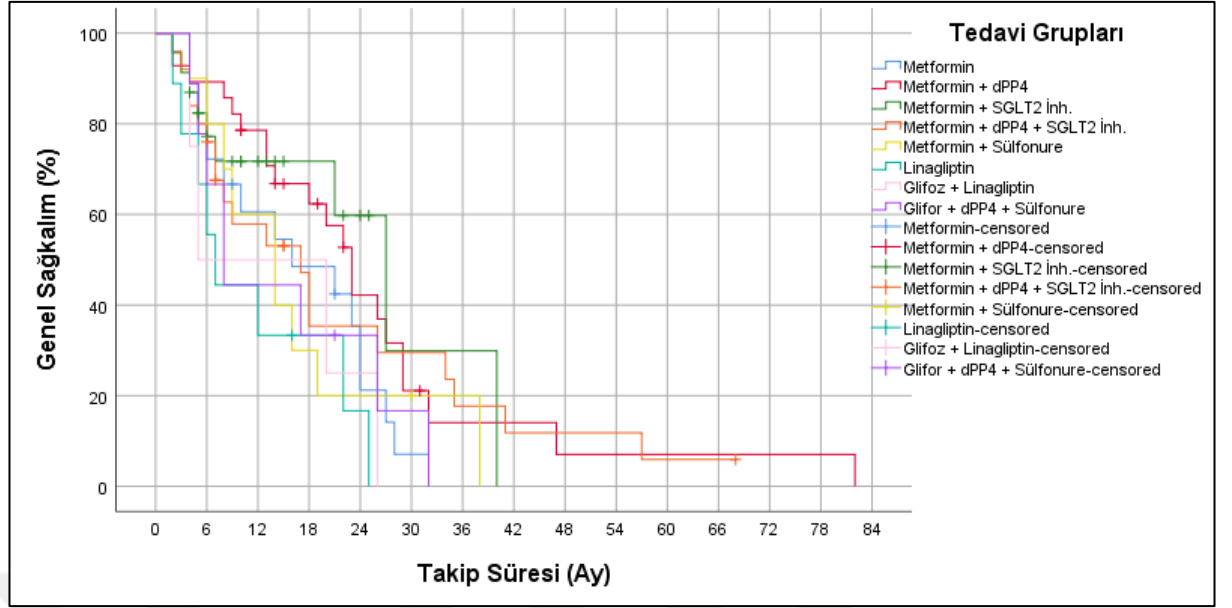
**Tablo 10. Hastaların Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarına Göre Genel Sağkalımları**

Tedavi	N (%)	OS Oranı (%)			Ortalama Sağkalım Süresi (Ay)	%95 Güven Aralığı (Ay)		p*
		6 Aylık	1 Yıllık	3 Yıllık		Alt Sınır	Üst Sınır	
Metformin	18 (14,3)	72,2	60,6	0	16,65 ± 2,37	12,006	21,287	
Metformin + dPP4	28 (22,2)	89,3	78,6	14,1	25,24 ± 4,41	16,587	33,893	
Metformin + SGLT2 İnhibitörü	23 (18,3)	77,2	71,7	29,9	23,85 ± 4,29	15,430	32,261	
Metformin + dPP4 + SGLT2 İnhibitörü	25 (19,8)	76,0	57,9	17,7	21,52 ± 4,24	13,212	29,823	0,150
Metformin + Sülfonure	10 (7,9)	80,0	60,0	20,0	16,60 ± 3,88	8,995	24,205	
Linagliptin	9 (7,1)	55,6	33,3	0	11,72 ± 3,14	5,575	17,869	
Glifor + Linagliptin	4 (3,2)	50,0	50,0	0	13,75 ± 5,48	3,003	24,497	

<b>Glifor + dPP4 + Sülfonure</b>	9 (7,1)	66,7	44,4	0	15,00 ± 3,82	7,519	22,481
<b>Genel</b>	<b>126 (100)</b>	<b>76,0</b>	<b>62,3</b>	<b>11,1</b>	<b>20,22 ± 1,75</b>	<b>16,783</b>	<b>23,652</b>

Araştırmadaki hastaların ortalama takip süreleri 16 ay (2 – 82) olarak belirlenmiştir. Hastaların ortalama genel sağ kalım süresi metformin alanlarda 16,7 ± 2,4 (%95 GA: 12,006 – 21,287) ay, metformin + dPP4 alanlarda 25,2 ± 4,4 (%95 GA: 16,587 – 33,893) ay, metformin + SGLT2 inhibitörü alanlarda 23,9 ± 4,3 (%95 GA: 15,430 – 32,261) ay, metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alanlarda 21,5 ± 4,2 (%95 GA: 13,212 – 29,823) ay, metformin + sülfonure alanlarda 16,6 ± 3,9 (%95 GA: 8,995 – 24,205) ay, linagliptin alanlarda 11,7 ± 3,1 (%95 GA: 5,575 – 17,869) ay, glifor + linagliptin alanlarda 13,8 ± 5,5 (%95 GA: 3,003 – 24,497) ay ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlarda 15,0 ± 3,8 (%95 GA: 7,519 – 22,481) ay olarak bulunmuştur.

Metformin alan hastaların 6 aylık OS oranı %72, 1 yıllık OS oranı %61; metformin + dPP4 alan hastaların 6 aylık OS oranı %89, 1 yıllık OS oranı %79, 3 yıllık OS oranı %14; metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastaların 6 aylık OS oranı %77, 1 yıllık OS oranı %72, 3 yıllık OS oranı %30; metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alan hastaların 6 aylık OS oranı %76, 1 yıllık OS oranı %58, 3 yıllık OS oranı %18; metformin + sülfonure alan hastaların 6 aylık OS oranı %80, 1 yıllık OS oranı %60, 3 yıllık OS oranı %20; linagliptin alan hastaların 6 aylık OS oranı %56, 1 yıllık OS oranı %33; glifor + linagliptin alan hastaların 6 aylık OS oranı %50, 1 yıllık OS oranı %50; glifor + dPP4 + sülfonure alan hastaların 6 aylık OS oranı %67, 1 yıllık OS oranı %44 olarak saptanmıştır (Şekil 1). Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).



**Şekil 1.** Hastaların Antidiyabetik Tedavi Kombinasyonlarına Göre Genel Sağkalımları

**Tablo 11. Metformin + SGLT2 İnhibitörü Alan Hastaların Sağ – Ex Olma Durumlarına Göre Yaşları**

	N	Yaş		t	p
		X ± SS	M (Min - Max)		
Sağ	14	68,14 ± 10,55	68 (46 - 88)	-0,714	0,483
Ex	9	71,11 ± 8,21	73 (59 - 81)		

Araştırmada yer alan metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastaların sağ – ex olma durumlarına göre yaşları değerlendirilmiştir (Tablo 1). Elde edilen sonuçlara göre; metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastaların sağ – ex olma durumlarına göre yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 12. Metformin + dPP4 + SGLT2 İnhibitörü Alan Hastaların Sağ – Ex Olma Durumlarına Göre Yaşları**

	N	Yaş		t	p
		X ± SS	M (Min - Max)		
Sağ	6	75,50 ± 10,17	77 (57 - 85)	1,978	0,060
Ex	19	64,68 ± 12,06	63 (41 - 86)		

Araştırmada yer alan metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alan hastaların sağ – ex olma durumlarına göre yaşları değerlendirilmiştir (Tablo 2). Elde edilen sonuçlara göre; metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alan hastaların sağ – ex olma

durumlarına göre yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 13. Metformin + SGLT2 İnhibitörü Alan Hastaların Sağ – Ex Olma Durumlarına Göre Yatış Süreleri**

	N	Yatış Süresi (Gün)		Z	p
		X ± SS	M (Min - Max)		
Sağ	14	12,43 ± 7,01	11 (4 - 25)	-0,883	0,377
Ex	9	12,78 ± 13,41	6 (2 - 40)		

Araştırmada yer alan metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastaların sağ – ex olma durumlarına göre yatış süreleri değerlendirilmiştir (Tablo 3). Elde edilen sonuçlara göre; metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastaların sağ – ex olma durumlarına göre yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 14. Metformin + dPP4 + SGLT2 İnhibitörü Alan Hastaların Sağ – Ex Olma Durumlarına Göre Yatış Süreleri**

	N	Yatış Süresi (Gün)		Z	p
		X ± SS	M (Min - Max)		
Sağ	6	19,67 ± 24,03	11 (6 - 68)	0,233	0,823
Ex	19	16,53 ± 15,37	9 (2 - 579)		

Araştırmada yer alan metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alan hastaların sağ – ex olma durumlarına göre yatış süreleri değerlendirilmiştir (Tablo 4). Elde edilen sonuçlara göre; metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alan hastaların sağ – ex olma durumlarına göre yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

## 6.TARTIŞMA

Bu çalışmamızda oral antidiyabetik kullanan diyabetik hastaların sepsis nedeniyle yoğun bakım takiplerinde DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda sağ kalımın daha iyi olduğunu ve prokalsitonin oranlarının daha düşük olduğunu saptadık. Bu durum Dpp-4 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörlerinin immün sistem üzerine pozitif etkilerinin bir yansıması olabilir.

Bu Çalışmada 01 Temmuz 2017 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastaneleri 3. Basamak yoğun bakım ünitesinde tedavi gören 18-90 yaş arasında olan Tip 2 DM tanılı 126 hasta retrospektif incelenmiştir. Bu çalışmada aldıkları oral antidiyabetik tedavi çeşidi, metabolik parametreler, sağ kalım oranları, hastane yatışı boyunca kullandıkları antibiyotik tedavisi, kan glukoz düzeyleri ve bununla mortalite ile morbidite ilişkisinin klinik önemini ortaya koymaya çalıştık. Yaptığımız bu çalışmada yoğun bakıma yatan kötü glisemik kontrolüne sahip olan hastaların komplikasyonlara daha açık olduğunu gözlemledik .

Sepsis geliştirme riski, diabetes mellituslu hastalarda özellikle yüksek olan bir durumdur, bu da onu septik hastalıklarla ilişkili en yaygın komorbiditelerden biri haline getirir.(70,78) Stres hiperglisemisi, önceden diyabet tanısı konmamış kritik hastalarda gözlenebilen bir durumdur ve diyabetik olmayan hasta gruplarında, özellikle ciddi travma, travmatik beyin hasarı ve akut iskemik inme olanlarda artan ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir.(79-80) Bununla birlikte, septik hastalarda stres hiperglisemisi ve mortalite arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır, çünkü bu konudaki yapılan çoklu çalışmaların sonuçları tutarlı değildir. Yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda mevcut ek hastalıklar nedeniyle mortalite ve morbiditenin çeşitli sonuçları olmaktadır. Biz bu çalışmamızı yaparken hastaların yoğun bakım ünitesine yatmadan önceki kullandıkları oral antidiyabetik ilaçların mortalite ve morbidite üzerine etkisini ölçmeyi amaçladık.

Diyabetli hastalarda kronik hipergliseminin varlığı, enflamatuvar, trombotik ve oksidatif reaksiyonlarla ilgili olanlar da dahil olmak üzere bir dizi komplikasyona neden olabilir.(81-82) Falciiglia ve diğer araştırmacıların yaptığı önemli bir çalışmada, yüksek kan şekeri seviyelerinin ölüm oranıyla bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu

gözlendi. Kan şekeri seviyeleri yükseldikçe, ölüm oranının da arttığı belirlendi.(83)Van Vught ve diğer araştırmacılar tarafından gerçekleştirilen önemli bir çalışmada, sepsis tanısı konmuş hastalarda kan şekeri seviyesinin 200 mg/dL veya daha yüksek olması ile 30 günlük ölüm oranı arasında bağımsız bir ilişki olduğu saptanmıştır.(84)Ayrıca yapılan bu çok merkezli çalışmada standart olarak kan glikoz yüksekliği olarak >200 alınmıştır .Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine) tarafından yayınlanan son kılavuzlarda, kritik hastalarda kan şekeri seviyesinin 150 mg/dL veya daha yüksek olması durumunda, kan şekeri seviyesinin 180 mg/dL'nin altında tutulması için müdahalelerde bulunulması önerilmektedir.(85) Sepsiste Sağkalım Kampanyası (Surviving Sepsis Campaign), kan şekeri seviyesinin 180 mg/dL'nin üzerinde olduğu durumlarda tedaviye başlamakta geç kalınmaması ve kan şekeri seviyesinin 180 mg/dL'nin altında tutulmasının amaçlanması gerektiğini bildirmektedir.(86) Kan şekeri seviyesi 180 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda tedaviye başlanması ve kan şekeri seviyesinin 140-180 mg/dL aralığında tutulması önerisi, AACE ve ADA tarafından sunulmuştur.(85)Bizim yaptığımız çalışmada elde edilen sonuçlara göre; hastaların glikoz değerlerinin ortalaması  $263,13 \pm 84,00$  mg/dL olarak belirlenmiştir. Kan glukoz değerleri ile mortalite üzerinde anlamlı fark bulunmuştur yapılan diğer çalışmalar ile benzer olarak.

Kan glukoz yüksekliği, proenflamatuvar sitokinlerin ve oksidatif stres belirteçlerinin artmasına, sıvı elektrolit dengesinin bozulmasına, immün sistemin mediatörlerinin baskılanmasına, enflamasyon seviyesinin artmasına, lökosit fonksiyonlarının bozulmasına, tromboza meyilin artmasına ve endotel fonksiyon bozukluğuna olumsuz etkilerde bulunabileceği düşünülmektedir.(87-90)Schuetz ve arkadaşlarının birlikte yaptığı ve bize önemli sonuçlar veren ortak çalışmada, enfeksiyonu olan kritik olmayan hastalarda kan glikoz yüksekliğinin ile enflamatuvar yanıt ve klinik sonlanım arasındaki ilişkiyi araştırmak için 880 hasta (156 diyabetik, 724 non-diyabetik) incelenmiştir. Çalışmada, diyabetik hastalarda giriş kan şekeri seviyesi ile giriş CRP, lökosit ve PCT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(82) PCT seviyesi ile insülin direnci, metabolik sendrom ve diyabet arasında pozitif bir ilişki bulunan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda, kronik enflamasyonun PCT ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde, hiperglisemi gibi diğer enflamatuvar durumlar da PCT salınımının artmasının

tetikleyebilir.(91-93)Biz yaptığımız bu çalışmada enflamatuar parametreler açısından prokalsitonin,crp,lokosit sayısı gibi belirteçleri kullandıkları oral anti diyabetik ajanlar ile karşılaştırdık .Yaptığımız çalışmada hastaların prokalsitonin değerlerinin ortalaması  $4,38 \pm 6,96 \mu\text{g/L}$  olarak belirlenmiştir. Hastaların CRP değerlerinin ortalaması  $16,75 \pm 8,13 \text{ mg/dL}$ , WBC değerlerinin ortalaması  $14,92 \pm 4,07 10^3/\text{uL}$ , lenfosit değerlerinin ortalaması  $1,55 \pm 0,72 10^3/\text{uL}$  ve nötrofil değerlerinin ortalaması  $12,13 \pm 4,04 10^3/\text{uL}$  olarak tespit edilmiştir. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre prokalsitonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (KW=21,561;  $p<0,05$ ). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastaların prokalsitonin değerlerinin metformin alan, metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alan ve metformin + sülfonure alanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Yoğun bakım ünitelerinde hasta prognozunu belirleye bilmek ve olası komplikasyonları önceden önlemek için APACHE II ve Glasgow Koma Skalası gibi birçok skorlama sistemi kullanımı devam etmektedir. Ancak, bu skorlama sistemleri oldukça kompleks ve birçok değişken biraraya getirilerek hesaplanmaktadır.Bizde çalışmamızı yaparken Apache skorlama sisteminden oldukça faydalandık .Yaptığımız çalışmada hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre Apache II ve Glaskow Koma Skalası skorları değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; hastaların Glaskow Koma Skalası skorlarının medyanı metformin alanlarda 8, metformin + dPP4 alanlarda 9, metformin + SGLT2 inhibitörü alanlarda 10, metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alanlarda 9, metformin + sülfonure alanlarda 8,5, linagliptin alanlarda 8, glifor + linagliptin alanlarda 7,5 ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlarda 9 olarak belirlenmiştir. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre Glaskow Koma Skalası skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (KW=17,065;  $p<0,05$ ). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; metformin alan hastaların Glaskow Koma Skalası skorlarının metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Son yıllarda, yoğun bakım ünitelerinde mortalite ve morbidite tahmininde, NLO ve PLO değerleri gibi daha ucuz ve basit hesaplanabilen yöntemler tercih edilmeye başlanmıştır.Yapılan çoklu çalışmalarda bu oranın artması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.Bizim çalışmamızda, yoğun bakım ünitesinde takip edilen diyabet

tanılı hastalardaki bu iki parametrenin güvenilirliği ve diğer kullanılan skorlama sistemleri ile olan ilişkisini inceledik. Patrice Forget ve ark. yaptığı ve bize oldukça faydalı bilgiler sunan çalışmada sağlıklı bireylerde NLO değerlerinin 0.78-3.53 arasında olduğunu gösterdiler.(94) Bununla birlikte yapılan benzer çalışmalarda nötrofil lenfosit oranı değeri ile düzensiz kan şekeri göstergesi olan HbA1C arasında pozitif bir bağ mevcuttur, yani bakıldığında bu iki parametre arasında bir bağlantı söz konusu olmaktadır.(95-97) Bununla birlikte halihazırda yüksek HbA1C değeri mortalite ile ilişkisi önceden belirtilmiştir.(98-99) Önemli çalışmalardan biri olan Akilli ve diğer araştırmacıların çalışmasında, NLO değerleri ile APACHE II değerleri arasında bir bağlantı bulunamamıştır.(96) Biz yaptığımız çalışmada, elde edilen sonuçlara göre; hastaların HbA1C değerlerinin medyanı metformin alanlarda %7,4, metformin + dPP4 alanlarda %8,1, metformin + SGLT2 inhibitörü alanlarda %8,9, metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alanlarda %9, metformin + sülfonure alanlarda %8, linagliptin alanlarda %8, glifor + linagliptin alanlarda %9 ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlarda %10,4 olarak belirlenmiştir. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre HbA1C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (KW=26,807; p<0,05). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; metformin alan hastaların HbA1C değerlerinin metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alan ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte yaptığımız çalışmada hastaların trombosit değerlerinin lenfosit değerlerine oranlarının ortalaması  $211,50 \pm 150,49$  ve nötrofil değerlerinin lenfosit değerlerine oranlarının ortalaması  $10,88 \pm 9,11$  olarak bulunmuştur.

Kronik komorbiditeye sahip bireylerde, uzun süreli proinflatuar bir durumun sürdüğü ve adaptif bağışıklığı ile doğal savunmayı zayıflatarak enfeksiyon durumları ve diğer komplikasyonlara karşı daha duyarlı hale geldiği gözlemlenmektedir. Sistemik bir derleme, Li ve ark. yayınladığı 258 makalenin incelendiği sonuçlara göre, diyabet, immünsüpresyon ve malignansinin şiddetli hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon ve diyabetes mellitusun artmış bir mortalite riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur.(100) Bizim yaptığımız araştırmada yer alan hastaların demografik özellikleri değerlendirilmiştir (Tablo 1). Hastaların yaşlarının 40 ile 92 arasında

değişmekle birlikte ortalama yaşları  $67,76 \pm 10,55$  olarak bulunmuştur. Hastaların %56,3'ünün kadın, %43,7'sinin erkek olduğu saptanmıştır.

Diabetes mellitus, laktik asidoz ile en az üç mekanizma ile ilişkilendirilebilir. İlk olarak; metformin, tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan veya geçmişte fenformin ile biguanid tedavisi görmüş hastalarda, tip B laktik asidoza yol açabilir. Metformin, yüksek seviyelerde ve yanlılıkla veya kasıtlı olarak alınması durumunda akut doz aşımına neden olarak laktik asidoz riskini artırabilir. İkinci bir mekanizma olarak; böbrek fonksiyonları azalmış olan hastalarda biguanid tedavisi, bu ilaçların neredeyse tamamen böbrekler tarafından elimine edildiği için toksik düzeylere ulaşabilir ve buna bağlı olarak laktik asidoza yol açabilir. Bir diğer oluşum mekanizması ise bazı diyabetik ketoasidozlu hastalarda, orta derecede laktik asidozun, biguanid tedavisi ile ilişkili olmayan bir şekilde ortaya çıktığı gözlenmektedir(101-102). Bunun muhtemelen nedeninin dehidratasyon olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların ilk yatış laktat düzeylerini inceledik hastaların laktat değerlerinin medyanı metformin alanlarda 2,4 mmol/L, metformin + dPP4 alanlarda 2,2 mmol/L, metformin + SGLT2 inhibitörü alanlarda 1,8 mmol/L, metformin + dPP4 + SGLT2 inhibitörü alanlarda 2,4 mmol/L, metformin + sülfonure alanlarda 3 mmol/L, linagliptin alanlarda 3,1 mmol/L, glifor + linagliptin alanlarda 4,6 mmol/L ve glifor + dPP4 + sülfonure alanlarda 2,7 mmol/L olarak belirlenmiştir. Hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre laktat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (KW=16,173;  $p < 0,05$ ). Uygulanan Posthoc test sonuçlarına göre; metformin + SGLT2 inhibitörü alan hastaların laktat değerlerinin glifor + linagliptin alanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

SGLT2 inhibitörlerinin anti-enflamatuar ve pleiotropik etkileri belirlenmiş olmasına rağmen, SGLT2 inhibitörleri ile enfeksiyon arasındaki ilişki tam olarak ortaya koyulmamıştır. Önceki çalışmalarda, SGLT2 inhibitörlerinin kardiyorenal ve kardiyoprotektif koruyucu etkisini değerlendiren sonuçlar, plaseboya kıyasla pnömoni ve sepsis insidansının daha düşük olduğunu göstermektedir.(103-104) Düşük glisemik kontrolü olan hastalar arasında SGLT2 inhibitörleri, DPP-4 inhibitörleri ve tiyazolidindionlar önerilen tedavilerdir. Ancak, tiyazolidindionların kullanımı, hastaları enfeksiyonlara karşı daha yüksek bir risk altına sokarak ölüm riskini artırma

eğilimindedir.(105)Bu konularda yapılan çok merkezli çalışmalarda toplanan verilerde SGLT2 inhibitörlerinin diyabetli bireylerde DPP-4 inhibitörlerine ve diğer kullanılan oral antidiyabetik ilaçlara göre daha az enfeksiyon komplikasyonlarıyla ilişkilendirildiği bulguları mevcuttur.Elbette bu bulguları doğrulamak için, daha ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir. Randomize kontrollü çalışmaların yürütülmesi önemlidir.Bizim yaptığımız çalışmada hastaların aldıkları antidiyabetik tedavi kombinasyonlarına göre genel sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak bu konu üzerinde yapılan birçok çalışmadan da anlaşılacağı gibi durumu kritik olan hastalarda hipergliseminin önlenmesinin gerektiği açıkça ortaya koyulmuştur.Hiperglisemi önlenerek mortalite ,morbidity ve komplikasyonların önleneceği açıkça belirlenmiştir. Yürüttüğümüz çalışmanın sonuçları, diyabet ve komplikasyonlarının azaltılmasında bize rehberlik etmesini ve gelecekteki diyabet araştırmalarında daha yüksek metabolik hedef başarı oranlarının raporlanmasını umut ediyoruz.

## 7.KAYNAKLAR

- 1) İliçin G., Biberoglu K., Süleymanlar G., Ünal S. Temel İç Hastalıklar. Güneş Kitabevi Ankara 2003;Cilt 2:2279-2330.
- 2) Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1989 Jul-Aug;12(7):464-74. doi: 10.2337/diacare.12.7.464. PMID: 2758951.
- 3) Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, Tierney EF, Rios-Burrows N, Mokdad AH, Ford ES, Imperatore G, Narayan KM. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med*. 2004 Jun 1;140(11):945-50. doi: 10.7326/0003-4819-140-11-200406010-00035. PMID: 15172919.
- 4) Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31518657.
- 5) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb;315(8):801–10.
- 6) Epstein L, Dantes R, Magill S, Fiore A. Varying Estimates of Sepsis Mortality Using Death Certificates and Administrative Codes--United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Apr 8;65(13):342-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6513a2. PMID: 27054476.
- 7) Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2013 Feb;30(2):170–8.
- 8) Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW. Tip 2 diyabet: patogenezi ve tedavi ilkeleri. *Lancet* 2005; 365:1333.
- 9) Beck-Nielsen H, Groop LC. Prediyabetik durumların metabolik ve genetik karakterizasyonu. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitusa yol açan olayların sırası. *J Clin Yatırım* 1994; 94:1714.

- 10) Kahn CR. Banting Konferansı. İnsülin etkisi, diyabetojenler ve tip II diyabetin nedeni. *Diyabet* 1994; 43:1066.
- 11) Robertson RP. Antagonist: diyabet ve insülin direnci - felsefe, bilim ve çarpan hipotezi. *J Lab Clin Med* 1995; 125:560.
- 12) Robertson RP. Antagonist: diyabet ve insülin direnci - felsefe, bilim ve çarpan hipotezi. *J Lab Clin Med* 1995; 125:560.
- 13) Li Y, Xu W, Liao Z ve diğerleri. Yeni tanı alan tip 2 diyabetik hastalarda uzun süreli glisemik kontrolün indüklenmesi, beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi ile ilişkilidir. *Diyabet Bakımı* 2004; 27:2597.
- 14) Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331:1428.
- 15) Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, Babaya N, Liu E, Miao D, et al. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature*. 2005 May;435(7039):220–3.
- 16) American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care*, 40(1):16-37, 2017
- 17) Inzucchi SE, Lupsa B. Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults. uptodate. :20.
- 18) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(Suppl.1) 1183-97
- 19) ElSayed NA, Halep G, Aroda VR, vd. 2. Diyabetin Sınıflandırılması ve Teşhisi: *Diyabette Bakım Standartları-2023*. *Diyabet Bakımı* 2023; 46:S19.
- 20) Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018 Aug 7;169(3):156.
- 21) American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Supplement 1):S73–84.
- 22) American Diabetes Association, Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults with Diabetes, *Diabetes Care*, 37(1):120-143, 2014

- 23) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, S20-95, 9.Baskı, Ankara, 2017.
- 24) Jackson RA, Hawa MI, Jaspan JB ve diğerleri. İnsüline bağımlı olmayan diyabette metformin etkisinin mekanizması. *Diyabet* 1987; 36:632.
- 25) DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Obez ve yağsız insüline bağımlı olmayan diyabetik bireylerde metformin etki mekanizması. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1294.
- 26) Rena G, Hardie DG, Pearson ER. Metforminin etki mekanizmaları. *Diabetologia* 2017; 60:1577.
- 27) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012 Jun;55(6):1577–96.
- 28) Florence AJ et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus. *American Family Physician* 1999; 59: 2835-44, 2849-50.
- 29) Wexler DJ. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde sülfonilüreler ve meglitinidler. *uptodate*. :23.
- 30) Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet*. 2011 Jul 9;378(9786):182-97. PubMed PMID: 21705062.
- 31) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002;346(6):393-403
- 32) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006 May;23(5):469-80. PubMed PMID: 16681555. 88.
- 33) Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004 Dec;53 Suppl 3:S16-21. PubMed PMID: 15561905.

- 34) ADA Clinical Practice Recommendations. ADA standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl.1):S31-S36.
- 35) Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure: A Consensus Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2003 Dec 9;108(23):2941–8.
- 36) Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101102.
- 37) Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism* 2014; 63:9.
- 38) Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23 Suppl 3:5.
- 39) Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014; 155:1280.
- 40) Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997; 273:E981.
- 41) Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36:741.
- 42) Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2011; 2:101.
- 43) Unger JR, Linda L, Parkin CG. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists: Differentiating the New Medications. *Diabetes Ther*. 2011;2(1):29–39
- 44) Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2017.
- 45) Karagiannis T, Boura P, Tsapas A. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review. *Therapeutic Advances in Drug Safety [Internet]*. 2014 [cited 2022 Apr 20];5(3):138. Available from: /pmc/articles/PMC4110853/

- 46) Linagliptin/metformin (Jentadueto) for type 2 diabetes mellitus. *Med Lett Drugs Ther* 2012; 54:37.
- 47) Saxagliptin/metformin (kombiglyze XR) for type 2 diabetes. *Med Lett Drugs Ther* 2011; 53:21.
- 48) Scheen AJ. Pharmacokinetic Characteristics and Clinical Efficacy of an SGLT2 Inhibitor Plus DPP-4 Inhibitor Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2016.
- 49) Francisco J. Pasquel and Guillermo E. Umpierrez. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care* 2014;37:3124–3131
- 50) Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 May;85(5):513-9. PubMed PMID: 19129749
- 51) Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with 80 inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):1020-31. PubMed PMID: 22238392.
- 52) Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013 Sep 14;382(9896):941-50. PubMed PMID: 23850055.
- 53) Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013 Sep 14;382(9896):941-50. PubMed PMID: 23850055.
- 54) Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1654-63. PubMed PMID: 21602457. Pubmed Central PMCID: PMC3206399.
- 55) Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2

diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Sep;15(9):853-62. PubMed PMID: 23668478. Pubmed Central PMCID: PMC3906841.

- 56) Marilly E, Cottin J, Cabrera N, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. *Diabetologia* 2022; 65:2000.
- 57) Liu J, Li L, Li S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22:1619.
- 58) Vincent J., Opal S., Marshall J., Tracey K. Definitions for sepsis: time for a change. *Lancet* 2013;381:774-5.
- 59) Vincent J.-L., Mira J.-P., Antonelli M. Sepsis: older and newer concepts. *Lancet Respiratory Med* 2016;4(3):237-40
- 60) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864.
- 61) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250.
- 62) Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365:63.
- 63) Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:775.
- 64) Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:762.
- 65) Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311:1308.
- 66) Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care* 2009; 13:120.

- 67) Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12:R158.
- 68) Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006; 10:R42.
- 69) Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:329.
- 70) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546.
- 71) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303.
- 72) Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, et al. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population? *JAMA* 2000; 284:2762.
- 73) Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C., et al. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Intens Care Med* 2003;29(4):530-8.
- 74) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644–55.
- 75) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250–6.
- 76) Karabıyık L. Yoğun bakımda skorlama sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010; 9(3): 129-143
- 77) Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:510-3.

- 78) Kerby JD, Griffin RL, MacLennan P, Rue LW 3rd. Stress-induced hyperglycemia, not diabetic hyperglycemia, is associated with higher mortality in trauma. *Ann Surg* 2012;256:446-52.
- 79) Bosarge PL, Shoultz TH, Griffin RL, Kerby JD. Stress-induced hyperglycemia is associated with higher mortality in severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;79:289-94.
- 80) Tziomalos K, Dimitriou P, Bouziana SD, et al. Stress hyperglycemia and acute ischemic stroke in-hospital outcome. *Metabolism* 2017;67:99-105
- 81) Rybka J. Glycaemia control in critically ill patients is justified and effective. *Vnitr Lek* 2010;56(Suppl 9):977-87.
- 82) Schuetz P, Friedli N, Grolimund E, et al. Effect of hyperglycaemia on inflammatory and stress responses and clinical outcome of pneumonia in non-critical-care inpatients: Results from an observational cohort study. *Diabetologia* 2014;57:275-84.
- 83) Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med* 2009;37:3001-9.
- 84) Van Vught LA, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PM, et al. Admission hyperglycemia in critically ill sepsis patients: Association with outcome and host response. *Crit Care Med* 2016;44:1338-46.
- 85) Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40:3251-76.
- 86) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45:486-552.
- 87) Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Diabetes of Injury: Novel Insights. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:859-72.
- 88) Mendes BB, Oliveira ACR, Alcântara KC. Comparison of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in normoglycemic and hyperglycemic subjects. *Einstein (Sao Paulo)* 2019;17:eAO4403.

- 89) Tabassum R, Mia AR, Reza-Ul-Haq KM, Yesmin M, Faruqui JM. C-reactive Protein Level in Type-2 Diabetic Patients Attending Mymensingh Medical College Hospital, Mymensingh. *Mymensingh Med J* 2017;26:56- 60.
- 90) Malenica M, Šilar M, Dujčić T, et al. Importance of inflammatory markers and IL-6 for diagnosis and follow up of patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Glas (Zenica)* 2017;14:169-75.
- 91) Aksu NM, Aksoy DY, Akkaş M, et al. 25-OH-Vitamin D and procalcitonin levels after correction of acute hyperglycemia. *Med Sci Monit* 2013;19:264-8.
- 92) Bajpai D, Pednekar S, Pandey D, Moulick ND, Humane D, Bedmutha K. Association of plasma procalcitonin with various components of metabolic syndrome and insulin resistance in urban indian population: A novel biomarker. *J Assoc Physicians India* 2018;66:35-8.
- 93) Baldane S, İpekci SH, Kebapçılar A, et al. Gestasyonel diabetes mellitus tanısında bir biyobelirteç olarak serum prokalsitonin düzeyi. *Cukurova Med J* 2018;43:62-6.
- 94) Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*. 2017;10(1):12.
- 95) Bilgin S, Aktas G, Zahid Kocak M, Atak BM, Kurtkulagi O, Duman TT et al. Association between novel inflammatory markers derived from hemogram indices and metabolic parameters in type 2 diabetic men. *Aging Male*. 2019;23(5):1-5.
- 96) Duman TT, Aktas G, Atak BM, Kocak MZ, Erkus E, Savli H. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. *Afr Health Sci*. 2019;19(1):1602- 6.
- 97) Lin CC, Li CI, Yang SY, Liu CS, Chen CC, Fuh MM et al. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med*. 2012;125(4):416 e9-18.
- 98) Simic S, Svagusa T, Prkacin I, Bulum T. Relationship between hemoglobin A1c and serum troponin in patients with diabetes and cardiovascular events. *J Diabetes Metab Disord*. 2019;18(2):693- 704.

- 99) Akilli NB, Yortanli M, Mutlu H, Gunaydin YK, Koylu R, Akca HS et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med*. 2014;32(12):1476-80
- 100) Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1449-1458
- 101) Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1980; 92:227.
- 102) Marliss EB, Ohman JL Jr, Aoki TT, Kozak GP. Altered redox state obscuring ketoacidosis in diabetic patients with lactic acidosis. *N Engl J Med* 1970; 283:978.
- 103) Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436–46.
- 104) Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436–46
- 105) Gorricho J, Garjon J, Alonso A, Celaya MC, Saiz LC, Erviti J, et al. Use of oral antidiabetic agents and risk of community-acquired pneumonia: a nested case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(9):2034–44.

## ÖZGEÇMİŞ

Diyarbakır'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Zübeyde hanım İlköğretim Okulunda, lise öğrenimimi Nevzat Ayaz Anadolu lisesinde 2012 yılında tamamladım. 2013-2019 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi tamamladım. Zorunlu hizmetimi yaklaşık 5 ay kadar Mardin Devlet Hastanesinde pratisyen hekim olarak tamamladım. Aralık 2019'dan beri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.





