



T.C

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

TIP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA MİKROALBUMİNÜRİ İLE
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşegül ÖZTÜRK

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aclan ÖZDER

ŞUBAT 2023



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

TİP2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA MİKROALBUMİNÜRİ İLE
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşegül ÖZTÜRK

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aclan ÖZDER

ŞUBAT 2023

ii

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi olan Ayşegül ÖZTÜRK, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “TİP2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA MİKROALBUMİNÜRİ İLE NÖTROFİL LENFOSİT ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Aclan ÖZDER**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Okcan BASAT**
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet SARGIN
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat ALTUNTAŞ
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Teslim Tarihi :27.01.2023

Savunma Tarihi :03.02.2023

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörü sayın Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na ve Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR'e bizlere sağladığı mesleki gelişim ve deneyim imkanları nedeniyle teşekkür ederim.

Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Aclan ÖZDER'e asistanlık sürecimizdeki yol göstericiliği ve katkıları için teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca desteklerini hep hissettiğim, bana huzurlu ve keyifli bir çalışma ortamı sunan Dr. İrem Elif ÇETİNTAŞ'a, Dr. Merve YÜZBAŞIOĞLUNA'na, tez yazım aşamamda da bana destek olan Dr. Hale Nur YAMAN'a, eşkıdemim Dr. Kadir UGAR'a, Dr. Gizem KARAGÖZLÜ'ye, Dr. Mert ÇELİKTAŞ'a, Dr. Erkan BOLAT'a, Dr. Gülsüm ŞAHİN'e teşekkür ederim. Rotasyonlarda tanıştığım ve çok şey öğrendiğim tüm arkadaşlarıma ve hocalarıma teşekkür ederim.

Aramızdaki bütün mesafelere rağmen eli hep üzerimde olan, desteğini esirgemeyen arkadaşım Dr. Merve Hicret TEKTAŞ'a teşekkür ederim.

Üzerimdeki emeklerini asla ödeyemeyeceğim, her zaman her koşulda desteğim olan annem Şevval CEBECİ'ye, babam Ahmet Rasim CEBECİ'ye ve kardeşim Uğur Rasim CEBECİ'ye teşekkür ederim.

Gerek asistanlık süreci, gerek tez sürecinde beni hep motive eden, desteğini hiç esirgemeyen eşim Lutfullah ÖZTÜRK'e teşekkür ederim.

Şubat 2023

Dr. Ayşegül ÖZTÜRK

BEYAN

“TİP2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA MİKROALBUMİNÜRİ İLE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ” isimli tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Ayşegül ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iv
BEYAN	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET... ..	xii
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Diyabetes Mellitus.....	2
2.1.1 Diyabetes mellitus tanımı.....	2
2.1.2 Diyabetes mellitus epidemiyolojisi.....	2
2.1.3 Diyabetes mellitus sınıflandırılması.....	3
2.1.3.1 Tip1 diyabetes mellitus.....	3
2.1.3.2 Tip2 diyabetes mellitus.....	4
2.1.4 Diyabetes mellitus patofizyolojisi.....	4

2.1.4.1 Tip 1 diyabetes mellitus patofizyolojisi.....	4
2.1.4.2 Tip 2 diyabetes mellitus patofizyolojisi.....	5
2.1.5 Diyabetes mellitus tanı ve tarama kriterleri.....	6
2.1.5.1 Diyabetes mellitus tanı kriterleri.....	6
2.1.5.2 Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c).....	8
2.1.5.3 Diyabetes mellitus tarama kriterleri.....	8
2.1.6 Diyabetes mellitus komplikasyonları.....	9
2.1.6.1 Diyabetes mellitus akut komplikasyonları.....	9
2.1.6.1.1 Hipoglisemi.....	9
2.1.6.1.2 Diyabetik ketoasidoz(DKA) Ve hiperosmolar hiperglisemik durum(HHD).....	10
2.1.6.2 Diyabetes mellitus kronik komplikasyonları.....	10
2.1.6.2.1 Makrovasküler komplikasyonlar.....	10
2.1.6.2.1.1 Periferik arter hastalığı.....	10
2.1.6.2.1.2 Koroner arter hastalığı.....	11
2.1.6.2.1.3 Serebrovasküler hastalık.....	11
2.1.6.2.2 Mikrovasküler komplikasyonlar.....	11
2.1.6.2.2.1 Diyabetik nefropati.....	11
2.1.6.2.2.2 Diyabetik retinopati.....	15
2.1.6.2.2.3 Diyabetik nöropati.....	15

2.1.7 Diyabetes mellitus ve tedavisi.....	16
2.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Nötrofil Lenfosit Oranı.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
3.1 Çalışma Grupları.....	21
3.2 Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	21
3.3 Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri.....	21
3.4 İstatiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	41
7. KAYNAKLAR.....	43
8. ETİK KURUL ONAYI.....	50
9. ÖZGEÇMİŞ.....	52

KISALTMALAR

ADA	: American Diabet Association (Amerikan Diyabet Birliği)
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DRP	: Diyabetik Retinopati
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HbA1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MPV	: Median Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans alışması

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: Diyabetes Mellitus Etyolojik Sınıflandırılması.....	3
Tablo 2.2: Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri.....	6
Tablo 2.3: Tip2 DM Taraması ve Tanılama.....	9
Tablo 2.4: Erişkin Diyabetik Hastalarda Diyabetik Böbrek Hastalığının Değerlendirilmesi.....	13
Tablo 2.5: Biguanid Grubu İlaçlar ve Özellikleri.....	16
Tablo 2.6: İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) Grubu İlaçlar ve Özellikleri.....	16
Tablo 2.7: Tiazolidindion (Glitazon) Grubu İlaçlar ve Özellikleri.....	17
Tablo 2.8: Alfa Glikozidaz Grubu İlaçlar ve Özellikleri.....	17
Tablo 2.9: GLP-1 RA Grubu İlaçlar ve Özellikleri.....	17
Tablo 2.10: DPP-4 Grubu İlaçlar ve Özellikleri.....	18
Tablo 2.11: Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörü (SGLT-2) Grubu İlaçlar ve Özellikleri.....	18
Tablo 2.12: İnsülin Çeşitleri Ve Özellikleri.....	19
Tablo 4.1: Çalışmaya Katılan Diyabet Hastalarının Demografik Özellikleri..	22
Tablo 4.2: Çalışmaya Katılan Diyabet Hastalarının 24 saatlik İdrar Albumin Seviyelerine Demografik Özellikleri.....	23
Tablo 4.3: Çalışmaya Alınan Hastaların Laboratuvar Değerleri.....	25
Tablo 4.4: Çalışmaya Alınan Hastaların 24 saatteki İdrar Albumin Düzeyine Göre Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması.....	27
Tablo 4.5: Çalışmaya Alınan Normoalbuminürik Diyabet Hastalarındaki Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Diğer Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi.....	29
Tablo 4.6: Çalışmaya Alınan Mikroalbuminürik Diyabet Hastalarındaki Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Diğer Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi.....	30
Tablo 4.7: Çalışmaya Alınan Diyabet Hastalarının 24 saatteki İdrar Albumin Düzeyinin Laboratuvar Parametrelerinin Diğer Parametreler ile İlişkisi.....	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Çalışmaya Alınan Diyabet Hastalarının 24 saatteki İdrar Albumin Seviyelerinin Gösterimi.....28



TİP2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA MİKROALBUMİNÜRİ İLE NÖTROFİL/LENFOSİT ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Amaç: Diyabetes mellitus(DM), relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' sebebiyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutulumu sebep olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Diyabetik nefropati glomerüler ve tübüler yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle seyreden glukoz homeostasis bozukluğu sebebiyle ilerleyici bir böbrek hastalığıdır. Kronik inflamasyon, tip 2 diyabet oluşum ve gelişim aşamasında önemli bir role sahiptir. İdrar albümin seviyeleri (albümin/kreatinin oranı,24 saatlik idrarda mikroalbumin miktarı) klasik olarak diyabetik nefropati ciddiyetini belirlemekte kullanılır . Nötrofil lenfosit oranı da subklinik inflamasyonun ucuz ve kolay bir göstergesidir. Bu çalışmada Tip2 DM'li hastalarda mikroalbuminüri düzeyi ile Nötrofil/Lenfosit arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Kasım 2011-Kasım 2020 tarihleri arasında başvuran 29-79 yaş arasında, 57 erkek 70 kadın olmak üzere herhangi bir böbrek hastalığı olmayan Tip2 DM'li hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi ile oluşturulmuştur. Muayene sırasında bakılmış olan 24 saatlik idrarda mikroalbumin miktarı ile NLO(nötrofil lenfosit oranı),A1c,LDL,TG,kreatinin,sedim,crp,ferritin değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmadaki gruplar arasında yaş ortalaması, cinsiyet,kreatinin, TG, LDL, AST, ALT, CRP arasında anlamlı fark yoktu. Normoalbuminürik grubun nötrofil lenfosit oranı 1.68 (0.7-10.2), ve mikroalbuminürik grubun nötrofil lenfosit oranı 2.15 (0.98-18.14) bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$).

Sonuç: Mikroalbuminürik hastalar ve normoalbuminürik hastalarla nötrofil lenfosit oranı arasında anlamlı fark saptandı. İdrarda toplam albümin miktarı ile nötrofil lenfosit oranı arasında anlamlı korelasyon saptanamadı. Nötrofil lenfosit oranı diyabetik nefropatinin erken evrelerinin bir belirteci olabilir.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil Lenfosit Oranı, 24 saatlik İdrarda Mikroalbumin

THE RELATIONSHIP BETWEEN MICROALBUMINURIA AND NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

SUMMARY

Objective: Diabetes mellitus (DM) is a chronic and broad-spectrum metabolic disorder characterized by hyperglycemia, which causes multisystem involvement by affecting many organs, resulting from relative or absolute insulin deficiency or 'insulin resistance' in peripheral tissues against the action of insulin. Diabetic nephropathy is a progressive kidney disease caused by glucose homeostasis disorder that progresses with glomerular and tubular, structural and functional changes. Chronic inflammation has an important role in the formation and development of type 2 diabetes. Urine albumin levels (albumin/creatinine ratio, amount of microalbumin in 24-hour urine) are classically used to determine the severity of diabetic nephropathy. Neutrophil-lymphocyte ratio is also an inexpensive and easy indicator of subclinical inflammation. In this study, we aimed to investigate the relationship between microalbuminuria level and Neutrophil/Lymphocyte ratio in patients with Type 2 DM.

Materials and Methods: This study was created by the retrospective evaluation of Type 2 DM patients, 57 males and 70 females, aged between 29-79 years, who admitted to Bezmialem Vakıf University Medical Faculty Hospital between November 2011 and November 2020, without any kidney disease. . The amount of microalbumin and NLR (neutrophil lymphocyte ratio), A1c, LDL, TG, creatinine, sedim, crp, ferritin were evaluated in the 24-hour urine during the examination.

Results: There was no significant difference between the groups in the study in terms of mean age, gender, creatinine, TG, LDL, AST, ALT, and CRP. The neutrophil lymphocyte ratio of the normoalbuminuric group was 1.68 (0.7-10.2), and the neutrophil lymphocyte ratio of the microalbuminuric group was 2.15 (0.98-18.14). The difference between the groups was found to be statistically significant. ($p < 0.001$).

Conclusion: A significant correlation was found between microalbuminuric patients neutrophil lymphocyte ratio and normoalbuminuric patients neutrophil lymphocyte ratio. There was no significant relationship between total albumin amount in urine and neutrophil lymphocyte ratio. Neutrophil-lymphocyte ratio may be a marker of early stages of diabetic nephropathy.

Keywords: Neutrophil Lymphocyte Ratio, Microalbumin In 24-hour Urine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus(DM), pek çok organı etkileyen kısmi ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insüline karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' ile meydana gelen, yüksek glukoz seviyeleri ile seyreden kronik bir metabolizma bozukluğudur [1]. Dünyada 20-79 yaş arası yetişkinlerde DM'li hasta popülasyonu 537 milyon (yetişkin nüfusunun %10,5'i) olarak tahmin edilmektedir. [2]. Ülkemizde diyabet prevalansının TURDEP-II çalışmasında %90 arttığı görülmüştür. Bu şekliyle de DM tanılı hasta oranının ülke genelinde %13,7' ye yükselmiştir [3]. 2021 yılında IDF'te yayınlanan verilere göre ise Türkiye'deki diyabet sıklığı %14,5 bildirilmiştir [2]

Diyabetik nefropati glomerüler ve tübüler yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle seyreden glukoz homeostasis bozukluğu sebepli ilerleyici bir böbrek hastalığıdır [4]. Kronik inflamasyon, tip 2 diyabet oluşum ve gelişim aşamasında önemli bir role sahiptir. İdrar albümin seviyeleri (albümin/kreatinin oranı,24 saatlik idrarda mikroalbumin miktarı) klasik olarak diyabetik nefropati ciddiyetini belirlemekte kullanılır . Nötrofil/lenfosit oranı da subklinik inflamasyonun ucuz ve kolay bir göstergesidir [5].

Bu çalışmada, tip 2 diyabet (DM) tanılı 24 saatlik idrarda albümin miktarı düzeyi çalışılmış hastaları mikroalbumin düzeylerine göre mikroalbuminüri saptanmayanlar (0–30 mg/gün), mikroalbuminüri saptananlar (30–300 mg/gün) olarak ikiye ayırdık ve nötrofil/lenfosit oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetes Mellitus

2.1.1. Diyabetes mellitus tanımı

Diyabetes mellitus(DM), pek çok organı etkileyen kısmi ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insüline karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' ile meydana gelen, yüksek glukoz seviyeleri ile seyreden kronik bir metabolizma bozukluğudur. Kan şekeri yüksekliği diyabetin kronik komplikasyonları olarak görülen nefropati, retinopati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara yol açabilir. Aynı zamanda DM; makrovasküler komplikasyonların (koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi) daha erken ortaya çıkmasına neden olabilir [1].

2.1.2. Diyabetes mellitusun epidemiyolojisi

Dünyada 20-79 yaş arası yetişkinlerde DM'li hasta popülasyonu 537 milyon (yetişkin nüfusunun %10,5'i) olarak tahmin edilmektedir. Bu sayının 2030'da 643 milyon, 2045'te 783 milyon yetişkin olacağı öngörülmektedir. Bu süreçte tahmin edilen dünya nüfus artış oranının %20 olması beklenirken, DM'li hasta oranındaki artışın %46 olması tahmin edilmektedir [2].

Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP) Türkiye çapında yapılmış diyabet prevalansının araştırıldığı en kapsamlı çalışmadır. TURDEP-I araştırmasında 1997-1998 yılları arasında ülkemizdeki 18 yaş üzeri bireylerde diyabet sıklığı %7,2 olarak görülmüştür [6]. Bu çalışmadan 12 yıl sonra aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II araştırmasında DM prevalansının %90 gibi yüksek bir artış oranı ile %13,7' ye ulaştığı görülmüştür [3]. 2021 yılında IDF tarafında yayınlanan verilere göre ise Türkiye'deki diyabet sıklığı %14,5 olarak bildirilmiştir [2].

2.1.3 Diyabetes mellitus sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association ADA), tarafından yapılan DM sınıflandırması Tablo-1’de gösterilmiştir [7].

Tablo 2.1. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırılması[7].

<p>I. Tip 1 Diyabetes Mellitus</p> <ul style="list-style-type: none">* İmmün Aracılı* İdiyopatik <p>II. Tip 2 Diyabetes Mellitus</p> <p>III. Gestasyonel Diyabetes Mellitus</p> <p>IV. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri</p> <ul style="list-style-type: none">* β hücresi fonksiyonu genetik defektleri* İnsülin etkisindeki genetik defektler* Pankreasın ekzokrin hastalıkları* Endokrinopatiler* İlaç ve kimyasalların indüklediği* Enfeksiyonlar* İmmün-aracılı diyabetin nadir formları*Bazen diyabetle birlikte görülen genetik sendromlar

2.1.3.1 Tip 1 diyabetes mellitus

Tip 1 DM; çevresel, genetik ve immünojenik faktörlerin etkileşimi sonucunda pankreas beta hücrelerinin hasarı veya total kaybı ile gelişen insülin eksikliğiyle ortaya çıkan, insüline bağımlı DM tipidir. Genetik yatkınlığı olan hastalarda, çevresel faktörlerin etkisi ile otoimmün reaksiyonlar sonucunda ve ilerleyici beta hücre hasarı meydana gelir. Diyabetik semptomlar, pankreas beta hücrelerinde %80-90 oranında hasar oluştuğu zaman görülür. Tip1 DM, çocuklarda görülen en yaygın endokrin hastalıklardan biridir. Tip 1 DM’de patoloji mutlak insülin eksikliğidir. Bu sebeple tedavinin temeli insülin eksikliğin giderilmesine dayanmaktadır [8].

2.1.3.2 Tip 2 diyabetes mellitus

Tip 2 DM, sıklığı günümüzde giderek artan ve bütün diyabetik hasta popülasyonunun % 90'ından fazlasını kapsayan bir hastalıktır [9]. Çoğunlukla 30 yaş sonrası görülmeye başlar, ancak son yıllarda çocukluk döneminde tanı alan Tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Bu durum özellikle obezite artışının bir sonucu olarak düşünülebilir. Etiyoloji genetik etkenler ve insülin rezistansı başta olmak üzere birçok faktör ile yakından ilişkilidir [2, 10].

2.1.4 Diyabetes mellitus patofizyolojisi

2.1.4.1 Tip 1 diyabetes mellitus patofizyolojisi

Pankreatik beta hücrelerindeki destrüksiyonun sonucu mutlak insülin eksikliği ile karakterize, sıklıkla otoimmün ve daha az sıklıkla da non-immün olmak üzere 2 çeşittir. Tip 1 diyabetes mellitus gelişiminde genetik, çevresel ve otoimmün faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Tip 1 DM gelişimine sebep olduğu düşünülen genlerden bazıları tanımlanmıştır. 6. Kromozomun kısa kolunda yer alan HLA sınıf 2 genlerinden DR4DQ8 ve DR3DQ2 tip 1 diyabetli hastaların %90'ında bulunurken; bunun aksine DR15DQ6 geninin normal popülasyonda %20 oranında görülüp tip 1 diyabetli hastaların %1'inden azında bulunması bu genin Tip 1 DM'e karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir [11]. Tip 1 DM'nin patofizyolojisinde çevresel faktör olarak virüsler sıklıkla sorumlu tutulmuştur. Klinik tablonun herhangi bir yaşta ortaya çıkma ihtimali olsa da, hastalar en sık çocukluk çağı ve özellikle puberte döneminde tanı alırlar. Klinik bulgular çıkmadan uzun süre önce beta hücre hasarının başladığı bilinmektedir, hastaların çoğunda kısıtlı beta rezervi mevcutken gelişen enfeksiyon veya emosyonel stres gibi durumların aşikâr hipergliseminin ortaya çıkmasını tetiklediği düşünülmektedir. Hiperglisemi semptomları (aşırı idrara çıkma, aşırı susama, kilo azalması, ağızda kuruluk vb.) hızlıca meydana gelir. Tip 1 DM'li hastaların yaklaşık %25'i DKA tablosu ile acil servis veya polikliniklere müracaat ederler. Yeni tanı tip 1 DM'li erişkinlerin semptomları tip 1 DM'li çocukların semptomlarına göre daha geç belirti vermektedir [12]. Adacık hücre antikörlerinin, glutamik asid dekarboksilaz (GAD65) antikörlerinin, insüline yönelik antikörlerin, tirozin fosfatazlardan insülinoma ilişkili protein 2 ve 2 beta ve çinko taşıyıcısı ZnT8'e karşı antikörlerinin serumda tespit edilmesi Tip 2 DM'den ayırır, ancak bu değerlerin negatif saptanması Tip 1 DM tanısını ekarte ettirmez [13].

2.1.4.2 Tip 2 diyabetes mellitus patofizyolojisi

Tip2 DM insülin rezistansı, bozulmuş insülin sekresyonu ile hepatik glukoz üretiminde artışı kapsayan üç patofizyolojik problem ile karakterizedir [14]. İnsülin rezistansı, iatrojenik veya pankreas beta hücrelerinden salgılanan insüline karşı normal yanıtın bozulmasıyla karakterizedir. İnsülinin primer etkisi glikoneogenezi ve glikojenolizi engelleyerek karaciğerden glukoz çıkışını baskılamak, glukozun adipoz ve musküler dokuya alınmasını ve bu dokularda enerji ihtiyacını karşılanmasını sağlamaktır. İnsülin rezistansı geliştiğinde bu mekanizmaların bozulması sonucu adipoz ve musküler dokuya alınamayan glukoz (periferik insülin rezistansı) ve karaciğerden glukoz çıkışında artma (hepatik insülin rezistansı) ile hiperglisemiye neden olur. Hiperglisemiyi kontrol etmek amacıyla β hücrelerinden daha fazla insülin salgılanır. Zamanla β hücresi de fonksiyonunu kaybetmeye başlayınca aşikar DM ortaya çıkar [15]. İnsülin rezistansı her ne kadar bazı genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıksa da obezite, serbest yağ asitleri, çeşitli ilaçlar (glukokortikoidler, niasin vb) ve inflamatuvar durumların sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Yapılan son çalışmalarda diyabetik hastalarda glukozun algılanmasında fonksiyonel defekt olabileceği, artmış glukoz insülin sekresyon cevabının gelişmediği ancak arjinine normal insülin sekresyon cevabının geliştiği gösterilmiştir [11]. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP) kan glukoz seviyesine bağımlı olarak beta hücrelerden insülin salınımı arttıran inkretin hormonlardır ve GLP-1 aktivitesindeki azalma da insülin salınımında azalmaya sebep olur. Kronik hiperglisemi (glukoz toksisitesi) ve serbest yağ asitlerinin seviyesinde artışın (lipotoksisite) da beta hücre fonksiyonunda azalmaya sebep olduğu bilinmektedir. Tip 2 diyabete yatkınlık ile ilişkilendirilen genlerin günümüzde tamamı tanımlanmış değildir. Tip 2 DM riski ile ilişkili 70'in üzerine gen tanımlanmıştır, bunlardan en önemlisi transkriptör faktör-7 benzeri 2 geni olup bununla birlikte peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR γ), çinko taşıyıcısı ve Calpain 10 mutasyonları da tanımlanan genler arasındadır [16].

Tip 2 diyabetes mellitusun patogenezinde obezitenin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle genç ve orta yaşlı erişkin obezlerde, tip 2 diyabet hastası olma riskini arttırmaktadır. Hareketten kısıtlı yaşam, satüre yağdan zengin ve glisemik indeksi yüksek beslenme şeklinin diyabet riskini arttırdığı bilinmektedir. Vücut yağının dağılımı da diyabet oluşumunda çok önemli bir role sahiptir. Bel çevresi veya bel kalça oranı ile değerlendirilen visseral yağlanma artışı diyabet gelişiminde güçlü bir risk faktörüdür. Obezite pankreastaki insülin salgılayan beta hücrelerin glukozu olan duyarlılığının azalmasına ve periferik dokularda insülin direncine bağlı glukoz alımında azalmaya neden olur [17]. Obezitenin

insülin direncini arttırmasının mekanizması tam anlamıyla bilinmemektedir, adipoz doku kütleindeki artışın düşük doz sistemik inflamasyona yol açması, serbest yağ asidi metabolizmasında bozulmaya sebep olması ve karaciğerde trigliserid birikimine yol açmasının insülin direncine yol açtığı öne sürülmüştür. Adipoz dokudan salınan adipokinler interlökin-6, tümör nekrozis faktör alfa, plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarırlar ve inflamasyon markerlarındaki bu artış tip 2 diyabetes mellitus insidansında artış ile pozitif korelasyon gösterir [18]. Obezite aynı zamanda adiposit dokuya özgü bir protein olan adiponektinin azalmasına neden olur ve adiponektin seviyesindeki azalma insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir [19].

2.1.5 Diyabetes mellitus tanı ve tarama kriterleri

2.1.5.1 Diyabetes mellitus tanı kriterleri

DM tanısı koyarken, semptomatik bireylerde açlık plazma glukozu (APG), günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glukozu (PG), 75 gr oral glukoz tolerans testi sırasındaki (OGTT) 2. saat glukoz (2. st PG) seviyesi ve/veya glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) tetkikleri kullanılmaktadır. Tetkik sonuçlarına göre kan şekeri düzeyi DM tanısı koyduracak kadar yüksek değil ancak normal sınırlarda da değilse bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) gibi prediyabetik durumların belirlenmesinde kullanılmaktadır [20].

Tablo 2.2: Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri* [20].

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

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşkar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

Günün herhangi bir saatinde bakılan plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olduğu, ancak hiperglisemi semptomlarının bulunmadığı hastalarda tarama testlerinin iki kez anormal sonuçlanması tanı için yeterlidir. Test sonuçları normal sınırlarda ancak üst değere yakın olan bireyler 3-6 ay içinde kontrole çağırılmalıdır. Risk faktörleri bulunan veya semptomatik olan kişilerde açlık kan şekeri, HbA1c veya rastgele bakılan plazma glukozunun normal gelmesi durumunda glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır [20].

2.1.5.2 Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c)

Son zamanlarda, HbA1c diyabet tanı testi olarak kullanılmaktadır. HbA1c düzeyinin %6.5 (48 mmol/mol)'den yüksek olması DM için tanı koydurucudur. A1C, APG ve OGTT ile karşılaştırıldığında ölçüm öncesi açlık gerektirmemesi, stres dönemleri, hastalık ya da diyetdeki değişikliklerle değişiklik göstermemesi gibi avantajlara sahiptir. HbA1c; orak hücreli anemi, hamilelik, glukoz-6- fosfat dehidrogenaz eksikliği, hemodiyaliz tedavisi alma durumu, kısa süre öncesinde kanama geçirilmesi veya kan transfüzyonu yapılması ya da eritropoetin tedavisi, HIV tedavisi gibi eritrosit yaşam döngüsünü hızlandıran durumlarda değişken çıktığı için tanı için kullanılamamaktadır. [20].

2.1.5.3 Diyabetes mellitus tarama kriterleri

Tüm yetişkinler Tip2 DM açısından aşağıda belirtilen risk faktörlerine göre değerlendirilip, taranmalıdır. (Tablo:2.3)

1. Kişinin kilosuna bakılmaksızın, 35 yaş ve üzeri bireylerde 3 yılda bir, tercihen APG ölçümüyle DM taranmalıdır.
2. Semptom olmamasına rağmen VKİ ≥ 25 kg/m² olan kişilerin, aşağıda belirtilmiş risk faktörlerinden birine sahip olmaları halinde, yaşa bakılmaksızın yılda bir kez DM açısından taranması önerilir.

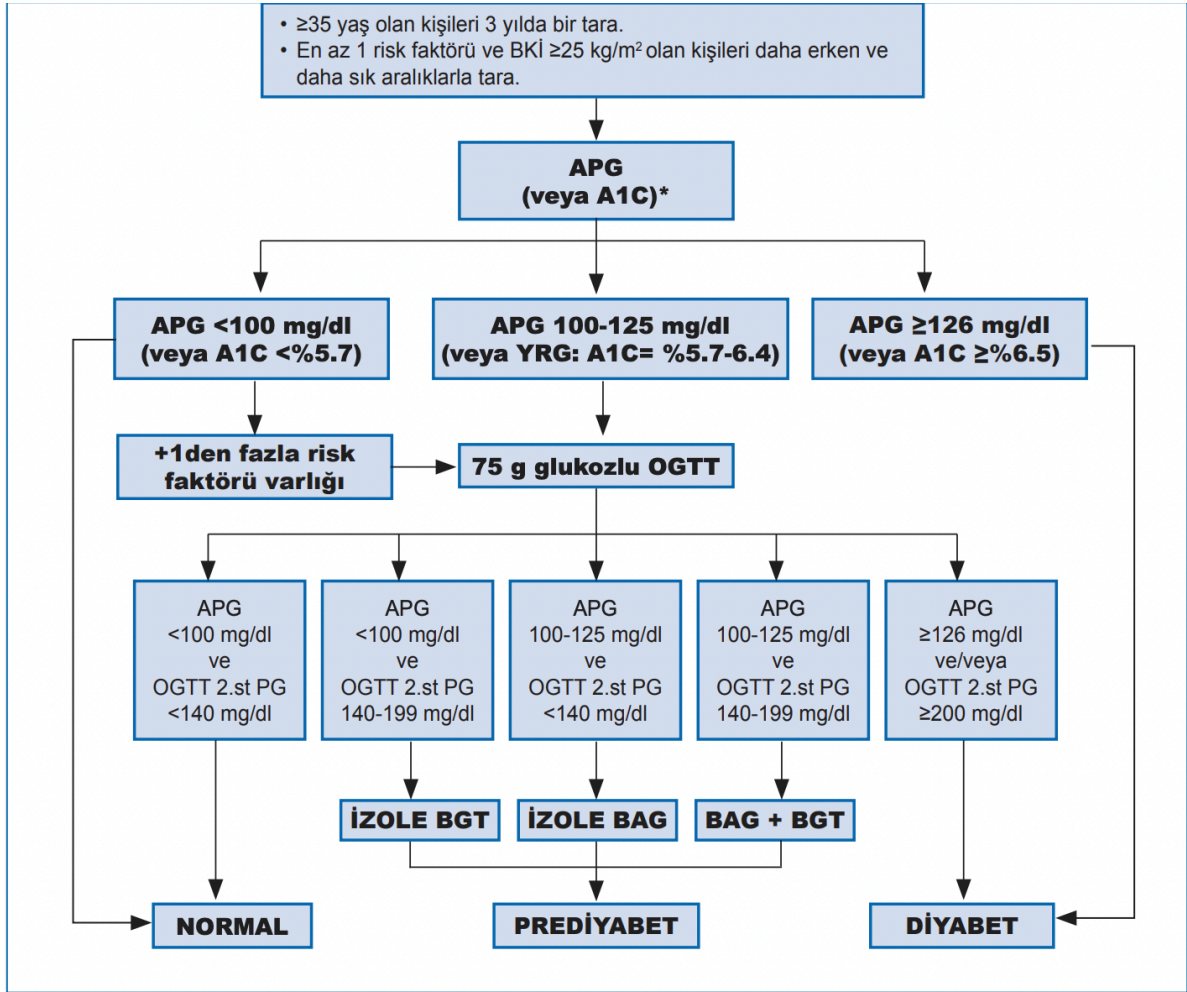
- Birinci ve ikinci derece akrabalarında DM tanısı olan bireyler

- DM görülme sıklığı yüksek toplumda yaşayan bireyler
- Önceki gebeliklerinde GDM tanısı alan ya da makrozomik bebek doğuran kadınlar
- Hipertansiyon tanısı bulunan kişiler
- Dislipidemi tanısı bulunan bireyler (HDL-kolesterol <35 mg/dl veya trigliserid \geq 250 mg/dl)
- Polikistik over sendromu (PKOS) tanısı olan kadınlar
- Akantozis nigrikans gibi insülin rezistansı ile ilgili klinik bulgusu bulunan kişiler
- Koroner, serebral ya da periferik vasküler hastalık tanısı bulunanlar
- Doğum ağırlığı 2500g altında doğan bireyler
- Hareketten kısıtlı yaşam süren bireyler
- Posa miktarı düşük, doymuş yağlardan zengin beslenme sürdüren bireyler
- Şizofreni tanılı hastalar ve atipik antipsikotik ilaç kullanan bireyler
- Organ nakli yapılmış hastalar
- Antiretroviral ilaç veya uzun süreli kortikosteroid kullanan bireyler

3. Daha önce prediyabetik olarak tespit edilen bireylerde yılda bir kez DM taraması yapılmalıdır.

4. Önceki gebeliklerinde GDM tanısı konulmuş kadınların doğum sonrasındaki değerlendirmede DM tanısı konulmasa da üç yılda bir DM taraması yapılmalıdır [20].

Tablo 2.3:Tip2 DM Taraması ve Tanılama [20].



2.1.6 Diyabetes mellitus ve komplikasyonları

2.1.6.1 Diyabetes mellitus akut komplikasyonları

2.1.6.1.1 Hipoglisemi

Hipoglisemi DM'de en sık görülen akut komplikasyondur. DM hastalarında hipogliseminin en önemli sebebi insülin salgılatıcı oral antidiyabetik veya insülinlerin yanlış şekilde kullanılması ve yetersiz beslenmedir [21]. Çoğunlukla, glukoz <50 mg/dl saptanması, düşük glukoz seviyesi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glukoz takviyesiyle ortadan kalkması (Whipple Triadı) tanı için yeterlidir. Ancak DM hastalarının büyük

çoğunluğu glukoz düzeyi 50 mg/dl altına inmeden de hipoglisemik semptomlar hissetmektedir. Bunda dolayı Amerikan Endokrin Cemiyeti (The Endocrine Society), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gibi kuruluşlar DM tanılı bireyler için kan glukoz seviyesinin <70 mg/dl altında olmasını hipoglisemi olarak kabul edilmesini önermektedirler [20].

2.1.6.1.2 Diyabetik ketoasidoz(DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durum(HHD)

Diyabetik ketoasidoz DM'nin en ciddi komplikasyonlarından biridir ve Tip 1 DM'li hastalarda daha sık görülmektedir. DKA; insülin eksikliğinin yanı sıra enfeksiyon, fiziksel veya emosyonel ağır stres, hipopotasemi, miyokard enfarktüsü, travma, serebrovasküler hastalık, böbrek yetmezliği ve dehidratasyon gibi durumlarla birlikte seyredebilir [22]. Diyabetik ketoasidozda tablo çoğunlukla 24 saat gibi kısa bir sürede akut olarak görülürken, hiperosmolar hiperglisemik durumda klinik daha yavaş seyirlidir ve birkaç gün ile birkaç hafta arasında kadar uzayabilir.

Hiperosmolar hiperglisemik durum ve diyabetik ketoasidoz arasındaki fark;hiperosmolar hiperglisemik durumda kan ve tam idrar tetkikinde keton bileşiklerine rastlanmaması ve kan glukoz seviyesinin çok yüksek olmasıdır. Kan glukozunun >600 mg/dL ve kan osmolaritesinin >320 mOsm /kg olması tanı için yeterlidir. Diyabetik ketoasidozda ise bu tabloya artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve ketonemi eklenmiştir, plazma ph'ı 7,30'un serum bikarbonatı 15 mEq/L'nin altındadır, kanda keton 3mmol/L 'nin üzerinde idrarda bakılan keton ise 2+ veya daha fazla bulunur. Her iki durumda da tedavinin temeli hipergliseminin düzeltilmesi ve sıvı elektrolit dengesinin sağlanmasıdır [23].

2.1.6.2 Diyabetes mellitus kronik komplikasyonları

2.1.6.2.1 Makrovasküler komplikasyonları

Koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH), periferik arter hastalığı (PAH) DM'nin makrovasküler komplikasyonları arasındadır.

2.1.6.2.1.1 Periferik arter hastalığı

DM'li bireylerde görülen periferik arter hastalığı (PAH) diyabetik olmayan bireylere oranla daha erken dönemlerde tanı konulup daha hızlı şekilde ilerleme gösterir. DM'li hastalarda bacak ve ayak ampütasyonları normal popülasyona göre 5 kat daha fazladır.

Diyabetik hastalarda HT, hiperlipidemi, sigara kullanımı öyküsü bulunması durumunda PAH görülme riski artmıştır. İntermittant kladikasyon; alt ekstremitelerde ağrı ile karakterize olup, ağrının kullanımla birlikte artıp istirahatle azalması durumudur ve PAH'ın en belirgin semptomudur. Ayrıca bu hastalarda kıldarda dökülme, deride incelme, soluk ve parlak cilt görülebilir. Arteriyel nabızlar zayıf palpabl ya da non-palpabl'dır. Tedavide stent ve greft uygulamaları birinci olarak tercih edilir, medikal tedavinin yeri yoktur [24].

2.1.6.2.1.2 Koroner arter hastalığı

DM'li bireylerde en sık mortalite ve morbidite sebebi olarak koroner arter hastalığı(KAH) kabul edilmektedir. Tip 2 DM'lilerde KAH görülme riski normal popülasyonun 2- 4 kat fazlasıdır [25]. Kan şekeri regülasyonu sağlanması, kan basıncının kontrol altında tutulması, dislipideminin tedavisi, obeziteyle mücadele, albuminürinin tedavi edilmesi kardiyovasküler hastalıklardan korunma yöntemleri arasındadır [26].

2.1.6.2.1.3 Serebrovasküler hastalık

DM'li bireylerde DM'li olmayan bireylere oranla serebrovasküler hastalık görülme riski 2-3 kat fazladır [27]. Diyabetik bireylerde trombosit agregasyon ve adezyonunun artması sebebiyle trombozda artış görülmektedir. DM'li hastaların DM'li olmayan bireylere göre trombotik inme geçirme olasılıkları 2-6 kat daha fazladır, buna karşın kanama tipinde inmelere daha az sıklıkla rastlanmaktadır [25]. Kan basıncı kontrolünün sıkı bir şekilde yapılması ve hiperlipidemi için statin tedavisi DM'li hastalarda inmeye yakalanma riskini azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir [28].

2.1.6.2.2 Mikrovasküler komplikasyonları

Diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diyabetik retinopati DM'nin mikrovasküler komplikasyonları olarak kabul edilmektedir.

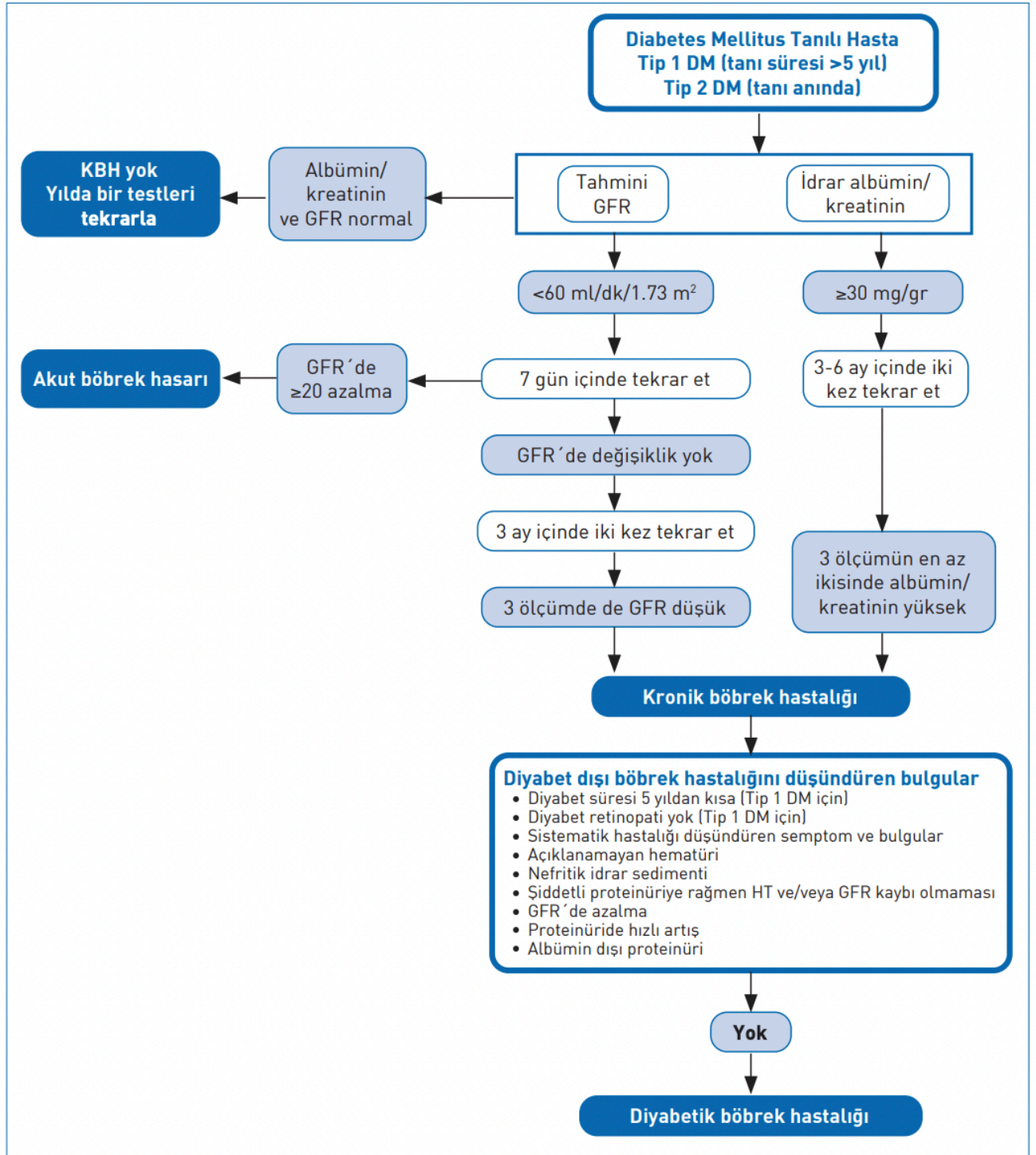
2.1.6.2.2.1 Diyabetik nefropati

Diyabete bağlı önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak nefropati başta gelmektedir. İntraglomerüler arteriollerdeki hasar diyabetik nefropatinin başlıca nedenidir. Diyabetik nefropati(DN) son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir. DM tanısı konulmasıyla idrar tahliliyle belirlenebilen nefropatide görülen ilk bulgu olarak mikroalbuminüri kabul

edilmektedir. 24 saatlik idrarda atılan albumin miktarının 30-299 mg arasında saptanması ile tanı konulmaktadır. Tetkikin 3-6 ay arayla yapılması önerilir [29].

DN patogenezinde temel mekanizmalar arasında, genetik yatkınlık,glukotoksisiteye bağılı oluşan metabolik olaylar ve böbrek hemodinamisinin bozulması sayılabilir. [30]. DN'de oluşan komplikasyonların plazma yüksek glukoz düzeyi ile ilgili olduğu düşünülse de bunun hangi yolla oluştuğu net olarak bilinmemektedir. Buna rağmen bazal membrandaki kalınlaşma ve mezengial genişleme, glomerül yapısındaki değişiklikler, büyüme faktörü, anjiyotensin-2, endotelin, nitrik oksit gibi faktörlerin birbirleri ile etkileşimi, renal mikrosirkülasyondaki değişiklikler gibi faktörlerle ilişkili olabileceği bilinmektedir. Plazma yüksek glukoz seviyesi ile birlikte glomerüler kapiller plazma akım hızıyla birlikte kan sistolik basıncın artması ve bunun sonucu olarak hiperfiltrasyonda artış gözlenir [31].

Tablo 2.4: Erişkin diyabetik hastalarda diyabetik böbrek hastalığının değerlendirilmesi [32].



Diyabetik nefropatinin evreleri:

1. Evre: Normal/yüksek GFR ile birlikte renal hasar (eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m²). Böbrek boyutları normal veya hafif artmış olabilir. Bu dönemdeki değişiklikler renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyindeki artıştan kaynaklanır.
2. Evre: Hafif derecede azalmış GFR ile birlikte renal hasar (eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m²). GBM kalınlaşması, matriks proteinlerinin hacminin artması sonucu mezangial genişleme olur. Bu evrede klinik belirti gözlenmez.
3. Evre: Orta derecede azalmış GFR ile birlikte renal hasar (eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m²). İdrarda devamlı bir mikroalbuminüri (30-300 mg/gün) vardır. Diyabetin başlangıcından itibaren 7-15 yıl içerisinde gelişir. Bu aşamada GFR’de düşme gözlenir ve alınacak önlemlerle SDBY’ne gidiş geciktirilebilir.
4. Evre: İleri derecede azalmış GFR ile birlikte renal hasar (eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m²). Mikroalbuminüriden 5-15 yıl sonra gelişir. Yaygın glomerüloskleroz, hyalin arterioskleroz ve sürekli proteinüri (>300 mg/gün) vardır. Hipertansiyon ile ilişkilidir. HT ne kadar kontrolsüz ise GFR’daki azalma o kadar hızlı gelişir .
5. Evre: Son dönem böbrek yetersizliği (eGFR <15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa). GFR yaklaşık 10 ml ye düşer. Ağır hipertansiyon, üre ve kreatinin yüksekliği vardır. Renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyulur [32, 33]

Albuminüri tespiti en kolay olarak spot idrarda (sabah ilk idrar örneği) albümin/kreatinin oranı (UA/Cr) ile ölçülür. 24 saatlik idrarda protein ölçümü daha zahmetli bir tetkiktir ve düşük oranda bir katkı sağlar. Normal albümin atılımı 10 mg/gün altındadır. 30-300 mg/gün arası “ılımlı artmış albüminüri” (mikroalbuminüri) olarak adlandırılır ve diyabetik hastalarda diyabetik nefropatinin göstergesidir. 300 mg/gün üzerinde değerler ise “ciddi artmış albüminüri” (makroalbuminüri) olarak adlandırılır. Kalp yetmezliği, üriner sistem enfeksiyonu, ağır egzersiz, aşırı proteinli gıda tüketimi, hamilelik ve kontrolsüz hipertansiyon gibi durumlar proteinüri artışına ve yanlış sonuçlara sebep olabilir [33]. DN kliniği ödem, kan basıncı yüksekliği, böbrek yetmezliği ve proteinüri ile birlitedir. DN’den korunmada ve DN’nin tedavisinde plazma kan glukoz düzeyi normal sınırlarda tutulması, kan basıncının normal sınırlarda kalması önemlidir. İdrar tahlilinde bakılan Albümin/kreatinin oranı ≥ 300

mg/g ise tedavi yöntemi olarak ACE-İ (Anjiyotensini Dönüştürücü Enzim İnhibitörü) veya ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokeri) gibi ilaçlar verilmelidir [34].

İdrarda bakılan albumin/kreatinin oranı takiplerde devamlı olarak yüksek (30-299 mg/g) ise, hastalarda HT tanısı olmasa bile, hastaların kronik böbrek yetmezliğine girme süresini geciktirmek amacıyla ACE-İ veya ARB tedavisi uygulanması düşünülebilir. Fakat düşünülen bu yaklaşımın DM'li hastalarda SDBY'e gidişi engellediğine dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır [32].

2.1.6.2.2 Diyabetik retinopati (DRP)

DRP, kronik hipergliseminin sebep olduğu, progresif, retinada yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olan nörovasküler bir hastalıktır. DRP için risk faktörleri; HbA1c yüksekliği, hipertansiyon ve hiperlipideminin olmasıdır. Kan glukoz seviyesinin ve kan basıncının optimal sınırlarda tutulması, DM'li bireylerin DRP'ye yakalanma riskini azaltmakta ve ilerleyiş hızını sınırlandırmaktadır. Modifiye edilemeyen risk faktörleri olarak adlandırılan; DM tanısı aldıktan sonra geçen süre, hastanın yaşı, genetik yatkınlık ve etnik kökeni DRP'nin gelişmesinde payı olan diğer risk faktörleri arasındadır. Bunların içerisinde en önemlisi ise DM süresidir [35, 36]. Diyabetik retinopatide en önemli tedavi glisemik kontrol ve korunmadır. Bu sebeple Tip 2 DM'lilerde tanı esnasında retinopati açısından tarama yapılmalıdır. Başlangıçta retinopati bulgusu olmayan veya minimal retinopati bulgusu bulunan hastalarda takip süresi yılda bir iken, ileri evrede takip sıklığı 3-6 aya düşürülmelidir. Tanı konulduğu esnada muayenede DRP yönünden patoloji saptanmadıysa hasta 1 yıl sonra tekrar DRP açısından muayene edilmelidir. Muayenede yine patoloji saptanmadıysa yoksa takip sıklığı 2 yılda bir olarak gerçekleştirilebilir [37].

2.1.6.2.3 Diyabetik nöropati

Tip2 DM tanısı almış hastaların, 10 yıl içinde %50'sinde görülen diyabetik nöropati,DM'de en sık gelişen mikrovasküler komplikasyondur [38]. Diyabetik nöropati vücutta motor,duyu ve otonom sinirlerde farklı seviyelerde ve şekillerde tahribata sebep olarak proksimal veya distal nöropatiye dönüşmektedir [39, 40]. Tip2 DM'li bireylerde diyabetik nöropati taramasının, tanı konduğu esnada ve sonraki takiplerde her yıl düzenli olarak yapılması önerilmektedir. Taramada, poliklinik şartlarında fizik muayeneye ek olarak 10 gramlık bası yapan monofilaman ve diyapazon gibi testler kullanılabilir. Diyabetik nöropatiden korunmak için sıkı glisemik kontrol önem arz etmektedir [32].

2.1.7 Diyabetes mellitus ve tedavisi

DM tedavisinin temelinde hastaların durumları ile ilgili eğitimi, alınan besinlerin düzenlenmesi, fiziksel hareket, oral antidiyabetik ilaçlar (OAD) ve insüline dayanmaktadır. Ülkemizde kullanılan insülin dışı DM ilaç grupları; insülin salgılatıcılar (sekretogoglar), biguanidler, tiazolidindionlar, Glukagona benzer peptid 1 reseptör agonistleri ve inkretin bazlı ilaçlar (Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri) alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler)'dir [32].

Tablo 2.5: Biguanid Grubu İlaçlar ve Özellikleri[32]

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Metformin	500, 850, 1000 mg tb	500-2500 mg	Günde 2-3 kez, aç karnına, yemekte veya tok karnına (günde bir kez 500 mg 'dan başlanıp doz tedricen artırılır)*
Metformin uzun salınımlı	500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1-2 kez, aç karnına, yemekte veya tok, tercihen akşam*

*Metformin aç karnına alındığında biyoyararlanımı daha yüksektir, ancak yemekle birlikte veya yemekten sonra alındığında gastrointestinal yan etkileri daha hafiftir.

Tablo 2.6: İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) Grubu İlaçlar ve Özellikleri[32]

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Sulfonilüre grubu (II. kuşak SU grubu ilaçlar)			
Glipizid	5 mg tb	2.5-10 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı form	2.5, 5, 10 mg tb	5-10 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Gliklazid	80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınımlı form	30, 60 mg tb	30-120 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	2.5, 3.5, 5 mg tb	2.5-10 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)			
Repaglinid	0.5, 1, 2 mg tb	1.5-6 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60, 120, 180 mg tb	180-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

Tablo 2.7: Tiazolidindion (Glitazon) Grubu İlaçlar ve Özellikleri[32]

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Pioglitazon	15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Rosiglitazon*	4, 8 mg tb	2-8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

*Ülkemizde kullanımdan kaldırılmıştır.

Tablo 2.8: Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar ve Özellikleri[32]

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Akarboz	50, 100 mg tb	150-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
Miglitol	25, 50, 100 mg tb	150-300 mg	Günde 3 kez, yemeğin başlangıcında

Tablo 2.9: GLP-1 RA Grubu İlaçlar ve Özellikleri[32]

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma şekli
Eksenatid	5, 10 µg kartuş	Başlangıç dozu: 10 µg İdame: 20 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. injeksiyon
Eksenatid XR*	2 µg flakon, kartuş	2 µg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
Liraglutid	6 µg/ml kartuş	Başlangıç dozu: 0.6 µg İdame: 1.2-1.8 µg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. injeksiyon
Liksisenatid	150 µg/3 ml hazır kalem	10-20 µg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 st önce s.c. injeksiyon
Albiglutid	30-50 µg kartuş	30-50 µg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
Dulaglutid	0.75 µg/0.5 ml, 1.5 µg/0.5 ml tek doz hazır kalem	0.75-1.5 µg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon
Semaglutid	(1.34 µg/ml) 0.25-0.5 µg ve 1 mg dozlu kalem	Başlangıç dozu: 0.25 µg İdame: 0.5-1 µg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon
Tirzepatid*	2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15 µg tek doz hazır kalem	Başlangıç dozu: 2.5 µg 4 hafta İdame: 5 µg (4 haftalık aralarla 2.5 µg artırılabilir-max doz 15 µg)	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon

*Ülkemizde ruhsatlı değildir (Ruhsatlı olsa da bazı ilaçlar satışta olmayabilir)

GLP-1 RA: Glukagona benzer peptid-1 reseptör agonistleri, Eksenatid XR: Uzun salınımlı (etkili) eksenatid.

Tablo 2.10: DPP-4 Grubu İlaçlar ve Özellikleri[32]

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma şekli
Sitagliptin	25, 50, 100 mg tb	100 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Vildagliptin	50 mg tb	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
Saksagliptin	2.5, 5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Linagliptin	5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Alogliptin*	6.25, 12.5, 25 mg tb	25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

*Ülkemizde bazı formları mevcut değildir.
DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri

Tablo 2.11: Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörü (SGLT-2) İlaçlar ve Özellikleri[32]

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Kanagliflozin*	100-300 mg tb	100-300 mg	Günde 1 kez, tercihen kahvaltıdan önce
Dapagliflozin	10 mg tb	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Empagliflozin	10-25 mg tb	10-25 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız

*Ülkemizde ruhsatlı değildir.

Tip1 DM ve LADA hastalarında, hiperglisemik acillerde, tip 2 DM'ye özgü kabul edilen durumlarda, diyetle dikkat edilmesine rağmen kontrol altında tutulmayan GDM'li bireylerde tercih edilir.

Tip 2 DM'lilerde insülin kullanımı gerektiren durumlar;

- Kullanılan oral antidiyabetiklere rağmen kan plazma glukoz düzeyi kontrolünün sağlanamaması
- Aşırı kilo azalması
- Ağır kan glukoz düzeyi yüksekliği belirtileri
- Akut koroner sendrom
- Akut ateşli ve sistemik hastalıklar
- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) veya diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Cerrahi operasyon
- Gebelik durumu ve emziren annelerde
- Karaciğer yetmezliği ya da böbrek yetmezliği
- Kullanılan oral antidiyabetiklere karşı gelişen alerji ya da ciddi yan etkiler

- Klinik olarak ağır semptomlar gösteren insülin rezistansı

Tablo 2.12: İnsülin Çeşitleri ve Özellikleri[32]

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi	Görünüm
PRANDİYAL (ÖĞÜN ÜZERİNE ETKİLİ) İNSÜLİNLER				
ÇOK HIZLI ETKİLİ				
Çok Hızlı Etkili Aspart**	16-20 dk	1.5-2.2 st	5 st	Berrak
Çok Hızlı Etkili Lispro**	20 dk	2-2.9 st	5 st	Berrak
HIZLI ETKİLİ				
Lispro U100 & U200	15-30 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Biyobenzer İnsülin Lispro U100**	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Glulisin	15 - 30 dk	30 - 60 dk	4 st	Berrak
Aspart	15 dk	1 - 3 st	3 - 5 st	Berrak
Regüler İnhaler İnsülin**	12 dk	30 - 50 dk	3 st	Toz
KISA ETKİLİ				
Regüler U100	30 - 60 dk	2 - 4 st	5 - 8 st	Berrak
BAZAL ETKİLİ İNSÜLİNLER				
ORTA ETKİLİ				
Regüler U500**	30 dk	2 - 4 st	<24 st	Berrak
NPH	1 - 2 st	4 - 10 st	>14 st	Bulanık
UZUN ETKİLİ				
Detemir	3 - 4 st	6 - 8 st (≈Piksiz)	20 - 24 st	Berrak
Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Glargin U300	90 dk	Piksiz	<36 st	Berrak
Degludec U100 & U200**	30 - 60 dk	Piksiz	<42 st	Berrak
DUAL İNSÜLİNLER				
KARIŞIM				
NPH/Reg 70/30	30 dk	2 - 4 st	14 - 24 st	Bulanık
NPA/Asp 70/30	6 - 12 dk	1 - 4 st	18 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis 75/25	15 - 30 dk	30 - 150 dk	14 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15 - 30 dk	30 - 180 dk	14 - 24 st	Bulanık
NPA/Asp 30/70**	10 - 20 dk	1.6 - 3.2 st	14 - 24 st	Bulanık
KO-FORMÜLASYON				
Deg/Asp 70/30***	14 - 72 dk	2 - 3 st	>24 st	Berrak

2.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

Kan dolaşımındaki lökositlerin stresle karşı karşıya geldiklerinde cevap olarak verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısındaki artış ve lenfosit sayısında düşüş şeklindedir. Bu sebeple bir inflamasyon belirteci olarak, yoğun bakımlarda nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı rutinde kullanılmaktadır. Vücuttaki sistemik inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki

ilişkinin durumu hakkında bilgi veren bir parametre olarak NLO günümüzde kullanılmaktadır [41-44].

Tip 2 DM insülin rezistansı ve onunla ilişkilendirilen obezite ve kardiyovasküler hastalıklarla karakterizedir. Birçok çalışma şunu göstermiştir ki; diyabetik hastalarda kronik inflamasyon nedenli gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların sonucunda sistemik inflamasyon ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki vardır [45-47]. İnsülin direncinin kesin moleküler nedeni tam olarak bilinmemektedir fakat birçok çalışma sistemik inflamasyon ve immün sistemin diyabetin patofizyolojisinde rol oynadığını göstermiştir [48].

Yapılan çoğu çalışmada; NLO'nun inflamatuvar bir belirteç olarak yükseldiği gösterilmiştir. Yükseldiği bu durumlar arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, renal ve hepatik disfonksiyon, metabolik sendrom, akut koroner sendrom, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, kalp kapak hastalığı, malignite, tiroid fonksiyon bozukluğu, lokal veya sistemik enfeksiyon, 3 ay öncesine kadar geçirilmiş enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklar sayılabilir [49].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Grupları

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Kasım 2011-Kasım 2020 tarihleri arasında başvuran 29-79 yaş arasında, 57 erkek 70 kadın olmak üzere herhangi bir böbrek hastalığı, olmayan Tip2 DM'li hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi ile oluşturulmuştur. Hastaların yaş ve cinsiyeti sorgulanmıştır. Muayene sırasında bakılmış olan 24 saatlik idrarda mikroalbümin miktarı ile NLO, A1c, LDL, TG, kreatinin, sedim, crp, ferritin değerlendirilmiştir.

3.2 Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmamıza Kasım 2011-Kasım 2020 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine'ne başvuran 29-79 yaş arası 24 saatlik idrarda mikroalbümin paneli istenen normotansif Tip2 DM tanılı hastalar dahil edilmiştir.

3.3 Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

Çalışmamıza yapısal böbrek hastalığı olanlar, otoimmün hastalığı olanlar, hipotiroidisi olanlar dahil edilmemiştir.

3.4 İstatiksel Analiz

SPSS version 21.0 software (IBM Corpn., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakıldı. Analiz sonucunda normal dağılan değişkenler ortalama \pm standart sapma ile normal dağılmayanlar ortanca (minimum-maksimum) ve 25-75 persentil olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterildi. Kategorik veriler, gözlem sayısının yeterli olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız iki grubun kıyasında Student's t test, normal dağılmayanlar için Mann Whitney -U Testi kullanıldı. Sürekli veriler arası ilişki, normal dağılmayanlara Spearman korelasyon testi ile bakıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 127 adet Tip 2 Diabetes Mellitus tanımlı hastaların 57 (%44,9)'si erkek, 70 (%55,1)'i kadındı. 127 hastanın genel yaş ortalaması $57,25 \pm 11,17$ 'di. Erkek hastaların yaş ortalaması $58,47 \pm 12,52$, kadın hastaların yaş ortalaması ise $56,26 \pm 9,91$ 'di. Erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,279$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışmaya Katılan Diyabet Hastalarının Demografik Özellikleri

Özellikler		Sayı (%)	Yaş ^{*a}
Cinsiyet	Erkek	57 (%44,9)	$58,47 \pm 12,52$
	Kadın	70 (%55,1)	$56,26 \pm 9,91$
	Genel	127 (%100)	$57,25 \pm 11,17$

*Ortalama \pm Standart Sapma ^aStudent t Testi p değeri = 0,279

Çalışmaya katılan diyabet hastalarının 62 (%48,8), 2'si normoalbuminürik hastalarken, 67 (%51,2)'si mikroalbuminürik hastalardı. Normoalbuminürik hastaların yaş ortalaması $58,53 \pm 10,13$ iken, mikroalbuminürik hastaların yaş ortalaması 56 ± 12 'ydi. Bu hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,208$). Normoalbuminürik hastaların 27 (%43,5)'si erkek, 35 (%56,5)'i kadındı. Mikroalbuminürik hastaların 30 (%46,2)'u erkek 35 (%53,8)'i kadındı. Bu hasta gruplarında cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,768$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Çalışmaya Katılan Diyabet Hastalarının 24 saatlik İdrar Albumin Seviyelerine Demografik Özellikleri

Özellikler	Normoalbuminüri (N=62)	Mikroalbuminüri (N=65)	p Değeri
Cinsiyet	Sayı (%)	Sayı (%)	0,768 ^a
Erkek	27(%43,5)	30(%46,2)	
Kadın	35(%56,5)	35(%53,8)	
	Ortalama ± SS*	Ortalama ± SS*	
Yaş	58,53±10,13	56 ±12	0,208 ^b
^a Pearson Ki-Kare Testi ^b Student t Testi *Standart Sapma			

Çalışmaya alınan toplamda 127 hastanın laboratuvar değerlerine baktığımızda; bu hastaların kan hemoglobin(g/dL) ortalama değeri 12,9±1,6 , medyan değeri 12,8 ,en büyük değeri 17,68 ,en küçük değeri 8,2, 25-75 persentil değeri 11,7-13,9 bulunmuştur. Nötrofil(10^3 /ul) ortalama değeri 4,7±1,9 ,medyan değeri 4,4 ,en büyük değeri 15,6 ,en küçük değeri 0,85, 25-75 persentil değeri 3,5-5,5 bulunmuştur. Lenfosit(10^3 /ul) ortalama değeri 2,3±0,8, medyan değeri 2,25 ,en büyük değeri 5,88 ,en küçük değeri 0,5, 25-75 persentil değeri 1,8-2,8 bulunmuştur. Nötrofil/Lenfosit oranı ortalama değeri 2,3±1,9 , medyan değeri 1,92 ,en büyük değeri 18,1,en küçük değeri 0,7, 25-75 persentil değeri 1,4-2,7 bulunmuştur. Monosit(10^3 /ul) ortalama değeri 0,6±0,7, medyan değeri 0,57 ,en büyük değeri 7,8, en küçük değeri 0,16, 25-75 persentil değeri 0,4-0,7 bulunmuştur. Lökosit(10^3 /ul) ortalama değeri 8±2,2 , medyan değeri 7,76 ,en büyük değeri 17,3 , en küçük değeri 2,44 , 25-75 persentil değeri 6,5-9,2 bulunmuştur. PLT(10^3 /ul) ortalama değeri 8±2,2 , medyan değeri 7,76 ,en büyük değeri 17,3 , en küçük değeri 2,44 , 25-75 persentil değeri 6,5-9,2 bulunmuştur. MPV(fL) ortalama değeri 9,2±1,6 , medyan değeri 9,2 ,en büyük değeri 14 , en küçük değeri 5,97 , 25-75 persentil değeri 8-10,4 bulunmuştur. HbA1c (%) ortalama değeri 7,5±1,5 , medyan değeri 7,2 ,en büyük değeri 12,38, en küçük değeri 5,06 , 25-75 persentil değeri 6,4-8,6 bulunmuştur. Glukoz(mg/dL) ortalama değeri 157,9±66,3 , medyan değeri 142 ,en büyük değeri 476, en küçük değeri 66 , 25-75 persentil değeri 116-185 bulunmuştur. LDL(mg/dL)

ortalama değeri $125 \pm 43,1$, medyan değeri 122 ,en büyük değeri 309, en kök değeri 29 , 25-75 persentil değeri 98-146 bulunmuştur. Trigliserid(mg/dL) ortalama değeri $175,6 \pm 105,2$, medyan değeri 154 ,en büyük değeri 712, en kök değeri 43 , 25-75 persentil değeri 110-214 bulunmuştur. AST(IU/L) ortalama değeri $22 \pm 10,1$, medyan değeri 19 ,en büyük değeri 65, en kök değeri 10 , 25-75 persentil değeri 16-24 bulunmuştur. ALT(IU/L) ortalama değeri $25,3 \pm 18,2$, medyan değeri 19 ,en büyük değeri 157, en kök değeri 8 , 25-75 persentil değeri 15-30 bulunmuştur. Üre(mg/dl)) ortalama değeri $36,4 \pm 73,8$, medyan değeri 29 ,en büyük değeri 855, en kök değeri 12 , 25-75 persentil değeri 22-37 bulunmuştur. Kreatinin(mg/dl) ortalama değeri $0,8 \pm 0,2$, medyan değeri 0,8 en büyük değeri 1,95, en kök değeri 0,4, 25-75 persentil değeri 0,7-0,95 bulunmuştur. Sedim(mm/sa) ortalama değeri $22,6 \pm 17$, medyan değeri 18, en büyük değeri 95, en kök değeri 1, 25-75 persentil değeri 12-30 bulunmuştur. CRP(mg/L) ortalama değeri $1,9 \pm 5,02$,medyan değeri 0,8 ,en büyük değeri 46,6, en kök değeri 0 , 25-75 persentil değeri 0,2-1,2 bulunmuştur. Ferritin(ml/ng) ortalama değeri $119,4 \pm 517,7$, medyan değeri 38,3, en büyük değeri 5741, en kök değeri 2,1, 25-75 persentil değeri 21-66,2 bulunmuştur. 24 saatte idrar mikroalbumin(mg/gün) ortalama değeri $100,3 \pm 100,7$, medyan değeri 40, en büyük değeri 297,7, en kök değeri 0,6, 25-75 persentil değeri 6,5-204 bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Çalışmaya Alınan Hastaların Laboratuvar Değerleri

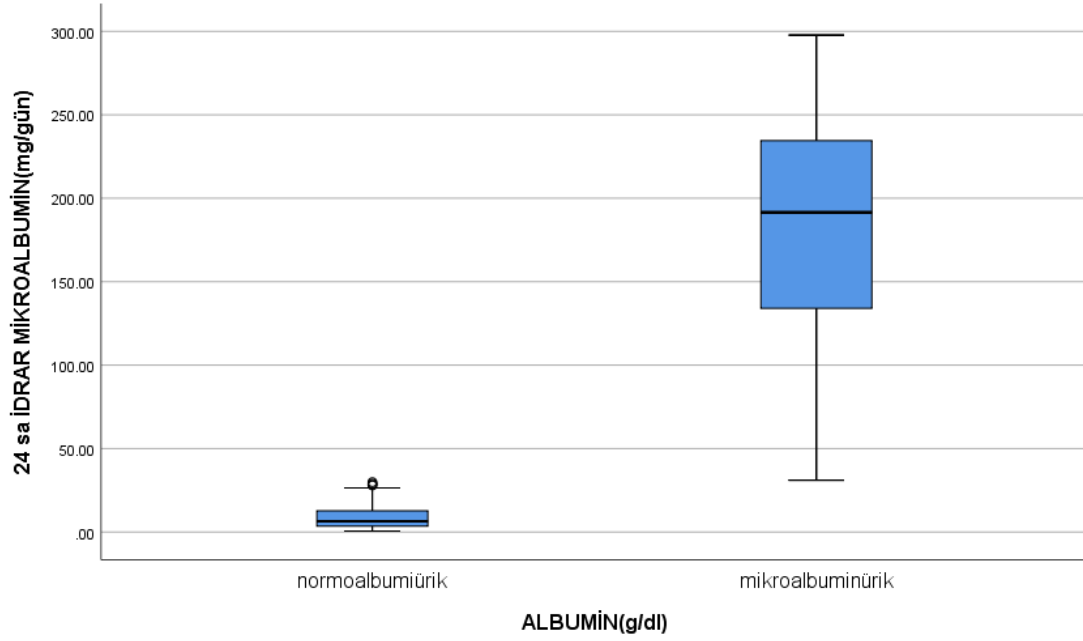
	Ortalama ± SS*	25-75 Persentil	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ortanca
Hemoglobin(g/dL)	12,9±1,6	11,7- 13,9	8,2	17,68	12,8
Nötrofil(10 ³ /ul)	4,7±1,9	3,5-5,5	0,85	15,6	4,4
Lenfosit(10 ³ /ul)	2,3±0,8	1,8-2,8	0,5	5,88	2,25
NLO ^a	2,3±1,9	1,4-2,7	0,7	18,1	1,92
Monosit(10 ³ /ul)	0,6±0,7	0,4-0,7	0,16	7,8	0,57
Lökosit(10 ³ /ul)	8±2,2	6,5-9,2	2,44	17,3	7,76
PLT(10 ³ /ul)	269,6±104,9	217-310	34	930	252
MPV(fL)	9,2±1,6	8-10,4	5,97	14	9,2
HbA1c (%)	7,5±1,5	6,4-8,6	5,06	12,38	7,2
Glukoz(mg/dL)	157,9±66,3	116-185	66	476	142
LDL(mg/dL)	125±43,1	98-146	29	309	122
TG(mg/dL) ^b	175,6±105,2	110-214	43	712	154
AST(IU/L)	22±10,1	16-24	10	65	19
ALT(IU/L)	25,3±18,2	15-30	8	157	19
Üre(mg/dl)	36,4±73,8	22-37	12	855	29
Kreatinin(mg/dl)	0,8±0,2	0,7-0,95	0,4	1,95	0,8
Sedim(mm/sa)	22,6±17	12-30	1	95	18
CRP(mg/L)	1,9±5,02	0,2-1,2	0	46,6	0,8
Ferritin(ml/ng)	119,4±517,7	21-66,2	2,1	5741	38,3
24-s İMA(mg/gün) ^c	100,3±100,7	6,5-204	0,6	297,7	40
*Standart Sapma ^a Nötrofil/Lenfosit Oranı ^b Trigliserid ^c 24 saatte İdrar Mikroalbumin					

Çalışmaya alınan hastaların 24 saatteki idrar albumin düzeyine göre laboratuvar parametrelerinin kıyaslanmasına bakacak olursak; kandaki hemoglobin(g/dL) 'nin normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalarda ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,263$). Nötrofil(10^3 /ul)'in normoalbuminürik hastalardaki ortalama değeri $4,33\pm 1,44$, mikroalbuminürik hastalardaki ortalama değeri $5,23\pm 2,22$ 'tür ve ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0,008$). Lenfosit(10^3 /ul)'in normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalarda ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,678$). Nötrofil/Lenfosit oranının normoalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değeri $1,68(0,7-10,2)$, mikroalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değeri $2,15(0,98-18,14)$ 'tir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0,02$). Monosit(10^3 /ul) ve PLT (10^3 /ul)'in normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalardaki medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,678;0,195$). Lökosit(10^3 /ul) ve MPV(fL)'nin normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalarda ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,076;0,056$). HbA1c (%) normoalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değeri $6,93(5-12,38)$, mikroalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değeri $7,4(5,75-11,67)$ 'tir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0,039$). Glukoz(mg/dL), LDL(mg/dL) , Trigliserid(mg/dL), AST(IU/L), ALT(IU/L), Üre(mg/dl), Kreatinin(mg/dl)'in normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalardaki medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu($p=0,150;0,270;0,07;0,887;0,834;0,170;0,540$)(Tablo 4).

Sedim(mm/sa) 'in normoalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değeri $17,5(1-50)$, mikroalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değeri $21(2-95)$ 'tir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p=0,041$). CRP(mg/L), Ferritin(ml/ng) normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalardaki medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu($p=0,940;0,689$). 24 saatte idrar mikroalbumin(mg/gün)'in normoalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değeri $6,4(0,60-29,88)$, mikroalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değeri $191,4(31-297,7)$ 'tir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0,001$)(Tablo 4.4). Çalışmaya alınan diyabet hastalarının 24 saatteki idrar albumin seviyelerinin gösterimi Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 4.4: Çalışmaya Alınan Hastaların 24 saatteki İdrar Albumin Düzeyine Göre Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması

Değişkenler	Normoalbuminüri (N=62)	Mikroalbuminüri (N=65)	p Değeri
Hemoglobin(g/dL)	13,09±1,4	12,77±1,77	0,263*
Nötrofil(10 ³ /ul)	4,33±1,44	5,23±2,22	0,008*
Lenfosit(10 ³ /ul)	2,63±0,87	2,3±0,77	0,678*
NLO ^a	1,68(0,7-10,2)	2,15(0,98-18,14)	0,02^d
Monosit(10 ³ /ul)	0,56(0,26-7,8)	0,57(0,16-5)	0,678 ^d
Lökosit(10 ³ /ul)	7,64±2,06	8,35±2,37	0,076*
PLT(10 ³ /ul)	250(92-388)	258(34-930)	0,195 ^d
MPV(fL)	8,96±1,47	9,5±1,68	0,056*
HbA1c (%)	6,93(5-12,38)	7,4(5,75-11,67)	0,039^d
Glukoz(mg/dL)	137(66-432)	145(75-476)	0,150 ^d
LDL(mg/dL)	125,5(35-212)	114(29-309)	0,270 ^d
TG(mg/dL) ^b	137(53-404)	165(43-712)	0,07 ^d
AST(IU/L)	19(10-52)	20(10-65)	0,887 ^d
ALT(IU/L)	20(8-65)	18(10-157)	0,834 ^d
Üre(mg/dl)	27,4(12-855)	30(12-60)	0,170 ^d
Kreatinin(mg/dl)	0,79(0,4-1,95)	0,8(0,5-1,2)	0,540 ^d
Sedim(mm/sa)	17,5(1-50)	21(2-95)	0,041^d
CRP(mg/L)	0,8(0,01-20)	0,9(0-46,69)	0,940 ^d
Ferritin(ml/ng)	36,9(4,9-994)	39(2,1-5741)	0,689 ^d
24-sa İMA(mg/gün) ^c	6,4(0,60-29,88)	191,4(31-297,7)	<0,001^d
*Student t Test ^a Nötrofil/Lenfosit Oranı ^b Trigliserid ^c 24 saatte İdrar Mikroalbumin ^d Mann Whitney U Testi			



Şekil 1: Çalışmaya Alınan Diyabet Hastalarının 24 Saatteki İdrar Albumin Seviyelerinin Gösterimi

Çalışmaya alınan normoalbuminürik diyabet hastalarındaki kan nötrofil/lenfosit oranının diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisine baktığımızda, hemoglobin(g/dL), Monosit(10^3 /ul), lökosit(10^3 /ul), PLT(10^3 /ul), MPV(fL), HbA1c (%),Glukoz(mg/dL), LDL(mg/dL), trigliserid(mg/dL), AST(IU/L), ALT(IU/L), üre(mg/dl), kreatinin(mg/dl) değerleri ile nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,342;0,510;0,230;0,451;0,345;0,679;0,221;0,160;0,765;0,168;0,090;0,087;0,248$)(Tablo 5). Sedim(mm/sa) ile nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki vardır ($p=0,007$). CRP(mg/L), ferritin(ml/ng), 24 saatte idrar mikroalbumin(mg/gün) değerleri ile nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur($p=0,116;0,806;0,642$)(Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Çalışmaya Alınan Normoalbuminürik Diyabet Hastalarındaki Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Diğer Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı (r)*	p Değeri
Hemoglobin(g/dL)	-0,114	0,342
Monosit(10^3 /ul)	0,085	0,510
Lökosit(10^3 /ul)	0,155	0,230
PLT(10^3 /ul)	0,097	0,451
MPV(fL)	-0,122	0,345
HbA1c (%)	0,054	0,679
Glukoz(mg/dL)	0,158	0,221
LDL(mg/dL)	-0,181	0,160
TG(mg/dL) ^b	-0,039	0,765
AST(IU/L)	-0,177	0,168
ALT(IU/L)	-0,217	0,090
Üre(mg/dl)	0,219	0,087
Kreatinin(mg/dl)	0,149	0,248
Sedim(mm/sa)	0,341	0,007
CRP(mg/L)	0,201	0,116
Ferritin(ml/ng)	0,032	0,806
24-sa İMA(mg/gün) ^c	-0,060	0,642
^b Trigliserid ^c 24 saatte İdrar Mikroalbumin		
*Spearman Korelasyon(<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)		

Çalışmaya alınan mikroalbuminürik diyabet hastalarındaki kan nötrofil/lenfosit oranının diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisine baktığımızda, hemoglobin(g/dL) ve monosit(10^3 /ul)'in nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur(p=0,415;0,535). Bu hastaların, kan lökosit(10^3 /ul) düzeyi ile nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki tespit edilmiştir(p=0,006). PLT(10^3 /ul), MPV(fL), HbA1c (%),Glukoz(mg/dL), LDL(mg/dL), Trigliserid(mg/dL) ile kan nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur(p=0,655;0,381;0,988;0,364;0,325;0,089). AST(IU/L), ALT(IU/L), üre(mg/dl), kreatinin(mg/dl), Sedim(mm/sa), CRP(mg/L), Ferritin(ml/ng), 24 saatte idrar

mikroalbumin(mg/gün) parametreleri ile nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur (p=0,222;0,110;0,562;0,817;0,673;0,228;0,181;0,303;0,489) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Çalışmaya Alınan Mikroalbuminürik Diyabet Hastalarındaki Kan Nötrofil/Lenfosit Oranının Diğer Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı (r)*	p Değeri
Hemoglobin(g/dL)	-0,103	0,415
Monosit(10^3 /ul)	-0,078	0,535
Lökosit(10^3 /ul)	0,336	0,006
PLT(10^3 /ul)	0,056	0,655
MPV(fL)	-0,110	0,381
HbA1c (%)	-0,002	0,988
Glukoz(mg/dL)	-0,114	0,364
LDL(mg/dL)	-0,124	0,325
TG(mg/dL) ^b	-0,216	0,089
AST(IU/L)	-0,153	0,222
ALT(IU/L)	-0,200	0,110
Üre(mg/dl)	0,073	0,562
Kreatinin(mg/dl)	0,029	0,817
Sedim(mm/sa)	0,152	0,228
CRP(mg/L)	0,168	0,181
Ferritin(ml/ng)	0,130	0,303
24-sa İMA(mg/gün) ^c	-0,087	0,489
^b Trigliserid ^c 24 saatte İdrar Mikroalbumin		
*Spearman Korelasyon(<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)		

Çalışmaya alınan diyabet hastalarının 24 saatteki idrar albumin düzeyinin laboratuvar parametrelerinin diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisine baktığımızda; hemoglobin(g/dL) düzeyi ile 24 saatteki idrar albumin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur(p=0,256). Nötrofil(10^3 /ul) ile 24 saatteki idrar albumin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki mevcuttur(p=0,021).

Lenfosit($10^3/\text{ul}$), nötrofil/lenfosit oranı, monosit($10^3/\text{ul}$) düzeyleriyle 24 saatteki idrar albumin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur($p=0,407;0,090;0,576$). Lökosit($10^3/\text{ul}$) ile 24 saatteki idrar albumin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki mevcuttur($p=0,022$). PLT($10^3/\text{ul}$) ile 24 saatteki idrar albumin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktur($p=0,103$). MPV(fL) değeri ile 24 saatteki idrar albumin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki mevcuttur($p=0,022$). HbA1c (%) düzeyi ile 24 saatteki idrar albumin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde çok zayıf ilişki mevcuttur($p=0,034$). Glukoz(mg/dL), LDL(mg/dL), trigliserid(mg/dL),AST(IU/L), ALT(IU/L), üre(mg/dl), kreatinin(mg/dl), sedim(mm/sa), CRP(mg/L), ferritin(ml/ng) parametreleri ile 24 saatteki idrar albumin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Çalışmaya Alınan Diyabet Hastalarının 24 saatteki İdrar Albumin Düzeyinin Laboratuvar Parametrelerinin Diğer Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı (r)*	p Değeri
Hemoglobin(g/dL)	-0,102	0,256
Nötrofil(10^3 /ul)	0,205	0,021
Lenfosit(10^3 /ul)	0,074	0,407
NLO ^a	0,151	0,090
Monosit(10^3 /ul)	0,050	0,576
Lökosit(10^3 /ul)	0,203	0,022
PLT(10^3 /ul)	0,145	0,103
MPV(fL)	0,203	0,022
HbA1c (%)	0,189	0,034
Glukoz(mg/dL)	0,097	0,276
LDL(mg/dL)	-0,035	0,695
TG(mg/dL) ^b	0,133	0,135
AST(IU/L)	0,006	0,946
ALT(IU/L)	0,004	0,965
Üre(mg/dl)	0,088	0,328
Kreatinin(mg/dl)	-0,022	0,809
Sedin(mm/sa)	0,174	0,050
CRP(mg/L)	0,027	0,762
Ferritin(ml/ng)	0,020	0,821
^a Nötrofil/Lenfosit Oranı ^b Trigliserid ^c 24 saatte İdrar Mikroalbumin		
*Spearman Korelasyon(<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)		

5. TARTIŞMA

DN'nin erken bir belirtisi olarak glomerüler hasar kabul edilirken; mikroalbuminüri, DN'nin ilerlemesini göstermede güçlü bir belirteçtir [50, 51]. Bazı araştırmacılar, tübülointerstisyel hastalık ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı ile artan protein filtrasyonunun ve yeniden emiliminin ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir [52]. Mikroalbuminürinin varlığı vasküler hasarın ve endotel disfonksiyonunun bir belirteci olduğundan, birçok durumda böbrek hastalığının en erken belirtisidir [53-55]. Mikroalbuminürinin, kardiyovasküler olayların ve kötüleşen böbrek fonksiyonunun habercisi olduğu gösterilmiştir [56-59]. Normal aralıkta bile artmış albüminüri ile artmış kardiyovasküler olay riski arasında bir ilişki saptanmıştır [53, 60].

DM sadece metabolik bir bozukluk değildir. İnflamasyonla ilişkili birkaç molekülün DM ve DM ile ilişkili komplikasyonların gelişiminde önemli bir rolü olduğu günümüzde kabul edilmektedir [61, 62]. Spranger ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada., dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerden ; IL-6 ve IL-1'in birlikte yükselmesinin tip 2 DM riskini arttırdığı gösterilmiştir [63].

NLO, inflamatuvar bir belirteç olarak günlük rutinde kullanılmaktadır [64]. NLO, subklinik inflamasyonun yeni, basit ve ucuz bir belirteçidir ve son zamanlarda kronik hastalıklarda sistemik bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve metabolik sendromda da prognozun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır [65-67]. Ayrıca NLO, kronik böbrek hastalığının (KBH), diyabetik nefropatinin farklı evrelerinde sistemik inflamasyonun bir göstergesi ve medikal, cerrahi tedavi durumlarında gelişebilecek olumsuz sonuçları tahmin etmede yararlı bir belirteç olarak kabul edilebileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, diyabetik nefropatiyi öngörmede NLO'nun değeri henüz açıklığa kavuşturulamamıştır [68-70]. Lökositlerin aterogenez ve trombüs oluşumunda rolü vardır. Dolaşımdaki yüksek inflamatuvar mediatör seviyeleri kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [71, 72]. Diğer çalışmalar, sağlıklı deneklerde yüksek NLO'nun altta yatan bozulmuş glukoz metabolizmasının göstergesi olabileceğini ve tip 2 diyabetik deneklerde HbA1c'ye ek olarak NLO'nun diyabetik kontrol seviyesinin bir belirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir [73]. Ayrıca 2018 yılında Pakistan'da yürütülen çalışmada

NLO'nun tip2 DM'li kişilerde mikrovasküler komplikasyonların varlığı için önemli bir belirleyici olduğu görülmüştür [74].

Bu çalışmamızda KBH bulunmayan Tip2 DM hastalarını, mikroalbuminürisi olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayırdık ve nötrofil lenfosit oranı (NLO) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza 57'si kadın 70'i erkek olmak üzere 127 Tip2 DM tanılı hasta dahil edildi. Hastaların genel yaş ortalaması $57,25 \pm 11,17$ 'di. Erkek hastaların yaş ortalaması $58,47 \pm 12,52$, kadın hastaların yaş ortalaması ise $56,26 \pm 9,91$ 'di. Erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,279$).

Hastalar mikroalbuminürisi olanlar (65 kişi) ve olmayanlar (62 kişi) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Normoalbuminürik hastaların 27'si erkek, 35'i kadındı. Mikroalbuminürik hastaların ise 30'u erkek 35'i kadındı. Bu hasta gruplarında cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,768$). Normoalbuminürik hastaların yaş ortalaması $58,53 \pm 10,13$ iken, mikroalbuminürik hastaların yaş ortalaması 56 ± 12 'ydi. Bu hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,208$).

Çalışmamıza katılan mikroalbuminürisi olanlar ve normoalbuminürik olan hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; mutlak nötrofil ($10^3/\text{ul}$)'in normoalbuminürik hastalardaki ortalama değeri $4,33 \pm 1,44$, mikroalbuminürik hastalardaki ortalama değeri $5,23 \pm 2,22$ olup, ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmüştür ($p=0,008$). Nötrofil/Lenfosit oranına bakıldığında ise normoalbuminürik hastalardaki medyan (min-maks) değeri $1,68(0,7-10,2)$, mikroalbuminürik hastalardaki medyan (min-maks) değeri $2,15(0,98-18,14)$ bulunmuş olup, medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,02$).

Çalışmamıza katılan Tip2 DM'li hastaların 24 saatteki idrar albumin düzeyinin laboratuvar parametrelerinin diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisine baktığımızda ise; Nötrofil ($10^3/\text{ul}$) ile 24 saatteki idrar albumin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki saptadık ($p=0,021$). Lenfosit ($10^3/\text{ul}$), nötrofil/lenfosit oranı düzeyleriyle ise 24 saatteki idrar albumin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon bulamadık ($p=0,407; 0,090$).

Çalışmaya alınan mikroalbuminürik diyabet hastalarındaki kan nötrofil/lenfosit oranının diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisine baktığımızda da; bu hastaların kan lökosit(10^3 /ul) düzeyi ile nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde zayıf ilişki tespit ettik($p=0,006$).

Agarwal ve Light'ın yaptığı, 2011 yılında İndiana'daki 267 KBH'lı ve 153 sağlıklı hastada lökosit sayısının prognostik değerini incelediği çalışmalarında, WBC ve nötrofil sayısı ile albuminüri miktarı arasında pozitif bir korelasyon bulmuştur, buna karşın WBC ve lenfosit sayısı arasında negatif bir ilişki olduğunu ve bunun da albuminüri düzeyinin inflamatuvar yanıtıyla ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır [75]. Azab ve arkadaşlarının 2009 yılında Türkiye'de 338 diyabetik hasta ile kötüleşen böbrek fonksiyon testleri ve NLO'yu incelediği çalışmada ve Tong ve arkadaşların Tip2 DM'lilerde WBC sayısı ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları incelediği çalışmada literatürle uyumlu olarak WBC ve NLO ile diyabetik nefropati arasında ilişki saptamıştır. Chung ve arkadaşlarının 1480 Tip2 DM hastası ile yürüttüğü diyabetik nefropatide WBC ile leptin arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada WBC ile diyabetik nefropati arasında anlamlı ilişki bulunduğu gösterilmiştir [71, 76-78]. Bizim çalışmamızda da albuminüri miktarı ile WBC ve nötrofil sayısı arasında anlamlı pozitif yönde ilişki saptadık. Ancak lenfosit ile negatif bir korelasyon saptamadık. Bu durum çalışmamıza dahil olan hastaların idrarla atılan albumin miktarının literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla daha az miktarda olması ve DN'nin erken evresinde olmasıyla, aynı zamanda hasta sayısının yetersiz olmasıyla açıklanabilir. Kutlugün ve arkadaşlarının Türkiye'de gerçekleştirdiği benzer bir çalışmada albuminüri miktarı ile WBC, nötrofil ve lenfosit sayıları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [80]. Akbaş ve arkadaşlarının çalışmasında da diyabetik hasta grubunda albumin miktarı ile lenfosit arasında ilişki saptanmamıştır [79].

Kahraman ve arkadaşlarının 2014 yılında Türkiye'de 112 DM'li hasta ile gerçekleştirdiği çalışmada; normalalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hasta gruplarında albuminüri miktarı ile NLO arasında anlamlı ilişki görülmüştür [80]. Kutlugün ve arkadaşlarının normal eGFR'ye sahip hastalarda mikroalbuminüri ve NLO'yu incelediği çalışmada mikrolalbuminüri ile NLO arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [81]. Akbaş ve arkadaşlarının 200 Tip2 DM tanılı hasta ile,diyabetik nefropati ile epikardiyal yağ doku ve NLO'yu araştırdığı çalışmada normoalbuminürik, mikroalbuminürik, makroalbuminürik hastalar arasında NLO anlamlı bulunmuştur [79]. Benzer şekilde Chollangi ve arkadaşlarının kontrollü ve kontrolsüz mikroalbuminürik Tip2 DM'li hastalarda incelediği çalışmada NLO

ile mikroalbumin miktarı arasında anlamlı fark bulunmuştur [82]. 2020 yılında Assuly ve arkadaşlarının İsrail’de 168 Tip2 DM hastası ile gerçekleştirdiği benzer çalışmada normoalbuminürik ve mikroalbuminürik grupla NLO arasında anlamlı fark görülmüştür [83]. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak NLO ile mikroalbuminürik ve normoalbuminürik hastalar arasında anlamlı fark gördük. Aynı zamanda nötrofil sayısı ile mikroalbuminürik ve normoalbuminürik hastalar arasında anlamlı fark vardı. Bu da NLO’nun DN gelişiminde belirleyici bir belirteç olduğunu düşündürebilir. Ünal ve arkadaşlarının Tip2 DM’li hastalarda normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hastalarda idrarla atılan albümin miktarıyla NLO arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmasında albümin miktarı ile NLO arasında güçlü bir ilişki olduğu gözlemlendi [84]. 2018 yılında Romanya’da yayınlanan makalede mikroalbuminüri ile NLO’nun önemli ölçüde ilişkili olduğuna ilişkin bir yayım yayınlanmıştır [85]. Kawamoto ve arkadaşlarının 2019 yılında Japonya’da 386 Tip2 DM hastası ile yaptığı çalışmada mikroalbuminüri ile NLO arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur [86]. Yapılan bir başka çalışmada yeni tanı almış 80 Tip2 DM’li hastada NLO 24 saatlik idrarda mikroalbumin miktarıyla anlamlı ve bağımsız bir şekilde ilişkili bulunmuş, ayrıca SDBY'nin bir göstergesi olarak da uyumlu saptanmıştır [87]. Buna karşın Özışık ve arkadaşlarının Türkiye’de 189 Tip2 DM tanılı hastayı kontrollü ve kontrolsüz DM olarak iki gruba ayırdığı ve NLO ile kıyasladığı araştırmada, mikroalbumin miktarı ile NLO arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [88]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalar arasında NLO ile anlamlı bir fark bulunurken, toplam albümin miktarıyla NLO arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır; ancak nötrofil ve lökosit miktarı ile anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Literatür taraması yaptığımızda benzer çalışmalarda makroalbuminürik hastaların da çalışmalara dahil edildiğini gördük. Aynı zamanda KBH gelişmiş DM hastalarının da çalışmalara dahil edildiğini saptadık. Çalışmamızda KBH’sı olan DM hastaları ve normotansif hastalar dışlama kriteriydi. Çalışmamızda mikroalbuminürik ve normoalbuminürik hastalar arasında NLO’nun anlamlı çıkması, NLO’nun DN’nin evresinin ilerlemesiyle ve albuminüri miktarının artmasıyla daha duyarlı hale geleceğini düşündürebilir.

HbA1c ile DM komplikasyonlarının ilişkili olduğu bilinmektedir [89]. HbA1c’de gözlenen ortalama %1.4’lük azalmanın bireylerin diyabetik nefropatiye ilerleme riskini %34 oranında azalttığı gösterilmiştir [90]. Yapılan çalışmalar HbA1c düzeyi ile kardiyak ölüm riski arasında ilişki saptamıştır [91, 92].

Çalışmamıza dahil ettiğimiz normoalbuminürik ve mikroalbuminürik olan hastaların laboratuvar parametrelerini karşılaştırdığımızda; HbA1c (%)’nin normoalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değerini 6,93(5-12,38), mikroalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değerini 7,4(5,75-11,67) bulduk ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptadık (p=0,039).

Çalışmamıza katılan hastaların 24 saatteki idrar albümin düzeyinin laboratuvar parametrelerinin diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisinde; HbA1c (%) düzeyi ile 24 saatteki idrar albümin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde ilişki bulduk (p=0,034).

Zungas ve arkadaşlarının Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) için Tip2 DM’li 11 bin 140 hasta ile yaptığı çalışmada; HbA1c > %6.5 ise mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkiliydi. HbA1c’deki her %1’lik artış, %40 daha fazla mikrovasküler komplikasyon riski ile ilişkili görülmüştür [93]. Sana ve arkadaşlarının yaptığı 133 Tip2 DM’li hastalarda mikroalbuminüri ve HbA1c ilişkisini inceleyen çalışmada mikroalbuminüri ile yüksek HbA1c arasında ilişki bulunmuştur [94]. 2016 yılında Showail ve arkadaşlarının Suudi Arabistan’da 551 diyabetli hastayla gerçekleştirdiği glisemik kontrol ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada, A1c>11 olan hastalarda daha belirgin gözlemlenmekle birlikte, mikroalbumin miktarının glisemik kontrol ile ilişkili olduğu görüldü [95]. Al-Shaik ve arkadaşlarının benzer konulu çalışmasında glisemik kontrol ve mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki saptandı [96]. 2010 yılında Faramaz ve arkadaşlarının Tip2 DM’de yoğun hiperglisemi tedavisinin mikrovasküler sonuçlar üzerindeki etkisini inceleyen 77 klinikte ilerleyen 10.251 hasta ile ilerleyen çalışmada da yüksek HbA1c düzeyi ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında kuvvetli ilişki görülmüştür [97]. Ducworth ve arkadaşlarının yürüttüğü İngiltere’de 1791 hasta ile gerçekleştirilen benzer çalışmada da glisemik kontrol ile mikrovasküler komplikasyonlar ilişkili bulunmuştur [98]. Bunun yanı sıra Akbaş ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak albuminüri ile HbA1c arasında anlamlı farklılık görülmemiştir [79]. Kahraman ve arkadaşlarının 2014 yılında mikroalbuminüriyle NLO’yu araştırdığı çalışmada, albuminüri miktarı ile HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [79]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak; normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalar ile HbA1c arasında anlamlı fark gözledik. Aynı zamanda toplam albümin miktarı ile HbA1c arasında da anlamlı pozitif yönde ilişki saptadık.

Çalışmamıza katılan mikroalbuminürisi olanlar ve normoalbuminürik olan hastaların laboratuvar parametrelerini karşılaştırdığımızda; Sedim(mm/sa) 'in normoalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değeri 17,5(1-50), mikroalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değerini 21(2-95) hesapladık ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulduk (p=0,041).

Çalışmaya alınan normoalbuminürik diyabet hastalarındaki kan nötrofil/lenfosit oranının diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisine baktığımızda; Sedim(mm/sa) ile nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde ilişki olduğunu saptadık (p=0,007).

İpek ve arkadaşlarının HbA1c değerlerinin inflamatuvar belirteçlerle olan ilişkisini incelediği çalışmalarında A1c düzeyi ile sedimentasyon arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur [99]. Zhang M ve arkadaşlarının 2014 yılında gerçekleştirdiği 320 tedavi edilmemiş Tip2 DM'li hastada kırmızı kan hücreleri ve böbrek fonksiyon testlerini kıyasladıkları çalışmada, mikroalbuminürisi olan grup ile mikroalbuminürik grup arasında sedimentasyon ile istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Sedimentasyonun DN veya diyabete ilişkin komplikasyonlarla ilgili olabileceğini düşünmüşlerdir [100]. Kılıç ve arkadaşlarının romatoid artritli hastalarda NLO ve sedimentasyon arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada NLO ve sedimentasyon; hasta grubunda anlamlı bulunmuştur [101]. Ancak, CRP ve sedimentasyonun inflamatuvar olayları ayırt edebilmede daha zayıf kaldığı ve esasen akut inflamatuvar aktivite durumlarının bir belirteci olması gibi noksanlıklara sahip olduğu düşünülmüştür [102]. Çalışmamızda mikroalbuminürik ve makroalbuminüri ile sedimentasyon arasında anlamlı fark bulunmuştur. Aynı zamanda normoalbuminürik hastalarda NLO ile sedimentasyon arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Bu durumu, hasta bilgilerine retrospektif olarak eriştiğimiz çalışmamızda; mevcut hastaların sedimentasyon yüksekliğine sebebiyet verebilecek otoimmün hastalıklar, hipotiroidi gibi ek hastalıkların dışlama kriteri olarak sayılabilir.

DM, 'protrombotik bir durum' olarak kabul edilmiştir. Mevcut hemostaz disfonksiyonu nedeniyle en yaygın edinsel trombofili olarak kabul edilir. Trombositlerin, protrombotik ve proinflamatuvar fonksiyonları nedeniyle aterotrombotik sürecin merkezi bir unsuru olduğu düşünülmektedir [103]. Diyabetli hastalarda trombositlerin hiper-reaktivasyonu, diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir [104]. Ortalama trombosit hacmi (MPV) kanda bulunan ortalama trombosit boyutunu gösteren, hemogram testiyle kolaylıkla ulaşılabilen bir ölçümdür. Vücutta trombosit üretimi arttığında,

ortalama trombosit boyutu daha büyük olduğundan MPV; kemik iliği ya da trombosit yıkım problemlerinde trombosit üretimi hakkında fikir edinme amacıyla kullanılabilir [105]. Birden fazla araştırmada, mikrovasküler komplikasyonları olan Tip2 DM hastalarında MPV'nin, mikrovasküler komplikasyonları olmayan bireylere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur [106].

Çalışmamıza dahil ettiğimiz diyabet hastalarının 24 saatteki idrar albümin düzeyinin laboratuvar parametrelerinin diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisine baktığımızda; MPV(fL) değeri ile 24 saatteki idrar albümin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde ilişki olduğunu gördük. ($p=0,022$).

Çalışmaya alınan hastalardaki 24 saatteki idrar albümin düzeyine göre laboratuvar parametrelerinin kıyaslanmasına baktığımızda ise; MPV(fL) açısından normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastaların ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamadık ($p=0,056$).

Sözel ve arkadaşlarının diyabetik, prediyabetik ve normal glukoz toleransı olan hastaları incelediği çalışmada MPV ve mikroalbumin miktarı anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir [107]. Çadırcı ve arkadaşlarının benzer araştırmasında ise MPV ve mikroalbumin miktarı arasında anlamlı ilişki saptanmadığı görülmüştür [108]. Ünübol ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri çalışmada, tip2 DM'li hastalardan mikroalbuminürisi olan ve olmayanlar şeklinde gruplara ayırarak ve bu gruplar arasında MPV açısından fark gözlenip gözlenmeyeceğini incelemişlerdir. Mikroalbuminürisi pozitif gözlenen hastalarda MPV bakımından istatistiki fark tespit etmişlerdir [109]. Hekimsoy ve arkadaşlarının yürüttüğü ve 145 tip 2 DM ile 100 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun dahil edildiği araştırmada MPV' nin diyabetik grupta diyabetik olmayan gruba kıyasla daha yüksek olduğu ve bunun da istatistiki olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir [110]. Benzer bir çalışma olarak Abdulrazak ve arkadaşlarının 2019 yılında Irakta yürüttüğü 100 Tip2 DM'li hastalarda mikroalbuminüri ve MPV arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada MPV ve mikroalbuminüri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı [111]. Kadic ve arkadaşlarının 2016 yılında Bosna Hersek'teki Saraybosna Üniversitesinde 117 Tip2 DM'li hasta ile yaptıkları çalışmada MPV'nin glisemik kontrol belirteçleri ile uyumlu olduğu sonucuna varmıştır [106]. Bunun dışında Tikva ve arkadaşlarının 168 Tip2 DM tanılı hastayı HbA1c ve mikroalbumin miktarıyla MPV ve NLO'nunu inceledikleri çalışmada da MPV ve mikroalbumin arasında anlamlı ilişki

saptanmamıştır [83]. Çalışmamızda da mikroalbumin düzeyi ile MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Kasım 2011-Kasım 2020 tarihleri arasında başvuran 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi bakılmış olan 29-79 yaş aralığında 127 Tip2 DM tanılı hasta katıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 24 saatteki idrar albümin düzeyine göre laboratuvar parametrelerinin kıyaslanmasına baktığımızda; nötrofil($10^3/\text{ul}$)'in normoalbuminürik hastalardaki ortalama değeri $4,33\pm 1,44$, mikroalbuminürik hastalardaki ortalama değeri $5,23\pm 2,22$ idi ve ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p=0,008$). Nötrofil/Lenfosit oranı normoalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değeri $1,68(0,7-10,2)$, mikroalbuminürik hastalardaki medyan(min-maks) değeri $2,15(0,98-18,14)$ 'ti ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmaktaydı ($p=0,02$).

Çalışmaya alınan diyabet hastalarının 24 saatteki idrar albümin düzeyinin laboratuvar parametrelerinin diğer laboratuvar parametreleri ile ilişkisine baktığımızda; lökosit($10^3/\text{ul}$) ile 24 saatteki idrar albumin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönde ilişki mevcuttu($p=0,022$). Nötrofil/lenfosit oranı'na bakıldığında ise 24 saatteki idrar albümin düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktu($p=0,090$).

Diyabetik nefropatinin erken bir belirtisi olarak glomerüler hasar kabul edilirken; mikroalbuminüri, diyabetik nefropatinin ilerlemesini göstermede güçlü bir belirteçtir [50, 51]. Nötrofil lenfosit oranı, subklinik inflamasyonun yeni, basit ve ucuz bir belirteçidir ve son zamanlarda kronik hastalıklarda sistemik bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılmaktadır. [65-67]. Ayrıca nötrofil lenfosit oranı, kronik böbrek hastalığının (KBH), diyabetik nefropatinin farklı evrelerinde sistemik inflamasyonu göstermede yararlı bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, diyabetik nefropatiyi öngörmeye nötrofil lenfosit oranının değeri henüz açıklığa kavuşturulamamıştır [68-70].

Çalışmamızda 24 saatlik idrarda mikroalbumin miktarı ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlamıştık. Çalışmamızda normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalar arasında NLO ile anlamlı bir ilişki bulunurken, toplam albümin

miktarıyla NLO arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır; ancak nötrofil ve lökosit miktarı ile anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.

Literatür taraması yaptığımızda benzer çalışmalarda makroalbuminürik hastaların da çalışmalara dahil edildiği gördük. Aynı zamanda KBH gelişmiş DM hastalarının da çalışmalara dahil edildiğini saptadık. Çalışmamızda KBH'sı olan DM hastaları ve normotansif hastalar dışlama kriteriydi. Çalışmamızda mikroalbuminürik ve normoalbuminürik hastalar arasında NLO'nun anlamlı çıkması, NLO'nun DN'nin evresinin ilerlemesiyle ve albuminüri miktarının artmasıyla daha duyarlı hale geleceğini düşündürebilir.

NLO'nun kolay ölçümü, mikroalbuminüri hastaların saptanmasında yardımcı olabilir ve böbrek tutulumu açısından risk faktörü olan hastalarda böbrek hasarının erken bir belirteci olabilir. Bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. TEMD (TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı TvİK-Bwto. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022 ANKARA2022.
2. Federation I. IDF Diabetes Atlas, tenth. International Diabetes 2021.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80. 20130214. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
4. Champion CG, Sanchez-Ferras O, Batchu SN. Potential role of serum and urinary biomarkers in diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy. *Canadian journal of kidney health and disease* 2017;4:2054358117705371.
5. Kahraman C, Kahraman NK, Aras B, Coşgun S, Gülcan E. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Archives of Medical Science* 2016;12(3):571-5.
6. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-6. doi: 10.2337/diacare.25.9.1551.
7. Care CTFoPH. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. *CMAJ* 2012;184(15):1687-96.
8. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet* 2014;383(9911):69-82.
9. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North adolescents: An epidemiologic health perspective. *The Journal of pediatrics* 2000;136(5):664-72.
10. Fang P, Shi M, Zhu Y, Bo P, Zhang Z. Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. *Experimental gerontology* 2016;73:72-7.
11. Lee Goldman AIS, Goldman's Cecil Medicine 25th Edition International Edition Vol. 2. 2016: Elsevier Saunders. 2016.
12. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel H-M, Knip M. A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1989;320(14):881-6.
13. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL, Authors TDS. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care* 2014;37(7):2034-54.
14. Kalkan S. Diyabetes mellitus ve oral glukoz tolerans testi bozuk olan hastalarda dispeptik yakınmaların ve irritabl barsak sendromunun sıklığı ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi. 2013.
15. Yki-Jaervinen H. Insulin Resistane in Type 2 Diabetes. In: Pickup JC WGTOD, 3rd Ed, Oxford: Blackwell Science, 2003;Ch. 22. p22.1-22.19. Yki-Jaervinen H. Insulin Resistane in Type 2 Diabetes. In: Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes, 3rd Ed, Oxford: Blackwell Science, 2003;Ch. 22. p22.1-22.19. 2003.
16. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, 19e: McGraw-hill New York, NY, USA.; 2015.

17. Henry R, Scheaffer L, Olefsky J. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1985;61(5):917-25.
18. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52(7):1799-805.
19. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86(5):1930-5.
20. TEMD (TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı TvİK-Bwto. TEMD (TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022. ANKARA2022.
21. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care* 2009;32(7):1335-43.
22. Tüzün M, Yılmaz C, Kabalak T. Endokrinoloji El Kitabı, 3. baskı. İzmir Güven Kitabevi 2004:609-700.
23. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes care* 2021;44(Supplement 1):S15-S33.
24. İçin G BK, Süleymanlar G, Ünal G. İç Hastalıkları 3. Baskı, Ankara 2012. 2012.
25. Biberoglu İ, Komplikasyonları SÜD. İçin G (editör). Temel iç hastalıkları Ankara: Güneş Kitabevi 2003:2321-232.
26. Burant C. Medical management of type two diabetes 5th. American Diabetes Association 2004.
27. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *The Lancet Neurology* 2012;11(3):261-71.
28. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(2):517-84.
29. Grubu UDKK. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi (UDK). Türkiye Diyabet Vakfı 2013.
30. Gutterman DD, Miura H, Liu Y. Redox modulation of vascular tone: focus of potassium channel mechanisms of dilation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(4):671-8. 20050210. doi: 10.1161/01.ATV.0000158497.09626.3b.
31. Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill Companies, Inc; 2005.
32. DERNEĞİ) TTEVM. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 15 ed2022.
33. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004;66(4):1596-605. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00925.x.
34. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
35. Khan R, Singh S, Surya J, Sharma T, Kulothunga V, Raman R. Age of onset of diabetes and its comparison with prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in a rural population of India. *Ophthalmic research* 2019;61(4):236-42.
36. Scanlon PH, Aldington SJ, Stratton IM. Epidemiological issues in diabetic retinopathy. *Middle East African journal of ophthalmology* 2013;20(4):293.
37. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy-ocular complications of diabetes mellitus. *World journal of diabetes* 2015;6(3):489.

38. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Current diabetes reports* 2014;14(9):1-15.
39. Erbağ T, Dağdelen S. Diyabet ve Sinir Sistemi". İmamoğlu i (editör) *Diabetes Mellitus* 2009;3:361-94.
40. BÖRü üT, Alp R, Sargin H, Koçer A, Sargin M, Lüleci A, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. *Endocrine journal* 2004;51(6):563-7.
41. Alessandrini P, McRae J, Feman S, FitzGerald GA. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;319(4):208-12. doi: 10.1056/nejm198807283190404.
42. Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992;340(8832):1376-9. doi: 10.1016/0140-6736(92)92560-3.
43. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):857-63. doi: 10.1164/ajrccm.159.3.9805087.
44. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, Giudice G, Cuffari S, Bordone N, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41(5):471-6.
45. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105(2):186-91. 20091203. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.09.007.
46. Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P, Bruseghin M, Cernigoi AM, Saller A, et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 Suppl 1:S78-82. doi: 10.1681/asn.2004110961.
47. Lee GK, Lee LC, Chong E, Lee CH, Teo SG, Chia BL, et al. The long-term predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in Type 2 diabetic patients presenting with acute myocardial infarction. *Qjm* 2012;105(11):1075-82. 20120706. doi: 10.1093/qjmed/hcs123.
48. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138(5 Pt 2):S419-20. doi: 10.1016/s0002-8703(99)70266-8.
49. Jung J, Park SY, Park S-j, Park J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall and disease-free survival in patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma. *Tumor Biology* 2016;37(6):7149-54.
50. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vascular medicine* 2002;7(1):35-43.
51. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, Group US. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. *diabetes* 2006;55(6):1832-9.
52. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *New England Journal of Medicine* 1998;339(20):1448-56.
53. Wrone EM, Carnethon MR, Palaniappan L, Fortmann SP. Association of dietary protein intake and microalbuminuria in healthy adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of kidney diseases* 2003;41(3):580-7.
54. Imamovic G, Trnacevic S, Tabakovic M, Mesic E, Uzeirbegovic M, Malohodzic M, et al. Microalbuminuria–The new marker for Balkan Endemic Nephropathy? *BANTAO Journal* 2006;4:58-9.
55. Mogensen C, Christensen C. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *New England Journal of Medicine* 1984;311(2):89-93.
56. Wang Y, Yuan A, Yu C. Correlation between microalbuminuria and cardiovascular events. *International journal of clinical and experimental medicine* 2013;6(10):973.

57. Pöss J, Ukena C, Mahfoud F, Gensch C, Werner C, Thoenes M, et al. Physical activity is inversely associated with microalbuminuria in hypertensive patients at high cardiovascular risk: data from I-SEARCH. *European Journal of Preventive Cardiology* 2012;19(5):1066-73.
58. Hillege HL, Janssen W, Bak A, Diercks G, Grobbee D, Crijns H, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *Journal of internal medicine* 2001;249(6):519-26.
59. Koroshi A. Microalbuminuria, is it so important? *Hippokratia* 2007;11(3):105.
60. Ruggenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney international* 2006;70(7):1214-22.
61. Navarro JF, Mora C. Role of inflammation in diabetic complications. *Nephrology dialysis transplantation* 2005;20(12):2601-4.
62. Pickup J, Crook M. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41(10):1241-8.
63. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003;52(3):812-7.
64. Ulu SM, Dogan M, Ahsen A, Altug A, Demir K, Acartürk G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes technology & therapeutics* 2013;15(11):942-7.
65. Okyay GU, İnal S, Öneç K, Er RE, Paşaoğlu Ö, Paşaoğlu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Renal failure* 2013;35(1):29-36.
66. Öztürk Z, Kuyumcu M, Yesil Y, Savas E, Yildiz H, Kepekçi Y, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients? *Journal of endocrinological investigation* 2013;36(8):593-9.
67. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert review of cardiovascular Therapy* 2016;14(5):573-7.
68. Buyukkaya E, Karakaş MF, Karakaş E, Akçay AB, Tanboga IH, Kurt M, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis* 2014;20(2):159-63.
69. Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovascular therapeutics* 2012;30(1):49-59.
70. Cummings M, Merone L, Keeble C, Burland L, Grzelinski M, Sutton K, et al. Preoperative neutrophil: lymphocyte and platelet: lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *British journal of cancer* 2015;113(2):311-20.
71. Azab B, Daoud J, Naeem FB, Nasr R, Ross J, Ghimire P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study). *Renal failure* 2012;34(5):571-6.
72. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1997;17(6):1121-7.
73. 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. *African health sciences* 2019;19(1):1602-6.
74. Fawwad A, Butt AM, Siddiqui IA, Khalid M, Sabir R, Basit A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and microvascular complications in subjects with type 2 diabetes: Pakistan's perspective. *Turkish journal of medical sciences* 2018;48(1):157-61.

75. Agarwal R, Light RP. Patterns and prognostic value of total and differential leukocyte count in chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011;6(6):1393-9.
76. Chung F-M, Tsai JC-R, Chang D-M, Shin S-J, Lee Y-J. Peripheral total and differential leukocyte count in diabetic nephropathy: the relationship of plasma leptin to leukocytosis. *Diabetes care* 2005;28(7):1710-7.
77. Tong PC, Lee K-F, So W-Y, Ng MH, Chan W-B, Lo MK, et al. White blood cell count is associated with macro-and microvascular complications in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2004;27(1):216-22.
78. Cavalot F, Massucco P, Perna P, Traversa M, Anfossi G, Trovati M. White blood cell count is positively correlated with albumin excretion rate in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(12):2354-5.
79. Akbas EM, Demirtas L, Ozcicek A, Timuroglu A, Bakirci EM, Hamur H, et al. Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy. *International journal of clinical and experimental medicine* 2014;7(7):1794.
80. Kahraman C, Kahraman NK, Aras B, Coşgun S, Gülcan E. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Arch Med Sci* 2016;12(3):571-5. 20160518. doi: 10.5114/aoms.2016.59931.
81. Kutlugun AA, Ebinc FA, Ozturk MT, Efe FK, Karadag I, Eser M, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio and microalbuminuria in patients with normal eGFR. *Rom J Intern Med* 2018;56(1):21-6.
82. Chollangi S, Rout NK, Patro S. A Study on Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Red Cell Distribution Width with Microalbuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Assoc Physicians India* 2022;70(4):11-2.
83. Assulyn T, Khamisy-Farah R, Nseir W, Bashkin A, Farah R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width as predictors of microalbuminuria in type 2 diabetes. *J Clin Lab Anal* 2020;34(7):e23259. 20200225. doi: 10.1002/jcla.23259.
84. Ünal A, Koçyiğit İ, Çerçi I, Doğan E, Arıkan T, Sipahioğlu M, et al. Relationship Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Albuminuria in Diabetic Patients. *Turkish Nephrology Dialysis And Transplantation Journal* 2015;24(3).
85. Umeres-Francia GE, Rojas-Fernández MV, Benites-Zapata VA. NLR and microalbuminuria: Are these markers significantly associated? *Romanian Journal of Internal Medicine* 2018;56(2):127-. doi: doi:10.1515/rjim-2017-0046.
86. Kawamoto R, Ninomiya D, Kikuchi A, Akase T, Kasai Y, Kusunoki T, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with early renal dysfunction and albuminuria among diabetic patients. *Int Urol Nephrol* 2019;51(3):483-90. 20190103. doi: 10.1007/s11255-018-02065-2.
87. Afsar B. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio with urinary protein albumin excretion in newly diagnosed patients with type 2 diabetes. *The American journal of the medical sciences* 2014;347(3):217-20.
88. Ozisik H, Cetinkalp S, Suner A, Ozgen G, Saygili F, Erdogan M. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and diabetes control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ege Tıp Dergisi* 2022;61(3):444-51.
89. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care* 2002;25(2):275-8.
90. Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 1997;46(Supplement_2):S101-S3.

91. Holden SE, Currie CJ. Endogenous hyperinsulinaemia and exogenous insulin: a common theme between atherosclerosis, increased cancer risk and other morbidities. *Atherosclerosis* 2012;222(1):26-8.
92. Collaboration ERF. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet* 2010;375(9733):2215-22.
93. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper M, Colagiuri S, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012;55(3):636-43.
94. Sana MA, Chaudhry M, Malik A, Iqbal N, Zakiuddin A, Abdullah M. Prevalence of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus* 2020;12(12):e12318. 20201227. doi: 10.7759/cureus.12318.
95. Showail AA, Ghoraba M. The association between glycemic control and microalbuminuria in type 2 diabetes. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2016;27(3):473.
96. Aldukhayel A. Prevalence of diabetic nephropathy among Type 2 diabetic patients in some of the Arab countries. *International journal of health sciences* 2017;11(1):1.
97. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *The Lancet* 2010;376(9739):419-30.
98. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New England journal of medicine* 2009;360(2):129-39.
99. İpek B, Sitar M. HbA1c Değerlerinin İnflamatuar Belirteçleri ile İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Biyokimya Dergisi* 2018;16(2):83-90.
100. Zhang M, Zhang Y, Li C, He L. Association between red blood cell distribution and renal function in patients with untreated type 2 diabetes mellitus. *Renal failure* 2015;37(4):659-63.
101. Kilic E, Rezvani A, Toprak AE, Erman H, AYHAN SK, Poyraz E, et al. Romatoid Artritte Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2016;43(2):241-7.
102. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. *South Med J* 2005;98(2):185-91.
103. Kubisz P, Stančíaková L, Staško J, Galajda P, Mokáň M. Endothelial and platelet markers in diabetes mellitus type 2. *World Journal of Diabetes* 2015;6(3):423.
104. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005;54(8):2430-5.
105. Bessman J, Gilmer P, Gardner F. Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood cells* 1985;11(1):127-35.
106. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A, et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *International journal of clinical and experimental medicine* 2015;8(7):11420.
107. SÖZEL H, YILMAZ F. The Relationship Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) and Mean Platelet Volume (MPV) with Microalbuminuria in Participants with Different Glucose Tolerances. *Osmangazi Tıp Dergisi*.
108. ÇADIRCI K, OLCAYSU OO, YİĞİT D, ÇARLIOĞLU A, ARIKAN Ş. Tip 2 diyabetik hastalarda ortalama trombosit hacmi: mikrovasküler komplikasyonlar ile ortalama trombosit hacmi arasında bir ilişki var mı? *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*;9(1):31-5.

109. Ünübol M, Ayhan M, Güney E. The relationship between mean platelet volume with microalbuminuria and glycemic control in patients with type II diabetes mellitus. *Platelets* 2012;23(6):475-80.
110. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications* 2004;18(3):173-6.
111. Razak MKA, Akif AM, Nakeeb N, Rasheed JI. The relationship between mean platelet volume and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2019;13(4):2633-9.

