



T.C

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARDA HEMOGRAM KÖKENLİ
İNFLAMATUVAR PARAMETRELERİN KIRILGANLIK
ÖLÇEKLERİYLE İLİŞKİSİ**

Dr. Utku TURAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

ŞUBAT 2022

BOLU



T.C

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARDA HEMOGRAM KÖKENLİ
İNFLAMATUVAR PARAMETRELERİN KIRILGANLIK
ÖLÇEKLERİYLE İLİŞKİSİ**

Dr. Utku TURAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN

ŞUBAT 2022

BOLU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez sürecimde, bilgi ve tecrübeleriyle beni destekleyen;
kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN'a;

Asistanlık sürecinde emek ve öğretilerini eksik etmeyen, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV ve emekli anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Haluk ŞAVLI olmak üzere; Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Doç. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK, Doç. Dr. M. Zahid KOÇAK, Doç. Dr. Esra ADEMOĞLU DİLEKÇİ, Doç. Dr. Güray CAN, Dr. Öğr. Üyesi Müjgan GÜRLER, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali KÖSEKLİ, Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI, Dr. Çağlar KESKİN, Dr. Gülsema YILDIRAN KESKİN, Dr. Meral ULUKÖYLÜ MENGÜÇ, Dr. Edip AKKUŞ, Dr. Satılmış BİLGİN, Dr. Burçin Meryem ATAK TEL, Dr. Gizem BAKIR KAHVECİ, Dr. Özge KURTKULAĞI'na;

Bu süreçte bana yardımcı olan sevgili iş arkadaşlarım Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim dalı asistanlarına;

Öğrencileri olmaktan gurur duyduğum Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin saygıdeğer öğretim görevlilerine;

Emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim annem Ayten TURAN, babam Hakkı TURAN ve kardeşim Berk TURAN'a;

Yakın arkadaşlarım ve büyük destekçilerim; Dr. Emre BOSTANCI, Dr. Samet KAHVECİ, Dr. Nebil ARSLAN, Bahadır CANKURTARAN, Yasin YILMAZ'a;

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar	vii
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	4
2.1.1. Tip 2 Diabetes Mellitus tanımı.....	4
2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patofizyolojisi	5
2.1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Risk Faktörleri ve Tarama	6
2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Tedavisi.....	7
2.1.5.1. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta İlaç Dışı Yaklaşımlar	7
2.1.5.2. Oral Antidiyabetik İlaçlar	9
2.1.5.3 İnsülin Tedavisi	11
2.1.5.4. Tedavi Hedefleri	12
2.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	13
2.1.6.1 Tip 2 Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları	13
2.1.6.2. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları	15
2.2. Hemogramın Parametreleri	19
2.3. Yaşlılık ve Kırılganlık	24

2.3.1. Yaşlılık Tanımı ve Epidemiyolojisi	24
2.3.2. Kırılgnalık	25
2.3.3. Kırılgnalık İndeksleri	27
2.3.4. Kırılgnalıkla İnflamasyon İlişkisi	29
2.3.5. Kırılgnalıkla Diyabet İlişkisi	30
3. GEREÇ-YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Grubu	33
3.2. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. Tilburg Kırılgnalık Ölçeğine Göre Verilerin Analizi	35
4.2. Tilburg Kırılgnalık Ölçeğine Göre Parametrik ve Nonparametrik Verilerin Korelasyon Analizi	47
4.3. Tilburg Kırılgnalık Ölçeğine Göre İstatistiksel Olarak Anlamlı Verilerin Roc Analizi	48
4.4. Frail Kırılgnalık Ölçeğine Göre Verilerin Analizi	50
4.5. Frail Kırılgnalık Ölçeğine Göre Parametrik ve Nonparametrik Verilerin Korelasyon Analizi	62
4.6. Frail Kırılgnalık Ölçeğine Göre İstatistiksel Olarak Anlamlı Verilerin Roc Analizi	63
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ.....	72
7. KAYNAKLAR.....	74

KISALTMALAR

ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

ADA: American Diabetes Association

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALT: Alanin Aminotransferaz

ARB: Angiotensin Receptor Blocker

AST: Aspartat Aminotransferaz

BMI: Body Mass Index

Ca: Kalsiyum

CRP: C-Reaktif Protein

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diabetes Mellitus

DN: Diyabetik Nöropati

DNA: Deoksiribo nükleik asit

DPP4-İ: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri

DR: Diyabetik Retinopati

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ESPEN: European Society of Parenteral and Enteral Nutrition

FKÖ: Frail Kırılganlık Ölçeği

FMF: Familial Mediterranean Fever

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

GLP-1A: Glucagon Like Peptide-1 Agonistleri

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

Hb: Hemoglobin

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

HCT: Hematocrit

HDL: High Density Lipoprotein

hs-CRP: High Sensitive C-Reaktif Protein

IDF: International Diabetes Federation

IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1

IL-6: Interlökin-6

IRS-1: İnsülin reseptör substratı-1

K: Potasyum

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KVH: Kardiyo Vasküler Hastalık

LDL: Low Density Lipoprotein

LYM: Lymphocytes

MCV: Mean corpuscular volume

Mg: Magnezyum

MPV: Mean Platelet Volume

Na: Sodyum

NEU: Neutrophil

NCD-RisC: Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration

NLR: Neutrophil/Lenfosit Ratio

NPH: Neutral Protamine Hagedorn

OAD: Oral Antidiyabetik

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

P: Fosfor

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PDW: Platelet Distribution Width

PLT: Platelet

PLR: Platelet/Lenfosit Ratio

PPAR γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma

RDW: Red Cell Distribution Width

SGLT2-İ: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

SVO: Serebro Vasküler Olay

TKÖ: Tilburg Kırılganlık Ölçeği

TLR: Trombosit/Lenfosit Ratio

TNF α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi

TZD: Tiazolidindion

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

WBC: White Blood Cells

TABLOLAR

	Sayfa No
Tablo 2.1.5.3.1. İnsülin Çeşitleri ve Etki Süreleri	12
Tablo 2.2.1. Tam Kan Sayımı Tablosu	19
Tablo 2.3.4 Tilburg Kırılgnalık Ölçeği	28
Tablo 2.3.5. Frail Kırılgnalık Ölçeği	29
Tablo 4.1.1. Tilburg Ölçeğine Göre Kırılgn Olan ve Kırılgn Olmayan Grupların Verileri-1	36
Tablo 4.1.2. Tilburg Ölçeğine Göre Kırılgn Olan ve Kırılgn Olmayan Grupların Verileri-2	37
Tablo 4.1.3. Tilburg Ölçeğine Göre Kırılgn Olan ve Kırılgn Olmayan Gruplarda Hemogram Parametreleri Verileri-1	37
Tablo 4.1.4. Tilburg Ölçeğine Göre Kırılgn Olan ve Kırılgn Olmayan Gruplarda Hemogram Parametreleri Verileri-2	37
Tablo 4.1.5. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Cinsiyet Dağılımı	38
Tablo 4.1.6. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Medeni Durum Dağılımı	38
Tablo 4.1.7. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Eğitim Durumu Dağılımı	39
Tablo 4.1.8. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Sigara Kullanım Öyküsü Dağılımı	39
Tablo 4.1.9. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Ek Hastalık Durumu Dağılımı	40
Tablo 4.1.10. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Hipertansiyon Varlığı Dağılımı	40
Tablo 4.1.11. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Kronik Kalp Yetmezliği Varlığı Dağılımı	41
Tablo 4.1.12. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Tiroid Hastalığı Varlığı Dağılımı	41
Tablo 4.1.13. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Kronik Böbrek Hastalığı Varlığı Dağılımı	42

Tablo 4.1.14. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Kronik Akciğer Hastalığı Varlığı Dağılımı	42
Tablo 4.1.15. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki T2DM Tedavisi Kullanma Dağılımı	43
Tablo 4.1.16. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Diyabet Komplikasyonu Varlığı Dağılımı	44
Tablo 4.1.17. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Retinopati Varlığı Dağılımı	44
Tablo 4.1.18. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Nöropati Varlığı Dağılımı	45
Tablo 4.1.19. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Nefropati Varlığı Dağılımı	45
Tablo 4.1.20. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Koroner Arter Hastalığı Varlığı Dağılımı	46
Tablo 4.1.21. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Perifer Arter Hastalığı Varlığı Dağılımı	46
Tablo 4.1.22. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Serebrovasküler Olay Varlığı Dağılımı	47
Tablo 4.2.1. Tilburg Ölçeğine Göre Verilerin Korelasyon Analizi	48
Tablo 4.3.1. Tilburg Ölçeğine Göre PDW ve PLR Verilerinin Roc Analizi	49
Tablo 4.4.1. Frail Ölçeğine Göre Kırılgan Olan ve Kırılgan Olmayan Grupların Verileri-1	51
Tablo 4.4.2. Frail Ölçeğine Göre Kırılgan Olan ve Kırılgan Olmayan Grupların Verileri-2	52
Tablo 4.4.3. Frail Ölçeğine Göre Kırılgan Olan ve Kırılgan Olmayan Gruplarda Hemogram Parametreleri Verileri-1	52
Tablo 4.4.4. Frail Ölçeğine Göre Kırılgan Olan ve Kırılgan Olmayan Gruplarda Hemogram Parametreleri Verileri-2	53

Tablo 4.4.5. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Cinsiyet Dağılımı	53
Tablo 4.4.6. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Medeni Durum Dağılımı	54
Tablo 4.4.7. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Eğitim Durumu Dağılımı	54
Tablo 4.4.8. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Sigara Kullanım Öyküsü Dağılımı	55
Tablo 4.4.9. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Ek Hastalık Durumu Dağılımı	55
Tablo 4.4.10. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Hipertansiyon Varlığı Dağılımı	56
Tablo 4.4.11. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Kronik Kalp Yetmezliği Varlığı Dağılımı	56
Tablo 4.4.12. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Tiroid Hastalığı Varlığı Dağılımı	57
Tablo 4.4.13. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Kronik Böbrek Hastalığı Varlığı Dağılımı	57
Tablo 4.4.14. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Kronik Akciğer Hastalığı Varlığı Dağılımı	58
Tablo 4.4.15. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki T2DM Tedavisi Kullanma Dağılımı	58
Tablo 4.4.16. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Diyabet Komplikasyonu Varlığı Dağılımı	59
Tablo 4.4.17. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Retinopati Varlığı Dağılımı	59
Tablo 4.4.18. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Nöropati Varlığı Dağılımı	60
Tablo 4.4.19. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Nefropati Varlığı Dağılımı	60
Tablo 4.4.20. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Koroner Arter Hastalığı Varlığı Dağılımı	61
Tablo 4.4.21. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Perifer Arter Hastalığı Varlığı Dağılımı	61
Tablo 4.4.22. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Serebrovasküler Olay Varlığı Dağılımı	

.....	62
Tablo 4.5.1. Frail Ölçeğine Göre Verilerin Korelasyon Analizi	63
Tablo 4.6.1. Frail Ölçeğine Göre PDW ve MPV Verilerinin Roc Analizi	64



ÖZET

Giriş: Kırılgnalık yaşlı nüfusun önemli sorunlarından biridir. Hastanın fiziksel ve psikolojik durumu, sosyodemografik özellikleri, kronik hastalıkları ve bunların komplikasyonları kırılgnlığı etkiler. Kırılgnalık sendromunun patofizyolojisinde hücrenel yaşlanma ve yaşlanmanın neden olduğu inflamatuvar süreçler önemli yer tutmaktadır. Tip 2 diyabet (T2DM) de inflamasyona neden olan kronik bir hastalıktır. Bu çalışmada yaşlı T2DM hastalarında Tilburg ve Frail ölçeklerine göre kırılgnlığın; hemogramdaki inflamatuvar parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine Haziran - Kasım 2021 tarihleri arasında başvuran 65 yaş üzeri, T2DM tanılı hastalar alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve antropometrik ölçümleri kaydedildi. Tilburg ve Frail kırılgnlık ölçekleri kullanılarak hastaların kırılgnlıkları belirlendi. Kırılgn ve kırılgn olmayan gruplar arasında çalışma parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 64 hastayı dahil ettik. 65 yaş üstü T2DM hastalarında yaşın artması Tilburg kırılgnlık ölçeğine (TKÖ) göre kırılgnlığı arttırıyordu ($p=0.001$). TKÖ'ye göre bekarlar evlilere göre anlamlı derecede daha kırılgnandı ($p=0.007$). TKÖ'ye göre diyabetik nöropatinin varlığı kırılgnlıkla anlamlı ölçüde ilişkiliydi ($p=0.04$). TKÖ'ye göre kırılgn olan hastaların laboratuvar tetkiklerinde hemogram parametrelerinden PDW ($p=0.03$) ve PLR ($p=0.03$) değeri anlamlı olarak daha düşük bulundu. Frail kırılgnlık ölçeğine (FKÖ) göre ise kırılgn olan hastaların PDW ($p=0.007$) ve MPV ($p=0.005$) değeri anlamlı olarak daha düşük bulundu. Hastaların MPV değerleri ($r=-0.254$, $p=0.04$) Frail skoru ile negatif korelasyon gösteriyordu. Hastaların her iki ölçeğe göre diğer demografik, antropometrik ve laboratuvar ölçümlerinde kırılgn olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (hepsi için $p>0.05$). PDW 11.8 cut off değeri altında %60 sensitivite ve %61 spesifite ile, PLR

145.6 cut off değeri altında %65 sensitivite ve %59 spesifite ile TKÖ'ye göre kırılğanlığı gösteriyordu. PDW 11.6 cut off değeri altında %65 sensitivite ve %67 spesifite ile, MPV 10.2 cut off değeri altında %65 sensitivite ve %67 spesifite ile FKÖ'ye göre kırılğanlığı gösteriyordu.

Sonuç: T2DM ve yaşlanma vücutta inflamasyonu tetikleyen hadiselerdir.

İnflamasyonun derecesi hastaların kırılğan olup olmamasında belirleyici bir etkindir. TKÖ'ye göre kırılğanlarda PDW ve PLR'nin düşük olması, FKÖ'ye göre kırılğanlarda PDW ve MPV'nin düşük olması ayrıca MPV düşüşüyle Frail skorundaki artışın anlamlı derecede korele olması trombosit aktivasyonundaki değişikliklerin kırılğanlık patogenezinde önemli bir rol oynadığı çalışmamızda görülmüştür. Çalışmamızda inflamasyon belirteçlerinden olan PDW, MPV ve PLR ile kırılğanlık ölçekleri arasındaki ilişki bunu desteklemekte ve bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Frail, Hemogram, İnflamasyon, Kırılğanlık, Tilburg, Tip 2 Diyabetes Mellitus

ABSTRACT

Background: Frailty is one of the important problems of the elderly population. The patient's physical and psychological state, sociodemographic characteristics, chronic diseases and their complications affect frailty. Cellular aging and inflammatory processes caused by aging have an important role in the pathophysiology of frailty syndrome. Type 2 diabetes (T2DM) is also a chronic disease that causes inflammation. In this study, frailty according to Tilburg and Frail scales in elderly T2DM patients; we aimed to evaluate its relationship with inflammatory parameters in the hemogram.

Material and the Method: We enrolled geriatric T2DM patients who applied to Bolu Abant İzzet Baysal University Medical Faculty Hospital Internal Medicine outpatient clinic between June and November 2021 to our study. Sociodemographic characteristics, laboratory parameters and anthropometric measurements of the patients were recorded. Frailties of patients were determined using the Tilburg and Frail frailty scales. Study parameters were compared between fragile and non-fragile groups.

Results: In our study, we enrolled 64 patients. Increasing age in geriatric T2DM patients increased frailty according to Tilburg frailty scale (TFS) ($p=0.001$). Singles were significantly more fragile than married people according to TFS ($p=0.007$). The presence of diabetic neuropathy was significantly associated with frailty according to TFS ($p=0.04$). PDW ($p=0.03$) and PLR ($p=0.03$) values of hemogram parameters were found to be significantly lower in laboratory tests of patients who were frail compared to TFS. PDW ($p=0.007$) and MPV ($p=0.005$) values of frail patients were found to be significantly lower according to the Frail frailty scale (FFS). The MPV values of the patients ($r=-0.254$, $p=0.04$) were negatively correlated with the Frail score. There was no significant difference between frail and non-frail patients in other demographic, anthropometric and laboratory measurements according to both scales ($p>0.05$ for all). PDW showed frailty with 60% sensitivity and 61% specificity

under the cut-off value of 11.8; PLR showed frailty with 65% sensitivity and 59% specificity under the cut-off value 145.6 compared to TFS. PDW showed frailty with 65% sensitivity and 67% specificity under the cut-off value of 11.6; MPV showed frailty with 65% sensitivity and 67% specificity under the cut-off value of 10.2 compared to FFS.

Conclusion: T2DM and aging are events that trigger inflammation in the body. The degree of inflammation is a determining factor in whether patients are frail or not. In our study, changes in platelet activation played an important role in the pathogenesis of frailty, as PDW and PLR were low in frail according to TFS, PDW and MPV were low in frail compared to FFS, and there was a significant correlation between MPV decrease and the increase in Frail score. The relationship between PDW, MPV and PLR, which are inflammation markers, and frailty scales in our study supports this and reveals that more comprehensive studies are needed on this subject.

Keywords: Frail, Hemogram, Inflammation, Frailty, Tilburg, Type 2 Diabetes Mellitus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

T2DM yaşı popülasyonda en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir ve yine yaşı hastalarda T2DM'ye bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonlar daha sık görülmektedir (1). T2DM ve komplikasyonları, duyuşal ve motor kayıplar oluşturarak kas kütlesi ve fiziksel fonksiyonda hızlı bir düşüşe neden olur. Bu durum denge ve yürüme bozukluğu için zemin oluşturmaktadır. Fiziksel fonksiyonlarda meydana gelen düşüş ile birlikte bireyde hareket açısından kısıtlamalara sebep olabilmekte ve bireyin günlük yaşam aktivitelerinin azalmasına yol açabilmektedir (2).

Kırılgan yaşı terimi; fizyolojik rezervlerde, nöromuskuler, metabolik ve immün sistemde yaşılanmaya bağlı fonksiyon kaybından kaynaklı dış streslere artmış hassasiyeti ve beslenme bozukluğu olan, mobilite ve gücü azalan kişiler için kullanılmaktadır.(3). Klinikte kırılganlığı tespit etmek amacıyla hem pratik hem de güvenilir test ölçeklerine ihtiyaç duyulmaktadır (4). Bu sebeple de birçok kırılganlık ölçeği günlük pratikte kullanma girmiştir (5).

Tilburg kırılganlık ölçeği (TKÖ) insanların fiziksel, psikolojik ve sosyal yönlerini değerlendiren, kırılganlığa çok boyutlu bir yaklaşımda bulunan ve kolay uygulanabilir bir skaladır (6). TKÖ'nün fiziksel bileşenleri; fiziksel sağlık, istemsiz kilo kaybı, yürümede zorlanma, denge, işitme, görme güçlüğü, ellerde güçsüzlük, fiziksel yorgunluk olmak üzere sekiz alt maddeden oluşmaktadır. TKÖ'nün psikolojik bileşenleri; hafıza, depresyon, anksiyete, sorunlarla başa çıkma olmak üzere dört alt maddeden oluşmaktadır. TKÖ'nün sosyal bileşenleri; yalnız yaşama, sosyal ilişkiler, sosyal destek olmak üzere üç alt maddeden oluşmaktadır. TKÖ'nün 11 maddesinde 'evet' ve 'hayır' şeklinde ikili cevap kategorisi, dört maddesinde 'evet', 'bazen' ve 'hayır' şeklinde üçlü cevap kategorisi vardır. Skor aralığı 0-15 arası değişip; beş veya daha yüksek skor puanı kırılganlık olarak kabul edilmektedir (3).

2012 yılında Morley ve arkadaşları tarafından geliştirilen Frail Kırılgnlık Ölçeği (FKÖ) 5 maddeden oluşan bir ölçektir. Birçok ülkede FKÖ'nün doğrulaması yapılmıştır ve kırılgnlık saptamada etkili bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. Bu ölçek hastanın yorgunluk durumu, direnci, mobilitesi, kilo kaybı ve diğer hastalıkları sorgulanarak değerlendirme yapmaya olanak sağlar. 5 maddeden oluşan FKÖ hastaların verdikleri cevaba göre 0 veya 1 puan almaktadır ve toplamda 0 puan dinç (non-frail), 1-2 puan prefrail ve >2 puan alan kırılgn (frail) olarak değerlendirilmektedir (7).

Kronik inflamasyon ile kas-iskelet ve endokrin sistemde oluşan değeriklikler kırılgnlığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Kronik inflamasyonun, doğrudan ve dolaylı olarak kırılgnlık patofizyolojisinde temel bir mekanizma olabileceği düşünölmektedir (8).

T2DM, düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilidir (9). Tip 2 diyabet ve obezite patogenezinde aktive olmuş inflamatuvar cevabın önemli yere sahip olduğu, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin β hücre ölümüne ve kronik hiperglisemiye neden olduğu belirtilmektedir (10). Literatürde, hemogramdaki enflamatuvar indekslerin, T2DM hastalarında HbA1c seviyeleri ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (11, 12).

Hemogram parametrelerinden türetilen inflamatuvar belirteçler son yıllarda farklı klinik patolojilerde ve hasta gruplarında yapılan çalışmalarda sık olarak tercih edilmektedir (13). Hemogram parametreleri ile T2DM komplikasyonları arasında ilişki olduğu, NLR, PLR gibi belirteçlerin komplikasyonu olan diyabet hastalarını göstermede kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (14, 15). Literatür incelendiğinde kırılgnlık ölçekleri ile hemogramdaki inflamatuvar parametreleri değerlendiren ve kırılgnlık ölçeklerini bu bağlamda karşılaştıran çok fazla çalışmaya rastlamadık. Biz de bu çalışmamızda kliniğimize başvuran geriatrik T2DM hastalarına Tilburg ve Frail kırılgnlık ölçeklerini kullanarak

hemogramdaki inflamatuvar parametreler ile kırılgeanlık arasındaki ilişkiyi değeriendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus

2.1.1. Tip 2 Diabetes Mellitus tanımı

T2DM, pankreas beta hücrelerinin ilerleyici fonksiyon kaybıyla giden; kas, yağ ve karaciğer gibi organlarda insülinin etkilerine rezistans ile karakterize kronik bir hastalıktır (16). İnsülin direnci ve insülin sekresyon bozukluğunun ön planda olduğu bu hastalıkta organizma karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamaz ve bu durum sürekli tıbbi bakım gerektirir (17).

Diyabet nedeniyle meydana gelen kronik hiperglisemi özellikle böbrek, göz, sinir sistemi ve kalp damar sisteminde fonksiyon kaybına ve yetmezliklere yol açmaktadır (18). T2DM hastaları sık idrara çıkma, aşırı susama, aşırı açlık, olağan dışı kilo kaybı, artan yorgunluk, sinirlilik ve bulanık görme gibi semptomlarla karşı karşıya kalabilirler. Bu semptomlar hasta özellikleriyle birlikte değerlendirildiğinde nihai erken teşhis için önemli olabilmektedir. Bu semptomlar T2DM’de yavaş ilerler ve zor farkedilir (19).

Genellikle 40 yaşın üzerinde ortaya çıkmakta ve yaş arttıkça sıklığı artmaktadır. T2DM’nin uzun bir asemptomatik dönemi vardır ve klasik diyabet semptomları olmadan da ortaya çıkabilmektedir (20). Fiziksel inaktivite, obezite, ailede T2DM öyküsü, gestasyonel dm öyküsü, bozulmuş glukoz toleransı, sağlıksız beslenme ve ileri yaş T2DM için risk faktörü oluşturmaktadır (21).

2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus’un Epidemiyolojisi

Dünya genelinde 11 erişkinden 1’i diyabet hastasıdır (22). T2DM en yaygın diyabet tipidir ve tüm diyabetlerin %90’nını oluşturur (23). Diyabet dünya genelinde 4. en sık ölüm nedenidir ve her yıl diyabete bağlı olarak 3 milyon kişi ölmektedir (24).

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği Platformu (NCD-RisC)’nun tahminlerine göre; dünyada 1980 yılında 108 milyon olan diyabetli yetişkin nüfus, 2014

yılında 422 milyona ulaşmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından, 2015 yılında yayınlanan 7. Diyabet Atlası'nın verilerine göre, dünya genelinde 415 milyon yetişkin (20-79 yaş) diyabetlinin yaşamakta olduğu tahmin edilmekte ve 2040 yılında bu sayının 642 milyona ulaşması beklenmektedir. Diyabet Atlası'nın bir önceki baskısında ise 2013 yılı itibarı ile Türkiye, Avrupa'da diyabet prevalansının en yüksek olduğu ülkedir, ayrıca diyabet nüfusunun en yoğun olduğu 3. ülke konumundadır (25).

IDF 2017 raporunda; dünyada 425 milyon diyabetli (20 – 79 yaş) olduğu tahmin edilmekte olup, henüz tanısı konmamış 212 milyon diyabetli yetişkin olduğu belirtilmiştir. Diyabetli yetişkin sayısının 2045 yılında dünyada 629 milyon, Türkiye'de ise 11,2 milyon olacağı tahmin edilmektedir (26). TURDEP araştırmasında Tip 2 diyabet prevalansı 20-60 yaş arası bireylerde %7,2 iken 60 yaş üzerindeki bireylerde % 20 oranında tespit edilmiştir (27).

2.1.3. Tip 2 Diabetes Mellitus'un patofizyolojisi

T2DM patofizyolojisinde 2 önemli faktör rol oynamaktadır. Birincisi karaciğer ve kas dokusunda oluşan insülin direnci; ikincisi de pankreasta insülin üretiminin gittikçe azalmasıdır (28). Her iki faktörün oluşumunda genetik ve çevresel faktörler birlikte etkilidir (29).

T2DM risk artışıyla ilişkilendirilen birçok genetik nokta vardır. Tanımlanan bu genetik faktörler beta hücre gelişimi ve işlevinde önemli rol oynamaktadır. İnsülin direnci glukoz taşınmasının azalmasına bağlı olarak insülin ile uyarılan glukojen sentezinde azalmayla kendini gösterir. Sonuçta ortaya çıkan ektopik lipid birikimi insülin direncinin indüklenmesinde önemli bir rol oynar. İnflamatuvar moleküller ve lipid metabolitleri insülin reseptör substratı-1'in (IRS-1) serin fosforilasyonundan sorumlu olan bir dizi farklı serin kinazı uyarak insülin sinyalini inhibe eder (30). Yapılan çalışmalar, insülin direnci gelişimindeki etkin mekanizmaların başında, IRS proteinleri üzerinden gerçekleşen hücre sinyali regülasyonundaki bozukluğun olduğunu ortaya koymuştur (31).

Hipergliseminin kendisi kas ve yağ dokusunda heksozaminlerin birikimine neden olarak ve glukoz transportunu inhibe ederek insülin etkisini bozabilir. Hipergliseminin düzeltilmesiyle kazanılmış olan bu insülin direnci düzeltilmektedir (32).

İnsülin direncine neden olan önemli çevresel faktörlerden biri de obezitedir. Obezitede serbest yağ asitlerinin seviyesi artar ve bunların iskelet kasında oksidasyonu insülin aracılı glukoz kullanımını azaltır (33). Yağ hücreleri insülin etkisini etkileyen adipokinler sekrete ederler. İnsülin etkisini arttıran adiponektin ve insülin etkisini azaltan resistin gibi moleküllerin obezitedeki anormal düzeyleri insülin direnci gelişmesine katkıda bulunur (34).

T2DM erken dönemlerinde hiperglisemiye bağlı beta hücre hiperplazisi meydana gelir (35). Zamanla beta hücre adacıklarındaki kronik amiloid birikimi ve kalıtsal genetik defektler beta hücre işlevlerini bozmaktadır (36). Ayrıca diyabetin risk faktörleri metabolik ve oksidatif stresi tetikleyerek beta hücre hasarına yol açar. Oksidatif stres hiperglisemiye uygun yanıt vermeyen disfonksiyone beta hücre üretimine neden olur (37).

2.1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus'un risk faktörleri ve tarama

Yaş, obezite, bel çevresi, aile öyküsü, fiziksel inaktivite, kötü beslenme alışkanlığı, sigara – alkol kullanımı T2DM için risk faktörlerinin oluşturmaktadır (38). Henüz tanı almayan T2DM hastaları dünya genelinde oldukça fazla olup bu kişiler kardiyovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları ve serebral inme açısından risk altındadır (39). Erken tanı ve tedavi T2DM'nin zararlı etkilerini ve komplikasyonlarını azaltacaktır (40). Diyabet sağlık politikaları, yüksek riskli bireylerde yaşam tarzı ve davranış değişikliği ile diyabetin önlenabilir olduğunu gösterdiği gibi, hastalığın daha kolay yönetilmesine odaklanmıştır. Böylelikle artacak maliyeti önlenmeye çalışılmaktadır. Bu önemli bir konu olup yüksek riskli bireyler taranmalıdır (41). Amerikan Diyabet Birliği'ne (ADA) göre, diyabet taraması tüm ≥ 45 yaş ve özellikle BMI ≥ 25 kg/m² olan bireyler için gerekmektedir. Diyabet taramasının bir sağlık kuruluşunda yapılması önerilmektedir. Tarama için AKŞ ya da OGTT (75 gr glukozla)

kullanılabilir. Ancak yüksek riskli hastalar dışında, diğer tüm hastalar için AKŞ ölçümü taramada kullanılacak test olarak belirlenmiştir (42).

2.1.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Tedavisi

Hiperglisemi hastaneye yatışı ve mortaliteyi önemli ölçüde arttırmaktadır (43). T2DM tedavisinde kan şekeri kontrolün sağlanması, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi ve böylece hastanın yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmelidir (44).

İyi glisemik kontrolün, önemli mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkışı ve ilerlemesini geciktirmedeki önemi açıktır. İyi kontrole yol açan diyabet tedavisi, diyabetli bireylerin günlük yaşantılarında kendileri tarafından sağlamak zorunda oldukları, 24 saatlik aktivite ve sıklıkla yaşam tarzındaki önemli değişiklikleri içerir. Diyabet eğitimi hastanın yaşam kalitesini artırır, kendi kendine izlem ve tedaviyi iyileştirir, metabolik kontrolü iyileştirir, akut ve kronik komplikasyonların erken tanısını ve önlenmesini sağlar, diyabet için yapılan masrafi azaltır (45).

T2DM'de glisemik kontrolün sağlanması için tedavi yaklaşımları; tıbbi beslenme, fiziksel aktivite ve ilaç tedavisidir (46).

2.1.5.1. T2DM'de İlaç Dışı Yaklaşımlar

Diyabet tedavisinde, hasta eğitimi, beslenme tedavisi ve egzersiz çok önemli olup, yaşam tarzı değişikliği son yıllarda üzerinde çok fazla durulan bir konudur. Yalnızca sağlıklı yaşam tarzı değişikliği ile diyabetin %44-58 oranında önlenilebileceği veya geciktirilebileceği belirtilmiştir. ADA beslenme açısından yaşam tarzı değişikliği için; düşük glisemik indeksli karbonhidrat kaynaklarının tüketilmesini (130 g/gün'ün altında olmayacak şekilde) ve diyet yağının azaltılmasını (enerjinin %7'sinin altında doymuş yağ alımı, en düşük düzeyde trans yağ alımı, <200 mg/gün kolesterol alımı), ayrıca derisiz tavuk, hindi, balık ve az yağlı süt ürünleri gibi protein kaynaklarının tercih edilmesini önermiştir. Beslenme programında

diyetteki posa miktarının her 1000 kcal için 14 g olması gerektiği vurgulanmış, sodyum ve alkol alımının sınırlandırılmasının, sebze, meyve ve yağı azaltılmış süt ürünleri tüketiminin arttırılmasının olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir. Yaşam tarzı değişikliği içerisinde önemli olan bir diğer konu ise egzersizdir. Diyabetli bireyler için egzersiz planlanırken, bireysel özellikler göz önünde bulundurulmalıdır. Egzersiz programının türü ve şiddeti her hastaya göre farklılık göstermekle birlikte, ideal bir egzersiz programının haftada en az 150 dakika orta şiddette aktivite içermesi gerektiği önerilmiştir. Yine ADA'nın rehberleri doğrultusunda, aerobik egzersizle birlikte yapılan direnç egzersizlerinin (haftada 2 kez, 2-4 set ve 8-10 tekrar) de kan glukoz regulasyonu üzerinde oldukça etkili olduğu ve kan glukozunu düşürmede önemli bir etmen olduğu bildirilmiştir. Diyabet hastalarının primer tedavisinde uygun bir beslenme düzeni ve buna eşlik eden bir egzersiz programının, tedavinin başarısını arttıracak unutulmamalıdır (47).

T2DM'li hastalarda kilo kaybının sadece glisemik kontrol açısından değil, aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının önlenmesi açısından da faydalı olacağı görünmektedir. Fazla kilolu veya obez kişilerin sayısındaki artış, T2DM'nin artan prevalansı ile oldukça yakın ilişkilidir. Ayrıca obezite, T2DM'li hastalarda başlıca ölüm nedeni olan KVH'nin yanı sıra hipertansiyon ve dislipidemi için bağımsız bir risk faktörüdür ve kilo kaybı T2DM'nin yönetiminde anahtar rol oynamaktadır. Prediyabetli hastalarda, orta derecede kilo kaybının T2DM gelişimini engelleyebileceğine dair açık kanıtlar vardır. T2DM'si olan hastalarda ise kilo kaybı ile glisemik kontrol ve diğer risk faktörlerindeki gelişmeler arasındaki bağlantı iyi bilinmektedir. Bu yüzden hekimler T2DM olan veya riski olan tüm hastalarda kilo vermeyi teşvik etmeli ve bu hastalar için en uygun glikoz düşürücü tedavileri seçerken kilo üzerindeki etkisini göz önünde bulundurmalıdır (48).

2.1.5.2. Oral Antidiyabetik İlaçlar

İnsülin salınımını Artıranlar

Primer olarak beta hücresindeki sülfonilüre reseptörlerine bağlanarak insülin sekresyonunu uyaran ilaçlardır. Birinci kuşak Sülfonilüreler (tolbudamid, tolazamid, asetoheksamid, klorpropamid), ikinci kuşak sülfonilüreler (gliburid, glipizid, gliklazid ve glimepirid), meglitinid analogları (repaglinid, mitiglinid), fenilalanin türevleri (nateglinid) bu gruptadır.

Komplikasyonlar genelde %2-5 oranında karşımıza çıkar ve çoğu kez hafiftir.

Hipoglisemi öldürücü olan yan etkidir. Yaşlılarda uzayıcı ya da kalıcı nörolojik hasarlara yol açar. Hipersensitivite reaksiyonu, deri döküntüleri, Steven-Johnson sendromu, anemi, trombositopeni, agranulositoz, bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık diğer yan etkilerdir (49).

İnsülin duyarlılığını Artıranlar

Primer olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda etki ederek glukozu düşüren ilaçlardır. Biguanidler ve tiazolidinedionlar bu grupta yer almaktadır (50).

Biguanidler (Metformin)

Metformin, T2DM'li hastalar için ilk seçenek ilaçtır. Yaşam tarzı değişikliği ve metformin hemen hemen tüm kılavuzlarda önerilen başlangıç tedavisini oluşturmaktadır. HbA1c seviyesinin sadece hafif ila orta derecede yükseldiği, iyi motive olmuş hastalarda yaşam tarzı değişikliğiyle, başlangıçta herhangi bir ilaç kullanmadan üç aylık süre ile takip edilebilir ya da metformin de tedavinin başlangıcında verilebilir (51).

Metforminin glikoz düşürücü etkisi başlıca hepatik glikoz çıkışı (primer olarak glukoneogenezin ve daha az olarak da glikojenolizin inhibisyonuyla), iskelet kasında ve adipositlerde artmış insülin aracılı glikoz alımı ile ortaya çıkmaktadır. Bu etkilerine ek olarak intestinal glikoz emilimini de azaltmaktadır (52).

Metforminin iyi bilinen etkileri; glisemik kontrolün sağlanması, trigliseritte azalma, total kolesterolde azalma, LDL-kolesterolde azalma, kilo kaybı, insülinde azalmadır. Yan etkileri;

gastrointestinal yan etkiler (diyare, abdominal dolgunluk, kramp, anoreksi), laktik asidoz, metalik tat, serum vitamin B12 düzeylerinde düşmedir. Kontraendikasyonları; böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin >1.4 mg/dl), karaciğer fonksiyon bozukluğu, laktik asidoz, alkolizm, kardiyovasküler kollaps (Hipoksik durum), akut miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, büyük cerrahi girişim, kronik pulmoner hastalıklar, periferik damar hastalıkları, kusma ve diyare ile görülen gastrointestinal rahatsızlıktır (50).

Tiazolidindionlar (TZD)

Roziglitazon ve pioglitazon bu grupta yer almaktadır (53). TZD'ler periferik dokuları insülin duyarlı hale getirirler (54). Hipoglisemiye neden olmazlar. Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontraendikedir (55). Kilo alımı ve postmenapozal kadınlarda kırık riskinde artış dezavantajlarıdır (56).

Alfa Glikozidaz İnhibitörleri

İntestinal alfa glukozidazı inhibe ederek glukoz absorpsiyonunu geciktirirler. Tokluk kan şekeri üzerine etkilidirler. Yan etkileri gaz, diyare, abdominal ağrı, karaciğer enzimlerinde yükselmedir. Kontraendikasyonları ise gastrointestinal hastalıklar, hamilelik ve laktasyondur (57).

İnsülinomimetik İlaçlar

Endojen insülin salgısını arttırarak etki gösterirler. İncretin benzeri ilaçlar (GLP-1 agonisti; eksenatid, liraglutid) ve inkretin mimetik ilaçlar (DPP4 inhibitörleri; sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin) bu grupta yer almaktadır (58).

Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri (DPP4-İ)

DPP4'ün inhibisyonu GLP-1'in yıkımını engelleyerek glukagon sekresyonunu baskılar ve insülin seviyesini arttırır (59). Monoterapide ve kombine terapide kullanıma uygundurlar. Düşük hipoglisemi riski, kilo aldırmamaları ve günde tek doz kullanılmaları

potansiyel avantajlarıdır (60). Bulantı, diyare, karın ağrısı, baş ağrısı, nazofarenjit gibi yan etkileri mevcut olup, nadiren pankreatit vakaları da bildirilmiştir (61).

Glucagon Like Peptide-1 Agonistleri (GLP-1A)

GLP-1 agonistleri (eksenatid, liraglutid, lixisenatid, dulaglutid, albiglutid) pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını sağlarken pankreas alfa hücrelerinden glukagon salınımını azaltır. Enjektabl formları mevcuttur. Mide boşalmasını yavaşlatır ve bu nedenle esas etkilerini tokluk kan şekeri sevipleri üzerinde gösterirler. Kilo kaybına neden olması gibi önemli avantajı vardır.

Mide bulantısı başta olmak üzere gastrointestinal semptomlar en yaygın yan etkileridir. Diğer yan etkileri enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, baş ağrısı ve nazofarenjitir. Bazı çalışmalar akut pankreatit ve meduller tiroid kanser riskinin arttığını göstermiştir (62).

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-İ)

Empagliflozin, dapagliflozin ve canagliflozin bu grupta yer almaktadır. Böbrek proksimal tübüllerinde yer alan SGLT-2 glukoz reabsorbsiyonun %90'ını yapmaktadır.

SGLT2 reseptör inhibisyonu glikozüriye neden olur ve plazma glukozunu düşürür (63).

Kardiyovasküler olayları ve özellikle kalp yetmezliğini azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (64).

En önemli yan etkileri genitoüriner sistem enfeksiyonlarıdır. Ayrıca bazı çalışmalarda meme ve mesane kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (65).

2.1.5.3. İnsülin Tedavisi

İnsülin tüm tip 1 diyabetli hastalarda ve hiperglisemisi diyet tedavisine ya da diğer hipoglisemik ilaçlarla kombine tedaviye cevap vermeyen, çeşitli stresler nedeniyle glisemik kontrolün bozulduğu, akut ve kronik komplikasyonların geliştiği, gebelik, cerrahi ve şiddetli hiperglisemi gibi durumların olduğu T2DM hastalarında endikedir (66). Tablo 2.1.5.3.1. de insülin çeşitleri ve etki süreleri özetlenmiştir (66).

İnsülin Tipi	Etki Başlangıcı (s)	Etki Süresi (s)
Hızlı etkili insülinler		
Aspart	0.25-0.5	3-5
Lispro	0.25-0.5	3-5
Glulisine	0.25-0.5	3-5
Regüler insülin	0.5-1	5-8
Orta etkili insülinler		
NPH	2-4	12-18
Uzun etkili insülinler		
Detemir	2-4	12-24
Glarjin	2-4	24'e kadar
Degludec	2-4	>24

Tablo 2.1.5.3.1. İnsülin Çeşitleri ve Etki Süreleri (66).

İnsülin tedavisi konvansiyonel klasik insülin tedavisi ya da intensif (yoğun, bazal-bolus uygulama) insülin tedavisi şeklinde düzenlenebilir. İnsülin tedavisinde amaç, fizyolojik insülin salgı dinamiğinin taklit edilmesidir. Tedavide başlangıç insülin dozu düşük tutulur. Yoğun diyabet tedavisinde çok yönlü insülin rejimine dikkat edilmeli, beslenme, aktivite ve insülin dozları arasında denge kurulmalı, hasta kendi kendine glukoz ölçümü yapabilmeli, insülin dozları ve gıda alımları için algoritmeler kullanılmalıdır. Ayrıca diyabet hemşiresi-doktor-hasta arasında sıkı bir ilişki kurulmalıdır. Hasta eğitimi ve motivasyonu, psikolojik destek, uzun dönemde metabolik kontrolün (HbA1c) değerlendirilmesine dikkat edilmelidir. İnsülin tedavisinin komplikasyonları; hipoglisemi, hiperinsülinemi, ateroskleroz, kilo artışı, masif hepatomegali, ödem, insülin antikorları ve alerji, lipoatrofi, lipohipertrofi, kanama ve sızmadır (67).

2.1.5.4. Tedavi Hedefleri

T2DM tedavisinde terapötik rejimleri yoğunlaştırmadan önce her hasta için yaşam beklentisi ve hipoglisemi riski gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekir. Yaşlı ve yaşam beklentisi az olan hastalarda HbA1c hedefleri esnetilmelidir (68).

T2DM tedavisinde, HbA1c tanıdan itibaren ilk 3-6 ay içinde % 6,5-7'nin altına indirilmelidir.

Tedavide hastanın vücut ağırlığı, hipoglisemi riski, başlanacak olan ilaçların yan etkileri göz önüne alınmalı; kişinin ve hastalığın özelliklerine göre akılcı ilaç seçimi yapılması

önerilmektedir. Tüm hastalar için başlangıçta $HbA1c \geq 9\%$ ise kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Eğer hiperglisemi ciddiye ve katabolik belirtiler (kilo kaybı, ketosiz) mevcutsa insülin tedavisi tek başına veya diğer oral ajanlarla birlikte daha avantajlıdır. Kan şekeri $\geq 300-350$ mg/dl ve/veya $\geq 10-12$ olduğu durumlarda kombine insülin tedavisi planlanmalıdır. Glukoz toksisitesi düzelirse tedavi rejimi sonra yine gözden geçirilebilir. T2DM tedavisinin bireyselleştirilmesi tedavide başarının temel unsurlarındandır (69).

Glisemik kontrol hedefleri $HbA1c < 7\%$, preprandiyal plazma glukoz 80-130 mg/dl, postprandiyal plazma glukoz 140-160 mg/dl olarak belirlenmiştir. Diyabet tedavisinde yalnızca hiperglisemi değil, diyabete çoğu kez eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi-dislipidemi, obezite ve trombosit agregasyonu gibi kardiyovasküler riski arttıran sorunlar da hedeflenmelidir.

Diyabet tedavisinin amaçları:

- Hiperglisemik semptomları ortadan kaldırmak.
- Akut metabolik komplikasyon riskini azaltmak.
- Kronik mikrovasküler komplikasyonları önlemek veya geciktirmek.
- Diyabete eşlik eden sorunları tedavi etmek.
- Hastanın yaşam kalitesini düşürmemektir (70).

2.1.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

T2DM komplikasyonları artan mortalite, morbidite ve tedavi maliyetlerini beraberinde getirmektedir (71). Erken ve uzun süreli glisemik kontrolün mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (72).

2.1.6.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları

Hipoglisemi

Kan glikozunun 70 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır.

Hipogliseminin gelişmesini; uygulanan insülin dozunun fazlalığı, insülin uygulama hataları,

oral antidiyabetik ilaç dozunun fazla alınması, aşırı ve ağır yapılan egzersiz, yetersiz karbonhidrat alımı gibi bir çok faktör etkiler. Hipogliseminin belirtileri titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma, baş dönmesi, baş ağrısı, konsantre olamama, sersemlik hissi, halsizlik, konuşmada güçlük, konfüzyon olarak görülebilir (73).

Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ise insülin yokluğunda ve/veya yetersizliğinde ortaya çıkan ciddi bir komplikasyondur. Hastaneye yatarak uygun tedavi edilmediğinde mortal seyir gösterebilir. Hastada ketonemi veya ketonüri ile birlikte, plazma glukoz düzeyinin >300 mg/dl, kan gazında pH'nın $\leq 7,30$, serum bikarbonat düzeyinin ≤ 15 mEq/l, serum osmolalitesinin <320 mOsm/l olması DKA tanısına götürür (74).

Hiperosmolar Hiperglisemik Nonketotik Koma

Ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, hiperozmolarite, dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaş grubunda görülen bir komplikasyondur. Bu vakalarda minimal de olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır (75).

Laktik Asidoz

Serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı gelişen metabolik asidoz tablosudur. Şiddetli laktik asidoz, kan laktat konsantrasyonunun 5 mmol/l'yi (normal $0.4-1.2$ mmol/l) geçme durumlarını açıklar. Laktik asidoz hipoksi varlığına veya yokluğuna göre sınıflanabilir. Tip A laktik asidoz (anaerobik/hipoksik), miyokard enfarktüsü, kardiyojenik şok veya derin sepsis gibi derin doku hipoksisi durumlarında ortaya çıkar. Bu durumda, anaerobik metabolizma, vücudun onu temizleme yeteneğini bozan aşırı laktat üretir ve laktat klirensi de azalabilir. Bu durum diyabete özgü değildir ancak diyabetli (özellikle T2DM'li) kişilerde hipoksik kardiyovasküler komplikasyon riski yüksektir. Tip B laktik asidoz

(aerobik) daha nadirdir ve bir dizi sistemik hastalık (diyabet dahil), ilaçlar, toksinler ve doğuştan gelen metabolizma hataları ile ilişkilidir. T2DM tedavisinde kullanılan biguanidler metformin ve fenformin, her ikisi de tip B laktik asidoz gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (76).

2.1.6.2. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları

Diyabet hastalarında morbidite, makrovasküler (ateroskleroz, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık) ve mikrovasküler (retinopati, böbrek hastalığı, nöropati) komplikasyonlar sonucu meydana gelmektedir. T2DM başlangıcı sinsidir ve tanıda gecikme sıktır. Bunun yüzden tanı anında bazı hastalarda diyabetin komplikasyonları gelişmiş olup, zaman içerisinde bu komplikasyonların oranı artmaktadır (77).

Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabet süresi ve glisemik kontrolün T2DM'nin makrovasküler komplikasyonlarının ortaya çıkmasındaki en önemli iki neden olduğu görülmüştür (78). Makrovasküler komplikasyonlar DM hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Gelişimi için risk faktörleri olarak, DM varlığına ek yüksek HbA1c, yüksek açlık ve tokluk kan glukozu, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, soygeçmişte erken koroner arter hastalığı (KAH) varlığı, albuminüri önemli olup diyabet süresinin uzunluğu ve mikrovasküler komplikasyonların varlığı (özellikle nefropati) sayılabilir (79).

Diyabetik hastalarda kalp hastalığı koroner ateroskleroz nedenlidir. Miyokard infarktüsü diyabetik hastalarda daha sık olup ölümün başta gelen nedenidir (80).

T2DM'de hipertansiyona ve dislipidemiye müdahale bu komplikasyonların önlenmesi ve geciktirilmesi için önemlidir. Erişkin hastalarda, en az yılda bir kez ve hedeflere ulaşmak için gerekirse daha sık lipid bozuklukları için test yapılması gerekir. Düşük riskli lipid değerleri (LDL <100 mg/dl, HDL >50 mg/dl ve trigliseritler <150 mg/dl) olan erişkinlerde, lipid değerlendirmelerini her 2 yılda bir tekrarlanması önerilir (81).

T2DM'li hastada hipertansiyon da ise hedef $<130/80$ mm/hg'dir. Sistolik kan basıncının $130-139$ mm/hg, diyastolik kan basıncının $80-89$ mm/hg olduğu durumlarda hastaya maksimum 3 ay süreyle yaşam tarzı değişikliği önerilir ve hedef değerlere ulaşamazsa farmakolojik tedavi eklenir. Kan basıncının $\geq 140/90$ mm/hg olduğu durumlarda ise hastaya direk yaşam tarzı değişikliği önerilir ve farmakolojik tedavi başlanır. Kan basıncı hedeflerine ulaşmak için genellikle çoklu ilaç tedavisi tercih edilir. Diyabet ve hipertansiyonu olan tüm hastalar, ACE inhibitörü veya ARB içeren bir rejimle tedavi edilmelidir. Bir sınıf tolere edilemiyorsa diğeri ile değiştirilmelidir. Kan basıncı hedeflerine ulaşmak için gerekirse bir tiyazid diüretik eklenmelidir. (81)

SVO diyabetli hastalarda 2-6 kat daha sık görülmektedir ve diyabet nedeniyle gelişen ölümlerin yaklaşık %25'inde rol oynamaktadır. Diyabetli hastalarda iskemik inme hemorajik inmeden daha sık görülür. Diyabetteki yüksek inme riskinin varlığı çeşitli hemodinamik ve metabolik komponentlerin arasındaki kompleks ilişkilere bağlıdır. İnsülin rezistansı, santral obesite, bozulmuş glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi gibi metabolik sendrom komponentleri tek başlarına ve birlikte inmede artmış risk ile ilişkilidir. Diyabetik mikroanjiopati komplikasyonları da inme patogenezinde periferik direnci arttırmaları ve ateroskleroza neden olmaları nedeniyle önemli role sahiptir. HbA1c yüksekliği ve postprandial hipergliseminin inme için risk faktörleri olduğu ve inme oranlarını iki kat arttırdığı kabul edilmektedir. Sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları önlediği bilinmektedir, ancak makrovasküler hastalık ve inme riskleri üzerindeki etkileri net değildir. İnmenin önlenmesinde sıkı glisemik kontrolle standart glisemik kontrolü karşılaştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunların çoğunda sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler sonuçları ve inme riskini azaltmadığı bildirilmiştir (82).

Periferik arter hastalığı (PAH), ilerleyici aterosklerozisin sonucu olarak, abdominal aort ve aortun bifurkasyon seviyesinin distalindeki arterlerde daralma veya tıkanıklık ile

kendini gösteren bir hastalıktır. PAH asemptomatik olabildiği veya atipik semptomlarla da görülebildiği için tanısında atlama veya gecikmeler olabilmektedir. Önceleri yürümekle ortaya çıkan bacakta ağrı (claudication intermittens) daha sonra istirahatle de görülür hale gelmektedir. PAH için risk faktörleri olarak erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara kullanımı, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve metabolik sendrom varlığı bildirilmiştir. Kladikasyonu olan hastaların yaklaşık üçte birinde diyabet bulunmaktadır. Bu hastalardaki mortalite ve amputasyon oranları diyabet olmayanlara kıyasla beş kat daha fazladır. Diyabetik hastalarda nöropatinin alışıldık bir komorbidite olması nedeniyle bu hastalarda semptomlar geç fark edilmekte ve PAH tanısındaki gecikme kötü prognoza neden olmaktadır (83).

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Nefropati

Diyabetli hastalarda nefropati yetişkin bireylerin en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Diyabetli bireylerin %20 ile % 40'ında nefropati oluşmaktadır. Hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Nefropatinin en önemli sonucu son dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda nefropatiyi önlemek ve ilerlemesini geciktirmek için glisemik kontrolün en iyi şekilde yapılması gerekir. Bireylerin albumin/kreatinin oranı ve GFR (glomerüler filtrasyon hız) hesabı tanıdan başlayarak yılda bir kez yapılmalıdır. Kronik böbrek yetmezliği bulunan diyabetli hastalara 3-6 ayda bir idrar albümin/kreatinin ve GFR ölçümleri yapılmalıdır (73).

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), retinanın prekapiller arteriollerini, kapillerlerini ve venüllerini etkileyen mikrovasküler tıkanıklık ve sızıntı ile giden bir mikroanjiyopatidir (84).

Tüm dünyada 20–65 arası yaş grubunda görülen önlenabilir ve/veya tedavi edilebilir en önemli körlük nedeni olan DR, diabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından biridir. Genel popülasyona göre körlük riski 25 kat daha fazladır. Kronik hiperglisemi,

diyabetik retinopati oluşumu ve ilerlemesinde önemli bir etkidir. HbA1c değerleri normalin üstünde olanlarda, normal olan hastalara göre DR'nin 2,5 kat yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (85). Tüm diyabetik hastalara yılda en az bir kere retina muayenesi önerilmektedir (86).

Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati (DN), diyabete bağlı olarak sinirlerin hasar görmesidir. Hiperglisemi ve buna bağlı oluşan metabolik değişikliklerin sinir sisteminin çeşitli kısımlarında neden olduğu yapı ve fonksiyon bozukluğu nöropatinin oluşumundaki temel mekanizmadır (87).

Semptomlar iki tipdir; negatif semptomlar; nöronal hipofonksiyon ile gelişir. Taktıl ve diğer mekanoreseptör duyularda kayıp, duyusal ataksi, termal ve ağrı duyuları kaybı, erkeklerde empotans, gastroparezi, sudomotor kayıp gibi otonomik bozukluklar ve atrofidir. Pozitif semptomlar; olasılıkla nöronal hiperfonksiyon nedeniyledir. Karıncalanma, sıkıca bastırılma duyusu, parmak ve ayakların altında pamuk varmış hissi veya ağrıdır (88).

DN'nin kesin tedavi stratejisinde sıkı glisemik kontrolün etkili olduğu ispatlanmıştır (89). DN tedavisinde; diyetle myoinositol ilavesi, vazodilatator ilaçlar, acetyl L-carnitine, prostoglandinler, alfa lipoik asit, gama linolenik asit, gangliosidler, ginkgo biloba ekstresi, aminoguanidine, nitrik oksit agonisti, vitamin ilavesi, immunosupresif tedavi, pankreas transplantasyonu gibi tedaviler uygulanabilmektedir (88). DN'de semptomatik tedavi hastalığın ağırlı semptomlarını kontrol etmektir. Semptomatik tedavi için klinisyenler tarafından trisiklik ve tetrasiklik antidepressanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, antikonvülsanlar, opioidler kullanılmaktadır (90).

Diyabetik Ayak

Diyabetin geç komplikasyonlarından olan periferik nöropati, periferik arter hastalığına sahip olan hastada meydana gelen bası travması diyabetik ayak ülserlerine neden olmaktadır. Hastadaki motor ve otonomik defisitler de ülser gelişimine katkıda bulunur (91). Nöropatik ülserler diyabetik ayak ülserlerinin en sık görülenidir ve ağrı hissi, basınç hissi olmayan, ısı hissi ve derin duyu kaybı olan ayağa travma sonrasında meydana gelirler (92).

Diyabetik ayak ülserlerinin gidişatını belirleyen en önemli faktör periferik arter hastalığıdır. Perfüzyonu kötü olan dokularda travma sonrası iskemik ülserler gelişir. Doku perfüzyonu sağlanmadan iskemik ülserlerin tedavi edilmesi mümkün değildir. Diyabetik hastalardaki iskemi artmış ateroskleroza ve azalmış anjiogeneze bağlıdır. Ayrıca eklem hareketlerinin kısıtlanması, kötü ayak bakımı ve ayak deformiteleri ayak ülserlerinin gelişimi için risk oluşturmaktadırlar (93). Charcot ayağı ise nöropatik kemik ve eklem hastalığı olarak da adlandırılıp diyabetin en tahrip edici ayak komplikasyonlarından biridir. Sıcak, kırmızı, şiş, muhtemelen ağrılı, ayağın medial kemerinin çöktüğü ve altında büyük ülserlerin olduğu tipik ayak deformitesi ile gelen bir hastada Charcot ayağı düşünülmelidir (94).

2.2. Hemogramın Parametreleri

Tam kan sayımı (Hemogram) günümüzde en sık kullanılan laboratuvar testlerindendir (95). Tablo 2.2.1. de tam kan sayımı tablosu gösterilmektedir.

Hemogram Parametreleri	Birim
WBC (Beyaz Kan Hücresi)	10^3 hücre / ml
NEU (Nötrofil)	% ve 10^3 hücre/ml
LYM (Lenfosit)	% ve 10^3 hücre/ml
HGB (Hemoglobin)	g / dl
HCT (Hematokrit)	% / hacim
MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi)	fl
RDW (Kırmızı Hücre Dağılım Aralığı)	%
PLT (Trombosit Sayısı)	10^3 hücre / ml
MPV (Ortalama Trombosit Hacmi)	fl
PDW (Trombosit Dağılım Aralığı)	fl

Tablo 2.2.1. Tam Kan Sayımı Tablosu

Lökositler

Lökositler çok çekirdeği olan granülositler ve tek çekirdeği olan agranülositler olmak üzere üzere iki gruba ayrılırlar. Granülositler; nötrofiller, eozonofiller ve bazofiller olmak üzere üçe ayrılır. Agranülositler; lenfositler ve monositler olmak üzere ikiye ayrılır (96).

Nötrofiller

Erişkinlerde en fazla görülen lökositler nötrofillerdir. Nötrofillerin temel fonksiyonu özellikle bakteriler ve diğer mikroorganizmaların fagositozudur (97). Kemik iliğinde oluştuktan sonra kan dolaşımına geçerler, 12 saat sonrada dokulara göç ederler. Ömürleri birkaç gündür. Stoplazmasında iki tip granül vardır. Birincil granüllerde miyeloperoksidaz, lizozim gibi bakterileri eriten elastaz gibi proteinleri ayrıştıran katepsin gibi hidrolitik enzimler defeksin gibi proteinler; ikincil granüllerde kollejenaz, lizozim gibi enzimler, laktoferin gibi demiri bağlayan proteinler bulunur. Nötrofiller yabancı cismi yutarak parçalarlar burada lizozomal enzimler ve hücre solunumu sırasında hipoklorit iyonlar rol oynar. Bunlar vücudun ilk savunma hattını oluştururlar. Birkaç fagositozdan sonra ölürler. Çok sayıda madde salgılayarak inflamasyonun gelişmesinde rol oynarlar (98).

Lenfositler

Lenfositler nötrofillerden sonra dolaşımda en çok bulunan agranulosit lökosit tipidir. Çocukluk çağında ve viral enfeksiyon varlığında sayıları fazla bulunur (99). İmmün sistemin temel hücre gruplarından olan lenfositler periferik kanda lökositlerin %20-30 kadarını oluştururlar. Periferik dolaşımda var olan lenfosit alt gruplarını kabaca T, B ve NK hücreler olarak gruplandırabiliriz. Kanda dolaşan lenfositlerin ortalama %80 i T lenfositler, %10'u B lenfositler ve %10'u NK hücrelerden oluşmaktadır. B lenfositler kemik iliğinde olgunlaşırken T lenfositler timusta olgunlaşır. Olgun lenfositler antijen ile karşılaştıklarında periferik dolaşıma geçer, lenfoid dokulara göç eder, olası bir mikrobiyal aktivasyon sonrası proliferasyon olarak efektör hücrelere ve bellek hücrelerine dönüşür. B lenfositlerin efektör hücresi

plazma hücresi iken T lenfositlerin efektör hücreleri $CD4^+$ ve $CD8^+$ hücrelerdir (100).

Lenfositlerin görevleri tiplerine göre değişmektedir. İmmun yanıtta tüm alt tipler kolektif olarak çalışmaktadır. B lenfositler humoral immün yanıtta etkili olurken, T lenfositler ise daha çok hücrel bağışıklıkta etkilidir (101).

NLR (Nötrofil/Lenfosit Oranı) ve PLR (Platelet/Lenfosit Oranı)

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR); yine tam kan sayımlarından kolaylıkla elde edilen düşük maliyetli ve invazif olmayan birer inflamasyon belirteçidir.

Enflamatuar hastalıkların prognozunu tahmin etmek için PLR, NLR gibi çeşitli inflamasyon bazlı skorlama sistemleri önerilmiştir. Nötrofili, inflamasyon sırasında gelişir ve araşidonik asit metabolitlerinin salınması ve trombosit aktivasyonu ile tetiklenir ve göreceli lenfopeniye neden olur. Bu nedenle NLR, altta yatan enflamatuar süreçleri doğru bir şekilde yansıtır. Aynı şekilde son yıllarda, çeşitli hastalıkların tanı ve prognozunda PLR'nin etkinliğini de değerlendiren çalışmaların sayısı gittikçe artmıştır. PLR inflamasyonu gösteren yeni bir biyomarkerdir. PLR, periferik arteriyel hastalıklarda kötü prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca, PLR'nin birçok malignitede prognostik faktör olduğu düşünülmektedir (102). DPP-4 inhibitörleri kullanan T2DM hastalarında yapılan bir çalışmada HbA1c düşüşüyle birlikte istatistiksel olarak anlamlı NLR ve PLR düşüşü saptanmıştır (103).

Beyaz küreler ve alt tipleri koroner arter hastalığında prognostik inflamatuvar belirteç olarak çalışılmıştır. Nötrofillerin anstabil angina ve MI'da aktive olduğu gösterilmiştir. Yüksek nötrofil sayısı metastatik melanomlarda ve renal hücreli karsinomlarda mortalite göstergesidir. Lenfositler tümöre karşı immün yanıtta kritik role sahiptir. Düşük lenfosit sayısı pankreas kanserlerinde mortalite göstergesidir. Lenfositlerin alt grubu olan $CD4^+$ T lenfositler sitokinler salgılayarak $CD8^+$ T lenfosit profilerasyonunu sağlar. $CD8^+$ T lenfositler ise sitotoksik aktivite ve apoptozisi indükleyerek tümöre karşı immün yanıt

oluştururlar. NLR ile bu iki beyaz küre alt tipinin prognostik özelliğini tek bir değerle toplamak mümkündür (104).

Trombositler ve lenfositler bağışıklık sürveyansı ile ilgili önemli kan parametreleridir ve bunları tek parametrede birleştiren PLR sitokine bağımlı bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynar. PLR'nin çeşitli durumlarda sistemik inflamasyonun hassas bir belirteci olduğu öne sürülmüştür (105). Son zamanlarda literatürde dikkat çekmeye başlayan PLR değeri bazı çalışmalarda kanser vakalarında metastaz ve buna bağlı inflamatuvar cevabı görmek için kullanılmıştır (106).

Trombositler

Kökene megakaryositler olup megakaryositler kemik iliğinde bulunurken veya kana geçtikten sonra kapillerden geçemeyip parçalanarak trombositleri meydana getirirler. Sitoplazmalarında aktin ve miyozin molekülleri, trombostenin, endoplazmik retikulum, golgi aperiinin kalıntıları, mitokondri, büyüme faktörü, prostaglandinlerin sentezlenmesini sağlayan enzim sistemleri ve kan pıhtılaşmasında önemli görev alan fibrin stabilize edici faktör bulunmaktadır. Trombositler disk şeklindedirler ve çekirdekleri yoktur. Platelet olarak da adlandırılan trombositler kanamanın durdurulmasında rol alırlar. Damarların endotelinde olan yırtıklara yapışıp trombosit tıkaçları oluştururlar (107). Hemostaz ve trombozdaki önemli rollerine ilaveten, son çalışmalar trombositlerin inflamatuvar süreçte, mikrobiyal konakçı savunmasına, yara iyileşmesine, anjiyogenezise ve yeniden modellemeye katkıda bulunduğunu göstermektedir. İnflamasyona eşlik eden oksidatif stres trombositleri de aktifleştirebilir. Sonuçta, trombositlerdeki şekil ve sayısal değişiklikler PDW ve MPV'de de değişikliklere yol açacaktır. Trombositlerin diğer hücreleri etkileme yeteneği ve kronik inflamatuvar yanıtla bağlı morfolojik değişiklikleri birçok hastalığın patofizyolojisinde de rol oynayabileceği anlamına gelebilir (108).

MPV (Ortalama Trombosit Hacmi)

MPV, trombosit hacmi dağılım eğrisinin logaritmik dönüşümünden hesaplanıp geometrik bir ortalama ile elde edilir (109). Normal değeri 4,5-8,5 fl (ortalama 6,5 fl) (fl:femtolitre)'dir (110). Trombosit hacmi, megakaryositten ayrılma safhasında iken belirlenir. İnterlökin-3, İnterlökin-6, İnterlökin-11 gibi sitokinler, GM-CSF, eritropoetin ve trombopoetin aracılığıyla megakaryositler etkilenir ve daha reaktif, geniş trombositlerin üretimine yol açarlar. Trombositler birçok immün ve inflamatuvar olayda rol almaktadır. Astım, atopik egzema gibi alerjik hastalıkların patogeneğinde aktive trombositlerin yeri olduğu gösterilmiştir (111). Trombositler aktive olduklarında çeşitli inflamatuvar moleküller salgılayarak immün yanıt ve inflamasyona katkıda bulunurlar (112).

MPV; tam kan sayımlarından elde edilen, trombosit fonksiyonu ve trombosit aktivasyonu gösteren; maliyeti düşük ve invazif olmayan bir belirteçdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, MPV'nin inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğine dair sonuçlar bildirilmiştir. Literatürde kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları ve serebrovasküler olaylar, otoimmün hastalıklar ve viral hepatit enfeksiyonlarında MPV seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. MPV düzeylerinin yüksekliği de hastalığın inflamatuvar sürecindeki pro-inflamatuvar sitokinlerin artışına sekonder trombositlerin kemik iliğinden kana salınımına dayandırılmıştır (109). Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ile MPV arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada ise MPV değeri hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken; yine MPV aktif grupta inaktif gruba göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (113). Ortalama trombosit hacmi aplastik anemi ve lösemi gibi trombosit üretiminin bozulduğu durumlarda, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimi gibi durumlarda, aplastik anemide, kistik fibroziste, kronik böbrek yetmezliğinde ve üremik kanama diatezinde azalır (114).

PDW (Trombosit Dağılım Aralığı)

Trombosit aktivasyon belirteçlerinden biri olan PDW'nin normal aralığı 9,0-14,0 fl olarak belirlenmiştir (114). PDW de MPV gibi, yaygın kullanımları nedeniyle klinik durumların araştırılmasında kullanılan geçerli ve önemli bir parametrelerdir. Bu parametrelerle ölçülen trombosit boyutları; agregasyon, tromboksan A2 veya β -tromboglobulin salınımı ve glikoprotein 1b ve IIb/IIIa reseptörlerinin ekspresyonu ile ilişkili trombosit aktivasyonu ile ilişkilidir (115). Romatoidartritli hastalarda PDW'nin negatif akut faz reaktanı olduğu ve dolayısıyla düşük olduğu gösterilmiştir (116). 2019 yılında yapılan başka bir çalışmada da fibromyalji hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük PDW değerleri bulunmuştur (117). Nazal septum deviasyonu, obstruktif bir patoloji olmakla birlikte inflamasyonla ilişkili olabilen bir durumdur. Nazal obstrüksiyona yol açan nazal septum deviasyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna göre PDW değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (118).

2.3. YAŞLILIK VE KIRILGANLIK

2.3.1. Yaşlılık Tanımı ve Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre yaşlılık “çevresel faktörlere uyum sağlama yetisinin giderek azalmasıdır. Yaşlanma, bugün önlenmesi mümkün olmayan kronolojik, sosyolojik, biyolojik ve psikolojik boyutlu bir gerilemedir. Bu hayat boyu devam eden bir süreçtir (119).

Ülkemizde yaşlı nüfus giderek artış göstermektedir (120). Türkiye, geçirdiği demografik sürece bağlı olarak nüfusunun hem niteliksel hem de niceliksel özellikleri sürekli bir değişim içerisinde. 1935 yılında ülkede 65 yaş ve üzeri nüfusun payı %3.9, iken 1965 yılında %4 olmuştur. Bu 30 yıllık süre içerisinde yaşlı nüfusun payı yok denecek kadar bir artış göstermiştir. Bu oran 1980 yılında %4.7, 2000 yılında %5.7 ve 2020 yılında %9.5 olarak tespit edilmiştir (121).

2.3.2. Kırılğanlık

Kırılğanlık “yaşla birlikte bünyedeki fizyolojik rezervlerdeki azalma sonucunda gelişen güçsüzlük, fiziksel engellilik, fonksiyonel gerileme, günlük yaşam aktivitelerinde yetersizlik ve bağımlılığın artması ile karakterize klinik bir durum” olarak tanımlanmaktadır (122).

Yaşa bağlı fizyolojik rezervlerde, nöromusküler, metabolik ve immün sistemde fonksiyon kaybına bağlı dış streslere artmış hassasiyeti olan, mobilite ve gücü azalan ve beslenme bozukluğu olan kişiler kırılğan yaşlı olarak tarif edilmektedir (3). Kırılğan yaşlılarda düşme, engellilik, hastaneye yatış ve erken ölüm risklerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (123). Başlıca semptomları kilo kaybı, düşkünlük, halsizlik ve hareketsizlik iken, başlıca bulguları ise; sarkopeni, osteopeni, beslenme kusuru, denge ve yürüme bozukluğu ile yavaş yürümektir (124).

Kırılğanlık, dinamik homeostaz kaybına, fizyolojik rezervin azalmasına, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olan çok sistemli bozuklukla karakterizedir. Kronik inflamasyon ile kas-iskelet ve endokrin sistemde oluşan değişiklikler kırılğanlığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Kronik inflamasyonun, doğrudan ve dolaylı olarak kırılğanlık patofizyolojindeki temel bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir (125). İlerleyen yaşla birlikte insan vücudundaki fizyolojik rezervler azalmaya başlar, normal şartlarda bu değişiklikler organizma tarafından dengelenirken kırılğanlıkta hem rezervlerdeki azalma hızlanmıştır hem de bu değişiklikleri dengeleyecek sistemler uygun şekilde çalışmamaktadır. Bu değişikliklerin de kırılğanlık patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Beyin, endokrin sistem, immün sistem, kas iskelet sistemi kırılğanlık gelişiminde en çok çalışılan sistemlerdir (126).

Kırılğanlık multifaktöriyel bir durumdur ve yaştan bağımsızdır. Bu nedenle, kırılğanlık düzeyi tespitinde sadece yaş değil daha objektif ölçekleri kullanmak

gerekmektedir. Günümüzde, kırılganlığı ölçmeye yönelik altın standart bir test bulunmamaktadır. En yaygın kullanılan testler genellikle fiziksel kırılganlık ölçmeye yöneliktir ve kognitif kırılganlık bu testlerde daha az yer bulmaktadır.

Genel olarak kırılganlıkla ilişkili faktörler ve kullanılan parametreler şu şekildedir

Beslenme durumu:

- Kilo
- İştah
- Vücut kitle indeksi

Fiziksel aktivite düzeyi

- Fiziksel aktivite düzeyi
- Grup olarak yapılan aktiviteler

Mobilite:

- Desteksiz yürüme
- Yürüme hızı

Kuvvet:

- >5 kg ağırlık kaldırma
- Kol veya bacaklarda güçsüzlük
- Merdiven çıkma
- El dinamometresi ile kavrama gücü
- Baldır çevresi

Kognitif fonksiyonu:

- Hafıza kaybı
- Demans

Duygudurum:

- Depresyon
- Kaygı
- Sinirlilik
- Mutsuzluk

Sosyal ilişkiler, sosyal destek:

-İhtiyaç halinde yardım edecek birilenin olması (127).

Kırılgnalık tedavisinde:

- 1-) Egzersiz: Denge, dayanıklılık ve esneklik egzersizleri önerilmektedir.
- 2-) Yeterli protein alımı: 1,2-1,5 g/kg/gün protein alımı sağlanmalıdır. Öğünlere eşit şekilde dağıtılması önerilmektedir.
- 3-) D vitamini: Serum 25(OH) D vitamini düzeyi düşük olan bireylerde 1000 IU/gün D vitamini desteği önerilmektedir. Kırılgn bireylerde serum 25(OH) D vitamini düzeyi için 70 nmol olması hedeflenmelidir.
- 4-) Medikal tedaviler: Anemi, depresyon tedavi edilmelidir. Bununla birlikte çoklu ilaç kullanımı azaltılmalıdır. Kırılgnlığın tedavisinde testosteron, östrojen, büyüme hormonu, anabolik bir steroid olan dehidroepiandrosteron (DHEA), myostatin antagonistleri ve ghrelin sekretagolarının uzun süreli iyileşmede olumlu etkisi gözlenmemiştir ve kullanımı önerilmemektedir. Oral alımın yetersiz olduğu durumlarda ise Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN) tarafından kırılgn yaşlı bireylerde sağlık durumunun iyileştirilmesi için enteral besin desteklerinin kullanılması önerilmektedir (8).

2.3.3.Kırılgnalık İndeksleri

Tilburg Kırılgnalık Ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Arslan ve arkadaşları (2018) tarafından yapılmıştır (128). TKÖ 0-15 arası puanlanan ve 5 veya üzeri kırılgnlık olarak kabul edilen bir ölçektir. Frail Kırılgnlık Ölçeği Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Hymabaccus Muradi (2017) tarafından yapılmıştır. FKÖ 0-5 arası

puanlanmaktadır. Ölçek toplam puanına göre (0):normal, (1-2): hafif kırılğan, (3-5): kırılğan olarak kabul edilmektedir (129). Tablo 2.3.4.'te Tilburg kırılğanlık ölçeği, Tablo 2.3.5.'te Frail kırılğanlık ölçeği gösterilmiştir.

Fiziksel Alan	Evet	Hayır	Bazen
1- Kendinizi fiziksel olarak sağlıklı hissediyor musunuz?			
2- Son dönemde istem dışı olarak çok fazla kilo kaybettiniz mi?			
3- Günlük hayatınızda yürümekte zorlanma nedeniyle sorun yaşıyor musunuz?			
4- Günlük hayatınızda dengenizi sağlamakta zorlanma nedeniyle sorun yaşıyor musunuz?			
5- Günlük hayatınızda işitme azlığı nedeniyle sorun yaşıyor musunuz?			
6- Günlük hayatınızda görme azlığı nedeniyle sorun yaşıyor musunuz?			
7- Günlük hayatınızda ellerinizde güçsüzlük nedeniyle sorun yaşıyor musunuz?			
8- Günlük hayatınızda fiziksel yorgunluk nedeniyle sorun yaşıyor musunuz?			
Psikolojik Alan			
9- Hafızanız ile ilgili sorunlarınız var mı?			
10- Geçtiğimiz ay boyunca kendinizi keyifsiz/moralsiz hissettiniz mi?			
11- Geçtiğimiz ay boyunca kendinizi sinirli/gergin veya endişeli hissettiniz mi?			
12- Sorunlarla iyi bir şekilde başa çıkabiliyor musunuz?			
Sosyal Alan			
13- Yalnız mı yaşıyorsunuz?			
14- Bazen etrafınızda birilerinin olmasını özleyorsunuz?			
15- Diğer insanlardan yeterince destek görüyor musunuz?			

Tablo 2.3.4. Tilburg Kırılğanlık Ölçeği

	1	0
Yorgunluk: "Son 4 haftanın ne kadarında kendinizi yorgun hissettiniz?" 1= Her zaman 2= Çoğu zaman 3= Bazı zamanlarda 4= Çok az zaman 5= Hiçbir zaman (cevap 1 veya 2 ise 1 puan verilir, diğerlerinin hepsine 0 puan verilir)	1 veya 2	3 veya 4 veya 5
Direnç: "Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, 10 basamak merdiveni dinlenmeden çıkmakta zorluk çeker misiniz?"	Evet	Hayır
Dolaşma: "Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, birkaç yüz metreyi yürümekte zorluk çeker misiniz?"	Evet	Hayır
Hastalık: "Bir doktor size hiç şu hastalıklarınızın olduğunu söyledi mi?" (Hipertansiyon, diyabet, kanser (küçük cilt kanseri dışında), kronik akciğer hastalığı, kalp krizi, konjestif kalp yetmezliği, anjina, astım, artrit, inme, böbrek hastalığı) (0-4 hastalık= 0 puan, 5-11 hastalık= 1 puan)	5-11 hastalık	0-4 hastalık
Kilo kaybı: "Kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kilosunuz? (şu andaki ağırlık)" "Bir yıl önce ... yılının ... ayında kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kiloydunuz? (bir yıl önceki ağırlık)" Ağırlık değişikliği yüzdesi şu formülle hesaplanır: $((\text{bir yıl önceki ağırlık} - \text{şu andaki ağırlık}) / \text{bir yıl önceki ağırlık}) \times 100$ Ağırlık değişikliği yüzdesi >5 ise (%5 kilo kaybını temsil eder) 1 puan verilir, <5 ise 0 puan verilir	>= %5 kilo kaybı	<%5 kilo kaybı
TOPLAM		

Tablo 2.3.5. Frail Kırılgnlık Ölçeği

2.3.4. Kırılgnlık ve İnflamasyon İlişkisi

Kırılgnlık sendromu, dinamik homeostaz kaybına, fizyolojik rezervin azalmasına, morbidite ve mortalite için artmış riske yol açan çok sistemli düzensizliklerle karakterizedir. Bu durum genellikle stres faktörlerine uyumsuz yanıt ile kendini gösterir, bu da fonksiyonel düşüşe ve diğer ciddi olumsuz sağlık sonuçlarına doğru kısır bir döngüye yol açar (130). Literatüre göre, kırılgnlık sendromunun patogenezinde, kas-iskelet sistemi ve endokrin sistemindeki kronik inflamasyon ve bağışıklık aktivasyonunu kapsayan önemli çok sistemli patofizyolojik süreç yer alır. Kronik inflamasyon muhtemelen diğer ara patofizyolojik süreçlerle doğrudan ve dolaylı olarak kırılgnlığa katkıda bulunan temel bir mekanizmadır. Potansiyel etiyolojik faktörler arasında ise, genetik/epigenetik ve metabolik faktörler, çevresel ve yaşam tarzı stres faktörleri ve akut ve kronik hastalıklar yer alır (125).

DNA hasarı, telomer işlev kusuru, epigenomik bozulma, mitojenik uyarılar ve oksidatif stress inflamasyonun endojen sebepleridir. Kronik enfeksiyonlar, yaşam tarzı, obezite, gıdalar, sosyal ve kültürel etmenler ve çevresel toksinler ise inflamasyona neden olan eksojen sebeplerdir (131).

Uzun süren inflamasyon, akut süreçlerden farklılaşır. İnflamatuvar yanıtın uzaması immün toleransın ortadan kalkmasına, organ ve dokularda tahribata, hücresel fizyolojinin bozulmasına ve sonuç olarak da çeşitli klinik sonuçlara ve hatta yaşlanmaya yol açmaktadır. Kronik inflamasyon pek çok lökosit alt tipinde yapısal, işlevsel ve sayısal farklılaşmaya neden olmaktadır. Bu değişiklikler arasında nötrofil ve monosit aktivasyonu, CD4 T hücre kusuru, apoptosis, CD8 ve B hücre aktivasyonu yer almaktadır. Yakın zamanda yayınlanan ve 135 kişinin prospektif olarak takip edildiği bir araştırma ilgi çekici sonuçlara ulaşmıştır. Kişilerden alınan kan örneklerinden sitokinler ve flow sitometrik olarak da lenfosit yüzey belirteçleri araştırılmıştır. Lenfosit yüzey belirteçleri ve serum sitokin düzeyleri ile oluşturulan bir skorun, kişinin metabolik yaşını, takvimsel yaşından daha iyi belirlediği ve mortaliteyi diğer her türlü skordan daha iyi öngördüğü anlaşılmıştır (132). Hem yaşlanma hem kırılگانlıkta görülen CRP ve IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin artışı ile oluşan kronik, hafif bir pro-enflamatuvar durum patofizyolojide önemli bir rol oynamaktadır. Bu süreci başlatan faktörlerden biri de bozulmuş otofajidir. Çalışmalar IL-6, CRP ve TNF- α seviyeleri yüksek olan yaşlı yetişkinlerde kas kütle kaybı, kavrama kuvveti ve alt diz ekstansör kuvvetinde düşüş olduğunu göstermiştir (133).

2.3.5. Kırılگانlık ve Diabetes Mellitus İlişkisi

Diyabet kas ve sinir fonksiyonlarında bozulmaya, fizyolojik rezervlerin azalmasına ve hemostazın bozulmasına neden olan metabolik bir hastalıktır (134). Diyabette oluşan bu durum, bireylerde kırılگانlık gelişiminde etkili olmaktadır (135).

Diyabet sebebi ile bireylerde kardiyovasküler problemler, polifarmasi, bilişsel bozukluklar, depresyon, idrar kaçırma, enfeksiyonlar, bası yaraları, düşme, kalıcı ağrı ve yaşam kalitesi kaybı gibi durumların gelişme olasılığı belirgin şekilde artmaktadır. Diyabetle beraber komplikasyonların bulunuyor olması, metabolik kontrolün yeterli sağlanamaması, başka kronik hastalıkların bulunması ve daha önce geçirilen psikiyatrik hastalıkların olması yaşam kalitesinde düşüşe neden olmaktadır (136).

Diyabetli yaşlılarda zamanla hızlı bir şekilde kas kütlesinde ve fonksiyonel kapasitede düşüşe bağlı kas kuvvetinde azalma görülmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda diyabetli hastalarda daha yavaş bir yürüme hızı olduğu görülmüştür.

İnsülin direnci, hiperglisemi, oksidatif stres, inflamatuvar sitokinler, ileri glikozilasyon son ürünleri, mikrovasküler ve makrovasküler hastalık gibi birçok faktör diyabetli bireylerde nörobilişsel azalma riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda diyabetli bireylerin bilişsel işlevlerinde diyabet olmayan bireylere göre 1,2-1,5 kat değişiklik olduğu saptanmıştır. Bilişsel alanda meydana gelen bu değişiklikler nedeniyle yaşlı birey daha kırılgan ve daha savunmasız kalmaktadır (137). İnflamatuvar süreçler, glikotoksisite, lipotoksisite (kas, karaciğer ve pankreas dokusunda aşırı yağ depolanması) ve oksidatif stres gibi patolojik mekanizmalar ile yakından ilişkilidir. Bunlar, diyet bileşenleri, fiziksel hareketsizlik, sigara, alkol tüketimi ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri gibi bir dizi faktörden etkilenebilmektedir. Bu uyaranlar, çeşitli dokulardan pro-inflamatuvar faktörlerin salınımını artırarak insülin direnci, hücre disfonksiyonu ve nihayetinde Tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanan kronik düşük dereceli inflamasyona neden olmaktadır. Bu durum dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin 2-3 misli artışı olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direncinin de oksidatif stresin tetiklediği inflamatuvar mekanizmalar tarafından şiddetlenen bir süreç olduğu bilinmektedir (138). Diyabetik komplikasyonların klinik bulguları ortaya çıkmadan önce oksidatif stres oluşur ve bu durum hastalığın patogenezinde anahtar rol oynar (139).

Kronik inflamasyon da çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla doğrudan ya da dolaylı olarak kırılganlığa katkıda bulunan temel etkenlerdendir (140).



3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BAİBÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 08/06/2021 tarih ve 2021/142 sayılı etik onay alındı. BAİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Haziran 2021- Kasım 2021 tarihleri arasında başvuran 65 yaş üzeri, tip 2 diyabetes diyabet mellitus tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi.

65 yaş altı hastalar, aktif enfeksiyon ya da inflamatuvar hastalığı bulunanlar, son bir ay içinde travma veya cerrahi girişim geçirenler, malignite hastaları, evre 3-4 kalp yetmezliği hastaları, evre 4-5 kronik böbrek yetmezliği hastaları, tip 1 diyabetes mellitus hastaları ve katılmak istemeyenler çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların kırılganlıklarını değerlendirmek için Frail ve Tilburg kırılganlık ölçütleri kullanıldı. Her hastanın özgeçmiş özellikleri (diyabet süresi, kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar) sorgulandı, boy-kilo ölçümleri yapılarak kaydedildi. BMI değerleri kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölümüyle hesaplandı.

Laboratuvarda, hastalarda rutin tetkik sırasında istenilen; HbA1c, glukoz, tam kan sayımı, üre, kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı (GFR), sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, albümin, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), ürik asit, LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol ve CRP değerlerine bakıldı.

Geriatrik T2DM hastalarının Tilburg ve Frail kırılganlık ölçütlerine göre kırılganlıkları gruplandırılarak karşılaştırıldı. Tilburg Kırılganlık Ölçeğine göre 0-5 arası puan alanlar kırılgan değilken, 5-13 arası puan alanlar kırılgan olarak kabul edildi. Frail kırılganlık ölçeğinde 0-2 arası puan alanlar kırılgan değilken; 3-5 arası puan alanlar kırılgan olarak kabul edildi. Tilburg ve Frail kırılganlık ölçekleri Tablo 2.3.4. ve Tablo 2.3.5.de verilmiştir.

Çalışma hastalarının genel özellikleri, hemogramdaki inflamatuvar parametreleri ve diğer laboratuvar değerleri Tilburg ve Frail skorlarına göre ayrı ayrı kırılğan olanlar ve olmayanlar arasında karşılaştırıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS istatistik yazılımı (SPSS 20.0, IBM Co., Chicago, IL, ABD) ile analiz edildi. Gruplar arasında verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler t-testi ile analiz edildi ve ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve ortanca (min.-max.) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenliklerin gruplar arası karşılaştırılması Ki kare testi ile gerçekleştirildi ve n (%) olarak ifade edildi. Parametrik verilerin korelasyonunda Pearson korelasyon analiz testi kullanıldı. Çalışma verilerinin kırılğanlığı ön görmedeki sensitivite ve spesifitesi ROC analiz testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p<0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tilburg Kırılgnlık Ölçeğine Göre Kırılgn Olan ve Kırılgn Olmayan

Hastaların Veri Analizi

Tilburg'a göre hastaların 41'i kırılgnken 23'ü kırılgn değildi. Kırılgnlığın yaşla anlamlı olarak arttığı görüldü ($p=0.001$). Hastaların TKÖ'ye göre diğer demografik özellikleri ve antropometrik ölçümlerinde (cinsiyet, boy, kilo, BMI, ek hastalık sayısı, DM süresi, ilaç sayısı) kırılgn olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (hepsi için $p>0.05$). Tilburga göre kırılgn olan hastaların laboratuvar tetkiklerinde PDW ve PLR değeri anlamlı olarak daha küçüktü ($p=0.03$). Hastaların diğer laboratuvar tetkikleri incelendiğinde TKÖ'ye göre kırılgn olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (hepsi için $p>0.05$). Tablo 4.1.1, Tablo 4.1.2, Tablo 4.1.3 ve Tablo 4.1.4 de TKÖ'ye göre kırılgn olan ve olmayan hastaların verileri gösterilmektedir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Yaş (yıl)	73 (65-87)	68 (65-77)	0.001
Boy (cm)	163 (150-173)	163 (154-182)	0.19
BMI (kg/m2)	31 (16.7-54)	29.4 (24.4-40)	0.33
Ek Hastalık sayısı	3 (1-6)	3 (1-5)	0.61
DM Süresi (yıl)	10 (1-40)	10 (1-32)	0.94
Üre (mg/dL)	43 (13-117)	40 (12-105)	0.61
Kreatinin (mg/dL)	0.97 (0.62-3.02)	0.97 (0.72-5.1)	0.9
Ürik Asit	6 (3.2-12.6)	5.7 (3.7-8.2)	0.47
AST	17 (8-60)	18 (10-31)	0.93
ALT	16 (7-302)	17 (6-31)	0.73
Na	139 (130-143)	140 (133-142)	0.48
Ca	8.9 (7.6-10.1)	9 (8.1-9.6)	0.91
P	3.3 (2.6-4.7)	3.2 (2.5-5)	0.18
Mg	1.6 (1.4-2.2)	1.7 (1.3-2.1)	0.32
Total Kolesterol	166 (103-297)	166 (125-231)	0.86
LDL	95 (21-186)	85 (32-147)	0.25
Trigliserid	136 (64-379)	155 (63-393)	0.30
CRP	6.4 (0.1-138)	2.4 (0.1-146)	0.50
Glukoz	141 (54-399)	140 (91-238)	0.84
GFR	67 (19-92)	72 (10-96)	0.51
HbA1c	7.7 (6.1-15.3)	8.2 (5.8-11.5)	0.77

Tablo 4.1.1. Tilburg Ölçeğine Göre Kırılğan Olan ve Kırılğan Olmayan Grupların Verileri–1

*Soruçlar ortanca (min-max) şeklinde verilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Kilo (kg)	81.3 ± 15.1	81.7 ± 13.1	0.92
İlaç Sayısı	38.4 ± 5.4	39.2 ± 5.4	0.43
K	4.4 ± 0.6	4.6 ± 0.5	0.29
Albumin	4.1 ± 0.5	4.2 ± 0.5	0.43
HDL	45.6 ± 10.3	45.6 ± 11.6	0.99

Tablo 4.1.2. Tilburg Ölçeğine Göre Kırılğan Olan ve Kırılğan Olmayan Grupların Verileri-2

* Sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Wbc	7530 (3870-13800)	7140 (3340-14970)	0.85
Neu	4100 (1920-9760)	4770 (2630-11430)	0.64
Rdw	13.1 (5.6-17.8)	13.3 (12.3-19)	0.50
Plt	229000 (145000-498000)	279000 (60000-591000)	0.07
Pdw	10.2 (9-12.4)	10.6 (9.5-12.3)	0.03
NLR	2.6 (0.9-12.6)	2.5 (1-8.6)	0.23
PLR	134.2 (66.8-597)	173.7 (89.4-454.6)	0.03

Tablo 4.1.3. Tilburg Ölçeğine Göre Kırılğan Olan ve Kırılğan Olmayan Gruplarda Hemogram Parametreleri Verileri-1

*Sonuçlar ortanca (min-max) şeklinde verilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Lym	1950 ± 743	1697 ± 637	0.17
Mcv	85.9 ± 4.1	86.2 ± 5.3	0.8
Mpv	10.3 ± 0.9	10.7 ± 0.7	0.09
Hct	38.4 ± 5.4	39.2 ± 5.4	0.58
Hb	12.5 ± 2.1	12.7 ± 1.8	0.7

Tablo 4.1.4. Tilburg Ölçeğine Göre Kırılğan Olan ve Kırılğan Olmayan Gruplarda Hemogram Parametreleri Verileri-2

* Sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir

Cinsiyet dağılımı açısından Tilburg’a göre kırılman olan ve kırılman olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg’a göre kırılman olan 19 hasta (%46.3) erkek iken; 22 hasta (%53.7) kadındı. Tilburg’a göre kırılman olmayan 15 hasta (%65.2) erkek iken; 8 hasta (%34.8) kadındı. Hastaların cinsiyet dağılımı ile Tilburg’a göre kırılmanlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.14$). Hastaların TKÖ’ye göre kırılman olan ve olmayanlar arasındaki cinsiyet dağılımı aşağıda Tablo 4.1.5. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılman	TKÖ Kırılman Değil	p
Erkek [n (%)]	19 (46.3)	15 (65.2)	0.14
Kadın [n (%)]	22 (53.7)	8 (34.8)	

Tablo 4.1.5. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Cinsiyet Dağılımı

Medeni durum açısından Tilburg’a göre kırılman olan ve kırılman olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg’a göre kırılman olan 27 hasta (%65.9) evli iken; 14 hasta (%34.1) bekardı. Tilburg’a göre kırılman olmayan 22 hasta (%95.7) evli iken; 1 hasta (%4.3) bekardı. Hastaların medeni durumu Tilburg’a göre kırılmanlık açısından değerlendirildiğinde bekar hastalar anlamlı derecede daha kırılmandı ($p=0.007$). Hastaların TKÖ’ye göre kırılman olan ve olmayanlar arasındaki medeni durum dağılımı aşağıda Tablo 4.1.6. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılman	TKÖ Kırılman Değil	p
Evli [n(%)]	27 (65.9)	22 (95.7)	0.007
Bekar [n(%)]	14 (34.1)	1 (4.3)	

Tablo 4.1.6. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Medeni Durum Dağılımı

Eğitim durumu açısından Tilburg’a göre kırılman olan ve kırılman olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg’a göre kırılman olan 37 hasta (%90.2) ilkokul mezunu iken; 4 hasta

(%9.8) ortaokul ve üzeri eğitim durumuna sahipti. Tilburg'a göre kırılğan olmayan 19 hasta (%82.6) ilkokul mezunu iken; 4 hasta (%17.4) ortaokul ve üzeri eğitim durumuna sahipti. Hastaların eğitim durumu ile Tilburg'a göre kırılğanlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.37$). Hastaların TKÖ'ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki eğitim durumu dağılımı aşağıda Tablo 4.1.7. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
İlkokul [n (%)]	37 (90.2)	19 (82.6)	0.37
Ortaokul ve üzeri [n (%)]	4 (9.8)	4 (17.4)	

Tablo 4.1.7. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Eğitim Durumu Dağılımı

Sigara kullanım öyküsü açısından Tilburg'a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg'a göre kırılğan olan 19 hastanın (%46.3) sigara kullanım öyküsü var iken; 22 hasta (%53.7) hiç sigara kullanmamış. Tilburg'a göre kırılğan olmayan 12 hastanın (%52.2) sigara kullanım öyküsü var iken; 11 hasta (%47.8) hiç sigara kullanmamış. Hastaların sigara kullanım öyküsü açısından dağılımı ile Tilburg'a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.65$). Hastaların TKÖ'ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki sigara kullanım öyküsü dağılımı aşağıda Tablo 4.1.16. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Sigara Öyküsü Var [n (%)]	19 (46.3)	12 (52.2)	0.65
Sigara Öyküsü Yok [n (%)]	22 (53.7)	11 (47.8)	

Tablo 4.1.8. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Sigara Kullanım Öyküsü Dağılımı

DM dışı ek hastalık (hipertansiyon, evre 1-2 kronik kalp yetmezliği, tiroid hastalığı, evre 1-3 kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı) olup olmaması açısından Tilburg'a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg'a göre kırılğan olan 38

hastanın (%92.7) ek hastalığı var iken; 3 hastanın (%7.3) ek hastalığı yoktu. Tilburg'a göre kırılğan olmayan 21 hastanın (%91.3) ek hastalığı var iken; 2 hastanın (%8.7) ek hastalığı yoktu. Hastaların diyabet dışı ek hastalığı dağılımı ile Tilburg'a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.84$). Hastaların TKÖ'ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki ek hastalık durumu dağılımı aşağıda Tablo 4.1.8. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Ek Hastalık Var [n (%)]	38 (92.7)	21 (91.3)	0.84
Ek Hastalık Yok [n (%)]	3 (7.3)	2 (8.7)	

Tablo 4.1.9. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Ek Hastalık Durumu Dağılımı

Hipertansiyonu olup olmaması açısından Tilburg'a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg'a göre kırılğan olan 34 hastanın (%82.9) hipertansiyon hastalığı var iken; 7 hastanın (%17.1) hipertansiyonu yoktu. Tilburg'a göre kırılğan olmayan 16 hastanın (%69.6) hipertansiyon hastalığı var iken; 7 hastanın (%30.4) hipertansiyonu yoktu. Hastaların hipertansiyon hastalığı dağılımı ile Tilburg'a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.21$). Hastaların TKÖ'ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki hipertansiyon varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.1.9. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Hipertansiyon Var [n (%)]	34 (82.9)	16 (69.6)	0.21
Hipertansiyon Yok [n (%)]	7 (17.1)	7 (30.4)	

Tablo 4.1.9. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Hipertansiyon Varlığı Dağılımı

Evre 1-2 kronik kalp yetmezliği olup olmaması açısından Tilburg'a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg'a göre kırılğan olan 7 hastanın (%17.1)

kronik kalp yetmezliği var iken; 34 hastanın (%82.9) kronik kalp yetmezliği yoktu. Tilburg'a göre kırılğan olmayan 5 hastanın (%21.7) kronik kalp yetmezliği var iken; 18 hastanın (%78.3) kronik kalp yetmezliği yoktu. Hastaların kronik kalp yetmezliği dağılımı ile Tilburg'a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.64$). Hastaların TKÖ'ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki kronik kalp yetmezliği varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.1.10. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Kronik Kalp Yetmezliği Var [n(%)]	7 (17.1)	5 (21.7)	0.64
Kronik Kalp Yetmezliği Yok [(%)]	34 (82.9)	18 (78.3)	

Tablo 4.1.10. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Kronik Kalp Yetmezliği Varlığı Dağılımı

Tiroid hastalığı olup olmaması açısından Tilburg'a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg'a göre kırılğan olan 6 hastanın (%14.6) tiroid hastalığı var iken; 35 hastanın (%85.4) herhangi bir tiroid hastalığı yoktu. Tilburg'a göre kırılğan olmayan 2 hastanın (%8.7) tiroid hastalığı var iken; 21 hastanın (%91.3) herhangi bir tiroid hastalığı yoktu. Hastaların tiroid hastalığı dağılımı ile Tilburg'a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.49$). Hastaların TKÖ'ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki tiroid hastalığı varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.1.11. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Tiroid Hastalığı Var [n (%)]	6 (14.6)	2 (8.7)	0.49
Tiroid Hastalığı Yok [n (%)]	35 (85.4)	21 (91.3)	

Tablo 4.1.11. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Tiroid Hastalığı Varlığı Dağılımı

Evre 1-3 kronik böbrek hastalığı (KBH) olup olmaması açısından Tilburg’a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg’a göre kırılğan olan 6 hastanın (%14.6) KBH’sı var iken; 35 hastanın (%85.4) KBH’sı yoktu. Tilburg’a göre kırılğan olmayan 5 hastanın (%21.7) KBH’sı var iken; 18 hastanın (%78.3) KBH’sı yoktu. Hastaların KBH dağılımı ile Tilburg’a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.47$). Hastaların TKÖ’ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki KBH varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.1.12. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Kronik Böbrek Hastalığı Var [n (%)]	6 (14.6)	5 (21.7)	0.47
Kronik Böbrek Hastalığı Yok [n (%)]	35 (85.4)	18 (78.3)	

Tablo 4.1.12. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Kronik Böbrek Hastalığı Varlığı Dağılımı

Kronik akciğer hastalığı olup olmaması açısından Tilburg’a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg’a göre kırılğan olan 12 hastanın (%29.3) kronik akciğer hastalığı var iken; 29 hastanın (%70.7) kronik akciğer hastalığı yoktu. Tilburg’a göre kırılğan olmayan 3 hastanın (%13) kronik akciğer hastalığı var iken; 20 hastanın (%87) kronik akciğer hastalığı yoktu. Hastaların kronik akciğer hastalığı dağılımı ile Tilburg’a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.14$). Hastaların TKÖ’ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki kronik akciğer hastalığı varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.1.13. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Kronik Akciğer Hastalığı Var [n (%)]	12 (29.3)	3 (13)	0.14
Kronik Akciğer Hastalığı Yok [n (%)]	29 (70.7)	20 (87)	

Tablo 4.1.13. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Kronik Akciğer Hastalığı Varlığı Dağılımı

DM tedavisi kullanımı açısından Tilburg’a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg’a göre kırılğan olan 26 hasta (%63.4) sadece oad kullanıyor iken; 8 hasta (%19.5) sadece insülin, 7 hasta (%17.1) oad + insülin kullanıyordu. Tilburg’a göre kırılğan olmayan 16 hasta (%69.6) sadece oad kullanıyor iken; 4 hasta (%17.4) sadece insülin, 3 hasta (%13) oad + insülin kullanıyordu. Hastaların diyabet tedavisi kullanım dağılımı ile Tilburg’a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.87$). Hastaların TKÖ’ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki T2DM tedavisi kullanma dağılımı aşağıda Tablo 4.1.15. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
OAD [n (%)]	26 (63.4)	16 (69.6)	0.87
İnsülin [n (%)]	8 (19.5)	4 (17.4)	
OAD + İnsülin [n (%)]	7 (17.1)	3 (13)	

Tablo 4.1.15. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki T2DM Tedavisi Kullanma Dağılımı

Diyabet komplikasyonu (mikrovasküler; retinopati, nöropati, nefropati ve makrovasküler; KAH, PAH, SVO) olup olmaması açısından Tilburg’a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg’a göre kırılğan olan 26 hastada (%63.4) diyabet komplikasyonu var iken; 15 hastada (%36.6) diyabet komplikasyonu yoktu. Tilburg’a göre kırılğan olmayan 13 hastada (%56.5) diyabet komplikasyonu var iken; 10 hastada (%43.5) diyabet komplikasyonu yoktu. Hastalarda diyabet komplikasyonu olup olmaması açısından dağılımı ile Tilburg’a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.58$). Hastaların TKÖ’ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki diyabet komplikasyonu varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.1.17. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Diyabet Komplikasyonu Var [n (%)]	26 (63.4)	13 (56.5)	0.58
Diyabet Komplikasyonu Yok [n (%)]	15 (36.6)	10 (43.5)	

Tablo 4.1.17. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Diyabet Komplikasyonu Varlığı Dağılımı

Retinopati olup olmaması açısından Tilburg’a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg’a göre kırılğan olan 2 hastada (%4.9) retinopati var iken; 39 hastada (%95.1) retinopati yoktu. Tilburg’a göre kırılğan olmayan 1 hastada (%4.3) retinopati var iken; 22 hastada (%95.7) retinopati yoktu. Hastalarda retinopati olup olmaması açısından dağılımı ile Tilburg’a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.92$). Hastaların TKÖ’ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki retinopati varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.1.18. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Retinopati Var [n (%)]	2 (4.9)	1 (4.3)	0.92
Retinopati Yok [n (%)]	39 (95.1)	22 (95.7)	

Tablo 4.1.18. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Retinopati Varlığı Dağılımı

Nöropati olup olmaması açısından Tilburg’a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg’a göre kırılğan olan 15 hastada (%36.6) nöropati var iken; 26 hastada (%63.4) nöropati yoktu. Tilburg’a göre kırılğan olmayan 3 hastada (%13) nöropati var iken; 20 hastada (%87) nöropati yoktu. Hastalarda nöropati olup olmaması açısından dağılımı ile Tilburg’a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında nöropatisi olanlar istatistiksel olarak daha kırılğandı ($p=0.04$). Hastaların TKÖ’ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki nöropati varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.1.19. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Nöropati Var [n (%)]	15 (36.6)	3 (13)	0.04
Nöropati Yok [n (%)]	26 (63.4)	20 (87)	

Tablo 4.1.19. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Nöropati Varlığı Dağılımı

Nefropati olup olmaması açısından Tilburg’a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg’a göre kırılğan olan 6 hastada (%14.6) nefropati var iken; 35 hastada (%85.4) nefropati yoktu. Tilburg’a göre kırılğan olmayan 3 hastada (%13) nefropati var iken; 20 hastada (%87) nefropati yoktu. Hastalarda nefropati olup olmaması açısından dağılımı ile Tilburg’a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.86$). Hastaların TKÖ’ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki nefropati varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.1.20. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Nefropati Var [n (%)]	6 (14.6)	3 (13)	0.86
Nefropati Yok [n (%)]	35 (85.4)	20 (87)	

Tablo 4.1.20. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Nefropati Varlığı Dağılımı

KAH olup olmaması açısından Tilburg’a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg’a göre kırılğan olan 18 hastada (%43.9) KAH var iken; 23 hastada (%56.1) KAH yoktu. Tilburg’a göre kırılğan olmayan 10 hastada (%43.5) KAH var iken; 13 hastada (%56.5) KAH yoktu. Hastalarda KAH olup olmaması açısından dağılımı ile Tilburg’a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.97$). Hastaların TKÖ’ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki koroner arter hastalığı varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.1.21. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Koroner Arter Hastalığı Var [n (%)]	18 (43.9)	10 (43.5)	0.97
Koroner Arter Hastalığı Yok [n (%)]	23 (56.1)	13 (56.5)	

Tablo 4.1.21. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Koroner Arter Hastalığı Varlığı Dağılımı

PAH olup olmaması açısından Tilburg’a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg’a göre kırılğan olan 2 hastada (%4.9) PAH var iken; 39 hastada (%95.1) PAH yoktu. Tilburg’a göre kırılğan olmayan 0 hastada (%0) PAH var iken; 23 hastada (%100) PAH yoktu. Hastalarda PAH olup olmaması açısından dağılımı ile Tilburg’a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.28$). Hastaların TKÖ’ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki perifer arter hastalığı varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.1.22. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Periferik Arter Hastalığı Var [n (%)]	2 (4.9)	0 (0)	0.28
Periferik Arter Hastalığı Yok [n (%)]	39 (95.1)	23 (100)	

Tablo 4.1.22. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Perifer Arter Hastalığı Varlığı Dağılımı

SVO olup olmaması açısından Tilburg’a göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Tilburg’a göre kırılğan olan 1 hastada (%2.4) SVO (sekelsiz iskemik SVO) var iken; 40 hastada (%97.6) SVO yoktu. Tilburg’a göre kırılğan olmayan 0 hastada (%0) SVO var iken; 23 hastada (%100) SVO yoktu. Hastalarda SVO olup olmaması açısından dağılımı ile Tilburg’a göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.45$). Hastaların TKÖ’ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki serebrovasküler olay varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.1.23. ile gösterilmiştir.

	TKÖ Kırılğan	TKÖ Kırılğan Değil	p
Serebrovasküler Olay Var [n (%)]	1 (2.4)	0 (0)	0.45
Serebrovasküler Olay Yok [n (%)]	40 (97.6)	23 (100)	

Tablo 4.1.23. Tilburg Ölçeğine Göre Gruplardaki Serebrovasküler Olay Varlığı Dağılımı

4.2. Tilburg Kırılğanlık Ölçeğine Göre Parametrik ve Nonparametrik Verilerin

Korelasyon Analizi

Tilburg Skoru; yaş ($r=0.419$, $p=0.001$), BMI ($r=0.258$, $p=0.04$) ve Frail Skoru ($r=0.590$, $p<0.001$) ile pozitif korelasyon gösteriyordu. CRP; PDW ($r=0.281$, $p=0.02$) değeri ile pozitif korelasyon gösterirken; GFR ($r=-0.271$, $p=0.03$) ve albumin ($r=-0.368$, $p=0.003$) değerleri ile negatif korelasyon gösteriyordu. GFR; albümin ($r=0.403$, $p=0.001$) değeri ile pozitif korelasyon gösterirken; yaş ($r=-0.374$, $p=0.002$) ve CRP ($r=-0.271$, $p=0.03$) ile negatif korelasyon gösteriyordu. Tablo 4.2.1. de TKÖ'ye göre verilerin korelasyon analizi gösterilmektedir.

	PDW	PLR	YAŞ	BMI	Tilburg Skoru	Frail Skoru	GFR	HbA1C	Albumin	CRP
PDW	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	r=0.281 p=0.02
PLR	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
YAŞ	Ø	Ø	Ø	Ø	r=0.419 p=0.001	Ø	r=-0.374 p=0.002	Ø	Ø	Ø
BMI	Ø	Ø	Ø	Ø	r=0.258 p=0.04	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Tilburg Skoru	Ø	Ø	r=0.419 p=0.001	r=0.258 p=0.04	Ø	r=0.590 p<0.001	Ø	Ø	Ø	Ø
Frail Skoru	Ø	Ø	Ø	Ø	r=0.590 p<0.001	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
GFR	Ø	Ø	r=-0.374 p=0.002	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	r=0.403 p=0.001	r=-0.271 p=0.03
HbA1C	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Albumin	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	r=0.403 p=0.001	Ø	Ø	r=-0.368 p=0.003
CRP	r=0.281 p=0.02	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	r=-0.271 p=0.03	Ø	r=-0.368 p=0.003	Ø

Tablo 4.2.1. Tilburg Ölçeğine Göre Verilerin Korelasyon Analizi

* Ø: ilişki yok. Aralarında pozitif korelasyon olan parametreleri gösteren r ve p değerleri koyu renkle ifade edilmiştir.

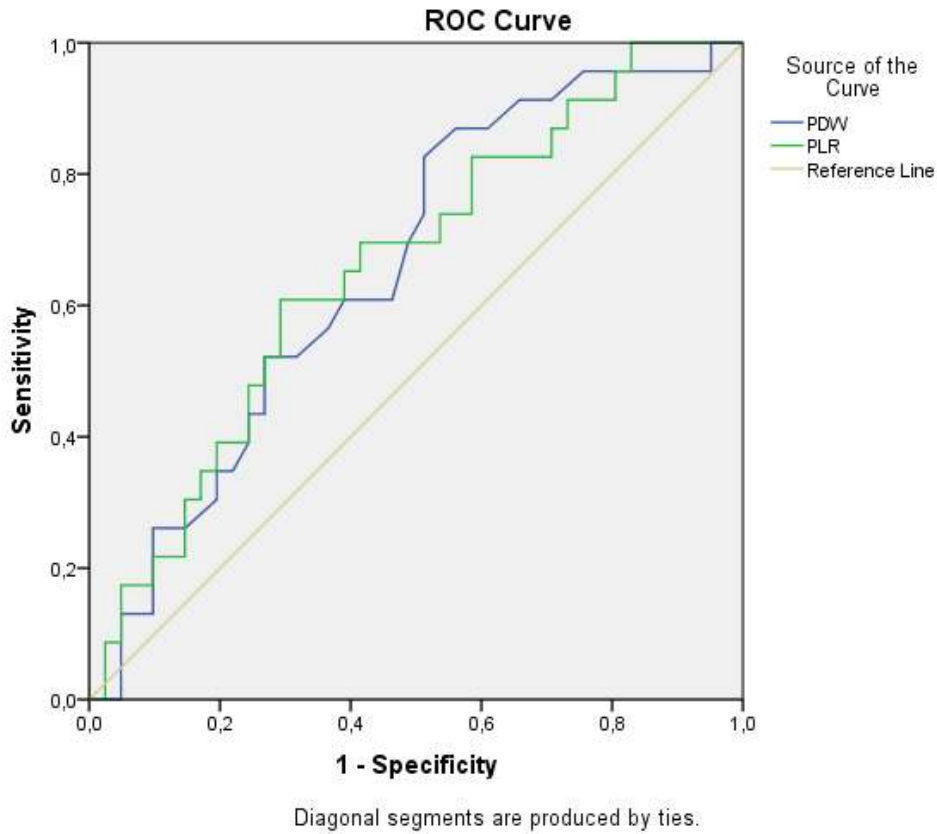
4.3. Tilburg Kırılgnlık Ölçeğine Göre İstatistiksel Olarak Anlamlı Verilerin Roc

Analizi

PDW ve PLR değerleri Tilburg'a göre kırılgnlığı ön görmedeki sensitivite ve spesifiteleri ROC analizi ile değerlendirildi

PDW değerinin TKÖ'ye göre kırılgnlığı göstermesi için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy) 0.658 (%95 G.A.: 0.522-0.794, p=0.03) olarak hesaplandı. PDW için optimum cut-off değeri 11.8 fl olarak belirlendi (%60 sensitivite,

%61 spesifite). PLR değerinin TKÖ'ye göre kırılabilirliği göstermesi için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy) 0.660 (%95 G.A.: 0.522-0.797, $p=0.03$) olarak hesaplandı. PLR için optimum cut-off değeri 145.6 olarak belirlendi (%65 sensitivite, %59 spesifite). Tablo 4.3.1. de PDW ve PLR değerlerinin TKÖ'ye göre ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi gösterilmektedir.



Tablo 4.3.1. PDW ve PLR değerlerinin TKÖ'ye göre ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi
(AUC: Accuracy) 0.660 (%95 G.A.: 0.522-0.797, $p=0.03$)

4.4. Frail Kırılganlık Ölçeğine Göre Kırılgan olan ve Kırılgan olmayan hastaların veri analizi

Frail'e göre hastaların 18'i kırılıganken 46'sı kırılıgandır değildi. Hastaların FKÖ'ye göre demografik özellikleri ve antropometrik ölçümlerinde (yaş, boy, kilo, BMI, ek hastalık sayısı, DM süresi, ilaç sayısı) kırılıgandır olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (hepsi için $p>0.05$). Hastaların laboratuvar tetkikleri incelendiğinde Frail'e göre kırılıgandır olan hastaların PDW değeri anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.007$). Ayrıca Frail'e göre kırılıgandır olan hastalarda MPV değeri de anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.005$). Hastaların diğer laboratuvar tetkikleri incelendiğinde FKÖ'ye göre kırılıgandır olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (hepsi için $p>0.05$). Tablo 4.4.1, Tablo 4.4.2, Tablo 4.4.3 ve Tablo 4.4.4. de FKÖ'ye göre kırılıgandır olan ve olmayan hastaların verileri gösterilmektedir.

	FKÖ Kırılgan	FKÖ Kırılgan Değil	p
Ek Hastalık sayısı	3 (1-6)	3 (1-6)	0.76
DM Süresi (yıl)	12.5 (1-26)	10 (1-40)	0.93
Üre (mg/dL)	43 (13-95)	42 (12-117)	0.86
Kreatinin (mg/dL)	0.92 (0.62-3.02)	1.02 (0.65-5.1)	0.42
Ürik Asit	5.8 (3.3-9.5)	5.7 (3.2-12.6)	0.95
AST	16.5 (8-60)	18 (10-50)	0.73
ALT	17.5 (8-78)	17 (6-302)	0.69
Na	139.5 (135-143)	140 (130-143)	0.92
Ca	8.9 (7.8-9.5)	9 (7.6-10.1)	0.24
P	3.3 (2.7-4.6)	3.3 (2.5-5)	0.15
Mg	1.6 (1.4-2.2)	1.6 (1.3-2.2)	0.17
Total Kolesterol	166 (121-227)	166.5 (103-297)	0.53
LDL	104 (21-127)	86 (32-186)	0.32
Trigliserid	117.5 (66-379)	145 (63-393)	0.48
CRP	8 (0.1-138)	3.3 (0.1-146)	0.67
Glukoz	146.5 (81-399)	140 (54-299)	0.74
HbA1C	7.6 (6.6-14.6)	8 (5.8-15.3)	0.63

Tablo 4.4.1. Frail Ölçeğine Göre Kırılgan Olan ve Kırılgan Olmayan Grupların Verileri–1

*Sonn lar ortanca (min-max) Şeklinde verilmiştir.

	FKÖ Kırılğan	FKÖ Kırılğan Değil	p
Yaş (yıl)	73.1 ± 5.5	71.3 ± 4.8	0.22
Boy (cm)	162.5 ± 7.1	162.6 ± 6.8	0.92
Kilo (kg)	83.2 ± 18.1	80.7 ± 12.7	0.53
BMI (kg/m2)	31.5 ± 7.6	30.4 ± 4.5	0.46
İlaç Sayısı	40 ± 5	38.1 ± 5.4	0.19
K	4.4 ± 0.5	4.5 ± 0.5	0.35
Albumin	4 ± 0.4	4 ± 0.5	0.87
GFR	68 ± 19.2	64.1 ± 20.3	0.49
HDL	45.3 ± 7.2	45.7 ± 11.8	0.87

Tablo 4.4.2. Frail Ölçeğine Göre Kırılğan Olan ve Kırılğan Olmayan Grupların Verileri–2

* Sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir

	FKÖ Kırılğan	FKÖ Kırılğan Değil	p
Wbc	7590 (5100-13800)	6830 (3340-14970)	0.05
Neu	4970 (2610-9760)	4005 (1920-11430)	0.06
Rdw	13.1 (5.6-15.4)	13.2 (12.2-19)	0.37
Plt	231000 (163000-498000)	249500 (60000-591000)	0.91
Pdw	10.8 (9.1-17.6)	12.1 (9.5-16.6)	0.007
NLR	2.7 (1.1-7.3)	2.4 (0.9-12.6)	0.73
PLR	137.8 (77.4-221.2)	147.6 (66.8-597)	0.38

Tablo 4.4.3. Frail Ölçeğine Göre Kırılğan Olan ve Kırılğan Olmayan Gruplarda Hemogram Parametreleri Verileri–1

*Sonuçlar ortanca (min-max) şeklinde verilmiştir.

	FKÖ Kırılğan	FKÖ Kırılğan Değil	p
Lym	2076 ± 724	1775 ± 697	0.12
Mcv	86.1 ± 3.9	85.9 ± 4.8	0.92
Mpv	10 ± 0.8	10.6 ± 0.7	0.005
Hct	40 ± 5	38.1 ± 5.4	0.19
Hb	13.2 ± 1.8	12.4 ± 2	0.12

Tablo 4.4.4. Frail Ölçeğine Göre Kırılğan Olan ve Kırılğan Olmayan Gruplarda Hemogram Parametreleri Verileri-2

* Sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir

Cinsiyet dağılımı açısından Frail’e göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Frail’e göre kırılğan olan 10 hasta (%55.6) erkek iken; 8 hasta (%44.4) kadındı. Frail’e göre kırılğan olmayan 24 hasta (%52.2) erkek iken; 22 hasta (%47.8) kadındı. Hastaların cinsiyet dağılımı ile Frail’e göre kırılğanlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.80). Hastaların FKÖ’ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki cinsiyet dağılımı aşağıda Tablo 4.4.5. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılğan	FKÖ Kırılğan Değil	p
Erkek [n (%)]	10 (55.6)	24 (52.2)	0.80
Kadın [n (%)]	8 (44.4)	22 (47.8)	

Tablo 4.4.5. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Cinsiyet Dağılımı

Medeni durum açısından Frail’e göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Frail’e göre kırılğan olan 12 hasta (%66.7) evli iken; 6 hasta (%33.3) bekardı. Frail’e göre kırılğan olmayan 37 hasta (%80.4) evli iken; 9 hasta (%19.6) bekardı. Hastaların medeni durumu Frail’e göre kırılğanlık açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.24). Hastaların FKÖ’ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki medeni durum dağılımı aşağıda Tablo 4.4.6. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılğan	FKÖ Kırılğan Değil	p
Evli [n (%)]	12 (66.7)	37 (80.4)	0.24
Bekar [n (%)]	6 (33.3)	9 (19.6)	

Tablo 4.4.6. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Medeni Durum Dağılımı

Eğitim durumu açısından Frail'e göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılğan olan 17 hasta (%94.4) ilkokul mezunu iken; 1 hasta (%5.6) ortaokul ve üzeri eğitim durumuna sahipti. Frail'e göre kırılğan olmayan 39 hasta (%84.8) ilkokul mezunu iken; 7 hasta (%15.2) ortaokul ve üzeri eğitim durumuna sahipti. Hastaların eğitim durumu ile Frail'e göre kırılğanlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.29$). Hastaların FKÖ'ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki eğitim durumu dağılımı aşağıda Tablo 4.4.7. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılğan	FKÖ Kırılğan Değil	p
İlkokul [n (%)]	17 (94.4)	39 (84.8)	0.29
Ortaokul ve üzeri [n (%)]	1 (5.6)	7 (15.2)	

Tablo 4.4.7. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Eğitim Durumu Dağılımı

Sigara kullanım öyküsü açısından Frail'e göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılğan olan 10 hastanın (%55.6) sigara kullanım öyküsü var iken; 8 hasta (%44.4) hiç sigara kullanmamış. Frail'e göre kırılğan olmayan 21 hastanın (%45.7) sigara kullanım öyküsü var iken; 25 hasta (%54.3) hiç sigara kullanmamış. Hastaların sigara kullanım öyküsü açısından dağılımı ile Frail'e göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.47$). Hastaların FKÖ'ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki sigara kullanım öyküsü dağılımı aşağıda Tablo 4.4.16. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılgan	FKÖ Kırılgan Değil	p
Sigara İçme Öyküsü Var [n (%)]	10 (55.6)	21 (45.7)	0.47
Sigara İçme Öyküsü Yok [n (%)]	8 (44.4)	25 (54.3)	

Tablo 4.4.8. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Sigara Kullanım Öyküsü Dağılımı

DM dışı ek hastalık (hipertansiyon, evre 1-2 kronik kalp yetmezliği, tiroid hastalığı, Evre 1-3 kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı) olup olmaması açısından Frail'e göre kırılgan olan ve kırılgan olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılgan olan 16 hastanın (%88.9) ek hastalığı var iken; 2 hastanın (%11.1) ek hastalığı yoktu. Frail'e göre kırılgan olmayan 43 hastanın (%93.5) ek hastalığı var iken; 3 hastanın (%6.5) ek hastalığı yoktu. Hastaların diyabet dışı ek hastalığı dağılımı ile Frail'e göre kırılganlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.53$). Hastaların FKÖ'ye göre kırılgan olan ve olmayanlar arasındaki ek hastalık durumu dağılımı aşağıda Tablo 4.4.8. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılgan	FKÖ Kırılgan Değil	p
Ek Hastalık Var [n (%)]	16 (88.9)	43 (93.5)	0.53
Ek Hastalık Yok [n (%)]	2 (11.1)	3 (6.5)	

Tablo 4.4.9. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Ek Hastalık Durumu Dağılımı

Hipertansiyonu olup olmaması açısından Frail'e göre kırılgan olan ve kırılgan olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılgan olan 14 hastanın (%77.8) hipertansiyon hastalığı var iken; 7 hastanın (%22.2) hipertansiyonu yoktu. Frail'e göre kırılgan olmayan 36 hastanın (%78.3) hipertansiyon hastalığı var iken; 7 hastanın (%21.7) hipertansiyonu yoktu. Hastaların hipertansiyon hastalığı dağılımı ile Frail'e göre kırılganlığı karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.96$). Hastaların FKÖ'ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki hipertansiyon varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.4.9. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılğan	FKÖ Kırılğan Değil	p
Hipertansiyon Var [n (%)]	14 (77.8)	36 (78.3)	0.96
Hipertansiyon Yok [n (%)]	7 (22.2)	7 (21.7)	

Tablo 4.4.10. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Hipertansiyon Varlığı Dağılımı

Evre 1-2 kronik kalp yetmezliği olup olmaması açısından Frail'e göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılğan olan 3 hastanın (%16.7) kronik kalp yetmezliği var iken; 15 hastanın (%83.3) kronik kalp yetmezliği yoktu. Frail'e göre kırılğan olmayan 9 hastanın (%19.6) kronik kalp yetmezliği var iken; 37 hastanın (%80.4) kronik kalp yetmezliği yoktu. Hastaların kronik kalp yetmezliği dağılımı ile Frail'e göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.78$). Hastaların FKÖ'ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki kronik kalp yetmezliği varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.4.10. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılğan	FKÖ Kırılğan Değil	p
Kronik Kalp Yetmezliği Var [n (%)]	3 (16.7)	9 (19.6)	0.78
Kronik Kalp Yetmezliği Yok [n (%)]	15 (83.3)	37 (80.4)	

Tablo 4.4.11. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Kronik Kalp Yetmezliği Varlığı Dağılımı

Tiroid hastalığı olup olmaması açısından Frail'e göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılğan olan 1 hastanın (%5.6) tiroid hastalığı var iken; 17 hastanın (%94.4) herhangi bir tiroid hastalığı yoktu. Frail'e göre kırılğan olmayan 7 hastanın (%15.2) tiroid hastalığı var iken; 39 hastanın (%84.8) herhangi bir tiroid hastalığı yoktu. Hastaların tiroid hastalığı dağılımı ile Frail'e göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.29$). Hastaların FKÖ'ye göre kırılman olan ve olmayanlar arasındaki tiroid hastalığı varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.4.11. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılman	FKÖ Kırılman Değil	p
Tiroid Hastalığı Var [n (%)]	1 (5.6)	7 (15.2)	0.29
Tiroid Hastalığı Yok [n (%)]	17 (94.4)	39 (84.8)	

Tablo 4.4.12. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Tiroid Hastalığı Varlığı Dağılımı

Evre 1-3 KBH olup olmaması açısından Frail'e göre kırılman olan ve kırılman olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılman olan 2 hastanın (%11.1) KBH'sı var iken; 16 hastanın (%88.9) KBH'sı yoktu. Frail'e göre kırılman olmayan 9 hastanın (%19.6) KBY'si var iken; 37 hastanın (%80.4) KBH'sı yoktu. Hastaların KBH dağılımı ile Frail'e göre kırılmanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.42$). Hastaların FKÖ'ye göre kırılman olan ve olmayanlar arasındaki KBH varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.4.12. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılman	FKÖ Kırılman Değil	p
Kronik Böbrek Hastalığı Var [n (%)]	2 (11.1)	9 (19.6)	0.42
Kronik Böbrek Hastalığı Yok [n (%)]	16 (88.9)	37 (80.4)	

Tablo 4.4.13. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Kronik Böbrek Hastalığı Varlığı Dağılımı

Kronik akciğer hastalığı olup olmaması açısından Frail'e göre kırılman olan ve kırılman olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılman olan 6 hastanın (%33.3) kronik akciğer hastalığı var iken; 29 hastanın (%66.7) kronik akciğer hastalığı yoktu. Frail'e göre kırılman olmayan 9 hastanın (%19.6) kronik akciğer hastalığı var iken; 20 hastanın (%80.4) kronik akciğer hastalığı yoktu. Hastaların kronik akciğer hastalığı dağılımı ile Frail'e göre kırılmanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.24$).

Hastaların FKÖ'ye göre kırılman olan ve olmayanlar arasındaki kronik akciğer hastalığı varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.4.13. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılman	FKÖ Kırılman Değil	p
Kronik Akciğer Hastalığı Var [n (%)]	6 (33.3)	9 (19.6)	0.24
Kronik Akciğer Hastalığı Yok [n (%)]	29 (66.7)	20 (80.4)	

Tablo 4.4.14. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Kronik Akciğer Hastalığı Varlığı Dağılımı

Diyabet tedavisi kullanımı açısından Frail'e göre kırılman olan ve kırılman olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılman olan 13 hasta (%72.2) sadece oad kullanıyor iken; 2 hasta (%11.1) sadece insülin, 3 hasta (%16.7) oad + insülin kullanıyordu. Frail'e göre kırılman olmayan 29 hasta (%63) sadece oad kullanıyor iken; 10 hasta (%21.7) sadece insülin, 7 hasta (%15.2) oad + insülin kullanıyordu. Hastaların diyabet tedavisi kullanım dağılımı ile Frail'e göre kırılmanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.61$). Hastaların FKÖ'ye göre kırılman olan ve olmayanlar arasındaki T2DM tedavisi kullanma dağılımı aşağıda Tablo 4.4.15. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılman	FKÖ Kırılman Değil	p
OAD [n (%)]	13 (72.2)	29 (63)	0.61
İnsülin [n (%)]	2 (11.1)	10 (21.7)	
OAD + İnsülin [n (%)]	3 (16.7)	7 (15.2)	

Tablo 4.4.15. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki T2DM Tedavisi Kullanma Dağılımı

Diyabet komplikasyonu (mikrovasküler; retinopati, nöropati, nefropati ve makrovasküler; KAH, PAH, SVO) olup olmaması açısından Frail'e göre kırılman olan ve kırılman olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılman olan 12 hastada (%66.7) diyabet komplikasyonu var iken; 6 hastada (%33.3) diyabet komplikasyonu yoktu. Frail'e

göre kırılğan olmayan 27 hastada (%58.7) diyabet komplikasyonu var iken; 19 hastada (%41.3) diyabet komplikasyonu yoktu. Hastalarda diyabet komplikasyonu olup olmaması açısından dağılımı ile Frail'e göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.55$). Hastaların FKÖ'ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki diyabet komplikasyonu varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.4.17. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılğan	FKÖ Kırılğan Değil	p
Diyabet Komplikasyonu Var [n (%)]	12 (66.7)	27 (58.7)	0.55
Diyabet Komplikasyonu Yok [n (%)]	6 (33.3)	19 (41.3)	

Tablo 4.4.16. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Diyabet Komplikasyonu Varlığı Dağılımı

Retinopati olup olmaması açısından Frail'e göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılğan olan 0 hastada (%0) retinopati var iken; 18 hastada (%100) retinopati yoktu. Frail'e göre kırılğan olmayan 3 hastada (%6.5) retinopati var iken; 43 hastada (%93.5) retinopati yoktu. Hastalarda retinopati olup olmaması açısından dağılımı ile Frail'e göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.26$). Hastaların FKÖ'ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki retinopati varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.4.18. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılğan	FKÖ Kırılğan Değil	p
Retinopati Var [n (%)]	0 (0)	3 (6.5)	0.26
Retinopati Yok [n (%)]	18 (100)	43 (93.5)	

Tablo 4.4.17. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Retinopati Varlığı Dağılımı

Nöropati olup olmaması açısından Frail'e göre kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılğan olan 7 hastada (%38.9) nöropati var iken; 11 hastada (%61.1) nöropati yoktu. Frail'e göre kırılğan olmayan 11 hastada (%23.9) nöropati

var iken; 35 hastada (%76.1) nöropati yoktu. Hastalarda nöropati olup olmaması açısından dağılımı ile Frail'e göre kırılmanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.23$). Hastaların FKÖ'ye göre kırılman olan ve olmayanlar arasındaki nöropati varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.4.19. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılman	FKÖ Kırılman Değil	p
Nöropati Var [n (%)]	7 (38.9)	11 (23.9)	0.23
Nöropati Yok [n (%)]	11 (61.1)	35 (76.1)	

Tablo 4.4.18. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Nöropati Varlığı Dağılımı

Nefropati olup olmaması açısından Frail'e göre kırılman olan ve kırılman olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılman olan 2 hastada (%11.1) nefropati var iken; 16 hastada (%88.9) nefropati yoktu. Frail'e göre kırılman olmayan 7 hastada (%15.2) nefropati var iken; 39 hastada (%84.8) nefropati yoktu. Hastalarda nefropati olup olmaması açısından dağılımı ile Frail'e göre kırılmanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.67$). Hastaların FKÖ'ye göre kırılman olan ve olmayanlar arasındaki nefropati varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.4.20. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılman	FKÖ Kırılman Değil	p
Nefropati Var [n (%)]	2 (11.1)	7 (15.2)	0.67
Nefropati Yok [n (%)]	16 (88.9)	39 (84.8)	

Tablo 4.4.19. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Nefropati Varlığı Dağılımı

KAH olup olmaması açısından Frail'e göre kırılman olan ve kırılman olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılman olan 8 hastada (%44.4) KAH var iken; 10 hastada (%55.6) KAH yoktu. Frail'e göre kırılman olmayan 20 hastada (%43.5) KAH var iken; 26 hastada (%56.5) KAH yoktu. Hastalarda KAH olup olmaması açısından dağılımı ile Frail'e

göre kırılabilirliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.94$).

Hastaların FKÖ'ye göre kırılabilir olan ve olmayanlar arasındaki KAH varlığı dağılımı aşağıda

Tablo 4.4.21. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılabilir	FKÖ Kırılabilir Değil	p
Koroner Arter Hastalığı Var [n (%)]	8 (44.4)	20 (43.5)	0.94
Koroner Arter Hastalığı Yok [n (%)]	10 (55.6)	26 (56.5)	

Tablo 4.4.20. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Koroner Arter Hastalığı Varlığı Dağılımı

PAH olup olmaması açısından Frail'e göre kırılabilir olan ve kırılabilir olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılabilir olan 1 hastada (%5.6) PAH var iken; 17 hastada (%94.4) PAH yoktu. Frail'e göre kırılabilir olmayan 1 hastada (%2.2) PAH var iken; 45 hastada (%97.8) PAH yoktu. Hastalarda PAH olup olmaması açısından dağılımı ile Frail'e göre kırılabilirliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.48$).

Hastaların FKÖ'ye göre kırılabilir olan ve olmayanlar arasındaki PAH varlığı dağılımı aşağıda

Tablo 4.4.22. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılabilir	FKÖ Kırılabilir Değil	p
Periferik Arter Hastalığı Var [n (%)]	1 (5.6)	1 (2.2)	0.48
Periferik Arter Hastalığı Yok [n (%)]	17 (94.4)	45 (97.8)	

Tablo 4.4.21. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Perifer Arter Hastalığı Varlığı Dağılımı

SVO olup olmaması açısından Frail'e göre kırılabilir olan ve kırılabilir olmayan gruplar incelendiğinde; Frail'e göre kırılabilir olan 1 hastada (%5.6) SVO (sekelsiz iskemik SVO) var iken; 17 hastada (%94.4) SVO yoktu. Frail'e göre kırılabilir olmayan 0 hastada (%0) SVO var iken; 46 hastada (%100) SVO yoktu. Hastalarda SVO olup olmaması açısından dağılımı ile

Frail'e göre kırılğanlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.10$). Hastaların FKÖ'ye göre kırılğan olan ve olmayanlar arasındaki SVO varlığı dağılımı aşağıda Tablo 4.4.23. ile gösterilmiştir.

	FKÖ Kırılğan	FKÖ Kırılğan Değil	p
Serebrovasküler Olay Var [n (%)]	1 (5.6)	0 (0)	0.10
Serebrovasküler Olay Yok [n (%)]	17 (94.4)	46 (100)	

Tablo 4.4.22. Frail Ölçeğine Göre Gruplardaki Serebrovasküler Olay Varlığı Dağılımı

4.5. Frail Kırılğanlık Ölçeğine Göre Parametrik ve Nonparametrik Verilerin

Korelasyon Analizi

Tilburg Skoru; yaş ($r=0.419$, $p=0.001$), BMI ($r=0.258$, $p=0.04$) ve Frail Skoru ($r=0.590$, $p<0.001$) ile pozitif korelasyon gösteriyordu. CRP; PDW ($r=0.281$, $p=0.02$) değeri ile pozitif korelasyon gösterirken; GFR ($r=-0.271$, $p=0.03$) ve albumin ($r=-0.368$, $p=0.003$) değerleri ile negatif korelasyon gösteriyordu. GFR; albümin ($r=0.403$, $p=0.001$) değeri ile pozitif korelasyon gösterirken; yaş ($r=-0.374$, $p=0.002$) ve CRP ($r=-0.271$, $p=0.03$) ile negatif korelasyon gösteriyordu. MPV; PDW ($r=0.902$, $p<0.001$) değeri ile pozitif korelasyon gösterirken; Frail Skoru ($r=-0.254$, $p=0.04$) ile negatif korelasyon gösteriyordu. Tablo 4.5.1. de FKÖ'ye göre verilerin korelasyon analizi gösterilmektedir.

	Yaş	BMI	Tilburg Skoru	Frail Skoru	GFR	HbA1C	Albumin	CRP	MPV	PDW
Yaş	Ø	Ø	r=0.419 p=0.001	Ø	r=-0.374 p=0.002	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
BMI	Ø	Ø	r=0.258 p=0.04	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Tilburg Skoru	r=0.419 p=0.001	r=0.258 p=0.04	Ø	r=0.590 p<0.001	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Frail Skoru	Ø	Ø	r=0.590 p<0.001	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	r=-0.254 p=0.04	Ø
GFR	r=-0.374 p=0.002	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	r=0.403 p=0.001	r=-0.271 p=0.03	Ø	Ø
HbA1C	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Albumin	Ø	Ø	Ø	Ø	r=0.403 p=0.001	Ø	Ø	r=-0.368 p=0.003	Ø	Ø
CRP	Ø	Ø	Ø	Ø	r=-0.271 p=0.03	Ø	r=-0.368 p=0.003	Ø	Ø	r=0.281 p=0.02
MPV	Ø	Ø	Ø	r=-0.254 p=0.04	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	r=0.902 p<0.001
PDW	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	r=0.281 p=0.02	r=0.902 p<0.001	Ø

Tablo 4.5.1. Frail Ölçeğine Göre Verilerin Korelasyon Analizi

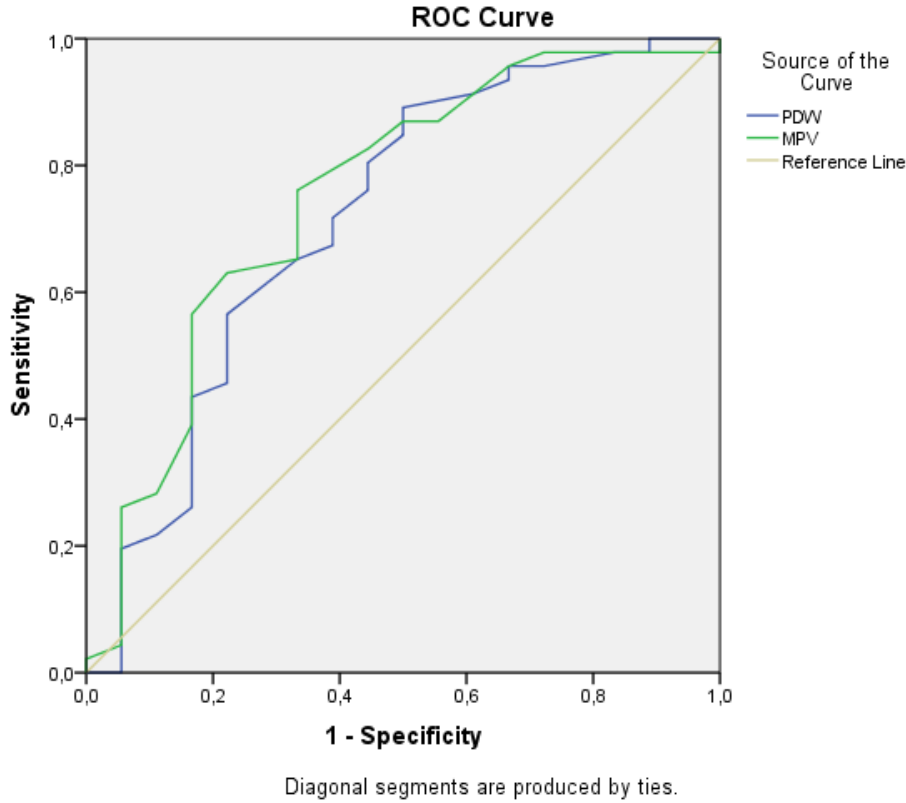
* Ø: ilişki yok. Aralarında pozitif korelasyon olan parametreleri gösteren r ve p değerleri koyu renkle ifade edilmiştir.

4.6. Frail Kırılganlık Ölçeğine Göre İstatistiksel Olarak Anlamlı Verilerin Roc Analizi

PDW ve MPV değerleri Frail'e göre kırılganlığı ön görmedeki sensitivite ve spesifiteleri ROC analizi ile değerlendirildi.

PDW değerinin FKÖ'ye göre kırılganlığı göstermesi için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy) 0.719 (%95 G.A.: 0.566-0.871, p=0.007) olarak hesaplandı. PDW için optimum cut-off değeri 11.6 fl olarak belirlendi (%65 sensitivite, %67 spesifite). MPV değerinin FKÖ'ye göre kırılganlığı göstermesi için yapılan ROC eğrisi

analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy) 0.751 (%95 G.A.: 0.608-0.893, $p=0.002$) olarak hesaplandı. MPV için optimum cut-off değeri 10.2 fl olarak belirlendi (%65 sensitivite, %67 spesifite). Tablo 4.6.1. de PDW ve MPV değerlerinin FKÖ'ye göre ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi gösterilmektedir.



Tablo 4.6.1. PDW ve MPV değerlerinin FKÖ'ye göre ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi (AUC: Accuracy) 0.751 (%95 G.A.: 0.608-0.893, $p=0.002$)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdan çıkan sonuca göre yaşlanma TKÖ'ye göre kırılmanlığı arttırıyordu. TKÖ'ye göre kırılman olan hastaların laboratuvar tetkiklerinde PDW değerini ve çoğu çalışmaya göre inflamatuvar bir belirteç olarak kabul edilen PLR değerini anlamlı olarak daha düşük bulduk. FKÖ'ye göre kırılman olan hastaların PDW ve MPV değerini anlamlı olarak daha düşük bulduk. Çalışmamızda ortaya çıkan bir başka sonuç ise TKÖ'ye göre bekarların evlilerden daha kırılman olmasıydı. Ayrıca yine TKÖ'ye göre diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik nöropatinin varlığı kırılmanlığı arttırıyordu. TKÖ'ye göre değerlendirilen hastaların yaşı ve BMI'sı arttıkça Tilburg skorunun arttığını gördük. FKÖ'ye göre değerlendirilen hastalarda ise MPV değeri düştükçe Frail skorunun arttığını gördük. Ayrıca Tilburg skoru ile Frail skorunun istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korele olduğunu gördük. PDW 11.8 fl cut off değerinde %60 sensitivite ve %61 spesifite ile, PLR 145.6 cut off değerinde %65 sensitivite ve %59 spesifite ile TKÖ'ye göre kırılmanlığı gösteriyorken; PDW 11.6 fl cut off değerinde %65 sensitivite ve %67 spesifite ile, MPV 10.2 fl cut off değerinde %65 sensitivite ve %67 spesifite ile FKÖ'ye göre kırılmanlığı gösteriyordu.

Kırılmanlık ömür boyu birçok fizyolojik sisteminde kümülatif düşüşün sonucunda gelişen azalmış fiziksel aktivite, yürüme hızının azalması, kilo kaybı, kas gücü kaybı ve tükenmişlik gibi bileşenlerle tanımlanan bir geriatrik sendromdur. Beklenen yaşam süresinin uzamasıyla birlikte tüm dünyada yaşlı nüfusun artması kaçınılmaz bir durum olmaktadır (4). Karşı (2018) çalışmasında 75 yaş ve üstü bireylerin kırılmanlık düzeyinin 65-74 yaş aralığındaki bireylere göre daha yüksek olduğunu saptamıştır (141). Yang ve arkadaşları (2018) çalışmalarında kırılmanlığın yaş ile anlamlı derecede ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (142). Jürschik ve ark.(2012) çalışmasında kırılman olan bireylerin kırılman olmayanlar ile karşılaştırıldığında daha yaşlı oldukları, kadın cinsiyete sahip oldukları ve

yalnız yaşadıkları belirlenmiştir (143). Çakmur'un çalışmasında farklı bir sonuç olarak kırılğanlığın yaş, cinsiyet ve medeni durum ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (144). Kanada'da yoğun bakım ünitesine kabul edilen yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada, evli olmayan ve dul olanlarda kırılğanlık daha yüksek oranda saptanmıştır (145). Biz de yaptığımız bu çalışmada 65 yaş T2DM hastalarında yaşlanmayla birlikte Tilburg'a göre kırılğanlığın arttığını tespit ettik. Çalışmamızda cinsiyetler arası kırılğanlıkta her iki ölçekte de anlamlı bir fark yoktu. Kırılğanlık sosyal faktörlerle de ilişkili olup özellikle evli ve eşi sağ olan yaşlıların daha sosyal olmaları öngörülmektedir (146). Biz de çalışmamızda TKÖ'ye göre bekarlarda evlilere kırılğanlığın arttığını saptadık ($p=0.007$). Ünver G. (2015) çalışmasında eğitim düzeyinin kırılğanlıkla herhangi bir ilişkisi bulunmamış (147). Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların kırılğanlığı eğitim düzeyine göre değişmiyordu.

Jürschik ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında kırılğan olarak belirlenen yaşlı bireylerin kırılğan olmayan yaşlılara göre daha fazla sigara ve alkol kullandıkları belirlenmiştir (143). Çakmur'un çalışmasında ise sigara kullanımının kırılğanlık ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (144). Bizim çalışmamızda da Çakmur'un çalışması ile benzer olarak sigara kullanımı her iki ölçeğe göre de kırılğanlıkla ilişkili saptanmadı.

Toplumda yapılan bir kırılğanlık çalışmasında polifarmasi kırılğanlık için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (148). Cerrahi ve diğer servislerden alınan hastalarla yapılan bir çalışmada ise kullanılan ilaç sayısı ile kırılğanlık arasında bir ilişki saptanmamıştır (149). Bizim çalışmamızda kullanılan ilaç sayısı ile kırılğanlık arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Özdemir ve arkadaşlarının üç farklı kırılğanlık ölçeğiyle yaptığı çalışmada kronik hastalık sayısı arttıkça kırılğanlığın da arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılmış (124). Bizim çalışmamızda da her iki ölçeğe göre de ek hastalık sayısı ile kırılğanlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmadı.

Literatürde genel ve abdominal obezitenin kırılganlıkla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (150). ‘Kadın Sağlığı ve Yaşlanma’ çalışması verileri incelendiğinde 70 ile 79 yaş aralığındaki 599 kadın hastada artmış vücut ağırlığı ile kırılganlık öncesi dönem arasında ve obezite ile kırılganlık arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Obezitenin fiziksel inaktiviteyi arttırdığı ve zayıf fonksiyonel performansla ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca adipoz doku bir endokrin organ gibi hormon salgılamakta ve bu hormonal değişim ile proinflamatuvar ortam oluşmaktadır (151). Bu nedenle obezitenin kırılganlık oluşumunda ilave bir risk faktörü olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda hastaların BMI’sı arttıkça Tilburg skorunun anlamlı şekilde arttığını gördük. FKÖ ile BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptamadık.

Literatürde kırılganlık ile HbA1c arasında ilişki olduğunu saptayan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Aguayo ve arkadaşları (2019) çalışmalarında HbA1c değeri yüksek olan bireylerin daha yüksek düzeyde kırılganlığa sahip olduklarını saptamışlardır (152). Yanagita ve arkadaşları (2018) çalışmasında da benzer şekilde HbA1c’nin kırılganlık ile ilişkili olduğunu saptamış ve kırılganlıkta önemli bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır (153). Bizim çalışmamızda HbA1c değeri, Tilburg ve Frail ölçeklerine göre kırılğan ve kırılğan olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. T2DM hastalarında görülen hipoglisemiler HbA1c değerlerinin düşük saptanmasına neden olabilir. Ayrıca yaşlı hastalarda hipoglisemiden kaçınmak için sıkı diyabet kontrolünden ziyade daha yüksek HbA1c değerleri hedeflenmektedir.

Diyabetin komplikasyonları kırılganlık risk faktörleri ile ilişkilidir (154). Çin’de 2015 yılında 60 yaş ve üstündeki diyabetik hastalarda Frail ölçeğine göre yapılan çalışmada da kırılğan hastalarda diyabetik nefropati oranı artmıştır (155). Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre kırılganlık, diyabetli kişilerde artan fonksiyonel bozukluklara ve nöropatiye yol açabilir (155). Karşı Demirsoy ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada FKÖ’ye göre

kırılğan hastalarda retinopati, ayak ülseri, nefropati ve birleşik makrovasküler sonlanım istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (156). Çalışmamızdan çıkan bir sonuç diyabetik nöropati komplikasyonuna sahip hastaların Tilburg’a göre anlamlı derecede daha kırılğan olmasıydı. Diğer mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla kırılğanlık arasında her iki ölçeğe göre de anlamlı bir fark saptanmadı.

Kırılğan yaşlı korunma ve tedavisinde başarılı olabilmek için, bu klinik tabloya yol açan risk faktörleri ve patofizyolojik mekanizmalar hakkında bilgi sahibi olmak gerekmektedir. Kırılğanlık patofizyolojisinde ise sarkopeni ve inflamasyon önemli bir yer tutmaktadır (157). Düşük dereceli inflamasyon akut travma veya enfeksiyon halinin tetiklediği immünolojik aktivasyon olmaksızın devam eden artmış sistemik inflamasyon halidir. Bu durum yaşla birlikte artış göstermektedir ve düşük el sıkma gücü, artmış mortalite riski, düşük yürüme hızı, kognitif bozukluk ve kırılğanlık gibi yaşlanma ilişkili sorunlarla ilişkilidir (158). Arts ve arkadaşları C-Reaktif Protein (CRP) ve İnterlökin (IL-6) gibi depresif yaşlı yetişkinler arasında inflamatuvar belirteçler ile spesifik kırılğanlık arasında bir ilişki saptamışlardır (159). Yine Cihangiroğlu Ünal N. (2018) çalışmasında kırılğan hasta grubunda CRP değeri, kırılğan olmayan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve CRP ile yatış süresi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (160). Bizim çalışmamızda Tilburg ve Frail ölçeklerine göre kırılğan ve kırılğan olmayan gruplar arasında CRP değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık. CRP değeri ortalaması her iki ölçeğe göre de kırılğan grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasının nedeni; her iki grupta da aşırı yüksek değerlerin bulunması ve hasta sayısının az olması olabilir.

Hemogram parametrelerinden; trombosit dağılım aralığı (PDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı ve trombosit sayısının lenfosit sayısına oranının da (NLR ve PLR) sistemik inflamasyonun bir göstergesi olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (161, 162). Ayrıca NLR ve PLR; eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, IL-

6 değerleriyle de ilişki göstermektedir (163). Artmış nötrofil sayısı devam eden inflamasyonu gösterirken, azalmış lenfosit sayısı inflamasyonla giden hastalıklarda kötü prognozu göstermektedir. Avanzas ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada nötrofil, lenfosit ve platelet ölçümü ile oluşturulan parametrelerin inflamasyonla giden hastalıklarda önemi vurgulanmıştır (164).

Sen ve arkadaşları NLR'nin psöriaziste inflamasyon ile ilişkisini incelemiştir. NLR ve hs-CRP seviyeleri hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastaların NLR oranları ile hs-CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (165). Ahsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FMF atakta NLR yüksekliği gösterilmiştir (166). Fu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise romatoid artirit atakları sırasında NLR yüksekliği gösterilmiştir (167). Bizim çalışmamızda ise, NLR her iki ölçeğe göre de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermedi.

Türkmen ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada son dönem böbrek yetmezlikli bireylerde PLR'nun inflamasyonu göstermek için kullanılabileceğini saptamışlardır (168). Qin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise PLR'nin sistemik lupus eritematozusta inflamasyon (SLE) ile ilişkisi incelenmiştir ve SLE hastalarında PLR'yi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olarak bulmuştur (169). Literatürde Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) ve ankilozan spondilit hastalarında PLR'yi inflamasyon markerı olarak kullanılmasını öneren klinik çalışmalar mevcuttur (170, 171). Çalışmamızda da, TKÖ'ye göre kırılğan olan hastaların PLR değerini anlamlı olarak daha düşük bulduk. PLR, 145.6 cut off değerinde %65 sensitivite ve %59 spesifite ile TKÖ'ye göre kırılğanlığı gösteriyordu.

MPV hemogram parametrelerinden biri olup, platelet volüm ölçümüdür. Plateletlerin fonksiyon ve aktivasyon markeridir. Bu sebeple platelet aktivasyonu MPV değişikliğine neden olmaktadır. Shah ve arkadaşlarının çok geniş bir popülasyonu inceleyerek yaptıkları çalışmada da MPV değerinin diyabetin varlığı ve ciddiyeti ile bağımsız bir şekilde ilişkili

olduğu gösterilmiştir (172). Gorelik ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MPV'deki artışın hastane içi ve uzun süreli mortaliteyi ön görmede anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (173). Becchi ve arkadaşlarının çalışmasında, sepsis hastalarındaki düşük MPV'nin (<9.7 fl) artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (174). Korniluk ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında MPV'nin negatif akut faz reaktanı olarak değerlendirilebileceği önerilmektedir (175). Yanxia Gao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sepsis hastalarında trombosit sayısı azalırken MPV ve PDW miktarında artışın görüldüğü ve bununla mortaliteye gidişi artırdığı bulunmuştur (176). Njoroge ve arkadaşlarının hematolojik parametrelerin sepsis takibinde kullanılması ile ilgili yaptıkları 125 vakalık çalışmada MPV ve PDW artışını mortalitenin habercisi olduğu tespit edilmiştir (177). Gasparyan ve arkadaşlarının 168 çalışmayı inceledikleri meta-analizde; psöriazis, ailevi Akdeniz ateşi ve ateroskleroz gibi daha az sistemik inflamasyona yol açan hastalıklarda MPV değerlerinin daha düşük seyrettiği; lupus ile romatoid artrit gibi daha fazla sistemik inflamasyona neden olan hastalıklarda ise MPV değerlerinin daha yüksek seyrettiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca kemik iliğinde pro-inflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktiflerinin megakaryopoeze müdahale ederek platelet boyutunu bastırıp küçük boyutlu trombositlere neden olduğu belirtilmiştir (178). Kawasaki hastalarında yapılan bir çalışmada ise MPV ve PDW değeri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Ayrıca IL-6, GM-CSF ve tümör nekroz faktör alfa düzeyinin de yükseldiği saptanmıştır. MPV ve PDW değerindeki bu düşüklük büyük aktive trombositlerin vasküler olaylarda kullanılmasına ve trombopoetinin inflamatuvar olaylarda hatalı üretimine bağlanmıştır (179). Hastalıkların patogenezi ve inflamasyonlar farklı şekilde olduğundan PDW değerinde çeşitli hastalıklarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Trombosit aktivasyonu ile MPV ve PDW değerleri arasındaki ilişkiyi açıklamak bazı faktörlerden dolayı zor olabilir ve bu zorluk nedeniyle, söz konusu ilişkiyi inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebilir. Örneğin, kan alındıktan sonraki inceleme süresinin uzaması ile MPV değerleri artabilir ve

PDW değerleri azalabilir (180). Ayrıca, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara alışkanlığı gibi etkenler de trombosit aktivasyonunu değiştirebilir (181). Çalışmamızda, TKÖ'ye göre kırılğan olan hastaların PDW değerini anlamlı olarak daha düşük bulduk. FKÖ'ye göre kırılğan olan hastaların PDW ve MPV değerini anlamlı olarak daha düşük bulduk. FKÖ'ye göre değerlendirilen hastalarda ise MPV değeri düştükçe Frail skorunun istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını gördük. PDW 11.8 cut off değerinde %60 sensitivite ve %61 spesifite ile TKÖ'ye göre kırılğanlığı gösteriyorken; PDW 11.6 cut off değerinde %65 sensitivite ve %67 spesifite ile, MPV 10.2 cut off değerinde %65 sensitivite ve %67 spesifite ile FKÖ'ye göre kırılğanlığı gösteriyordu.

Kırılğanlığı değerlendirmek ve önlemek hekimlerin, işlevsel durumlarının yakından izlenmesine ihtiyaç duyan yaşlıları ve olumsuz sonuç riskini azaltmayı amaçlayan spesifik müdahaleleri belirlemelerine yardımcı olabilir. Uluslararası Kırılğanlık ve Sarkopeni Araştırmaları Konferansı'nın (ICFSR) görev gücü, sağlık pratisyenlerinin tüm yaşlı yetişkinleri, doğrulanmış ortama özel bir araç kullanarak kırılğanlık açısından taramasını tavsiye etmiştir. Öneriler ayrıca, birinci basamak bakımın, kırılğanlığı olan yaşlı yetişkinleri belirlemek ve bireyselleştirilmiş planlar yoluyla olumsuz sonuçları önlemeye çalışmak için en uygun ortamı temsil edebileceğini ileri sürmektedir (182). Kırılğanlıkla inflmasyon ilişkisinde farklı patogenezerler rol alsa da bizim çalışmamızdaki hemogram parametrelerinin kırılğanlıkla ilişkisi ile ilgili verilerin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Litaratürde kırılğan ve kırılğan olmayan yaşlı hastalarda hemogramdaki inflamatuvar parametreleri karşılaştıran çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Literatürde farklı çalışmalardan çıkan sonuçlarda PLR, MPV ve PDW değerleri temelde süregelen bir inflmasyonunun göstergesi olarak sunulmaktadır (183). Bizim çalışmamız kırılğanlığın değerlendirilmesinde sık kullanılan ve kırılğanlık göstergesi olarak başarılı sayılabilecek iki ölçekle T2DM hastalarında yapılmıştır. Kırılğanlık ölçeklerine inflmasyon göstergesi olarak maliyeti ucuz ve hızlı sonuç veren hemogram

tetkiki ve bu tetkikten türetilen inflamasyon göstergelerinin eklenmesinin kırılğanlığın değerlendirilmesinde faydalı olacağı kanaatindeyiz. Böylelikle yeni yapılacak kırılğanlık ölçeklerinde veya eski ölçeklerin modifikasyonunda inflamasyon kırılğanlığın bir komponenti olarak kullanılabilir.

Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve tek merkezli olması çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Ayrıca 65 yaş üstü T2DM hastaları rastgele seçildiği için bu hasta grubu sosyodemografik açıdan tüm yaşlı bireyleri temsil etmeyebilir.

6. SONUÇ

Tilburg ve Frail skorlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon göstermesi her ikisinin de birbiriyle uyumlu ve güvenilir ölçekler olduğunu bize göstermiştir.

T2DM ve yaşlanma vücutta inflamasyonu tetikleyen hadiselerdir. Fakat ne T2DM ne de yaşlanma tek başına kırılğanlığa zemin hazırlamamaktadır. İnflamasyonun derecesi hastaların kırılğan olup olmamasında belirleyici bir etkindir. İnflamasyon vücutta farklı yolları aktive edebilmektedir. Ayrıca trombositler inflamasyon dışında farklı mekanizmalardan da etkilenebilmektedir. İnflamasyonun uzaması da trombosit hacminde değişiklikler meydana getirebilmektedir. Bunun sonucunda yüksek veya düşük PDW ve MPV'nin saptanması olasıdır. Tilburg'a göre kırılğanlarda PDW ve PLR'nin düşük olması, Frail'e göre kırılğanlarda PDW ve MPV'nin düşük olması ayrıca MPV düşüşüyle Frail skorundaki artışın anlamlı derecede korele olması neticesinde trombosit aktivasyonundaki değişikliklerin kırılğanlık patogenezinde önemli bir rol oynadığı çalışmamızda görülmüştür.

Dünyada yaşlı nüfusun artması nedeniyle kırılğanlığın tespiti son zamanlarda birçok çalışmaya konu olmuştur. Kırılğanlığı etkileyen faktörler ve bunların fizyopatolojik mekanizması gereği laboratuvar belirteçlere olan ihtiyaç dikkat çekmektedir. Çalışmamızda da inflamasyon belirteçlerinden olan PDW, MPV ve PLR ile kırılğanlık ölçekleri arasındaki

ilişki bunu desteklemekte ve bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. JAMA internal medicine. 2014;174(2):251-8.
2. Cemali M. Tip 2 Diabetes Mellitusu Bulunan Geriatrik Bireylerin Fiziksel Fonksiyon, Yaşam Kalitesi, Günlük Yaşam Aktivitelerinin Değerlendirilmesi ve Beslenme ile İlişkilendirilmesi. 2017.
3. Arslan M, Keskin Arslan E, Koç EM, Sözmen MK, Kaplan YC. Altmış beş yaş ve üzeri kişilerde kırılgnlık ile ilaç kullanımı ve polifarmasi arasındaki ilişki. Med Bull Haseki. 2020;58:33-41.
4. Hymabaccus Muradi BAB. Yaşlılarda Kırılgnlığı Ölçmeye Yönelik FRAİL Ölçeğinin Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. 2017.
5. Faller JW, Pereira DdN, de Souza S, Nampo FK, Orlandi FdS, Matumoto S. Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: a systematic review. PloS one. 2019;14(4):e0216166.
6. Gobbens RJ, Schols JM, Van Assen MA. Exploring the efficiency of the Tilburg Frailty Indicator: a review. Clinical interventions in aging. 2017;12:1739.
7. Morley JE, Malmstrom T, Miller D. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. The journal of nutrition, health & aging. 2012;16(7):601-8.
8. Alkan ŞB, RAKICIOĞLU N. Kırılgn Yaşlılarda Beslenme. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2019;10(2):184-9.
9. Atak B, Aktas G, Duman TT, Erkus E, Kocak MZ, Savli H. Diabetes control could through platelet-to-lymphocyte ratio in hemograms. Revista da Associação Médica Brasileira. 2019;65:38-42.

10. ÖZBAYER C, YAĞCI E, Hülyam K. Obezite, Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Arasındaki Bağlantı: İnflamasyon. Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi. 2018;1(2):27-36.
11. Atak B, Aktas G, Duman TT, Erkus E, Kocak MZ, Savli H. O controle diabético poderia ser predicado por Platelet para a relação de linfócitos no hemograma. Revista da Associação Médica Brasileira. 2019;65(1):38-42.
12. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. Platelets. 2004;15(8):475-8.
13. Küçükdurmaz F, Doğan NT, Ölmez C, Demir BT, Bilecan E, Resim S. İnfertil erkeklerde seminal parametreler ile inflamasyon belirteçleri (Nötrofil-lenfosit, platelet-lenfosit ve monosit-eozinofil oranları) ve serum vitamin D düzeyleri arasında ilişki yoktur. 2018.
14. Mattared AM, Esheba NE, Elshora OA, Mohamed WS. Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of early diabetic nephropathy in type 2 diabetics. Diabetes & metabolic syndrome. 2019;13(2):1469-73.
15. TURAN Y, Turan E. Neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts the epicardial fat thickness in diabetic patients. Cukurova Medical Journal. 2019;44(4):1333-8.
16. Eray E, Balcı M. Tip 2 diyabet tedavisi. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2005;12(2):66-71.
17. Coşansu G. Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2015;31(ek sayı):1-6.
18. Mellitus D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2005;28(S37):S5-S10.
19. Clark NG, Fox KM, Grandy S, Group SS. Symptoms of diabetes and their association with the risk and presence of diabetes: findings from the Study to Help Improve Early

evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Diabetes Care*. 2007;30(11):2868-73.

20. TARI SELÇUK K. Bigadiç'te 45-74 yaş bireylerde Tip 2 Diyabet riskinin belirlenmesi: DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.
21. Yangeç E. Tip 2 diyabetli bireylerde kardiyometabolik risk faktörlerinin yaşam kalitesine etkisi. 2017.
22. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature reviews endocrinology*. 2012;8(4):228-36.
23. Ragnarsson I, Vanttinen Nyman J. Patienters upplevelser av livsstilsförändringar vid diabetes mellitus typ 2: En litteraturstudie. 2021.
24. Olgun N, Yalın H, Demir HG. Diyabetle mücadelede diyabet risklerinin belirlenmesi ve tanılama. *Family Physician*. 2011;2(2):36-44.
25. SATMAN İ. Dünya’da ve Türkiye’de diyabet epidemisi ve Türkiye’de tip 2 diyabet bakımındaki sorunlar.
26. Aksu İ. Akademisyenlerde tip 2 diyabet riski: Güneydoğu Türkiye örneği: Hasan Kalyoncu Üniversitesi; 2018.
27. Nalbant A, VARIM C, Tezcan K, Tamer A. İç hastalıkları kliniğinde yatarak izlenen 65 yaş ve üzeri genel dahiliye hastalarında tanısal dağılımın araştırılması. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2013;3(4):181-5.
28. Aktunç E, Ünalacak M, Demircan N. Tip II Diyabet’te Patofizyoloji ve Akılcı Tedavi Yaklaşımı. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2002;11:334-6.
29. Brunetti A, Chiefari E, Foti D. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*. 2014;5(2):128.
30. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2006;20(4):665-79.

31. GÖRĞİŞEN G. İNSÜLİN DİRENCİNDE İNSÜLİN RESEPTÖR SUBSTRAT 1 (IRS1) PROTEİNİNİN ROLÜ. Bozok Tıp Dergisi.
32. Nikhra V. Exploring Complexities of T2DM: Insulin Signaling, Resistance and Deficiency, Metabolic Links, Sexual Dimorphism and Endocrine Disruptors.
33. Martins AR, Nachbar RT, Gorjao R, Vinolo MA, Festuccia WT, Lambertucci RH, et al. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function. *Lipids in health and disease*. 2012;11(1):1-11.
34. Knights AJ, Funnell AP, Pearson RC, Crossley M, Bell-Anderson KS. Adipokines and insulin action: a sensitive issue. *Adipocyte*. 2014;3(2):88-96.
35. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*. 2013;4:37.
36. Turner R, Matthews D, Clark A, O'Rahilly S, Rudenski A, Levy J. 3 Pathogenesis of NIDDM—a disease of deficient insulin secretion. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism*. 1988;2(2):327-42.
37. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress– activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes*. 2003;52(1):1-8.
38. Kulak E, Berber B, Temel H, Kutluay SN, Yıldırım M, Dedeoğlu FN, et al. Aile hekimliğine başvuran bireylerde tip 2 diyabet risk düzeyinin belirlenmesi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2019;23(1):20-30.
39. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes care*. 2010;33(2):442-9.
40. Group UPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The lancet*. 1998;352(9131):837-53.

41. Karakaş G. İstanbul Zeytinburnu İlçesi'nde yaşayan insanlarda Türk Diyabet Cemiyeti tarafından hazırlanan Risk Anketi'yle tip 2 diyabet hastalığı riskini belirlemek: İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
42. Çınarsoy M. Amerikan Diyabet Birliği 2005 Yılı Önerileri. *Sted.* 2005;14(3):3-7.
43. YAVUZ DG, YAZICI D, ÖZCAN S, TARÇIN Ö, DEYNELİ O, AKALIN S. Hastanede yatan hastalarda hiperglisemi sıklığı. *Marmara Medical Journal.* 2013;26(2):68-71.
44. Dinççağ N. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi.* 2011;18(4):181-223.
45. BAYRAK G, ÇOLAK R. Diyabet tedavisinde hasta eğitimi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2012;29(1s):7-11.
46. KASAR KS, KIZILCI S. Oral antidiyabetik ilaç kullanım hataları ve etkileyen faktörler. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2017;6(3):128-37.
47. Okburan G, Büyükkaragöz AH. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişikliği- Beslenme ve Fiziksel Aktivite. *Beslenme ve Diyet Dergisi.* 2018;46(3):294-302.
48. Wilding J. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *International journal of clinical practice.* 2014;68(6):682-91.
49. Kaya A. Tip 2 DM'de oral antidiyabetik tedavi. 6. İç Hastalıkları kongresi. 2004:6-12.
50. ARI NTD, ŞEN MY. Tip 2 diyabet tedavisinde insülin duyarlılık artırıcı ilaçların yeri: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı.
51. Pfeiffer AF, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2014;111(5):69.
52. HARMANCI UDA, GÜRLEK A. Eski İlaç, Eski ve Yeni Kullanımları: Metformin.
53. Lebovitz HE. Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on safety. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2002;18(S2):S23-S9.

54. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. An Antidiabetic Thiazolidinedione Is a High Affinity Ligand for Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR γ)*. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(22):12953-6.
55. Rizos CV, Elisaf M, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN. How safe is the use of thiazolidinediones in clinical practice? *Expert opinion on drug safety*. 2009;8(1):15-32.
56. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean M. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 1999;22(2):288-93.
57. Arslan M. Tip 2 diabetes mellitusta oral tedavi ve insülün tedavisi oral antidiabetik ilaçlar (OAD).
58. Barsbay E. Oral antidiyabetiklerde ilaç etkileşimleri: İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
59. Ahren B. DPP-4 inhibitors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;21(4):517-33.
60. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *International journal of clinical practice*. 2006;60(11):1454-70.
61. UÇAN B, TOPALOĞLU O, ÖNDER E, ÇAKAL E, KARBEK B, ÖZTÜRK ÜNSAL İ, et al. Sitagliptin Kullanımına Bağlı Gelişen Kütanöz Lökositoklastik Vaskülit: Olgu sunumu. *Ortadoğu Medical Journal/Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2012;4(4).
62. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse effects of GLP-1 receptor agonists. *The review of diabetic studies: RDS*. 2014;11(3):202.
63. van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney—from mechanisms to clinical outcome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(4):700-10.

64. Verma S, McMurray JJ. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108-17.
65. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*. 2018;61(10):2118-25.
66. KONCA UDC, KARAKOÇ MA. Diabetes Mellitus' ta İnsülin Tedavisi. *Diyabet ve Obezite*. 2005;14.
67. Dinççağ N. İnsülin tedavisi.
68. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2006;29(8):1963-72.
69. Turan E, Kulaksızoğlu M. Tip 2 diyabet tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2015;31(ek sayı):86-94.
70. Satman İ. Oral antidiyabetik yeni ajanlar. 5. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı Antalya. 2003;55.
71. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy*. 2008;88(11):1254-64.
72. Rydén L, Grant P, Anker S, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD-summary. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(3):133-73.
73. EROĞLU N. DIABETES MELLITUS'UN KOMPLİKASYONLARI. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*. 2018;1(2):6-12.

74. Erdoğan M, Akın S, Aliustaoğlu M, Keskin Ö, Kazan S. Metabolik Alkalozla Prezente Olan Diyabetik Ketoasidoz. Journal of Academic Emergency Medicine Case Reports/Akademik Acil Tip Olgu Sunumlari Dergisi. 2015;6(4).
75. Sezgin MS. Endokrinoloji bölümünde takip edilen diyabetik hastaların kan şekeri regülasyonu, diyabet komplikasyonları ve uygulanan tedavi yöntemleri açısından değerlendirilmesi. 2009.
76. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. Postgraduate medical journal. 2004;80(943):253-61.
77. Denizhan TK. Tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının diyabetin süresi ve diyabetin kronik komplikasyonları ile ilişkisinin değerlendirilmesi. 2018.
78. Gur CC, Polat H, Muderrisoglu C, Altunoglu E, Yilmaz M. In patients with type-2 diabetes, diabetes regulation, Hba1c, duration of diabetes, BMI, dyslipidemia, and microalbuminuria compared with macrovascular complications/Tip-2 diyabet hastalarında diyabet regülasyonu, Hba1c, diyabet yasi, BMI, dislipidem i ve mikroalbuminuri ile makrovaskuler komplikasyonların karsilastirilmesi. Istanbul Medical Journal. 2013;14(4):243-8.
79. Gelen B, GELEN AK, Denizli R, Teslime A. Makrovasküler Komplikasyon Gelişen Diyabetik Hastalarda Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research.4(2):121-8.
80. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. Annals of internal medicine. 1997;126(4):296-306.
81. Care D. Position statements & ADA statements. Diabetes Care. 2004;27(1):S106-S9.

82. Ünal E, Akan O, Üçler S. Diyabet ve nörolojik hastalıklar. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2015;31(ek sayı):45-51.
83. Karabay Ö, Karaçelik M, Yılık L, Tekin N, İriz AB, Kumdereli S, et al. Ischemic peripheral arterial disease: A screening survey. Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2012;20(3).
84. Emrah K, Kan EK, Çeliker Ü, Çolak R, Küçüksu M. Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalarda diyabetik retinopati bilinci. Journal of Turgut Ozal Medical Center. 2007;14(4):245-9.
85. Sibel İ. Diyabetik retinopati ve etiyopatogenezi. Kocatepe Tıp Dergisi. 15(2):207-17.
86. Aiello L, Gardner T, King G, Blankenship G, Cavallerano J, Ferris F. American diabetes association. Diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2002;25(Suppl 1):S90-3.
87. GÜVENÇ AY, KARAKAYA ATD. Enflamatuvar sitokin gen polimorfizmlerinin Tip 2 diyabet ve komplikasyonları üzerine olan etkilerinin araştırılması: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji
88. TERZİ M, CENGİZ N. Diyabetik nöropati. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2009;21(1).
89. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. Pharmacological research. 2014;80:21-35.
90. Bayram EH, Elçioğlu HK. Diyabetik nöropatiye güncel tedavi yaklaşımları. Marmara Pharmaceutical Journal. 2016;20(3):252-62.
91. Bus SA, Yang QX, Wang JH, Smith MB, Wunderlich R, Cavanagh PR. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study. Diabetes care. 2002;25(8):1444-50.

92. Katoulis E, Boulton A, Raptis S. The role of diabetic neuropathy and high plantar pressures in the pathogenesis of foot ulceration. *Hormone and metabolic research*. 1996;28(04):159-64.
93. Connor H, Mahdi O. Repetitive ulceration in neuropathic patients. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2004;20(S1):S23-S8.
94. Demir T, AKINCI B, Yeşil S. Diyabetik ayak ülserlerinin tanı ve tedavisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007;21(1):63-70.
95. George-Gay B, Parker K. Understanding the complete blood count with differential. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2003;18(2):96-117.
96. Prinyakupt J, Pluempitiwiriawej C. Segmentation of white blood cells and comparison of cell morphology by linear and naïve Bayes classifiers. *Biomedical engineering online*. 2015;14(1):1-19.
97. Kobayashi SD, Voyich JM, Burlak C, DeLeo FR. Neutrophils in the innate immune response. *Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis-English Edition-*. 2005;53(6):505.
98. AKTAŞ ÖÜİ, AKTAŞ ÖÜİ, TEPE ÖÜM, DEMİRCİ AGÇ. ÖNLİSANS TOKSİKOLOJİ III.
99. Hussein EF, Merdas AH. Cellular Immune Response in Children with Viral Chest Infection in Babylon province. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 2019;10(2).
100. Kiper Misirlioğlu P. Levatiresetam monoterapisi alan epileptik çocuk ve ergenlerde tam kan sayımı, lenfosit alt grupları ve immunglobulin seviyelerinin incelenmesi. 2016.
101. Altiner M. Nefrotik sendromlu hastalarda lenfosit alt grupları ve oksidatif stres düzeylerinin aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Lisansüstü Eğitim Enstitüsü*; 2019.

102. HORASANLI JE, Görkemli H, Özkaya EB, IŞIKALAN MM, AKINCI D, KILIÇ F. Ektopik gebelik ve düşük tehdidi tanısında hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi. Cukurova Medical Journal. 2021;46(1):63-9.
103. VARIM C, ŞEVKİ UYANIK M, ÜLKÜ AKÇAY E, KAYA T, VARIM P, VATAN MB, et al. Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus' lu hastalarda DPP-4 inhibitörlerinin HbA1c, Hematolojik ve İnflamasyon Parametreleri Üzerine Etkileri. Ortadoğu Medical Journal/Ortadoğu Tıp Dergisi. 2015;7(4).
104. Uysal S. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW ve Nötrofil Lenfosit Oranının (NLR) Rezeksiyon Uygulanan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda Mortalite ve Morbiditeye Etkisi. 2014.
105. Karakoç G, Yalçın SE, Öztürk Ç, Yücel A. İnflamatuvar belirteç olan hematolojik parametrelerin yenidoğan düflük Apgar skorları ile ilişkisi. Perinatal Journal/Perinatoloji Dergisi. 2020;28(3).
106. ÇALIŞKAN A, YAZICI S, KARAHAN O, DEMİRTAŞ S, YAVUZ C, GÜÇLÜ O, et al. The investigation of complete blood counting parameters in deep venous thrombosis. Dicle Tıp Dergisi. 2014;41(1):118-22.
107. ŞAHİN NE. Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleri Üzerinden Cavalieri Yöntemiyle Hesaplanan Dalak Hacminin Temel Hemogram ve Biyokimyasal Kan Parametreleri ile İlişkisi Üzerine Bir Çalışma 2021.
108. Aktün LH. Preterm eylemde erken prognostik faktör olarak trombositlerin rolü. 2017.
109. Doğan E, GİRİŞGİN S, Ertekin B, DEMİRCİ OL. Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Hemogram Parametrelerinin Tanısal Değeri. Genel Tıp Dergisi. 2021;31(2):101-4.
110. J. Bancroft EA, M. McLaren, JJF Belch, A. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. Platelets. 2000;11(7):379-87.

111. Pitchford S, Page C. Platelet activation in asthma: integral to the inflammatory response. Wiley Online Library; 2006. p. 399-401.
112. Kasperska-Zajac A, Rogala B. Platelet activation during allergic inflammation. *Inflammation*. 2007;30(5):161-6.
113. Koçer D, Sarıgözel FM, Güler E, Karakükcü Ç, Sütbeyaz ST, Gödekmerdan A. MPV değerinin ankilozan spondilitli hastalarda inflamasyon belirteci olarak değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2014;12(2):73-7.
114. Şen E. Santral venöz katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, nötrofil lenfosit oranı ve monosit lenfosit oranı bir ön belirteç midir? 2018.
115. İlker A. Tekrarlayan Derin Ven Trombozunda Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Dağılım Genişliği.
116. Işık M, Şahin H, Hüseyin E. New platelet indices as inflammatory parameters for patients with rheumatoid arthritis. *European journal of rheumatology*. 2014;1(4):144.
117. Emre A, DÜZENLİ T. FİBROMİYALJİ TANISINDA İNFLAMATUAR BİR BELİRTEÇ: PLATELET DAĞILIM GENİŞLİĞİ Platelet Distribution Width As A Novel Inflammatory Marker For Fibromyalgia. *Bozok Tıp Dergisi*. 2019;9(4):73-7.
118. ULUSOY B, BOZDEMİR K, MIŞE Hİ, KUTLUHAN A, KORKMAZ MH. SEPTOPLASTİNİN MEAN PLATELET VOLUME VE İNFLAMASYON MARKERLARI ÜZERİNE ETKİSİ.
119. ARDAHAN YDDM. Yaşlılık ve huzurevi. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*. 2010;20(20):25-32.
120. İLHAN B, BAKKALOĞLU OK. YAŞLILARDA KIRILGANLIK VE KANSER TARANMA ORANLARI. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2019;82(1):24-8.

121. ÜNAL Ç. TÜRKİYEDE YAŞLI NÜFUSUN MEKÂNSAL DEĞİŞİMİ (2007-2020).
Journal of International Social Research. 2021;14(78).
122. Sternberg SA, Schwartz AW, Karunananthan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. Journal of the American Geriatrics Society. 2011;59(11):2129-38.
123. Morley JE, Vellas B, Van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. Journal of the American Medical Directors Association. 2013;14(6):392-7.
124. ÖZDEMİR S, ÖZTÜRK ZA, TÜRKBEYLER İH, ŞİRİN F, Mehmet G. GERİATRİK HASTALARDA FARKLI ÖLÇEKLER KULLANILARAK KIRILGANLIK PREVALANSININ BELİRLENMESİ. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;12(3):1-5.
125. Cin P, Büyüksulu N. Yaşlılarda kırılabilirlik sendromu ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri. 2020.
126. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2006;54(6):991-1001.
127. İmren IG. Geriatrik hastalarda kırılabilirlik ile dermatolojik yaşam kalitesi ve depresyon arasındaki ilişkinin incelenmesi. 2020.
128. Pala F, Gürsoy MY. TÜRKİYE’DE YAŞLI KIRILGANLIĞINI KONUSALAN ARAŞTIRMALAR: SİSTEMATİK BİR İNCELEME. FARKLI BOYUTLARIYLA SAĞLIK. 2020:67.

129. YOLTAY HE, KORKMAZ FD. Kalp Cerrahisinde Kırılgan Hasta Ve Hemşirelik Bakımı. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2021;6(2):82-92.
130. Viña J, Tarazona-Santabalbina FJ, Pérez-Ros P, Martínez-Arnau FM, Borrás C, Ollaso-Gonzalez G, et al. Biology of frailty: Modulation of ageing genes and its importance to prevent age-associated loss of function. Molecular aspects of medicine. 2016;50:88-108.
131. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nature medicine. 2019;25(12):1822-32.
132. İNKAYA AÇ. HIV Enfeksiyonu ve İnflamasyon.
133. ELLİBEŞOĞLU I. Neostigmin ve Sugammadex' in Kalça Kırığı Cerrahisine Giden Geriatrik Hastalardaki Postoperatif Erken Dönem Kognitif Fonksiyonlar Üzerindeki Etkilerinin Kırılganlık Durumuna Göre Karşılaştırılması: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2020.
134. Yanase T, Yanagita I, Muta K, Nawata H. Frailty in elderly diabetes patients. Endocrine journal. 2017:EJ17-0390.
135. Thabit H, Kyaw Tun T, McDermott J, Sreenan S. Executive function and diabetes mellitus-a stone left unturned? Current diabetes reviews. 2012;8(2):109-15.
136. Sönmez Y. Diyabetli yaşlı bireylerde kırılganlık düzeyi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
137. Palabiyik E. Diyabetli yaşlılarda hipoglisemi ve kırılganlık arasındaki ilişkinin incelenmesi: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
138. YALÇIN T, RAKICIOĞLU N. Diyetsel Etmenler, Tip 2 Diyabet ve İnflamasyon. Sakarya Tıp Dergisi.8(4):686-94.
139. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . Cytokine & growth factor reviews. 2003;14(5):447-55.

140. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clinical interventions in aging*. 2014;9:433.
141. KURTOĞLU S. Tip 2 Diyabetes Mellituslu Yaşlılarda Kırılabilirlik ve Öz-etkililiğin Değerlendirilmesi: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2020.
142. Yang L, Jiang Y, Xu S, Bao L, Parker D, Xu X, et al. Evaluation of frailty status among older people living in urban communities by Edmonton Frail Scale in Wuhu, China: a cross-sectional study. *Contemporary nurse*. 2018;54(6):630-9.
143. Jürschik P, Nunin C, Botigué T, Escobar MA, Lavedán A, Viladrosa M. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: the FRALLE survey. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2012;55(3):625-31.
144. Çakmur H. Frailty among elderly adults in a rural area of Turkey. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:1232.
145. Leng SX, Xue Q-L, Tian J, Huang Y, Yeh S-H, Fried LP. Associations of neutrophil and monocyte counts with frailty in community-dwelling disabled older women: results from the Women's Health and Aging Studies I. *Experimental gerontology*. 2009;44(8):511-6.
146. Güni Ö. Eşini kaybetmiş yaşlı bireylerin yas sürecinin sosyal hizmet açısından değerlendirilmesi. 2021.
147. Ünver G. Osteoporoz Tanısı Almış Yaşlı Kadınlarda Ağrı ve Kırılabilirliğin İncelenmesi. 2015.
148. Gnjdic D, Hilmer S, Blyth F, Naganathan V, Cumming R, Handelsman D, et al. High-risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling men. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012;91(3):521-8.
149. Tavares DMdS, Nader ID, Paiva MMd, Dias FA, Pegorari MS. Association of socioeconomic and clinical variables with the state of frailty among older inpatients1. *Revista latino-americana de enfermagem*. 2015;23:1121-9.

150. García-Esquinas E, José García-García F, León-Muñoz LM, Carnicero JA, Guallar-Castillón P, Gonzalez-Colaço Harmand M, et al. Obesity, fat distribution, and risk of frailty in two population-based cohorts of older adults in Spain. *Obesity*. 2015;23(4):847-55.
151. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*. 2013;14(3):232-44.
152. Aguayo GA, Hulman A, Vaillant MT, Donneau A-F, Schritz A, Stranges S, et al. Prospective association among diabetes diagnosis, HbA1c, glycemia, and frailty trajectories in an elderly population. *Diabetes care*. 2019;42(10):1903-11.
153. Yanagita I, Fujihara Y, Eda T, Tajima M, Yonemura K, Kawajiri T, et al. Low glycated hemoglobin level is associated with severity of frailty in Japanese elderly diabetes patients. *Journal of diabetes investigation*. 2018;9(2):419-25.
154. Bouillon K, Kivimäki M, Hamer M, Shipley MJ, Akbaraly TN, Tabak A, et al. Diabetes risk factors, diabetes risk algorithms, and the prediction of future frailty: the Whitehall II prospective cohort study. *Journal of the American Medical Association*. 2013;308(11):851. e1-. e6.
155. Li Y, Zou Y, Wang S, Li J, Jing X, Yang M, et al. A pilot study of the FRAIL scale on predicting outcomes in Chinese elderly people with type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Association*. 2015;314(8):714. e7-. e12.
156. Karsli Demirsoy A. Polikliniğe başvuran 50 yaş ve üzerindeki diyabetik hastalarda kırılabilirlik, kırılabilirliğe yatkınlık ve ilişkili faktörler. 2019.
157. Eyigor S, Kutsal YG. Kırılabilir Yaşlıya Yaklaşım. 2010.
158. Klausen HH, Bodilsen AC, Petersen J, Bandholm T, Haupt T, Sivertsen DM, et al. How inflammation underlies physical and organ function in acutely admitted older medical patients. *Mechanisms of ageing and development*. 2017;164:67-75.

159. Arts MH, Collard RM, Comijs HC, Naudé PJ, Risselada R, Naarding P, et al. Relationship between physical frailty and low-grade inflammation in late-life depression. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(8):1652-7.
160. Cihangiroğlu Ünal N. Hospitalize Yaşlı Hastalarda Kırılganlığın ve Etkilerinin Değerlendirilmesi. 2018.
161. Akyay ÖZ, Selek A, Batman A, Çetinarslan B, Cantürk Z, Tarkun İ. Akromegali Hastalarında Hematolojik İndeksler ve Tedavi ile İlişkisi. *Kocaeli Tıp Dergisi*. 2021;10(Supp: 2):5-11.
162. İslamoğlu ZGK, Demirbaş A. Mean platelet volume and platelet distribution width levels in discoid lupus erythematosus patients: A case-control study. *Studies*. 2019(2019/74).
163. Taşkin S. Obezitenin sistemik inflamasyon belirteçlerinden CRP, sedimantasyon ve tam kan sayımı sonuçlarıyla ilişkisi. 2020.
164. Avanzas P, Quiles J, de Sá EL, Sánchez A, Rubio R, García E, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *International journal of cardiology*. 2004;97(1):155-6.
165. Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2014;33(3):223-7.
166. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation*. 2013;36(6):1357-62.
167. Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, et al. Neutrophil-and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab*. 2015;61(3-4):269-73.

168. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International*. 2013;17(3):391-6.
169. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology*. 2016;26(3):372-6.
170. AŞKIN A. Ankilozan spondilit hastalarında nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal*. 2016;41(3):479-84.
171. Yorulmaz A, Akbulut H, Taş SA, Tıraş M, Yahya İ, Peru H. Evaluation of hematological parameters in children with FMF. *Clinical Rheumatology*. 2019;38(3):701-7.
172. Shah B, Sha D, Xie D, Mohler ER, Berger JS. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the National Health And Nutrition Examination Survey, 1999–2004. *Diabetes care*. 2012;35(5):1074-8.
173. Gorelik O, Tzur I, Barchel D, Almozni-Sarafian D, Swarka M, Beberashvili I, et al. A rise in mean platelet volume during hospitalization for community-acquired pneumonia predicts poor prognosis: a retrospective observational cohort study. *BMC pulmonary medicine*. 2017;17(1):1-8.
174. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri L, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva anesthesiologica*. 2006;72(9):749-56.
175. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemon H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators of inflammation*. 2019;2019.

176. Gao Y, Li Y, Yu X, Guo S, Ji X, Sun T, et al. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *PLoS One*. 2014;9(8):e103761.
177. Njoroge S, Thompson M, Colon-Franco S, Litt S, Anderson D, Rice T. Clinical utility of hematological parameters to predict sepsis prior to clinical presentation in medical intensive care unit patients. *Clinical Chemistry*. 2014;60.
178. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P Mikhailidis D, D Kitas G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current pharmaceutical design*. 2011;17(1):47-58.
179. Liu R, Gao F, Huo J, Yi Q. Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease. *Platelets*. 2012;23(1):11-6.
180. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14(1):28.
181. Ihara A, Kawamoto T, Matsumoto K, Shouno S, Morimoto T, Noma Y. Relationship between hemostatic factors and the platelet index in patients with ischemic heart disease. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2006;35(5):388-91.
182. Sönmez G. 65 Yaş Üstü PCR Pozitif COVID-19 Hastalarında Frailty (= kırılganlık) Değerlendirilmesi: Prospektif Gözlemsel Çalışma: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2021.
183. Çintesun E, Çintesun FNI, Ezveci H, Akyürek F, Çelik Ç. Systemic inflammatory response markers in preeclampsia. *Journal of laboratory physicians*. 2018;10(03):316-9.