



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU
GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. CEYLAN BOZKUŞ NARİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU
GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. CEYLAN BOZKUŞ NARİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ALPASLAN KEMAL TUZCU

DİYARBAKIR-2022

ÖNSÖZ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum ve desteklerini asla esirgemeyen başta tez danışman hocam Prof.Dr.Alpaslan Kemal Tuzcu olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof.Dr.Mehmet Emin Yılmaz, Prof.Dr.Orhan Ayyıldız, Prof.Dr.Abdurrahman Işıkdogan, Prof.Dr.Kendal Yalçın, Prof.Dr.Muhsin Kaya, Prof.Dr.Ali Kemal Kadiroğlu, Prof.Dr.Muhammet Ali Kaplan, Prof.Dr.Mehmet Küçüköner, Prof.Dr. Zülfükar Yılmaz, Doç.Dr.Yaşar Yıldırım, Doç.Dr.Feyzullah Uçmak, Doç.Dr.Zafer Pekkolay, Dr.Öğr.Üyesi Zuhat Urakçı, Dr.Öğr.Üyesi Emre Aydın, Dr.Öğr.Üyesi Abdullah Karakuş, Dr.Öğr.Üyesi Fatma Yılmaz Aydın, Dr.Öğr.Üyesi Zeynep Oruç'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşlerime, tez hazırlık sürecinde yardımlarını esirgemeyen eşim Mesut Narin'e minnet ve şükranlarımı sunarım. Saygılarımla.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada diyabet tanılı hastalarda idrar yolu enfeksiyonu sıklığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi, hastada glisemik kontrol sağlamak amacıyla kullanılan insülin ve diğer oral antidiyabetik tedavilerin idrar yolu enfeksiyon gelişimi ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Retrospektif olan bu çalışmaya 01.10.2021 ile 30.12.2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran, diabetes mellitus tanılı 18 yaşından büyük 422 hasta dahil edildi. Hasta yaşı, cinsiyeti, HbA1c, C-peptit, beyaz küre ve nötrofil sayısı, idrar da lökosit, idrada nitrit, idrarda glokoz, c-reaktif protein, sedimentasyon, procalsitonin, kan glukoz, üre-kreatin, alt, ast ve albümin değerlerine bakıldı. Veri analizi SPSS 26 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyan nümerik veriler Student T testi ile normal dağılım göstermeyen nümerik veriler ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler Ki-kare testi ile değerlendirildi. İdrar yolu enfeksiyonu gelişimini açıklamak için bir dizi tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Santifüj edilmemiş idrar incelemesinde 10 ve üzeri lökosit saptanması idrar yolu enfeksiyonu olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların %23.2'ünde takip süresince idrar yolu enfeksiyonu geliştiği saptandı. Kadınların %31.4, erkeklerin %10.4'unda idrar yolu enfeksiyonu geliştiği gözlemlendi. Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda idrar yolu enfeksiyonu geliştiği görüldü(p=0.482).

Hastaların yaşları incelendiğinde idrar yolu enfeksiyonu gelişen hastaların yaşları daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı(p=0.0129).

İdrar yolu enfeksiyonu gelişen hastaların HbA1c değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı(p=0.002).

İdrar yolu enfeksiyonu gelişen grupta kan glukoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı(p=0.008).

Sedimentasyon değerleri idrar yolu enfeksiyonu gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı($p=0.006$).

Albumin değerleri idrar yolu gelişen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptandı($p<0.001$).

C-peptid, CRP, beyaz küre, nötrofil, glukozüri, kreatin değerleri ile idrar yolu enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Alınan tedavilerin idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkisi incelendiğinde;

SGLT-2 inhibitörü alan hastalara idrar yolu enfeksiyonu oranı %10.2 olarak bulundu. SGLT-2 inhibitörü alan hastalarda, SGLT-2 inhibitörü almayan hastalara göre daha az oranda idrar yolu enfeksiyonu tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0.022$).

DPP-4 inhibitörü alan hastalarda ise idrar yolu enfeksiyonu oranı %17.8 olarak bulundu. DPP-4 inhibitörü alan hastalarda, DPP-4 inhibitörü almayan hastalara göre daha az oranda idrar yolu enfeksiyonu tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0.03$).

Slfanilre alan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu oranı %22.6, İnsülin alan hastalarda ise idrar yolu enfeksiyonu oranı %26.6 olarak bulundu.

İnsülin, sulfanilüre, metformin, glitazon ve GLP-1 analoğu tedavilerinin idrar yolu enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı saptandı.

Sonuç:

1-Diyabetik hastaların yaklaşık $\frac{1}{4}$ ' nde idrar yolu enfeksiyonu geliştiği görüldü.

2-Kadın cinsiyet, yüksek HbA1c, ileri yaş, kan şekeri yüksekliği, sedimentasyon yüksekliği, albumin düşüklüğü ile idrar yolu enfeksiyonu gelişiminin ilişkili olduğu söylenebilir.

3-C-peptid, CRP, beyaz küre, nötrofil, glukozüri, kreatin değerleri ile idrar yolu enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki olmadığı söylenebilir.

4-İnsülin, sulfanilüre, metformin, glitazon ve GLP-1 analoğu tedavileri ile idrar yolu enfeksiyonu arasında ilişki saptanmazken, DPP-4 inhibitörü alan hastalarda daha az oranda idrar yolu enfeksiyonu geliştiği görüldü.

5-Sanılan aksine SGLT-2 inhibitörü alan hastalarda daha az oranda idrar yolu enfeksiyonu tespit edildi. Bunun sebebinin de idrar yolu enfeksiyonu gelişme riski yüksek hastalarda SGLT-2 inhibitörü başlanmasından kaçınılması olabileceği düşünüldü.

6-Bu çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı parametreleri çalışmanın retrospektif olması ve idrar kültürü çalışılan hasta sayısının az olması nedeniyle idrar yolu enfeksiyonu tanısının idrar kültürü ile desteklenememesiydi. Bu kısıtlayıcı etkenler göz önüne alınarak prospektif çalışmalar ile idrar kültürü de eklenerek daha büyük hasta gruplarında çalışılması konunun daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Diyabetes mellitus, idrar yolu enfeksiyonu

ABSTRACT

Introduction and Aim: In this study, it was aimed to determine the frequency of urinary tract infection and risk factors in patients with diabetes mellitus, and to investigate the relationship between insulin and other oral antidiabetic treatments used to provide glycemic control and the development of urinary tract infection.

Materials and Methods: This retrospective study included 422 patients older than 18 years of age with diabetes mellitus who applied to the Endocrinology Outpatient Clinic of Dicle University Faculty of Medicine between 01.10.2021 and 30.12.2021.

Patient age, gender, HbA1c, C-peptide, white blood cell and neutrophil count, leukocytes in urine, nitrite in urine, glucose in urine, c-reactive protein, sedimentation, procalcitonin, blood glucose, urea-creatinine, alt, ast and albumin values were measured. . Data analysis was performed using the SPSS 26 (Statistical Package Social Science) statistical program. Numerical data with normal distribution were evaluated with Student's T test, and numerical data that did not show normal distribution were evaluated with Mann Whitney U test. Categorical data were evaluated with the Chi-square test. A series of univariate logistic regression analyzes were performed to explain the development of urinary tract infection. Detection of 10 or more leukocytes in uncentrifuged urine was considered as urinary tract infection.

Results: It was found that 23.2% of the patients developed urinary tract infection during the follow-up period. It was observed that urinary tract infection developed in 31.4% of women and 10.4% of men. It was observed that urinary tract infection developed at a higher rate in women than in men ($p=0.482$).

When the ages of the patients were examined, the age of the patients who developed urinary tract infection was found to be higher and this difference was statistically significant ($p=0.0129$).

The HbA1c values of the patients who developed urinary tract infection were found to be statistically significantly higher ($p=0.002$).

Blood glucose values were found to be statistically significantly higher in the group with urinary tract infection ($p=0.008$).

Sedimentation values were found to be statistically significantly higher in the group with urinary tract infection ($p=0.006$).

Albumin values were found to be statistically significantly lower in the patient group with urinary tract development ($p<0.001$).

No significant correlation was found between C-peptide, CRP, white blood cell, neutrophil, glucosuria, and creatinine levels and the development of urinary tract infection.

When the relationship between the treatments received and urinary tract infection is examined;

Urinary tract infection rate was found to be 10.2% in patients who received SGLT-2 inhibitor. Urinary tract infections were found to be lower in patients who received SGLT-2 inhibitors than in patients who did not receive SGLT-2 inhibitors, and this difference was statistically significant ($p=0.022$).

The rate of urinary tract infection was found to be 17.8% in patients receiving DPP-4 inhibitor. Urinary tract infections were found at a lower rate in patients who received DPP-4 inhibitors than in patients who did not receive DPP-4 inhibitors, and this difference was statistically significant ($p=0.03$).

Urinary tract infection rate was 22.6% in patients taking sulfanilurea, and urinary tract infection rate was 26.6% in patients taking insulin.

It was determined that insulin, sulfanilurea, metformin, glitazone and GLP-1 analogue treatments did not make a statistically significant difference in terms of urinary tract infection.

Conclusion:

1- It was observed that urinary tract infection developed in approximately $\frac{1}{4}$ of the diabetic patients.

2-Female gender, high HbA1c, advanced age, high blood sugar, high sedimentation, low albumin can be said to be associated with the development of urinary tract infection.

3- It can be said that there is no significant relationship between C-peptide, CRP, white blood cell, neutrophil, glucosuria, creatinine values and the development of urinary tract infection.

4- While no relationship was found between insulin, sulfanilurea, metformin, glitazone and GLP-1 analogue treatments and urinary tract infection, urinary tract infections were seen at a lower rate in patients who took DPP-4 inhibitors.

5- Contrary to popular belief, urinary tract infections were detected at a lower rate in patients taking SGLT-2 inhibitors. It was thought that the reason for this might be the avoidance of starting SGLT-2 inhibitors in patients at high risk of developing urinary tract infection.

6- The most important limiting parameters of our study were that the diagnosis of urinary tract infection could not be supported by urine culture due to the retrospective nature of the study and the small number of patients whose urine cultures were studied. Considering these limiting factors, prospective studies and adding urine culture to larger patient groups may provide a better understanding of the subject.

KEYWORDS: Diabetes mellitus, urinary tract infection

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	2
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. Diyabetes Mellitus Tanım ve Epidemiyolojisi.....	15
2.2. Diyabetes Mellitus Tanı ve Sınıflandırılması.....	15
2.2.1. Tip 1 diyabetes mellitus.....	17
2.2.2. Tip 2 diyabetes mellitus.....	18
2.2.3. Gestasyonel diyabetes mellitus.....	20
2.2.4. Spesifik nedenlere bağlı diyabet.....	21
2.1. Prediyabet Tedavisi ve Diyabetin Önlenmesi	21
2.2. Diyabetes Mellitus Tedavisi.....	22
2.2.5. Yaşam tarzı değişikliği.....	22
2.2.6. Oral antidiyabetikler ve inkretinmimetikler	23
2.2.7. İnsülin tedavisi.....	26
2.3. Diyabetes Mellitus Tedavi Hedefleri.....	27
2.4. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları	28
2.4.8. Akut komplikasyonlar	29
2.4.9. Kronik komplikasyonlar	31
2.5. Diabetes Mellitus ve Enfeksiyon İlişkisi	34
2.5.10. Diyabetes mellitus ve üriner sistem enfeksiyonu	34
3. MATERYAL VE METOT.....	38

2.1.	Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi.....	38
2.2.	İstatiksel Analiz	39
4.	BULGULAR.....	40
5.	TARTIŞMA.....	48
6.	KAYNAKLAR	54
	ÖZGEÇMİŞ.....	67



SİMGELER VE KISALTMALAR

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACE	Angiotensin-converting enzyme
ASB	Aseptomatik bakteriüri
ADA	American Diabetes Association
APG	Açlık Plazma Glukozu
ARB	Anjiotensin reseptör blokörü
ASKVH	Aterosklerotik kalp hastalığı
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
CRP	C Reaktif protein
DM	Diyabetes mellitus
DPP4-İ	Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri
GDM	Gestasyonel diyabetes mellitus
GLP-1A	Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
LADA	Erişkin latent otoimmün diyabet
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
2.stPG	2.saat Plazma Glukozu
SGLT-2 inh	Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörleri
TEMĐ	Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği

TABLÖLAR

Tablo: 1 Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırılması(16)	17
Tablo 2. Demografik ve laboratuvar özellikleri	40
Tablo 3. Cinsiyet karşılaştırılması.....	41
Tablo 4. Klinik ve Laboratuvar verilerin İye açısından karşılaştırılması.....	42
Tablo 5. İdrarda glukoz pozitifli ve İye özellikleri	43
Tablo 6. Hastaların aldıkları tedavi sayıları	44
Tablo 7. Alınan tedavilerin İye ile ilişkisi.....	46
Tablo 8. İye olmasına etki eden faktörlerin multivariate analiz sonucu	47



ŞEKİLLER

<i>Şekil 1: Diyabet taraması ve tanılama</i>	16
<i>Şekil 3: Hastaların aldıkları tedaviler</i>	43
<i>Şekil 4: Kombine tedaviler</i>	45



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik bir hastalık olan diyabet patojenlere karşı vücudun immünolojik savunma mekanizmasını bozar ve buna bağlı olarak da bir çok enfeksiyon gelişmesi için risk faktörü oluşturur. Bu enfeksiyonlardan biri de üriner sistem enfeksiyonudur(1). Diyabet hastalarında idrara fazla miktarda glukoz atılması, nöropatik komplikasyonlara bağlı olarak mesane boşalımının yavaşlaması, kemotaksis, fagositoz, hücreiçi öldürme ve migrasyon gibi mekanizmalardaki bozulma sonucu üriner sistemde patojen mikroorganizmaların üremesi kolaylaşır ve üriner sistem enfeksiyon riski artar(2). Üriner sistem enfeksiyonları diyabet hastalarında komplikasyonlara neden olarak morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. Bu komplikasyonlar pyelonefrit, intrarenal-perirenal apse, amfizematöz sistit, papiller nekroz ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlar olabilir(3). Diyabetin metabolik kontrolünün bozulması ile asemptomatik bakteriüri riski arttığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur(4). Ayrıca, diyabeti olmayan gruba kıyasla diyabetli hastalarda İYE'lerden bakteriyemi meydana gelme olasılığı daha yüksektir(5). Yapılan çalışmalarda tip 2 diabetes mellitusta idrar yolu enfeksiyonu riskinin yaklaşık % 60 oranında arttığı ve insidansının en yüksek olduğu grup kadın hastalar olduğu görülmüş. İdrar yolu enfeksiyonu için olası risk faktörleri kadın cinsiyet, ileri yaş, gebelik, diyabet ve kötü glisemik kontrol olarak bulunmuştur(6). Ayrıca çalışmalarda diyabet süresi ile idrar yolu enfeksiyon yüzdesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(7). Yapılan çalışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının muhtemel artmış glikozüri nedeniyle İYE riskini arttırdığı gösterilmiştir(8). Diyabetik hastalarda üriner enfeksiyon için risk faktörlerinin, kolaylaştırıcı etkenlerin tespit edilmesi, uygun antidiyabetik tedavinin başlanıp glisemik kontrolün sağlanması ve idrar yolu enfeksiyonu gelişti ise erken tanı ve tedavi önem arz etmektedir.

Bu çalışmada diyabet tanılı hastalarda idrar yolu enfeksiyonu sıklığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi, hastada glisemik kontrol sağlamak amacıyla kullanılan

insülin ve oral antidiyabetik tedavilerin idrar yolu enfeksiyon gelişimi ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanım ve Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus ana bulgunun kronik hiperglisemi olduğu heterojen metabolizma bozuklukları için genel bir terimdir. Sebebi ya bozulmuş insülin salınımı ya da bozulmuş insülin etkisidir. Ya da her iki neden beraber olabilir(9). Bunun sonucunda protein karbonhidrat ve yağ metabolizmasında değişikliklere yol açar(10). Diyabetes mellitus yaşam tarzı, genetik ve çevresel faktörler ile ilişkilidir(11). Yıllar içerisinde hastalığa bağlı mikrovasküler ve makrovasküler çeşitli komplikasyon ortaya çıkmaktadır(12). Diyabetli hasta sayısı 1890’da 108 milyon iken 2014’ te 422 milyon oldu. Prevelansı orta ve düşük gelirli ülkelerde yüksek gelirli ülkelere göre daha fazla artmaktadır. 2014 yılı verilerine göre 18 yaş ve üstü kişilerin %8,5’i diyabet tanılı. 2019 senesinde 1,5 milyon ölümün nedeni diyabetti. 2019 verilerine göre diyabet ölüm nedenleri arasında 9.sırada. Diyabet nedeniyle ölümlerin % 48’i 70 yaşından önce gerçekleşti(13). Türkiye de 2016’ da diyabet prevelansı %13,2’ye yükselmiştir. Dünya genelinde diyabete bağlı maliyetin yıllık 673 milyar dolar olduğu düşünülmekte(14).

2.2. Diyabetes Mellitus Tanı ve Sınıflandırılması

Diyabetes mellitusta halsizlik, çok su içme, çok idrara çıkma, ağız kuruluğu, kilo kaybı, noktüri, ellerde ve ayaklarda uyuşma, yanma, bulanık görme, sık üriner sistem enfeksiyonu, vulvojanit gibi semptom ve bulgular olabilir(15).

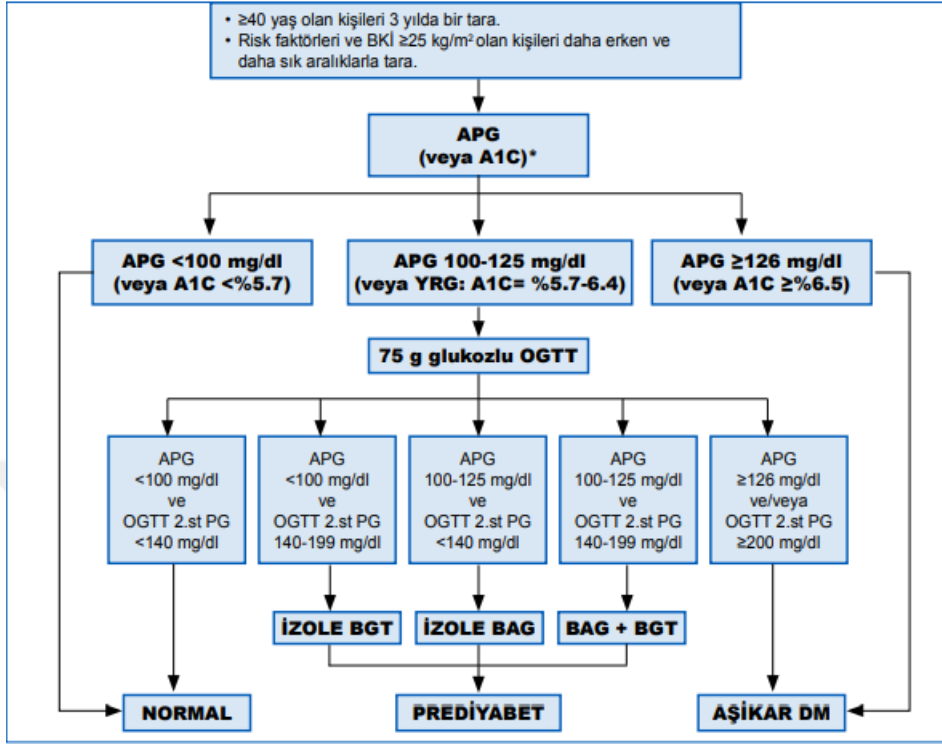
Diyabet tanısı(16);

-Diyabet bulgular ile birlikte rastgele ölçülen iki farklı kan şekeri ölçümünde kan glukozunun 200 mg/dl ve üstünde olması

-Açlık kan glukozunun en az iki farklı ölçümde 126 mg/dl ve üstü olması

-75 gr oral glukoz tolerans testinin 2. Saat kan glukozunun 200 mg/dl ve üstü olması

-HbA1c 6,5 ve üstü olması ile konur (16).



Şekil 1: Diyabet taraması ve tanılama

APG: Açlık Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, 2.stPG: OGTT'de 2.saat Plazma Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu(16)

Prediyabet; kan şekerinin normal referans değerlerinden yüksek saptanması ancak diyabet tanı kriterlerini karşılamamasına denir. Bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu prediyabet kabul edilir.

-Bozulmuş açlık glikozu; en az 8 saatlik açlıktan sonra ölçülen kan şekerinin 100-125 mg/dl olmasıdır.

-Bozulmuş glikoz toleransı; 75 gr oral glukoz içilmesi sonrası 2.saat ölçülen kan şekerinin 140-200 mg/ dl arasında tespit edilmesidir.

Hba1c %5.7-6.4 arasında olan kişiler diyabet gelişmesi açısından yüksek riskli gruptadır(16).

Prediyabet, yıllar içerisinde tip 2 diyabet gelişme riski olduğunu gösterir. Prediyabetiklerin yıllık yaklaşık %5-10'unda diyabet gelişir. Ömür boyunca prediyabetikle takipli hastaların yaklaşık % 70'inde diyabet dönüşümü olur(17).

Hba1c %5,5-6 olanlarda %9-25, Hba1c %6-6,5 olanlarda %25-50 oranında diyabet gelişme riski arttığı gösterilmiş(18). Prediyabet tanılı kişilerde amacımız tip 2 diyabet gelişiminin önüne geçmektir. Bu yüzden hastalara yaşam şekli değişikliği ve bazen ilaç tedavisi önerilir(19).

Tablo: 1 Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırılması(16)

I. Tip 1 diyabet [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır]	
II. Tip 2 diyabet [İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]	
III. Gestasyonel diabetes mellitus [GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur]	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) 9. Kromozom, CEL (MODY8) 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) 11. Kromozom, INS (MODY10) 8. Kromozom, BLK (MODY11) - Mitokondriyal DNA 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) 3. Kromozom, APL1 (MODY14) - Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler - Leprechaunism - Lipoatrofik diyabet - Rabson-Mendenhall sendromu - Tip A insülin direnci - Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları - Fibrokalkülöz pankreatopati - Hemokromatoz - Kistik fibroz - Neoplazi - Pankreatit - Travma/pankreatektomi - Diğerleri D. Endokrinopatiler - Akromegali - Aldosteronoma - Cushing sendromu - Feokromositoma - Glukagonoma - Hipertiroidi - Somatostatinoma - Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar - Atipik anti-psikotikler - Anti-viral ilaçlar β-adrenerjik agonistler - Diazoksid - Fenitoin - Glukokortikoidler α-İnterferon - Nikotinik asit - Pentamidin - Proteaz inhibitörleri - Tiyazid grubu diüretikler - Tiroid hormonu - Vacor - Statinler - Diğerleri [Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar] F. İmmün aracılı nadir diyabet formları - Anti insülin-reseptör antikortları - Stiff-man sendromu - Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar - Alström sendromu - Down sendromu - Friedreich tipi ataksi - Huntington korea - Klinefelter sendromu - Laurence-Moon-Biedl sendromu - Miyotonik distrofi - Porfiriya - Prader-Willi sendromu - Turner sendromu - Wolfram (DIDMOAD) sendromu - Diğerleri H. Enfeksiyonlar - Konjenital rubella - Sitomegalovirus - Koksaki B - Diğerleri [adenovirus, kabakulak]

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 [maturity onset diabetes of the young 1-11], HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α , HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom [Wolfram sendromu], KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase [bile salt-dependent lipase], PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

2.2.1. Tip 1 diyabetes mellitus

Tip 1A diyabetes mellitus insülin sekrete eden langerhans adacık hücrelerinde beta hücre harabiyeti nedeniyle meydana gelir. Bir veya birden fazla çevresel etkenle tetiklenen bu hasar genetik açıdan yatkın kişilerde meydana gelir(20). Beta hücre hasarına sebebiyet veren antikorlar; çinko taşıyıcısına karşı gelişen antikor(ZnT8A), insilnoma ilişkili antikor (IA2), adacık hücre sitoplazmik antikoru(ICA), insülin antikorları(IAA), anti-glutamikasit dekarboksilaz antikoru (anti-GAD)dur(21). Ancak antikor tespit edilmemesi tip 1 diyabet tanısını dışlatmaz(22). Tip 1B diyabet ise tip 1 diyabetli hastaların % 10 ‘unu oluşturan etiyolojisi bilinmeyen, genetik faktörler ve otoümminite ile ilişkilendirilmeyen tip 1 diyabet türüdür(21). Diyabetes mellitus tanılı hastaların yaklaşık % 5-10’u tip 1 diyabettir(23). Tip1 diyabette erken yaşta tanı almayıp ilerleyen yaşlarda hiperglisemi semptomları ile tanı alabileceği gibi erken yaşlarda diyabetik ketoasidoz tablosu ile diyabet tanısı konabilir. Tip 1 diyabet sıklıkla 30 yaş altında ortaya çıkmakta ve okulöncesi, puberte ve geç adölesan dönemi olmak üzere 3 pik zamanı vardır((24,25). LADA (erişkin latent otoimmün diyabet); yetişkin yaş grubunda özellikle 25 yaş sonrası görülen tip 1 diyabet formudur(26). Tip 1 diyabetin temel tedavisi insülin tedavisidir. Tip 1 diyabet tanılı hastalar insülin tedavisi, yakın izlem, diyet düzenlenmesi ve fiziksel aktivite ile yaşamlarını normal bir şekilde idame edebilirler(27). Tip 1 DM tanısı alan hastalar otoimmün diğer hastalıklar (çölyak, hashimoto tiroiditi gibi) açısından araştırılmalıdır. Takiplerde hastalar 5 yıllık aralar ile bu hastalıklar açısından tetkik edilmelidir(28,29).

2.2.2. Tip 2 diyabetes mellitus

Tip 2 diyabet % 90 oranla en fazla görülen diyabettir(23). Tip 2 diyabet genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkar. Ancak obezite, yaşam tarzı, beslenme şekli gibi etkenlerle çocuk ve adölesan yaş gruplarında da rastlanmaya başlanmıştır(16). Tip 2 diyabette insülin miktarı yeterli olmasına rağmen etkisine direnç vardır ve/veya insülin sekresyonunda sorun vardır(30). Tip 2 diyabette temel sorun genetik zemini olan kişilerde yaşam tarzı ile de ilişkili olarak ortaya çıkan ve zamanla artan insülin direnci ve azalan insülin salgılanmasıdır. Tip 2 diyabet obez ve fiziksel olarak aktif olamayan kişilerde daha sık görülmektedir(31). İnsülin direnci genetik mutasyonlar, inflamatuvar hadiseler, glukokortikoid benzeri ilaçlar veya obezite ile ortaya çıkabilir.

İnsülin direnci geliştiğinde insülin rezervi tarafından insülin ihtiyacı karşılanamaz. Önce bozulmuş glukoz toleransı ardından insülinin azalması ve hepatositlerde artan glukoz üretimi ile diyabetes mellitus gelişir(30). Tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık olarak %39'unda en az bir ebeveyn diyabetli, her iki ebeveyni diyabet tanılı kişide tip 2 diyabet gelişme ihtimali % 70 bulunmuştur(32). Tip 2 diyabetli hastalarda genellikle tanının ilk zamanlarında, bir kısmında da yaşam boyu insülin kullanımı gerekmez. Hastalar yaşam tarzı değişiklikleri ve oral antidiyabetikler ile hastalığın etkileri ve komplikasyonlarından korunabilir. İlerleyen yıllarda insülin ihtiyacı doğabilir(33). Tip 2 diyabette çok sayıda sistem ve organ tutulumu farklı derecede olabilmesi nedeniyle semptomlar çeşitlilik gösterir. Tip 2 diyabette tanı anında hastada diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ve bunlara bağlı bulgular ortaya çıkmış olabilir. Bu komplikasyonlara bağlı olarak da diyabetin klasik semptomlarının yanında birçok semptomda görülebilir(34). Bu semptomlar retinopati, nöropati, gastropati, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz gibi nedenlere bağlı ortaya çıkar(19).

Tip 2 DM gelişimi açısından risk oluşturan durumlar (23,35);

- Etnik köken
- Aile öyküsü
- Obezite
- Sedanter yaşam
- Prediyabeti olanlar
- Polikistik over sendromu
- Makrozomik bebek doğum öyküsü
- Gestasyonel diyabet öyküsü
- Serum Trigliserit >250 HDL<40
- Hipertansif kişiler
- Kardiyovasküler hastalığı olan kişiler
- Şizofreni
- Hepatosteatoz

2.2.3. Gestasyonel diyabetes mellitus

İlk defa gebelikte ortaya çıkan veya gebelikte ilk kez tesbit edilen glukoz tolerans testi bozukluğudur(36). GDM yaklaşık %7 oranında gebelerde ortaya çıkmaktadır(23). Obezitenin artması ile tanı almamış gebe tip 2 diyabetli hastalar artış göstermektedir. İlk trimesterde diyabet kriterlerini karşılayan gebeler aşikar diyabet kabul edilir(37). Gestasyonel diyabet oluşma nedenlerinden birinin plasental hormon salınımı sonucu insülin direnci gelişmesi olduğu düşünülmektedir(38). GDM gebelikten sonra sıklıkla düzelmesi beklenen ancak ilerleyen yıllarda tip 2 DM gelişme riski taşıyan bir glukoz tolerasyon bozukluğudur(16,39). GDM tanılı kişilerde daha sonraki gebeliklerde tekrarlama olasılığı % 50 civarındadır. İlerleyen yıllarda tip 2 DM gelişme olasılığı %70-80' a kadar çıkmaktadır. Bu yüzden bu hastaların takibe alınması gerekmektedir(40). GDM için tarama 24-28. Haftalarda yapılır. Taramada 75 gr OGTT veya 2 kademeli 50 ve 100 gr OGTT yapılabilir(16).

75 gr OGTT de aşağıdaki sonuçlardan birinin çıkması GDM tanısı koydurur.

-Açlık kan şekeri ≥ 92 mg/dL,

-1.saat kan şekeri ≥ 180 mg/dL

-2. saat kan şekeri ≥ 153 mg/dL

İki kademeli OGTT de ise 50 gr OGTT yapılır, ölçülen kan şekeri 1. Saatte 140-180 mg/dl ise 100 gr OGTT yapılır.

100 gr OGTT te aşağıdaki herhangi iki koşulu sağlıyorsa GDM tanısı alır.

-açlık kan şekeri ≥ 95 mg/dL

-1.saat kan şekeri ≥ 180 mg/dL,

-2.saat kan şekeri ≥ 155 mg/dL

- 3. saat kan şekeri ≥ 140 mg/dL (16,19,41)

GDM tanısı alan gebeye diyet düzenlenmesi, fizik aktivite ve kan şekeri ölçümü ile takibe alınır. Gereğinde insülin tedavisi başlanır(16,42).

2.2.4. Spesifik nedenlere bağlı diyabet

Ekzokrin pankreas salgısının etkilendiği kistik fibrozis, pankreatit, travma, malignite benzeri durumlar, beta hücre işlevini bozan genetik hastalıklar, glukokortikoid, anti-psikotikler, tiyazidler, immünsupresifler gibi ilaçlar, kimyasal maddeler, insülin etkisini bozan genetik hastalıklar, cushing, akromegali, feokromasitoma, hipertiroidi gibi endokrinolojik hastalıklar, down, wolfram ve kleinfelter gibi genetik sendromlar, CMV, konjenital rubella, koksaki gibi enfeksiyon etkenleri ile de kan şekeri yüksekliği saptanır(43).

MODY; beta hücre harabiyeti ve insülin salınım mekanizmasında bozuklukla seyreden, otozomal dominant geçiş gösteren, 25 yaşından gençlerde ortaya çıkan diyabettir. MODY’ de antikor pozitifliği yoktur(16,44).

Organ nakli sonrası kullanılan immun sistemi baskılayıcı ilaçlarda diyabete neden olabilmektedir. Organ nakli sonrası hastalar hiperglisemi için OGTT ile taranmalıdır (16,45).

2.1. Prediyabet Tedavisi ve Diyabetin Önlenmesi

Temel amaç diyabet gelişiminin önlenmesi, gelişti ise de bireysel tedavi protokolü uygulanmasıdır(19). Tip 1 DM gelişimini engelleyecek bir tedavi yöntemi yoktur. Ancak tip2 DM riski azaltılabilir. Çinde yapılan Da Qing çalışmasında 577 kişilik bozulmuş glukoz toleransı olan hastada egzersiz ve diyet düzenlenmesi ile 6 yıl takip sonucu %43 oranında diyabet insidansı azaldığı görülmüştür(46). Amerika’da yapılan Diabetes Prevention Program isimli çalışma bu konuda en geniş kapsamlı çalışmalardan biridir. Bu çalışmada APG ≥ 95 mg/Dl ve BGT’si olan 3234 kişi dahil edilmiş. Kişiler plasebo grubu, yoğun yaşam tarzı değişikliği yapılan grup ve metformin grubu olarak 3 gruba ayrılıp, 2,8 yıl kadar takibe alınmıştır. Yaşam tarzı değişikliği yapılan grupta göreceli olarak diyabet gelişim riski % 58 azalmıştır(47). Diyabetin önlenmesine yönelik ilaç çalışmaları da yapılmıştır. Tiazolidindionlar, alfa glikozidaz inhibitörleri, metformin ve orlistat ile ilgili yapılan çalışmalarda %25-60 oranında diyabetin önlenbildiği görülmüştür(48,49). Metforminin prediyabetten

diyabet gelişim riskini azalttığı kanıtlanmıştır(50). 2014'te ADA prediyabetik hastalarda fizik aktivitenin haftada en az 150 dakika ve kilo kaybının % 7 civarı olacak şekilde yaşam şekli değişikliği yapılmasını önermektedir(43). Prediyabetik kişilerin yılda en azından bir kez diyabet gelişimi ve kardiyovasküler risk açısından takip edilmesi önerilmektedir(43).

2.2. Diyabetes Mellitus Tedavisi

Diyabet tedavisinde amaç kan şekerini normal sınırlarda tutmaya çalışmak ve komplikasyon gelişimini ve kardiyovasküler hadiseleri engellemektir(40). Tedavide en önemli basamak yaşam şekli değişikliğidir. Hastalara yaşam şekli değişikliği ile birlikte ilaç tedavisi de başlanır. Kilo kontrolü ile hastalarda remisyon sağlanabildiği gösterilmiştir(51). Tip1 DM ve GDM tedavisi insülinidir. Tip 2 DM tedavisinde ise ilk seçenek engel bir durum olmaması halinde metformindir(16,19,52).

2.2.5. Yaşam tarzı değişikliği

Yaşam şekli değişikliğinin içinde diyet, düzenli egzersiz programı yer alır. Bu yaşam şekli değişikliği devamlılık göstermelidir(53). Yaşam şekli değişikliği ile %1-2 kadar düşüş sağlanabilir(16,54). Sigara içen kişilerde tip2 DM gelişme olasılığı artmaktadır. Hastalara sigarayı bırakması önerilir. Çünkü başta kardiyovasküler olmak üzere diyabet komplikasyonlarının gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (55).

Diyet tedavisi düzenlenirken hedef yeterli ve gerekli besin öğelerini almasını sağlamak, kan şekeri ve plazma lipid seviyelerini kontrol altına almak ve komplikasyon gelişimini engellemektir(56).

Düzenli fizik aktivitesinin kan basıncını düzenleyici etkisi, insülin rezistansını azaltıcı etkisi, kilo vermeyi kolaylaştırması, dislipidemi üzerine ve kan şekeri regülasyonu üzerine etkisi nedeniyle minimum haftada 3 gün ve haftada 150 dakika şeklinde hasta egzersiz programına alınmalıdır. Egzersiz programı bireyselleştirilmeli hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları dikkate alınmalı ve bunlara göre düzenlenmelidir(16,47,57). Diyabet hastalarında eğer kişide nefropati, retinopati, nöropati nedeniyle gelişmiş duyu kusuru, kanda keton pozitifliği, hiperglisemi veya hipoglisemi mevcutsa egzersiz önerilmez(16,53).

2.2.6. Oral antidiyabetikler ve inkretinmimetikler

Oral antidiyabetik ilaçlar çeşitli mekanizmalar ile etki eder. Bunlar; insülin salınımını arttırmak, periferik dokularda insülin direncini azaltmak, glukagon salınımını baskılamak, gastrointestinal karbonhidratların emilimini bozmaktır(16).

İnsülin Duyarlılığını Arttıran Oral Antidiyabetikler

Biguanidler ve tiazolidindionlar insülin direncini periferik dokularda azaltırlar. Tiazolidindionlar yağ dokuda, biguanidler karaciğer dokusunda insülin direncini azaltır(58).

1. Biguanidler

Pratikte kullanılan tek biguanid metformindir. Karacigerde glukoneogenezi, lipid ve kolesterol sentezini baskılama özelliği mevcut. Hipoglisemi riski düşüktür. Kilo açısından da stabil ve kilo azaltıcı etkisi mevcuttur. HbA1c'yi yaklaşık %1,5 düşürür(59). Kardiyovasküler hadise olasılığını azalttığı ortaya konmuştur(60). Metforminin atılımı renal yolla olduğu için böbrek fonksiyon testleri de izlenmelidir. Glomerül filtrasyonu hızı <30 mL/dk/1.73 m² olan kişilerde kullanıma uygun değildir. Metformin kullanan kişilerde laktik asidoz gelişme riski mevcuttur. İyot içeren ilaçlarda yapılacak görüntülemeler öncesi, operasyon öncesi ve akut hadise nedeniyle hastane yatışı olan kişilerde ilacın kesilmesi önerilir(61,62). Hastalarda gaz, şişkinlik, ishal, karın ağrısı ve iştah azalması gibi yan etkileri olabilir(63). Ayrıca ilaç alım doz ve süresi ve yaşla da ilişkili olarak vitamin b12 eksikliğine neden olabilir(64).

2. Tiazolidindionlar

Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- γ (PPAR- γ) agonistidir. İskelet kası ve diğer periferik dokularda insüline olan duyarlılığı artırır. Ha1c'yi yaklaşık olarak %0,5-1,4 azaltır(64). Hipoglisemi yapmayıp kolesterol düşürücü, HDL arttırıcı etkisi vardır(16,58). Ödem, osteoporotik kırık riskinde artış, konjestif kalp yetmezliği, transaminaz enzimlerinde artış, anemi, kilo artışı, oftalmopatisi olanlarda oftalmopatiyi kötüleştirme, erkeklerde mesane kanser riskinde artış, LDL kolesterol artışı gibi yan etkileri mevcuttur(16,58). Osteoporozu olan, konjestif kalp yetmezliği ile takipli, maküler ödemi ve kırık hikâyesi olanlarda kullanımı önerilmez(64).

İnsülin salgılatıcı oral antidiyabetikler

Beta hücrelerde insülin salınımını arttıran sülfanilüre ve daha kısa etki süresine sahip glinidler bu sınıfa girer(16,59). Ortalama olarak HbA1c'de %1-1,5 düşüş yapar. Hipoglisemi yapabilmeleri nedeniyle özellikle yaşlı bireylerde dikkatli kullanılması gerekmektedir. Mümkünse bu kişilerde ilk seçenek olarak kullanılmamalıdır. Eğer kullanılacak ise kısa etki süresi olan glipizid, glimeprid kullanılabilir(61,62,64). Kilo artışı, hepatotoksisite, agranülositoz, alerji, kemik iliğinde aplazi, alkol flushing gibi yan etkileri de mevcuttur. Kısa etki süresi nedeniyle yemekten yarım saat-bir saat önce alınması gerekir(16,58). Son dönem böbrek hastalığında, dekompanse karaciğer yetmezliğinde, tip1DM hastalarında, ciddi enfeksiyon varlığında, operasyon öncesi, gebelik ve diyabetik acil durumlarda kullanımı kontraendikedir(16,58).

Sülfonilüreler

Sülfanilüreler beta hücrelerden ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını bloke ederek etki eder ve böylece insülin salınımında artış yapar. Ayrıca karaciğer dokusundan glukoz çıkışında azalma, periferik dokular üzerinde de glukoz kullanımı arttırarak etki gösteririr. Sülfonilüreler ağızdan iyi emilir ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Çoğunun aktif metabolitleri vardır. Sülfanilürenin glipizid, glimeprid, gliklazid, glibenklamid, glibornurid şeklinde tablet formları mevcut ve günlük 1 veya 2 defa kullanılırlar. Yaklaşık olarak yarım saatte etkileri başlar, 2-3 saat içinde maximum etkş gösterirler. En yaygın görülen yan etkileri hipoglisemi ve kilo artışıdır(58,65). İnsülin ve sülfaniüre ile ilişkili en sık yan etki hipoglisemidir. Bu ilaçlar dar terapötik aralığa sahiptir. İnsülin ile hipoglisemi % 7,3 görülürken sülfanilüre de bu oran %0,8'dir(66). Sülfanilürelerin glisemik değişkenliği arttırdığı ve yüksek doz alınmasının şiddetli hipoglisemi süresini uzattığı gösterilmiştir(67). Büyük glisemik değişkenliğin koroner arter hastalığı gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür(68). Yapılan çalışmalarda mikrovasküler komplikasyon gelişme riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Etki süreleri uzun olmamakla birlikte mevcut kullanılan yeni sülfanilüreler eskilere göre daha kısa etkili ve stabildirler(16). Kilo artışı, ciltte döküntü, agranülositoz, aplastik kemik iliği, hepatotoksisite diğer gelişebilecek yan etkileridir(16). American Diabetes Association ve European Association for the Study of Diabetes tarafından hazırlanan ortak raporda, sülfonilürelerin HbA 1c'yi %1,5 kadar azalttığı bildirdi. Ancak bu tek

bi çalışmaya dayanmakta ve sülfanilüre ile kombine tedavi olarak kullanıldığından monoterapi açısından değerlendirilmemiştir(59). Tip 1 DM, ketoasidoz, hiperosmolar durum, ciddi enfeksiyon durumları, gebelik, cerrahi durumlarında, hipoglisemiye yatkın kişilerde, son dönem böbrek hastalığı, sekonder diyabet ve dekompanse karaciğer yetmezliğinde kullanımı kontraendikedir(16).

Glinidler

Postprandial hiperglisemi üzerine etkisi olup insülin salınımını artırır. Kısa etki süreleri nedeniyle günde 3 defa kullanılmalıdır. Nateglinid ve repaglinid olarak 2 tablet formu mevcut(8).

İnkretinmimetikler

Bu ilaç grubu bağırsak kaynaklı inkretinleri taklit edebileceği gibi inkretinlerin yıkılmasını da engelleyebilir(69). Bu grubu dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ) ve glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A) oluşturur. GLP-1A inkretin hormon gibi davranır, DPP4-İ ise endojen inkretinlerin (GLP-1) parçalanmasını engeller(70). Glukagon salınımını baskılar, pankreas beta hücrelerinin glukozla olan duyarlılığını artırarak da etki gösterir. Pankreasta beta hücrelerden insülin salınımını glukoz bağımlı şekilde artırması nedeniyle hastalarda hipoglisemi yapma olasılığı düşüktür. Hba1c'yi %0,5-1 azaltır(59).

Glukagon benzeri peptid-1 analogları (liksisenatid, eksenatid, liraglutid vb.) subcutan kullanılırlar. Kilo verdirici özellikleri vardır. Hipoglisemi yapıcı özellikleri yoktur(71). GLP-1analogları gastrik boşalma zamanını uzatır böylece doygunluk hissi de uzun sürer. Ekzenatid beden kitle indeksi ≥ 30 kg/m² kişilerde günde iki defa kullanılır. Bulantı hissi, ishal, kusma, kabızlık, pankreatit, taşikardi, safra kesesinde taş oluşması gibi yan etkileri olabilir(16,72).

DPP-4 inhibitörleri; sitagliptin, saksagliptin, linagliptin, vildagliptin ve alogliptindir. Bu grubun kilo üzerine etkisi yoktur. Hipoglisemi yapma olasılığı azdır(73). GLP-1 etki süresini uzatarak veya inkretin yoğunluğunu artırarak etlisini gösterir ve günde tek sefer kullanılırlar. İlaç kullanım esnasında baş, eklem, boğaz ağrısı, artrit, seyrek olarak pankreatit, intestinal akciğer hastalığı gibi yan etkiler ortaya çıkabilir(16,74).

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörleri

Bu ilaçlar proksimal tübül hücrelerinde SGLT-2 inhibisyon yoluyla tübül hücrelerinden glukoz emiliminin bozulmasına ve idrar ile atılan glukozun artmasına neden olur. Etki mekanizması itibari ile insülininden bağımsız olarak kan şekerini düşürür. Bu yüzden metformin birinci basamağından sonra diyabetin her aşamasında kullanılabilirler Kilo kaybı yapıcı etkisi de olan bu ilaç grubu HbA1c'yi % 0,5-0,8 kadar azaltır(59). Hipoglisemi riski düşüktür. Proteinüriyi azaltıcı ve ürik asit düşürücü etkisi de vardır. Kan basıncı üzerinde de olumlu etkileri vardır. Yapılan çalışmalarda SGLT-2 İnhibitörleri tüm nedenlere bağlı ölümleri, kardiyovasküler ölümleri, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünü ve böbrek yetmezliğini azalttığı gösterilmiştir. Amerikan Diyabet Derneği klavuzunda glisemik hedeflerine ulaşmamış kardiyovasküler hastalığı veya böbrek hastalığı olan kişiler için diyabet yönetiminde SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanılması yer almaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalığı olan veya yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan kişilerde SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri önermektedir (75). Bu grup ilaçlar çok idrara çıkma, idrar yolu enfeksiyonu, genital sistem enfeksiyonu, sıvı kaybı, baş dönmesi, öglisemik ketoasidoz yapma, hipotansiyon, LDL kolesterol artışı, Fournier gangreni ve serum kreatinininde artış gibi yan etki skalasına sahiptir. Ağır enfeksiyon, cerrahi durumlarında ilacın sonlandırılması uygundur. Empaglifozin, kanaglifozin ve dapaglifozin günde tek sefer alınır. Kanaglifozinin sabah aç karna alınması gerekir(16,58,64,76).

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Polisakkaritlerin gastrointestinal emilimini alfa glukozidaz enzim blokajı yaparak engelleyip postprandial kan şekerinin düşmesini hipoglisemi yapmadan sağlarlar. HbA1c'yi yaklaşık olarak %0,5-0,8 kadar düşürürler. Karında gaz oluşumu sebebiyle distansiyona ve ağrıya neden olabilirler(16,59).

2.2.7. İnsülin tedavisi

İnsülinler hızlı-kısa etkili, orta etkili, uzun etkili ve karışım insülin gibi gruplara ayrılır. İnsülinler içinde hipoglisemi yapam potansiyeli daha az olan uzun etkili olanlardır(77). Hızlı-kısa etkili insülinler bolus olarak yemek öncesi kullanılır, orta ve uzun etkili olanlarsa bazal insülin olarak kullanılır. Hızlı etkili insülinler; insülin glulizin, insülin aspart ve insülin lispro iken uzun etkili insülinler; insülin glarjin ve insülin detemiridir. Uzun etkili insülinlerde pik olmadığı için hipoglisemi oranı daha düşüktür. Karışım insülinleri %70 oranında NPH ve % 30 oranında regüler insülin oluşturur(78).

İnsülin tedavisi tip1 DM, diyet ile kontrol altında olmayan GDM, yetişkinlerde ortaya çıkan otoimmün diyabet, tip2DM'da ise oral antidiyabetik kullanımına rağmen hedef HbA1c ve kan şekeri değerine ulaşamaması, insülin eksikliğini gösteren kilo kaybı, ketozis görülmesi, hiperglisemik acil durumun ortaya çıkması, büyük operasyonlar, böbrek ve karaciğer yetmezliği, akut miyokart enfarktüsü, pankreas yetersizliği durumu, gebelik ve laktasyon dönemi, hiperglisemik semptomların ağır olması, akut gelişen ağır enfeksiyon ve sistemik hastalıklarda başlanır(16,79).

Tip 2 DM hastalarında bazal insülinle başlanıp gerekirse hızlı-kısa etkili insülin eklenebilir(69). Bazal insülin başlangıç dozu 0,1-0,2 IU/kg/gün olarak hesaplanır. Bazal ve bolus başlanacak Tip1DM hastalarında 0,4-1 IU/kg/gün olarak, Tip 2 DM hastalarında 0,3-1,2 IU/kg/gün olacak şekilde insülin dozu hesaplanıp bu insülinin yaklaşık yarısı bolus yarısı bazal insülin olarak bölünür(16,80).

Kilo alma, ödem, hipoglisemi, enjeksiyon yerinde yağ dokusunda atrofi, hipertrofi, kanama gibi yan etkiler gelişebilir(16,19).

2.3. Diyabetes Mellitus Tedavi Hedefleri

Diyabette hedef değerler çeşitli rehberlere göre şöyledir(16,43,54);

- Açlık ve yemek öğünü öncesi kan şekeri 80-130 mg/dl ve American Association of Clinical Endocrinologists(AACE) 'e göre <110 mg/dl olmalı
- HbA1c < % 6,5-7 olmalı bu değer AACE ve TEMD rehberlerinde %6,5 olarak, Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA) rehberinde ise % 7 olarak kabul edilmiştir.

-tokluk kan şekeri <160 mg/dl olarak ADA klavuzunda <180 mg/dl olarak belirlenmiştir.

Beklenen yaşam süresi kısa, ciddi hipoglisemi öyküleri olan, ileri derecede komplikasyon gelişmiş kişilerde HbA1c hedefi %7,5-8 olabilir. Kısa süreli diyabet hastası, beklenen yaşam süresi uzun, kardiyovasküler olarak belirgin bir hastalığı olmayan kişilerde hipoglisemi ve ciddi yan etkiler ortaya çıkarmayacak şekilde HbA1c hedefi %6,0-6,5 'e kadar düşürülebilir(81).

GDM hastalarında hedef açlık kan şekeri 60-95 mg/dl öğün sonrası 1. Saat kan şekeri ≤ 140 mg/dl öğün sonrası 2. Saat kan şekeri ≤ 120 mg/dl olmalıdır(16,37,54) (23).

2.3.4.Diyabetes Mellitus Hastalarında Takip

Diyabet hasta takibinde kan şekeri ve HbA1c değeri istenen aralıktaki olmayan hastalar veya tedavisi yeni değişen hastalar 3 aylık aralar ile hedef değer aralığında ve stabil kişiler de yılda en az iki defa takibe çağrılıp HbA1c çalışılmalıdır(82). Takibe gelen hastada her takipte kan basıncı ölçülmeli ve <140/80 mmHg olacak şekilde hedeflenmelidir. Diyabetik kişilerde kan basıncı zamanla artıp ilaç gereksinimi artabilir(83). Diyabet hastasında dislipidemi sıklığı nedeniyle yılda en az 1 defa lipid profili çalışılmalı LDL kolesterol<100 mg/dl, HDL kolesterol kadınlarda >50 mg/dl, erkeklerde >40 mg/dl, trigliserid<150 mg/dl hedeflenmelidir. Eğer hastanın kardiyovasküler hastalığı mevcut ise LDL<70 mg/dl olarak hedeflenmelidir(16,23).

2.4.Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyon olarak ikiye ayrılır.

Akut komplikasyonlar; ketoasidoz, laktik asidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durumdur. Kronik komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayrılır. Makrovasküler komplikasyonlar; serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, mikrovasküler komplikasyonlar ise; diyabetik retinopati, diyabetik nöropati, diyabetik nefropati ve diğer komplikasyonlar; gastrointestinal, enfeksiyon, diyabetik ayak yarası, psikiyatrik

bozukluklar, genitoüriner, dermatolojik, kemik ve mineral metabolizma bozuklukları, katarakt, glokomdur(84–86).

2.4.8. Akut komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz

Sıklıkla tip 1 DM tanılı kişilerde görülmesinin yanı sıra tip 2 DM tanılı kişilerde katabolik hadiseler sonucu ortaya çıkabilir. Tip 1 DM tanısı ilk ketoasidoz tablosu ile konabildiği gibi diyabetik ketoasidoz DM tanılı kişilerde araya giren bir enfeksiyon durumu, cerrahi operasyon, sepsis, miyokard enfaktüsü, ilaçların düzensiz kullanımı veya kullanılmaması gibi nedenlerle de ortaya çıkabilir. Diyabetik ketoasidozda kan şekeri yüksekliği nedeniyle çok su içme, çok idrara çıkma, yorgunluk, baş ağrısı sıvı açığı sebebiyle hipotansiyon, asidoz nedeniyle bulantı, kusma, nefes darlığı, karın ağrısı, takipne, hızlı ve derin soluma, ağızda keton kokusu, bilinç değişikliği ve koma gibi semptom ve bulgular görülebilir.

Tanı Kriterleri;

-Kan şekerinin ≥ 250 mg/dl

-kan gazında PH $< 7,3$

-kan gazında bikarbonat < 15 mEq/L

- idrar veya kanda keton pozitifliğidir.

Tedavi: sıvı açığının yerine konması, hipergliseminin düzeltilmesi, elektrolit ve asit baz bozukluklarının düzeltilmesi için i.v. hidrasyon, insülin, gerektiğinde potasyum ve bikarbonat tedavisi verilir(16)(19)(87).

Hiperosmolar hiperglisemik durum-non ketotik koma

Temel sebep dehidratasyon olmakla birlikte insülin yetersizliği de etkili olabilir. Ancak ketoasidoz tablosunda mutlak insülin eksikliği ve bununla ilişkili lipoliz baskılanamaması ve keton cisimcikleri oluşumu meydana gelirken, hiperosmolar durumda az da olsa insülin vardır ve bununla ilişkili olarak keton oluşumu gözlenmez. Araya giren enfeksiyon, serebrovasküler hastalık, bakımsız kalmış kişiler veya tedavinin yetersiz ve eksik yapılması, miyokard enfaktüsü, gastrointestinal sistem ile ilgili sorunlar ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklar bu duruma zemin

hazırlayabilir. Diyabet nedeniyle hastaneye yatışların %1'ini hiperosmolar hiperglisemik durum oluşturur. Çoğunlukla 50 yaş üzeri bireylerde görülürken mortalitesi %14-42 civarındadır. 70 yaş üstü ve bakım evinde yaşayan bireylerde ölüm oranı daha yüksektir(16). En yaygın görülen bulguları sıklıkla diyabetik hastada bir süredir devam eden poliüri, oral alım bozukluğu, kilo kaybı öyküsü olan kişide komaya kadar gidebilen mental durum değişikliğidir(88). Hastalarda sıklıkla hipotansiyon vardır, hipertansiyonu olduğu bilinen kişilerde de önceki ölçümlere göre tansiyonlarının daha düşük çıktığı görülür. Dehidratasyon öne çıkan bulgudur(88).

Tanı için;

- kan şekerinin 600 mg/dl üstü olması,
- plazma osmolaritesinin 320 mOsm/kg üstü olması gerekir(88).

Ketonemi ve metabolik asidoz ya yoktur veya hafif olabilir. Laktik asit seviyesinin artması sonucu anyon gap azalmış metabolik asidoz ortaya çıkabilir. Ketonüri açlık sebebiyle görülebilir. Mortalite oranı plazma osmolaritesi ve kan şekeri yüksekliği ile orantılıdır(88).

Hiperglisemi ve dehidratasyon hem ketoasidoz da hem de hiperosmolar hiperglisemik durumda görülürken volüm açığı hiperosmolar durumda daha ön plana çıkar ve daha mortaldir(88).

Tedavinin temelini sıvı açığının yerine koymak, hiperglisemiyi düzeltmek ve elektrolit dengesini kurmak oluşturur(16).

Hipoglisemi

Hipoglisemi riski sıkı glisemik kontrol hedefinin önündeki en önemli engellerden biridir. Özellikle insülin alan kişilerde ortaya çıkma riski daha yüksektir. Bu hastalar ve yakınları hipoglisemi açısından bilgilendirilmeli hipoglisemi gelişmesi durumunda nasıl davranacakları ile ilgili eğitilmelidirler(16). Hipoglisemi tanısı kan şekerinin 50 mg/dl 'den düşük ölçülmesi, soğuk terleme, titreme, çarpıntı, mide bulantısı, anksiyete, baş ağrısı, konsantrasyon zorluğu, halsizlik ve konfüzyona kadar gidebilen hipoglisemik semptomların olması ve bu semptomların kan şekerinin normale dönmesi ile düzelmesi ile konur. Hipoglisemi geliştiğinde eğer hastanın

bilinci açık ise oral, bilinci açık olmayan veya oral alamayan kişilerde parenteral glukoz başlanır(16,86,89).

2.4.9. Kronik komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir ve ilk bulgu mikroalbuminüridir(90,91). Erişkin diyabetiklerde görülen nefropati önemli bir mortalite ve morbidite sebeplerinden biridir. Proteinüri ve glomerül filtrasyonunda düşüş ile karakterize bir komplikasyondur(90). Nefropati için diyabetik hastalarda erken dönemde idrarda albümin, kreatin bakılması ve glomerül filtrasyon hızı hesaplanması gerekir. İdrarda albümin/kreatin ≥ 30 mg/gün mikroalbuminüri, albümin/kreatin ≥ 300 mg/gün makroalbuminüri olarak tanımlanır(90). Nefropati ile birlikte kötü glisemik kontrol ve kötü tansiyon kontrolü olması ve diğer makrovasküler komplikasyonların olması kötü prognoz göstergesidir(92). Uzun süreli hipertansiyon ve hipergliseminin dışında dislipidemi, sigara, genetik yatkınlık, obezite gibi eşlik eden faktörlerde nefropati şiddetini artırır(93,94). Nefropati ile birlikte zamanla kan basıncı yükselir fakat insülin klirensinin azalması nedeniyle glisemik kontrolde kolaylaşabilir(95). Tip 2 DM tanılı kişilerde tanı esnasında, tip 1 DM tanılı kişilerde tanıdan 5 yıl sonra yılda bir defa nefropati taraması yapılmalıdır. Albüminüri demek için 3 idrar örneğinden en az 2'sinde anormal albümin atılımı olması gerekir(16). Diyabetik nefropatinin gelişmesinin veya gelişti ise ilerlemesi engellemek için bu hastalarda glisemik kontrol ve optimal kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. Diyabetik nefropatinin tedavisinin temel amacı glomerül içi basıncı ve kan basıncını azaltıp proteinüriyi ve proteinüriye bağlı gelişen böbrekteki inflamasyonu azaltmak ve fibrozisi azaltmaktır. Bu amaçla ACE inhibitörleri ve ARB'ler tercih edilir. Kronik böbrek yetmezliği riskini azaltması nedeniyle hafif orta derece nefropatide SGLT-2 inhibitörleri kullanılabilir(16).

Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati de kapiller mikroanevrizmalar, retinal vasküler yapıda geçirgenlikte değişme, kapiller dejenerasyon ve neovaskülarizasyon gibi retinal değişiklikler gelişir. Nöral retina hücre hasarı sonucu elektrofizyolojik değişiklik

nedeniyle renkleri ayırt edememe gibi sıkıntılar ortaya çıkabilir. Diyabetik retinopati retinada gelişen lezyonlar sebebi ile 20 ve 74 yaş aralığındaki körlüğün önemli sebeplerinden biridir(96,97). Proliferatif ve non-proliferatif retinopati olarak ikiye ayrılır. Erken evre de hiperglisemi nedeniyle perisit hasarı ve bazal membranda kalınlık artışı ve bunların sonucu olarak da vasküler geçirgenliğin ve kan retina bariyerinin değişmesine neden olur(96). Non-proliferatif retinopatinin bu evrelerinde çoğu zaman görme bozukluğu farkedilmemektedir. Retinal damar tıkanıklığı ve kapiller dejenerasyon kötü prognoz ile ilişkilidir(98). Hipoksi ve iskemi sonucu anjiogenez uyarılır ve böylece proliferatif faz başlar. Yeni damar oluşumu ve maküla ödemi ile birlikte görme bozukluğu artabilir veya daha kötüsü retinal kanama ile retinal dekolmana neden olan fibrovasküler zar oluşabilir(96).

Retinopati taraması tip 1 DM 'ta tanı almasından 5 yıl sonra, tip 2 DM'ta tanı esnasında yılda bir kez yapılmalıdır. Minimal düzeyde retinopatisi olan kişiler yılda bir, ileri düzeyde retinopatisi olanlar 3 veya 6 ay ara ile takip edilmelidir. Korunmada optimal kan basıncı kontrolü sağlamak, normoglisemiye sağlamak, lipid düzeyini düşürmek etkilidir. Tedavi de fotokoagülasyon, anti-VEGF gibi farmakolojik tedavi veya vitrektomi uygulanabilir(16).

Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropati sinir sisteminin birçok bölümünü etkilemektedir. Periferik sinir sisteminin hem otonomik hemde somatik sinirlerini etkiler. Ayrıca spinal kord ve merkezi sinir sistemi hasarı da meydana getirebilir(99,100). İskemi ve enfeksiyon ile birlikte alt ekstremitte amputasyon nedenlerinin başında simetrik distal duyuşal nöropati gelir(16). Eldiven çorap tarzı periferik polinöropati diyabeti tanımlı bireylerin yaklaşık %50'sinde görülen en sık diyabetik nöropati bulgusudur. Ayaklarda yanma, uyuşma, ağrı, karıncalanma ve güçsüzlük en fazla görülen semptomlarıdır. Hiperglisemi süresi ve şiddeti ile birlikte sigara kullanımı, alkol kullanımı, ileri yaş, obezite, lipid yüksekliği, hipertansiyon diyabetik nöropati gelişimine katkı sağlayan durumlardır(101,102). Otonom sinir sistemi etkilenirse gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler sistem disfonksiyonları, hipogliseminin farkına varamamak, termoregülasyonda bozulma gibi durumlar meydana gelebilir(16). Diyabetik nöropati tip1 DM tanısından 5 yıl sonra, tip2 DM tanısı aldığı gibi yılda bir defa taranmalıdır. Diyabetik nöropatiden korunmada

glisemik kontrol çok önemlidir. Gabapentin, nortriptilin, imipramin, pregabalin, duloksetin, amitriptilin, alfa-lipoik asit, karbamazepin gibi farmakolojik ajanlar tedavide kullanılır(16).

Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabetik bireylerde mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi makrovasküler komplikasyonlardır. Diyabetik bireylerde aterosklerotik kalp hastalığı (ASKVH) yaygın izlenir. Diyabetik bir hastada miyokard enfaktüsü geçirme riski daha önce miyokard enfaktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastalarla eşittir(103). ASKVH; koroner arter hastalıkları, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler olayları kapsar(104). Diyabette hiperglisemi nedeniyle oksidatif stres artıp inflamasyon oluşturur ve bu da endotel hasarı ve koagülasyon bozukluğuna sebebiyet verir. Bu yüzden koroner arter hastalığı diyabetik bireylerde 2-4 kat daha fazla görülür(105). Tip1 DM'ta renal fonksiyon bozukluğu gelişmeden kardiyovasküler hastalık genellikle görülmez. Tip2 DM'ta ise renal fonksiyon bozukluğu erken kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörüdür. Hiperlipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi diğer risk faktörleridir(106).

Aşağıdaki özellikleri taşıyan diyabet tanılı hastalar ASKVH açısından çok yüksek riskli(10 yıllık KV ölüm riski >%10) kabul edilmelidir(16).

- Makrovasküler hastalık (periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay, sessiz iskemi, sessiz miyokard enfaktüsü)
- >20 yıl tip 1 diyabet tanılı
- Başka hedef organ hasarı (özellikle diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati)
- Kardiyovasküler hastalık için 3 veya daha fazla risk faktörü olması (obezite, hipertansiyon, sigara, yaş, dislipidemi, , ailede erken koroner hadise veya 1.derece akrabalarda serebrovasküler hadise)

ASKVH'ndan korunmada glisemik kontrolün sağlanması, yaşam tarzı değişikliği, obezitenin engellenmesi, lipid düzeylerinin ve kan basıncının kontrol altına alınması, antiagregan tedavi, sigara içilmemesi gibi risk faktörlerinin ortadan kaldırılması önemlidir (16,107).

2.5. Diabetes Mellitus ve İnfeksiyon İlişkisi

Diyabet vücudun savunma mekanizmalarını bozduğu için üriner sistem enfeksiyonu ve daha bir çok enfeksiyon riskini arttıran kronik bir hastalıktır(1). Granülosit fonksiyonları enerji bağımlı olması ve bu enerjini glikoz metabolizması ile sağlanması sebebiyle diyabette granülositlerin kemotaksis, adherans ve fagositoz fonksiyonları bozulur(108). Glukoz artışı sonucu ozmolarite artışı ve ph düşüşü lökosit adheransını azaltır. Oksidatif solunumun bozulması nedeniyle lökosit fagositozu bozulur.(109). Tip 1 diyabette CD 4 T lenfosit sayısında azalma görülebilmektedir. Bozulmuş lenfosit fonksiyonları diyabet hastalarında glikoz yoğunluğundan ziyade hiperlipidemi, asidoz, ketoz gibi faktörlerle ortaya çıkabilmektedir(110). Diyabette C4 kompleman düzeyi düşük bulunmuş, C1q ve C3 fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir(108). Vasküler ve nöropatik komplikasyonlar enfeksiyon için kolaylaştırıcı rol oynar. Vasküler bozukluk hipoksi ve anaerobik bakteri için üreme ortamı oluşmasına ve lökosit fonksiyon bozukluğuna neden olurken; nöropati de nörojenik mesane nedeniyle idrar retansiyonu sonucu enfeksiyon gelişmesine veya polinöropati nedeniyle ayak ülser ve enfeksiyonuna neden olur(1)

2.5.10. Diabetes mellitus ve üriner sistem enfeksiyonu

Diyabet hastalarında idrara fazla miktarda glukoz atılması, nöropatik komplikasyonlara bağlı olarak mesane boşalımının yavaşlaması, kemotaksis, fagositoz, hücre içi öldürme ve migrasyon gibi mekanizmalardaki bozulma sonucu üriner sistemde patojen mikroorganizmaların üremesi kolaylaşır ve üriner sistem enfeksiyon riski artar(2). Üriner sistem enfeksiyonları diyabet hastalarında komplikasyonlara neden olarak morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. Bu komplikasyonlar pyelonefrit, intrarenal-perirenal apse, amfizematöz sistit, papiller nekroz ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlar olabilir(3). Diyabetik hastalarda diyabetik olmayan gruba göre komplikasyon gelişme olasılığı daha yüksektir. En fazla görülen komplikasyonlar da pyelonefrit ve asemptomatik bakteriüridir. Diyabetik hasta grubunda idrar ph değişikliği sebebiyle candida üremesi kolaylaşır(111). Diyabetik hastalarda üriner sistem enfeksiyon riskini arttıran faktörler; kötü glisemik kontrol, glikozüri, idrarın antibakteriyel özelliğinin azalması,

hiperglisemiye bağılı lökosit fonksiyon bozukluğu, üriner kateter, üroepitelyal adezyon artışı, mesane boşalmasının gecikmesi, yaşlılık, renal mikroanjiyopati gelişmiş olması, inkontinans gelişmiş olması gibi faktörlerdir(112–117). Diyabetik hastalarda asemptomatik bakteriüri yaklaşık %15-25 arasında görülebildiği yapılan çalışmalarda görülmüştür. Diyabetik asemptomatik bakteriürisi olan hastalarında % 43-79 oranında üst üriner sistem enfeksiyonu gelişme riski olduğu gösterilmiştir(111).Yapılan çalışmalarda tip 2 diyabetes mellitusta idrar yolu enfeksiyonu riskinin yaklaşık % 60 oranında arttığı ve insidansının en yüksek olduğu grup kadın hastalar olduğu görülmüş. İdrar yolu enfeksiyonu için olası risk faktörleri kadın cinsiyet, ileri yaş, gebelik, diyabet ve kötü glisemik kontrol olarak bulunmuştur(6)

Üriner sistem enfeksiyonları

Pyüri ve semptomlar ile beraber böbrek, mesane veya toplayıcı sistemde bakteri bulunması durumunda üriner sistem tanısı konur(118). Erkeklerde bakteriüri prevelansı %1'in altında ve kolaylaştırıcı bir etkenle birlikte iken; kadınlarda prevelansı %1-3, gebelerde prevelansı %4-7 'dir ve kadınların en az %10-25'i hayatında bir defa semptomatik üriner sistem enfeksiyonu geçirir. Yaşlı erkeklerde %10 oranında, yaşlı kadınların %20' den fazlasında bakteriüri görülür(119). Üriner sistem enfeksiyonun da en sık etken E.coli, ikinci en sık etken S.saprophyticus'tur(118). Kadınlarda üretra kısa olduğundan dolayı seksüel aktivite ve üretral masaj ile kolon florasıyla veya miksiyon esnasında kontamine olabilir böylece üriner sistem enfeksiyonu gelişebilir. Erkeklerde üretra uzunluğu ve prostat salgıları nedeniyle enfeksiyon riski daha azdır.

Üriner sistem enfeksiyon tanısı; üriner sistem enfeksiyonuna ait belirti ve bulgular, piyüri, idrar kültüründe bakteriüri olması ile konur. Piyüri santrifüj edilmiş idrarda büyük büyütmede (x40) 5-10 her alanda lökosit olması veya santrifüj edilmemiş idrarda her alanda 10 veya üstü lökosit olmasıdır. Piyüri inflamasyon göstergesi olup malignite, taş gibi non-enfeksiyöz durumlarda da ortaya çıkabilir. Ayrıca nötropenik hastada da enfeksiyon olduğu halde piyüri görülmeyebilir. Lökosit esteraz piyüri hızlı tarama testi olup duyarlılık ve özgüllüğü mikroskopik incelemeye göre daha düşüktür(120,121). Nitrit nitratın nitrite nitrat redüktaz ile parçalanması ile

oluşur ve bu enzim enterococlar ve s.saprophyticuslarda bulunmaz. Sabah idrarından bakılması daha anlamlıdır(122). Bakteriüri ise orta akım idrarında ≥ 105 cfu/ml veya suprapubik aspirasyonda ≥ 102 cfu/ml bakteri çoğalmasındır(118,120,123).

Üriner sistem enfeksiyonları; Akut nonkomplike sistit, akut nonkomplike piyelonefrit, asemptomatik bakteriüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, komplike üriner sistem enfeksiyonu ve erkeklerde üriner sistem enfeksiyonu olarak 5 gruba ayrılır(118).

1.Akut non-komplike sistit

En sık görülen klinik formu olup mesane veya üretra mukoza invazyonu sonucu inflamasyonu vardır. Sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma hissi, hematüri, pelvik bölgede ağrı, inkontinans gibi akut başlayan belirti ve bulgular vardır. Hastalarda ateş, crp yüksekliği, sedimentasyon artışı yoktur(124–126).

2.Akut non-komplike pyelonefrit

Renal pelvis ve böbrek parankim enfeksiyonu olup daha sık genç kadınlarda ortaya çıkar. En sık etken Escherichia coli'dir. Ateş, yan ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, kosto vertebral açısı hassasiyeti gibi belirti ve bulgular görülür. Crp yüksekliği, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği görülür(124,125,127).

3.Komplike üriner sistem enfeksiyonu

Yapısal ya da nörolojik bozukluklar zemininde gelişen enfeksiyonlardır. Diyabetes mellitus, nörojenik mesane, polikistik böbrek hastalığı, renal transplantasyon yapılan kişiler, yabancı cisim, prostatit, anatomik bozukluklar, obstrüksiyon zemininde gelişen enfeksiyonlar komplike üriner sistem enfeksiyonu olarak kabul edilir. Ayrıca erkeklerde, gebelerde ve çocuklarda görülmesi komplike edici faktörlerdendir(125,127)

3.Asemptomatik bakteriüri

Herhangi bir şikayeti olmayan hastada alınan idrar örneğinde idrarda bakteri üremesi olmasıdır. Kadın ve yaşlılarda sık olup cinsel olarak aktif gençlerde insidansı artış gösterir. Genellikle klinik seyri iyidir. Genç erkek hastalarda az görülürken; prostat hipertrofisi ya da akım bozukluğu oluşturan durumlarda ve ileri yaşta risk artar(128–130). Gebeler, çocuklar, renal transplant alıcıları, üriner sisteme

girişim planlanan hastalar gibi rikli gruplar dışında tedavi başlanmasına gerek yoktur(131).

4.Yineleyen riner sistem enfeksiyonu

Hastada bir iki hafta içinde genellikle tedavi başarızlığına bağlı aynı etken ile enfeksiyon oluşursa relaps, 6 ay içinde üriner sisitemde invazyon olur ise reenfeksiyon denir.(132)



3. MATERYAL VE METOT

2.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Tek merkezli retrospektif olan bu çalışmaya 01.10.2021 ile 30.12.2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran, diabetes mellitus tanılı hastalar dahil edildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük hastalar dahil edilip, 18 yaşından küçük ve gebe hastalar çalışma dışı bırakıldı. Cinsiyet farkı gözletilmedi. Çalışmaya toplamda 422 hasta dahil edildi. Hastalara ait verilere ulaşabilmek için elektronik dosya kayıtları tarandı. Hastaların dosya kayıtları aşağıdaki özellikler açısından incelendi;

- 1-Hasta yaşı,
- 2-Cinsiyeti,
- 3-HbA1c,
- 4-C-peptit,
- 4-Beyaz küre ve nötrofil sayısı,
- 5-İdrar da lökosit,
- 6-İdrada nitrit,
- 7-İdrarda glukoz,
- 9-c-reaktif protein,
- 10-sedimentasyon,
- 11-procalsitonin,
- 12-kan glukoz,
- 14-üre-kreatin, alt, ast ve albümin

Çalışma, Dicle Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 12.05.2022 tarih ve 134 sayılı başvuru onayı alındıktan sonra başlatıldı. Santifüj edilmemiş idrar incelemesinde 10 ve üzeri lökosit saptanması idrar yolu enfeksiyonu olarak kabul edildi.

2.2. İstatiksel Analiz

Veri analizi SPSS 26 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Nümerik veriler normallik açısından Kolmogorov Smirnov ile değerlendirildi. Kategorik veriler yüzde olarak, nümerik veriler normal dağılım gösterenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayanlar ise medyan (min-max değer) olarak verildi. Normal dağılıma uyan nümerik veriler Student T testi ile normal dağılım göstermeyen nümerik veriler ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler Ki-kare testi ile değerlendirildi. İdrar yolu enfeksiyonu gelişimini açıklamak için bir dizi tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Anlamlı çıkan değişkenler ile lojistik regresyon modeli oluşturuldu. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 422 hastanın yaş medyan değeri 56 (19-81) olarak saptandı. Hastaların 258'i (%61.1) kadın, 164'ü erkek (%38.9) idi. Kadınların yaş medyan değeri 56 (19-81), erkeklerin medyan değeri ise 55 (19-78) idi. Kadın ve erkekler arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.482$). Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametre	Medyan (min-max)	Ortalama±standart sapma
Yaş (yıl)	56 (19-81)	54.4±12.6
Erkek	258 (%61.1)	
Kadın	164 (%38.9)	
İdrarda Glukoz		
Negatif	249 (%59)	
Pozitif	173 (%41)	
HbA1C (%)	8.6 (5.2-16.6)	8.9±2.2
Glukoz (mg/dL)	186 (51-606)	211±96
C-peptid (mg/dL)	2.6 (0-20)	3.1±2.6
CRP (mg/dL)	0.6 (0.02-28.4)	1.8±4.3
Beyaz küre (10e3/uL)	8.2 (1.3-18.1)	8.5±2.4
Nötrofil (10e3/uL)	4.7 (1.9-15.5)	5.1±2
Sedim (mm/saat)	14 (2-77)	18.9±18
Kreatin (mg/dL)	0.7 (0.3-2.5)	0.8±0.2
ALT (U/L)	21 (3-207)	25.7±18
AST (U/L)	19 (7-277)	22.5±17
Albumin (gr/dL)	4.2 (1-7)	4.1±0.4

422 hastanın 98'inde (%23.2) idrar yolu enfeksiyonu geliştiği saptandı. İdrar yolu enfeksiyonu gelişen hastalar incelendiğinde 258 kadın hastanın 81'inde (%31.4), 164 erkek hastanın 17'sinde (%10.4) idrar yolu enfeksiyonu geliştiği gözlemlendi. Kadınlarda idrar yolu enfeksiyonunun daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p<0.001$).

Tablo 3. Cinsiyet karşılaştırılması

	İye yok	İye var	P değeri
Erkek	147 (%89.6)	17 (%10.4)	<0.001*
Kadın	177 (%68,6)	81 (%31.4)	
Toplam	324	98	

Hastaların yaşları incelendiğinde idrar yolu enfeksiyonu gelişen hastaların yaşları daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p=0.0129$). İdrar yolu enfeksiyonu gelişen hastaların HbA1c değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı($p=0.002$). İdrar yolu enfeksiyonu gelişen grupta glukoz değerleri daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi($p=0.008$). Sedimentasyon değerleri idrar yolu enfeksiyonu gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı($p=0.006$). Albumin değerleri idrar yolu gelişen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptandı($p<0.001$). C-peptid, CRP, beyaz küre, nötrofil, kreatin, ALT ve AST değerleri idrar yolu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İlgili veriler idrar yolu enfeksiyonu gelişmeyen ve gelişen hastalar arasında tablo 4.3'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4. Klinik ve Laboratuvar verilerin İye açısından karşılaştırılması

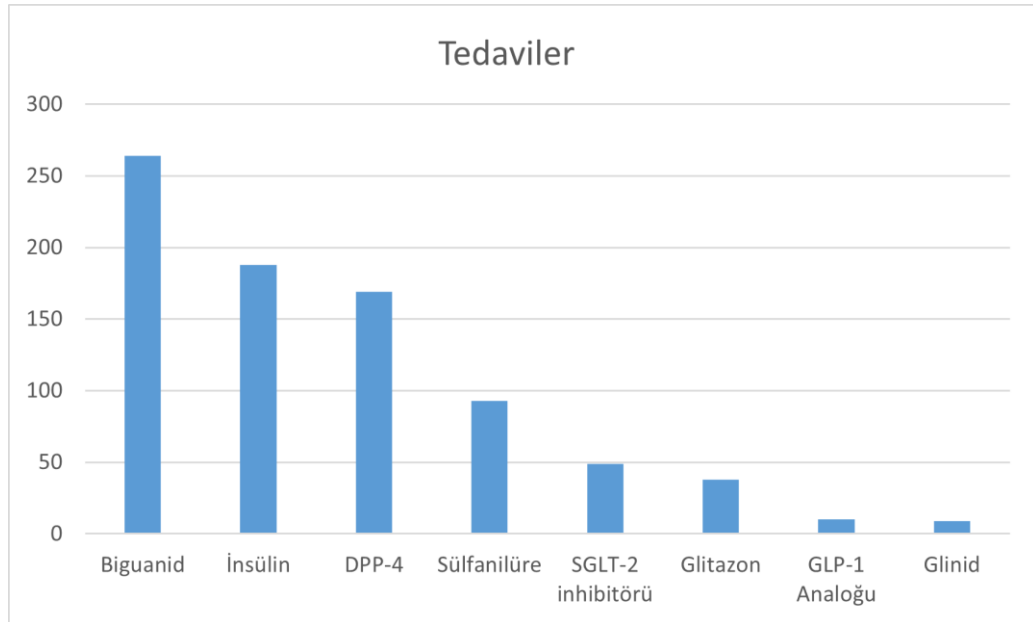
Parametre	İye yok (n:324)	İye var (n:98)	P değeri
Yaş (yıl)	55 (19-81)	57.5(21-78)	0.012*
	53.6±12.3	56.8±12.4	
HbA1c (%)	8.4 (5.2-16.6)	9.4 (5.7-16.2)	0.002*
	8.7±2.2	9.5±2.3	
Glukoz (mg/dL)	183 (59-606)	219 (51-543)	0.008*
	204±92	233±106	
C-peptid (ng/mL)	2.7 (0-20)	2.2 (0-18.2)	0.089
	3.1±2.4	2.9±3.1	
CRP (mg/dL)	0.5 (0-23.8)	0.7 (0.1-28)	0.102
	1.7±3.9	2.2±3.1	
Beyaz küre (10e3/uL)	8.2 (1.3-17.7)	8.3 (4.5-18.1)	0.291
	8.3±2.2	8.8±2.8	
Nötrofil (10e3/uL)	4.6 (1.9-14.5)	5.1 (2.4-15.5)	0.106
	5±1.8	5.5±2.3	
Sedim (mm/saat)	12 (2-77)	20 (2-76)	0.006*
	16.6±18	24±17	
Kreatin (mg/dL)	0.78 (0.3-2.5)	0.7 (0.3-2.5)	0.717
	0.8±0.2	0.7±0.3	
ALT (U/L)	21 (8-90)	20 (3-207)	0.08
	25.5±14	26±27	
AST (U/L)	19 (9-83)	18 (7-277)	0.367
	21.6±9.7	25.1±30	
Albumin (gr/dL)	4.3 (1-7)	4.1 (2-5)	< 0.001*
	4.2±0.4	3.9±0.4	

Hastaların idrarda glukoz pozitifliği ile idrar yolu enfeksiyonu gelişimi incelendiğinde, idrarda glukoz pozitifliği bulunan hastalarda daha yüksek oranda idrar yolu enfeksiyonu geliştiği görüldü. Ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. İlgili veriler tablo 4.4’te gösterilmiştir.

Tablo 5. İdrarda glukoz pozitifli ve İye özellikleri

	İye yok	İye var	P değeri
Glukoz negatif	199 (%79.9)	50 (%20.1)	0.067
Glukoz pozitif	125 (%72.3)	48 (%27.7)	
Toplam	324 (%76.8)	98 (%23.2)	

Hastaların aldıkları tedaviler incelendiğinde hastaların 422 hastanın 264’ü (%62.6) biguanid, 188’i (%44.5) insülin, 169’u (%40) DPP-4 inhibitörü, 93’ü (%22) sulfanilüre, 49’u (%11.6) SGLT-2 inhibitörü, 38’i (%9) glitazon, 10’u (%2.4) GLP-1 analogu, 9’u (%2.1) glinid grubu tedavi almaktaydı.



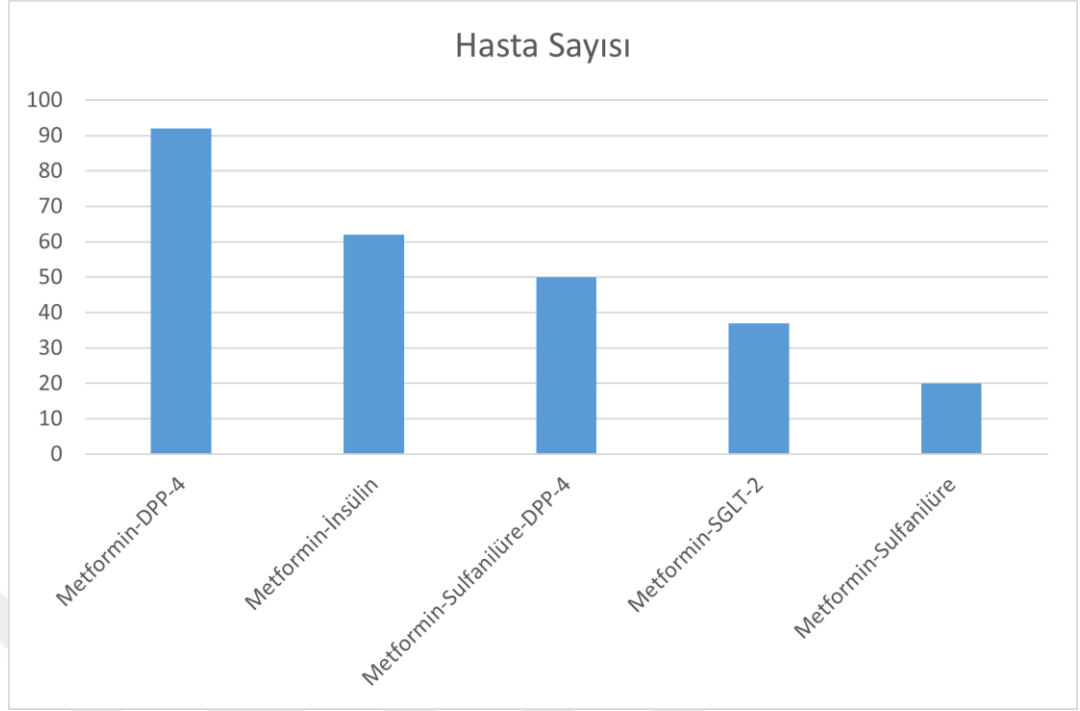
Şekil 2: Hastaların aldıkları tedaviler

Kombine tedavi açısından hastalar incelendiğinde hastaların 177'si (%41.9) monoterapi, 245 (%58.1) hasta kombine tedaviler almakta idi. Hastaların kombine ve monoterapi verileri tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların aldıkları tedavi sayıları

	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Monoterapi	180	%42.7
2li Tedavi	121	%28.7
3lü Tedavi	90	%21.3
4lü Tedavi	27	%6.4
5li Tedavi	4	%0.9

Metformin-DPP-4 inhibitörü kombinasyonu alan hasta sayısı 92 (%21.8), metformin-insülin kombinasyonu alan hasta sayısı 62 (%14.7), metformin-sulfanilüre-DPP-4 inhibitörü kombinasyonu alan hasta sayısı 50 (%11.8), metformin-SGLT-2 inhibitörü alan hasta sayısı 37 (%8.8), metformin-sulfanilüre alan hasta sayısı 20 (%4.7) olarak saptandı.



Şekil 3: Kombine tedaviler

Alınan tedavilerin idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkisi incelendiğinde SGLT-2 inh. almayan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu oranı %24.9, SGLT-2 inhibitörü alan hastalara ise idrar yolu enfeksiyonu oranı %10.2 olarak bulundu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p=0.022$). DPP-4 inhibitörü alan hastalarda, DPP-4 inhibitörü almayan hastalara göre daha az oranda idrar yolu enfeksiyonu tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0.03$). İnsülin, sulfanilüre, metformin, Glitazon ve GLP-1 analogu tedavilerin idrar yolu enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı oluşturmadığı saptandı. Alınan tedavilerin idrar yolu enfeksiyonu açısından incelenmesi tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 7. Alınan tedavilerin İye ile ilişkisi

Parametre		İdrar yolu enfeksiyonu		P değeri
		Yok	Var	
Metformin	Almayan	133 (%72)	44 (%28)	0.075
	Alan	210 (%79.5)	54 (%20.5)	
İnsülin	Almayan	186 (%79.5)	48 (%20.5)	0.141
	Alan	138 (%73.4)	50 (%26.6)	
DPP-4 inhibitörü	Almayan	185 (%73.1)	68 (%26.9)	0.03*
	Alan	139 (%82.2)	30 (%17.8)	
Sulfanilüre	Almayan	252 (%76.6)	77 (%23.4)	0.868
	Alan	72 (%77.4)	21 (%22.6)	
SGLT-2 inhibitörü	Almayan	280 (%75.1)	93 (%24.9)	0.022*
	Alan	44 (%89.8)	5 (%10.2)	
Glitazon	Almayan	296 (%77.3)	87 (%22.7)	0.386
	Alan	27 (%71.1)	11(%28.9)	
GLP-1 Analogu	Almayan	317 (%76.9)	95 (%23.1)	0.704
	Alan	7 (%70)	3 (%30)	

İdrar yolu enfeksiyonu sonuç değişkeni kabul edilerek yaş, cinsiyet, HbA1c ve nötrofil sayısı ile lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Modele konulacak değişkenleri belirlemek için bir dizi tek değişkenli lojistik regreyon analiz yapıldı ve anlamlı çıkan değişkenler ile model kuruldu. Modelde multivarite analizde anlamsız çıkan değişkenler modelden çıkarıldı. Nihayetinde multivarite analiz sonucu yaş, HbA1c değerlerinin artması ve hastanın kadın cinsiyette olması idrar yolu enfeksiyonu olma ihtimalini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırmaktadır. Albüminin düşük olması ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idrar yolu enfeksiyonu gelişme riski ile ilişkilidir. Multivarite analiz sonuçları tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 8. İye olmasına etki eden faktörlerin multivariate analiz sonucu

Değişken	Katsayı (B)	Standart hata	P değeri	Odds oranı
Sabit	0.271	1.665	0.871	1.312
Yaş	0.024	0.011	0.026	1.024
Cinsiyet	1.332	0.316	<0.001	3.789
HbA1c	0.115	0.056	0.042	1.122
Albümin	-1.019	0.305	0.001	0.361

$$N=415 \quad R^2=0.197 \text{ (Nagerkerke)} \quad \chi^2(2)=55.007 \quad p<0.001$$

5. TARTIŞMA

Diyabet, daha sık ve şiddetli idrar yolu enfeksiyonları (İYE) için bildirilen bir risk faktörüdür. Diyabet patojenlere karşı vücudun immünolojik savunma mekanizmasını bozar ve buna bağlı olarak da bir çok enfeksiyon gelişmesi için risk faktörü oluşturur(1). Diyabet hastalarında idrara fazla miktarda glukoz atılması, nöropatik komplikasyonlara bağlı olarak mesane boşalımının yavaşlaması, kemotaksis, fagositoz, hücreiçi öldürme ve migrasyon gibi mekanizmalardaki bozulma sonucu üriner sistemde patojen mikroorganizmaların üremesi kolaylaşır ve üriner sistem enfeksiyon riski artar(2). Üriner sistem enfeksiyonları diyabet hastalarında komplikasyonlara neden olarak morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. Bu komplikasyonlar; pyelonefrit, intrarenal-perirenal apse, amfizematöz sistit, papiller nekroz ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlar olabilir(3). Ayrıca, diyabeti olmayan gruba kıyasla diyabetli hastalarda İYE'lerden bakteriyemi meydana gelme olasılığı daha yüksek bulunmuştur(5). Kadınlarda erkeklere oranla idrar yolu enfeksiyon sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Yu ve arkadaşlarının(133) yaptığı 73151 hastayı içeren çalışmada 6014'üne (%8.2) çalışma süresi boyunca İYE teşhisi almış. Cinsiyete göre sınıflandırılan 4517 (%12,9) kadın hastada ve 1497 (%3,9) erkek hastada İYE tanısı aldı. Janifer ve arkadaşları (7) 1157 tip 2 diyabetik hastada yaptığı çalışmada %42.8 oranında idrar yolu enfeksiyonu tespit etmişlerdir. Kadınlarda (%47.9) erkeklere göre (%34.1) anlamlı olarak daha yüksek idrar yolu enfeksiyonu prevalansı tespit etmişlerdir. Renko ve ark. (134) 1966 ile 2007 arasında yayınlanan 22 gözlemsel çalışmadan (16 kesitsel ve 5 takip çalışması) elde edilen verilerin sistematik bir incelemesi ve meta-analizi sonucuna göre diyabetli hastaların %12.2'sinde ve sağlıklı kontrol grubundaki hastaların %4.5'inde ASB'nin mevcut olduğu görülmüştür. ASB prevalansı kadınlarda %14,2 ve erkeklerde %2,3'e olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 422 hastanın 98'inde (%23.2) idrar yolu enfeksiyonu geliştiği saptandı. İdrar yolu enfeksiyonu gelişen hastalar incelendiğinde 258 kadın hastanın 81'inde (%31.4), 164 erkek hastanın 17'sinde (%10.4) idrar yolu

enfeksiyonu geliştiği gözlemlendi. Kadınlarda idrar yolu enfeksiyonunun daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p<0.001$). Kadınlarda idrar yolu enfeksiyonunun daha yüksek oranlarda görülmesinin sebebi kadın üretrasının daha kısa olması ve miksiyon esnasında kolon florasının perineden üretraya kolayca ulaşabilmesidir(135). Bizim çalışmamızda bununla uyumlu olarak kadınlarda erkeklere oranla daha fazla idrar yolu enfeksiyonu geliştiği görüldü.

Yaş artışı ile birlikte humoral ve hücrel bağışıklık ve nötrofil kemotaksi bozulmaktadır. Ayrıca yaşlı hastalarda sıvı alım yetersizliği ve bunun sonucu olarak miksiyon sayısında azalma, kadınlarda menopozunda etkisi ile hormonal faktörler vajinal floranın değişmesi, vajinal pH artışı, erkek hastalarda ise prostat salgılarının antibakteriyel etkilerinin azalması ve her iki cinsiyette mekanik ve fonksiyonel mesane patolojileri enfeksiyon gelişme için zemin hazırlar. Nakano ve arkadaşları(136) yaptıkları çalışmada 65 yaş üstünde asemptomatik bakteriüri prevalansını %12.5 bulmuşlardır ve yaş artışı ile birlikte bakteriüri prevalansının arttığı görülmüştür. Yu ve arkadaşları da (133) hem erkek hem de kadın hastalar için İYE prevalansında 65-74 yaş kategorilerinden 75+ yaşa doğru keskin bir artış olduğunu göstermişlerdir. Geerlings ve arkadaşlarının(137) yaptığı çalışmada da 60 yaş ortalamasında bakteriüri prevalansını %26 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da yaş arttıkça idrar yolu enfeksiyon sıklığında artış olduğu görüldü.

HbA1C düzeyi İYE ilişkisi ile ilgili olarak diyabetin metabolik kontrolünün ciddi şekilde bozulması, asemptomatik bakteriüri edinme riskini arttırdığı ile ilgili sonuçlar vardır. Keleştimur ve ark.(138) bakteriüri, piyüri ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Bonodio ve ark.(4) Tip 2 diyabetli kadınlarda anlamlı bakteriüri için tek önemli risk faktörünü, daha yüksek glikolize hemoglobin düzeyi olarak bulmuşlardır. Bir diğer çalışmada (139) yine İYE'li hastaların sıklığı iyi kontrol glisemik hastaları ile karşılaştırıldığında, suboptimal glisemik kontrol grubu belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ancak Renko ve ark. (134)Yaptığı meta-analiz sonuçlarına göre HbA1c yüksek kişilerde bakteriüri yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamışlardır. Harding ve ark.(140) 'da bakteriüri ile kan şekeri düzeyi ve glikozile edilmiş hemoglobin değeri gibi metabolik kontrol göstergeleri arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bu çalışmamızda da İdrar yolu enfeksiyonu gelişen hastaların HbA1c değerleri istatistiksel olarak

anlamalı düzeyde daha yüksek saptandı. Tüm bu bulgularada hareketle yaklaşık üç aylık kan şekeri ortalamasını gösteren HbA1c nin yüksekliğinin idrar yolları enfeksiyonu arasında ilişki olduğu söylenebilir.

HbA1C gibi açlık kan şekeri de diyabetin metabolik kontrolün bir göstergesidir. Glukoz yüksekliği lökosit fonksiyon bozukluğu yaparak enfeksiyonu kolaylaştırır(1). Burecovic ve ark(141) yaptığı çalışmada akut hipergliseminin, poliüri ve glikozüriye yol açarak sık idrar yolu enfeksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da idrar yolu enfeksiyonu gelişen grupta glukoz değerleri enfeksiyonu olamayan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır kan şekeri yüksekliklerinin ve kronik hipergliseminin idrar yolu enfeksiyonlarında rol oynadığı söylenebilir

CRP enfeksiyon dışında malignite, ototimmün hastalıklar, inflamasyon durumunda da yükselebilen bir belirteçtir. Özellikle semptomatik idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda CRP ve lokositoz tanısal değere sahiptir. CRP bakteriüri için risk faktörü değildir ama İYE'si olan hastalarda inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilir(142). Yapılan çalışmalar bakteriyel enfeksiyon tanısında CRP, procalsitonin ve lökositin tanısal değerinin üçünün birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı olduğunu göstermiştir(143). Enfeksiyon nedeniyle takip edilen hastalarda yapılan başka bir çalışmada(144) procalsitonin >2 ng/ml ve CRP >20 mg/ml birlikteliğinin duyarlılığı %91, özgüllüğü %78 olarak bulunmuş. Ancak, enfeksiyon durumunda procalsitonin düzeyinin CRP ve lökosit sayısından daha iyi bir gösterge olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ayaktan polikliniğe başvuran hastalar alındığından procalsitonin istenen hasta sayısı azdı. Çalışmamızda CRP, beyaz küre değerlerinde idrar yolu enfeksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sedimentasyon değerleri idrar yolu enfeksiyonu gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. Negatif akut faz reaktanı olan albumin değerleri idrar yolu gelişen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptandı. İdrar yolu enfeksiyonu olan hasta grubunda albümin düşüklüğü ve sedimentasyon yüksekliğinin CRP değerlerine göre idrar yolu enfeksiyonlarını göstermede daha iyi bir gösterge olabileceği düşünülebilir.

Yapılan çalışmada kreatin değeri arttıkça bakteriüri riskinin arttığı görülmüştür(145). Çalışmamızda kreatin değerleri idrar yolu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Bir çalışma, 100 ila 1000 mg/dL (yani orta ila şiddetli glukozüriye eşdeğer) arasında glikoz konsantrasyonlu idrar numunelerinin, normal idrarla karşılaştırıldığında 6 saat sonra önemli ölçüde artan bakteri üremesine olanak sağladığını bildirilmiştir(146). Ayrıca, bir klinik çalışma glukozüri ile bakteriüri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir(147). Ancak bu ilişki tüm çalışmalarda görülmemektedir. Geerlings ve arkadaşlarının diyabetli 348 kadından oluşan bir çalışmada glukozüri ile İYE arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır(148). Çalışmamızda idrarda glukoz pozitifliği bulunan hastalarda daha yüksek oranda idrar yolu enfeksiyonu geliştiği görüldü. Ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Glikozüri ile idrar yolu enfeksiyonu arasındaki ilişkinin belirsiz olduğu söylenebilir.

Hastaların aldıkları tedaviler incelendiğinde hastaların 422 hastanın 264'ü (%62.6) biguanid, 188'i (%44.5) insülin, 169'u (%40) DPP-4, 93'ü (%22) sulfanilure, 49'u (%11.6) SGLT-2 inhibitörü, 38'i (%9) glitazon, 10'u (%2.4)GLP-1 analogu, 9'u (%2.1) glinid grubu tedavi almaktaydı. Hastaların 177'si (%41.9) monoterapi, 245 (%58.1) hasta kombine tedaviler almakta idi. Metformin-DPP-4 inhibitörü kombinasyonu alan hasta sayısı 92 (%21.8), metformin-insülin kombinasyonu alan hasta sayısı 62 (%14.7), metformin-sulfanilüre-DPP-4 inhibitörü kombinasyonu alan hasta sayısı 50 (%11.8), metformin-SGLT-2 inhibitörü alan hasta sayısı 37 (%8.8), metformin-sulfanilüre alan hasta sayısı 20 (%4.7) olarak saptandı. Hastalarda tedavi de en çok tercih edilen ilk basamak tedavi metformin; kombine tedavide de metformin-DDP-4 inhibitörü kombinasyonunun daha çok tercih edildiği söylenebilir.

SGLT2 inhibitörlerinin sebep olduğu glukozüri, genital enfeksiyon ve daha az ölçüde de İYE gelişme riskini artırmada muhtemelen kolaylaştırıcı bir rol oynadığı gösterilmiştir. SGLT2 inhibitörleri ile üst üriner sistem enfeksiyonunda(piyelonefrit) artış görülmemiştir. Yapılan çalışmalar T2DM'li hastalarda tedaviye eklendiğinde, artan genital enfeksiyon ve nispeten daha az oranda İYE geliştirme riskinin eşlik ettiğini göstermiştir(8). Liu ve ark.(149) yaptığı meta-analiz, SGLT2 inhibitörlerinin İYE gelişme riski üzerindeki etkisini net ortaya koyamamıştır. Genel analizin bulgusu, analizdeki toplam ağırlığın %35'ini oluşturan EMPA-REG OUTCOME çalışmasının (150) dahil edilmesinden büyük ölçüde etkilenmiştir ve empagliflozin ile İYE'lerde artış olmadığını öne sürmüştür. EMPA-REG OUTCOME denemesini

kaldırarak, havuzlanmış analiz, SGLT2 inhibitörlerinin İYE riskini artırdığını göstermiştir. Önceki dört meta-analiz (151–154) SGLT2 inhibitörleri ile ilişkili hem İYE hem de genital enfeksiyon riskinin arttığı bildirilmiştir. Gadzhanova ve ark yaptığı çalışmada(155) da SGLT2 inhibitörü kullanımının DPP4 inh.'e kıyasla İYE riskini artırmadığı görülmüştür. Yang ve ark yaptığı bir başka çalışmada (156), SGLT2 inhibitörleri DPP4 inh, sülfanilüre ve tiazonedionlar ile idrar yolu enfeksiyonu açısından karşılaştırılmış ve SGLT-2 inhibitörlerinin, DPP-4 inhibitörleri, sülfanilüre ve tiazonedionlar ile karşılaştırıldığında, metformin ile kombinasyon halinde, T2DM'li hastalarda artmış genital enfeksiyon ve İYE riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmada ise SGLT-2 inhibitörü almayan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu oranı %24.9, SGLT-2 inh. alan hastalara ise idrar yolu enfeksiyonu oranı %10.2 olarak bulundu. SGLT-2 inhibitörü alan hastalarda daha az oranda idrar yolu enfeksiyonu tespit edildi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bunun sebebi ise poliklinikte SGLT-2 inh. başlanmadan önce başlanacak hasta grubunun özellikli seçilmesi, hastalara başlanmadan önce idrar tetkiki yapılması, idrar yolu enfeksiyonu gelişmemesi açısından hijyene dikkat etmeleri ve yeterli sıvı alımının önerilmesi ve yakın takibi olabilir. Ancak bu çalışmanın retrospektif olması ve idrar kültürü çalışılan hasta sayısının az olması nedeniyle prospektif çalışmalar ile idrar kültürü de eklenerek daha büyük hasta gruplarında çalışılması daha faydalı olabilir ve konunun daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

Ayrıca çalışmamızda DPP-4 inhibitörü alan hastalarda, DPP-4 inhibitörü almayan hastalara göre daha az oranda idrar yolu enfeksiyonu tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İnsülin, sulfanilüre, metformin, Glitazon ve GLP-1 analogu tedavileri ile idrar yolu enfeksiyonu arasında ilişki saptanmadı.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1-Kadın cinsiyet, yüksek HbA1c, ileri yaş, kan şekeri yüksekliği, sedimentasyon yüksekliği, albumin düşüklüğü ile idrar yolu enfeksiyonu gelişiminin ilişkili olduğu söylenebilir.

2-C-peptid, CRP, beyaz küre, nötrofil, glukozüri, kreatin değerleri ile idrar yolu enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki olmadığı söylenebilir.

3-İnsülin, sulfanilüre, metformin, glitazon ve GLP-1 analogu tedavileri ile idrar yolu enfeksiyonu arasında ilişki saptanmazken, DPP-4 inhibitörü alan hastalarda daha az oranda idrar yolu enfeksiyonu geliştiği görüldü.

4-Sanılan aksine SGLT-2 inhibitörü alan hastalarda daha az oranda idrar yolu enfeksiyonu tespit edildi. Bunun sebebinin de idrar yolu enfeksiyonu gelişme riski yüksek hastalarda SGLT-2 inhibitörü başlanmasından kaçınılması olabileceği düşünüldü.

5-Bu çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı parametreleri çalışmanın retrospektif olması ve idrar kültürü çalışılan hasta sayısının az olması nedeniyle idrar yolu enfeksiyonu tanısının idrar kültürü ile desteklenememesiydi. Bu kısıtlayıcı etkenler göz önüne alınarak prospektif çalışmalar ile idrar kültürü de eklenerek daha büyük hasta gruplarında çalışılması konunun daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med.* 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:80S-84S.
2. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Abraham L, Monsey B. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 2005 Mar 15;161(6):557–64.
3. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in diabetic women. *Diabetes Care.* 2000 Jun;23(6):722–3.
4. Bonadio M, Boldrini E, Forotti G, Matteucci E, Vigna A, Mori S, et al. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes: influence of metabolic control. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004 Mar 15;38(6):e41-45.
5. Carton JA, Maradona JA, Nuño FJ, Fernandez-Alvarez R, Pérez-Gonzalez F, Asensi V. Diabetes mellitus and bacteraemia: a comparative study between diabetic and non-diabetic patients. *Eur J Med.* 1992 Sep;1(5):281–7.
6. Hirji I, Guo Z, Andersson SW, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *J Diabetes Complications.* 2012 Dec;26(6):513–6.
7. Janifer J, Geethalakshmi S, Satyavani K, Viswanathan V. Prevalence of lower urinary tract infection in South Indian type 2 diabetic subjects. *Indian J Nephrol.* 2009 Jul;19(3):107–11.
8. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: Impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Mar 1;103(3):373–81.
9. Kerner W, Brückel J. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014 Jul;122(7):384–6.
10. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus . World Health Organization; 1999.
11. Cecil medicine cilt 1-2 - 23. baskı kitabı lee goldman-dennis ausiello kitapları.
12. Başkal N. Diabetes Mellitusun sınıflandırılması. Erdoğan G (ed); Temel ve Klinik Endokrinoloji (içinde). İstanbul: MN&Nobel, 2005: 342-48.

13. Diabetes [İnternet]. [cited 2022 Apr 11]. Available from:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
13. Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., ... & Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128, 40-50.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Jan 1;30(suppl_1):S42–7.
16. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu (2020)
17. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet Lond Engl*. 2012 Jun 16;379(9833):2279–90.
18. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1665–73.
19. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi Güncellenmiş 9. Baskı Nisan 2019, ISBN 978- 605-69309-0-4.
20. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994 Nov 24;331(21):1428–36.
21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32 Suppl 1:S62-67.
22. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL, Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):2034–54.
23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S14-80.
24. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 2014 Jan 4;383(9911):69–82.
25. Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO -.
26. Stidsen JV, Henriksen JE, Olsen MH, Thomsen RW, Nielsen JS, Rungby J, et al. Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: A clinical classification tool. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Jul;34(5):e3005.
27. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 2018 Jun 16;391(10138):2449–62.

28. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı Diyabet Tedavi ve İzlem Klinik Protokolleri Mart 2020. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1151 ISBN: 978-975-590-744-4.
29. Derrou S, El Guendouz F, Benabdelfedil Y, Chakri I, Ouleghzal H, Safi S. The Profile of Autoimmunity in Type 1 Diabetes Patients. *Ann Afr Med*. 2021;20(1):19–23.
30. Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil medicine*. Volume II Volume II. In.
31. Brunton S. Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding. *J Fam Pract*. 2016 Apr;65(4 Suppl):supp_az_0416.
32. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care*. 1996 Aug;19(8):827–30.
33. Kreutzkamp B. [Drug treatment of diabetes mellitus type 2]. *Med Monatsschr Pharm*. 2016 Feb;39(2):58–62.
34. Kumsar AK, Yılmaz FT, Gündoğdu S. Tip 2 diyabetli bireylerde algılanan semptom düzeyi ile HbA1c ilişkisi. *Cukurova Med J*. 2019 Dec 29;44:61–8.
27. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Diabetes Mellitus. Version 4, 2010.
36. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21 Suppl 2:B1-167.
37. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic [Internet]. [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/11/4227/2834745>
38. Eftekhariyazdi M. Comparison of umbilical artery Doppler and non-stress test in assessment of fetal well-being in gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Electron Physician*. 2017;9(12):6087–93.
39. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005 Mar;115(3):485–91.
40. Türkiye Diyabet Programı 2015–2020. (2014).
41. Nurain MN, Marmuji LZ, Mastura I, Michael FH, Barakatun-Nisak MY, Yusof M, et al. Management of diabetes in pregnancy in primary care. *Malays Fam Physician Off J Acad Fam Physicians Malays*. 2019;14(3):55–9.
42. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes*. 2017 Dec 15;8(12):489–511.

43. Standards of Medical Care in Diabetes—2011 - PMC [Internet]. [cited 2022 Apr 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006050/>
44. Yahaya TO, Ufuoma SB. Genetics and Pathophysiology of Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY): A Review of Current Trends. *Oman Med J*. 2020 May;35(3):e126.
45. Mpratsiakou A, Papasotiriou M, Ntrinas T, Tsiotsios K, Papachristou E, Goumenos DS. Safety and Efficacy of Long-Term Administration of Dipeptidyl peptidase IV Inhibitors in Patients With New Onset Diabetes After Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2021 May;19(5):411–9.
46. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997 Apr;20(4):537–44.
47. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393–403.
48. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009 Nov 14;374(9702):1677–86.
49. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2006 Sep 23;368(9541):1096–105.
50. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012 Apr;35(4):731–7.
51. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2018 Feb 10;391(10120):541–51.
52. Thakare V, Shende S, Shirure P, Swami O. Role of conventional oral antidiabetic drugs in management of type 2 diabetes mellitus. *Int J Res Med Sci*. 2017 Feb 20;5:749.
53. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S14–31.
54. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes

- mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2015 Apr;21 Suppl 1:1–87.
55. Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med*. 2000 Nov;109(7):538–42.
56. Özelgün DD. Diabetes Mellitus'ta Tıbbi Beslenme Tedavisi İlkeleri. *Klin Tıp Bilim*. 2017 Apr 10;5(4):41–9.
57. Eroğlu N. Diyabetin Komplikasyonlarından Korunmak için Tanı, Tedavi ve İzlem. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilim Fakültesi Derg*. 2019 Jan 20;4(1):31–3.
50. Salmanoğlu Y . Tip 2 Diyabetin Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavisi. *Klinik Tıp Bilimleri*. 2019; 7(3): 20-23.
59. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):193–203.
60. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854–65.
61. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2020 | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [cited 2022 Apr 14]. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/43/Supplement_1/S152/30489/12-Older-Adults-Standards-of-Medical-Care-in
62. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update - PubMed [Internet]. [cited 2022 Apr 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24219204/>
63. Bradley D, Hsueh W. Type 2 Diabetes in the Elderly: Challenges in a Unique Patient Population. *J Geriatr Med Gerontol*. 2016;2(2):14.
64. Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Dec;19(6):744–52.
65. Ferner RE, Chaplin S. The relationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1987 Jun;12(6):379–401.
66. Unger J. Uncovering undetected hypoglycemic events. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2012;5:57–74.

67. F U, Y O, K T, Y T. Enlarged glycemic variability in sulfonylurea-treated well-controlled type 2 diabetics identified using continuous glucose monitoring. *Sci Rep [Internet]*. 2021 Jan 3 [cited 2022 Jun 8];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33649395/>
68. Benalia M, Zeller M, Mouhat B, Guenancia C, Yameogo V, Greco C, et al. Glycaemic variability is associated with severity of coronary artery disease in patients with poorly controlled type 2 diabetes and acute myocardial infarction. *Diabetes Metab*. 2019 Oct 1;45(5):446–52.
69. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 2006 Nov 11;368(9548):1696–705.
70. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Jul;13(6):497–502.
71. Sharma D, Verma S, Vaidya S, Kalia K, Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2018 Dec;108:952–62.
72. Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(3):413–21.
73. Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Barranco RJ, Umpierrez GE. Safety and Efficacy of DPP4 Inhibitor and Basal Insulin in Type 2 Diabetes: An Updated Review and Challenging Clinical Scenarios. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2018 Oct;9(5):1775–89.
74. Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Apr 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542331/>
75. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021 Jan 13;372:m4573.
76. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Oct 17;14:142.
77. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J*. 2012 Jul;27(4):269–73.
78. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32 Suppl 2:S253–259.

79. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, et al. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2018 Apr;9(2):449–92.
80. Dinççağ, N. (2011). Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi*, 18(4), 181-223.
81. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011 Apr 19;154(8):554–9.
82. Standards of Medical Care in Diabetes—2014 | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [cited 2022 Apr 12]. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement_1/S14/37696/Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes-2014
83. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Sep 4;40(5):946–53.
84. Mikhael E, Hassali M, Hussain S. Validation of newly developed culturally specific diabetes self-management education and support program for Iraqi type 2 diabetes mellitus patients. *J Educ Health Promot*. 2021 Oct 2;10:357.
85. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):546–51.
86. International Diabetes Federation (2015). *Diabetes Atlas Seventh Edition*, 2015. ISBN: 978- 2-930229-81-2.
87. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27 Suppl 1:S94-102.
88. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am*. 2017 May;101(3):587–606.
89. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):1845–59.
90. Bonakdaran S, Hami M, Hatefi A. The effects of calcitriol on albuminuria in patients with type-2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. 2012 Nov;23(6):1215–20.

91. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Ebben JP, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2005 Dec;16(12):3736–41.
92. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703–13.
93. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014 Oct;37(10):2864–83.
94. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2013 Feb;124(3):139–52.
95. Pecoits-Filho R, Abensur H, Betônico CCR, Machado AD, Parente EB, Queiroz M, et al. Interactions between kidney disease and diabetes: dangerous liaisons. *Diabetol Metab Syndr*. 2016 Jul 28;8:50.
96. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2004 Jan 1;350(1):48–58.
97. Hirai FE, Tielsch JM, Klein BEK, Klein R. Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2011 Feb;118(2):353–8.
98. Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, de Venecia G, Myers FL. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1976 Aug;81(4 Pt 1):OP694-709.
99. Selvarajah D, Wilkinson ID, Emery CJ, Harris ND, Shaw PJ, Witte DR, et al. Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2664–9.
100. Wessels AM, Rombouts SARB, Simsek S, Kuijjer JPA, Kostense PJ, Barkhof F, et al. Microvascular disease in type 1 diabetes alters brain activation: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetes*. 2006 Feb;55(2):334–40.
101. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? - PubMed [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27366724/>
102. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*. 2008 Nov;88(11):1254–64.
103. Haffner SM, Lehto S, Rönnekaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):229–34.

104. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017 | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/41/5/917/36518/Economic-Costs-of-Diabetes-in-the-U-S-in-2017>
105. Domingueti CP, Dusse LMS, Carvalho M das G, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications*. 2016 Jun;30(4):738–45.
106. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen VP, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009 Jul;58(7):1651–8.
107. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S125–50.
108. Valerius NH, Eff C, Hansen NE, Karle H, Nerup J, Sørensen B, et al. Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand*. 1982;211(6):463–7.
109. Çelikbaş A. Diyabet seyrinde gelişen infeksiyonlarda immünopatogenez. *Klimik Derg* 2005; 18 (1): 17-20.
110. Jirkovská A, Fejfarová V, Hosová J, Stríz I, Kalanin J, Skibová J. [Analysis of the inflammation reaction and selected indicators of immunity in patients with an infected diabetic ulcer]. *Cas Lek Cesk*. 2002 Aug 2;141(15):483–6.
111. Çolpan A. Diyabetik hastalarda üriner sistem, solunum sistemi ve karın içi infeksiyonlar. *Klimik Derg* 2005; 18(1): 14-16.
112. Melekos MD, Naber KG. Complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Aug;15(4):247–56.
113. Virulence factors of *Escherichia coli* isolated from urine of diabetic women with asymptomatic bacteriuria: correlation with clinical characteristics - PubMed [Internet]. [cited 2022 Apr 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11759045/>
114. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Hoekstra JB, Bouter KP, et al. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. *Diabetes Care*. 2000 Jun;23(6):744–9.
115. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Sep;11(3):735–50.

116. Hoepelman AIM, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Oct;22 Suppl 2:35–43.
117. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1997 Jan;14(1):29–34.
118. Özsüt H. İdrar yolu enfeksiyonları. Topçu AW. (ed). *İnfeksiyon Hastalıkları (içinde)*. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2002: 1059-64.
119. . Leblebicioğlu H. Üriner sistem enfeksiyonları. Dündar İH (ed). *İnfeksiyon Hastalıkları tanı ve tedavi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 220-30.
120. Sobel J, Kaye D. Urinary Tract Infections. Mandell GL (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Sixth ed. Philadelphia, Pennsylvania, 2005: 875-903.
121. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Diagnose des Harnwegsinfekts [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt*. 2010 [cited 2022 May 6]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/75307/Diagnose-des-Harnwegsinfekts>
122. Uslu M, Bağcıoğlu M, Tekdoğan ÜY, Kocaaslan R, Çeçen K. Kars Bölgesindeki İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Antibiyotik Dirençleri. *Kafkas Tıp Bilim Derg*. 2019 Aug 1;9(2):90–6.
123. Bilgehan H. Klinik mikrobiyolojik tanı. İzmir: Fakülteler kitabevi, 2002; 145-86.
124. Lee JH, Lee YM, Cho JH. Risk factors of septic shock in bacteremic acute pyelonephritis patients admitted to an ER. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2012 Feb;18(1):130–3.
125. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2016 Oct;4(5).
126. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does This Woman Have an Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection? *JAMA*. 2002 May 22;287(20):2701–10.
127. Tokgöz H. Akut Piyelonefrit, Kronik Piyelonefrit, Renal Abse ve Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(11):18-25.
128. Storme O, Tirán Saucedo J, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber KG. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Ther Adv Urol*. 2019 May 2;11:1756287218814382.

129. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601337/>
130. AZAK DE, GÜNDEŞ DSG. Aseptomatik Bakteriüri. Türkiye Klin Üroloji - Özel Konular. 2010;3:27–33.
131. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, Matsumoto T, Tambyah PA, Naber KG. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Feb;31 Suppl 1:S68-78.
132. Najar MS, Saldanha CL, Banday KA. Approach to urinary tract infections. *Indian J Nephrol*. 2009 Oct;19(4):129–39.
133. Yu S, Fu AZ, Qiu Y, Engel SS, Shankar R, Brodovicz KG, et al. Disease burden of urinary tract infections among type 2 diabetes mellitus patients in the U.S. *J Diabetes Complications*. 2014 Sep 1;28(5):621–6.
134. Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):230–5.
135. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10585838/>
136. Nakano H, Oba K, Saito Y, Ouchi M, Yamashita N, Okamura K, et al. Asymptomatic pyuria in diabetic women. *J Nippon Med Sch Nippon Ika Daigaku Zasshi*. 2001 Oct;68(5):405–10.
137. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Hoekstra JB, Bouter KP, et al. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. *Diabetes Care*. 2000 Jun;23(6):744–9.
138. F K, A U, H P, E B, H K, M D. [Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus]. *Mikrobiyol Bul* [Internet]. 1990 Apr [cited 2022 Jun 20];24(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2089231/>
139. Ahmad S, Hussain A, Khan MSA, Shakireen N, Ali I. Diabetes mellitus and urinary tract infection: Causative uropathogens, their antibiotic susceptibility pattern and the effects of glycemic status. *Pak J Med Sci*. 2020 Dec;36(7):1550–7.
140. Harding GKM, Zhanel G, Nicolle LE, Cheang M, M.Math.(Stat.), for the Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial Treatment in Diabetic Women with Asymptomatic Bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347:1576-1583.

141. Burekovic A, Haskovic E, Cerić F, Halilović D. Correlation Between Inflammatory and Biochemical Parameters in Patients with Diabetes and Urinary Tract Infection. *Mater Socio-Medica*. 2021 Dec;33(4):240–3.
142. Ribera MC, Pascual R, Orozco D, Pérez Barba C, Pedrera V, Gil V. Incidence and risk factors associated with urinary tract infection in diabetic patients with and without asymptomatic bacteriuria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2006 Jun;25(6):389–93.
143. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care*. 2007 Mar 16;11(2):R38.
144. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*. 1999 Nov;81(5):417–21.
145. Ishay A, Lavi I, Luboshitzky R. Prevalence and risk factors for asymptomatic bacteriuria in women with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2006 Feb;23(2):185–8.
146. Geerlings SE, Brouwer EC, Gaastra W, Verhoef J, Hoepelman AIM. Effect of glucose and pH on uropathogenic and non-uropathogenic *Escherichia coli*: studies with urine from diabetic and non-diabetic individuals. *J Med Microbiol*. 1999 Jun;48(6):535–9.
147. Turan H, Serefhanoglu K, Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk B, et al. Frequency, risk factors, and responsible pathogenic microorganisms of asymptomatic bacteriuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Jpn J Infect Dis*. 2008 May;61(3):236–8.
148. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Collet TJ, Hoepelman AI, et al. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Dec;23(12):1737–41.
149. Liu J, Li L, Li S, Jia P, Deng K, Chen W, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Jun 6;7(1):2824.
150. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117–28.
151. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a

- systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Aug 20;159(4):262–74.
152. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Aug;18(8):783–94.
153. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications.* 2015 Dec;29(8):1295–303.
154. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord.* 2013 Dec 17;13(1):58.
155. Gadzhanova S, Pratt N, Roughead E. Use of SGLT2 inhibitors for diabetes and risk of infection: Analysis using general practice records from the NPS MedicineWise MedicineInsight program. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Aug;130:180–5.
156. Yang H, Choi E, Park E, Na E, Chung SY, Kim B, et al. Risk of genital and urinary tract infections associated with SGLT-2 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study in Korea. *Pharmacol Res Perspect.* 2022 Feb;10(1):e00910.
157. Başkal N. Diabetes Mellitus'un sınıflandırılması. Erdoğan G (ed); Temel ve Klinik Endokrinoloji (içinde). İstanbul: MN&Nobel, 2005: 342-48.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Diyarbakır’da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Diyarbakır’da tamamladım. 2010-2016 yıllarında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi aldım.2016-2018 yılları arasında Kulp Abdullah Biroğul Devlet Hastanesi acil servisinde pratisyen hekim olarak zorunlu hizmet süremi tamamladım.2018 ‘dan beri Dicle Üniversitesin de Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.



