

TC.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METFORMİN TEDAVİSİ ALAN YENİ TANI TİP 2 DİYABETES
MELLİTUS'LU HASTALARIN TÜKÜRÜK VE PLAZMA
ÜROTENSİN-2 DÜZEYLERİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Kübra ORAL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

ELAZIĞ 2019

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DE

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

Danışman

Uzmanlık Tezi Sınavı Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

Fırat Üniversitesi Hastanesi
İç Hastalıkları Uzmanı

Dip. Tes. / Uzm. Tes. No: 107221/84397

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

Fırat Üniversitesi Hastanesi

İç Hastalıkları ve Nefroloji Uzmanı

Dip. Tes. No: 41516 / 62024

Dr. Öğr. Üyesi Behri EVREN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan danışman hocam sayın Doç. Dr. Nevzat GÖZEL'e,

Eğitimimde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaştan, beni motive ederek bana her zaman destek olan Doç. Dr. Faruk KILINÇ'a,

İstatistik çalışmalarımın yapılmasında değerli destek ve katkılarını gördüğüm Uzm. Dr. Ahmet KARATAŞ'a,

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim sevgili aileme,

Varlığıyla hayatıma güzellikler katan kızım Zeynep Hümeysra'ya sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

Diyabetes Mellitus (DM); kronik seyir gösteren, etyopatogenezi multifaktöryel olan, tam veya kısmi insülin eksikliği veya insülin direnci ile karakterize, temel bulgusu plazma glukoz yüksekliği olan, yağ ve protein metabolizmalarında da belirgin değişiklikler görülen, heterojen bir klinik tabloya sahip, karbonhidrat metabolizmasının primer hastalığıdır. Diyabetik hastalarda yaşam beklentisi hala düşük olmasına karşın, son on yılda prognozda iyileşme sağlanmıştır. Hipergliseminin derecesi ve süresi komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynar. Metformin ABD’de antidiyabetik ilaçlar içinde en çok reçete edilen ilaçtır ve tüm dünya genelinde en çok kullanılan ilaçlar arasında yerini almaktadır. Metformin karaciğerde insülin direncini ve glukoz yapımını azaltarak, plazma glukoz düzeylerini düşürür. Tip 2 DM’li hastalarda tek başına kullanıldığı gibi, diğer antidiyabetik ilaçlar veya insülinle kombine olarak da kullanılabilir. İnsülin sekresyonu yapan bir oral antidiyabetik ajan olmadığı için hipoglisemi riski yoktur. Bilinen en kuvvetli vazokonstriktör peptidlerden biri olan ürotensin-2 (UII), bu yönü ile endotelin-1’den bile daha kuvvetlidir. Somatostatin ile benzerlik gösteren peptid sekanslarına sahiptir. UII, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi hastalıklarda vazokonstriktör etki gösterirken, sağlıklı gönüllülerde vazodilatasyona neden olduğu gözlemlenmiştir. Sağlıklı insanlarda UII ‘radioimmünoassay yöntemi’ ile ölçüldüğünde plazma seviyeleri çok düşük bulunmuştur. (5 ± 1 fmol/ml). Bundan dolayı, bazı araştırmacılar, ürotensin-2’nin plazmada dolaşan bir hormon olmadığını düşünmektedir. UII sisteminin aktive olmasıyla, metabolik sendrom gelişebileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızın amacı yeni tanı Tip 2 DM hastalarında tanı anında ve 3 aylık metformin ile tedavi sonrası kan ve tükürükte ürotensin-2 düzeylerinin belirlenmesi, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılması ve araştırılmasıdır.

Literatürde Diyabetes Mellitus ile ürotensin-2 arasında ilişki olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Fakat yeni tanı Tip 2 DM hastalarında metformin ile tedavi sonrası ürotensin-2’nin etkileri ile ilişkili bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmamızda 30 yeni tanı Tip 2 DM hastası, bu yeni tanı Tip 2 DM hastalarının metformin ile 3 aylık tedavi sonrası ve 30 gönüllü sağlıklı grup karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuyla kıyaslandığında yeni tanı Tip 2 DM hastalarında kan ve tükürükte ürotensin-2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmamıştır. Yeni tanı Tip 2 DM hastalarının metformin ile 3 aylık tedavi sonrası kan ve tükürükteki ürotensin-2 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç olarak, kronik seyir gösteren, etyopatogenezi multifaktöryel olan Tip 2 DM hastalarında metformin ile tedavi sonrası ürotensin-2 düzeyleri artmaktadır. Bilinen en kuvvetli vazokonstriktör peptidlerden biri olan ürotensin-2'nin metabolizmasına yönelik metforminin bilinen bir rolü yoktur. Elde ettiğimiz bulguları doğrulamak için daha fazla katılımcının olduğu klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabetes Mellitus, Metformin, Ürotensin-2

ABSTRACT

LOOKING FOR THE LEVELS OF UROTENSIN-2 IN BLOOD AND SALIVA OF THE NEWLY DIAGNOSED AND METFORMIN USING DIABETES MELLITUS PATIENTS

Diabetes Mellitus (DM); The primary symptom of carbohydrate metabolism with a chronic course is a multifactorial pathogenesis of the etiopathogenesis, characterized by a complete or partial deficiency of insulin or insulin resistance, a high plasma glucose level, and a heterogeneous clinical picture with significant changes in fat and protein metabolism. Although life expectancy is still low in diabetic patients, prognosis has improved in the last decade. The degree and duration of hyperglycemia play an important role in the development of complications. Metformin is the most commonly prescribed drug in antidiabetic drugs in the United States and is one of the most widely used drugs worldwide. Metformin reduces plasma glucose levels by reducing insulin resistance and glucose production in the liver. In patients with Type 2 DM, monotherapy can be used alone or in combination with other antidiabetic drugs or insulin. There is no risk of hypoglycemia because it is not an oral antidiabetic agent that makes insulin secretion. Urotensin-2 (UII), one of the most potent vasoconstrictor peptides known, is even stronger than endothelin-1, which is a prominent vasoconstrictor. It has peptide sequences that are similar to somatostatin. UII has been shown to cause vasodilation in healthy volunteers while hypertension and heart failure are affected by vasoconstriction. Plasma levels were found to be very low when measured in UII-radioimmunoassay method in healthy people. (5 ± 1 fmol/ml). Therefore, some researchers believe that urotensin-2 is not a hormone circulating in plasma. With the activation of the UII system, there are studies suggesting that metabolic syndrome may develop. The aim of our study was to determine the levels of urotensin-2 in blood and saliva after treatment with type 2 metformin and to compare and compare with healthy volunteers.

There are several studies in the literature showing that there is a relationship between diabetes mellitus and urotensin-2. However, there is no study in the literature regarding the effects of urotensin-2 after metformin treatment in Type 2 DM patients. It was thought that treatment with metformin might play a role in the pathogenesis of urotensin-2.

In our study, 30 new diagnoses were compared with 30 volunteer healthy groups. There was no statistically significant increase in urotensin-2 levels in blood and saliva in new diagnosis Type 2 DM patients compared to the control group. New diagnosis Type 2 DM patients had a statistically significant increase in urotensin-2 levels in blood and saliva after 3 months of treatment with metformin, and urotensin-2 levels were found to be increased ($p<0.05$).

In conclusion, after treatment with metformin, urotensin-2 levels are increased in patients with Type 2 DM who have chronic course of multifactorial pathology. Metformin has no known role in the pathogenesis of urotensin-2, one of the most potent vasoconstrictor peptides known. Further studies are needed to confirm our findings.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Metformin, Urotensin-2

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Diyabetes Mellitus	1
1.1.1.1. Tanımı ve Tanısı	1
1.1.1.2. Epidemiyolojisi	2
1.1.1.3. Diyabetin Etiyolojik Sınıflaması	4
1.1.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	5
1.1.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	6
1.1.1.3.3. Gestasyonel DM	7
1.1.1.3.4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri	8
1.1.1.4. Tarama Endikasyonları	8
1.1.1.4.1. Tip 1 Diyabet Tarama Endikasyonları	8
1.1.1.4.2. Tip 2 Diyabet Tarama Endikasyonları	9
1.1.1.4.3. Gestasyonel Diyabet Tarama Endikasyonları	10
1.1.1.5. Komplikasyonlar	11
1.1.1.5.1. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar	11
1.1.1.5.2. Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar	12
1.1.1.5.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	13
1.1.1.5.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	14
1.1.1.5.2.2.1. Diyabetik Retinopati	14
1.1.1.5.2.2.2. Diyabetik Nöropati	14
1.1.1.5.2.2.3. Diyabetik Nefropati	14

1.1.1.6. Tip 1 ve Tip 2 Diyabette Tedavi	15
1.1.1.6.1. Eğitim	15
1.1.1.6.2. Tıbbi Beslenme Tedavisi	16
1.1.1.6.3. Egzersiz	16
1.1.1.6.4. Oral Antidiyabetik Ajanlar	16
1.1.1.6.4.1. İnsülin Salgılatıcı (Sekretagog) İlaçlar	16
1.1.1.6.4.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı(Sensitizer) ve İnsülin Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar	17
1.1.1.6.4.2.1. Biguanidler	17
1.1.1.6.4.2.2. Thiazolidinedionlar	19
1.1.1.6.4.3. Alfa Glikozidaz İnhibitörleri	20
1.1.1.6.4.4. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri	20
1.1.1.6.4.5. İncretinmimetikler	20
1.1.1.6.4.6 İncretin Arttırıcı İlaçlar	21
1.1.1.6.5. İnsülin Tedavisi	21
1.1.2. Ürotensin –2	22
1.1.2.1. Kardiyovasküler Sistemdeki Rolü	23
1.1.2.2. Pulmoner Sisteme Etkisi	24
1.1.2.3. Renal Sistemdeki Rolü	24
1.1.2.4. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri	25
2. GEREÇ ve YÖNTEM	27
2.1. Çalışmanın Tasarımı	27
2.2. Hastaların Değerlendirilmesi	27
2.3. Laboratuvar Çalışmaları	28
2.4. İstatistiksel Yöntem	29
4. BULGULAR	30
4.1. Serum Ürotensin-2 Düzeyleri	34
4.2. Tükürük Ürotensin-2 Düzeyleri	35
4. TARTIŞMA	36
5. KAYNAKLAR	43
6. ÖZGEÇMİŞ	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	2
Tablo 2. Spesifik Diyabet Tipleri	4
Tablo 3. Tip 2 DM açısından risk faktörü olan durumlar	9
Tablo 4. Çalışma parametrelerinin kontrol, DM 0. ay ve 3. ay grup sonuçları	30
Tablo 5. Serum Ürotensin-2 Düzeyleri	34
Tablo 6. Tükürük Ürotensin-2 Düzeyleri	35



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Erişkinlerde Tip 2 DM taraması ve tanılama şeması	10
Şekil 2.	Gestasyonel diyabet tarama şeması	11
Şekil 3.	İnsülin aktivitesi ve metabolik sendrom ile ilişkili glukoz metabolizmasında UT-II'nin rolü	25
Şekil 4.	Kontrol, DM 0. ay ve DM 3. ay gruplarında UT-II (kan) değerlerinin karşılaştırılması	33
Şekil 5.	Kontrol, DM 0. ay ve DM 3. ay gruplarında UT-II (tükürük) değerlerinin karşılaştırılması	34

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
ALT	: Alanin Transaminaz
AMP	: Adenozin Mono Fosfat
AMPK	: Adenozin Mono Fosfat Kinaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
AST	: Aspartat Transaminaz
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
CDC	: Centers For Disease Control
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz-4
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECM	: Ekstraselüler Matriks
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFH	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
GLN	: Glinid
GLP1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
GLUT	: Glukoz Taşıyıcı Protein
HbA1C	: Glikolize Hemoglobin
IA2	: Anti-Tirozin Fosfataz Antikoru
ICA	: Adacık Hücresi Sitoplazmik Antikoru (Islet Cell Antibody)
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık

LADA	: Latent Otoimmün Diyabet (Latent Autoimmune Diabetes of Adult)
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MODY	: Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet Formları
NO	: Nitrik Oksit
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PPARγ	: Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptör Gama
SU	: Sülfonilüre
TEMD	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
TIP 1 DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
TIP 2 DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
TZD	: Tiazolidindion
UKPDS	: İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması
UT-II	: Ürotensin-2
UII/UCN2	: Human ELISA Kiti
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
WT	: Wild Tip
ZnT8	: Zinc Transporter 8

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Diyabetes Mellitus

1.1.1.1. Tanımı ve Tanısı

Diyabetes Mellitus (DM); kronik seyir gösteren, etyopatogenezi multifaktöryel olan, tam veya kısmi insülin eksikliği veya insülin direnci ile karakterize, temel bulgusu plazma glukoz yüksekliği olan, yağ ve protein metabolizmalarında da belirgin değişiklikler görülen, heterojen bir klinik tabloya sahip, karbonhidrat metabolizmasının primer hastalığıdır (1, 2).

Diyabetes Mellitus, akut metabolik komplikasyonlarına ek olarak uzun süreçte körlüğe yol açan retinopati, böbrek yetersizliğine neden olan nefropati, ayakta amputasyonla sonuçlanan nöropati ve vasküler hastalık, kardiyovasküler, genitoüriner, gastrointestinal sistem bozukluklarına yol açabilen otonom nöropati, cinsel fonksiyon bozukluğu gibi kronik komplikasyonlarla seyreden, morbidite ve erken mortalite riski yüksek bir hastalıktır (3, 4).

Diyabetli hastaların %90'ı Tip 2 DM, %10'u ise Tip 1 DM'dir. Tip 2 DM insidansı yaşla birlikte artar. Kadınlarda 65 yaşına kadar erkeklere göre daha sık görülür. 65 yaşından sonra her iki cinsiyette sıklığı eşittir (3, 5).

DM Tanı Kriterleri (6)

1. HbA1C $\geq$ %6,5 olması (HbA1 C testi ulusal glikohemoglobin standardizasyon programı (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) ile sertifikalandırılmış Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışmasına (Diabetes Control and Complications Trial, DCTT) göre standardize edilmiş bir yöntemle çalışılmalıdır.
2. En az 8 saatlik açlıktan sonra venöz plazma glukoz seviyesinin, 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek saptanması
3. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirlediği standartlara göre yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek saptanması

4. Hiperglisemiye özgü semptomların (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) varlığına ek olarak, günün herhangi bir zamanında rastgele ölçülen venöz plazma glukoz değerinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması

Yukarıdaki kriterlerden birinin bulunması durumunda diyabet tanısı konur. İlk üç kriterden biri ile birlikte belirgin hiperglisemi semptomlarının bulunmaması durumunda bu kriterlerden biri farklı bir günde tekrarlanmalıdır (6).

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2006 yılı uzlaşısı raporunda, normal açlık plazma glukozu (APG) için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir (7).

Amerika Diyabet Cemiyeti, BAG ve bozulmuş glukoz toleransını (BGT) prediyabet olarak adlandırmıştır. BAG ve BGT, Tip 2 Diyabet gelişimi ve aynı zamanda kardiyovasküler hastalık riskinde de belirgin artış oluşturur (8, 9).

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

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

Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile mg/dl olarak ölçülür.
Aşkar DM tanısı için dört tanı kriterlerinden herhangi birisi yeterli iken İzole BAG , İzole BGT ve BAG•BGT için her iki kriterin bulunması şarttır "Standard» metotlarla ölçülmelidir.
DM: Diabetes Mellitus, APG: Açlık Plazma Glukozu, 2 st PG: 2. Saat Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, A1C: Glükolize hemoglobin A, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet federasyonu

1.1.1.2. Epidemiyolojisi

Diyabetes Mellitus prevalansı giderek artmakta olan bir hastalıktır. Dünyada DM prevalansı 1985 yılında 30 milyon kişi olmasına rağmen; 2013 yılında 382 milyon kişiye ulaşmıştır (10).

Yapılan bir meta analizde, çalışmaya dahil edilen ülkelerde diyabet insidansının 1980 yılına göre arttığı ya da değişmediği, prevalansın ise 2025 yılında ilerleyen yaşla yaklaşık 4 katına çıkacağı tahmin edilmektedir (11).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2017 yılında 425 milyon olan diyabetik hasta sayısının, 2045 yılına kadar 629 milyona çıkacağını tahmin etmektedir (12).

Tip 2 DM toplumun yaşlanması ile birlikte, fiziksel aktivitenin ve meyve ve sebze tüketiminin azaltılıp sature yağ kullanımının artması gibi sosyal ve beslenme tarzındaki değişiklikler nedeniyle artmaktadır (13).

2010 yılında ülkemizde yapılan TURDEP-2 çalışmasında erişkin nüfusta diyabet prevalansı %13,7 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada erişkin nüfusun %7,5' nin da tanı almamış diyabet hastası olduğunu tespit etmiştir. Bu sonuçlar bize ülkemizde 6,5 milyon diyabet hastası olduğunu göstermektedir. DM prevalansı erkeklere göre kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Hem kadın hemde erkek popülasyonuna birlikte bakıldığında kırsal alanda yaşayanlarda, kentsel bölgede yaşayanlara göre daha düşük bulunmuştur. 1998 de yapılan TURDEP-1 çalışması, TURDEP-2 ile karşılaştırıldığında DM, obezite ve BGT'de sırasıyla %90, %40 ve %106 artış olduğu tespit edilmiştir. TURDEP-1 ve TURDEP -2 çalışmaları arasında geçen 12 yıllık zaman zarfında erkeklerde bel çevresi 7 cm, vücut ağırlığında 8 kg artma olmasına karşılık, kadınlarda bel çevresi 6 cm, vücut ağırlığında 6 kg kadar artış tespit edilmiştir (14).

Dünya Sağlık Örgütü, dünyada tütün kullanımı ve hipertansiyondan sonra erken mortalite açısından üçüncü sırada yüksek plazma glukoz düzeyi olduğunu belirtmiştir (15).

Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı rapora göre; DM bütün ölüm nedenleri arasında 2010 yılında 12. sırada iken, 2015 yılında 6. sıraya çıkmıştır (16).

International Diabetes Federation (IDF)'nin verilerine göre 2017 yılında 20 ila 79 yaş aralığında yaklaşık olarak 4 milyon kişinin diyabet nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Diyabete bağlı bu ölümler daha çok 60 yaş altı kişilerde görülmektedir (12).

Centers for Disease Control (CDC) 2017 raporuna göre; DM kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık, görme kaybı, ekstremitte kayıpları ve diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi komplikasyonlarla uzamış hastaneye yatış sürelerine neden olmaktadır. ABD'de 2012 yılında diyabetli hastaların sağlık harcaması 245 milyar

dolar olup, bu maliyet sağlıklı bir birey için harcanan miktarın yaklaşık 2,3 katı kadardır (17).

1.1.1.3. Diyabetin Etiyolojik Sınıflaması

Tip 1 DM: A) İmmün aracılıklı

B) İdiyopatik

Tip 2 DM: İnsülin direnci ve sekresyonunda azalma

Gestasyonel DM: Gebelikte ortaya çıkar, doğum sonrası gerileyebilir ya da sebat edebilir.

Diğer spesifik tipler Tablo 2 de detaylandırılmıştır (7).

Tablo 2. 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)	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-interferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri	F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikortarı • Stiff-man sendromu • Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • 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
D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

1.1.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 Diyabetes Mellitus, pankreas beta hücrelerinde seçici ve ilerleyici şekilde harabiyete bağlı olarak meydana gelen, hasta hayatının devamı için insülin tedavisinin zorunlu olduğu, aksi durumda koma, ketoasidoz ve ölümün görülebileceği diyabet tipidir (18).

Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında da immün olayların dışında beta hücre yıkımı nedeniyle mutlak insülin eksikliği oluşur (7).

Tip 1A Diyabetes Mellitus, HLA(DR3/DR4) ile güçlü birliktelik gösteren otoimmün bir hastalıktır (19).

Riskli doku grupları bulunan genetik yatkın kişilerde; virüsler, toksinler, emosyonel stres gibi çevresel tetikleyici faktörlerin etkisiyle otoimmünite tetiklenir. Bu şekilde ilerleyici beta hücre hasarı başlar ve beta hücresinin rezervi %80-%90 azaldığında klinik olarak diyabet belirti ve bulguları ortaya çıkar (7).

Adacık otoantikörleri tanı anından önce ve insülin tedavisine başlamadan önce saptanabilir (20).

İnsülin, GAD65, ICA/IA2 ve ZnT8 gibi bazı otoantikörlerde pozitiflik oranı yüksektir. Buna rağmen tip 1A diyabet immunopatogenezinde otoantikörlerin patojenik bir rolü olduğuna dair kanıt yoktur (21).

Tip 1 Diyabetes Mellitus'un diğer bir alt tipi olan Tip 1B Diyabetes Mellitus'da otoimmün olmayan nedenlerle mutlak insülin eksikliği oluşur. Kanda adacık antikörleri negatiftir. Tip 1 DM çoğunlukla 30 yaşından önce ortaya çıkar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönem (20 yaş civarı) olmak üzere 3 pik yaptığı görülmüştür. Fakat son 20 yıldır daha geç yaşlarda başlayan latent otoimmün diyabet (LADA: Latent Autoimmune Diabetes of Adult) formunun, 15 yaş altı çocuklarda tip 1 diyabete yakın oranda olduğu bildirilmiştir (7).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla fenotipik özellik olarak insülin direnci baskın olan, Tip 2 Diyabete benzeyen, kilolu /obez kişilerde görülen 'duble diyabet', 'hibrid diyabet' veya 'tip 3 diyabet' diye isimlendirilen yeni bir tip 1 diyabet çeşidi tanımlanmıştır (7).

Tip 1 Diyabetlilerde, Hashimoto Tiroiditi, Addison ve Graves Hastalığı, Pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklar için de artmış bir risk vardır (8).

1.1.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 Diyabetes Mellitus, diyabetin en sık görülen formudur. Gelişmiş ülkelerde diyabet gelişen yetişkinlerin, %90'ı Tip 2 Diyabettir (12).

Tip 2 Diyabetes Mellitus fizyopatolojisinde esas sorun insülin direnci ve insülin sekresyonundaki azalmadır. Tip 2 Diyabette insülin direncinin ve beta hücre disfonksiyonunun patogeneizde rolü bilinmesine rağmen hastalık süreci heterojen olup diğer patojenik faktörleri de içermektedir. İnsülin direnci geliştiğinde, post-reseptör düzeyde hücre reseptör defekti sonucunda pankreasın ürettiği insülin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamaz, bunun sonucunda hücre içi hipoglisemi oluşur. Özellikle kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda insülinin etkisi yetersiz kalır. İnsülin duyarlılığı etnik köken, yaş, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite ve ilaçlar dahil birçok etkenden etkilenebilir (7, 22, 23).

Çoğu dokuda insülin direnci sonucunda, insüline metabolik talep artışı olur. Bu durum hiperglisemi gelişiminden önce meydana gelir. Bu sebeple pankreatik beta hücrelerinin insülin hipersekresyonu ile insülin direncini telafi ettiği normoglisemi dönemi vardır. Beta hücrelerindeki bu kompanzasyon dönemini beta hücre yetmezliği dönemi izler. En son süreç olarak pankreastan gerektiği kadar insülin salınamaz ve Diyabetes Mellitus oluşur (24).

Tip 2 Diyabetes Mellitus çoğunlukla 30 yaşından sonra görülür. Fakat obezite de artış görülmesi ile birlikte son 10-15 yılda çocukluk ve adolesan çağda görülen Tip 2 DM vakaları sayıca artmaya başlamıştır. Tip 2 DM hastalarının %60-90'ı obezite ile ilişkilendirilmiştir (25).

Tip 2 Diyabetes Mellitus gelişiminde beden kitle indeksinin (BKİ) 30 kg/m^2 'den büyük olması en önemli riski oluşturur (26).

Yetişkinlerde vücut ağırlığında 1 kg artış olması diyabet gelişme riskini %4,5 artırmıştır (27).

Tip 2 Diyabetes Mellitus'a yatkınlık oluşturan genler bulunmamış olmakla birlikte, Tip 1 DM'ye göre daha sıkı bir genetik ilişki olduğu düşünülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde Tip 2 Diyabetin genetik uyumu %70-90'a kadar varmaktadır. Ebeveyninde diyabet olan çocuklarda diyabet gelişme riski %40 artmıştır (8).

Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarının %80'i obez olmakla birlikte yaşlı hastalar zayıf olabilir. Genellikle bu hastalarda santral obezite daha sık görülür. Kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, hipertansiyon ve polikistik over sendromu gibi hastalıklarla da birlikte bulunabilir (28).

Hastalık çoğunlukla sinsi başlangıçlıdır. Çoğu hastada başlangıçta semptom yok iken; bazı hastalar ise el, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, bulanık görme ve yara iyileşmesinde gecikme şikayetleri ile başvurabilir. Hastalar, hastalığın başlangıcında diyabetik ketoasidoza yatkın değildirler, fakat beta hücre rezervinin azaldığı ilerleyen dönemlerde diyabetik ketoasidoz görülebilir (7).

Kardiyovasküler hastalık açısından diyabet bağımsız bir risk faktörüdür. Yapılan birçok çalışmada diyabetin koroner kalp hastalığı riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29).

Diyabetli hastalarda ortaya çıkan ateroskleroz daha erken yaşlarda ve multisegment tutulum şeklinde görülür. İnsülin direncinin; hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi kalp damar hastalıkları için risk faktörü olduğu düşünülürse, hiperglisemi ve sistemik insülin direncinin ateroskleroz patogeneğinde olan rolünü ayırmak güçtür (24, 29).

1.1.1.3.3. Gestasyonel DM

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), gebelik öncesinde belirgin şekilde diyabeti olmayan gebelerde, 'gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı alan diyabet' olarak günümüzde tanımlanmaktadır (30).

Gebe kadınların yaklaşık %6-9'unda diyabet gelişmekte olup, bunların da %90'ının gestasyonel diyabet olduğu tespit edilmiştir. Genç yaş grubundaki kadınlarda obezite oranının artmasıyla, gebelikte hiperglisemi saptanan bazı kadınlarda, bu durumun tanı konulmamış pregestasyonel diyabet olduğunu düşündürür. Bu kadınlarda, gebeliğin başında mevcut olan hiperglisemi, organogeneze bozulmaya yol açarak fetusta anomali görülme sıklığını artırır. Bundan dolayı diyabet açısından yüksek riskli hastaların, ilk prenatal muayenede, standart diyabet tanı kriterlerine göre değerlendirilmesi önerilir (7).

1.1.1.3.4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Diğer spesifik diyabet tipleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Diyabetin monogenik kalıtım mekanizması; insülin salınımında defekt ve insülin direncine bağlı yetersiz cevap gibi mekanizmaları içermektedir. Diyabetin monogenik kalıtılan tipinde, ilgili gen aktarımı hastalığın ortaya çıkması için yeterli olarak görülmektedir. Diğer bir ifadeyle, genetik yatkınlığı olan kişinin diyabet hastası olup olmayacağının belirlenmesinde çevresel faktörlerin çok az rol oynadığı düşünülmüştür. Diyabetin monogenik formları çoğunlukla daha genç yaşta (20-30 yaşlarında) teşhis edilir. Fakat plazma glukozunda hafif yükselmeleri olan, asemptomatik hastalarda teşhis hastanın yaşamının sonuna kadar gözden kaçabilir (31).

Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları (MODY), pankreasın beta hücre fonksiyon kaybı ile karakterize bir grup monogenik bozukluğu içermektedir. Diyabetli hastaların yaklaşık olarak %1 ila 2’sini MODY grubu oluşturmaktadır (32).

Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları, hipergliseminin çoğunlukla 25 yaşından önce görüldüğü, insülin sekresyon bozukluğu ile karakterize, otozomal dominant kalıtımla geçen bir diyabet türüdür. Günümüzde belirgin genetik etiyolojilerle en az 13 MODY alt tipi tanımlanmıştır. Bu hastalarda otoantikorlar negatiftir. MODY vakaları, adolesan çağdan sonra tanı alan Tip 1 Diyabet ya da daha genç yaşta ortaya çıkan Tip 2 Diyabet vakaları ile karışabilir. Tip 1 Diyabet ile ayrılamayan MODY vakalarında otoantikor bakılarak ayırıcı tanıya gidilebilir. MODY hastalarında asemptomatik aile bireylerinin erken tanı almasında doğru genetik tanı önem taşımaktadır (7, 8, 33).

1.1.1.4. Tarama Endikasyonları

1.1.1.4.1. Tip 1 Diyabet Tarama Endikasyonları

Tip 1 Diabetes Mellitus hastaları genellikle yüksek plazma glukozu ile başvururken, bazı hastalar diyabetin akut komplikasyonu olan, hayatı tehdit eden DKA ile başvurur. ADA’ya göre Tip 1 DM hastaların akrabalarının da otoantikor bakılması için klinisyene yönlendirilmesinin kanıt düzeyi E olarak belirlenmiştir. Tip 1 DM tanılı hastaların asemptomatik akrabalarında ve genel popülasyonda tarama amaçlı otoantikor bakılması önerilmemesine karşın otoantikor pozitifliği saptanan asemptomatik hastalarda diyabet eğitimi verilerek erken tanı konulabilir (34).

1.1.1.4.2. Tip 2 Diyabet Tarama Endikasyonları

Amerika'da yetişkin popülasyonun %2,8'inden daha fazla tanı konulmamış Tip 2 DM mevcuttur. Bazı popülasyonlarda ise bu sayı daha da yüksektir (35).

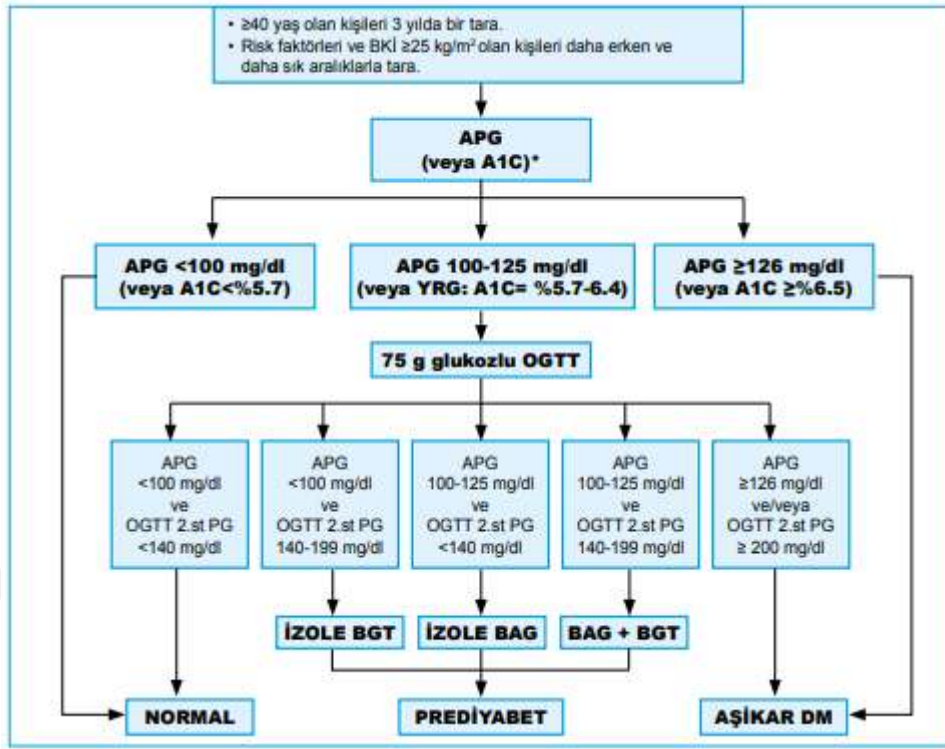
Bütün popülasyona diyabet taraması, maliyet açısından etkin olmamakla birlikte; yüksek risk faktörü olan hastalara tarama yapmak, maliyet açısından uzun dönemde avantaj sağlamıştır (36).

Tablo 3. Tip 2 DM açısından risk faktörü olan durumlar tabloda özetlenmiştir.

1. >45 yaş	8. Vasküler risk faktörü bulunması; -HDL-kolesterol <35 mgdl -Trigliserid >250 mg/dl -Hipertansiyon -Fazla kilolu birey -Abdominal obezite
2. Birinci derece akrabada Tip 2 DM öyküsü	9. İlişkili hastalıkların bulunması: -Polikistik over sendromu -Akantozis nigrikans -HIV enfeksiyonu -Obstruktif uyku apnesi sendromu
3. Yüksek riskli etnik kökenden gelme (Aborjin, Afrika, Asya, Güney Asya kökenli)	10. Diyabet ilişkili ilaç kullanımı
4. Prediyabet öyküsü (IGT, IFG veya HbA1C 6.0%-6.4%)	
5. GDM öyküsü, iri bebek doğurma öyküsü	
6. Diyabet ilişkili hedef organ hasarı bulunması	
7. Sekonder diyabet sebeplerinin bulunması	

Herhangi bir yaşta, fazla kilolu ya da obez ($BKİ \geq 30\text{kg/m}^2$) kişilerde asemptomatik olsalar dahi yukarıdaki risk faktörlerinden bir veya birkaçının olması halinde tarama planlanmalıdır. Hastalarda risk faktörü yoksa tarama 45 yaştan itibaren başlamalıdır. Test sonuçları normal gelen kişilerde taramaya 3 yıllık aralarla devam edilmelidir. Tarama için kullanılacak testler HbA1C, APG ve 75 gr OGTT'dir (34).

Açlık plazma glukozu 110-125 mg/dl arasında olan ve HbA1C %6 ila 6,4 arasında olan kişilere 75 gr OGTT yapılmalıdır. APG 100-110 mg/dl arasında olan ve HbA1C %5 ila 5,9 arasında olup yüksek risk faktörlerine sahip ya da BGT şüphesi varsa 75 gr OGTT yapılması önerilir (37).



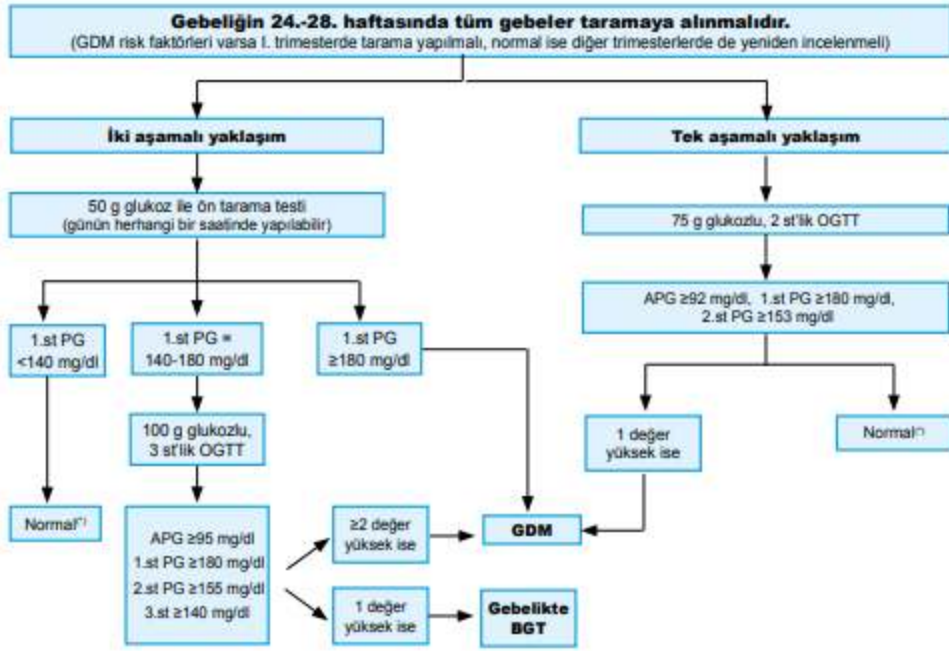
Şekil 1. Erişkinlerde Tip 2 DM taraması ve tanılama şeması (7)

1.1.1.4.3. Gestasyonel Diyabet Tarama Endikasyonları

Tanı konulmamış Tip 2 DM’li gebe kadınların belirlenmesi amacıyla birçok kılavuz ilk prenatal vizitte risk faktörleri açısından değerlendirme yapılmasını ve yüksek riskli olarak değerlendirilen tüm gebelere tarama yapılmasını önermektedir (38).

Tarama için APG bakılmalıdır. APG’ye göre diyabet tanısı konulduktan sonra gebelerde (APG $126 \geq$ mg/dl) HbA1C bakılmalıdır. Hastanın HbA1C değeri yüksekse hasta pregestasyonel diyabet olarak kabul edilmeli ve tedavi başlanmalıdır (39).

Gebeliğin başlangıcında APG prediyabetik seviyede olan (APG 100-125 mg/dl) hastalarda, OGTT yapılmalı ve gebe olmayanlar gibi değerlendirilmelidir (40).



Şekil 2. Gestasyonel diyabet tarama şeması (7)

1.1.1.5. Komplikasyonlar

Diyabetes Mellitusun komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere 2 ana başlık altında incelenebilir. Kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar şeklinde sınıflandırılır (28).

1.1.1.5.1. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar

1. Diyabetik Ketoasidoz
2. Hiperosmolar Non Ketotik Koma
3. Laktik Asidoz Koması
4. Hipoglisemi Koması

Diyabetes Mellitus'lu hastaların doku ve organlarında çeşitli morfolojik, metabolik ve fonksiyonel değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler sonucunda oluşan akut komplikasyonlar hayatı tehdit edici koma ve ölümle sonuçlanabilir (28).

Hiperosmolar non-ketotik koma ve diyabetik ketoasidoz; ağır hiperglisemi ve insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Diyabetik ketoasidozda esas problem insülin eksikliği iken, hiperosmolar non-ketotik komada ise dehidratasyondur. Aslında hiperosmolar non-ketotik koma ve diyabetik ketoasidoz, patogenezi olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucudur. DKA'da mutlak insülin eksikliği sonucunda

lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri oluşur. Non- ketotik hiperozmolar komada ise azda olsa insülin olduğu için lipoliz baskılanır, keton cisimleri oluşmaz (41).

Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar non-ketotik koma hem Tip 1 DM de hem de Tip 2 DM de görülebilir; fakat diyabetik ketoasidoz Tip 1 Diyabetli genç hastalarda görülmesine karşın, hiperosmolar non-ketotik koma daha çok ileri yaştaki Tip 2 diyabetli hastalarda görülür (41).

Laktik asidoz, diyabet tanısı almış hastalarda görülebilen nadir bir komplikasyondur. Metformin tedavisi altındaki yaşlı hastalarda, renal fonksiyonlarda ani bozulma meydana geldiğinde laktik asidoz riski artabilir (42).

Diyabet hastalarında hipogliseminin en sık nedeni iyatrojeniktir. Hipoglisemi diyabet hastalarının günlük yaşamlarını ve yaşam kalitesini ciddi bir şekilde etkileyebilir. Hastada büyük endişeye neden olabilir, günlük hayattaki rutin etkinliklere (örn: araba sürme, kesintisiz uyku) rahatça katılmayı engelleyebilir ve hastanın metabolik kontrolünü kötüleştirebilir. Hipoglisemi, diyabetli hastalarda (özellikle insülin tedavisinde) tedaviyi sınırlandırıcı faktör durumundadır (43).

1.1.1.5.2 Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar

1) Makrovasküler Komplikasyonlar

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

Diyabetik hastalarda yaşam beklentisi hala düşük olmasına karşın, son on yılda prognozda iyileşme sağlanmıştır. Tedavi edilip, takip altında tutulan hastalarda ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler problemler (%60-70), bunu takiben böbrek yetmezliği (%10) ve enfeksiyon hastalıkları gelmektedir. Hipergliseminin derecesi ve süresi komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynar (44).

1.1.1.5.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Vasküler komplikasyonların patogenezindeki çoğu mekanizma aydınlatılabilmektedir. Bu mekanizmalardan birkaçı doku ve serum proteinlerinin glikasyonu sonucunda ortaya çıkan ileri glikasyon son ürünleri (AGEs, Advanced glycation end products), süper oksit oluşumu, vasküler permabilite artışına ve endotel disfonksiyonuna neden olan sinyal iletim molekülü protein kinaz C'nin aktive olması, sorbitol birikimi ile sonuçlanan heksozamin ve poliol yollarının hızlanması, diyabete sıklıkla eşlik eden hipertansiyon ve dislipidemi, arteriel mikrotrombozlar, vasküler otoregülasyonu bozan hiperinsülinemi ve hipergliseminin protrombotik ve proinflamatuvar etkisi ile hipergliseminin immün disfonksiyon etkisidir (45).

Kardiyovasküler hastalık, diyabet tanılı hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 Diyabeti olan hastalarda KAH riskinin non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (42).

Diyabetli hastalarda yılda bir kez KVH için risk değerlendirilmesi yapılması önerilir. Risk faktörleri şu şekildedir (46);

Risk faktörleri:

1) Yaşı ≥ 45 erkek ve kadın ≥ 50 diyabetik hastalar,

2) Yaşı 45'ten küçük erkek ve 50'den küçük olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin varlığı;

-Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)

-Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)

-KAH açısından birçok ilave risk faktörünün bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarında serebrovasküler olay)

-Tek bir risk faktörünün çok yüksek olması (ör: LDL-kolesterolün ≥ 200 mg/dl veya KB ≥ 180 mmHg)

- Diyabet süresi uzun (15 yıldan daha uzun) olan 40 yaş üzeri olan hastalar.

Yukarıdaki özelliklere sahip diyabet hastaları KAH için yüksek riskli kabul edilmelidir. Risk faktörlerini kontrol etmenin diyabet tanılı hastalarda KVH'ı önlemede ve yavaşlatmada etkili olduğu tespit edilmiştir (46).

1.1.1.5.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

1.1.1.5.2.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik Retinopati, 20-75 yaş arasında yeni gelişen körlük vakalarının en sık nedenidir (34).

Diyabetik retinopatinin; kronik hiperglisemi, nefropati ve hipertansiyonla görülme sıklığı artar (47).

Retinopati; non-proliferatif retinopati, pre-proliferatif retinopati, proliferatif retinopati ve makula ödemi şeklinde evrelendirilir. Tip 1 DM hastaları tanı aldıktan 5 yıl sonra, Tip 2 DM hastalarının ise tanı anında göz dibi muayenesi ile değerlendirilmesi önerilir (48).

1.1.1.5.2.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik Nöropati; otonom ve periferik nöropati olmak üzere ikiye ayrılır. Periferik nöropati de distal ve fokal olarak ikiye ayrılmaktadır. En sık olarak eldiven-çorap tarzında simetrik tutulum olan distal simetrik periferik polinöropati görülür (49).

Diyabetik otonom nöropati egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon, taşikardi, konstipasyon, gastroparezi, hipoglisemiye otonom yanıt kaybı şeklinde görülebilir (50).

1.1.1.5.2.2.3. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati; mikroanjyopati sonucu oluşan böbrekteki hasarlanmanın genel adıdır. Diyabetik nefropati; renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan hastaların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir. Diyabetik nefropatili hastaların son yıllardaki artışı; obezite, metabolik sendrom ve Tip 2 Diyabetin epidemik artışıyla korelasyon göstermektedir. Tip 2 Diyabet prevalansının Tip 1 Diyabetten daha yüksek olması nedeniyle diyabetik nefropati daha çok Tip 2 Diyabet hastalarında görülür (51-53).

Diyabetik nefropati için risk faktörleri arasında; hiperglisemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, dislipidemi, aile öyküsü ve renin-anjiyotensin-aldosteron aksını etkileyen gen morfizmi gibi genetik nedenler sayılmaktadır (8).

Diyabetik nefropati diğer böbrek hastalıklarının yokluğunda, progresif olarak renal fonksiyonların bozulmasıyla ortaya çıkan, diyabet tanılı hastada sürekli idrar

albümin testinin pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albümin atılımı şeklinde tanımlanır (54).

Nefropati gelişimi 3 aşamadan oluşmaktadır:

- 1) Glomeruler hipertrofi ve hiperfiltrasyon,
- 2) Glomeruler ve tübülointerstisyel alanda inflamasyon,
- 3) Apoptoz nedeniyle hücre sayısında azalma ve ekstrasellüler matrix birikimi (55).

İntensif diyabet tedavisi ile kan şekeri kontrolü sağlanmasının Tip 1 ve Tip 2 DM'de nefropati oluşumunu geciktirdiği ve oluşan nefropati progresyonunu yavaşlattığı tespit edilmiştir (56).

İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS)'de sıkı kan basıncı kontrolünün de nefropati gelişimini azaltabileceği gösterilmiştir (57).

1.1.1.6. Tip 1 ve Tip 2 Diyabette Tedavi

1.1.1.6.1. Eğitim

Eğitim verilirken hastanın sosyoekonomik ve kültürel seviyesi göz önünde bulundurulmalı, anlayabileceği bir şekilde ve dilde eğitim verilmeli ve belirli aralıklarla tekrar edilmelidir. Diyabetik bir hastanın eğitimi sırasında verilmesi gereken bilgiler kısaca aşağıda özetlemiştir (58).

- ✓ Genel bilgiler: Diyabetin tanımı, fizyo-patolojisi, epidemiyolojisi ve sınıflandırılması
- ✓ Tedavi yöntemleri: Tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz, oral antidiyabetikler ve insülin kullanımı hakkında bilgi, ilaçların etki ve yan etkilerinin anlatılması
- ✓ Hiper ve hipo glisemi tarifi, tanımları, önlenmeleri ve tedavileri
- ✓ Kan glukoz ve idrar keton ölçümleri ve bunların yorumlanması
- ✓ Akut ve kronik komplikasyonlar hakkında bilgi vermek, bunların önlenmesi, tedavisi ve rehabilitasyonu
- ✓ Deri, dişler ve ayak hijyeni hakkında bilgi
- ✓ Düzenli kontrolün önemi
- ✓ Sigara, alkol ve diğer ilaçlar hakkında bilgi verilmesi

1.1.1.6.2.Tıbbi Beslenme Tedavisi

Diyabetli hastalarda günlük besin alımının ve içeriğinin düzenlenmesi hipergliseminin kontrol edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Tüketilecek besinlerin niteliği, hastanın beslenme alışkanlıklarına uygun olarak planlanmalı, yeterli vitamin ve mineral içermeli, basit olmalı ve hastaya beslenme konusunda yeni ve komplike problemler getirmemelidir. Günümüzde tıbbi beslenme programı, yüksek karbonhidrat içeriği olan (%50-60), %12-20'si proteinlerden, %30'dan azı özellikle doymuş yağ oranı düşük yağlardan oluşmaktadır (59, 60).

1.1.1.6.3.Egzersiz

Modern diyabet tedavisinin temel direği egzersizdir. Daha çok aerobik egzersizler, tempolu koşma, yürüme, yüzme gibi egzersizler tercih edilmelidir. Egzersiz, Tip 2 Diyabette non-oksidatif glukoz yıkımını, NO üretimini artırır, insülin direncini azaltır, endotel disfonksiyonunu düzeltir. Tip 1 Diyabetiklerde egzersiz sırasında kontrainsülin mekanizmaların devreye girmesi ile hiperglisemi gelişme riski olabilir. Egzersiz sırasında gelişebilen hipoglisemiye ve diyabetik ayak yaralarına dikkat etmek gerekir (61).

1.1.1.6.4. Oral Antidiyabetik Ajanlar

Diyabet tedavisinde istenen şekilde glisemik kontrolü sağlayabilmek için farmakolojik tedavi gereklidir (62).

Günümüzde kullanılan oral antidiyabetikler Tip 2 DM'nin patofizyolojik bozukluklarından bir veya birkaçında etkili olmaktadır. Oral antidiyabetikler tek başlarına kullanıldıkları gibi birbirleriyle veya insülinle kombine olarak da kullanılabilirler (63).

1.1.1.6.4.1. İnsülin Salgılatıcı (Sekretagog) İlaçlar

Bu grupta; pankreasın beta hücrelerinden insülin salınımını artıran sulfonilüre (SU) ve benzer etki mekanizmaya sahip fakat etki süresi daha kısa olan glinid(GLN; meglitinid) grubu ilaçlar yer almaktadır. İki ilaç grubu da pankreastaki beta hücresinin plazma membranı üzerindeki K-ATP kanallarını, glukozdan bağımsız bir şekilde etki etmektedir. SU uzun süreli ve GLN ise kısa süre ile pankreastaki beta hücresinin plazma membranı üzerindeki K-ATP kanallarını kapatarak insülin

salınımını artırmaktadır. Yapılan UKPDS ve ADVANCE çalışmaları ile sulfonilürelerin mikrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (7).

Sulfonilüre hakkında klinik tecrübe oldukça fazladır. Hipoglisemi, kilo artışı, hepatotoksisite, hematolojik toksisite ve alerji gibi yan etkileri vardır (8).

Sulfonilüre grubu ilaçlar dekompanse karaciğer yetmezliği, son dönem böbrek yetmezliği, ağır enfeksiyon, gebelik, hiperglisemik acil durumlar, Tip 1 Diyabet ve sekonder diyabette kullanılmazlar (63).

Sekretagog grubu bir diğer ilaç olan; glinidlerin açlık kan şekeri üzerindeki etkileri zayıf olup tokluk kan şekerini düşürmede daha etkindirler. Maliyetinin düşük olması ve her ana öğün öncesi alındıklarından, doz esnekliği sunması, bu gruba avantaj sağlar (8).

1.1.1.6.4.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) ve İnsülin Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar

Bu grupta, biguanid ve tiazolidindion (TZD, glitazon) olmak üzere iki alt grup ilaç yer almaktadır. Biguanidler, her ne kadar insülin duyarlılaştırıcı olarak kabul edilse de hepatik glikoz üretimini baskılayarak, TZD'ler ise yağ dokusunda insülin direncini azaltarak etki gösterirler.

1.1.1.6.4.2.1. Biguanidler

Orta çağdan itibaren tıpta guanidin içeren galega offisinalis ekstreleri kullanılmaktadır. 1950'lerin sonlarına doğru sentetik formları kullanılmaya başlanmıştır, fenformin ve buformin toksik etkileri nedeni ile kullanımdan kaldırılmıştır. Biguanid derivesi olan metformin, N', N'-dimetilbiguaniddir. Çoğunlukla başlangıç ve kombinasyon tedavisi olarak kullanılmaktadır (64).

Renal fonksiyonları normal olan hastalarda güvenle kullanılabilir. Biguanidlerin potansiyel tehlikesini iki önemli hücresel mekanizma açıklar. Bunların ilki biguanidler anaerobik glikolizi uyarak laktat oluşumunu arttırırlar, ikincisi ise hücresel solunumu inhibe etmesiyle ortaya çıkar. Bu mekanizmalar kalp yetersizliği ve ileri ateroskleroz gibi hipoksik durumların varlığında büyük önem kazanır. Yine biguanidlerin karaciğerde birikmesi ve lipofilik membran elemanlarına bağlanması, toksik etkisi açısından büyük önem taşır (28).

Metformin, ABD’de antidiyabetik ilaçlar içinde en çok reçete edilen ilaçtır ve tüm dünya genelinde en çok kullanılan ilaçlar arasında yerini almaktadır (65).

Metformin molekülünün yaklaşık olarak %60’ı barsaklardan emilir. Plazma yarılanma ömrü 1,5-4 saat arasında olup, ağızdan alındıktan 1-3 saat sonra plazmada pik yapar. Metformin, metabolize olmaz ve proteine bağlanmaz. Metformin 2-3 gün sonra idrar ile atılır. Yarılanma süresi hastanın kreatin klirensi ile ilişkilidir. Böbrek yetmezliğinde yarılanma süresi uzar. Metforminin esas etkisi karaciğerde artmış glukoz yapımını baskılamaktır (66).

Metforminin direkt pankreasdaki beta hücrelerine etkisi yoktur. Metformin tedavisinden sonra glukozun uyardığı insülin sekresyonundaki hafif artışın, iyileşen glisemik kontrolün bir sonucu olarak pankreasdaki beta hücrelerinde glukoz toksisitesinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (67).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemisi bulunan hastalarda metformin tedavisi ile hem insülin düzeyleri azalır hem de plazma glukoz konsantrasyonu azalır. Adipoz doku ve iskelet kasında insülin sensitif GLUT-1 ve GLUT-4 upregülasyonu sağlayarak bu dokuların glukoz alımını artırır. Tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile de barsaktan glukoz emilimini azalttığı düşünülmektedir. Etki mekanizması tam olarak belirlenememiş olup AMP ile aktive protein kinaz aktivasyonu (AMPK) yolu ile etkisini gösterdiğine dair bulgular tespit edilmiştir. (66, 68).

Metformin karaciğerde insülin direncini ve glukoz yapımını azaltarak plazma glukoz düzeylerini düşürür. Tip 2 DM’li hastalarda monoterapide tek başına kullanıldığı gibi, diğer antidiyabetik ilaçlar veya insülinle kombine olarak da kullanılabilir. İnsülin sekresyonu yapan bir oral antidiyabetik ajan olmadığı için hipoglisemi riski yoktur (69).

Metforminin diğer oral antidiyabetik ilaçlardan önemli bir farkı kilo almayı önleyici etkisidir. Yapılan çalışmalarda metformin tedavisi sırasındaki kilo kaybının büyük oranda yağ dokusundaki azalmaya bağlı olduğu saptanmıştır. Bu durum metforminin yağ ve kas dokusundaki farklı etkileriyle açıklanmıştır (28).

Metformin tek başına HbA1C’de %1,5-2, açlık plazma glukozunda 60-70 mg/dl azalma sağlar (70).

Metforminin başlangıç dozu günde 2 defa 500 mg'dır. Metforminin yan etkilerini azaltabilmek için 2 ana öğünde, yemekten sonra alınması önerilir. Dozaj istenen hedefe ulaşana kadar her 2 haftada bir arttırılmalıdır. Maksimal glukoz düşürücü etki hastaların %80-85'inde 1500 mg/gün dozunda ortaya çıkmaktadır. Günlük maksimum dozu 3 gram'dır. Kullanımını kısıtlayan özellikleri gastrointestinal yan etkileri olan karın ağrısı, bulantı ve ishaldir. Bu yakınmalar hastaların %20 ila 30'unda ortaya çıkar. Hastaların ancak %4 ila 5'i metformini tolere edemez. Metforminin, vitamin B12 emilimini etkilediği bilinmektedir. Metforminin en önemli yan etkisi laktik asidozdur. Metformine bağlı gelişen laktik asidoz olgu sayısı her yıl 100.000 kişi için 3 kişi olarak bildirilmiştir. Metformine bağlı kan sayımında anormallik ve deride alerji gibi anormallikler nadir olarak bildirilmiştir (70, 71).

Metforminin glisemik kontrole ek olarak serum lipid seviyelerini de düşürdüğü gösterilmiştir. Metformin tedavisi ile özellikle belirgin hiperglisemisi ve hipertrigliseridemisi olan hastalarda ve ayrıca diyabetik olmayan yüksek trigliserid seviyesine sahip hastalarda bu değerlerde orta dereceli bir azalma (%10-20) sağlar. Total kolesterol düzeyinde ise %5 ila 10 arasında azalmalar olduğu tespit edilmiştir (67).

Metforminin lipid profilindeki iyileşmeye neden olmasına ek olarak hemostazla ilgili de faydalı etkileri bulunmaktadır. Metformin tedavisi alan hastalarda fibrinoliz artar, fibrinoliz inhibitörü azalır. Metforminle yapılan çalışmalarla trombosit agregasyonu ve dansitesinde azalma olduğu da bulunmuştur (67).

1.1.1.6.4.2.2. Thiazolidinedionlar

Bu grubun ilaçları, rosiglitazon ve pioglitazondur. Yağ dokusundaki peroksizom proliferatör aktivatör reseptör gama (PPAR γ) üzerinden etki gösterirler. Dokulardaki yağ metabolizması ve dağılımını etkiler (72).

Thiazolidinedionlar açlık plazma glukozunda 30-60 mg/dl, HbA1C 'de %1-1,5 azalma sağlarlar. Hipoglisemi yapmazlar. En önemli yan etkileri periferik ödem ve kilo alımıdır (70).

1.1.1.6.4.3. Alfa Glikozidaz İnhibitörleri

Glukozun emilimini barsaktan geciktirerek etki gösterir. Bu özelliğinden dolayı tokluk kan şekere etkilidirler (73).

Açlık plazma glukozunda 20-30 mg/dl, tokluk plazma glukozunda 40-60 mg/dl, HbA1C'de %0,5-1 azalma sağlar. Hipoglisemi riski yoktur (74).

1.1.1.6.4.4. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

Bu grup ilaçlar içinde dapagliflozin, empagliflozin ve canagliflozin yer almakta olup bu ilaçlardan canagliflozin ülkemizde ruhsatlı değildir. Dapagliflozin dünyada onaylanan ilk SGLT2 inhibitörüdür. Önerilen başlangıç dozu, günde bir kez, aç veya tok alınan 5 mg'dir. Eğer 5 mg doz yetersiz olursa, doz 10 mg'a yükseltilmektedir. Dapagliflozin tek başına metformin kadar etkili bulunmuştur ve bu etkinliğini 52-102 haftalık periyotlarda da korumuştur. Aynı zamanda glukozun atılımından kaynaklanan kalori kaybı nedeniyle kilo vermeye neden olmaktadır. Dapagliflozinin glimepid, metformin, pioglitazon ve sitagliptin ile kombine kullanımı değerlendirildiğinde, bu ilaçların metabolizmasını etkilemediği ve bu ilaçlar ile kullanımı esnasında metabolizmasının ve farmakokinetik profilinin etkilenmediği bildirilmiştir (75-78).

Empagliflozin için önerilen doz, günde bir kez 10 mg veya 25 mg'dır. Empagliflozin yemeklerle veya aç karnına alınabilmektedir. Yağlı besinlerle alınımında herhangi bir absorpsiyon değişikliğine rastlanmamıştır (75,76).

Sodyum Glukoz Transporter İnhibitörleri ile görülen en yaygın yan etki, genitoüriner sistem enfeksiyonları ve kadın genital mantar enfeksiyonlarında artış olmasıdır. SGLT2 inhibitörleri ile tedavide bazı ketoasidoz vakaları rapor edilmiştir. Bu ilaçlar glukagon salınımını stimüle etmekte ve dolayısı ile keton cisimlerinin yapımını artırmaktadırlar. Ayrıca SGLT2 inhibisyonu renal tübüllerden keton reabsorpsiyonunu stimüle etmektedir (79-82).

1.1.1.6.4.5. İncretinmimetikler

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP1), pankreasın beta hücresinde etki gösterir. Glukoza bağlı insülin salınımını artırır (inkretin etki). İnsülinin tüm biyosentez basamaklarını uyarır ve pankreas beta hücresinin

fonksiyonlarında iyileşme sağlar. Ayrıca pankreas beta hücrelerinde apoptozu azaltıp hücre proliferasyonunu artırarak beta hücre kitlesini artırır. Glukagon benzeri peptid-1; pankreasın alfa hücrelerinde glukozu bağımlı bir şekilde glukagon salınımını baskılar. GLP-1 aktivitesi bloke olduğunda glukozu bağımlı bir şekilde insülin salınımı artar. Tokluk glukoz artışının önlenmesinde midedeki boşalmanın yavaşlamasının etkili olduğu düşünülmektedir (83-85).

İnsülin salınımını glikoza bağımlı bir şekilde arttırdıkları için hipoglisemi riski düşüktür. Enjektabl olmalarına rağmen, sistolik kan basıncını birkaç mmHg düşürmesi ve bir miktar kilo kaybı sağlaması gibi özelliklerinden dolayı kullanım alanı bulunmaktadır. Özellikle obez ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar) hastalarda tercih edilebilirler. 18 yaş altında olup, obez, Tip 2 Diyabetli hastalarda kullanımına ait yeterli veri bulunmamaktadır (7).

1.1.1.6.4.6 İnkretin Arttırıcı İlaçlar

Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, DPP-4 enzimini inhibe ederek dolaşımda bulunan inkretin hormonların yıkılmasına engel olurlar. GLP-1 in etki süresinin uzamasını sağlarlar. Pankreasın alfa ve beta hücrelerinin glukozu cevabını düzenlerler. DPP-4'ün inhibe olmasıyla toklukta insülin sekresyonu arttırılmış, glukagon sekresyonu baskılanmış olur. Bu etkileriyle karaciğerde glukoz üretimini baskılayıp, diyabetli hastalarda postprandiyal glukoz düzeyini azaltırlar. DPP-4 inhibitörlerinin etki edebilmesi için miktarı az da olsa insülin salınımı olmalıdır. DPP-4 inhibitörlerinden olan saxagliptin, linagliptin, sitagliptin Amerika'da oral antidiyabetik tedavi için onay almışlardır. Ksantin bazlı DPP-4 inhibitörü olan linagliptin, ilaç alımında 24 saat sonra bile DPP-4 enziminin %80'den fazlasını inhibe etmektedir. Saxagliptin, sitagliptin ve vildagliptin ile karşılaştırıldığında linagliptinin DPP-4 enzimi dışında DPP-8 ile DPP-9 enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (86-93).

1.1.1.6.5. İnsülin Tedavisi

Tip 2 diyabet ilerleyici beta-hücre hasarı ile seyreden progresif bir hastalık olduğu için Tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık üçte birinde hipergliseminin kontrolü için insülin tedavisi gerekmektedir. Bunun dışında Tip 1 diyabet, LADA, hiperglisemik aciller, diyet ile regüle edilemeyen gestasyonel diyabet, laktasyon,

akut ateşli ve sistemik hastalıklar, akut miyokard enfarktüsü, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, major cerrahi operasyon gibi durumlarda da insülin kullanma endikasyonu vardır. İnsülin rekombinant DNA tekniği ile insan insülini ve insülin analogları olmak üzere üretilir. Genel kullanımda insülinler cilt altına tercihen abdomene subkutan enjekte edilirler (64, 94).

İnsülin tedavisi başlangıçta vücut kilosu başına ayarlanır. İnsülin dozunu ayarlarken diyabetli bireylerin fenotipi ve fiziksel aktivite durumu ve diyabet komplikasyonları da göz önüne alınmalıdır. Tip 1 diyabetik bir bireyin ortalama günlük insülin ihtiyacı 0.5-1 IU/kg/gün'dür. Tip 1 diyabetiklerde multiple doz insülin enjeksiyonu (günde 3 kez öğün öncesi hızlı/kısa etkili bolus + günde 1-2 kez orta/uzun etkili bazal insülin) veya sürekli cilt altı insülin infüzyonu (insülin pompası) tedavileri tercih edilmektedir. Tip 2 diyabetik bir bireyin ortalama günlük insülin ihtiyacı 0.3-0.5 IU/kg/gün'dür. Tip 2 diyabetiklerde insülin; OAD'ler ile kombine bazal insülin desteği (0.1-0.2 IU/kg/gün, tek doz), bifazik karışım insülin tedavisi (günde iki doz orta etkili + hızlı/kısa etkili karışım insülin) veya multiple doz insülin enjeksiyonu (Günde 3 kez öğün öncesi hızlı/kısa etkili bolus + günde 1-2 kez orta/uzun etkili bazal insülin) şeklinde kullanılmaktadır. Bazal-bolus insülin rejiminde günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, diğer yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanır. İnsülin tedavisinde hipoglisemi (en sık), kilo artışı, lipo-atrofi, lipo-hipertrofi, alerji, ödem, antikor gelişimi, somogy fenomeni gibi yan etkiler görülebilmektedir (95-97).

1.1.2. Ürotensin –2

Bilinen en kuvvetli vazokonstriktör peptidlerden biri olan ürotensin-2 (UII), vazokonstriktör özelliği ile ön planda olan endotelin-1'den bile daha kuvvetlidir. UII molekülü, ilk defa balıkların spinal kordlarında bulunmuştur. Somatostatin ile benzerlik gösteren peptid sekanslarına sahiptir. Ürotensin-2 peptidi, büyük bir öncül molekülü olan prepro U-II molekülünden elde edilir. Plazma ürotensin seviyesi renal yetmezlikte, diyabette, hipertansiyonda, konjestif kalp yetmezliğinde ve portal hipertansiyonda yüksek olarak bulunmuştur. UII hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi hastalıklarda vazokonstriktör etki gösterirken, sağlıklı gönüllülerde vazodilatasyona neden olduğu gözlemlenmiştir (90, 98, 99).

Sağlıklı insanlarda UII ‘radioimmunoassay yöntemi’ ile ölçüldüğünde plazma seviyeleri çok düşük bulunmuştur (5 ± 1 fmol/ml). Bundan dolayı, bazı araştırmacılar ürotensin-2’nin plazmada dolaşan bir hormon olmadığını düşünmektedir (100).

1.1.2.1. Kardiyovasküler Sistemdeki Rolü

Ürotensin-2, endotelin ile kıyaslandığında arterler üzerinde 50 kat, venler üzerinde ise 10 kat daha güçlü vazokonstriktör etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (101).

Yapılan bazı çalışmalarda farklı olarak, aynı hayvan modelinde, bazı vasküler yataklarda vazodilatasyon oluşturduğu gözlemlenmiştir. Vasküler yatakta gösterdiği bu farklı etkiler klinik çalışmalarla da gösterilmiş ve bu molekülün vasküler yatakta vazodilatör, vazokonstriktör ve nötral etkilerinin olduğu farklı çalışmalar ile de desteklenmiştir (102, 103).

Anlaşıldığı üzere UT-II’nin vasküler sistemdeki etkisi, oldukça karışıktır. Koroner arterlerde vazokonstriktör etki gösterirken, pulmoner ve abdominal arterlerde vazodilatör etki oluşturduğu görülmüştür (104).

Yapılan vasküler reaktivite çalışmaları ile UT-II’nin vazodilatör etkisinin NO ve prostaglandin üzerinden endotel bağımlı olabileceği gösterilmiştir. UT-II’nin kardiyak eNOS düzeyinde doza bağımlı bir şekilde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Ürotensin-2’nin kalpte refleks taşikardi, fibrozis, koroner vazokonstriksiyon ve kardiyomiyoitlerde hipertrofiye yol açtığı saptanmıştır. Ürotensin-2’nin güçlü vazokonstriktör özelliğinden dolayı hipertansiyondaki rolü birçok yönden araştırılmıştır. Deneysel olarak yapılan bir çalışmada ise kedilere UII infüzyonu verilmiş, sonrasında kedilerin ortalama kan basıncı ve sistemik arteriyel direncinde artış tespit edilmiştir. Hipertansif ve normotansif hastalar üzerine yapılan küçük bir pilot çalışmada hipertansif hastaların serum UII düzeyleri ile kan basıncı seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (105-107).

Ürotensin-2, kalp yetmezliği patolojisinde rol oynayan çok sayıdaki molekülden biridir. Kardiyomiyoitlerde ve son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda UII’nin ekspresyonunun ve reseptörünün arttığı bulunmuştur. Kalp yetmezliği olan hastalarda; UII’nin yaş, cinsiyet ve NYHA durumundan bağımsız olarak yüksek tespit edildiği için, BNP’ye göre daha iyi bir serum markırı olabileceği düşünülmüştür (108, 109).

1.1.2.2.Pulmoner Sisteme Etkisi

Sağ ventrikül hipertrofisi ve pulmoner hipertansiyonu olan hipoksik farelerde, sağ ventriküldeki ürotensin-2 reseptörlerinde artış tespit edilmiştir. UII'nin pulmoner hipertansiyon patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat endotelin-1 antagonisti olan bosentan'nın, pulmoner hipertansiyonda etkin olarak kullanılması neticesinde ürotensin-2 reseptör antagonistleri üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (109, 110).

1.1.2.3. Renal Sistemdeki Rolü

Memelilerde ürotensin-2'nin esas kaynağı böbreklerdir. Böbreklerde yoğun bir şekilde, ana bileşik olan prepro-ürotensin-2 eksprese edildiği gösterilmiştir. Ürotensin-2, renal endotel ve tübül hücrelerinde gösterilmiştir. Vücuttan atılımı böbrekten idrar yolu ile olur. İdrardaki konsantrasyonu plazmadakinden çok daha yüksektir (111, 112).

Ürotensin-2'nin sodyum transportu, glukoz ve lipid metabolizması üzerinde de etkileri bulunmaktadır. Ürotensin-2 tübüloglomerüler geri emilim ve refleks kontrol mekanizmalarında rol alarak GFH'nin regülasyonunda da rol oynar (111).

Tian ve ark.'nın (113) yaptığı bir çalışmada diyabetik sıçanların renal medullalarındaki UII seviyelerinin yüksekliği, UII reseptör mRNA ve protein ekspresyonunun, renal ECM birikimi ile renal disfonksiyonun uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma diyabetik olaylarda UII'nin, renal fibrozis ve renal disfonksiyonda potansiyel rol oynadığını düşündürmektedir.

Hipertansiyon ile birlikte glomeruler hastalığı olan hastalarda idrar UII seviyesi yüksek bulunmuştur. Buna karşılık glomeruler bozukluğu olup normotansif kişilerde idrar UII seviyesi normal bulunmuştur (114).

Renal disfonksiyonu olup diyalize girmeyen hastaların idrar UII konsantrasyonu plazmaya göre 2 kat artmış olup, hemodiyalize giren hastalarda ise idrar UII konsantrasyonu plazmaya göre 3 kat artmıştır (115).

Yapılan bir diğer çalışmada ise, diyabetik ve renal disfonksiyonu olan hastalarda, renal fonksiyonu normal olanlara göre plazma ve idrar ürotensin-2 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (116).

Yapılan bir çalışmada, Tip 2 diyabetli hastaların idrar ve plazma UII düzeyleri, normal renal fonksiyona sahip olanlara göre renal fonksiyon bozukluğu olanlarda daha yüksek tespit edilmiştir (122).

Diyabetik nefropatili hastaların nefrektomisinden elde edilen tübüler epitel hücrelerinde, UII ve ürotensin reseptörünün aşırı eksprese olduğu gösterilmiştir (124).

rotensin-2'nin, vasküler yumuşak kas hücrelerinde “nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz”ı aktive ettiği gösterilmiştir. Bu yolak ile artan oksidatif stresin, diyabetik retinopati gelişimine önemli katkısı olduğu öne srlmştir (125-127).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla, UII'nin diyabetik retinopati ve aterosklerozu olan Tip 2 diyabet ve romatizmal kapak hastalığı olanlarda biomarkır olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (128).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 30/03/2017 tarihli, 06/45 sayılı Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı onayı ile Fırat Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine 1 Haziran 2017–31 Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran yeni tanı Tip 2 DM hastaları prospektif olarak incelenerek yapıldı.

2.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmaya alınan olgular İç Hastalıkları polikliniğimize başvuran ve yeni Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı alan ve tanı sonrası metformin tedavisi başlanmış olan 30 hasta ile genel kontrol amacı ile polikliniğe başvurup herhangi bir hastalık tespit edilmeyen 30 sağlıklı gönüllü bireyden oluşmaktadır.

2.2. Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) Yeni Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı almış, metformin tedavisi başlanmış olmak
- 2) Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 3) 18-65 yaş arasında olmak

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1) Geçmişte diyabet tanısı almış olmak
- 2) Hipertansiyonu olması
- 3) Bilinen bir kalp hastalığı olması
- 4) Malignite öyküsü olması
- 5) Gebe olması
- 6) Sosyo kültürel olarak iletişim güçlüğü olması
- 7) Akut enfeksiyon olması
- 8) Akut/kronik böbrek yetmezliği, akut/ kronik karaciğer hastalığı olması
- 9) Steroid kullanım öyküsü olması

10) İmmün sistemi etkileyen ilaç kullanım öyküsü olması (Azotiopürin, siklosporinA, siklofosfamid, kinin, TNF-alfa blokerleri v.s)

Tüm çalışma grubu için demografik bilgiler (yaş ve cinsiyet) kayıt edildi.

• Diyabet tanısı için kullanılmış olan kriterler:

• Açlık plazma glukoz seviyesinin ≥ 126 mg/dL olması,

• 75 gram glukoz yükleme testinde 2. saat glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dL olması,

• HbA1C 'nin $\geq \%6,5$ üzerinde olmasıdır.

2.3. Laboratuvar Çalışmaları

Hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda açlık plazma glukozu yanında, metabolik parametrelerden; serum lipid düzeyleri (total kolesterol, LDL, Trigliserid) ile karaciğer, böbrek fonksiyon testleri (ALT, AST, üre, kreatinin) ve hemogram değerlerine bakıldı.

Çalışma grubunda glisemik durumu daha iyi değerlendirebilmek için ayrıca tokluk plazma glukozu ile HbA1C düzeylerine de bakıldı.

Sağlıklı kontrol grubundan ve hastalardan başvuru anında sol antekübital bölgeden 4 ml kan örneği ve 4 ml tükürük örneği, proteaz inhibitörünü içeren (aprotinin) tüplere alındı. Kan örnekleri EDTA'lı tüpe konulup, hafifçe sallanarak buz aküleri içerisinde vakit kaybedilmeden biyokimya laboratuvarına transfer edilerek, numuneler 3500 rpm, 10 dakika santrifuj edildikten sonra ependorf tüplere alınıp -20 santigrat derecede çalışma gününe kadar saklandı.

Tükürük örnekleri de aprotinin'li tüplere alınıp, aynı şartlarda santrifuj edilerek çalışma gününe kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

Serum ve tükürük örneklerinde Ürotensin-2 (UII/UCN2) düzeyleri, (Human UII/UCN2); Katalog no: 201-12-5285 Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai, CHINA), Elisa yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Human UCN2 elisa kitinin ölçüm aralığı: 0,1-15 pmol/L, Intra-Assay: CV değeri <10%, Inter-Assay: CV değeri <12 %, Sensitivitesi 0,055 pmol/L idi. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA), absorbans okumalarında ChroMate, Microplate

Reader P4300 cihazı (Awareness Technology Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları pmol/L olarak verildi. Tükürük numunelerinde Ürotensin-2 kitinin Ürotensin-2'yi ölçmesi Aydın tarafından yayınlanan prosedüre göre test edilerek kitin tükürük numunelerinde de ölçüm yaptığı belirlenmiştir (129).

2.4. İstatistiksel Yöntem

Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı. Veriler tanımlayıcı istatistik yöntemleri, Student's t-test, eşdeğerleri ve varyans analizi kullanılarak analiz edildi. Araştırmamızda istatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4. Çalışma parametrelerinin kontrol, DM-0. ay ve DM-3. ay grup sonuçları

Parametreler	Kontrol N =30	Dm 0. ay N =30	Dm 3. ay N =30	İstatistiksel analiz (p)
Yaş (yıl)	30,10 ±8,8	54,63±10,8	54,63±10,8	P1 < 0.001 P2 < 0.001 P3 = yok
Cinsiyet (K/E)	2/28	17/13	17/13	
AKŞ (mg/dl)	89,9±10,7	178,3±47,10	136,10±39,3	P1 < 0.001 P2 < 0.001 P3 < 0.001
TKŞ (mg/dl)		287±84,9	217,17±77,28	P1 = yok P2 = yok P3 < 0.001
AST (U/L)	20,9±11,06	23,3±13,2	21,40±8,93	P1 = 0.45 P2 = 0.09 P3 = 0.22
ALT (UL)	22,6±14,10	29,4±17,8	21,90±13,09	P1 = 0.10 P2 = 0.82 P3 = 0.084
Üre (mg/dl)	25,07±7,9	29,47±8,1	31,37±10,73	P1 = 0.03 P2 = 0.01 P3 = 0.144
Kreatinin (mg/dl)	0,67±0,16	0,75±0,24	0,75±0,23	P1 = 0.18 P2 = 0.17 P3 = 0.973
Hemoglobin	12,7±1,5	14,2±1,78	14,11±1,81	P1 = 0.001 P2 = 0.003 P3 = 0.273
Hematokrit	39,2±3,85	43±5,2	42,3±4,95	P1 = 0.003 P2 = 0.008 P3 = 0.310
LDL (mg/dl)	124,2±31,90	152,03±51,3	127,9±33,6	P1 = 0.01 P2 = 0.67 P3 = 0.025
Trigliserid (mg/dl)	204,8±80,126	255,9±150,78	208,9±84,2	P1 = 0.10 P2 = 0.84 P3 = 0.04
HBA1C (%)		7,5±1,6	6,2±1,2	P1 = yok P2 = yok P3 < 0.001
UT-II kan, (pmol/L)	4,8±2,8	4,45±2,57	5,9±3,27	P1 = 0.59 P2 = 0.17 P3 = 0.015
UT-II tükrük, (pmol/L)	4,58±1,96	4,69±1,46	5,37±1,94	P1 = 0.814 P2 = 0.12 P3 = 0.060

P1 =kontrol ile DM-0. ay kıyaslaması

P2 =kontrol ile DM-3. ay kıyaslaması

P3 =DM-0. ay ile DM-3. ay kıyaslaması

Kontrol grubu, yeni tanı Tip 2 diyabet hastalarının tanı anındaki ve metformin tedavisi sonrası 3. aydaki değerleri tabloda gösterilmiştir. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtilmiştir. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamızda 30 yeni tanı diyabet hastası ile 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 60 kişi incelendi. Çalışmaya dahil edilen kişilerin genelinde 19'u kadın, 41'i erkekti. Yeni tanı Tip 2 diyabetik hastalar ile diyabeti olmayan kontrol grubundaki bireylerin metabolik ve demografik verileri t testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Açlık kan şekeri değerleri; kontrol grubu= 89.9 ± 10.7 mg/dl, DM-0. ay= 178.3 ± 47.10 mg/dl, DM-3. ay= 136.10 ± 39.3 mg/dl şeklinde olup kontrol grubu ile DM-0. ay, kontrol grubu ile DM-3. ay ve DM-0. ay ile DM-3. ay karşılaştırıldığında tüm gruplarda $P < 0.001$ bulunmuş olup, bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tokluk kan şekeri değerleri DM-0. ay= 287 ± 84.9 mg/dl, DM-3. ay= 217.17 ± 77.28 mg/dl olarak bulundu. Metformin tedavisi ile hastaların tokluk kan şekerlerinde ortalama 70 mg/dl düşüş sağlandı. Bu gruplar karşılaştırıldığında $P < 0.001$ tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Aspartat Aminotransferaz değerleri kontrol grubunda= 20.9 ± 11.06 U/L, DM-0. ay= 23.3 ± 13.2 U/L, DM-3. ay= 21.40 ± 8.93 U/L olarak bulunmuş olup, kontrol grubu ile DM-0. ay, kontrol grubu ile DM-3. ay ve DM-0. ay ile DM-3. ay kıyaslandığında sırasıyla P değerleri $P=0.45$, $P=0.09$ ve $P=0.22$ olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Alanin Aminotransferaz değerleri kontrol grubunda= 22.6 ± 14.10 U/L, DM-0. ay= 29.4 ± 17.8 U/L, DM-3. ay= 21.90 ± 13.09 U/L olarak bulunmuş olup, kontrol grubu ile DM-0. ay, kontrol grubu ile DM-3. ay ve DM-0. ay ile DM-3. ay kıyaslandığında sırasıyla P değerleri $P=0.10$, $P=0.82$ ve $P=0.084$ bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Üre değerleri kontrol grubunda= 25.07 ± 7.9 mg/dl, DM-0. ay= 29.47 ± 8.1 mg/dl, DM-3. ay= 31.37 ± 10.73 mg/dl olarak bulunmuş olup, kontrol grubu ile DM-0. ay, kontrol grubu ile DM-3. ay kıyaslandığında sırasıyla P değerleri $P=0.03$ ve $P=0.01$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. DM-0. ay ile DM-3. ay karşılaştırıldığında ise $P=0.144$ olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Kreatinin değerleri kontrol grubunda= 0.67 ± 0.16 mg/dl, DM-0. ay= 0.75 ± 0.24 mg/dl, DM-3. ay= 0.75 ± 0.23 mg/dl olarak bulunmuş olup, kontrol grubu ile DM-0. ay, kontrol grubu ile DM-3. ay ve DM-0. ay ile DM-3. ay kıyaslandığında sırasıyla P değerleri $P=0.18$, $P=0.17$ ve $P=0.97$ olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Hemoglobin değerleri kontrol grubunda= 12.7 ± 1.5 g/dl, DM-0. ay= 14.2 ± 1.78 g/dl, DM-3. ay= 14.1 ± 1.81 g/dl olarak bulunmuş olup kontrol grubu ile DM-0. ay, kontrol grubu ile DM-3. ay kıyaslandığında sırasıyla P değerleri $P=0.001$ ve $P=0.003$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. DM-0. ay ile DM-3. ay kıyaslandığında $P=0.273$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Hematokrit değerleri kontrol grubunda= $\%39.2\pm3.85$, DM-0. ay= $\%43\pm5.2$, DM-3. ay= 42.3 ± 4.95 olup kontrol grubu ile DM-0. ay, kontrol grubu ile DM-3. ay karşılaştırıldığında sırasıyla P değerleri $P=0.003$ ve $P=0.008$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. DM-0. ay ile DM-3. ay karşılaştırıldığında $P=0.310$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

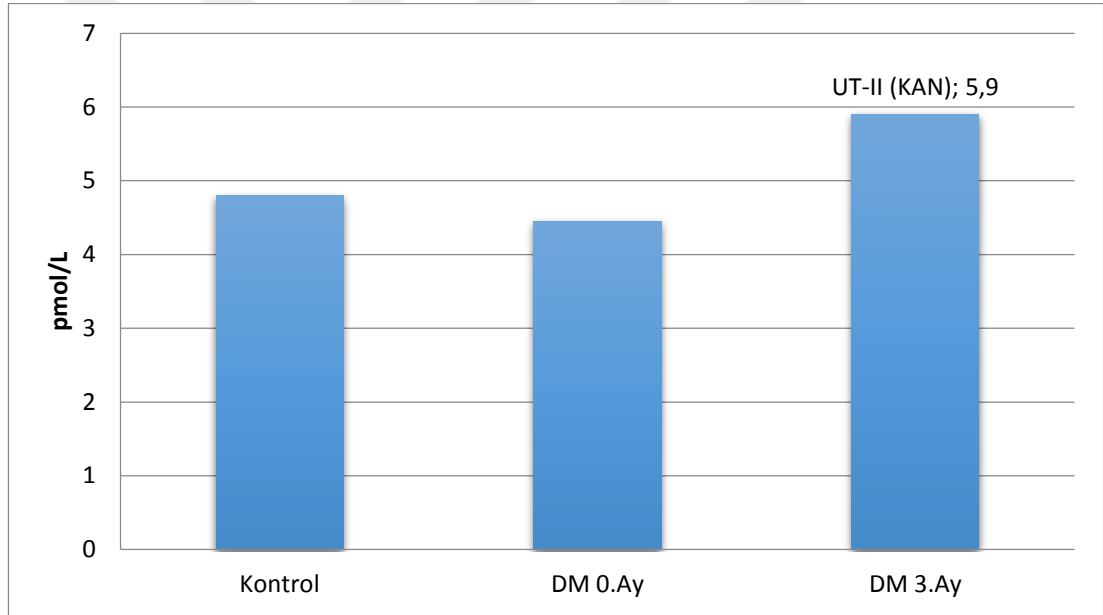
Duşuk Dansiteli Lipoprotein (LDL) değerleri kontrol grubunda= 124.2 ± 31.9 mg/dl, DM-0. ay= 152.03 ± 51.3 mg/dl, DM-3. ay= 127.9 ± 33.6 mg/dl olup kontrol grubu ile DM-0. ay, DM-0. ay ile DM-3. ay karşılaştırıldığında sırasıyla P değerleri $P=0.01$ ve $P=0.025$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. kontrol grubu ile DM-3. ay karşılaştırıldığında $P=0.67$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Hastaların u aylık metformin tedavisiyle LDL değerlerinde ortalama 25 mg/dl duşuş sağlanmıştır.

Trigliserid değerleri kontrol grubu= 204.8 ± 80.126 mg/dl, DM-0. ay= 255.9 ± 150.78 mg/dl, DM-3. ay= 208.9 ± 84.2 mg/dl olup kontrol grubu ile DM-0. ay, kontrol ile DM-3. ay karşılaştırıldığında sırasıyla P değerleri $P=0.10$ ve $P=0.84$ olup anlamlı kabul edilmemiştir. DM-0. ay ile DM-3. ay karşılaştırıldığında $P=0.04$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hastaların trigliserid değerlerinde 3 aylık metformin tedavisiyle ortalama 47 mg/dl duşuş sağlanmıştır.

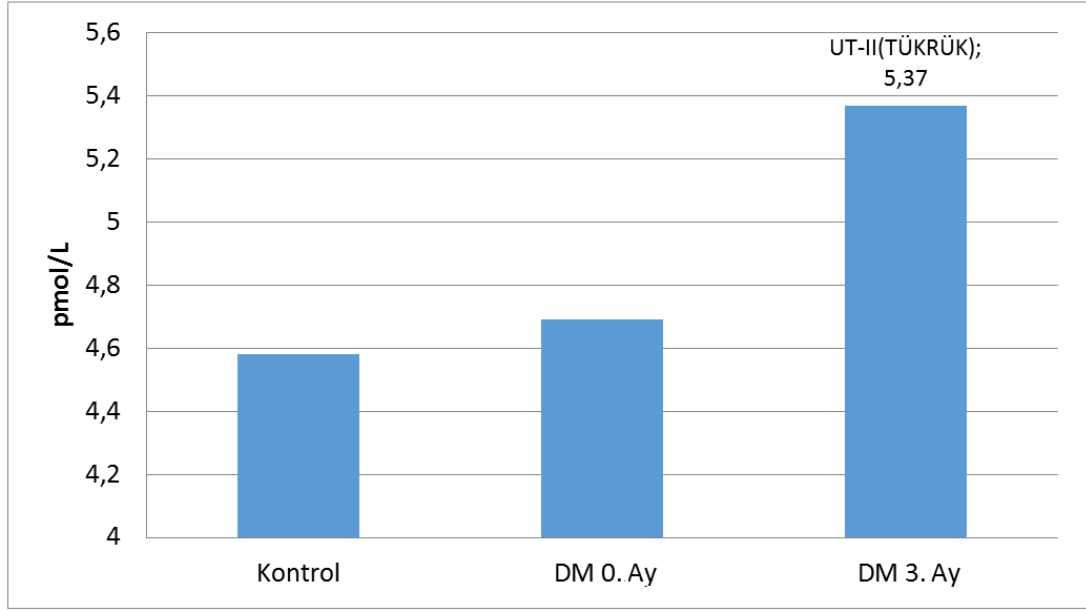
Hemoglobin A1C değerleri DM-0. ay= $\%7.5\pm1.6$, DM-3. ay= $\%6.2\pm1.2$ olup gruplar karşılaştırıldığında $P<0.001$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. U aylık metformin tedavisi sonucunda hastaların HbA1C değerlerinde ortalama $\%1.3$ lk duşuş sağlanmıştır.

Ürotensin-2 kan değerleri kontrol grubunda= 4.8 ± 2.8 pmol/L, DM-0. ay= 4.4 ± 2.57 pmol/L, DM-3. ay= 5.9 ± 3.27 pmol/L olup kontrol grubu ile DM-0. ay karşılaştırıldığında $P=0.59$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kontrol grubu ile DM-3. ay karşılaştırıldığında $P=0.17$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. DM-0. ay ile DM-3. ay karşılaştırıldığında $P=0.015$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Ürotensin-2 tükürük değerleri kontrol grubu= 4.58 ± 1.96 pmol/L, DM-0. ay= 4.69 ± 1.46 pmol/L, DM-3. ay= 5.37 ± 1.94 pmol/L olup kontrol grubu ile DM-0. ay kıyaslandığında $P=0.814$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Kontrol Grubu ile DM-3. ay kıyaslandığında $P=0.12$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. DM-0. ay ile DM-3. ay karşılaştırıldığında $P=0.06$ olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.



Şekil 4. Kontrol, DM-0. ay ve DM-3. ay gruplarında UT-II (kan) değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 5. Kontrol, DM-0. ay ve DM-3. ay gruplarında UT-II (tükürük) değerlerinin karşılaştırılması

4.1. Serum Ürotensin-2 Düzeyleri

Tüm gruplara ait serum ürotensin-2 düzeylerinin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada; Kontrol grubuyla, yeni tanı Tip 2 DM hastaları kıyaslandığında hasta grubunda serum ürotensin-2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Kontrol grubuyla, yeni tanı alıp metformin kullanan Tip 2 DM hastaları kıyaslandığında hasta grubunda serum ürotensin-2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Yeni tanı Tip 2 DM grubuyla, yeni tanı alıp 3 aylık metformin tedavisi alan Tip 2 DM kıyaslandığında metformin kullanan hasta grubunda serum ürotensin-2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak bulundu ($p<0.05$).

Tablo 5. Serum Ürotensin-2 Düzeyleri

Grup	Serum ürotensin-2 düzeyleri
Kontrol Grubu	4,8±2,8
Yeni tanı Tip 2 DM	4,45±2,57
Metformin kullanan yeni tanı Tip 2 DM	5,9±3,27

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

4.2. Tükürük Ürotensin-2 Düzeyleri

Tüm gruplara ait tükürük ürotensin-2 düzeyleri değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada; Kontrol grubuyla, yeni tanı Tip 2 DM hastaları kıyaslandığında hasta grubunda tükürük ürotensin-2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Kontrol grubuyla, yeni tanı alıp metformin kullanan Tip 2 DM hastaları kıyaslandığında hasta grubunda tükürük ürotensin-2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Yeni tanı Tip 2 DM grubuyla, yeni tanı alıp 3 aylık metformin tedavisi alan Tip 2 DM kıyaslandığında metformin kullanan hasta grubunda tükürük ürotensin-2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 6. Tükürük Ürotensin-2 Düzeyleri

Grup	Tükürük Ürotensin-2 Düzeyleri
Kontrol Grubu	4,58±1,96
Yeni Tanı Tip 2 DM	4,69±1,46
Metformin Kullanan Yeni Tanı Tip 2 DM	5,37±1,94

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda; Diyabetes Mellitus'a bağlı komplikasyonların gelişiminde ve hastalığın patofizyolojik sürecinde önemli olabileceğini düşündüğümüz, ürotensin-2 düzeyleri araştırıldı. Bu düzeyler yeni tanı almış Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda tedavi öncesi ve metformin ile üç aylık tedavi sonrası serum ve tükürükte ölçüldü. Yine aynı zamanda bu ölçümler gönüllü sağlıklı kontrol grubunda da ölçüldü.

Diyabetes Mellitus; kronik seyir gösteren, etyopatogenezi multifaktöryel olan, tam veya kısmi insülin eksikliği veya insülin direnci ile karakterize, temel bulgusu kan glukozu yüksekliği olup, yağ ve protein metabolizmalarında da belirgin değişiklikler görülen, akut metabolik komplikasyonlarına ek olarak, kronik süreçte retinopati, nefropati, nöropati, vasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık, genitoüriner hastalık, gastrointestinal sistem bozukluklarına yol açabilen, otonom nöropati, cinsel fonksiyon bozukluğu gibi komplikasyonlarla da seyredebilen, morbidite ve mortalite riski yüksek bir hastalıktır (1-4).

Biguanidler sınıfında yer alan metformin Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında sık kullanılan güvenilir bir oral antidiyabetiktir. Metformin hücrel insülin duyarlılığını artırarak etki gösterir. Metforminin direkt olarak pankreas beta hücrelerine etkisi yoktur, tedavi sonrası glukozun uyardığı insülin sekresyonundaki hafif artışın, iyileşen glisemik kontrolün bir sonucu olarak beta hücrelerinde glukoz toksisitesinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Karaciğerde insülin direncini ve glukoz yapımını azaltarak, plazma glukoz düzeylerini düşürür. Adipoz doku ve iskelet kasında insülin sensitif GLUT-1 ve GLUT-4 upregülasyonunu sağlayarak bu dokuların glukoz alımını artırır (66, 68).

Metformin lipid profilinde düzelme sağlar ve hemostaz gelişimine katkısı da mevcuttur (67).

Bilinen en kuvvetli vazokonstriktör peptidlerden biri olan ürotensin-2, somatostatin ile benzerlik gösteren peptid yapıda bir moleküldür. Hipertansiyon veya kalp yetmezliği gibi hastalıklarda vazokonstriksiyon etkisi gösterirken, sağlıklı insanlarda vazodilatasyon yaptığı gözlemlenmiştir, plazma ürotensin-2 düzeyi; renal yetmezlikte, kalp yetmezliğinde, hipertansiyon ve portal hipertansiyonda yüksek

bulunmuştur, bu nedenle hormon olduğunu düşünen araştırmacılar da mevcuttur. Ürotensinin kalpte refleks taşikardi, fibrozis, koroner vazokonstriksiyon ve kardiyomiyozitlerde hipertrofiye yol açtığı da yapılan çalışmalarda görülmüştür (98, 99, 106, 130).

Diyabetes Mellitus'un günümüzde görülme sıklığı hızla artmaktadır. Diyabetes Mellitus hastalığına bağlı akut ve kronik komplikasyonlar kişinin yaşam kalitesini, morbiditeyi ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. Ancak, günümüzde Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalığının patogenezi ve hastalığa bağlı gelişen komplikasyonların nedeni ve etki eden yollar tamamen aydınlatılamamıştır ve tartışmalar hala sürmektedir.

Biz bu çalışmamızda, yeni tanı almış ve metformin tedavisi başlanmış Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında, tedavi öncesi ve üç aylık tedavi sonrası en kuvvetli vazokonstriktör olan, birçok hastalıkta rol oynadığı düşünülen ürotensin-2 molekül düzeyinin kan ve tükürükte nasıl değiştiğini inceledik. En güçlü vazokonstriktör olan ürotensin-2 molekülünün, yeni tanı almış ve metformin ile tedavi edilmiş hastalarda nasıl etkilendiğini gösteren yeterli literatür bulunmamaktadır.

Yaptığımız bu çalışma bu açıdan yapılan ilk çalışmalardan biridir. Bu çalışmamızda, yeni tanı ve metformin ile üç aylık tedavi almış Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında, ürotensin-2 düzeylerinin, sağlıklı gönüllülerden farklı olup olmadığı araştırılmıştır; Tip 2 Diyabet tanısı alıp tedavi öncesi ve metformin ile üç aylık tedavi sonrası hastalarla, herhangi bir hastalık öyküsü olmayan ve ilaç kullanımı olmayan sağlıklı gönüllüler karşılaştırılmıştır ve bu gruplar arasında yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarıyla, sağlıklı gönüllü grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarıyla, bu hastaların metformin ile üç aylık tedavi sonrası olan dönemi kıyaslandığında, kanda ölçülen UII seviyesi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde üç aylık tedavi sonrası dönemde yüksek çıkmıştır.

Nazer ve ark.'nın (131) metformin kullanan ve metformin kullanmayan hasta grubunun KABG öncesi ve sonrası alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz laktat dehidrogenaz ve total bilirubin değerlerini kıyasladığı çalışmada, metformin kullananlarda anlamlı derecede düşme saptanmış. Bu açıdan değerlendirildiğinde mevcut veriler çalışmamızla uyumsuzdur. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve

metformin ile üç aylık tedavi sonrası Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz değerlerini kıyasladık ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

Anushiravani ve ark.'nın (132) 150 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada metformin kullanan gruba, plasebo grubu arasında alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz enzimleri kıyaslanınca istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlar. Bu açıdan bakıldığında bu bulgular çalışmamızla benzer sonuçlara sahipti. Bizim çalışmamızda da yeni tanı almış Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında metformin ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz enzimleri kıyaslanınca istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Bu nedenle normal karaciğer fonksiyon testlerine sahip hastalarda metformin kullanımının karaciğer için hepatotoksik etkisi olmadığı ve karaciğer fonksiyon testlerini etkilemediği söylenebilir.

Shaker ve ark.'nın (133) yaptığı bir çalışmada 60 polikistik over tanısı almış hastaya metformin başlanmış üç ay sonra ölçülen kan değerlerinde HDL-kolesterol düzeyleri artarken, toplam kolesterol / HDL kolesterol oranı anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise yeni tanı almış Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarına metformin ile üç aylık tedavi sonrası ölçülen kan değerlerinde LDL ve trigliserid seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı düşme görülmüş bu açıdan metformin kullanımının LDL ve trigliserid düzeyleri yüksek olan Diyabetes Mellitus hastalarında kullanımının fayda sağlayacağı görülmektedir.

Totsune ve ark.'nın (116) Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı almış 48 hasta ile, 10 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği çalışmada, hastalar böbrek fonksiyon testlerine göre üç gruba ayrılmış. Birinci grup kraetinin klirensi ($Ccr \geq 70$ ml/dak.), ikinci grup $Ccr 30 \leq Ccr < 70$ ml/dak. ve üçüncü grup $Ccr < 30$ ml/dak. olarak sınıflandırılmış. Kontrol grubuna kıyasla Diyabetes Mellitus tanısı olan hastalarda UII anlamlı olarak artmış bulunmuş, üçüncü grupta UII seviyesi daha fazla artmış bulunmuştur

Çalışmamızda sağlıklı gönüllü grup ile yeni tanı almış Tip 2 Diyabetes Mellitus hastası ve bu yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarına metformin ile üç aylık tedavi sonrası kan ve tükürükteki UII seviyesi kıyaslandı. Kontrol grubuyla yeni tanı almış Tip 2 Diyabetes Mellitus hastaları arasında kan ve tükürükte ölçülen UII seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Hastalarımızın, Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısını kan şekeri seviyelerinin ve HbA1C' nin çok yüksek seviyelerde olmadan örneklerin alınmış olması; buna bağlı mikrovasküler, makrovasküler hasarın gelişmemiş olması, hastalarımızda diyabetik nefropati gelişmemiş olması bu durumu açıklayabilir. Bu açıdan Diyabetes Mellitus hastaları ne kadar erken tanı alırsa ve ne kadar erken tedavi ile glisemik kontrol sağlanırsa, Diyabetes Mellitusun neden olacağı komplikasyonlar önlenmiş olur. Diğer yönden bu yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarının üç aylık metformin tedavisi sonrası kan ve tükürükteki UII seviyesini kıyasladığımızda kanda ölçülen UII seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülmüş, tükürükte ölçülen UII seviyesinde rakamsal olarak yükselme olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Calan ve ark.'nın (134) yaptığı çalışmada 42 gestasyonel diyabetes mellitus tanısı almış hasta ile 42 gestasyonel diyabet tanısı olmayan ama vücut kitle indeksi ve yaş açısından benzer olan grup kıyaslandığında gestasyonel diyabeti olanlarda UII seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Calan ve ark. (134) gestasyonel diyabeti olan hastalardaki bu UII seviyesindeki yüksekliğin nedenini insülin direnci, vücut kitle indeksi ve yüksek kan glukozu seviyesi ile ilişkili olduğunu düşünmüşler. Bu açıdan bakıldığında, yaptığımız çalışmamızla uyuşmamaktadır. Bizim çalışmamızda sağlıklı gönüllü grup ile yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus hastasının kan ve tükürükteki UII seviyesini kıyasladık ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Bu durumu bizim çalışmamızdaki hastaların gebe olmayışı, gebeliğe bağlı vasküler yapılardaki değişimin hastalarımızda olmayışı açıklayabilir.

Hursitoglu ve ark.'nın (135) yaptığı bir çalışmada gestasyonel diyabetes mellitus tanısı olan 21 kadınla, gestasyonel diyabetes mellitus tanısı olmayan 15 gebe kadın ve bu iki grupta benzer yaşta olan gebe olmayan 22 kadın karşılaştırılmış, gestasyonel diyabetes mellitus tanısı olan ve olmayan grupta UII düzeyleri gebe olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı olan grup ile gestasyonel diyabetes mellitus tanısı olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış. Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı olmayan grupta gebelik sonrası UII düzeyi anlamlı olarak azalmış bulunmuş. Diyabet açısından bakıldığında ve UII'nin DM ile olası ilişkisi bilindiğinden çalışmamızla benzer sonuçlara sahip olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki Tip 2 Diyabetes

Mellitus tanısı olan ve Diyabetes Mellitus tanısı olmayan grupta kan ve tükürükte UII düzeyi ölçülerek istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştı. Bunun nedeni Diyabetes Mellitusa bağlı komplikasyonlarının gelişmemiş olması ve hastaların erken tanı ve tedavi ile glisemik kontrolün sağlanmış olması olabilir. Bu nedenle hastalığa bağlı komplikasyonların gelişmesini engellemede Diyabetes Mellitus için erken tanı, tedavi ve tarama büyük önem taşımaktadır. Her ne kadar bizim hastalarımız gestasyonel diyabet olmasa da diyabet açısından benzer sonuçlara sahiptir.

Tabur ve ark.'nın (136) yaptığı çalışmada; Diyabetes Mellitus tanısı olan ve aynı zamanda mikroalbüminürik 23 hasta, Diyabetes Mellitus tanısı olan normoalbüminürik 23 hasta ile 25 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırılmış. Normoalbüminürik ve sağlıklı gruba göre, mikroalbüminürik olan grubun UII seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Yine normoalbüminürik hasta grubunun da UII seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Bu bulgu da DM ve UII arasındaki olası ilişkiyi desteklemektedir. Tabur ve ark. (136) da bu bulgulara göre diyabetik nefropati gelişiminde UII molekülünün rol alabileceğini düşünmüşler. Bizim çalışmamızda sağlıklı gönüllü kişiler ile yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı almış hasta grubunun kan ve tükürükteki UII seviyesini kıyasladık. Bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu açıdan çalışmamız Tabur ve ark.'nın yaptığı çalışmayla uyuşmamaktadır. Bunun nedeni Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olan hastalarımızda nefropati bulgularının olmaması ve Diyabetes Mellitusa bağlı komplikasyonların gelişmeden önce tanı ve tedavi alıp glisemik kontrolün sağlanmış olması olabilir.

Gruson ve ark.'nın (137) yaptığı bir çalışmada Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı almış 360 hasta, metabolik sendrom tanısı olan 294 hasta ile metabolik sendrom tanısı olmayan 66 hasta olarak gruplara ayrılmış. Urotensin 2 düzeyi metabolik sendrom tanısı olan diyabetli hastalarda, metabolik sendrom tanısı olmayan diyabetlilere oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızdaysa hastalar sağlıklı gönüllü ile yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus hastası ve bu yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus hastasına metformin ile üç aylık tedavi sonrası olarak gruplara ayrılmıştı. Kan ve tükürükte ölçülen UII seviyesinde kontrol grubuyla yeni tanı almış Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştı. Bunun nedeni çalışmamızdaki hasta popülasyonun gruplara ayrılma kriterlerinin Gruson ve ark.'nın (137) yaptığı çalışmadaki gruplara ayrılma kriterlerinden farklı olması ve grupların farklı popülasyonlardan seçilmiş olmasından kaynaklanabilir.

Sidharta ve ark.'nın (138) yaptığı bir çalışmada ürotensin reseptör antagonisti olan palosuranı 4 hafta boyunca Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olan diyetle izlenen hastalara vermişler, plasebo grubuyla kıyaslandığında, UII reseptör antagonisti olan palosuranın insülin sekresyonunu, insülin duyarlılığını ve günlük kan glukoz seviyesini etkilemediği görülmüş. Bu açıdan bizim çalışmamızla benzerlik gösteren yönleri mevcut, çalışmamızda sağlıklı gönüllü grup ile yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus hastası ve bu yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus hastasının metformin ile üç aylık tedavi sonrası kan ve tükürükte UII seviyeleri kıyaslandı. Kontrol grubuyla, yeni tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarının UII seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bunun nedeni UII seviyesinin Diyabetes Mellitus hastalığının gelişmesine neden olabilecek bir faktörden ziyade hastalığın komplikasyonlarına bağlı renal hasar, mikro ve makrovasküler hasara bağlı olarak artmış olabileceği düşünülebilir. Diğer karşılaştırdığımız sağlıklı grup ile yeni tanı alıp metformin ile 3 aylık tedavi verdiğimiz hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasada rakamsal bir yükselme mevcuttu. Yeni tanı almış Tip 2 diabetes mellitus grubuyla, bu yeni tanı hastalara 3 aylık metformin tedavisi verdiğimiz grubu kıyasladığımızda kanda ölçülen UII seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görüldü, tükürükte ölçtüğümüz UII seviyesinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir artış mevcuttu. Yeni tanı almış Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarımızda, metformin tedavisi ile glisemik kontrol sağlanmış olmasına rağmen, kan glukoz değerlerinden bağımsız olarak metformin tedavisi sonrası oluşan UII seviyesindeki bu artışı metforminin bilmediğimiz bir yolak ya da mekanizma ile en kuvvetli vazokonstriktör peptidlerden biri olan, kalpte refleks taşikardi, fibrozis, koroner vazokonstriksiyon ve kardiyomiyozitlerde hipertrofiye yol açan UII nin artmasına neden olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada, elde ettiğimiz bulgular; Tip 2 Diyabetes Mellitus ile kanda ve tükürükte ölçülen UII seviyeleri arasında bir neden sonuç ilişkisi olabileceği yönündeki kanaatleri (daha önce yapılan çalışmaları teyit eder

şekilde) desteklemektedir. Muhtemelen, hastalık süresi uzadıkça ve komplikasyonlar ortaya çıktıkça bu ilişki daha bariz bir şekilde görülecektir. Metformin'in UII seviyeleri üzerindeki etkileri hakkında yeterli çalışma ve veri bulunmamaktadır. Bu yönü ile değerlendirildiğinde çalışmamızın ilk çalışma olduğunu ve daha sonra yapılacak çalışmalara referans olacağını düşünmekteyiz. Kadın ve erkek sayılarının eşit sayıda olmamış olması, olgu sayılarının az olması ve hastaları takip süremizin kısa olması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarındandır. UII ile DM ve komplikasyonları arasındaki ilişkiyi daha net olarak ortaya koymak için daha geniş hasta serilerinde ve daha uzun süreli gözlemlere dayanan deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



5. KAYNAKLAR

1. Olefsky J. Diabetes mellitus, Cecil Textbook of Medicine. 18. Ed. Wynagaarden and Smith Jr, WB Saunders Int, 1992: 248-262.
2. Güven T. Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Yaşam Kalitesi ve Depresyon Etkisinin Araştırılması Uzmanlık Tezi, İstanbul: TC Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, 2007.
3. Göç DM. Diyabetes Mellitus'lu Hastalarda, Hastalığın Süresi, Hastaların Öğrenim Düzeyi, Diyabetik Ayakla İlgili Eğitim Alma Durumu, Metabolik Değerlerin, Diyabetik Ayak Gelişim Riski ve Diyabetik Ayaktan Koruyucu Davranış Modelleri Geliştirmeye Etkileri. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.
4. Joslin EP, Kahn CR. Joslin's Diabetes Mellitus. Ronald KC (ed), 14. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
5. Özata M. Metabolizma ve Diyabet. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006.
6. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34: 144-162.
7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının, Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2019. <http://temd.org.tr/Kilavuzlar>. Erişim tarihi: 26.06.2019
8. Fauci B, Kasper H, Longo JL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. Mc Graw Hill, 2008.
9. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood and David E. Bruns (eds). Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis. Indian J Clin Biochem 2013; 28: 104–105.
10. Harrison's, (ed). Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.

11. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4,4 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1513–1530.
12. IDF (International Diabetes Federation). *IDF Diabetes Atlas*, 8th ed. Belgium: International Diabetes Federation, 2017: 161-163.
13. WHO/FAO Expert Consultation. *Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation*, Geneva, 2002
14. Satman I, Tutuncu Y, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Yilmaz T, et al. The TURDEP-II Study Group. Diabetes epidemic in Turkey: Results of the second population based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). Poster: A-11-2498. Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon: *Diabetologia* 2011; 54: 541–542.
15. WHO. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009.
16. WHO. *Global Health Estimates 2015 Summary Tables: Global Deaths by Cause, Age and Sex 2000-2015*. Geneva Switzerland, 2016.
17. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report*, 2017. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services, 2017.
18. WHO. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications*. Geneva: Report of a WHO Consultation, 1999.
19. Rich R. Clinical immunology. *Clin Immunology* 2013; 48: 15-18.
20. Palmer J, Asplin C, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu P, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983; 222: 1337–1339.
21. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 25-31.

22. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383: 1068-1083.
23. Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Giugliano D. Advancing age and insulin resistance: New facts about an ancient history. *Eur J Clin Invest* 1999; 126: 138-160.
24. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic cell failure. *J Clin Invest* 2006; 116: 1756-1760.
25. Anderson JW, Kendall CWC, Jenkins DJA. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 331–339.
26. Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on Lifetime Risk for Diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2007; 30: 1562–1566.
27. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 214–222.
28. Defronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd Ed. England: John Wiley and Sons, 2005.
29. 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. *Eng J Med* 1998; 339: 229–234.
30. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 251-260.
31. Fallis A. *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier, 2016.
32. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011; 343: 1-3.
33. Kim SH. Maturity- onset diabetes of the young: What do clinicians need to know? *Diabetes Metab J* 2015; 39: 468– 477.
34. American Diabetes Association AD. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013; 36: 11-66.

35. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National health and nutrition examination survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006; 29: 1263–1268.
36. Pereira Gray DJ, Evans PH, Wright C, Langley P. The cost of diagnosing Type 2 diabetes mellitus by clinical opportunistic screening in general practice. *Diabet Med* 2012; 29: 863–868.
37. Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee C. Clinical Practice Guidelines Screening for Type 1 and Type 2 Diabetes Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2013; 37: 12–15.
38. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus et al. Panel, International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.
39. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *JCEM* 2013; 98: 4227-4249.
40. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clin Chim Acta* 2015; 451: 14-20.
41. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises. *Med Clin North Am* 2017; 101: 587–606.
42. Krzymień J, Karnafel W. Lactic acidosis in patients with diabetes. *Polskie Arc Med Wewnet* 2013; 123: 91–97.
43. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish, L, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American diabetes association and the endocrine society. *Diabetes Care* 2013; 129: 148-152.
44. Kumar P, Clark, ML. Kumar and Clark's Clinical Medicine, 9th Edition. Elsevier Saunders, 2012.

45. Erika FB. Diabetes Mellitus (DM) Albert Einstein College of Medicine <http://www.merckmanuals.com/professional/endocrineandmetabolicdisorders/diabetesmellitusanddisordersofcarbohydratemetabolism/diabetesmellitusdm.html>.(Erişim Tarihi: 14.04.2019)
46. Recommendations CP. Standards of medical care in diabetes 2015 abridged for primary care providers. Clin Diabetes 2016; 33: 97–111.
47. Leske M, Wu S, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, et al. Hyperglycemia, Blood Pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy the barbados eye studies. Ophthalmology 2005; 112: 799–805.
48. Hooper P, Boucher MC, Cruess A, Dawson KG, Delpero W, Greve M, et al. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. Can J Ophthalmol 2012; 47: 1–30.
49. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group for the DR. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care 2014; 37: 31–38.
50. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003; 26: 1553–1579.
51. Erdmann E. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Int J Cardiol 2006; 107: 147-153.
52. Caroline JM, Stephen F. The role of tubular injury in diabetic nephropathy. Eur J Int Med 2009; 20: 551–555.
53. Barry MB. Brenner Rector's the Kidney. 7th Edition. Saunders, 2004: 2.
54. Group TDC and CTR. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977–986.
55. Makino H, Yamasaki Y, Haramoto T, Shikata K, Hironaka K, Ota Z, et al. Ultrastructural changes of extracellular matrices in diabetic nephropathy revealed by high resolution scanning and immunoelectron microscopy. Lab Invest 1993; 68 45–55.

56. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Advance Collaborative Group, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
57. [No Authors] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 2017; 317: 7160.
58. Kemal N. Diabetes mellitusta eğitim, diyet, egzersiz ve oral antidiyabetik tedavi. Erdoğan G (ed). *Klinik endokrinoloji*. 3. Baskı. Ankara: Antip AŞ, 2003: 233-263.
59. Anderson JW. Nutritional Management of Diabetes Mellitus. *Modern Nutrition in Healt and Disease*. 9th edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999: 1360-1365.
60. İmamoğlu Ş, Özyardımcı E. Diabetes Mellitus'ta Tıbbi Beslenme Tedavisi. İmamoğlu Ş. (ed). *Diabetes Mellitus 2009*. 3. Baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2009: 114-123.
61. Arslan M. Diabetes Mellitus'ta egzersiz tedavisi. İmamoğlu Ş (ed). *Diabetes Mellitus 2009*. 3. Baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2009: 126-135.
62. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16; 716-730.
63. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352; 837- 852.
64. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. 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; 32: 193–203.
65. Clinical Guidelines Task Force, International Diabetes Federation. *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation, 2005: 35-38.

66. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, Depinho RA, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005; 310: 1642–1646.
67. Bailey, CJ, Turner, RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574.
68. Zhou G, Myers R, Li Y. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167–1174.
69. Florence AJ. Treatment of type 2 diabetes mellitus. *American Family Physician* 1999; 59: 2835-2844.
70. Mayerson AB. Type 2 diabetes therapy. A pathophysiologically based approach. *Postgraduate Medicine* 2002; 111: 83-95.
71. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons, 1997: 635-689.
72. Sturnvolf M. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-1346.
73. Campbell LK. Acarbose: Its role in the treatment of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1255-1262.
74. Coniff RF. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM: Placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995; 18: 817-824.
75. Anderson SL. Dapagliflozin efficacy and safety: a perspective review, *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5: 242-254.
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; 14: 142-154.
77. Giaccari AA, Fioretto P, Genovese S, Purrello F, Giorgino F, Del Prato S. A consensus statement for the clinical use of the renal sodiumglucose cotransporter-2

inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus, *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 763-772.

78. Kasichayanula S, Liu X, Benito MP, Yao M, Pfister M, LaCreta FP, et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus, *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 432-444.
79. Cheng JWM, Badreldin HA, Patel DK, Bhatt, SH. Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 985-992.
80. Madaan T, Akhtar M, Najmi AK. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective, *Eur J Pharm Sci* 2016; 93: 244-252.
81. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33: 6-7.
82. Monami, M, Nreu, B, Zannoni, S, Lualdi, C, Mannucci, E. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 53-60.
83. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterol* 2007; 132: 2131–2157.
84. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, et al. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antropyloro-duodenal motility in humans. *Gut* 2006; 55: 243–251.
85. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997; 273: 981–988.
86. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15: 540–559.

87. Ghatak SB, Patel DS, Shanker N, Srivastava A, Deshpande SS, Panchal SJ. Alogliptin: a novel molecule for improving glycemic control in type II diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2010; 6: 410–421.
88. Hollander PA, Kushner P. Type 2 diabetes comorbidities and treatment challenges: rationale for DPP-4 inhibitors. *Postgrad Med* 2010; 122: 71–80.
89. Bock G, Dalla Man C, Micheletto F, Basu R, Giesler PD, Laugen J, et al. The effect of DPP-4 inhibition with sitagliptin on incretin secretion and on fasting and postprandial glucose turnover in subjects with impaired fasting glucose. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 189–196.
90. Tibaldi J. Importance of postprandial glucose levels as a target for glycemic control in type 2 diabetes. *South Med J* 2009; 102: 60–83.
91. Januvia™ (sitagliptin) tablets [package insert]. Whitehouse Station, NJ. Merck and Co Inc; 2012.
92. Tradjenta™ (linagliptin) tablets [package insert]. Ridgefield, CT. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc, 2011.
93. Pattzi HM, Pitale S, Alpizar M, Bennett C, O’Farrell AM, Li J, et al. Dutogliptin, a selective DPP4 inhibitor, improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 348–355.
94. Özata M. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. 1. Baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2006: 284-290.
95. Reaven G, Strom T. Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar. (Çev. Ed. Satman İ). İstanbul: MPI Basımevi, 2003; 1: 17-35.
96. İmamoğlu Ş, Ersoy ÖC. Diabetes Mellitus’ta İnsülin Tedavisi, İmamoğlu Ş (ed). *Diabetes Mellitus* 2009. 3. Baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2009: 178-189.
97. Codario RA. Type 2 Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome: Diagnosis and Treatment in Primary Care. New Jersey: Humana Press-Totowa, 2005; 10: 93-115.

98. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its function in disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 65-75.
99. John McDonald, Madura Batuwangala, and David G. Lambert. Role of urotensin II and its receptor in health and disease. *J Anesth* 21; 2007: 378–389.
100. Totsune, K. Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet* 2001; 358: 810-811.
101. Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: Receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 441-446.
102. Zelnik PR, Lederis K. Chromatographic separation of urotensins. *Gen Comp Endocrinol* 1973; 20: 392–400.
103. Ames RS. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature* 1999; 401: 282-286.
104. Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: 925–928.
105. Katano Y. Vasodilator effect of urotensin II, one of the most potent vasoconstricting factors, on rat coronary arteries. *Eur J Pharmacol* 2000; 402: 5-7.
106. Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis* 2004; 176: 117-123.
107. Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, et al. Direct actions of urotensin II on the heart: Implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Res* 2003; 93: 246-253.
108. Ng LL, Loke I, O'Brien RJ, Squire IB, Davies JE. Plasma urotensin in human systolic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 2877–2880.
109. Budhiraja R, Tudor RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159–165.

110. Qi J, Du J, Tang X. The upregulation of endothelial nitric oxide synthase and urotensin-II is associated with pulmonary hypertension and vascular diseases in rats produced by aortocaval shunting. *Heart Vessels* 2004; 19: 81–88.
111. Shenouda A, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma. *J Histochem Cytochem* 2002; 50: 885–889.
112. Song W, Abdel-Razik AE, Lu W. Urotensin II and renal function in the rat. *Kidney Int* 2006; 69: 1360–1368.
113. Tian L, Li C, Qi J. Diabetes-induced upregulation of urotensin II and its receptor plays an important role in TGF- β 1-mediated renal fibrosis and dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: 1234–1242.
114. Matsushita M, Shichiri M, Imai T, Iwashina M, Tanaka H, Takasu N, Hirata Y. Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *J Hypertens* 2001; 19: 2185–2190.
115. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Satoh F, Ito S, et al. Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet* 2001; 358: 810–811.
116. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Murakami O, Ito S, et al. Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: association with progress of diabetic nephropathy. *Peptides* 2004; 25: 1809–1814.
117. Ong KL, Wong LY, Man YB. Haplotypes in the urotensin II gene and urotensin II receptor gene are associated with insulin resistance and impaired glucose tolerance. *Peptides* 2006; 27: 1659–1667.
118. Douglas SA, Sulpizio AC, Piercy V, Sarau HM, Ames RS, Aiyar NV, et al. Differential vasoconstrictor activity of human urotensin II in vascular tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset and cynomolgus monkey. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1262–1274.
119. Watson AM, Lambert GW, Smith KJ, May CN. Urotensin II acts centrally to increase epinephrine and ACTH release and cause potent inotropic and chronotropic actions. *Hypertension* 2003; 42: 373–379.

120. Gruson D, Rousseau MF, Ketelslegers JM, Hermans MP. Raised plasma urotensin II in type 2 diabetes patients is associated with the metabolic syndrome phenotype. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12: 653–660.
121. Okumus S, Igci YZ, Taskin T, Oztuzcu S, Gurler B, Eslik Z, et al. Association Between Thr21Met and Ser89Asn Polymorphisms of the Urotensin-II (UTS2) Gene, Diabetes Mellitus, and Diabetic Retinopathy. *Current Eye Research* 2012; 37: 921–929.
122. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Ito S, Murakami O. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104: 1–5.
123. Marco J, Egido EM, Hernández R, Silvestre RA. Evidence for endogenous urotensin-II as an inhibitor of insulin secretion: study in the perfused rat pancreas. *Peptides* 2008; 29: 852–858.
124. Langham RG, Kelly DJ, Gow RM. Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 826–831.
125. Djordjevic T, BelAiba RS, Bonello S, Pfeilschifter J, Hess J, Görlach A. Human urotensin II is a novel activator of NADPH oxidase in human pulmonary artery smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 519–525.
126. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1–9.
127. El-Remessy AB, Behzadian MA, Abou-Mohamed G, Franklin T, Caldwell RW, Caldwell RB. Experimental diabetes causes breakdown of the blood-retina barrier by a mechanism involving tyrosine nitration and increases in expression of vascular endothelial growth factor and urokinase plasminogen activator receptor. *Am J Pathol* 2003; 162: 1995–2004.
128. Suguro T, Watanabe T, Kodate S, Xu G, Hirano T, Adachi M, Miyazaki A. Increased plasma urotensin-II levels are associated with diabetic retinopathy and carotid atherosclerosis in Type 2 diabetes. *Clin Sci* 2008; 115: 327–334.
129. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides* 2015; 72: 4-15.

130. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its function in disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 65-75.
131. Nazer RI, Abalhassan MF, Alburikan KA. Liver enzyme trends in patients taking uninterrupted metformin before and after coronary surgery. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018; 8: 469-479.
132. Anushiravani A, Haddadi N, Pourfarmanbar M, Mohammadkarimi V. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 613-617.
133. Shaker M, Mashhadani ZI, Mehdi AA. Effect of Treatment with Metformin on Omentin-1, Ghrelin and other Biochemical, Clinical Features in PCOS Patients. *Oman Med J* 2010; 25: 289-293.
134. Calan M, Arkan T, Kume T, Bayraktar F. The relationship between urotensin II and insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus. *Hormones (Athens)* 2019; 18: 91-97.
135. Hursitoglu M, Ekiz A, Mete F, Okuturlar Y, Kocoglu H, Cakirca M, et al. Plasma Urotensin II concentration in gestational diabetes. *Arch Clin Exp Med* 2017; 2: 66-70.
136. Tabur S, Korkmaz H, Eren MA, Oğuz E, Sabuncu T, Aksoy N. Urotensin-II level and its association with oxidative stress in early diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 115-119.
137. Gruson D, Rousseau MF, Ketelslegers JM, Hermans MP. Raised plasma urotensin II in type 2 diabetes patients is associated with the metabolic syndrome phenotype. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12: 653-660.
138. Sidharta PN, Rave K, Heinemann L, Chiossi E, Krähenbühl S, Dingemanse J. Effect of the urotensin-II receptor antagonist palosuran on secretion of and sensitivity to insulin in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 502-510.

6. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 2007 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinde Tıp Eğitimime başladım. 2011 yılında F.Ü. Tıp Fakültesine geçiş yaptım. 2013 yılında mezun oldum. 2013 yılında Van/Bahçesaray ilçesinde Pratisyen Hekim olarak çalıştım. 2014 yılında Dicle Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. 2015 yılında F.Ü. İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na geçiş yaptım. Halen görevime devam etmekteyim. Evli bir kız annesiyim.

