

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA VİTAMİN D
DÜZEYLERİNİN HEMOGRAM PARAMETRELERİ VE
METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif BAŞARAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gülali AKTAŞ

BOLU, 2023

KABUL VE ONAY SAYFASI

Elif BAŞARAN tarafından hazırlanan “**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN HEMOGRAM PARAMETRELERİ VE METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir. 14/04/2023

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Gülali Aktaş

.....

Üye
Prof. Dr. Muhittin Ertılav

.....

Üye
Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu Duman

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin 29/ 03/2023 tarihinde Turnitin adlı intihal tespit programından enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 18 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için BAİBÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2022/ 53 sayısı ile etik izin alınmıştır.

ELİF BAŞARAN

ÖZET

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN HEMOGRAM PARAMETRELERİ VE METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZAMANLIK TEZİ

Elif BAŞARAN

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

BOLU, NİSAN - 2023

XX + 89

Giriş: Çalışmamızın 2 ana unsuru olan vitamin D eksikliği ve Tip 2 Diyabet (T2DM) prevalansı son yıllarda hızla artış gösteren iki sağlık problemidir. T2DM çok ciddi komplikasyonlar ile karşımıza çıkabilmektedir. Diyabet gelişiminde birinci dereceden akrabalarda diyabet öyküsü, obezite, sedanter yaşam, emosyonel stres gibi hem çevresel hem genetik birçok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Kronik inflamasyon ve enfeksiyona yatkınlık, T2DM'nin karakteristik özelliklerindendir. Birçok çalışmada vitamin D eksikliğinin de T2DM ile bağlantılı olabileceğine dikkat çekilmiştir. D vitamini eksikliği immün modülatör etkisinden dolayı yüksek serum inflamatuvar belirteç seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Hemogramdan türetilen inflamatuvar belirteçler de son yıllarda diyabet ve komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda T2DM hastalarında D vitamini düzeyi ile nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR), monosit-lenfosit oranı (MLR) ve diğer hemogram parametreleri, ürik asit, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) gibi metabolik belirteçlerin ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine Şubat 2022 ve Temmuz 2022 tarihleri

arasında başvuran 18 yaş üzeri, T2DM tanılı hastalar dahil edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve antropometrik ölçümleri kaydedildi. Serum vitamin D düzeylerine göre hastalar düşük vitamin D ve normal vitamin D grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyine göre iyi ($HbA1c < \%7$) ve kötü ($HbA1c \geq \%7$) diyabetik kontrol grupları olarak hasta popülasyonu iki gruba daha ayrıldı. Hasta gruplarının genel karakteristikleri ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 170 vitamin D eksikliği olan ve 70 vitamin D düzeyi normal olan; toplamda 240 T2DM hastası dâhil ettik. D vitamini eksikliği olan grup ile D vitamini seviyesi normal olan grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.29$). Cinsiyet açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.1$). Antropometrik ölçümler için de her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (hepsi için $p>0.05$). Çalışma popülasyonumuzda vitamin D düzeyi düşük ve normal olan gruplar arasında AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT (Alanin Aminotransferaz), ürik asit, üre, kreatinin, GFR (Glomerüler Filtrasyon Hızı) ve serum elektrolitleri açısından anlamlı fark görülmemiştir (hepsi için $p>0.05$). Çalışma popülasyonumuz biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildiğinde Vitamin D eksikliği olan T2DM hastalarında HbA1c değeri, Vitamin D değerleri normal olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.005$). Ancak gruplar arasında açlık kan şekeri (AKŞ) açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.15$). Serum lipid parametrelerinden yalnızca trigliserid (TG) düzeyi her iki grup arasında anlamlı derecede farklıydı ($p=0.006$). Hemogram parametrelerinden Hb değeri vitamin D düzeyi normal olan grupta düşük olan gruba göre anlamlı derece de yüksekti ($p=0.006$). Hemogramdan türetilen

parametrelerden olan NLR vitamin D düzeyi düşük olan grupta, normal olan gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p=0.025$). Hemogram ve hemogramdan türetilen diğer parametreler açısından her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (hepsi için $p>0.05$). Çalışma kohortunda vitamin D düzeyi ve HbA1c arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0.20$, $p=0.02$). Bunun dışında NLR ve HbA1c arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r=0.30$, $p<0.001$). NLR, serum vitamin D düzeyi ile anlamlı negatif korelasyon ($r=-0.10$, $p=0.01$) gösteriyordu. HbA1c'nin %7,15 cut off değeri altında vitamin D eksikliğini ön görmede duyarlılığı %69 ve özgüllüğü %50 olarak tespit edilmiştir (AUC: 0.6, $p=0.006$, %95 GA: 0,54-0,69). NLR düzeyinin vitamin D eksikliğini ön görmede duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %60 ve %49 idi (AUC: 0.59, $p=0.03$, %95 GA: 0,51-0,67). NLR'nin %1,84 cut off değeri altında iyi diyabetik kontrolü ön görmedeki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %72 ve %45 olarak saptandı (AUC: 0.67, $p<0.001$, %95 GA: 0,60-0,74). Serum vitamin D'nin $<17,9$ ng/mL cut off değeri ile iyi diyabetik kontrolü ön görmedeki duyarlılığı %47 iken özgüllüğü %71 olarak saptandı (AUC: 0.55, $p=0.02$, %95 GA:0,47-0,63).

Sonuç: Çalışmamızda, D vitamini düşüklüğünün T2DM regülasyonunu olumsuz etkilediği görülmüştür. Kötü kontrollü diyabetik hastalarda vitamin D düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Bu nedenle yüksek HbA1c düzeyleri olan T2DM hastalarında serum Vitamin D düzeylerinin de değerlendirilmesini tavsiye ediyoruz. T2DM tanılı hastalarda, düşük serum D vitamini düzeyi yüksek NLR düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle yüksek NLR seviyelerinin vitamin D düşüklüğünün belirteci olabileceği kanaatindeyiz. Benzer şekilde, T2DM tanılı hastalarda vitamin D düzeyinin TG düzeyi ile de ilişkisi vardır. Bu nedenle düşük vitamin D seviyelerinin hipertrigliseridemi için bir risk olabileceği kanaatindeyiz.

T2DM tanılı hastalarda serum vitamin D düzeyinin metabolik ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini aydınlatmak için daha geniş popülasyonlarda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Tip 2 Diyabet, Vitamin D, İnflamasyon, Hemogram, Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), Trigliserid



ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF VITAMIN D LEVELS WITH HEMOGRAM PARAMETERS AND METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

**THESIS IN MEDICINE
ELİF BASARAN
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
INTERNAL MEDICINE
(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. GÜLALİ AKTAS)**

**BOLU, APRIL 2023
XX + 89**

Introduction: The prevalence of vitamin D deficiency and Type 2 Diabetes (T2DM), are health issues that have shown rapid growth in recent years. T2DM is associated with very serious complications. Many environmental and genetic factors, including diabetes history in first-class relatives, obesity, sedentary life, emotional stress can contribute to the development of T2DM. Chronic inflammation and susceptibility to contamination are among characteristics of T2DM. It has been noted in a lot of reports that vitamin D deficiency may also be associated with T2DM. Vitamin D deficiency, due to immunomodulatory effect of the vitamin D, is related with high serum inflammatory marker levels. Inflammatory markers derived from hemogram have also been associated with diabetes and its complications in recent years. Therefore, in our study, we aimed to evaluate the relationship between vitamin D level, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR) and other hemogram parameters, and metabolic markers such as uric acid, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) in T2DM patients.

Material and Method: Patients diagnosed with T2DM and over 18 years of age, whom visited outpatient Internal Medicine clinics of Bolu Abant İzzet Baysal University hospital between February 2022 and July 2022 were enrolled to the study. Sociodemographic characteristics, laboratory data and anthropometric measurements of the patients were recorded. According to the serum vitamin D level, patients were divided into two groups as low vitamin D and normal vitamin D group. According to glycosylated hemoglobin (HbA1c) level, well ($\text{HbA1c} < 7\%$) and poor ($\text{HbA1c} \geq 7\%$) diabetic control groups were also separated from two more conservative groups. General characteristics of patient groups and laboratory data were compared.

Results: Present study included 240 T2DM patients; 170 in vitamin D deficient group and 70 in normal vitamin D group. Age was not different between vitamin D deficiency and normal vitamin D groups ($p=0.29$). Gender was also not different among study groups ($p=0.1$). Similarly, anthropometric measurements were similar in vitamin D deficiency and normal vitamin D groups ($p>0.05$ for all). There was no significant difference between low vitamin D and normal vitamin D groups in terms of Aspartate Aminotransferase (AST), Alanine Aminotransferase (ALT), uric acid, blood urea and Glomerular Filtration Rate (GFR) levels ($p>0.05$ for all). HbA1c was significantly higher in vitamin d deficient group compared to those with normal vitamin D levels ($p=0.005$). However, fasting blood glucose (FBG) was not different between the groups ($p=0.15$). Of the serum lipid parameters, only triglyceride (TG) level was significantly different between the two groups ($p=0.006$). The Hb level of vitamin d deficiency group was significantly lower than that of the normal vitamin D group ($p=0.006$). Higher levels of NLR were noted in vitamin d deficient patients compared to the subjects with normal vitamin D levels

($p=0.025$). There was no difference between the two groups in terms of hemogram and other markers derived from hemogram ($p>0.05$ for all). There was a negative correlation between vitamin D level and HbA1c in the study cohort ($r=-0.20$, $p=0.02$). In addition, there were positive correlation between NLR and HbA1c ($r=0.30$, $p<0.001$). NLR showed a significant negative correlation with serum vitamin D level ($r=-0.10$, $p=0.01$). The sensitivity and specificity of HbA1c (below 7.15% cut off value) in predicting vitamin D deficiency were 69% and 50%, respectively (AUC: 0.6, $p=0.006$, 95% CI: 0.54-0.69). The sensitivity and specificity of NLR in predicting vitamin D deficiency were 60% and 49%, respectively (AUC: 0.59, $p=0.03$, 95% CI: 0.51-0.67). The sensitivity and specificity of NLR (over the 1.84% cut-off value) in predicting poor diabetic control were 72% and 45%, respectively (AUC: 0.67, $p<0.001$, 95% CI: 0.60-0.74). The sensitivity and specificity of vitamin D (lower than 17.9 ng/mL cut-off value) in predicting poor diabetic control were 47% and 71%, respectively (AUC: 0.55, $p=0.02$, 95% CI: 0.47-0.63).

Conclusion: Present study revealed negative effects low serum vitamin D levels on diabetic control in patients with T2DM. Low serum vitamin D levels have been reported in patients with poor diabetic control. Therefore, we suggest assessment of serum vitamin D in diabetic patients with high HbA1c levels. Low serum vitamin D was also associated with high NLR in diabetic subjects. Therefore we find that high blood NLR can predict hypovitaminosis D. Similarly serum vitamin D is related with serum triglyceride levels. Thus, low serum vitamin D may increase the risk of hypertriglyceridemia in diabetic population. Nevertheless further studies with larger cohort are needed to assess the association with serum vitamin D and metabolic/ inflammatory markers in T2DM patients.

KEYWORDS: Type 2 Diabetes, Vitamin D, Inflammation, Hemogram, Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Triglyceride



İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	ixx
İÇİNDEKİLER	xiii
FİĞÜR LİSTESİ	xv xv
TABLO LİSTESİ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.vi
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xvii
TEŞEKKÜR	xx
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Vitamin D	4
2.1.1. Vitamin D Genel Özellikleri.....	4
2.1.2. Vitamin D Tedavisi.....	5
2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	7
2.2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanımı.....	7
2.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi.....	10
2.2.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi.....	10
2.2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi.....	12
2.2.4.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus'ta İlaç Dışı Yaklaşımlar.....	13

2.2.4.2. İnsülin Dışı İlaç Tedavisi.....	16
2.2.4.2.1. Oral Antidiyabetikler.....	16
2.2.4.2.2. İnsülin Dışı Subkutan Antidiyabetik İlaçlar.....	22
2.2.4.3. Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavisi.....	23
2.2.4.4. Tip 2 Diyabette Tedavi Hedefleri.....	25
2.2.5. Tip 2 Diyabetin Komplikasyonları.....	26
2.2.5.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları.....	27
2.2.5.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....	29
2.3. Hemogram Parametreleri.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Çalışma Popülasyonu	45
3.2. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	72
7. KAYNAKLAR.....	73
8. EKLER.....	89

FIGÜR LİSTESİ

Sayfa

Figür 4.1. NLR Ve Hba1c'nin D Vitamini Eksikliğini Ön Görmedeki Duyarlılık Ve Özgüllüğünü Gösteren ROC Eğrisi.....	57
Figür 4.2. NLR'nin İyi Diyabetik Kontrolü Ön Görmedeki Duyarlılık Ve Özgüllüğünü Gösteren ROC Eğrisi.....	57
Figür 4.3. Serum Vitamin D'nin İyi Diyabetik Kontrolü Ön Görmedeki Duyarlılık Ve Özgüllüğü ROC Eğrisi.....	58

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Vitamin D eksikliğinin önlenmesi için tavsiye edilen günlük D vitamini dozları.....	7
Tablo 2.2. Maksimum kalp hızı yüzdesine göre egzersiz şiddeti.....	15
Tablo 2.3. Bazal İnsülinlerin Farmakolojik Özellikleri.....	24
Tablo 2.4. Bolus İnsülinler Ve Etki Süreleri (Saat).....	24
Tablo 2.5. Hemogramda Sıklıkla Kullanılan Parametreler.....	36
Tablo 4.1. Çalışma Gruplarının Yaş ve Cinsiyet dağılımı.....	47
Tablo 4.2. Çalışma Gruplarının Bel Çevresi, Kalça Çevresi, Boy, Kilo, BKİ Açısından Karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.3. HbA1c, Vitamin D Ve Biyokimyasal Parametreler Karşılaştırılması....	50
Tablo 4.4. Serum Lipit Değerlerinin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.5. Hemogram ve Hemogramdan Türetilen Parametrelerin Karşılaştırılması	53
Tablo 4.6. NLR İle Vitamin D, HbA1c Ve AKŞ Arasındaki Korelasyon.....	53
Tablo 4.7. HbA1c, AKŞ, NLR, Vitamin D Ve TG Arasındaki Korelasyon.....	54

KISALTMA VE SEMBOLLER

ABI: Ayak Bileği-Kol İndeksi

ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

ADA: American Diabetes Association

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALT: Alanin Aminotransferaz

APG: Açlık Plazma Glukozu

ARB: Angiotensin Receptor Blocker

AST: Aspartat Aminotransferaz

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

BKI: Beden Kitle İndeksi

CRP: C-Reaktif Protein

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diabetes Mellitus

DN: Diyabetik Nefropati

DPP4-İ: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri

DR: Diyabetik Retinopati

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EASD: European Association for the Study of Diabetes

eGFR: glomerüler filtrasyon hızı

EMA: Avrupa İlaç Kurumu

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FMF: Familial Mediterranean Fever

GIP: Glukoza Bağımlı İnsulintropik Polipeptid

GLP-1: Glucagon Like Peptide-1

GMP: Granülosit-Monosit Miyeloid Progenitörü

Hb: Hemoglobin

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

HCO₃: Bikarbonat

HCT: Hematocrit

HDL: High Density Lipoprotein

HHS: Hiperosmolar Hiperglisemik Sendrom

HT: Hipertansiyon

HL: Hiperlipidemi

IDF: International Diabetes Federation

IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KVH: Kardiyo Vasküler Hastalık

LDL: Low Density Lipoprotein

LYM: Lymphocytes

MCV: Mean corpuscular volume

MPV: Mean Platelet Volume

NEU: Neutrophil

MI: Miyokard İnfarktüsü

NF- κ B: Nükleer faktör kappa B

NLR: Neutrophil/Lenfosit Ratio

NO: Nitrik Oksit

NPH: Neutral Protamine Hagedorn

OAD: Oral Antidiyabetik

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PDW: Platelet Distribution Width

PLT: Platelet

PLR: Platelet/Lenfosit Ratio

PPAR γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma

RDW: Red Cell Distribution Width

ROS: reaktif oksijen türleri

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

SVO: Serebro Vasküler Olay

TG: Triglyceride

TLR: Trombosit/Lenfosit Ratio

TNF α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa

TZD: Tiazolidindion

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

VDR: Vitamin D Reseptörleri

WBC: White Blood Cells

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, eğitimime büyük katkıları olan, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Gülali AKTAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV olmak üzere; Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Doç. Dr. Tuğba TASLAMACIOĞLU DUMAN, Doç. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ'a, Doç. Dr. Müjgan GÜRLER'e, Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ hocalarım ve Dr. Oktay Halit AKTEPE'ye, Dr. Satılmış BİLGİN'e, Dr. Burçin Meryem ATAK TEL'e, Dr. Yunus Emre AYTEKİN'e, Dr. Elif BODUÇ BULUNMAZ' a, Dr. Züleyha ERDİN'e, Dr. Emine Özay DURAK'a, Dr. Meral ULUKÖYLÜ MENGÜÇ'e,

Tıp eğitimime çok değerli katkılarından dolayı Kocaeli Üniversitesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Serap Argun BARIŞ'a

Değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Ayşen ÖZTÜRK, Dr. Büşra KARAER ve İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim dalı asistanlarına;

Hayatımın her anında yanımda olan, en büyük destekçilerim, kıymetli ailem; annem Kevser Başaran'a, babam Yüksel Başaran'a, kardeşim Muhammed Eren Başaran'a, dayım Semih Ateş'e ve ablam Özlem Ateş'e

Yakın arkadaşlarım Dr. Hande Özkalaycı'ya, Dr. Özgür Özkalaycı'ya, Dr. Nihal Taştekin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ

Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) endokrin ve metabolizma hastalıklarının en başında sayılabilecek olan ve yaşlı popülasyonda en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir (1). Diyabetes mellitus (DM) patogenezi etyolojisi ve genetik zemini açısından birden fazla hastalığı içeren hastalık grubudur. Diyabetes Mellitus prevalansı dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı oldukça yüksek bir ivme ile artmaktadır. Mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere birçok komplikasyonu mevcut olup morbidite, mortalite ve sağlık maliyetlerindeki artış ile tüm dünyayı etkileyen bir epidemi haline gelmektedir (2). T2DM, bireyin karbonhidrat, yağ, proteinlerden yeterince yararlanamadığı, hiperglisemiye yol açan ve pankreas beta hücrelerinin yetersiz fonksiyonu sonucu insülin direnci temelinde progresif insülin sekresyon defekti ile karakterize, kronik bir metabolizma bozukluğudur (3). T2DM tanısı hastanın şikayetleri doğrultusunda laboratuvar ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konulur. Diyabet tanısında, birbirine üstünlüğü olmayan dört adet kriter mevcut olup bunlar;

Kan Glukozu (Açlık) (en az 8 saatlik açlıkta) ≥ 126 mg/dl,

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2. saatte Plazma Glukozu (75 gr glukoz) ≥ 200 mg/dL,

Random ölçülen kan glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dL + Diyabete ait klinik belirti olması

HbA1c düzeyi $\geq 6,5$ (≥ 48 mmol/mol) şeklindedir (4).

Diyabetes mellitusun en yaygın semptomları; sık idrara çıkma, çok su içme, normalden fazla yeme ve/veya doymama hissi, halsizlik, çabuk yorulma, ağızda kuruluk hissi, gece uykudan uyandıracak şekilde idrara çıkma isteği olarak

sayılabilir. Daha az sıklıkla görülen belirtiler ise; bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı ve tekrarlayan enfeksiyonlar, kaşıntıdır (5). Kronik inflamasyon ve enfeksiyona yatkınlık, tip 2 diyabetes mellitusun altında yatan karakteristik özelliklerdir (6). Vitamin D eksikliği de, T2DM ile ilişkilidir, ancak kronik inflamasyon ve enfeksiyona yatkınlığa katkıda bulunup bulunmadığı belirsizdir (7). Steroid yapıda bir hormon olan D vitamini kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde de rol alır. Vitamin D eksikliği ise çocuk, genç ve yaşlı nüfusu çeşitli tablolarla etkileyebilirken yetişkin popülasyonda eksikliği osteoporoza yol açar. Vitamin D eksikliği malignite, hipertansiyon ve T2DM gelişimine yol açabilir (8). D vitamini eksikliğinde yüksek serum inflamatuvar belirteç seviyeleri literatür çalışmaları incelendiğinde dikkat çeken bir husus olmuştur. Hemogramdan türetilen bazı inflamatuvar belirteçler, örneğin ortalama trombosit hacmi (MPV), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR), monosit-lenfosit oranı (MLR) son zamanlarda oldukça merak uyandırmaktadır. Ayrıca, bahsedilen parametrelerin inflamasyonla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (8).

Kronik inflamasyona yatkınlık, T2DM'un altında yatan bir özelliktir. Vitamin D eksikliği de, T2DM ile ilişkilidir (7). Düşük D vitamini seviyesinin inflamasyon ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Çünkü; D vitamini insanlarda immün modülatör etkiye sahiptir (9). Hemogram parametrelerinin ve D vitamini düzeyinin T2DM ile yakın ilişkisi olması nedeniyle, bu çalışmamızda Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran T2DM hastalarında D vitamini düzeyini retrospektif olarak değerlendirerek, bunların NLR, PLR, MLR ve diğer hemogram parametreleri, ürik

asit, yüksek yoğunluklu protein (HDL), düşük yoğunluklu protein (LDL) gibi metabolik belirteçler üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin D

2.1.1. Vitamin D Genel Özellikleri

Vitamin D kemik ve başta kalsiyum ve fosfor olmak üzere mineral metabolizması için çok önemlidir (10). Serum 25(OH)D, vücudun D vitamini düzeyini gösteren en ideal belirteçtir (11). Aktif D vitamini olan 1,25-OH D steroid yapıda bir hormon olduğu için yüksek afiniteye sahip nükleer reseptöre bağlanarak etkisini gösterir. Bu reseptör ince bağırsak, böbrek, kemik doku, kalın bağırsaklar, osteoblastlar, aktif T ve B lenfositleri, mononükleer hücreler, beta adacık hücreleri ve beyin, kalp, cilt, gonadlar, prostat ve akciğerler olmak üzere birçok dokuda bulunan vitamin D reseptörleri (VDR)'dir. D vitamini aktifleşmesinde görevli 1-alfa-hidroksilaz enziminin de birçok dokuda bulunduğu gösterilmiştir (10).

Vitamin D eksikliği malignite, çeşitli enfeksiyon hastalıkları, miyokard enfarktüsü, metabolik sendrom ve yine metabolik sendromun komponentlerinden olan tip 2 diyabet, hipertansiyon, gelişimine yol açabilir (12). Ayrıca kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölüm riskinin artması, romatoid artrit, multipl skleroz, tip 1 diyabet gibi çok sayıda otoimmün hastalığın insidansı ve şiddeti ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (12).

D vitamini eksikliğinde yüksek serum inflamatuvar belirteç seviyeleri yapılan çalışmalarda dikkat çekmiştir. Hemogramdan türetilen bazı inflamatuvar belirteçler, örneğin ortalama trombosit hacmi (MPV), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR), monosit-lenfosit oranı (MLR) son zamanlarda oldukça merak uyandırmaktadır.

Ayrıca, bahsedilen parametrelerin inflamasyonla da ilişkili olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (8).

D vitamininin optimum serum düzeyine ilişkin otoritelerce kabul görmüş genel geçer bir fikir birliği olmasa da birçok araştırmacı, 25(OH)D düzeyinin; 10 ng/mL'nin ya da 25 nmol/L altındaki düzeyler için eksiklik, 10 ile 20 ng/mL ya da 25-50 nmol/L arasındaki serum düzeylerini yetersizlik, 20 ng/mL'nin veya 50 nmol/L'nin üstündeki bir düzeyde olmasını yeterli, olarak kabul etmektedir (11, 13-15).

Vitamin D'nin kemik sağlığı üzerine ve kemik dışı yararlı etkileri nedeniyle Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu da, serum 25(OH) D düzeyi kemik sağlığı için; 20 ng/mL düzeyinin üzerindeki ya da 50 nmol/L'nin üzerindeki değerleri yeterli, 30 ile 50 ng/mL (75 ile 125 nmol/L) arasında ölçülen düzeyleri kemik metabolizması dışındaki etkileri için yeterli olarak belirlemek ile birlikte 10 ile 20 ng/mL ya da 25-50 nmol/L arasında olan düzeyi ise vitamin D yetmezliği olarak tanımlanmıştır (11, 16). TEMĐ klavuzlarında ek olarak serum D vitamini düzeylerinin 100 ng/mL (>250 nmol/L) olan ve diyetinde normalden üstünde kalsiyum tüketimi olan bireylerin vitamin D intoksikasyonu riskinin arttığı belirtilmiştir (11, 16). Serum 25(OH) D seviyesi >150 ng/mL olarak ölçüldüğünde D vitamini toksikasyonundan bahsedilir (11, 17, 18).

2.1.2. Vitamin D Tedavisi

Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalar için D vitamini replasmanı yapılırken kalsidiol (25-Hidroksi vitamin D), kronik böbrek yetmezliği tanısı olanlarda ise biyolojik aktif form olan kalsitriol (1,25-Dihidroksi vitamin D)

kullanılmalıdır. Kronik böbrek hastalığında glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) 30 ml/dk olan kişilerde vitamin D replasmanı yapılırken suplement seçiminin renal fonksiyon bozukluğu olmayan bireylerdeki gibi yapılması önerilir (19).

Plazma 25(OH)D seviyesi 20 ng/mL altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi önerilmekte olup yükleme olarak 6-8 hafta boyunca haftada bir kez 50 000 IU vitamin D replasmanını takiben günde 1500 ile 2000 IU arasında idame tedavi verilmelidir (11). Serum vitamin D düzeyi 30 ng/mL olduğunda günde 800-1500 IU oral yoldan ile idame tedaviye devam edilebilir (11). 25(OH)D düzeyi 20 ile 30 ng/mL arasında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesine gerek yoktur, 1500-2000 IU vitamin D olacak şekilde idame doz ile direkt tedaviye başlanmalıdır. Kontrol ise replasman tedavisine başlandıktan 8 hafta sonra plazma 25(OH)D düzeyi ölçülerek yapılmalıdır (11, 19).

D vitamini emniyetli doz sınırı günlük 4000 IU/gün iken haftalık olarak 50.000 IU/hafta dozu aşılmamalıdır (20). D vitamini eksikliğinin önlenmesine ilişkin önerilen günlük doz miktarı; yaş, gebelik ve laktasyon gibi özel durumlara göre Tablo 2.1. ile gösterilmiştir.

Tablo 2.1. D Vitamini Eksikliğinin Önlenmesi İçin Tavsiye Edilen Günlük D Vitamini Dozları (11).

Yaş grupları	EAR (tahmini ortalama gereksinim) IU (µg)	RDA (önerilen diyetle alım) IU (µg)	UL (tolerabl üst sınır) IU (µg)
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
Gebelik			
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
Laktasyon*			
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
*Anne gereksinimi: 4000-6000 IU (eğer yeni doğan 400 IU/gün almıyor ise)			

2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

2.2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanımı

Tip 2 diyabet sıklığı tüm dünyada giderek artmakta ve global bir sorun haline gelmektedir (21). Tüm diyabet olgularının %90-95 kadarını T2DM tanısı almış bireyler oluşturmaktadır (22). Endokrin ve metabolizma hastalıklarının en başında sayılabilecek olan T2DM, pankreas beta hücrelerinin yetersiz fonksiyonu

sonucu insülin direnci temelinde gelişen ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterize, bireyin karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterli faydayı sağlayamadığı, hiperglisemiye yol açan kronik bir metabolizma bozukluğudur. T2DM belirtileri arasında ağız kuruluğu, sık ve çok idrara çıkma (poliüri), çok su içme (polidipsi), çok yeme isteği (polifaji), kilo kaybı, bulanık görme, ellerde ve özellikle ayaklarda yanma, uyuşma, karıncalanma, idrar yolu enfeksiyonları ve vulvovajinit gibi urogenital sistem enfeksiyonları, mantar enfeksiyonları, kaşıntı ve yorgunluk sayılabilir (5, 23). Diyabetli hastalarda birincil sorun hiperglisemidir. Uzun süreli hiperglisemi zamanla kronik komplikasyonlara sebep olmaktadır (24). Hastalık seyrinde akut ve kronik birçok komplikasyon gelişebilir ve diyabet hastalarının yaşam kalitesini oldukça kötü etkileyebilir. Tip 2 diyabet tanısı hastanın şikayetleri doğrultusunda laboratuvar ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konulur. Halen geçerliliğini koruyan diyabet tanı kriterleri Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından 2003 yılında yayınlanmıştır (7). HbA1c 2008 yılında ADA, 2009 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından diyabet tanı testi olarak kabul edilmiş olup ADA tarafından 2010 yılında diyabet tanı kriterlerine eklenmiştir (25-27). Diabetes mellitusun tanısında açlık plazma glukozu (APG), OGTT 2. saat PG, HbA1c, diyabete ait semptomlar ile birlikte rastgele bakılan PG eşit değerlerde kullanılabilen dört kriterdir. Bu kriterleri detaylandıracak olursak:

Kan glukozu (açlık) (en az 8 saatlik açlıkta) ≥ 126 mg/dL,

OGTT 2. saat kan glukoz ölçümü (75 gr glukoz) ≥ 200 mg/dL,

Rastgele ölçülen kan glukozu ≥ 200 mg/dL + Diyabete ait semptom varlığı,

HbA1c ≥ 6.5 (≥ 48 mmol/mol) şeklindedir (4).

T2DM Genellikle 40 yaşın üzerindeki bireylerde ortaya çıkmaktadır. T2DM hiçbir belirti vermeden de gelişebilir (27, 28). Semptomu olmayan bireylerde diyabetes mellitus tarama kriterleri şunlardır:

Beden Kitle İndeksi (BKİ) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olanlar ve aşağıda belirtilen ek risk faktörlerine sahip bireyler:

- Fiziksel olarak inaktif olmak
- Birinci dereceden akrabalarda diyabet tanısı olması
- Afrika kökenli Amerikalılar, Latin ırk gibi yüksek riskli etnik köken ve ırklar
- 4 kg ve üstü doğum ağırlığında bebek doğuranlar ve daha önce gestasyonel diyabet öyküsü olanlar
- Hipertansiyon tanısı olanlar ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ya da hipertansiyon tedavisi alanlar),
- Dislipidemi durumu (HDL $< 35 \text{ mg/dL}$, trigliserid (TG) 250 mg/dL) olanlar,
- İnsülin direncine ait semptomu olanlar,
- Polikistik Over Sendromu (PCOS)
- Daha önceki klinik bakılarda Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) veya Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) olması
- Kardiyovasküler hastalığı olanlar

Bu kriterler yok ise diyabet açısından taramaya 45 yaşında başlanmalıdır. Sonuçlar normale testler en az 3 yılda bir tekrarlanmalıdır.

2.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Literatürde dünya üzerinde yaşayan 20-79 yaş arası diyabetli yetişkin birey sayısının 2010 yılında %6.4 sıklık ile 285 milyon kişi olup bu sayının 2030 yılında %7.7 artarak 439 milyon kişiye ulaşacağı yönünde çalışmalar mevcuttur (29). Diyabet tanılı olgu sayısının 2010'dan 2030 yılına kadar, gelişmekte olan ülkelerde %69, gelişmiş ülkelerde ise %20 oranında artış göstermesi beklenmektedir (29). Dünya genelinde 11 erişkin bireyden 1'i diyabet tanısı almıştır (30). Yüksek gelirli ülkelere kıyasla düşük ve orta gelirli ülkelerde son on yıl baz alındığında diyabet prevalansı, daha hızlı bir ivme göstermiştir (31).

Tüm Dünya genelindeki ölüm nedenleri arasında diyabet 4. sıradadır ve her yıl diyabet nedeniyle 3 milyon kişi hayatını kaybetmektedir (32). Uluslararası Diyabet Federsasyonu (IDF) 2017 raporunda; tüm Dünyada 20-80 yaş aralığında 425 milyon diyabetli birey yaşadığı tahmin edilmekte olup, henüz tanı almamış 212 milyon diyabetes mellitus tanılı yetişkin olgu olduğu belirtilmiştir. Diyabet tanısı almış yetişkin sayısının 2045 yılında dünya üzerinde 629 milyon, Türkiye'de ise 11,2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (33).

2.2.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi

Tip 2 Diyabet çok sayıda komplike patofizyolojik mekanizmanın ortak etkileşimi sonucu gelişmektedir. En yaygın endokrin metabolik bozukluklardan biri olan T2DM patofizyolojisinde 2 ana faktör rol oynar: pankreas β -hücreleri tarafından kusurlu insülin sekresyonu ve insüline duyarlı dokuların insüline uygun şekilde yanıt verememesi söz konusudur (34). Çeşitli dokulardaki insülin direnci, T2DM ve obezitesi olan birçok hastanın dikkat çeken bir özelliğidir ve bu dokuların

insüline verdiği yanıtın azalmasına sebep olur. Genetik faktörlerin insülin direnci ve T2DM' nin ana belirleyicisi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (35). Özellikle kas dokusu, yağ dokusu, karaciğer dokusu ve merkezi sinir sisteminde gelişen insülin direncini ekarte etmek için pankreas, insülin üretimini artırarak kompensatuvar bir mekanizma ile hiperinsülinemi gelişimi ile cevap verir. İnsülin direncine karşı geliştirilen bu cevap uzun yıllar devamlılığını sürdürmekte olup zamanla hiperinsülinemik cevabı devam ettirmede β hücreleri yetersiz kalır ve sonuç olarak aşikâr diyabetes mellitus tablosu meydana gelmektedir.

Pankreas β hücre fonksiyonu ise aşikâr diyabet geliştiğinde yaklaşık olarak % 80 azalmaktadır. B hücre fonksiyon ve rezervinin azalmasıyla T2DM progresif sürece doğru ilerler (36).

T2DM' de birincil ve en önemli patofizyolojik proses; insulin direnci ve insülin direncine sekonder β hücre disfonksiyonu gelişmesidir. Ancak birbirinden farklı birçok mekanizma da eşlik etmektedir. İncretin defekti ve/veya direnci (GIP, glukoz bağımlı insulinotropik polipeptit; GLP-1, glukagon benzeri peptid-1), glukagon seviyelerindeki artış, böbreklerden glukoz emiliminin artışı da T2DM gelişiminde glukoz intoleransına katkısı olan unsurlardandır. Bahsedilen ana patofizyolojik süreçlerle (karaciğer, yağ, kas dokularında insulin direnci, santral sinir sisteminde insulin direnci, pankreas β hücre fonksiyon kusuru, inkretin defekti, glukagon yüksekliği ve renal tubuler emilimde artış) “ominous octet” olarak adlandırılan ve uğursuz sekizli anlamına gelen bu tabir bize 3 kuralı öğretir:

- 1) Birden fazla patofizyolojik defekti düzeltmek için kombine tedaviler gerekli olabilir,

2) Tedavi, sadece HbA1c'yi düşürmeye değil, patolojik anormalliklerin geri dönüşümüne dayanmalıdır ve ilerleyici β -hücre yetmezliğini önlemek ve/veya yavaşlatmak için tedaviye olabildiğince erken başlanmalıdır.

3)Tip 2 Diyabete dair geliştirilen modern tedavi, bozulan bu patofizyolojik süreçlerin kontrol altına alınması ve mümkün ise tersine çevrilmesini amaçlamaktadır (36, 37).

2.2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi

Tip 2 diyabet tedavisinde birincil amaç, hastalık tanısı aldıktan sonra mümkün olduğunca erken dönemde metabolik açıdan kontrolün sağlanmasıdır. Glisemik kontrolün sağlanması ile akut komplikasyonların ve hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyon gelişim riskinin azaltılması, eşlik eden obezite, hipertansiyon gibi diğer metabolik sorunların önlenmesi veya yavaşlatılması ve sonuç olarak diyabetli bireylerin yaşam kalitesinin yükseltilmesi amaçlanmaktadır. Tip 2 diyabet tedavisinin ana unsurları eğitim, tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve medikal tedavidir (38). American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes konsensüs raporu “Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018” ve 2019 güncellemesi, en uygun farmakolojik tedaviyi seçmek için hasta merkezli bir yaklaşım önermektedir (39).

Tedavi seçimi hastaya özel olmakla birlikte, hastaların mevcut ek hastalıklarına, kan şekeri düzeyine ve ilaçların yan etki profili yanında yararlı etkileri (örneğin; kilo verdirme vb.) göz önüne alınarak yapılmalıdır. Unutulmaması gereken önemli bir nokta ise yaşam tarzı değişikliğinin tedavinin esasını oluşturmasıdır (40). Farmakolojik ajanların seçimini yönlendirmek için hastaya en

uygun ve hasta merkezli bir yaklaşım tercih edilmelidir. Dikkate alınacak hususlar arasında kardiyovasküler ve renal komorbiditeler üzerindeki etki, etkinlik, hipoglisemi riski, ağırlık üzerindeki etki, maliyet, yan etki riski ve hasta tercihleri yer alır (39).

Farmakolojik ajan tercihlerinden oral antidiyabetik ilaç (OAD) tedavisi, özellikle T2DM tanısının ilk dönemlerinde, insülin salgılama yeteneği tamamen bitmemişken olgularda uygulanan ana tedavi seçeneğidir. OAD grubu ilaçlar genel manada pankreastan insülin salgılanmasını uyararak, insüline olan hassasiyeti arttırarak veya bağırsaklardan karbonhidrat emilimini azaltarak etki ederler.

Tedavinin etkinliği kişinin tedaviye uyumuna bağlıdır. Medikal tedaviye uyum; kişinin tıbbi önerilere uymasını, tedaviye inanmasını ve tedaviyi kabul etmesini aynı zamanda kendi tedavisinin sorumluluğunu almasını, gereklilik halinde tedaviyle ilgili eğitimlere katılmasını, tedavisini uygun şekilde ve zamanında yapmasını ve periyodik klinik kontrollerine düzenli bir şekilde gitmesini kapsar (41).

2.2.4.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus'ta İlaç Dışı Yaklaşımlar

Diyabetik Hasta Eğitimi

Diyabet tanısı almış bireyler diyet, egzersiz ve farmakolojik tedaviden oluşan üç komponent arasındaki dengeyi iyi kurabilmelidir. Kişi hekimi ve diğer sağlık ekibiyle iletişimini sağlıklı bir şekilde sürdürmeli, hangi durumlarda hastaneye başvurması gerektiğinin bilincinde olmalıdır. Eğitimde esas amaç evde kendi kendine glukoz ölçümünü yapabilmeyi sağlamaktır. TEMD'in diyabetik hasta eğitimi ile ilgili önerileri şu şekilde sıralanmıştır:

1. İnsülin kullanan diyabetli olgularda evde kendi kendine kan glukoz ölçümü kendini yönetebilme becerisini (öz-yönetim) kazanması eğitimin temel amaçlarındandır.
2. Konu üzerine dünyada ve ülkemizde çalışan otoriteler tarafından kabul görmüş ve kan glukoz düzeylerine göre ayarlanmış glukoz ölçüm cihazları kullanılmalı, cihazın doğru glukoz ölçümü yaptığını teyit etmek için senede en az bir kez ve ek olarak şüpheli durumlarda venöz kandan eş zamanlı glukoz ölçümü (açlık) yapılması önerilmektedir.
3. Sadece bazal insulin ve OAD kullanan T2DM tanılı hastalarda günde en az bir kez ve farklı zamanlarda sağlık personeline ihtiyaç duymaksızın evde kendi kendine glukoz ölçümü yapılmalıdır.
4. Tıbbi beslenme tedavisi ve OAD ile takip edilen T2DM tanılı olguların glisemik kontrolü, hastaların kişisel özellikleri ve tedavi şekline göre haftada 3 veya 4 kez evde kendi kendine plazma glukoz ölçümü yapılmalıdır (38).

Diyabetik Hastalarda Egzersiz

Tüm diyabetli hastalara, hastaya uygun, komplikasyon gelişmiş ise komplikasyonlara adapte edilerek planlanmış düzenli fiziksel aktivite önerilir (38). Son yıllarda yapılan araştırmalar göstermiştir ki diyet modifikasyonuna ve ilaç tedavisine ek olarak, egzersiz diyabetik tedavinin üç ana bileşeninden biridir. Egzersizin T2DM semptomlarını ve komplikasyonlarını önleyebileceği veya progresyonunu yavaşlatabileceği de ileri sürülmüştür (42).

Egzersiz yapabilmek için gereken enerji, egzersizin şiddetini tayin eden faktördür. Bu enerji; joule, MET (metabolik eşdeğer), maksimum oksijen tüketimi (VO_2 max), maksimum kalp hızı oranı gibi belirteçler ile ifade edilebilir. Bu yöntemler içerisinde en pratik olanı maksimum kalp hızı olduğundan en sık

kullanılan değerdir. En kolay şekilde maksimum kalp hızı “220-yaş” formülü kullanılarak hesaplanır. Ancak bazı riskli diyabetli olgularda maksimum kalp hızının farklı olarak egzersiz stres testi ile hesaplanması gerekebilmektedir. Tablo 2.2. ile de Maksimum kalp hızı (220-yaş) yüzdesine göre egzersiz şiddeti gösterilmiştir.

Tablo 2.2. *Maksimum Kalp Hızı Yüzdesine Göre Egzersiz şiddeti (43).*

Hafif	%30-49
Orta	%50-69
Yüksek	%70-89
Çok Yüksek	%90-99

Diyabetli hastalara egzersiz periyotları arasındaki sürenin 48 saatten fazla olmamak şartı ile haftalık 150 dakika ve üzerinde, orta veya yüksek şiddette egzersiz (aerobik) tavsiye edilir. Kontrendike bir durum yoksa buna ek olarak birbirini takip eden günler olmamak şartı ile haftada 2 ya da 3 gün direnç egzersizi yapmaları yine öneriler arasındadır.

Egzersize ek olarak gün içinde fiziksel olarak aktif olunmayan sürenin azaltılması da glisemik regölasyon açısından gerekli ve faydalıdır. Bu sebeptendir ki; her 30 dakikada bir, birkaç dakika süren hafif mobilizasyon tavsiye edilir (43).

Diyabetik Hastalarda Beslenme

Amerikan Diyabet Birliği (ADA), diyabet ve olası komplikasyonlarını önlemek ve/veya geciktirmek için tıbbi beslenme tedavisinin oldukça önemli olduğunu bildirirken, diyabet tanılı olgularda glisemik regölasyon için asıl unsurlardan birinin beslenme olduğuna dikkat çekmiştir. Ayrıca diyabete bağlı

gelişmesi muhtemel komplikasyonlarda tıbbi beslenme tedavisinin yavaşlatıcı veya önleyici etkisinin olduğu da belirtilmiştir (44, 45). ADA yaşam tarzı değişikliğine ilişkin beslenme tavsiyelerinde, gün içinde 130 gramın altında olmayacak şekilde glisemik indeksi düşük karbonhidrat içeren besinlerin (nişasta içermeyen brokoli, ıspanak, kereviz gibi sebzeler ve havuç, kinoa gibi rafine edilmemiş sağlıklı karbonhidratlar) ve dirençli nişasta içeren gıdaların tüketimini önermiştir. Diyetin hem toplam yağ içeriği hem de doymuş yağ içeriğinin azaltılması (enerjinin doymuş yağdan gelen oranı %7'den az, minimal oranda trans yağ asidi tüketimi ve günde 200 mg'dan az kolesterol tüketimi) ile beraber haftada en az iki öğün balık tüketilmesi ve diyet ile alınan posa oranının her 1000 kkal için yaklaşık olarak 14 gram olması gerektiğini belirtmiştir (46, 47).

2.2.4.2. İnsülin Dışı İlaç Tedavisi

Medikal tedavide çok sayıda seçenek mevcuttur (40). Ülkemizde var olan insülin olmayan antihiperglisemik ilaç seçenekleri; biguanidler (metformin), sekretogoglar (insülin salgılatıcılar), tiazolidindionlar, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri ve dipeptidil peptidaz-4 enzim inhibitörleri gibi inkretin temelli farmakolojik ajanlar, sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler) ve alfa glukozidaz enzim inhibitörleri olarak sayılabilir.

2.2.4.2.1. Oral antidiyabetikler

Oral antidiyabetikler (OAD) ve enjeksiyon formunda uygulanan insulin dışı farmakolojik ajan seçenekleri gebelik durumunda kullanılmaz (çoğu antihiperglisemik ajanın gebelik durumunda kullanımı ya kontrendikedir ya da

yeterli veri yoktur). Metformin ve sulfonilüre (SU) grubundan bazı ilaçların gebelerde kullanımlarına ilişkin çalışmalar mevcut olsa da halihazırda Avrupa İlaç Kurumu (EMA), Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından gebelikte kullanım onayı verilmiş -birkaç insülin preparatları dışında- herhangi bir antidiyabetik ilaç bulunmamaktadır (43).

Oral antidiyabetik ilaçları beş gruba ayırmak mümkündür. Bunlar;

1. İnsülin duyarlılığını artıranlar
2. İnsülin salınımını artıranlar (Segretagoglar)
3. Alfa glukozidaz enzim inhibitörleri
4. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4-İ)
5. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ) (48).

İnsülin duyarlılığını artıran ajanlar

Bu grubun temel üyeleri insülin direncini azaltan biguanidler (metformin) ve tiazolidindionlardır. Biguanidler büyük oranda karaciğerde, tiazolidindion grubu ilaçlar ise çoğunlukla yağ doku üzerinden insülin duyarlılığını artırırlar (48).

Biguanidler (Metformin)

Bu grupta metformin ve fenformin yer almaktadır ve ikisi de sentetik guanidin türevidir ancak laktik asidoza sebebiyet vermesi nedeniyle fenforminin 1970'li yıllarda kullanımına son verilmiştir (43). Grubun tek üyesi olan metformin, 60 yıldan fazla süredir T2DM tedavisinde yer alan farmakolojik bir ajandır (43).

Metformin, tip 2 diyabet için ilk tercih farmakolojik tedavidir ve dünya çapında bu durum için tek başına veya insülin veya diğer glikoz düşürücü tedavilerle kombine edilerek en sık reçete edilen ilaçtır. Metformin, 1950'li yıllardan beri diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan bitkisel kökenli bir ilaç

sınıfı olan bir biguanid türevidir (49). Metformine başlandıktan sonra, tolere edildiği ve kontrendike olmadığı sürece devam edilmelidir; insülin dahil diğer tedavi ajanları metformine eklenmelidir (39). Literatürde tip 2 diyabetli hastalarda birincil glukoz düşürücü etkinin çoğunlukla hepatik glukoneogenezin inhibisyonu iskelet kasında ve adiposit dokuda artmış insülin aracılı glikoz alımı ile gerçekleştiğine yönelik çalışmalar dikkat çekmiştir (50, 51).

Klinik olarak anlamlı metformin konsantrasyonlarının hepatik glukoneogenezi hem in vitro hem de in vivo substrat seçici bir şekilde inhibe ettiğini ve redoks bağımlı bir metformin etki mekanizmasını desteklediğini gösteren literatür çalışmaları mevcuttur (52). Son yıllarda mikrobiyom için de faydalı birçok etkisinin olduğu gösterilmiştir. Uzun zamandır deneyimleniyor olması ve maliyetinin diğer farmakolojik seçeneklere kıyasla düşük olması sebebiyle, metformine dair iyi bir klinik tecrübe kazanılmıştır. Metformin kilo açısından nötr denecek kadar zayıf ancak hafif kilo kaybına sebebiyet verecek şekilde yararlı olması ve hipoglisemi ihtimalinin düşük olması ile avantaj sağlar. Ek olarak KVH (Kardiyovasküler Hastalık) gelişme ihtimalini düşürdüğü de gösterilmiştir (43). Bu etkilerine ilaveten intestinal glikoz emilimini de azaltmaktadır.

Yaygın olarak rastlanan yan etkileri bulantı, ishal ve/veya abdominal kramplar gibi gastrointestinal sisteme ait yakınmalardır ve neredeyse olguların yarısında ortaya çıkar (43). Nadiren ağızda metalik tat ve serumda B12 vitamini düşüklüğü gözlenebilir (53). Metforminin bilinen en önemli yan etkisi laktik asidozdur ve mortalite oranı oldukça yüksektir, serum kreatinin düzeyi ≥ 1.4 mg/dL olan hastalarda kullanılmamalıdır (54).

Metformin T2DM tedavisinde HbA1c düzeyine göre tek ilaç olarak tercih edilebileceği gibi kombinasyon tedavilerinin içinde de tercih edilebilmektedir. Kombine edilebileceği ilaçlar arasında; sülfonilüreler, insülin, alfa-glikozidaz inhibitörleri, tiazolidinedionlar, DPP-4 inhibitörleri ve sülfonilüre olmayan insülin salgılatıcıları saymak mümkündür (51).

Tiazolidinedionlar (TZD)

Tiazolidinedion grubu ilaçlar peroksizom proliferator-aktif reseptör- γ (PPAR- γ) agonistleridir. İskelet kası başta olmak üzere periferik dokuların insülin sensitivitesini artırarak etki gösterirler. Açlık plazma glukoz düzeyini düşürücü etkileri vardır. Kalp yetmezliği olan hastalarda, sıvı retansiyonu ve ödeme neden olabilecekleri için kullanılmamalıdır. Ayrıca bu gruptaki ilaçların postmenopozal dönemdeki kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskini arttırdığı da bildirilmiştir (48, 55).

İnsülin salınımını Artıranlar

Bu gruba dahil ilaçlar insülin salgılanmasını artırarak etki gösterirler. HbA1c'yi %1-1,5 oranında düşürürler. Sülfonilüreler ve glinidler bu grupta yer alan ilaçlardır. İkinci kuşak sülfonilüreler daha çok tercih edilirken glinidler; sülfonürelere karşı alerjisi olan, düzensiz yemek yiyen hastalarda veya hipoglisemi riski olan hastalarda genellikle tercih edilmektedirler (56). Zayıf ya da normal kilolu, diyabet tanısı süresi 7 yıldan daha az ve hipogliseminin risk oluşturmadığı tip 2 diyabetik bireylerde İnsülin sekresyonunu artıran ilaçlar uygun tedavi seçeneğidir (57). En yaygın görülen yan etkileri kilo alımı ve hipoglisemidir (56).

Alfa Glikozidaz İnhibitörleri

Akarboz ve miglitol bu gruba dahil olup ülkemizde akarboz preparatları mevcuttur (48, 58). Kompleks yapıdaki karbonhidratların bağırsaktan emilimini geciktirmek suretiyle etki ederler. Enterositlerdeki α -glukosidaz enzimlerinin kompetitif inhibitörleridir. Etkileri özellikle tokluk kan şekeri üzerinedir. Batında gaz ve şişkinlik, diyare gibi gastrointestinal yakınmalar en önemli yan etkileridir. Kullanılmaması gereken durumlar arasında; laktasyon dönemi, gebelik, emilim kusuru, inflamatuvar barsak hastalıkları, kısmi barsak obstrüksiyonu, kronik ülser, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği sayılabilir (48).

DPP-4 Enzim İnhibitörleri

Bu gruptaki ilaçlar DPP-4 enzimini inhibe ederek vücutta bir inkretin hormon olan Glukagon Benzeri Peptid-1(GLP-1) düzeyinin artışına yol açar ve insülin salgılanmasına sebep olur. Etkileri glukoz bağımlı olduğu için hipoglisemiye neden olmazlar. Vücut ağırlığı üzerine etkileri nötrdür. Başlıca yan etkileri baş ağrısı, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, gastrointestinal yan etki, akut pankreatit, alerjik reaksiyon, anjioödem, eksfoliyatif dermatit, lenfopeni, öksürük, periferik ödem, transaminaz yüksekliği, miyalji, kas güçsüzlüğü ve eklem ağrısıdır. Akut pankreatit şüphesi olanlarda ve kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (57). DPP-4 inhibitörleri (vildagliptin, sitagliptin, saksagliptin, lina-gliptin ve alogliptin gibi "gliptinler") inkretin hormonu GLP-1' in bozulmasını engeller ve böylece konsantrasyonunu artırır (59).

Sodyum-glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri

Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), T2DM tanılı hastalarda etkili antidiyabetik tedavi seçeneklerindendir (60). Kan basıncı ve vücut

ağırlığı üzerine olumlu etkilerinin yanı sıra iyileştirilmiş glisemik kontrol ile ilişkilidir (60). SGLT2 inhibitörleri, glukozun renal reabsorpsiyonunu bloke ederek etki eder ve T2DM tedavisinde güvenli ve iyi tolere edilen ajanlardır (61). Literatür çalışmaları incelendiğinde SGLT2 inhibitörlerinin, diğer birçok glikoz düşürücü insülin ve insülin düşürücü seçenekten farklı olarak, kalp yetmezliğinin önlenmesinde güçlü farmakolojik etkisinin olduğu dikkat çekmiştir (62).

Sgl-2 inhibitörlerinin etkileri:

Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörlerinin yaralı etkileri; 2 ile 3 kg arasında kilo kaybı, hipoglisemi riskinin düşük olması ve ortalama 2-4 mmHg kan basıncında düşme, serum ürik asit düzeyini düşürme ve albuminüriyi azaltma sayılabilir. Kontrendike bir durum yok ise SGLT2-İ grubu ilaçların ateroskleroz zemininde gelişmiş KVH tanısı olan ya da yüksek KVH riski bulunan hastalarda ve diyabete sekonder gelişmiş böbrek hastalığı ile takipli olgularda kullanımı öncelikli olarak tercih edilir. SGLT2-İ grubundaki ilaçların NYHA (New York Kalp Derneği) tarafından yapılan sınıflamaya göre sınıf II-IV kalp yetersizliği ve ejeksiyon fraksiyonu azalmış olan kişilerde, diyabetes mellitus tanısı olsun ya da olmasın kullanım onayı da bulunmaktadır (63).

Sgl-2 İnhibitörlerinin Yan Etkileri:

Poliüri, dehidratasyon, hipotansiyon sayılabilirken genitoüriner enfeksiyonlar oldukça dikkat çekici yan etkileridir. Özellikle kadınlarda genital enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Nadir de olsa erkek hastalarda fournier gangreni vakaları bildirilmiştir (64). Canagliflozin kullanımı ayrıca kırık riski ve daha yüksek genital enfeksiyon riski ilişkilendirilmiştir (65).

Sglt-2 inhibitörlerinin kontrendikasyonları:

Son dönem böbrek yetmezliği, tip 1 diyabet, gebelik ve laktasyon durumlarında da kullanılması kontra endikedir (66).

2.2.4.2.2. İnsülin Dışı Subkutan Antidiyabetik İlaçlar

Glukagon Benzeri Peptid-1 Analogları

Tip 2 diyabetes mellitus tedavisinde uzun etkili, yıkıma dirençli GLP-1 analogları kullanılmaktadır. Günümüze kadar kullanılan formları; eksenatid, liraglutid, dulaglutid, albiglutid ve liksisenatid'tir (60). İncretin bazlı tedavilerde yaygın kullanılan GLP-1 analogu olan exendin-4, GLP-1 reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanarak vücutta glikoz bağımlı insülin salgılanmasını, gastrik boşalmanın geciktirilmesini, glukagon salımının ve iştahın baskılanmasını GLP-1'e benzer şekilde bir mekanizma ile sağlamaktadır. Exendin-4, hücre proliferasyonunu artırmakta ve β -hücrelerinde apoptoz ile ilişkili yolları inhibe etmektedir (57, 61). Bu gruptaki ilaçlar DPP-4 enzimine dirençlidir ve subkutan dokudan emilimleri hızlıdır. Etkileri arasında kalori alımını azaltarak kilo kaybına neden olması sayılabilir. FDA tarafından onaylı olan ilaç, günde iki kez subkutan enjeksiyonla uygulanır. Tip 2 diyabette monoterapi veya kombinasyonla uygulanabilir (57). Sık görülen yan etkisi tedavi ilerledikçe şiddeti azalan mide bulantısı, kusmadır. Ayrıca, ishal, akut pankreatit, baş ağrısı immünojenisite gibi istenmeyen etkilerin görüldüğünü belirten çalışmalar da vardır (60, 61).

Amilin Analogu (Pramlintid)

Pramlintid sentetik amilin analoğu olup insülin tedavisine destek amacıyla kullanılır. Uygulanış yolu subkutandır. Öğün sonrası glukoz regülasyonuna etkilidir. Midede doygunluk hissiyatına sebebiyet verdiğinden kilo kaybı sağlaması etkileri arasındadır (67, 68).

2.2.4.3. Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavisi

Maksimal dozlarda OAD kombinasyonuna rağmen glisemik regülasyonu sağlanamayan ve/veya diyabet komplikasyonları ilerleyen hastalarda insülin tedavisine başlanması önerilmektedir (69). T2DM tanılı olgularda insülin tedavisi, diyet ve oral antidiyabetik kombinasyonlarının kan şekeri regülasyonunu düzenlemede yetersiz kaldığı durumlarda, akut ve kronik komplikasyonlar ile karşılaşmaya başlandığında, birtakım stres faktörleri sebebiyle kan şekeri regülasyonun sağlanamadığı veya bozulduğu, gebelik durumu, cerrahi girişim ve şiddetli hiperglisemi gibi durumlarda ya da tip 1 diyabet tanısı olan hastalarda uygulanır (70).

İnsülin tedavisinde amaç, tedavi kalitesini bozmadan hastanın yaşam şekline uygun, hipoglisemiye yol açmadan, hiperglisemiye kontrol altında tutan insülin preparatlarıyla ideal glisemik kontrolü sağlamaktır (38). Bazal insülinlerin farmakolojik özellikleri Tablo 2.3. ile ve yine bolus insülinler ve etki süreleri Tablo 2.4. ile gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Bazal İnsülinlerin Farmakolojik Özellikleri (71).

ETKEN MADDE	FORM	ETKİ BAŞLANGIÇ	ETKİ PİKİ	ETKİ SÜRESİ	GEBELİK KATEGORİSİ
*NPH	Human	1-3 saat	4-6 saat	12-16 saat	B
Detemir	Analog	60-90 dakika	6-8 saat	18-20 saat	B
U-100 Glarjin	Analog	60-90 dakika	8-12 saat belirgin pik yok	20-24 saat	C
U-300 Glarjin	Analog	6 saat	12-16 saat	36 saat	C
Deglutec İnsülin	Analog	30-90 dakika	Pik yok	42 saat	C
*NPH: Neutral Protamine Hagedorn					

Tablo 2.4. Bolus İnsülinler Ve Etki Süreleri (Saat) (71).

İnsülin Tipi	Etki Başlangıcı	Pik Etkisi	Etki Süresi
Regüler Kısa Etkili İnsülinler			
Regüler	0,3-1	2-4	5-8
Analog Hızlı Etkili İnsülinler			
Lispro	<0,15	0,5-1,5	3-5

Aspart	<0,15	1-3	3-5
Glulisin	0,15-0,5	0,5-1	4
Analog Çok Hızlı Etkili İnsülinler			
Çok Hızlı Etkili Aspart	<0,1	0,5-1	3-5

İnsülin tedavisine bağlı gelişebilecek komplikasyonlar arasında en yaygın ve en önemli olanı hipoglisemidir. Bu sebeple hastalar diyetlerindeki öğünün miktarına ve zamanına, egzersizin süresi ve yoğunluğuna göre insülin dozlarını ayarlayabilmeleri hususunda eğitilmiş ve bilgilendirilmiş olmalıdır. İnsülin tedavisine yeni başlanan hastalarda insülinin anabolizan etkisi sebebiyle bir miktar kilo artışı gözlemlenebilir. Seyrek de olsa enjeksiyon yapılan bölgelerde lipoatrofi, sürekli aynı bölgeye enjeksiyon yapılır ise de lipohipertrofi görülebileceği akılda tutulmalıdır (70).

2.2.4.4. Tip 2 Diyabette Tedavi Hedefleri

Tip 2 diyabetli olgularda hastanın mevcut ek hastalıkları ve klinik durumu göz önünde bulundurularak glisemik hedefler kişiye özel olarak belirlenmelidir (69). T2DM tedavisinde, ilk tanıdan itibaren HbA1c düzeyinin ilk 3-6 aylık süreçte % 6,5-7'nin altına düşürülmesi hedeflenmelidir (67). American Diabetes Association ve European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) tarafından gebe olmayan T2DM tanılı hastalar için yayımlanan rapora göre; HbA1c hedefi $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) şeklinde belirlenmiş olup American Association of Clinical Endocrinologists-American College of Endocrinology (AACE/ACE) tarafından raporlanan bir başka çalışmada ise HbA1c için hedeflenen düzey $\leq 6,5\%$

(48 mmol/mol) olarak belirtilmiştir. İki kılavuzda da dikkat çekici ortak husus HbA1c düzeyinin düşük tutulması ile sağlanacak yarara ek olarak, özellikle KVH riski artmış olan bireylerde mortalite ve hipoglisemi risklerinin düşük olmasıdır. Bu nedenle T2DM tanılı bireylerde hedefler hastanın özelliklerine ve klinik durumu birlikte değerlendirilerek kişiye özel belirlenmelidir. HbA1c, optimal hedef aralığa ulaşılan kadar 3 aylık periyotlarla, belirlenen hedef değere ulaşıldıktan sonra ise 6 aylık periyotlarla kontrolü yapılmalıdır. APG düzeyinin açısından glisemik kontrollerde temel hedef, PG (öğün öncesi) ve APG 80 ile 130 mg/dL aralığında tutulması olmalıdır. Öğün öncesi ve açlıkta ölçülen PG ve hedeflenen aralıkta değilse veya hedeflere ulaşılmış olsa bile HbA1c düzeyi $>7\%$ (53 mmol/mol) olarak ölçüldüğünde PG (tokluk) kontrolü yapılmalıdır. Toklukta ölçülen PG değeri 160 mg/dL'den küçük olacak şekilde hedeflenmelidir (69, 72, 73).

2.2.5. Tip 2 Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet, akut ve kronik komplikasyonları olan, multidisipliner takip gerektiren gereken kronik bir hastalıktır (74). Diyabetes Mellitus (DM) uzun dönemde erken ölüm ve morbidite riskini, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları sonucu arttıran metabolik bir hastalıktır ve bu sebeptir ki bakım, takip ve tedavi maliyeti oldukça yüksektir. DM insidansı her geçen gün artarken ve toplumdan topluma da farklılık göstermekte ve hastalığa sekonder gelişen istenmeyen etkiler bireyi olumsuz etkilemektedir. Diyabetin komplikasyonlarını akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki başlık altında irdelemek mümkündür (75).

2.2.5.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Hipoglisemi

Plazma kan şekeri düzeyinin diyabetli bireylerde 70 mg/dL'nin altında, diyabeti olmayan sağlıklı kişilerde 50 mg/dL'nin altında olması ve ilave semptom varlığı hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır. Hipoglisemiye neden olan faktörler; yetersiz beslenme, insülin dozunun fazla veya yanlış uygulanması, oral antidiyabetik ilaç dozunun fazla alınması, kişinin aşırı egzersiz yapması gibi durumlar sayılabilir. Hipogliseminin belirtileri arasında titreme, soğuk terleme, kaygı, bulantı, düzensiz ve normalden hızlı kalp atımı, açlık hissi, baş dönmesi, baş ağrısı, konuşma güçlüğü, halsizlik, konfüzyon olarak sıralanabilir (75).

Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA) erken teşhis ve tedavi gerektiren tip 1 DM ve T2DM'nin müdahale edilseler dahi yaşamı tehdit eden akut komplikasyonlarından biridir (76). DKA tablosu sıklıkla tip 1 DM ile birliktelik gösterir. Katabolik strese oluşumuna yol açacak ciddiyette enfeksiyon, travma, kardiyovasküler hastalıklar ya da farklı birçok acil durumda da diyabetik ketoasidoz tablosu DM tanılı hastalarda gelişebilir. DKA semptomları incelendiğinde; aynı gün ya da birkaç gündür süren sık idrara çıkma ve çok su içme ya da susama hissine ilaveten halsizlik, karın ağrısı bulantı ve kusma öncelikle gelişirken tablo, koma haline kadar da ilerleyebilir (76).

Diyabetik ketozda laboratuvar değerleri; kan glukozu >300 mg/dL (gebelik durumunda >250 mg/dL), serum keton düzeyi ≥ 3 mmol/L, idrar ketonu $\geq 1+$

şeklindedir (76). Metabolik asidoz tablosu gelişmesi durumunda laboratuvar bulgularında ketoza ilaveten kan gazı değerlendirmesinde $\text{pH} \leq 7.30$, serum osmolalitesi $< 320 \text{ mOsm/L}$ ve anyon açığı ise çoğunlukla > 12 , serum bikarbonat (HCO_3^-) düzeyi $\leq 15 \text{ mEq/L}$, idrarda keton $\geq 2+$ olarak beklenir (76, 77).

Eşlik eden bir enfeksiyon odağı var ise lökosit sayısında artış beklenebileceği gibi dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz görülebilir ($10.000\text{-}15.000/\text{mm}^3$) (76). Serum glukoz ve osmolaritesinin normal sınırlara getirilmesi, doku ve dolaşım perfüzyonunun düzenlenmesi, elektrolitlerin optimal aralığa getirilmesi, hiperglisemi ve eşlik eden olası komplikasyonları önlemek tedavide temel amaç olmalıdır (75, 78).

Hiperosmolar Non Ketotik Koma

Hiperosmolar hiperglisemik sendrom (HHS) olarak adlandırılan tablo, diyabetes mellitusun akut komplikasyonlarından biri olup en sık tip 2 diyabette görülür. Won Frerichs ve Dreschfeld, bozukluğu ilk olarak 1880 tanımladılar. Diyabetik ketoasidozda görülen klasik Kussmaul solunumu veya idrarda aseton olmaksızın derin hiperglisemi ve glikozüri kliniğe hakimdir. HHS, tip 2 diyabetin ciddi ve potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyonudur. HHS' deki ölüm oranı, diyabetik ketoasidozda görülen ölüm oranından yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğunu ve %20 kadar hastada gözlenebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. HHS' de klinik sonuç ve prognozu belirleyen faktörler arasında; yaş, dehidratasyon derecesi ve diğer komorbiditelerin varlığı veya yokluğu sayılabilir (79).

Plazma ya da idrarda keton görülmemesi DKA'dan ayırımında yardımcı olabilir. Plazma glukoz düzeyleri $> 600 \text{ mg/dL}$ ve plazma osmolaritesi $> 320 \text{ mOsm/kg}$ şeklinde çok yüksek ölçülür. Tedavide ana hedef, parenteral yoldan

hidrasyon sağlanarak intravasküler volümün normale dönmesi hedeflenmelidir (75).

Laktik Asidoz

Laktik asidoz T2DM nin sık ve nadir görülen bir komplikasyonudur. Hücreler, enerji için glukozu kullandıklarında, laktik asit üretirler. Eğer, fazla miktarda laktik asit vücutta kalır ise denge bozulur ve kişide semptomatik olmaya başlar (80). Laktik asidoz, laktat döngüsü bozulduğunda (üretimin artması ve/veya klirensin azalması), kontrolsüz laktat birikimine ve ardından asidotik duruma yol açar. Laktat, karaciğer, bağırsak ve periferik dokularda glikoliz tarafından üretilen pirüvatın dönüştürülmesinden üretilir. Karaciğer ve böbrek, mitokondri tarafından oksidasyon veya glukoneogeneze giriş yoluyla sırasıyla laktat klirensinin %60'ını ve %30'unu oluşturur (81).

2.2.5.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar büyük (ana) damarlarda oluşan değişiklikler sonucunda meydana gelirler.

Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH), diyabetli hastalar için morbidite ve mortalite riskini en çok arttıran komplikasyonlardandır. KAH riskinin T2DM tanılı olgularda diğer bireylere göre 2 ila 4 kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar dikkat çekmiştir. Hastaların %60-75'i makrovasküler nedenle bildirilmektedir. KAH için

ise en büyük risk faktörü; diyabet tanısı almış kişilerde dislipidemi ve hipertansiyon gelişmiş olmasıdır (75). 45 yaş ve üstü erkek hastalar ve 50 yaş ve üstü kadın hastalar KAH açısından yüksek riskli gruplardır (75).

Serebrovasküler Olay

Serebrovasküler hastalıklar (SVO), kranial damarların ateroskleroz gelişmesi sonucunda kan akımının engellenmesiyle oluşmaktadır (38). Hiperglisemi mikrovasküler komplikasyonlar açısından majör risk faktörü olmasının yanında makrovasküler komplikasyonlar açısından da minör risk faktörlerindendir. Diyabetik hastaların neredeyse %75'inin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklardan kaybedildiğine dair çalışmalar dikkat çekmiştir (82).

Tansiyon arteriyelin yüksek seyretmesi, sigara kullanımı, obezite, hiperlipidemi, SVO açısından risk faktörleridir. Glisemik kontrolün sağlanması ve tansiyon arteriyel regülasyonunun sağlanması, erken teşhis, yaşam tarzı değişiklikleri çerçevesinde egzersiz ve diyet tedavisine uymak diyabetin diğer komplikasyonlarında olduğu gibi serebrovasküler hastalık riskini de büyük ölçüde azaltmaktadır (38).

Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH), alt ekstremitelerde ateroskleroz kaynaklı hasarın neden olduğu, yetişkin çağda klinik semptomlara yol açan, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. 40 ile 80 yaşları arasındaki popülasyonda PAH prevalansı %2 ile %18 arasında değişmektedir. Diyabetli olgularda %10-%42 arasında yüksek bir prevalansı olduğu bildirilmiştir. Periferik arter hastalığı için yine en önemli risk faktörleri arasında ileri yaş, sigara kullanımı ve diyabetes mellitus sayılabilir. Erkek cinsiyet, hiperlipidemi (HL), hipertansiyon (HT), KAH, geçirilmiş miyokard

infarktüsü (MI), kalp yetmezliği, SVO öyküsü ve yüksek plazma fibrinojen düzeyleri ise diğer risk faktörleri arasındadır (83) .

Alt ekstremiteye giden kan akımının tespit edilmesini sağlayan “Ayak Bileği-Kol İndeksi (Ankle- Brakiyal Index, ABI) ölçümü PAH tanısında kolay ve geleneksel bir yöntem olmasına karşın pratikte ultrasonografik ve anjiyografik görüntüleme yöntemleri de tanı da kullanılabilir. Tedavide multifaktöriyel olup kilo verme, sigara kullanılıyor ise bırakma, kişiye uygun egzersiz ve uygun diyet gibi yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak diyabet başta olmak üzere altta yatan hastalığın tedavisi önemlidir (84).

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Kontrolsüz diyabet başka bir deyişle hiperglisemiye kronik maruziyet mikrovasküler komplikasyonlara zemin hazırlar ve sonunda yaşam kalitesi ve yaşam beklentisi üzerinde büyük etkisi olan diyabetik nefropati, retinopati ve nöropatiye yol açar. Diyabetik nefropati ve retinopati, T2DM tanılı hastaların yaklaşık % 25'ini etkiler; diyabetik nöropati, diyabetik popülasyonun neredeyse %50'sinde görülürken, diyabetik erkeklerde erektil disfonksiyon prevalansı %35-90 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (85).

Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN), dünya çapında son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerindendir. Ayrıca diyabetik nefropati, kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir ve diyabetik hastalarda mortaliteyi arttırdığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. DN' nin patofizyolojisinde, metabolik ve hemodinamik değişiklikler, oksidatif stres ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu dahil olmak üzere birçok etken rol oynar (86). Glomerül üzerindeki etkileri nedeniyle,

anjyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjyotensin II reseptör blokörleri (ARB'ler), diyabetik nefropati tedavisinin çeşitli aşamalarında kullanılmıştır. ACE inhibitörleri, mikroalbüminüriye ve ardından klinik albüminüriye ilerlemeyi geciktirebilir. ARB'ler, mikroalbüminürisi olan hastalarda albüminüriyi azaltır ve advers böbrek olaylarını, özellikle klinik albüminüri ve hipertansiyonu olan hastalarda son dönem böbrek hastalığına ilerlemeyi azaltır. ACE inhibitörleri ve ARB'ler ile kombinasyon tedavisinin, mikroalbüminürinin klinik albüminüriye ilerlemesini yavaşlatabileceği yönünde çalışmalar da mevcuttur. Çalışmalar göstermiştir ki diyabetik nefropatinin önlenmesi veya tedavisinde ACE inhibitörleri ve ARB'ler iyi bir seçenek olarak dikkat çekmektedir (87). ACE inhibitörü başlanan hastaların hiperkalemi açısından yakından takip edilmesi gerektiği bilgisi de akılda tutulmalıdır (88).

Böbrek fonksiyonunun izlenmesi ve mikroalbüminüri taraması, nefropatili hastaların erken tanı ve tedavisine olanak sağlamaktadır. Sıkı glisemik kontrol ve uygun antihipertansif tedavi diyabetik nefropatinin ilerlemesini büyük ölçüde yavaşlatabilmektedir (89).

Diyabetik Retinopati

Diyabetik Retinopati (DRP) en sık görülen mikrovasküler diyabet komplikasyonlarından (90, 91). Diyabet 24-70 yaş arası bireylerde görme kaybının en önemli nedenlerinden olup diyabetik hastalarda körlük riski diyabetik olmayanlardan 25 kat daha fazladır ve tanıdan 15 yıl sonra %75 olguda diyabetik retinopati görüldüğüne dikkat çeken çalışmalar mevcuttur (92, 93). DRP patojenezi nöronal, inflamatuvar ve vasküler mekanizmaları bir arada bulunduran oldukça kompleks bir yapıdadır (94). Diyabetik retinopatideki vasküler değişikliklerin

meydana gelmesinde; biyokimyasal, hemodinamik ve immünolojik mekanizmalar başta olmak üzere çok sayıda faktör rol oynar. DRP patogenezi incelediğimizde hiperglisemi, glikoliz yolunda glikoz akışında artışa sebep olur ve bu da protein kinaz C'nin primer aktive edicisi olan dia ilgliserol n üretimini arttırır. Protein kinaz C'nin aktivasyonu ise VEGF yolu, oksidatif stres veya ileri glikasyon son ürünleri ile tetiklenebilir. Fazla uyarılması ise lökosit adezyonu, anjiyogenez ve vasküler permeabilite artmasında etkilidir. Protein kinaz C, okludin ve ZO1 fosforilasyonu yoluyla kan retina bariyeri disfonksiyonuna sebep olur (94, 95).

 nflamasyon, yapılan son araştırmalarda diyabetik retinopatinin ortaya çıkmasında ve var ise de ilerlemesinde önemli bir faktör olarak dikkat çekmiştir (94). Retinopati riski açısından periyodik değerlendirme değerli ve gereklidir. Tip 2 diyabetli hastalar, diyabet teşhisinden kısa bir süre sonra ilk kapsamlı göz muayenesinden geçmelidir. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastaları için sonraki muayeneler, diyabetik retinopati riski açısından yılda bir kez tekrarlanmalıdır (96).

Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati diyabetin çok yaygın rastlanan ağrı, duyu kaybı, uzuv amputasyonuna sebep olabilen yaşam kalitesini bozan komplikasyonlarından biridir (97). Diyabetik nöropati sinir ileti sisteminin somatik ve otonomik olmak üzere iki komponentini de etkileyen ve kompleks bir patofizyolojiye sahip bir komplikasyondur. Diyabetik nöropati diyabetlilerde genetik, travmatik, toksik, metabolik ya da enfeksiyonlar sebebiyle gelişebilecek periferik sinir bozukluğu olarak tanımlanmıştır.

Diyabetik nöropati tanısında standart elektromiyografi (EMG) ile elde edilen elektrofizyolojik bulgulardan faydalanılır (98). Sinir ileti testlerindeki anormallikler çoğu zaman komplikasyonun ilk somut belirtisidir. Hipergliseminin başlangıç dönemlerinde özellikle ilk birkaç ayda MNCV (motor sinir ileti hızı) ve SNCV (duyusal sinir ileti hızı)'nin azalması, gelişmiş olan ağrıya hassasiyetin artmasına ilaveten normal uyarılara dahi ağırlı cevap verilmesi gibi işlev bozuklukları görülmüştür. Klinik kötüleştikçe akson harabiyeti, sinir dejenerasyonu miyelinizasyon kusuru ve ağrıya hassasiyetin azaldığını belirten çalışmalar mevcuttur. Diyabetik periferik nöropati gelişmesinde rol oynayan metabolik yollar üzerinden hücrenin indirgenme kapasitesi değişir, reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminde artış olur. Oksidatif stresin artması nöral fonksiyonları bozarak periferik sinir sisteminde schwann hücreleri, glia hücrelerinin ve nöronların programlanmış hücre ölümü şeklinde tabir edilen apoptozisine sebebiyet verir. Bu yollar üzerinden etkiyen tedavi edici ajanlar arasında; TCA'lar (Trisiklik ve Tetrasiklik Ajanlar), SNRI'lar (SerotoninNorepinefrin Gerilim İnhibitörleri) ve kalsiyum kanal α_2 - δ ligandları sayılabilir. Eğer monoterapi yeterli olmazsa ilaç kombine tedaviler denenebilir. TCA ile TCA kombinasyonu ya da opioid ile gabapentin seçimi tercih edilen kombinasyon tedavileri arasındadır.

Teşhis edildikten sonra hastalığın ilerlemesini önlemek amacıyla sıkı glisemik regülasyon sağlanmalıdır. Diyabetik nöropatiye yol açan mekanizmalar anlaşılmış olmasına karşın bu komplikasyonun etkin tedavi yöntemi tam olarak bilinmemektedir. Tedaviye yönelik araştırmalar ve klinik incelemeler devam etmektedir. Bu araştırmalar sonucu keşfedilen ilaç moleküllerinin semptomatik rahatlama yerine şifa ile sonuçlanan tedavilere ışık tutması umut edilmektedir (99).

Diyabetik Ayak

Enfeksiyon, ülserasyon ve kangren gibi ayakla ilgili komplikasyonlar, diyabetik hastaların sık hastaneye yatış sebeplerindendir (100). Diyabetik nöropati, yürümenin ayağa yaptığı basınç ile ayak deformitesine neden olur. Diyabetli bir bireyde ayak ülseri geliştiğinde, ilgili ekstremitelere invaziv enfeksiyon için yüksek risk altındadır ve periferik arter tıkalı hastalık ile birleştiğinde hastada ciddi uzuv iskemisi gelişebileceği düşünülmelidir (101).

Nöropatik Artropati (Charcot eklemi) ise nispeten nadir görülen bir durumdur. Ağrı duyusunun kaybı ile beraber otonomik nöropati vardır. Duysal ataksi, tendon refleksi kaybı, nöropatik ayak ülseri ve artropati ile otonom semptomların kombinasyonu diyabetik psödotabes olarak da bilinir (100).

Diyabetik ayak bakımı için, birinci basamak hekimi tarafından yıllık (yüksek riskli hastalarda 3 aylık aralıklarla) değerlendirmeleri ve ayak ülseri olan diyabet hastaları için ise uzman hekimler tarafından multidisipliner bir yaklaşım önerilir (101). Diyabetik nöropati tedavisinde de diğer komplikasyonlarda olduğu gibi hiperglisemi kontrol altına alınmalıdır. HbA1c'nin 7'nin altında tutulması, hiperlipidemiden kaçınılması, sigara kullanılıyor ise bırakılması, alkolden kaçınılması, doğru ve efektif ayak bakımının yapılması nöropatinin ilerlemesini yavaşlatır. Vücut kitle indeksinin artmasıyla ilişkili olarak kan şekeri regülasyonu güçleşir. Bu sebeple kilo kontrolü de iyi yapılmalıdır (100). Diyabetik ayak gelişimine karşı alınacak önlemlerden bahsedecek olursak yürürken ayak plantar yüze olan basınç mekanik önlemler ile hafifletilebilir. İnvaziv ayak enfeksiyonu geliştiğinde ve fasya altındaki doku tutulduğunda, sistemik antibiyotik tedavisi, arter uzuv perfüzyonunun vasküler laboratuvar testleri ve enfekte dokunun cerrahi

debridmanı gibi daha komplike tedavi ve hastane yatışı gerektiren bakım önerilir. Tedavinin hedefleri ayağın iyileşmesini sağlamak, uzuv kaybını önlemektir (101).

2.3. Hemogram Parametreleri

Tam kan hücre sayımı hem yatan hastalarda ve poliklinik hastalarında en sık istenen ve maliyeti düşük, pratik laboratuvar testlerinden biridir (102). Hemogram parametreleri birim ve kısaltmalarla tablo 2.5. ile gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Hemogramda Sıklıkla Kullanılan Parametreler (103).

Hemogram Parametreleri	Kısaltma	Birim
Beyaz Kan Hücresi Sayımı	WBC	10^3 hücre / mL
Nötrofil Sayımı	NEU	% ve 10^3 hücre/mL
Lenfosit Sayımı	LYM	% ve 10^3 hücre/mL
Hemoglobin	HGB	g / dL
Hematokrit	HCT	% / hacim
Ortalama Eritrosit Hacmi	MCV	fL
Kırmızı Hücre Dağılım Aralığı	RDW	%
Trombosit Sayımı	PLT	10^3 hücre / mL
Ortalama Trombosit Hacmi	MPV	fL
Trombosit Dağılım Aralığı	PDW	fL
Beyaz Kan Hücresi Sayımı	WBC	10^3 hücre / mL

HGB (Hemoglobin)

Fotometrik olarak siyanmethemoglobin yöntemi ile ölçülür. Birimi genellikle g/dL olarak kullanılmaktadır (104, 105). DSÖ kriterlerine göre yetişkin çağdaki erkeklerde serum Hb (hemoglobin) düzeyi 13 g/dL' den düşük, gebe olmayan yetişkin çağdaki kadınlarda 12 g/dL' nin altında ve gebelik durumu olan kadınlarda ise 11 g/dL'den düşük olması anemi olarak adlandırılmaktadır (106, 107).

MCV (Ortalama eritrosit hacmi)

Ortalama eritrosit hacmi formülle değil empedans veya optik yöntemiyle kan sayım cihazı tarafından doğrudan ölçülür. Birimi femtolitredir (fL). MCV'nin normal aralığı 80-90 fL'dir. Normalden yüksek olması makrositoz (b12 eksikliği, folik asit eksikliği), düşük olması ise mikrositoz (demir eksikliği anemisi, talasemiler) ve normal aralıkta olması ise normositoz olarak olarak adlandırılır (105, 108).

Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği (RDW)

Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği (RDW), dolaşımdaki kırmızı hücrelerin boyutundaki çeşitliliğin (anizositoz) bir göstergesidir. Normal bir RDW, hücrelerin hemen hemen aynı boyutta olduğu anlamına gelirken, yüksek bir RDW, boyutlarının büyük ölçüde değiştiği anlamına gelir. RDW, laboratuvarlara göre değişebilse de %11 ile %16 referans aralığıyla bir varyasyon katsayısı olarak veya daha az sıklıkla, 39 ila 46 fL referans aralığıyla standart sapma olarak hesaplanabilir.

RDW'nin yüksek olması genellikle demir, B₁₂ vitamini ve folatın beslenme eksikliklerinde bulunur. Yüksek RDW değeri demir eksikliği anemisini, normal bir RDW ise talasemiye düşündürdüğünden, mikrositik aneminin nedenini ayırt etmede yardımcı olur. Demir eksikliğinde, RDW genellikle ortalama korpüsküler hacim düşmeden önce yükselir bu nedenle erken tanısal bir ipucu olabilir. Düşük bir RDW ise herhangi bir hematolojik bozuklukla ilişkilendirilmemiştir (109).

Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombositlerin büyüklüğünü ve kemik iliği yanıtını gösteren bir parametredir ve tam kan sayımı sırasında çalışılmaktadır. MPV (ortalama trombosit hacmi), femtolitre (fL) olarak birimlendirilir. MPV, kullanılan cihaza bağlı olarak laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilmekle birlikte normal değerler 7-11 fl arasında değişir (102, 110). MPV, trombosit sayısı ile birlikte yorumlanmalıdır; MPV ve trombosit sayısının çarpımına toplam trombosit kütlesi denir.

MPV, trombositopeninin ayırıcı tanısında kullanılabilir. Örneğin, immün trombositopenik purpura olduğu gibi periferik yıkımdan kaynaklanan trombositopenide yüksektir. Bunun nedeni, trombositler kayboldukça, trombopoietin üretiminin artması ve toplam trombosit kütlesini artırmak amacıyla sağlıklı megakaryositlerden yeni, daha büyük trombositlerin salınmasıdır.

Megakaryosit hipoplazisi nedeniyle trombositopenisi olan hastalarda ise MPV düşüktür, çünkü hatalı çalışan megakaryositler toplam trombosit kütlesini koruyamaz ve üretilen trombositler küçük kalır. Daha büyük trombositler dalakta daha kolay tutulduğunda MPV düşük veya normal olabileceğinden, splenomegali durumunda bu durum farkedilmeyebilir (102).

Kemik iliğini uyaran inflamatuvar hadiselerde platelet üretimi artar. Dolaşıma salınan genç trombositlerin hacmi daha büyüktür. Bu nedenle inflamasyonun akut evresinde MPV'nin arttığı, kronik süreçte inflamasyon bölgesindeki yıkıma bağlı MPV'nin düştüğü bildirilmiştir. Enfeksiyonlara ve inflamatuvar olaylara yanıt olarak periferik yıkımın arttığı durumlarda trombosit sayısında artış olurken, MPV'nin de yükseldiği belirtilmiştir (110).

Trombosit fonksiyon belirteci olan ortalama trombosit hacmi yüksekliği; miyokard enfarktüsü, inme ve geçici iskemik atak gibi kardiyovasküler hastalıklarda risk artışı ile ilişkilidir (111). MPV' nin ayrıca tip 2 diyabetli hastalarda, özellikle retinopati veya mikroalbuminüri gibi mikrovasküler komplikasyonları olanlarda, kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (102).

Trombositler [Plateletler (PLT)]

Trombositler normalde çevresel kanda 150.000-450.000/ mm³ bulunur (112). Trombosit değerleri yaşla fazla değişkenlik göstermeyip 150 bin/mm³ altındaki değerler trombositopeni, 400 bin/mm³ üstündeki değerler trombositoz olarak tanımlanır. Teknolojinin dolayısıyla cihazların gelişmesiyle trombositlerin yanında ortalama trombosit volümü (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve trombosit plateletkriti (PCT) gibi değerlerde kullanılmaya başlanmıştır (110). Periferik yayma (PY) incelemesi veya tam kan sayım cihazları ile trombositlerin boyutları değerlendirilebilir. PY'da trombositlerin boyutları ile anormal plateletlerin granüllerine ve nötrofil inklüzyonlarına da mutlaka dikkat edilmelidir. Genetik geçişi olan ve trombositopeni ile seyreden birçok durumda nötrofilik inklüzyonlar da mevcuttur. Örnek olarak; May-Hegglin anomalisi, Alport

sendromu, Sebastian sendromu, Fechtner sendromu, Epstein sendromu sayılabilir. Trombositoz varlığı ile ileri derecede büyük trombositler veya megakaryosit parçacıklarının varlığı myeloproliferatif hastalık ihtimalini akla getirir (113). Plateletler sadece koagulasyon olayında değil, inflamasyon, aterogenez, anjiyogenez ve tümörögenez gibi birçok önemli olayda rol almaktadır (110). Plateletler büyüdükçe içeriklerindeki granüller artar, kolajenle kümeleşmesi hız kazanır, tromboksan A2 düzeyi artar, glikoprotein 1b ve 2b/3a reseptörlerinin ekspresyonu artar. Böylece kalp ve damar hastalığı riski de artar (114, 115). Bir inflamasyon belirteci olarak aterosklerozun ve kardiyak hadiselerin artışına, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranındaki (PLR) yüksekliklerin de, neden olduğu ileri sürülmektedir (116).

Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)

Trombosit dağılım genişliği (PDW) plazmada bulunan trombositlerin boyutlarındaki değişkenliğini ifade eder (117). PDW düzeyinin normal aralığı 9,0-14,0 fL olarak kabul edilmiştir. Optik sisteme göre PDW hesaplaması yapıldığında ise normal değerleri % 10 ile % 17.9 arasındadır (118). T2DM gibi inflamatuvar durumlarda rutin kan sayımı testlerinden türetilen yeni inflamatuvar belirteçlerinden biri PDW'dir. Günümüzde; tip 2 diyabetlilerde PDW'nin sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (117). Çeşitli çalışmalarda trombosit sayı ve boyut artışının, trombosit dağılım genişliğini etkilediği ve bu durumda vasküler komplikasyon patogeneze yardımcı olduğu ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalarda T2DM hastalarındaki kardiyovasküler komplikasyonların HbA1c, MPV ve PDW düzeylerindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (111). Trombosit sayısı hem anabolik hem de katabolik durumlarda yükselebilir. Enfeksiyon gibi metabolizmanın arttığı durumlarda arttığını gösteren

çok sayıda çalışma mevcuttur. PDW ve MPV arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Bu sebeple MPV arttıkça PDW de artış gösterir (118).

Trombosit dağılım genişliği platelet aktivasyonu ile artar. MPV' ye göre platelet aktivasyonunu göstermede daha spesifik olduğu belirtilmektedir. PDW ile hem enzimatik hem de metabolik olarak platelet aktivasyonu gösterilebilmektedir (118, 119).

Lökositler

Akyuvarlar olarak da adlandırılan lökositler görevlerini dolaşım sistemi içinde yapmalarına karşın fonksiyonlarını damar dışında gevşek bağ dokusunda yaparlar. Temelde granülositler (eozinofil, bazofil, nötrofil) ve agranülositler (lenfosit, monosit) olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Normal aralığın dışında lökositlerin artışına lökositoz, azalmasına ise lökopeni denir. Plazmada bulunan lökositlerin normal değer aralığı 4.000-10.000/mm³' dür (118).

Nötrofiller (NEU)

Nötrofiller hem kemik iliğinde hem de periferik kanda en fazla bulunan ve doğuştan var olan bağışıklık hücreleri olarak kabul edilirler (120). Kandaki lökositlerin yaklaşık %60'ı nötrofil hücreleri oluşturmaktadır (121). Kökenleri, lenfoid ile hazırlanmış multipotent progenitörlere (LMPP'ler) yol açan hematopoetik kök hücrelerdir. Nötrofiller, LMPP'lerden gelişen granülosit-monosit miyeloid progenitörünün (GMP) bir alt tipi olan erken dönem nötrofil progenitöründen (proNeu1) türetilir. Klasik olarak, nükleer morfolojiye dayalı olarak belirlendiği üzere, nötrofiller şu sıra ile olgunlaşır: GMP'ler, miyeloblastlar, promyelositler, miyelositler, metamiyelositler, bantlı nötrofiller ve parçalı nötrofiller. Son çalışmalara göre, tek hücreli analizlere dayalı olarak haritalanan

nötrofil gelişim yolu proNeu1, ara nesil (proNeu2), prenötrofil (preNeu), olgunlaşmamış nötrofiller ve son olarak olgun nötrofillerdir. Nötrofiller, bulaşıcı hastalıklar, metabolik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve yaşlanma ile ilişkili hastalıklar dahil olmak üzere farklı hastalıklarda çeşitli roller oynar (120).

Lenfositler (Lym)

Agronülositer serinin en yaygın hücrelerinden olan lenfositler, lökositlerinin yaklaşık % 30'unu oluştururlar (122). Lenfositler, doğal immün sistemin en önemli hücrelerinden biri olan doğal öldürücü hücreler (Natural Killer) ile T (timusa bağlı lenfositler) ve B lenfosit olarak adlandırılan başlıca iki tip hücre grubundan oluşmaktadır (118). Lenfositler bağışıklık sistemin önemli hücrelerinden olup, kemik iliğindeki kök hücrelerden (stem cell) gelişirler. Birincil lenfoid organlar olan timus veya kemik iliğinde olgunlaştıktan sonra kan yoluyla sekonder lenfoid doku ve organlara giderek spesifik bölgelerine yerleşirler. Yetişkin çağıdaki bir insanda yaklaşık olarak 1 milyon lenfosit bulunur (122).

Hemogramdan Türetilen Parametreler;

Nötrofil -Lenfosit (NLR), Monosit-Lenfosit (MLR), Platelet-Lenfosit (PLR)

Oranları

Nötrofil, lenfosit, platelet, monosit gibi kan hücreleri inflamatuvar proseslerde yaygın rolü vardır. Son yıllarda bu hemogramdan türetilen nötrofil -lenfosit (NLR), monosit-lenfosit (MLR), platelet-lenfosit (PLR) oranlarının inflamasyonun başlıca belirteçlerinden olduğu kabul edilmektedir (123-125). NLR, PLR, MLR gibi hemogramdan türetilen değerlendirmeler ek maliyet gerektirmez. Rutin hemogram değerlerinden hesaplanır ve oldukça pratik bilgi sağlar (126). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, NLR, KAH tanısı olan erişkin hastalarda, sistemik

inflamasyonun biyobelirteçlerinden biri olarak bildirilmiştir. NLR, TLR; çeşitli kanserler, kardiyovasküler hastalıklar ve inflamatuvar hastalıklarda belirteç olarak araştırılan, inflamasyonu değerlendirmek için kullanılabilen, basit ve ucuz yöntemlerdir (127, 128). NLR oranı sistemik enflamasyonun başlıca belirteçlerinden kabul edilir (124). NLR, hemogram parametrelerinden nötrofil ve lenfosit mutlak sayısının birbirine oranı hesaplanan pratik, kolay ve düşük maliyetli bir testtir (129). Astım, romatoid artrit ve metabolik sendromun komponentleri arasında sayılan diyabet, hipertansiyon gibi hastalıklardaki inflamasyonu değerlendirmede ayrıca kolorektal kanser, meme, akciğer, over ve prostat kanserinde gibi malignitelerin prognoz tayininde de kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır (110). Çalışmalar, enfeksiyonla ilişkili durumlarda NLR'nin önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde travma ve gastrointestinal sistem kanaması gibi stres faktörleri de NLR' de artışa neden olabilir. Bu nedenle enfeksiyon, malignite, alkol kullanımı, sigara içme, gastrointestinal kanama, renal/metabolik durumlar, ensefalopati, cerrahi prosedürler ve NLR değerlerini etkileyebileceği akılda tutulmalıdır (130). Yüksek düzeyde nötrofil infiltrasyonu ve sistemik dolaşım, sistemik arjinaz aktivitesinin artmasıyla sonuçlanır, bu da sistemik arjinin azalmasına neden olur. Arjinin, nitrik oksit (NO) üretimi için tek substrattır. Arjinin tükenmesi nedeniyle bozulmuş NO üretimi ile eş zamanlı olarak, lenfositler çevresel strese yenik düşer ve sitokin kaynaklı apoptoza kaybolur (126). Bağışıklık sisteminin bu sistemik düzensizliği, özellikle obezite ve obezite ile ilişkili hastalıklar gibi inflamatuvar komorbidite durumlarının varlığında, sepsis gibi zararlı ve sıklıkla yaşamı tehdit eden olaylar olarak ortaya çıkabilir. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketini (NHANES) analiz edildiği bir çalışmada Hispanik olmayan siyah ve Hispanik deneklerin

ortalama NLR değerlerinin önemli ölçüde düşük olduğu bildirildi. Diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditeleri olan denekler, komorbiditeleri olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek NLR'ye sahipti olduğu da belirtildi. Aynı çalışma, diyabetli siyah/Afrikalı Amerikalı popölasyonun, diyabetik olmayan meslektaşlarına kıyasla önemli ölçüde daha yüksek NLR'ye sahip olduğuna da dikkat çekildi (131).

PLR ve MLR oranı da NLR gibi sistemik enflamasyonun başlıca belirteçlerinden kabul edilir. Hemogram parametrelerinden trombosit ve lenfositlerin mutlak oranı ile hesaplanan maliyeti düşük ,kolay bir testtir (124, 129). İnflamatuvar olaylarda trombosit sayısı artıp lenfosit sayısı azalmakta ve trombosit lenfosit oranında (PLR) artış görölmektedir. PLR birçok kronik inflamatuvar ve malign hastalıklarda prognostik faktör olarak çalışılmıştır (129).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışma öncesi Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BAİBÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 08/03/2022 tarih ve 2022/53 sayılı etik onay alındı. Tip 2 diyabet tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Vitamin D düzeylerine göre vitamin D seviyesi düşük ve normal olarak 2 gruba ayrıldı.

18 yaş altı hastalar, tip 1 diyabeti olanlar, aktif enfeksiyon ya da inflamatuvar hastalığı bulunanlar, son bir ay içinde travma veya cerrahi girişim geçirenler, son 6 ayda D vitamini replasmanı alan hastalar, kanser tanılı hastalar dahil edilmedi.

Hastaların genel karakteristik özellikleri (yaş, cinsiyet), diyabet tanısından sonra geçen süre ve fizik muayene bulguları (boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi) kaydedildi. Beden Kitle İndeksi (BKİ) değerleri kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölümüyle hesaplandı.

Hastaların dosyalarından ve kurumumuz veri tabanından her katılımcının laboratuvar testleri (HbA1c, tam kan sayımı [wbc, neu, lym, mono, Hb, hct, plt], üre, kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı [GFR], ürik asit, sodyum, potasyum, albümin, AST, ALT, LDL, HDL, TG, total kolesterol) elde edilerek kaydedildi. NLR basitçe nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölümüyle elde edildi. Benzer şekilde PLR ve MLR sırasıyla platelet sayısının ve monosit sayısının lenfosit sayısına bölünmeleriyle hesaplandı.

Hastalar vitamin D düzeylerine göre düşük vitamin D seviyesi olanlar (< 20ng/mL) ve normal D vitamini seviyesi olanlar ($\geq$ 20ng/mL) şeklinde iki gruba

ayrıldı. Grupların karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı.

Hastalar HbA1c düzeylerine göre Tip 2 diyabet açısından iyi ve kötü kontrollü olarak iki gruba ayrıldı ($HbA1c \leq 7$ olanlar iyi kontrollü DM ve $HbA1c > 7$ kötü kontrollü DM olanlar).

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS istatistik yazılımı (SPSS 16.0, IBM Co., Chicago, IL, ABD) ile analiz edildi. Gruplar arasında verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testine göre bakıldı. Tüm değişkenler normal dağılıma uyum göstermediğinden ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi ve gruplar arasındaki karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenliklerin gruplar arası kıyaslanmasında Ki-kare testi kullanıldı ve bu parametreler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Değişkenlerin birbiriyle korelasyonunu değerlendirmek için Pearson korelasyon analiz testi kullanıldı. Çalışma parametrelerinin vitamin D eksikliğini ve diyabet regülasyonunu göstermedeki duyarlılık ve özgüllükleri ROC analiz testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değeri belirlendi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 170 vitamin D eksikliği olan ve 70 vitamin D düzeyi normal olan; toplamda 240 Tip 2 diyabet hastası dâhil edildi. Vitamin D eksikliği olan diyabetik hastaların ortalama yaşı 57 (24-85) yıl iken vitamin D eksikliği olmayan grupta ortalama yaşı 59 (43-82) yıl idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.29$). Vitamin D eksikliği olan grupta 113 (%66,5) kadın, 57 (%33,5) erkek bulunurken D vitamini seviyesi normal olanlarda 38 (%55,1) kadın ve 31 (%44,9) erkek vardı. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.1$). Tablo 4.1. çalışma popülasyonunun yaş ve cinsiyet dağılımını göstermektedir.

Tablo 4.1. Çalışma Gruplarının Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı

		Düşük Vitamin D Grubu	Normal Vitamin D Grubu	P
		Ortanca (Min-Max)		
Yaş (yıl)		57 (24-85)	59 (43-82)	0.29
		X²		
Cinsiyet	Kadın (n,%)	113 (%66,5)	38 (%55,1)	0.1
	Erkek (n,%)	57 (%33,5)	31 (%44,9)	

Vitamin D eksikliği olan diyabetik hastaların bel çevresi ortalama değeri 106 (54-144) cm iken vitamin D eksikliği olmayan grupta bel çevresi ortalama değeri 106 (77-136) cm idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.96$). Vitamin D eksikliği olan grupta kalça çevresi ortalama değeri 112 (53-155) cm, D vitamini seviyesi normal olanlarda 112 (93-136) cm idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu

(p=0.90). Parametreler boy açısından incelendiğinde D vitamini eksikliği olan gruplarda boy 162 (135-183) cm iken D vitamini normal grupta boy 162 (149-185) cm idi. Yine gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı (p=0.21). Çalışma grupları kilo açısından karşılaştırıldığında D vitamini eksikliği olan grupta ortalama kilo 81 (38-150) kg iken D vitamini normal olan grupta 81 (55-131) kg idi. Gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (p=0.23). Beden Kitle İndeksi açısından incelenen gruplar arasında D vitamini eksikliği olan grupta ortalama değer 30,8 (20,8-32,6) kg/m², D vitamini normal olan grupta ortalama BKİ değeri 30,8 (20,7-51) kg/m² idi. BKİ açısından da anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.70). Tablo 4.2 de çalışma gruplarının bel çevresi, kalça çevresi, boy, kilo, BKİ gibi antropometrik ölçümler açısından karşılaştırılmaları sunulmuştur.

Tablo 4.2. Çalışma Gruplarının Bel Çevresi, Kalça Çevresi, Boy, Kilo, BKİ Açısından Karşılaştırılması

	Düşük Vitamin D Grubu	Normal Vitamin D Grubu	P
	Ortanca (Min-Max)		
Bel Çevresi (cm)	106 (54-144)	106 (77-136)	0.96
Kalça Çevresi (cm)	112 (53-155)	112 (93-136)	0.90
Boy (cm)	162 (135-183)	162 (149-185)	0.21
Kilo (kg)	81 (38-150)	81 (55-131)	0.23
BKİ (kg/m²)	30,8 (20,8-32,6)	30,8 (20,7-51)	0.70

Çalışmamızdaki gruplar biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildiğinde Vitamin D eksikliği olan T2DM hastalarında HbA1c ortalama

değeri 8,2 (5-18) iken Vitamin D değerleri normal olan grupta HbA1c ortalanca değeri 7,1 (4,7-10,8) idi. Gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0.005$). İki grup vitamin D açısından değerlendirildiğinde vitamin D değeri düşük olan T2DM hastalarında ortalanca değer 12,7 (2,2-19,7) ng/mL olarak saptanmış olup vitamin D değeri normal olan grupta ise ortalanca değer 28 (20-69,7) ng/mL idi. İki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.00$). Vitamin D eksikliği olan T2DM hastalarında CRP ortalanca değeri 3,4 (0,1-30,2) iken Vitamin D değerleri normal olan grupta CRP ortalanca değeri 3,5 (0,1-34,5) idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.34$). AKŞ açısından karşılaştırılan gruplarda ise vitamin D eksikliği olan T2DM hastalarında AKŞ ortalanca değeri 160 (70-373) mg/dL iken Vitamin D değerleri normal olan grupta AKŞ ortalanca değeri 160 (64-418) mg/dL idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.15$). Vitamin D eksikliği olan T2DM hastalarında ürik asit ortalanca değeri 5,6 (2,4-13,5) mg/dL iken Vitamin D değerleri normal olan grupta ürik asit ortalanca değeri 5,6 (3-12) mg/dL idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.64$). Aynı hasta grupları AST ve ALT açısından değerlendirildiğinde, vitamin D eksikliği olan T2DM hastalarında AST ortalanca değeri 19 (10-140) IU/L iken Vitamin D değerleri normal olan grupta AST ortalanca değeri 19 (9-89) IU/L idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.57$). Vitamin D eksikliği olan grupta ALT ortalanca değeri 22 (7-103) IU/L iken Vitamin D değerleri normal olan grupta ALT ortalanca değeri 22 (8-56) IU/L idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.87$). Vitamin D eksikliği olan grupta üre ortalanca değeri 37 (10-221) mg/dL olarak saptanmış olup D vitamini düzeyi normal olan grupta üre ortalanca değeri 37 (15-100) mg/dL olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.22$). Vitamin D eksikliği olan grupta kreatinin ortalanca değeri 0,89 (0,54-5,8) mg/dL iken vitamin D değerleri normal olan grupta kreatinin ortalanca değeri 0,96 (0,51-2)

mg/dL idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.21$). Vitamin D eksikliği olan grupta GFR ortalanca değeri 85 (7-124) ml/dk iken vitamin D değerleri normal olan grupta GFR ortalanca değeri 78,5 (33-112) ml/dk idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.21$). Tablo 4.3.' te çalışma gruplarının HbA1c, vitamin D ve biyokimyasal parametreler karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.3. Hba1c, Vitamin D Ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

	Düşük Vitamin D Grubu	Normal Vitamin D Grubu	P
	<i>Ortanca (Min-Max)</i>		
HbA1c %	8,2 (5-18)	7,1 (4,7-10,8)	0.005
Vitamin D (ng/mL)	12,7 (2,2-19,7)	28 (20-69,7)	<0.001
CRP	3,4 (0,1-30,2)	3,5 (0,1-34,5)	0.34
AKŞ (mg/dL)	160(70-373)	160 (64-418)	0.15
Ürik Asit (mg/dL)	5,6 (2,4-13,5)	5,6 (3-12)	0.64
AST (IU/L)	19 (10-140)	19 (9-89)	0.57
ALT (IU/L)	22 (7-103)	22 (8-56)	0.87
Üre (mg/dL)	37(10-221)	37(15-100)	0.22
Kreatinin (mg/dL)	0,89 (0,54-5,8)	0,96 (0,51-2)	0.21
GFR (ml/dk)	85 (7-124)	78,5 (33-112)	0.21

Serum lipid parametrelerine göre vitamin D eksikliği olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında vitamin D eksikliği olan grupta total kolesterol ortalanca değeri 191 (81-373) (mg/dL) iken vitamin D değeri normal olan grupta total kolesterol ortalanca değeri 191 (93-289) (mg/dL) olarak ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.46$). D vitamini eksik olan grupta TG ortalanca değeri 163 (46-484)

(mg/dL) iken D vitamini normal olan grupta TG ortalanca değeri 129 (31-442) (mg/dL) idi. İki grup arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0.006$). Her iki grup arasındaki HDL değerleri karşılaştırıldığında vitamin D eksikliği olan grupta HDL ortalanca değeri 48 (21-378) (mg/dL) iken vitamin D değeri normal olan grupta HDL ortalanca değeri 48 (32-485) (mg/dL) olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.99$). Yine vitamin D eksikliği olan grupta LDL ortalanca değeri 109 (42-345) (mg/dL) iken vitamin D değeri normal olan grupta LDL ortalanca değeri 109 (31-197) (mg/dL) olarak saptandı. Her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.32$). Tablo 4.4.'te serum lipid parametrelerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 4.4. Serum Lipid Değerlerinin Karşılaştırılması

	Düşük Vitamin D	Normal Vitamin D	P
	<i>Ortanca (Min-Max)</i>		
Total kolesterol (mg/dL)	191 (81-373)	191 (93-289)	0.99
TG (mg/dL)	163 (46-484)	129 (31-442)	0.006
HDL (mg/dL)	48 (21-378)	48 (32-485)	0.46
LDL (mg/dL)	109 (42-345)	109 (31-197)	0.32

Çalışmamızdaki gruplar hemogram parametreleri açısından değerlendirildiğinde vitamin D eksik olan grupta WBC ortalanca değeri 7,6 (3,8-16,5) K/uL iken D vitamini normal olan grupta ise WBC ortalanca değeri 7,4 (3,3-16,3) K/uL olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.39$). D vitamini eksik olan grupta HGB ortalanca değeri 13,3 (7,3-16,7) g/dL ve D vitamini normal olan grupta 13,9 (8,5-15,2) g/dL olarak ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı

fark mevcuttu ($p=0.006$). Çalışma popülasyonunda vitamin D eksikliği olan grupta HCT ortanca değeri % 39,5 (30-49) iken vitamin D değeri normal olan grupta ise HCT ortanca değeri % 41,4 (32-52) idi. Her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.15$). D vitamini eksik olan grupta PLT ortanca değeri 267 (53-533) K/uL iken D vitamini normal olan grupta ise PLT ortanca değeri 254 (20-438) K/uL idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.22$). D vitamini eksik olan grupta MONO ortanca değeri 0,6 (0,20-6,5) K/uL iken D vitamini normal olan grupta ise MONO ortanca değeri 0,62 (0,27-1,27) K/uL idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.57$). D vitamini eksik olan grupta LYM ortanca değeri 2,13 (0,52-7,5) K/uL iken D vitamini normal olan grupta ise LYM ortanca değeri 2,11 (0,87-3,79) K/uL idi. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.87$). Gruplar NEU açısından karşılaştırıldığında vitamin D eksik grupta NEU ortanca değeri 4,53 (2,15-11,8) K/uL iken vitamin D normal olan grupta NEU ortanca değeri 4,2 (1,2-12,32) K/uL idi. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.15$).

D vitamini eksik olan grupta NLR ortanca değeri 2,2 (0,74-7,4) ve D vitamini normal olan grupta ortanca değeri 2,02 (0,73-5,56) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0.025$).

D vitamini eksik olan grupta PLR ortanca değeri 121 (22,5-351) ve D vitamini normal olan grupta ortanca değeri 119,9 (18,1-370) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.46$).

D vitamini eksik olan grupta ise MLR ortanca değeri 0,29 (0,10-5,4) ve D vitamini normal olan grupta ortanca değeri 0,29 (0,11-1,03) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.60$). Tablo 4.5: Hemogram ve hemogramdan türetilen parametrelerin karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 4.5. Hemogram Ve Hemogramdan Türetilen Parametrelerin Karşılaştırılması

	Düşük Vitamin D Grubu	Normal Vitamin D Grubu	P
	Ortanca (Min-Max)		
WBC (K/uL)	7,6 (3,8-16,5)	7,4 (3,3- 16,3)	0.39
HGB (g/dL)	13,3 (7,3-16,7)	13,9 (8,5-15,2)	0.006
HTC (%)	39,5 (30-49)	41,4 (32-52)	0.15
PLT (K/uL)	267 (53-533)	254 (20-438)	0.22
MONO (K/uL)	0,6 (0,20-6,5)	0,62 (0,27-1,27)	0.57
LYM (K/uL)	2,13 (0,52-7,5)	2,11 (0,87-3,79)	0.087
NEU (K/uL)	4,53 (2,15-11,8)	4,2 (1,2-12,32)	0.15
NLR	2,2 (0,74-7,4)	2,02 (0,73-5,56)	0.025
PLR	121 (22,5-351)	119,9 (18,1-370)	0.46
MLR	0,29 (0,10-5,4)	0,29 (0,11-1,03)	0.60

Çalışma parametrelerinden NLR ve HbA1c anlamlı pozitif korelasyon gösteriyordu ($r= 0.30$, $p<0.001$). Bunun dışında AKŞ ile anlamlı pozitif ($r=0.14$, $p=0.03$) ve serum vitamin D düzeyi ile anlamlı negatif ($r=-0.10$, $p=0.01$) korelasyonu vardı. NLR ile vitamin D, HbA1c ve AKŞ arasındaki korelasyon Tablo 4.6. ile gösterilmektedir.

Tablo 4.6. NLR İle Vitamin D, HbA1c Ve AKŞ Arasındaki Korelasyon

	Vitamin D	HbA1c	AKŞ
NLR	$r=-0.10$ $p=0.01$	$r= 0.30$ $p<0.001$	$r=0.14$ $p= 0.03$

Çalışma kohortunda vitamin D düzeyi ve HbA1c arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0.20$, $p=0.02$). Ayrıca vitamin D ve serum TG değeri arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0.13$, $p=0.04$).

HbA1c ve AKŞ arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.53$, $p<0.001$).

Çalışma gruplarında AKŞ ve TG arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü ($r=0.22$, $p<0.001$). Tablo 4.7.' de Antropometrik ölçümler, HbA1c, AKŞ, NLR, vitamin D ve TG arasındaki korelasyon sunulmuştur.

Tablo 4.7. *Antropometrik ölçümler, HbA1c, AKŞ, NLR, Vitamin D ve TG Arasındaki Korelasyon*

	BÇ	KÇ	Kilo	BKI	HbA1c	AKŞ	NLR	Vit D	TG
BÇ	-	$r=0,77$ $p<0.001$	$r=0,68$ $p<0.001$	$r=0,27$ $p<0.001$	AD	AD	AD	AD	AD
KÇ	$r=0,77$ $p<0.001$	-	$r=0,58$ $p<0.001$	$r=0,16$ $p=0.01$	AD	AD	$r=0,14$ $p=0.03$	AD	AD
Kilo	$r=0,68$ $p<0.001$	$r=0,58$ $p<0.001$	-	$r=0,27$ $p<0.001$	AD	AD	AD	AD	AD

BKI	r=0,27 p<0.001	r=0,16 p=0.01	r=0,27 p<0.001	-	AD	AD	AD	AD	AD
HbA1c	AD	AD	AD	AD	-	r=0.53, p<0.001	r=0.30 p<0.001	r=-0.20, p=0.02	AD
AKŞ	AD	AD	AD	AD	r=0.53, p<0.001	-	r=0.14 p=0.03	AD	r=0.22 p<0.001
NLR	AD	AD	AD	AD	r=0.30 p<0.001	r=0.14 p=0.03	-	r=-0.10, p=0.01	AD
Vit D	AD	AD	AD	AD-	r=-0.20, p=0.02	AD	r=-0.10, p=0.01	-	r=-0.13 p=0.04
TG	AD	r=0.23, p<0.001	AD	AD	-	r=0.22 p<0.001	AD	r=-0.13, p=0.04	-

*AD: Anlamlı değil, BÇ: Bel çevresi, KÇ: Kalça çevresi, BKİ: Beden Kitle indeksi, HbA1c: HemogloblinA1c, AKŞ: Açlık kan şekeri, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, TG: Trigliserid

ROC analizi sonuçlarına göre vitamin D eksikliğini ön görmede HbA1c'nin ($> \%7,15$) duyarlılığı $\%69$ ve özgüllüğü $\%50$ olarak tespit edildi (AUC: 0.6, $p=0.006$, $\%95$ GA: 0,54-0,69). NLR' nin vitamin D eksikliğini ön görmede duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile $\%60$ ve $\%49$ olarak saptandı (AUC: 0.59, $p=0.03$, $\%95$ GA: 0,51-0,67). Figür 4.1. ile NLR ve HbA1c'nin D vitamini eksikliğini ön görmedeki duyarlılık ve özgüllüğü ROC eğrisi ile gösterilmektedir.

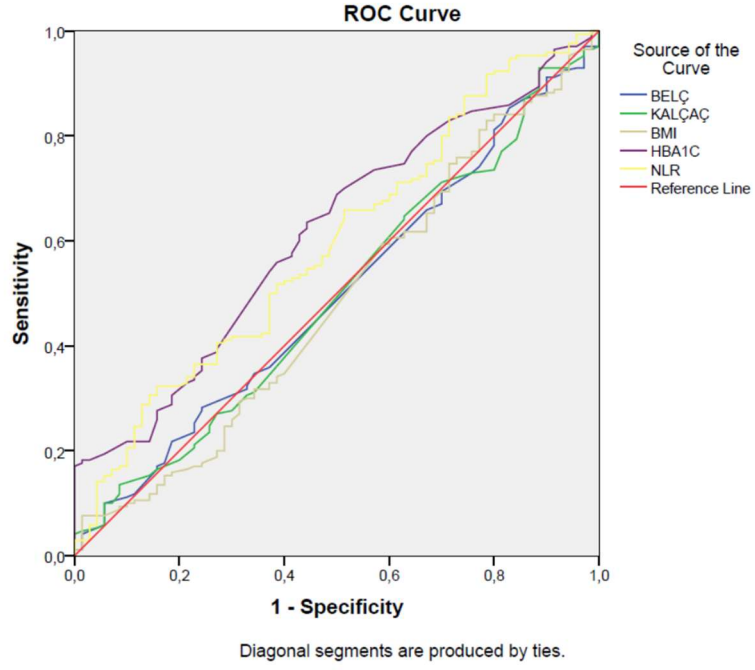
NLR'nin ($>\%1,84$) iyi diyabetik kontrolü ön görmedeki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla $\%72$ ve $\%45$ idi (AUC: 0.67, $p<0.001$, $\%95$ GA: 0,60-0,74). Figür 4.2. ile NLR'nin iyi diyabetik kontrolü ön görmedeki duyarlılık ve özgüllüğü ROC eğrisi ile gösterilmiştir.

Serum vitamin D'nin ($<17,9$ ng/mL) iyi diyabetik kontrolü ön görmedeki duyarlılığı $\%47$ iken özgüllüğü $\%71$ olarak saptandı (AUC: 0.55, $p=0.02$, $\%95$ GA:0,47-0,63). Figür 4.3. ile Serum vitamin D'nin iyi diyabetik kontrolü ön görmedeki duyarlılık ve özgüllüğü ROC eğrisi ile gösterilmiştir.

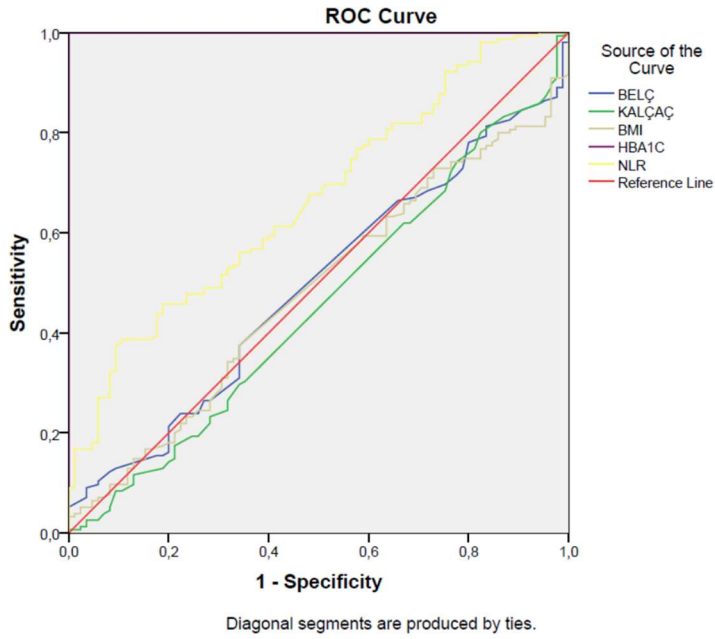
Figür 4.1. NLR Ve Hba1c'nin D Vitamini Eksikliğini Ön Görmedeki Duyarlılık

Ve Özgüllüğünü Gösteren ROC Eğrisi

AUC (Accuracy): 0.59 (%95 G.A.: 0,51-0,67, $p=0.03$)



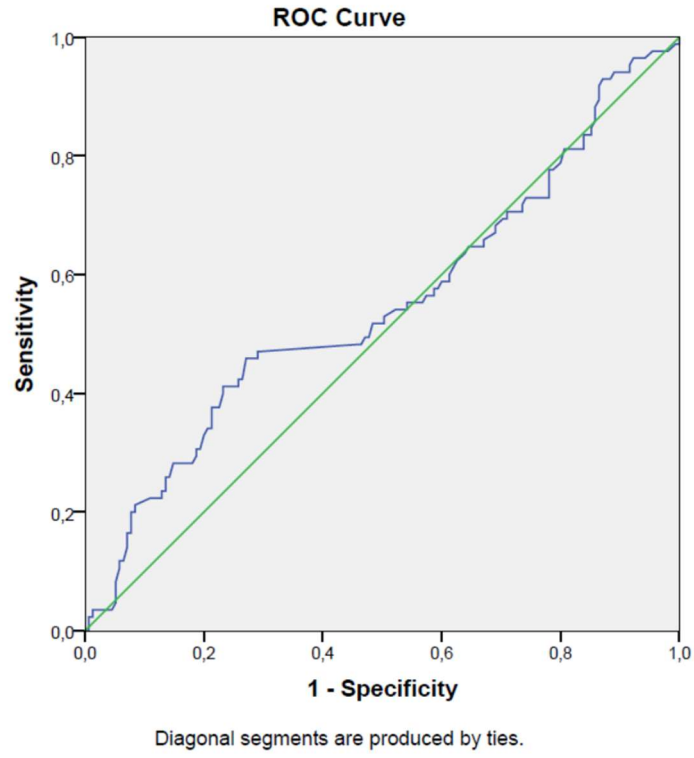
Figür 4.2. *NLR'nin İyi Diyabetik Kontrolü Ön Görmedeki Duyarlılık Ve Özgüllüğünü Gösteren ROC Eğrisi*
AUC(Accuracy): 0.67, (%95 GA: 0,60-0,74, $p < 0.001$).



Figür 4.3. Serum Vitamin D'nin İyi Diyabetik Kontrolü Ön Görmedeki Duyarlılık

Ve Özgüllüğü ROC Eğrisi

AUC(Accuracy): 0.55 (%95 GA:0,47-0,63, $p=0.02$)



5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızın en önemli sonuçları şu şekilde özetlenebilir: (a) kötü kontrollü diyabeti olan bireylerin, iyi kontrollü diyabeti olanlara göre vitamin D düzeyleri daha düşük olarak bulunmuştur, (b) elde ettiğimiz verilere göre T2DM tanılı bireylerden oluşan çalışma popülasyonumuzun oldukça büyük bir kısmının serum vitamin D düzeylerinin yetersiz veya eksik olduğu saptanmıştır, (c) D vitamini düşük olan grupta bulunan T2DM tanılı bireylerde HbA1c değeri, vitamin D değeri normal olan gruba kıyasla yüksektir, (d) serum lipidlerinden TG değeri vitamin D düzeyi düşük olan grupta vitamin D düzeyi normal olan gruba göre yüksek olarak bulunmuştur, (e) hemogram parametrelerinden Hb değeri vitamin D düzeyi düşük olan grupta daha düşük, tam kandan türetilen NLR ise D vitamini düşük olan grupta normal olan gruba kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın iki ana unsuru olan D vitamini eksikliği ve çağın pandemisi olarak anılan T2DM, sık görülen durumlardandır (132, 133). Diyabet, insidansı son yıllarda hızla artış gösteren ve ciddi komplikasyonlara sebep olan sağlık problemlerinin başında gelir (133). Diyabet gelişiminde birinci dereceden akrabalarda diyabet öyküsü, obezite, sedanter yaşam, emosyonel stres gibi genetik ve çevresel birçok faktörün rol oynadığı bilinmektedir (133, 134). Son yıllarda vitamin D ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmanın ışığında vitamin D'nin, insan vücudunda kemik metabolizması dışında pankreas beta hücreleri de dahil olmak üzere çok sayıda iskelet dışı hücrede D vitamini reseptörünün ekspresyonunu gibi birçok farklı işlevinin olduğu görülmüştür (133, 135). Ek olarak serum D vitamini düzeylerinin rikets, osteomalazi gibi hastalıkların etyopatogenezinde rol oynadığı uzun yıllardır bilinmekle birlikte, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, multipl skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, polikistik over, epilepsi ve

kanser gelişimi gibi hastalıkların ortaya çıkmasında da yardımcı bir faktör olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (136, 137). Yakın zamanda yapılan birbirinden farklı çalışmalar incelendiğinde ise diyabetojenik faktörler arasında sayılan düşük serum D vitamini düzeyi ile insülin direnci ve T2DM arasında bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz (138, 139). Serum vitamin D düzeyinin T2DM riskini değiştirmede önemli bir etkisi olduğu öne sürülmektedir ki bu etki, muhtemelen D vitamininin beta hücre fonksiyonu, insülin duyarlılığı ve sistemik inflamasyon üzerindeki etkisinin aracılık ettiği bir mekanizmadır. Bu görüş; halihazırda tip 2 diyabeti olan hastalarda D vitamini durumu ile tip 2 diyabet veya hiperglisemi riski arasındaki ilişkiyi bildiren literatür çalışmaları incelendiğinde ortak sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır (135). Chiu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, D vitamini yeterli olmayan bireylerde metabolik sendrom insidansını arttırdığı; serum vitamin D düzeyi ile insülin sensitivitesi ve beta hücre fonksiyonu arasında negatif yönde ilişki olduğuna ve D vitamini yetersizliğinin T2DM ve metabolik sendromda görülen insülin direnci için bir risk faktörü olduğuna dikkat çekilmiştir (140). 3600 kişiden oluşan bir popülasyonun izlendiği EPICNorfolk (European Prospective Investigation into Cancer) çalışmasında ele alınan prospektif on bir adet çalışmanın raporlanan meta analiz sonuçlarına göre, serum 25(OH)D3 ile T2DM insidansı arasında orantısal olarak negatif bir ilişki olduğu ve vitamin D takviyesinin T2DM riskinde azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir (141). Çalışma popülasyonumuzda genel olarak serum vitamin D düzeyinin yetersiz olduğu görüldü. Çalışmamızdaki T2DM tanılı hastalarda D vitamini eksik olan grubun ortalama değeri 12,7 ng/mL iken D vitamini normal olan grupta ortalama değer 28 ng/mL olarak bulunmuştur.

Serum vitamin D düzeyi metabolik sendrom ve dolayısıyla metabolik sendromun bir komponenti olan T2DM gelişimini etkileyebilir (142, 143). Afzal ve arkadaşlarının Danimarka’da daha önce yayımlanmış tüm prospektif çalışmaları da incelendiği çalışmalarında ise D vitamini yetersizliği olanlarda T2DM gelişim riskinin D vitamini normal gruba göre 1,5 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (144). Tip 2 diyabet ile beta hücre disfonksiyonu ve artmış insülin direnci ile sistemik inflamasyon arasında güçlü bir ilişki vardır. D vitamininin bu yolları etkilediğine dair literatür çalışmaları mevcuttur (135, 145). Biz de bu çalışmalar ışığında T2DM tanılı hastalarda vitamin D ve inflamatuvar parametrelerin ilişkisini inceledik. Çalışmamızın sonuçlarına göre D vitamini normal olan grup ile D vitamini eksik olan grup karşılaştırıldığında glisemik kontrol parametrelerinden HbA1c değerinde D vitamini normal olan grupta optimal hedef aralığına daha yakın sonuçlar elde edildi.

D vitamin düzeylerinin cinsiyetler açısından araştırıldığı çalışmalarda kadınlarda vitamin D eksikliğinin erkeklerden daha sık görüldüğü bildirilmektedir (146). Benzer şekilde Lips Tarafından yapılan bir çalışmada serum vitamin D düzeylerinin erkeklere kıyasla kadınlarda daha düşük bulunduğu belirtilmiştir (15). Bulgarlardan oluşan bir popülasyonda yapılan çalışmada ise T2DM tanılı kadınlarda D vitamini yetersizliği prevalansının yüksek olduğu rapor edilmiştir (147). Burnand ve arkadaşlarının İsviçre’deki yetişkin popülasyonda yaptıkları çalışmada ise vitamin D düzeyi açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (148). Öte yandan bizim çalışmamızda D vitamini eksik ve D vitamini düzeyi normal olan iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Yaş ve vitamin D düzeyi arasında ilişki olduğu literatürde bildirilmektedir. Bir çalışmada vitamin D ve yaş ilişkisi incelendiğinde yaşlı popülasyonda 30 yaş altı bireylere göre vitamin D üretimin azalmasına ek olarak ihtiyacın da arttığı belirtilmiştir (149). Baker ve arkadaşları tarafından 20-96 yaş aralığındaki kadınlarda yapılan bir araştırmada yaş ile birlikte ortalama serum D vitamini seviyesinin azaldığı rapor edilmiş ve yaşlı popülasyonda anormal derecede düşük vitamin D düzeyleri saptanmıştır (150). Bizim çalışmamızda her iki grup yaş açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Antropometrik ölçümler açısından Erkuş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada beden kitle indeksi (BKİ) D vitamini eksikliği olan grupta, normal D vitamini düzeyine sahip bireylere göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda ise farklı olarak bahsedilen gruplar arasında BKİ açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Literatürde 161 olgunun dahil edildiği bir çalışmada D hipovitaminozu ile obezite arasında anlamlı ilişki saptandığından bahsedilmiştir (151). Obez bireylerde yapılan bir başka çalışmada ise morbid obez bireylerin yine fazla kilolu bireylere kıyasla vitamin D düzeylerinin daha düşük olduğu görüşü savunulmuştur. Bu görüş; D vitamininin yağda eriyen bir vitamin olduğundan yağ dokuda tutularak biyoyararlanımının azalmasına dayandırılmıştır. Yağ dokusu miktarı fazla olan bireylerde vücutta yeterli miktarda bulunsa da serum vitamin D düzeyi düşük olarak ölçülmektedir (152). Öte yandan çalışmamızda antropometrik ölçümlerden boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi gibi değerler açısından D vitamini düşük ve normal olan gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Liu Enju ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada normal D vitamini düzeylerinin T2DM gelişim riskini azalttığına dikkat çekilmiştir (153). Diyabet

tanısı olmayan 84.000 kadının dahil edildiği Nurses Health Study çalışmasında yaş, BKİ ve diyet harici değişkenlere göre düzeltme sağlandığında, 20 yıllık süreçte DM oluşum riskinin 400 IU vitamin D takviyesi alanlarda, 800 IU alanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (152, 154). Başka bir çalışmada ise; diyabet tanılı, vitamin D eksikliği olan hastaların vitamin D düzeyleri normal olan gruba kıyasla HbA1c düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlardır (155). D vitamini eksikliği olan T2DM hastalarında Yıldırım ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da D vitamini takviyesinin AKŞ, TKŞ, HbA1c gibi glisemik parametrelerde iyileşmeye yol açtığına dikkat çekilmiştir (133). Çalışmamızda ise vitamin D eksikliği olan grupta HbA1c ortanca değeri diğer gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu bağlamda D vitamini ile HbA1c arasında ters orantılı bir ilişki çalışmamızda saptanmıştır.

Elektrolit bozuklukları diyabet tanılı olgularda sık görülür ve artmış morbidite ve mortalite riski ile de yakından ilişkilidir (156). T2DM direkt veya indirekt olarak elektrolit dengesini etkileyebilir. Diyabet tanılı hastalarda komplike medikal tedavi, insülin yetersizliği, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk ve gastrointestinal sistemin emilim fonksiyonunda azalma gibi faktörler elektrolit bozukluklarının nedenleri arasındadır (157). Diyabetli bireylerde hiponatremi, hipernatremi, hipokalemi, hiperkalemi ve hipomagnezemi en sık görülen elektrolit bozukluklarıdır (158-161). Bu elektrolit bozuklukları daha çok, kötü kontrollü diyabeti olanlar ve yine diyabetin komplikasyonları arasında yer alan böbrek fonksiyon testleri bozuk hastalarda karşımıza çıkar (156). D vitamini eksikliğin kronik böbrek hastalığı ile ilişkili genel morbidite ve mortalitede etkili olabileceğini ileri süren epidemiyolojik veriler artmaktadır (162). Kronik böbrek hastalığının D vitamini yetersizliği veya eksikliği insidansı ile ilişkili olabileceğini savunan çok

sayıda çalışma mevcuttur (163). González ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 25-hidroksivitamin D değerlerinin, kronik böbrek hastalığı tanısı mevcut hastaların çoğunda eksik veya düşük olduğunu belirtmişlerdir (164). Ancak bizim çalışma popülasyonumuzda böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin, GFR'yi içerecek şekilde) ile D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Serum ürik asit yüksekliği, hiperglisemi ve metabolik sendroma zemin hazırlayan faktörler arasında sayıla gelmektedir. Bu durumun mekanizması ise şu şekilde özetlenmektedir: İskelet kasının glukoz alımı, insülin aracılı endotelden nitrik oksit (NO) salınımını takiben gelişen vazodilatasyon ile kan akımı artar ve bu da hücre içine glukoz girişini artırmaktadır. Serum ürik asit düzeyi yüksekliğinin, endotel disfonksiyonuna neden olduğu ve NO düzeyini azalttığı için metabolik sendroma yatkınlık oluşturmaktadır (165). T2DM tanılı hastalarda D vitamini düzeyi ve serum ürik asit değerinin incelendiği bir çalışmada ise D hipovitaminozu olan grupta D vitamini normal olan gruba göre ürik asit düzeyinin yüksek olduğu belirtilmiştir (166). Ancak bizim çalışmamızda serum ürik asit düzeyi ile T2DM tanılı hastaların vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

T2DM hastalarında D vitamini ve karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişki incelendiğinde sınırlı sayıda literatür mevcuttur. Skaaby ve arkadaşlarının 10 yıllık bir süreçte 2649 kişiyi inceleyerek yaptıkları çalışmada karaciğer fonksiyon testlerinden AST, ALT ve GGT düzey yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşük vitamin D düzeyi ile ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir (167). 381 kişinin incelendiği bir başka çalışmada ise vitamin D düzeyleri ile AST ve ALT parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (168). Bizim çalışma popülasyonumuzda da vitamin D düzeyi normal olan ve vitamin

düzeyi yetersiz olan iki grup arasında AST ve ALT düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

D vitamini, birçok farklı etkisine ilaveten dislipidemi (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL ile karakterize durum) dolayısıyla serum lipid profili ile de ilişkilendirilmiş yağda çözünen esansiyel bir vitamindir (169). Keza T2DM de dislipideminin ana etkenlerinden biridir (170). Tip 2 diyabetli kişilerde en yaygın serum lipid anormalliği hipertrigliseridemi, düşük HDL ve LDL'nin nispeten normal-yüksek plazma konsantrasyonlarıdır (171). Literatürde hem vitamin D hem de T2DM ve serum lipid parametrelerinin incelendiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Jorde ve arkadaşları D vitamini takviyesinin serum HDL, LDL ve total kolesterol değerleri ile negatif, serum TG değeri ile pozitif ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (172). Çin'de 1475 katılımcı ile gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise D vitamini eksikliği olan erkek bireylerde TG değerinin D vitamini normal olan erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yüksek TG, düşük HDL düzeylerinin vitamin D eksikliği olan erkeklerde yine D vitamini normal olan erkeklere göre daha yüksek bulunduğu ve kadınlarda bu parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark görülmediği belirtilmiştir (169). Goldberg ve arkadaşları kontrolsüz T2DM'nin bir sonucu olarak hiperglisemi ile birlikte TG ve dolayısıyla da total kolesterol değerlerinde yükselme olabileceğini belirtmişlerdir (173). Yine Özsan ve arkadaşları serum glukoz düzeyleri ile trigliserid ve total kolesterol arasında pozitif anlamlı korelasyon olduğunu saptamışlardır (156). Bununla birlikte iyi glisemik kontrolün, tip 2 diyabetli bireylerde lipid profillerinin iyileştirilmesine pozitif katkısı mevcuttur (174). Yine Yıldırım ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliğinin düzeltilmesinin serum lipid parametreleri (özellikle TG) gibi kardiyovasküler risk faktörlerinde de iyileşmeyi

sağladığından da bahsedilmektedir (133). Postmenopozal dönemdeki 99 kadın katılımcı ile yapılan bir başka çalışmada düşük 25-hidroksivitamin D seviyelerinin dislipidemi açısından olumsuz sonuçlara yol açtığı savunulmuş, total kolesterol, HDL, LDL ve vitamin D takviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmamış ancak vitamin D takviyesi alan grupta serum TG seviyelerindeki düşüş dikkat çekmiştir (175). Çalışmamızda serum lipid parametrelerinden TG ortanca değeri literatüre benzer şekilde D vitamini eksik olan grupta daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda vitamin D ve serum TG değeri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Ayrıca AKŞ ve TG arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu da tespit edilmiştir.

Son yıllarda araştırmalar, inflamasyon ile ilişkilendirilmiş birçok durumun tanı ve prognoz tayininde kullanılan bazı yeni ve pratik oranlar üzerine yoğunlaşmıştır. Hemogram parametrelerinden WBC ve NLR, PLR, MLR gibi hemogramdan türetilen parametreler ve serum CRP (C-Reaktif Protein) değeri gibi periferik kandan üretilen inflamasyon belirteçleri sistemik inflamatuvar hastalıkların prognozu açısından araştırmacılar tarafından dikkat çekmekte olup yeni literatür çalışmaları bu yöndedir (176). Literatürdeki birçok çalışmada immün sistem hücreleri ile indüklenen inflamasyonun insülin direnci ve T2DM ile ilgisinin olduğu ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında ise vitamin D değeri düşük olan diyabet tanılı hastaların CRP düzeylerinin yüksek olduğu belirtilmiştir (177). Chen ve arkadaşları 924 katılımcıdan oluşan 10 çalışmanın meta-analizinin sonuçları, vitamin D takviyesinin dolaşımdaki CRP düzeyini önemli ölçüde azalttığını belirtmiştir (178). Covid-19 (Coronavirus Disease) hastalarında yapılan bir araştırmada yüksek CRP seviyeleri ile D hipovitaminozu arasında bir bağlantı olduğu belirtilmiştir (179). Aksine çalışmamızda, serum vitamin D düzeyi eksik ve

serum vitamin D düzeyi normal olan gruplar arasında CRP düzeyi açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışma popülasyonumuzun tamamının T2DM tanılı olgulardan oluşması ve inflamatuvar yük tüm T2DM tanılı hastalar için geçerli olduğundan CRP düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark çıkmadığı kanaatindeyiz.

Vitamin D düzeylerinin yukarıda irdelendiği üzere metabolik hastalıklardan T2DM ve obezite etyopatogeneziyle bağlantısı olabileceği gibi yüksek serum inflamatuvar belirteç seviyeleri ile yine inflamasyonla ilişkilendirilmiş hemogram ve hemogramdan türetilen parametrelerle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda dikkat çekmiştir (8). Bizim çalışmamızda T2DM tanılı bireylerde vitamin D düzeyleri ile Hb ve NLR değerleri arasında dikkat çekici sonuçlar elde edilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan premenopozal dönemdeki kadınların vitamin D düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, Hb değerinin D vitamini düşük olan grupta normal olan gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir (180). Aynı yaş grubundan ciddi demir eksikliği olan 60 pediatrik vaka ve 60 kişilik kontrol grubundan oluşan bir çalışmada da demir eksikliği olan grupta vitamin D seviyeleri anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır (181). Tersine bir başka çalışmada ise D vitamini düzeyleri ile Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediği savunulmuştur (182). Bizim çalışmamızda da vitamin D değeri düşük olan T2DM tanılı grupta, vitamin D değeri normal olan gruba göre Hb düzeyi daha düşük saptanmıştır.

İnflamasyon ile trombosit sayısı arasında ilişki olduğu bir gerçektir. Karabulut ve arkadaşları PLT değeri ile inflamasyon arasında kuvvetli bir bağ olduğuna dikkat çekmişlerdir (183). Hepatit B tanısı olan 200 hasta birey ve 200 kişinin kontrol grubu olarak dahil edildiği bir çalışmada serum PLT düzeyinin hem

lokal hem de sistemik inflamasyon patogeneğinde rolü olduğuna değinilmiştir (184). Ancak çalışma popölasyonumuzdaki T2DM tanılı bireylerde vitamin D düzeyi düşük ve normal olan 2 grup arasında PLT düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

D vitamini, T2DM tanılı hastalarda sistemik inflamasyonun etkilerini doğrudan veya dolaylı farklı şekillerde azaltabilir. Örneğin, 1,25(OH)₂D (kalsitriol) sitokinlerin ekspresyonunu ve aktivitesini doğrudan uyararak beta hücresi sitokinlerinin neden olduğu apoptosise karşı koruma sağlayabilir, böylece insülin hassasiyetini geliştirebilir. Böyle bir yol, down regölasyon ile olabilir. TNF- alfa ve diğer proinflamatuvar moleküller için önemli bir transkripsiyon faktörü olan NF-kB (Nükleer faktör kappa B)'nin beta hücre işlevi üzerindeki etkisine aracılık edebilecek başka bir yol, sitokin kaynaklı Fas'a karşı koymaktır. Bu da anti-apoptotik etkilere sahip olacaktır dentritik hücre farklılaşmasının bloke edilmesi, lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu, köpük hücre oluşumunun inhibisyonu ve makrofajlar tarafından kolesterol alımının inhibisyonu ve arttırılmış düzenleyici T-lenfosit gelişimi gibi diğer birçok immün modölator etki, T2DM'nin neden olduğu sistemik inflamasyonun aracılık ettiği beta hücre yıkımına karşı alternatif koruyucu yollar sağlayabilir (135). Literatürde hemogram parametrelerinden PDW, MPV ve yine tam kandan türetilen NLR ve PLR değerlerinin sistemik inflamasyonun bir göstergesi olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (185, 186).

PLR düzeyinin inflamasyon ile ilişkine ve kronik inflamasyonla seyreden hastalıkların prognoz tayininde kullanılabileceğine dikkat çeken çok sayıda çalışma mevcuttur (127, 184, 187). Daha önce yaptığımız bir çalışmada inflamasyon ile PLR değerlerinin arttığını belirtmiştik (188). Bu çalışmamızda aksi şekilde T2DM

tanılı hastalarda serum vitamin D düzeyi yetersiz ve normal olan iki grup arasında PLR açısından anlamlı fark yoktu.

Osteoartrit tanılı hastaların incelendiği bir çalışmada hemogramdan türetilen bir başka parametre olan MLR değerinin inflamasyon ile ilişkili olabileceği savunulmuştur (189). Mazza ve arkadaşlarının psikoze hastalarında yaptıkları bir çalışmada ise yine NLR, MLR ve PLR'nin inflamasyon ile ilişkisinden bahsedilmiştir (190). Çalışmamızda ise MLR değeri ile vitamin D düzeyi normal ve yetersiz olan 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda NLR'nin morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında kullanılabileceği konusunda da çalışmalar dikkat çekmektedir (191). Ek olarak vakaların NLR ile değerlendirilerek inflamatuvar süreçlerin ve immün cevabın erken dönemde belirlenebildiğine dikkat çeken çalışmalar da mevcuttur (192). Daha önce yaptığımız bir çalışmada inflamasyon ile nötrofil sayısının artarken lenfosit miktarının azaldığını dolayısıyla NLR değerinde artış olduğunu belirtmiştik (188). PLR ve NLR ile bu oranların dinamik değişimleri ile tip 2 diyabetes mellitus arasındaki ilişkileri inceleyen bir Çin kohort çalışmasında NLR değerindeki artışın T2DM gelişim riskini arttırdığına dikkat çekilmiştir (193). Yine FMF atağı geçirmekte olan yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 62 hasta ve 41 sağlıklı kişinin dahil edildiği bir çalışmada NLR'de anlamlı yükseklik olduğu belirtilmiştir (194). Bir başka çalışmada artmış NLR değerinin T2DM tanılı hastalarda kötü kontrollü diyabetin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (195). 1070 kişiyi kapsayan ve herhangi bir sağlık problemi olmayan bireylerden oluşan popülasyonda yapılan bir diğer araştırmada ise kronik inflamatuvar süreçleri içeren diyabet ve hipertansiyon ile NLR düzeylerinin yüksek olması arasında kuvvetli bir

ilişki olduğu rapor edilmiştir (191). Bir başka çalışmada ise NLR değerlerinin vitamin D eksikliği olan grupta, normal vitamin D düzeyine olan kişilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (8). Çalışmamızda ise D vitamini eksikliği olan T2DM hastalarında NLR, D vitamini normal olan gruba kıyasla oldukça yüksek olarak bulundu. Ayrıca NLR ve HbA1c arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü.

Trombosit belirteçlerinden MPV düzeyinin kronik inflamasyonla ilişkisine dikkat çeken çalışmalar mevcuttur (196). MPV değerlerinin vitamin D eksikliği olan grupta, normal vitamin D düzeyine sahip olan kişilere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (8). Çalışmamızda ise her iki grup arasında MPV değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Bilgin ve arkadaşlarının 130 Tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastada yaptıkları bir çalışmada artmış RDW değerlerinin T2DM tanılı erkeklerde kötü kontrollü diyabetin bir göstergesi olabileceğini savunmuşlardır (195). İnflamatuar bağırsak hastalıklarının aktivasyonunda inflamasyon ve hemogram parametrelerinin ilişkisini inceleyen bir çalışmada inflamasyon esnasında RDW, PLT, WBC yüksekliği gelişebileceği belirtilmiştir. Ek olarak bazı çalışmalarda RDW'den kronik inflamasyonun göstergesi olarak yararlanılabileceğine dikkat çekilmiştir (197). Bizim çalışma popülasyonumuzda vitamin D düzeyi normal ve yetersiz olan gruplar arasında RDW, PLT, WBC değerleri açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Hemogram parametrelerinden PDW değerinin de inflamasyonla ilişkisine dikkat çeken literatür çalışmaları mevcuttur (185, 186). Bir çalışmada PDW'nin T2DM tanılı hastalarda sağlıklı popülasyona göre anlamlı olarak yüksek olduğunu

gösterilmiştir (117). Aksine bizim çalışmamızdaki gruplar arasında PDW açısından anlamlı bir fark görülmedi.



6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda, düşük vitamin D seviyeleri ile T2DM regülasyonu arasında korelasyon izlenmiştir. Kötü kontrollü diyabetik hastalarda vitamin D düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Bu nedenle yüksek HbA1c düzeyleri olan T2DM hastalarında serum Vitamin D düzeylerinin de değerlendirilmesini tavsiye ediyoruz. T2DM tanılı hastalarda, düşük serum D vitamini düzeyi yüksek NLR düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle yüksek NLR seviyelerinin vitamin D düşüklüğünün belirteci olabileceğini düşünüyoruz. Benzer şekilde, T2DM tanılı hastalarda vitamin D düzeyinin TG düzeyi ile de ilişkisi vardır. Bu nedenle düşük vitamin D seviyelerinin hipertrigliseridemi için bir risk olabileceği kanaatindeyiz. Ucuz ve kolayca tekrarlanabilen bir belirteç olan NLR, hem düşük vitamin D düzeyini hem de kötü diyabetik kontrolü öngördürebildiğinden klinik pratikte yardımcı bir test olarak kullanılabilir. T2DM tanılı hastalarda serum vitamin D düzeyi metabolik ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini aydınlatmak için daha geniş popülasyonlarda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Mustafaova Z. Yaşlı Diyabetli Hastalarda Diyabet Yüğü ve Hastalığı Kabul Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. 2015.
2. ÖNMEZ A. Diabetes mellitus' ta mikrovasküler komplikasyonların yönetimi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2017;7(2):117-9.
3. ÖZBAYER C, YAĞCI E, Hülyam K. Obezite, Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Arasındaki Bağlantı: İnflamasyon. Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi. 2018;1(2):27-36.
4. YILDIZ H, PEHLİVAN DY. DİYABET TANI VE TEDAVİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIM. SAĞLIK & BİLİM 2022: İç Hastalıkları. 2022:7.
5. Kumsar AK, YILMAZ FT, Gündoğdu S. Tip 2 diyabetli bireylerde algılanan semptom düzeyi ile HbA1c ilişkisi. Cukurova Medical Journal. 2019;44:61-8.
6. Durmuş E, Aypak C, Görpelioğlu S. Tip 2 Diyabet Hastalarında Kronik İnflamasyon Belirteci Olarak Lökosit Sayımı. Ankara Med J. 2018;1(4):253-9.
7. Wang SY, Shen TT, Xi BL, Shen Z, Zhang X. Vitamin D affects the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation. 2021;12(2):254-65.
8. Erkus E, Aktas G, Atak BM, Kocak MZ, Duman TT, Savli H. Haemogram parameters in vitamin D deficiency. J Coll Physicians Surg Pak. 2018;28(10):779-82.
9. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamysheva E. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. Cytokine. 2012;60(3):870-4.
10. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. Rheumatic Disease Clinics. 2012;38(1):1-11.
11. Temd osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu 2022:124-7.
12. (%0 Journal of Health Sciences and Medicine Vitamin D yetersizliği ve eksikliğine güncel yaklaşım %A Murat Doğan , Ayşe Gülşen Doğan %T Vitamin D yetersizliği ve eksikliğine güncel yaklaşım %D 2019 %J Journal of Health Sciences and Medicine %P -2636-8579 %V 2 %N 2 %R doi: 10.32322/jhsm.496326 %U 10.32322/jhsm.496326)

13. Sempas CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(10):2194-207.
14. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):234-40.
15. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):P23-p54.
16. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. Waltham, MA: UpToDate. 2014.
17. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2017;18:153-65.
18. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5(1):111-48.
19. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. <http://www.uptodate.com/2019>.
20. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis international.* 2005;16:713-6.
21. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes care.* 2006;29(1):32-7.
22. Potoğlu BE. Obstruktif uyku apnesi olan diyabetik olgularda makûlanın optik koherens tomografi ile retrospektif değ erlendirilmesi. 2021.
23. (T RKD AB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017).
24. Watanabe M, Yamaoka K, Yokotsuka M, Tango T. Randomized controlled trial of a new dietary education program to prevent type 2 diabetes in a high-risk group of Japanese male workers. *Diabetes care.* 2003;26(12):3209-14.
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care:* 2010; 33(1): 11-61. .

26. Organization WH. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. World Health Organization; 2011.
27. TARI SELÇUK K. Bigadiç'te 45-74 yaş bireylerde Tip 2 Diyabet riskinin belirlenmesi: DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.
28. The Expert Committee on the Diagnosis And Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2002;25(1):5-20.
29. [Ngo, A., Cheng, K. W., Chaloupka, F. J., & Shang, C. (2017). The effect of MPOWER scores on cigarette smoking prevalence and consumption. Preventive medicine, 105, S10-S14.].
30. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2011;8(4):228-36.
31. [World Health Organization, & Research for International Tobacco Control. (2008). WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. World Health Organization.
32. Olgun N YH, Demir HG. Diyabetle mücadelede diyabet risklerinin belirlenmesi ve tanılama. Family Physician. 2011;2(2):36-44.
33. İ. A. Akademisyenlerde tip 2 diyabet riski: Güneydoğu Türkiye örneği: Hasan Kalyoncu Üniversitesi; 2018.
34. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2020;21(17).
35. Brunetti A, Chiefari E, Foti D. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes. 2014;5(2):128-40.
36. Şenyiğit A. Tip 2 diyabette fizyopatolojik tedavi yaklaşımı ve pioglitazonun yeri. 2017.
37. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009;58(4):773-95.
38. Dinççağ N. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. İç Hastalıkları Dergisi. 2011;18(4):181-223.

39. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S111-s24.
40. Eray E, Balcı M. Tip 2 diyabet tedavisi. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2005;12(2):66-71.
41. KASAR KS, KIZILCI S. Oral antidiyabetik ilaç kullanım hataları ve etkileyen faktörler. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017;6(3):128-37.
42. M. B. Tip 2 Diyabeti Olan Kişilerde Pilates Egzersizleri ve Farkındalık Eğitiminin Sağlıkla İlişkili Fiziksel Uygunluk Parametrelerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı Doktora Tezi, Ankara, 2020.
43. TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022k s:83-89.
44. Büyükkaragöz GOaAH. Beslenme ve Diyet Dergisi 2018 Vol. 46 Issue 3 Pages 294-302
45. American Diabetes Association (ADA). Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2008;31(Suppl 1):61-78.
46. Okburan G, Hasbay Büyükkaragöz A. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişikliği - Beslenme ve Fiziksel Aktivite. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2018;46(3):294-302.
47. (ADA) ADA.
- Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults. Diabetes Care 2012;35(1):64-71. 2012.
48. Salmanoğlu M. Klinik Tıp Bilimleri Tip 2 Diyabetin Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavisi Yrd. Doç. Dr. Musa Salmanoğlu Tip 2 Diyabetin Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavisi 2019 Klinik Tıp Bilimleri 2147-494X-.
49. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. Jama. 2019;321(19):1926-7.
50. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. Endocr Rev. 2021;42(1):77-96.
51. Balkan B, Demir, G. , Balkan, F. , Çetingök, H. & Atıç, E. Metformin İlişkili Laktik Asidoz; Bir Olgu Nedeni İle Literatürün Gözden Geçirilmesi . Tıp Fakültesi

Klinikleri Dergisi , 3 (1) , 49-53 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/atk/issue/54138/731313>. 2020.

52. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. Endocrine Reviews. 2020;42(1):77-96.

53. Şimşek A, Aydoğan Ü, Çiğerli Ö, Yaman H, Sağlam K. METFORMİN TEDAVİSİNİN SERUM TOTAL VİTAMİN B12, HOMOSİSTEİN VE TRANSKOBALAMİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ. EVALUATION. 2013;125:132.

54. HARMANCI UDA, GÜRLEK A. Eski İlaç, Eski ve Yeni Kullanımları: Metformin.

55. KESKİN FE. "Oral Antidiyabetikler ve İnsulinomimetik Ajanlar." YILLIĞI 2018-2019 (2019): 63.

56. Ayçiçek HÇYaB. Türkiye Klinikleri 2020 Vol. 1 Pages 10-12.

57. ERSOY C. ERİŞKİNDE GÜNCEL DİYABET TEDAVİSİ.

58. Kaya A. Tip 2 DM'de oral antidiyabetik tedavi. 6. İç Hastalıkları kongresi. 2004;6:12.

59. Pfeiffer AF, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(5):69-81; quiz 2.

60. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nat Rev Cardiol. 2020;17(12):761-72.

61. Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2018;14(12):1287-302.

62. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018;61(10):2108-17.

63. Karadeniz A, Babayigit E. Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörlerinin Renal ve Kardiyovasküler Sonuçlar Üzerine Etkileri: Sistemik Derleme. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2021;41(3):346-52.

64. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases. Annals of Internal Medicine. 2019;170(11):764-9.

65. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. Can J Diabetes. 2018;42 Suppl 1:S88-s103.
66. Karahan İ, Alp Ç, Güngüneş A. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in Type 2 diabetes treatment. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2018;10(3):381-5.
67. Turan E K. M. Tip 2 diyabet tedavisinde güncel yaklaşımlar. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2015;31(ek sayı):86-94.
68. ÇUBUK G, Sinan İ. Oral Antidiabetic Drugs. Kocatepe Veterinary Journal. 2015;8(1):95-102.
69. KORKMAZ ÖP. Tip 2 Diyabette Güncel Farmakolojik Tedavi Algoritması. Klinik Tıp Bilimleri.5(4):71-5.
70. KARAKOÇ UDCKaMA. Diyabet ve Obezite 2005 Vol. 14
71. https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Diyabette_insulin_Tedavisi_Kitabi_2021.pdf.
72. Cornell S. Comparison of the diabetes guidelines from the ADA/EASD and the AACE/ACE. J Am Pharm Assoc (2003). 2017;57(2):261-5.
73. 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(6):540-59.
74. BAYRAK G, ÇOLAK R. Diyabet tedavisinde hasta eğitimi. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2012;29(1s):7-11.
75. EROĞLU N. DIABETES MELLITUS'UN KOMPLİKASYONLARI. Izmir Democracy University Health Sciences Journal. 2018;1(2):6-12.
76. Tuna Turan İK, Aşkın Güngüneş Journal of Health Sciences and Medicine Diyabetik ketoasidozda tanı ve tedavi yaklaşımı Diyabetik ketoasidozda tanı ve tedavi yaklaşımı %D 2019 %J Journal of Health Sciences and Medicine %P -2636-8579 %V 2 %N 3 %R doi: 10.32322/jhsm.452023 %U 10.32322/jhsm.452023
77. YILDIRIM TD, SOYALTIN UE, DEVELİ A, YILDIRIM M, ELYİĞİT F, AKAR H. DİYABETİK KETOASİDOZA YAKLAŞIMIMIZ.

78. Besli GE, Akyildiz BN, Agin H. Diyabetik Ketoasidoz Tedavi Protokolü. Çocuk Acil Tip ve Yogun Bakim Dernegi. 2017;1(1):1-27.
79. Adeyinka A, Kondamudi NP. Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.
80. Bayraktar FV. Diyabet hastalığında hastanın klinik eczacı tarafından bilgilendirilmesi, öncesi ve sonrası: İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
81. Theurey P, Vial G, Fontaine E, Monternier PA, Fouqueray P, Bolze S, et al. Reduced lactic acidosis risk with Imeglimin: Comparison with Metformin. *Physiol Rep*. 2022;10(5):e15151.
82. Clin A. Tip 2 Diyabette Koroner Arter Hastalığı Varlığı Serebrovasküler Hastalık İçin Bir Risk Faktörü müdür? *Anatolian Clinic*.173.
83. Karabay Ö, Karaçelik M, Yılık L, Tekin N, İriz AB, Kumdereli S, et al. İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2012;20(3):450-7.
84. I. A. E. Önal, I. N. Bozbuğa, M. Uğurlucan, İ. G. Yıldırım, E. Ezirmik, I. B. T. Gülle, et al. PREVALENCE 2020 Vol. 30 Pages 38.
85. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):117-24.
86. Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation. *World J Diabetes*. 2014;5(3):393-8.
87. Hughes DB, Britton ML. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers for prevention and treatment of nephropathy associated with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2005;25(11):1602-20.
88. Bingöl G. TE. Diyabetik Nefropati Evreleri Ve Evrelere Özgü Hemşirelik Yaklaşımı. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*. 2018; 13(2): 77-84.
89. Critchley JA, Zhao HL, Tomlinson B, Leung W, Thomas GN, Chan JC, et al. Management of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(1):129-35.

90. AKKAYA S, AÇIKALIN B, ASILYAZICI E, YILMAZ A, YAMIÇ M, KOCAPINAR Y. Diyabetik Retinopatinin Tanı ve Tedavisi. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous*. 2018;27(4).
91. Özçelik YB, Altan A. Diyabetik retinopati teşhisi için fundus görüntülerinin derin öğrenme tabanlı sınıflandırılması. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 2021(29):156-67.
92. Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology*. 1986;93(7):989-97.
93. Sibel İ. Diyabetik retinopati ve etiyopatogenezi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2014;15(2):207-17.
94. Kerimoğlu H, Türk HB. Diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödeminde patogenezi. 2018.
95. Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(11):5106-15.
96. Aiello L, Gardner T, King G, Blankenship G, Cavallerano J, Ferris F. American diabetes association. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2002;25(Suppl 1):S90-3.
97. Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con)fusion of pathogenic mechanisms? *Pain*. 2020;161(Suppl 1):S65-s86.
98. KAPLAN H. Diabetes Mellituslu Hastalarda İnce Lif Nöropatisi Varlığının Korneal Konfokal Mikroskopi ile Araştırılması: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2022.
99. Bayram E, Elçioğlu K. DİYABETİK NÖROPATİYE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2016;20(3):252-62.
100. TERZİ M, CENGİZ N. Diyabetik nöropati. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2009;21(1).
101. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2018;31(2-4):43-8.
102. May JE, Marques MB, Reddy VVB, Gangaraju R. Three neglected numbers in the CBC: The RDW, MPV, and NRBC count. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(3):167-72.

103. Dalva K.
https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/140151/mod_resource/content/1/tks%20hk19.pdf.
104. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: structure, function and allostery. Vertebrate and invertebrate respiratory proteins, lipoproteins and other body fluid proteins. 2020:345-82.
105. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/971/bolum-ii-tam-kan-sayimi.pdf.25>.
106. Blanc B. Nutritional anemias. Report of a WHO scientific group. WHO Tech Rep Ser. 1968;405:1-40.
107. Çayır E. Demir eksikliği anemisi ve kanama öyküsü olan hastalarda demir eksikliğinin trombosit fonksiyon bozukluğuna etkisi. 2019.
108. Demiral C. HbA1C'nin hemogram parametreleri ile ilişkisinin belirlenmesi. 2013.
109. Yılmaz M, Duran C, Basaran M. The mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. Journal of Endocrinological Investigation. 2016;39(1):45-53.
110. Pekgör S, Eryılmaz MA, Kaya İFK. Hipotiroidizmlı hastalarda nötrofil-lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi. Euras J Fam Med. 2020;9(3):139-46.
111. Ankara Med J, 2020;(4):825-834 // doi: 10.5505/amj.2020.80764.
112. Büyükkeçeci F. ERİŞKİNLERDE TROMBOSİTOPENİLER.
113. KAPTAN K. Trombosit Hastalıklarında Temel Tanısal Yaklaşım. 5. İlk Basamak Kursu, Antalya, Kurs Kitapçığı. 2006:11-5.
114. Sansanayudh N, Numthavaj P, Muntham D, Yamwong S, McEvoy M, Attia J, et al. Prognostic effect of mean platelet volume in patients with coronary artery disease. Thrombosis and haemostasis. 2015;114(12):1299-309.
115. Chia S, Nagurney JT, Brown DF, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. The American journal of cardiology. 2009;103(3):333-7.
116. A E. DÜZENLİ T. FİBROMİYALJİ TANISINDA İNFLAMATUAR BİR BELİRTEÇ: PLATELET DAĞILIM GENİŞLİĞİ Platelet Distribution Width As A Novel Inflammatory Marker For Fibromyalgia. Bozok Tıp Dergisi. 2019;9(4):76.

117. Atak BM, Duman TT, Aktas G, Kocak MZ, Savli H. Platelet distribution width is associated with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy and neuropathy. *National Journal of Health Sciences*. 2018;3(3):95-8.
118. E. Ş. Santral venöz katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, nötrofil lenfosit oranı ve monosit lenfosit oranı bir ön belirteç midir? 2018.
119. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14(1):28-32.
120. Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):173.
121. Yanık T. Kan Hücrelerinin İzolasyonu ve Transfeksiyonu: Marmara Üniversitesi (Turkey); 2003.
122. SARUHAN BG, DERELİ S. Lenfosit Çeşitleri ve İmmun Sistemdeki Görevleri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. (1):41-8.
123. Görgülü Ü. , Çiftçi S. , Polat Ü. Diyabetik Nöropatinin Yönetiminde Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Hemşirelik Bakımı. *Sağlık Bilimlerinde Değer*. 2022; 12(3): 560-565.
124. A. EMStÖY. et al. Nötrofil/Lenfosit oranı ile yavaş koroner akım arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Dicle Tıp Derg*. 2013;40(4):537-42.
125. Yilmaz MA DC, Basaran M. . The mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2016 Jan;39(1):45-53. doi: 10.1007/s40618-015-0335-2. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26100531.
126. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RB. Arginase: A Multifaceted Enzyme Important in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2018;98(2):641-65.
127. Li S, Cao W, Han J, Tang B, Sun X. The diagnostic value of white blood cell, neutrophil, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with primary angle closure glaucoma. *Oncotarget*. 2017;8(40):68984-95.
128. Gayretli Aydın ZG, Tanır G. Kawasaki Hastalığında Koroner Arter Tulumunun Belirlenmesinde Lenfosit Monosit Oranının Değeri Kawasaki Hastalığı: Lenfosit Monosit Oranı. *Medical Journal of Bakirkoy*. 2019;15(2).

129. EREN H, İNANIR M. Diyabetik Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Trombosit/Lenfosit Oranı ile Koroner Yavaş Akım Arasındaki İlişki. MN Kardiyoloji. 2021;28(3):131-8.
130. Bedel C, Korkut M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19. Shock. 2021;56(5):874.
131. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. Shock. 2020;54(5):652-8.
132. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. Türk Osteoporoz Dergisi. 2014;20(2):71-4.
133. Yıldırım Dİ. Diyabet Hastalarında D Vitamini İle Hba1c İlişkisinin Değerlendirilmesi. Selçuk Tıp Dergisi. 2019;35(1):37-42.
134. Eroğlu Altinova A, Yetkin İ. Tip 1 Diabetes Mellitus'a Yatkınlıkta Rolü Olabilecek Genetik Faktörler. Marmara Medical Journal. 2011;24(2).
135. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014;43(1):205-32.
136. Forsythe LK, Livingstone MBE, Barnes MS, Horigan G, McSorley EM, Bonham MP, et al. Effect of adiposity on vitamin D status and the 25-hydroxycholecalciferol response to supplementation in healthy young and older Irish adults. British Journal of Nutrition. 2012;107(1):126-34.
137. Özkan B, Döneray H. vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011;54(2):99-119.
138. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(6):2130-5.
139. Akkuş ÖÖ, Saka M. Tip 2 Diyabetli Bireylerde Serum D Vitamini, Kalsiyum ve Magnezyum Düzeylerinin Beslenme Durumu ile İlişkisinin Belirlenmesi. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2020;48(3):8-17.
140. Chiu KC, Chuang L-M, Yoon C. The vitamin D receptor polymorphism in the translation initiation codon is a risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. BMC Medical Genetics. 2001;2:1-8.
141. KARAGÖL A, Nazlı A. D vitamini ve Tip 2 diyabet. Turkish Journal of Public Health. 2016;14(3):167-77.

142. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2013;72(1):89-97.
143. Olt S. Relationship between vitamin D and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(10):19180.
144. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clinical chemistry*. 2013;59(2):381-91.
145. Flores M. A role of vitamin D in low-intensity chronic inflammation and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus? *Nutrition research reviews*. 2005;18(2):175-82.
146. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, et al. Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporosis International*. 2005;16:180-3.
147. Borissova A, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *International journal of clinical practice*. 2003;57(4):258-61.
148. Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F, Cornuz J, Rickenbach M, Paccaud F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *The American journal of clinical nutrition*. 1992;56(3):537-42.
149. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara etlik ihtisas eğitim ve araştırma hastanesine başvuran hastalarda 25-OH Vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci*. 2012;2(1):12-5.
150. Baker M, Peacock M, Nordin B. The decline in vitamin D status with age. *Age and ageing*. 1980;9(4):249-52.
151. Nalbant A, Konuk S. Obezite ile D vitamini, C-reaktif protein, hemogram parametreleri ve kan grupları arasındaki ilişki. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2018;10(1):20-5.
152. Çimen MBY, Çimen ÖB. Obezite ve D vitamini. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2016;9(2):102-12.
153. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, Economos CD, McKeown NM, Booth SL, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(6):1627-33.

154. van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, Krishnan S, Palmer JR. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in US black women. *Diabetes care*. 2006;29(10):2238-43.
155. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Scala L, Cigolini M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clinical endocrinology*. 2006;65(5):593-7.
156. Özsan M, Yaprak M, Özcan O, KiriKtir E, Turgut F. Tip 2 diyabetli hastalarda elektrolit bozuklukları. 2017.
157. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid–base disturbances in patients with diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(6):548-59.
158. Liamis G, Tsimihodimos V, Doumas M, Spyrou A, Bairaktari E, Elisaf M. Clinical and laboratory characteristics of hypernatraemia in an internal medicine clinic. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(1):136-43.
159. Yang L, Frindt G, Palmer LG. Magnesium modulates ROMK channel–mediated potassium secretion. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(12):2109-16.
160. Chiasson J-L, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ékoé J-M, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Cmaj*. 2003;168(7):859-66.
161. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin–angiotensin–aldosterone system. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(6):585-92.
162. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Role of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Journal of bone and mineral research*. 2007;22(S2):V91-V4.
163. Hou Y-C, Liu W-C, Zheng C-M, Zheng J-Q, Yen T-H, Lu K-C. Role of vitamin D in uremic vascular calcification. *BioMed research international*. 2017;2017.
164. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2004;24(5):503-10.
165. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *New England journal of medicine*. 2008;359(17):1811-21.

166. Korlaelçi F. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda D vitamin düzeyinin ürik asit düzeyine etkisi.
167. Skaaby T, Husemoen LLN, Borglykke A, Jørgensen T, Thuesen BH, Pisinger C, et al. Vitamin D status, liver enzymes, and incident liver disease and mortality: a general population study. *Endocrine*. 2014;47:213-20.
168. Yildiz E. D vitaminin hemogram parametreleri, karaciğer fonksiyon test parametreleri ve diğer demografik verilerle ilişkisi.
169. Wang Y, Si S, Liu J, Wang Z, Jia H, Feng K, et al. The associations of serum lipids with vitamin D status. *PloS one*. 2016;11(10):e0165157.
170. Ladeia AM, Adan L, Couto-Silva AC, Hiltner Â, Guimarães AC. Lipid profile correlates with glycemic control in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Preventive cardiology*. 2006;9(2):82-8.
171. Mancini GJ, Hegele RA, Leiter LA, Committee DCCPGE. Dyslipidemia. *Canadian journal of diabetes*. 2018;42:S178-S85.
172. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Progress in lipid research*. 2011;50(4):303-12.
173. Goldberg IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2001;86(3):965-71.
174. Wang S, Ji X, Zhang Z, Xue F. Relationship between lipid profiles and glycemic control among patients with type 2 diabetes in Qingdao, China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(15):5317.
175. Muñoz-Aguirre P, Flores M, Macias N, Quezada AD, Denova-Gutiérrez E, Salmerón J. The effect of vitamin D supplementation on serum lipids in postmenopausal women with diabetes: A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2015;34(5):799-804.
176. Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *The American journal of emergency medicine*. 2021;40:110-4.
177. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2006;29(3):722-4.

178. Chen N, Wan Z, Han S-F, Li B-Y, Zhang Z-L, Qin L-Q. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2014;6(6):2206-16.
179. Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients. *MedRxiv*. 2020:2020.04. 08.20058578.
180. Karakükcü Ç, Teke HÜ, Özen M, Karaman A, Aykaş F, Zararsız G, et al. Demir eksikliği anemisi olan genç erişkin kadınlarda 25-Hidroksivitamin D düzeyleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2013;11(3):105-11.
181. Akkececi S, Tolun FI. Vitamin D Level in Pediatric Patients with Severe İron Deficiency Anemia.
182. Fettah A, Reis GP, Erten İ, Cayir A. The effect of serum vitamin D levels on anemia and iron parameters in children and review of the literature. *Medicine Science*. 2016;5(3):821-5.
183. KARABULUT N, NAMLI MN. HBsAg POZİTİF HASTALARIN TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. *ANKEM Derg*. 2015;29(2):73-8.
184. Şahin A, Bayar F, DOKUMACIOĞLU E. HBsAg Pozitif Hastaların Trombosit/Lenfosit, Trombosit/Nötrofil, Nötrofil/Lenfosit ve PLT/MPV Düzeylerinin Araştırılması. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2019;29(4):276-80.
185. Uzdil MU. Keratokonuslu hastalarda sistemik inflamatuvar yanıtın bazı serum inflamatuvar biyomarkerleri ile değerlendirilmesi. 2021.
186. NURMAMMADOVA L. Romatizmal kapak hastalıklı çocuk hastalarda tam kan analizindeki parametrelerin sistemik inflamasyon göstergesi olarak kullanılması/Role of parameters in whole blood analysis as an indicator of systemic inflammation in pediatric patients with rheumatic valve disease. 2023.
187. Li X, Chen Z-H, Xing Y-F, Wang T-T, Wu D-H, Wen J-Y, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio acts as a prognostic factor for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Tumor Biology*. 2015;36:2263-9.
188. Aktaş G, Duman TT, Atak B, Kurtkulağı Ö, Bilgin S, Başaran E, et al. Irritable bowel syndrome is associated with novel inflammatory markers derived from hemogram parameters. *Family Medicine and Primary Care Review*. 2020.

189. Gao K, Zhu W, Liu W, Ma D, Li H, Yu W, et al. Diagnostic value of the blood monocyte-lymphocyte ratio in knee osteoarthritis. *Journal of International Medical Research*. 2019;47(9):4413-21.
190. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, Clerici M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: a meta-analysis and systematic review. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2020;21(5):326-38.
191. Aydın İ, Ağılı M, Aydın FN, Kurt YG, Çaycı T, Taş A, et al. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg*. 2015;57:414-8.
192. PAYZA U. Hemogram Parametrelerin, İnflamatuvar Barsak Hastalığı Olan Hastalarda Hastalık Şiddeti, Mortalite Ve Komplikasyonları Öngörmedeki Rolü. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021;35(2):147-57.
193. Zhang C, Chen H, Cui S, Lin Y, Liang Y, Zhao P, et al. Platelet-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Their Dynamic Changes with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study in China. *Endocr Res*. 2022;47(3-4):138-52.
194. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation*. 2013;36:1357-62.
195. Bilgin S, Aktas G, Zahid Kocak M, Atak BM, Kurtkulagi O, Duman TT, et al. Association between novel inflammatory markers derived from hemogram indices and metabolic parameters in type 2 diabetic men. *The Aging Male*. 2020;23(5):923-7.
196. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Karaaslan E, Taşkın S, Bütün İ, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Medical Science Monitor: International medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:298.
197. Uzun ES, Şimşek EE, Tüzün S, Orbay E, AHISHALI EE, DABAK MRMR. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Aktivasyonunda İnflamasyon ile Hemogram Parametrelerinin İlişkisi. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*. 8(2):83-7.

8. EKLER


 BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
 BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sa
 Ke

Bolu Abant İzzet Baysal University