

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DIABETES MELLITUS TANISINDA HbA1c TESTİNİN
TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

HESNA URAL KAYALIK

HAZİRAN 2013

Biyoloji Anabilim Dalında Hesna URAL KAYALIK tarafından hazırlanan DIABETES MELLITUS TANISINDA HbA1c TESTİNİN TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI adlı Doktora Tezinin Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. İlhami TÜZÜN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve tezin **Doktora Tezi** olarak bütün gereklilikleri yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Selda DEMİRTAŞ

Ortak Danışman

Doç Dr. Sema TAN

Danışman

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Konçuy MERGEN _____

Üye (Danışman) : Doç. Dr. Sema TAN _____

Üye (Ortak Danışman) : Prof. Dr. Selda DEMİRTAŞ _____

Üye : Prof. Dr. Aysun ERGENE _____

Üye : Prof. Dr. Behzat NOYAN _____

17/06/2013

Bu tez ile Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Doktora derecesini onaylamıştır.

Doç. Dr. Erdem Kamil YILDIRIM

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

DIABETES MELLITUS TANISINDA HbA1c TESTİNİN TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

KAYALIK URAL, Hesna

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi

Danışman: Doç. Dr. Sema TAN

Ortak Danışman: Prof. Dr. Selda DEMİRTAŞ

HAZİRAN 2013, 92 sayfa

Diabetes Mellitus (DM); uzun dönemde ciddi komplikasyonlara yol açan, insülin salgılanmasında yetersizlik ve hedef dokularda insüline direnç gelişen genetik kökenli kronik bir hastalıktır. HbA1c; DM'un tanısında geçmiş 120 günlük süredeki ortalama glukoz düzeyi hakkında bilgi veren bir testtir. Günümüzde 30'dan fazla HbA1c ölçüm metodu kullanılmaktadır ki bu durum sonuçların doğruluğu ve stabilitesi yönünden sorunlar oluşturmaktadır.

Fruktozamin, albumine bağlanan glukozdur ve fruktozamin ölçümleri son 2-3 haftalık dönemdeki kan glukoz düzeyi hakkında bilgi vermektedir.

Bu çalışmada diabetik hastalarda HbA1c'nin diabet tanısındaki yeri ve bunun yanında fruktozamin ile HbA1c değerinin karşılaştırılmasının yapılması amaçlanmıştır. Gruplar, kontrol, diabet, diabetik demir eksikliği anemisi olan grup, diabetik ve β -Talasemili, prediabetik ve β -Talasemili olmak üzere beş hasta grubuna ayrıldı. Anemili ve β -Talasemili hastaların periferik yaymalarının incelenmesiyle yapı bozukluklarının gösterilmesi de amaçlanmıştır. Grupların hiçbirinde HbA1c ile fruktozamin arasında ilişki varlığı gözlenmemiştir. Diabetik demir eksikliği anemisi olan gruplarda hemoglobinin oldukça düşük seyrettiği vakalarda, hemoglobin değerinin HbA1c test sonuçlarını doğrudan etkilediği ancak fruktozamin sonuçlarını etkilemediği gözlenmiştir. Yine 65 yaş üstü grupta fizyolojik anemi gelişmesi nedeniyle HbA1c sonuçlarının değiştiği, fruktozamin değerlerinin ise etkilenmediği bulunmuştur. Diabetik ve prediabetik olarak ayrılan β -Talasemili hasta gruplarında hemoglobin ile HbA₂ değeri arasında ters yönlü bir ilişki varlığı gözlenirken, kontrol grubunda herhangi bir ilişki varlığı saptanmamıştır. Yukarıdaki gruplarda hemoglobin ile HbA1c arasında doğrusal ilişki gözlenirken, hemoglobin ile fruktozamin arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Her iki çalışma grubunda HbA₂ ile HbA1c arasında doğrusal ilişki gözlenirken, kontrol grubunda HbA₂ ile HbA1c arasında ilişki saptanmamıştır. HbA₂ ile fruktozamin arasında ise kontrol grubu ve β -Talasemili grupları arasında ilişki saptanmamıştır. Yayma preparat incelemelerinde, diabetik demir eksikliği anemisi olan grupta hipokrom mikrositer eritrositler ve anemi gözlenirken, diabetik ve prediabetik β -Talasemililerde polikilositoz, anizositoz ve anemi gözlemlenmiştir.

Tez alışmamızda vardığımız sonuca göre; diabetin tanı ve takibinde, özellikle de diabet dışında herhangi bir rahatsızlığı olan vakalarda HbA1c testinin tek başına kullanılmaması uygun görülmektedir. Bu testin yanında özgüllüğü daha iyi olan fruktozamin testinin de kullanılmasının daha iyi sonuç vereceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, HbA1c, Fruktozamin

ABSTRACT

KAYALIK URAL, Hesna

Kırıkkale University

Graduate School Of Natural and Applied Sciences

Department of Biology, Ph. D. Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Dr. Sema TAN

Co-Supervisor: Prof. Dr. Selda DEMİRTAŞ

JUNE 2013, 92 pages

Diabetes Mellitus (DM), leading to serious complications in the long term, the inability of insulin secretion and insulin resistance in target tissues developing a chronic disease of genetic origin. HbA1c in the diagnosis of DM, the past 120 days sura is a test that provides information about the average glucose level. Today, more than 30 are used in the method of measuring HbA1c. This in turn results in terms of accuracy and stability problems.

Fructosamine, albumin, and fructosamine measurements connected to the last two to three week period glucose.

The provides information on blood glucose control. In this study, HbA1c in diabetic patients, as well as in the diagnosis of diabetes, HbA1c and fructosamine is to make comparison. Groups, control, diabetes, diabetic

group with iron deficiency anemia, diabetes, and β -thalassemia, prediabetic and β -thalassemia were divided into the group of the five patients. β -thalassemia patients with anemia and disorders of the peripheral smear examination of the structure is also intended to show. The existence of a relationship between HbA1c and fructosamine was observed in all groups. Groups with iron deficiency anemia in diabetic cases are quite lower hemoglobin HbA1c test results directly affect the value of hemoglobin, fructosamine was observed to affect results. However, the physiological anemia in the group above 65 years of age due to the development of HbA1c results were not affected by changes in the values of fructosamine. β -thalassemia patient groups recognized as diabetic and prediabetic HbA₂ with hemoglobin was observed in the presence of an inverse relation between the value of the control group was no existence of any relationship. The above linear relationship was observed between the groups with hemoglobin HbA1c no relation was found between hemoglobin and fructosamine. The existence of a relationship between HbA1c and HbA₂ both groups, whereas the control group was observed relationship between HbA1c and HbA₂. HbA₂ of fructosamine and β -thalassemia groups, the relationship between the group and did not double check. Examination of smears, diabetes, iron deficiency anemia hypochromic microcytic erythrocytes and anemia were observed in the group of diabetic and prediabetic polikilositoz β -thalassemia patients, and anemia were observed anizositoz.

As a result, diabetes diagnosis and follow-up of patients with disorders other than diabetes, especially if used alone HbA1c test is

appropriate. The specificity of this test is better than next to the fructosamine test will give better results concluded that the use of.

Keywords: Diabetes Mellitus, HbA1c, Fructosamine

TEŞEKKÜR

Tez alışmalarımın her aşamasında benden yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen desteğini hep hissettiğim ok kıymetli danışman hocam Sayın Do. Dr. Sema TAN'a sonsuz Őükranlarımı sunarım.

alışmalarım sırasında bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, tezimin yönlendirilmesi ve yürütülmesi sırasında büyük emeği geçen ortak danışman hocam Sayın Prof. Dr. Selda DEMİRTAŞ'a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması esnasında hiçbir yardımı esirgemeyen ve biz genç araştırmacılara destek olan, bilimsel deney imkanlarını sonuna kadar bizlerin hizmetine veren ve tez çalışmalarım sırasında desteğini hissettiğim sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Konçuy MERGEN'e teŐekkürlerimi sunarım.

Bilimsel araştırmaları ve deneyimleriyle sürekli yanımda olan her zaman desteğini hissettiğim ve tecrübelerinden faydalandığım çok kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Behzat NOYAN'a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Bu alışma TUBİTAK (111S524) tarafından desteklenmiştir. Verdikleri destekten dolayı TUBİTAK'a teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman yanımda hissettiğim canım annem Safiye URAL'a, babam İsmet URAL ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim SavaŐ KAYALIK'a Őükranlarımı sunarım.

Son olarak gereğinden fazla sabır ve özveri göstererek çalışmalarımın sonlanmasını bekleyen canım oğlum Kaan KAYALIK'a teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

SAYFA

ÖZET	i
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi.....	2
1.2. Prediabet.....	4
1.3. Diabetin Tipleri.....	4
1.3.1. Spesifik Nedenlere Bağlı Diabet	5
1.3.2. Gestasyonel Diabet (GDM).....	6
1.3.3. Tip 1 Diabetes Mellitus (İnsuline Bağımlı, IDDM).....	7
A- İdiyopatik Diabet.....	9
B- LADA (Latent Autoimmune Diabetes Adult: Latent Otoimmün Diabetli Erişkin).....	9
C- MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young: Gençlerin Erişkin Tip Diabeti).....	10
1.3.4. Tip 2 Diabetes Mellitus	11

1.3.4.1. Tip 2 Diabetes Mellitus için Risk Faktörleri.....	13
1.3.4.2. Tip 2 Diabetin Özellikleri.....	14
1.3.4.3. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Etiyolojik	
Sınıflandırması.....	15
A- İnsulinin etkisine göre.....	15
B- İnsulin sekresyonuna göre.....	16
C- Bilinmeyen patogenez.....	16
D- Sınıflandırılmayanlar.....	17
1.3.4.4. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patogenezi.....	17
1.3.4.5. Tip 2 Diabetes Mellitus'un	
Komplikasyonları.....	17
1.4. Diabetin Tanısı.....	18
1.4.1. OGTT (Oral glukoz tolerans testi)	21
1.4.1.1. Bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve Bozulmuş	
Glukoz Toleransı (IGT).....	21
1.4.1.2. Glikozile Hemoglobin Ölçümleri.....	22
1.4.1.3. Glikozile Serum Proteinleri (Fruktozamin).....	23
1.5. Anemi	25
1.5.1. Anemilerin Sınıflandırılması	26
1.5.1.1. Morfolojik Sınıflandırma	26
1.5.1.1.1. Normositik Anemiler	26
1.5.1.1.2. Mikrositik Anemiler.....	27
1.5.1.1.3. Makrositik Anemiler.....	27

1.5.1.2. Etyopatogenetik Sınıflandırma	28
1.5.2. Demir Eksikliği Anemisi.....	29
1.5.3. Beta Talasemi	31
1.5.3.1. β -Talasemi Tipleri	34
1.5.3.1.1. β -Talasemi Minor	35
1.5.3.1.2. β -Talasemi Intermedia	35
1.5.3.1.3. β -Talasemi Major.....	35
2. MATERYEL VE YÖNTEM.....	37
2.1. Hasta Seçimi	37
2.2. Laboratuvar Çalışmaları.....	38
2.3. İstatistiksel Analiz.....	39
2.3.1. T-Testi (Independent-Student- Testi).....	39
2.3.2. Anova (F Testi).....	39
2.4. Hasta Bilgilendirme ve Anket Formu	41
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	43
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	65
KAYNAKLAR	78

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>SAYFA</u>
1.1. DM'un 1997 yılında ADA tarafından belirlenen tanı kriterleri.....	19
1.2. 2010 yılı Diabet ve bozulmuş glukoz regülasyonunda ADA'nın tanı kriterleri	20
3.1. Diabetli vakalar ve kontrol grubunun ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve anlamsal farklılıkları.....	44
3.2. HbA1c \geq %6,5 ve HbA1c \leq %6,4 olan grupta HbA1c'ye göre Fruktozamin arasındaki ilişki.....	45
3.3. Diabetli hasta grubunda cinsiyet farklılıklarının AKŞ, HbA1c ve Fruktozamin değerlerine etkinliğinin incelenmesi.....	46
3.4. Kontrol ve diabetik demir eksikliği olan hasta gruplarının ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve anlamsal farklılıklarının incelenmesi.....	47
3.5. Diabetik demir eksikliği anemisi olan hasta grubunda yaş farklılıklarının AKŞ, HbA1c ve Fruktozamin değerlerine etkinliğinin incelenmesi	48

3.6. Kontrol ile diabetik beta talasemili hasta gruplarında ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve anlamsal farklılıklarının incelenmesi.....	50
3.7. Kontrol ile prediabetik beta talasemili hasta gruplarında ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve anlamsal farklılıklarının incelenmesi.....	51
3.8. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA ₂ ile HbA _{1c} arasındaki korelasyonunun incelenmesi.....	52
3.9. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA ₂ ile AKŞ arasındaki korelasyonunun incelenmesi.....	53
3.10. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA ₂ ile Fruktozamin arasındaki korelasyonunun incelenmesi.....	54
3.11. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile HbA ₂ arasındaki korelasyonunun incelenmesi.....	55
3.12. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile HbA _{1c} arasındaki korelasyonunun incelenmesi.....	56

3.13. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile AKŞ arasındaki korelasyonunun incelenmesi.....	57
3.14. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile Fruktozamin arasındaki korelasyonunun incelenmesi.....	58
3.15. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA1c ile AKŞ arasındaki korelasyonunun incelenmesi.....	59
3.16. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA1c ile Fruktozamin arasındaki korelasyonunun incelenmesi.....	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>SAYFA</u>
1.1. Glukoz ve protein moleküllerinin Fruktozamine dönüşüm reaksiyonu.....	24
3.1. Giemsa boyası ile boyalı normal eritrositler (x100).....	61
3.2. Giemsa boyası ile boyalı Hipokrom mikrositer eritrositler (x100).....	62
3.3. Giemsa boyası ile boyalı diabetik beta talasemili hasta eritrositleri (x60).....	63
3.4. Giemsa boyası ile boyalı diabetik beta talasemili hasta eritrositleri (x100).....	63

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	: Amerikan Diabet Birliği
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin aminotransferaz
Anti-GAD	: Anti- Glutamik asit dekarboksilaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre nitrojen testi
DCCT	: Diabet Kontrol ve Komplikasyon Merkezi
DM	: Diabetes Mellitus
GDM	: Gestasyonel Diabet
GHb	: Glikohemoglobin
GLUT 2	: Glukoz Transporter 2
GGT	: Gama-glutamil transpeptidaz
GSA	: Glikozile serum albumini
GSP	: Glikozile serum proteini
Hb	: Hemoglobin
HbA1	: Hemoglobin A1
HbA1a	: Hemoglobin A1a
HbA1b	: Hemoglobin A1b
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HbA2	: Hemoglobin A 2
HbF	: Hemoglobin F

HLA	: Human lökosit antijen
HDL	: High-density lipoprotein
IDDM	: Tip 1 diabet
IFG	: Bozulmuş açlık glukozu
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
KGTB	: Kombine glukoz tolerans bozukluğu
LADA	: Latent Otoimmün Diabetli erişkin
LDL	: Low-density lipoprotein
MCH	: Mean Corpuscular Volume = Ortalama eritrosit hacmi
MODY	: Genç erişkin tip diabeti
NGGD	: Amerikan Diabet Veri Toplama Grubu
NGSP	: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
NIDDM	: Tip 2 diabet
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PG	: Post prandial glukoz
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TURDEP	: Türkiye Diabet Epidemiyoloji Çalışması
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
α	: Alfa
β	: Beta

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM); uzun dönemde ciddi komplikasyonlara yol açan, insülin salgılanmasındaki yetersizlik ve hedef dokularda, insülinin metabolik etkisine karşı gelişen direnç hali ile karakterize edilen, belirgin biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan, genetik kökenli kronik bir hastalıktır [1]. İnsülin salgısındaki veya etkisindeki yetersizlik; karbohidrat, yağ ve protein metabolizmalarının bozulmasına yol açar. Kandaki glukoz düzeyi normalin üstünde seyretmektedir ve genelde ~126 mg glukoz / dL den daha yüksek olduğu bu durumda; *i*) glukozun hücre dışı sıvılardan hücre içi sıvılara geçişi kısıtlanmış, *ii*) hücre içinde glukoz kullanma hızı artmış, *iii*) karaciğerde glikoneogenezis mekanizması hızlanmıştır.

DM adı, Yunanca akıp giden anlamına gelen dia+betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Diabetes adı ilk kez Kapadokya'da M.S. II. yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır. Arateus, çok idrar yapan ve kilo kaybeden insanları sifonlu fıçıya benzeterek hastalığa 'Diabetes' adını vermiş ve klinik bulgularla tanı koymuştur.

İngiliz Matheww Dobson 1776 yılında DM semptomlarının kanda artmış şekere bağlı olarak geliştiğini keşfetmiştir [2]. 1889 yılında ise Joseph von Mehring ve Oskar Minkowski pankreasını çıkarttıkları köpeğin diabetik hastalarda görülen semptomların aynısını göstermesi ile diabetin pankreasla ilişkisini ilk ortaya koyan araştırmacılar olmuştur [3-4]. 1921 yılında Frederick Grant Banting ve Charles Herbert Best tarafından insülinin keşfi bu hastalıkta yeni bir dönemin başlatmıştır. Aynı araştırmacılar sadece bir yıl sonra Toronto Üniversitesi'nde domuz pankreasından insülin hormonunu saflaştırmayı

başarmış ve tedavi için insülin kullanımını ilk kez 1922 yılında gerçekleştirmişlerdir [5].

1.1. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle de bu ülkelerden gelişmiş ülkelere göç eden topluluklarda diyabet epidemisinde bahsedilmektedir [6]. 2010 yılı itibarı ile tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken, bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir [7]. Bunun başlıca nedenleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel aktivitenin azalmasıdır [8]. Birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar içinde diyabet beşinci sırada yer almaktadır [9-10].

Yetişkin diyabetlilerde, diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir [11]. Tüm dünyada böbrek replasman tedavisi uygulanan olgular ile 65 yaş altı körlük olgularının en yaygın nedeni diyabettir. Komplikasyonların bireye ve topluma getirdiği maliyet çok fazladır [12]. Çeşitli ülkelerde toplam sağlık hizmeti harcamalarının %3-12'sini diyabet giderleri oluşturmaktadır [13]. Diyabet, yaşam süresini beş ile on yıl arasında kısaltmaktadır [12]. Pek çok ülkede yapılan çalışmalar diyabetin yalnızca sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri ile %44-58 oranında risk azalması sağlanarak önlenebileceğini veya en kötümser tahminle geciktirilebileceğini göstermiştir [14-15]. Bu konuda ulusal, bölgesel ve küresel olarak başarı kazanabilmek için bilinçli ve kararlı olarak hedefe kilitlenmek gereklidir. Ne

yazık ki DM'un sosyo-ekonomik yükü çok iyi bilinmesine rağmen, ülkelerin sağlık bütçesinden ayrılan pay, bu hastalığı önlenmek için yeterli değildir.

Ülkemizde İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı'nın işbirliği ile 2010 yılında gerçekleştirilen "Türkiye Diabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II" ye (TURDEP-II) göre 1998 de % 7 olan erişkin diabet sıklığının % 13.7'ye ulaştığı görülmüştür. Bu sonuçlar DM'un önümüzdeki yıllarda ülkemizde çok daha öncelikli bir sağlık sorunu olacağını ortaya koymaktadır [16]. Dünyada DM prevalansı en yüksek topluluk, Amerika Birleşik Devletleri'nde Pima yerlileri olup, prevalansı %55'in üzerine çıkmaktadır. Ülkemizde ise, diabete % 7,2 ve bozulmuş glukoz toleransına % 6,7 sıklıkla rastlanır [17]. Geçtiğimiz yüzyılın son çeyreğinden itibaren dünyada diabetli sayısının artmaya başlaması ve önümüzdeki çeyrek yüzyıl için öngörülen artışlar, "diabet epidemisi" niteliğini haklı kılmaktadır [18,19].

Tahminlere göre, 2010 itibarı ile tüm dünyada erişkin (20-79 yaş) nüfusta diabet prevalansı %6,6'dır ve 2030 yılında %18 artış ile bu değer %7,8 olacağı öngörülmektedir. Diabet Atlası'nda farklı ülkeler ve bölgelerdeki diabet prevalanslarını karşılaştırmak için dünya nüfusunun standart yaş grubu dağılımına göre hesaplamalar yapılmıştır. Buna göre 2010 yılı standardize diabet prevalansı %6,4 iken 2030 yılında yaklaşık olarak %20 artış ile %7,7'ye ulaşacaktır. Sayısal olarak belirtmek gerekirse günümüzde 285 milyon olan diabetli nüfusun yirmi yıl sonra 438 milyona ulaşması beklenmektedir [7].

1.2. Prediabet

Normal glukoz toleransı üst sınırı ile aşikar diabet arasındaki süreç “prediabetik dönem” olarak adlandırılır. Bu süreçte glukoz metabolizmasının ara bozuklukları olan “Bozulmuş Açlık Glukozu” (IFG: Açlık kan glukozunun 100-125 mg/dl olması) ve “Bozulmuş Glukoz Toleransı” (IGT: Oral glukoz tolerans testinde 2.saat kan glukozunun 140-199 mg/dl olması) yer alır ve bu kişiler “prediabetik” olarak kabul edilir. Erken metabolik değişiklikleri oluşturan IFG ve IGT’den diabete geçiş, yıllar sürebilir. Çalışmalar, prediabetik kişide izole IFG bulunması halinde takip eden 10 yıl içinde diabet gelişme riskinin %10-15; izole IGT bulunması halinde ise riskin %35 düzeyinde olduğunu göstermektedir [29-30]. Prediabetik kişide kombine glukoz tolerans bozukluğu (KGTB: IFG + IGT) bulunması halinde ise 10 yıllık diabet riski %50’ye ulaşmaktadır.

1.3. Diabetin Tipleri

Susruta ve diğer Hintli doktorlar M.S. IV-V. yüzyılda, hastaların idrarının tatlı olduğunu, bu nedenle karıncaların, sineklerin ve diğer böceklerin bu idrara üşüştüğünü gözlemlemişler ve hastalığın iki formu olduğunu yazmışlardır. Hastalığın bir formunda hastaların zayıf ve genç olduğu, kısa sürede öldüğü, diğer grupta ise hastaların şişman ve daha yaşlı olduğu belirtilmiştir. Bu, günümüzün sınıflamasında belirtilen Tip 1 ve Tip 2 DM sınıflamasına çok benzemektedir [20].

Eskiden yapılan klinik klasifikasyonda hastalığın başlama yaşı değerlendirilmiş ve gençlerde görülene “genç tipi = jüvenil tip”, erişkinlerde görülene “erişkin tip = adult tip” diabet adı verilmiştir. Daha sonra terapötik sınıflama geliştirilmiş ve insülin bağımlı = insülin dependent diabet (IDDM) ve insülin bağımsız = non insülin dependent diabet = DM (NIDDM) terminolojisi kullanılmıştır. Daha sonra hastalığın etiyopatogenezi ile ilgili bilgiler arttıkça etiyolojik klasifikasyona geçilmiştir [20]. Diabetes mellitusun en son kabul edilen teşhis kriterleri ve sınıflandırılması Amerikan Diabet Birliği'nin (ADA) 2000 yılında yayınlanan raporlarına göre yapılmıştır. [21,22].

Hastalık gestasyonel diabet (GDM), spesifik nedenlere bağlı diabet, Tip 1 diabet (IDDM) ve Tip 2 diabet (NIDDM) olmak üzere başlıca dört tipe görülmektedir. Bunlardan üçü (tip 1 diabet, tip 2 diabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diabet tipleri) ise sekonder diabet formları olarak bilinmektedir.

1.3.1. Spesifik Nedenlere Bağlı Diabet

Nadir diabet formlarıdır [23]. Diabetlilerin %1'den azını oluşturur. Beta hücre fonksiyonlarının bozulmasına bağlı genetik defektler, gençlerde görülen erişkin tip monogenik diabet formları, insülin etkilerinde bozulmaya yol açan nadir genetik defektler (örneğin tip A insülin direnç sendromu), ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreatit, pankreatektomi, kanser, kistik fibroz), endokrinopatiler (akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma, hipertiroidi, somatostatinoma, aldosteronoma), ilaç ve kimyasal ajanlarla gelişen diabetler (pentamidin, nikotinic asid,

glukokortikoidler, tiroid hormonu, diazoksid, β -adrenerjik agonistler, tiyazidler, fenitoin, α -interferon), enfeksiyonlar (örneğin konjenital rubella, sitomegalovirus), immun kaynaklı nadir diabet formları (Stiff-man sendromu, anti-insulin reseptör antikoları) ve diabetle birlikte görülebilen bazı genetik sendromlar (Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington koresi, Laurence-Moon-Biedl sendromu, miyotonik distrofi, porfiriya, Prader-willi sendromu, Alström sendromu) bu tip diabete yol açar.

1.3.2. Gestasyonel Diabet (GDM)

Gestasyonel Diabet terimi ilk kez 1950'lerde ortaya atılmıştır. İlk kez gebelik sırasında ortaya çıkan, yüksek fetal anomali ve mortaliteye sebep olan ve gebelik sonlanınca da düzelen geçici glukoz metabolizması bozukluğunu gösteren diabet formudur. Gebeliklerin %2-4'ünde GDM görülmektedir [23,24]. Glukoz toleransının bozulması normalde gebelik süresi içinde, özellikle de 3.trimesterde ortaya çıkar. Gebelikte özellikle bu dönemde insulin direnci artar. Çünkü bu devrede östrojen, progesteron ve özellikle human plasental laktojen gibi insulin karşıtı hormonlar artar. Pankreas yapısı ve işlevi normal olan bir gebede insulin salgısı arttırılarak normoglisemi sağlanır. Ancak pankreas işlevlerinde ve sınırda bir bozukluk varsa hepatik glukoz yapımını azaltacak ve hücre seviyesinde glukoz alımını arttırabilecek kadar insulin salgısı yapılamaz ve hiperglisemi olur. Ayrıca annenin aldığı kilolar ve adipoz dokunun artışı da insulin direncine katkıda

bulunur. Gestasyonel diabette doğumdan hemen sonra insülin direncinin ve ekzojen insülin gereksiniminin kaybolması, esas etkenin plasentanın salgıladığı insülin karşıtı hormonlar olduğunu düşündürmektedir [25-28].

GDM'nin belirtileri genelde Tip 2 diabete benzer. Ancak gebelik sırasındaki rutin taramalar nedeniyle genellikle semptomlar fark edilmeden önce tanı konur. GDM doğumdan sonra genellikle düzelir, fakat sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir (yaklaşık %50). Ayrıca GDM öyküsü olan kadınların ileri yaşlarda Tip 2 diabetli olma riski %80'e ulaşmaktadır [29]. Bu sebeple GDM tanısı almış kadınların doğum sonrasında prediyabetik olarak kabul edilip koruma programına alınmaları gerekmektedir.

1.3.3. Tip 1 Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı, IDDM)

Tip 1 diabet pankreatik beta hücrelerinin bozulmasına bağlı mutlak insülin yetersizliği ile ortaya çıkan bir tablodur. En yüksek görülme yaş aralığı 8-14 yaş grubundadır. Fakat otoimmünite tanı testlerinin yaygınlaşmasından sonra her yaşta ortaya çıkabileceği gösterdiğinden jüvenil diabet sözcüğü terminolojiden kaldırılmıştır. Günümüzdeki immünojenetik bilgilerin ışığında Tip 1 DM'in uygun genetik bir zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle beta hücrelerine yönelik başlayan otoimmün yıkımı ve bunu izleyerek gelişen inflamatuvar olaylar sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir. Beta hücrelerinin immün yıkımının belirleyicileri adacık hücre otoantikoları, insülin otoantikoları, glutamik asit dekarboksilaz otoantikoları, tirozin fosfotaz IA-2 ve IA-2b otoantikolarıdır. Bu antikoların bir veya genellikle birkaçı, açlık

hiperglisemisi saptandığında %85-90 hastada mevcuttur. Aynı zamanda hastalığın DQA ve DQB genleri ile bağlantılı olarak kuvvetli human lokosit antijeni ile (HLA) ilişkisi vardır ve DRB genleri de etkilenir. Bu HLA-DR/DQ genleri hastalığa predispozan ve koruyucu olabilir [25,26].

Tip 1 diabet, çocukluk çağında görülen kronik hastalıklar içinde ilk sırada yer almaktadır [13]. Bu hastalarda ciddi insulinopeni vardır ve ketoasidoza meyillidirler. Beta hücre yıkımı farklı hızlarda olmaktadır, genellikle genç yaşlarda birden ortaya çıkan klasik klinik tabloyu açıklayacak şekilde hızlı, erişkinlerde ise yanlışlıkla klinik olarak Tip 2 diabet tanısı konulacak kadar yavaş olabilmektedir [31]. Hastalığın ilk belirtisi olarak bazı hastalar ketoasidozla başvururken, diğerlerinde enfeksiyon veya diğer stres durumlarının varlığında hızla gelişen ciddi hiperglisemi tablosu mevcuttur. Hastalığın ileri evresinde insulin sekresyonu olmaz yada çok azalır, bunun sonucu olarak da C-peptid düzeyleri saptanamaz veya çok düşük düzeyde bulunur. Bazı hastalar ise (özellikle yetişkinler) ketoasidozu önleyecek kadar yeterli beta hücre fonksiyonunu yıllarca koruyabilirler. Bu kişilerin çoğu bir süre sonra insuline bağımlı hale gelir ve ketoasidoz riski taşırlar. Tip 1 diabet hastaları, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo ve pernisiyoz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara yatkındır. Yavaş ve otoimmün zeminde oluşan hiperglisemili olan Latent Otoimmün Diabetli Erişkin (LADA) hastalar yıllarca insulinden bağımsız kalabilirler. Erişkinlerde anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD) en sık pozitif olan immün belirteçtir ve hastaların üçte ikisinde pozitiftir. Dolayısıyla şüphede kalınan LADA hastalarının tanısında yararlanılabilir. [25,26,31].

Tip 1 diabetin prevalansı Finlandiya'da en yüksek, Japonya'da en düşüktür [4,19]. Ülkemizde, coğrafi dağılımı büyük farklılıklar gösterir. Tip 1 diabetliler tüm diabetiklerin %10'unu oluşturur [23,24,32]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Tip 1 diabete bağlı ölümlerin %80'inin düşük ve orta gelir grubundaki ülkelerde gerçekleştiğini bildirmiştir [33].

A- İdiyopatik Diabet

Tip 1 diabetin bazı formlarının bilinen etiyolojisi yoktur. Bu hastaların bazılarının kalıcı insulinoopenisi vardır, fakat otoimmüniteye ait kanıt yoktur. Tip 1 diabetik hastaların ancak çok az bir kısmı bu kategoriye girer, ancak büyük bir kısmı Afrika ve Asya orijinlidir. Bu diabet formunda kişiler ketoasidoz atakları ve ataklar arasında çeşitli derecelerde insulin eksikliği gösterirler. Bu form kuvvetli kalıtımsaldır, otoimmüniteye ait immünolojik kanıt yoktur ve HLA ile ilgili değildir ve insulin replasman tedavisi ihtiyacı değişkenlik gösterir [25].

B- LADA (Latent Autoimmune Diabetes Adult: Latent Otoimmun Diabetli Erişkin)

Tip 1 diabet gürültülü bir klinik tablo ile başlarken; daha ileri yaşlarda, çok daha yavaş hatta Tip 2 diabet gibi ortaya çıkabilir. Genellikle 25-30 yaş üstünde başlayan bu dönem 'Yavaş seyirli Tip 1 diabet' ya da

LADA olarak isimlendirilir. Hastaların üçte ikisinde anti-GAD antikorları pozitifdir [25,34].

C- MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young: Gençlerin Erişkin Tip Diabeti)

İnsuline bağımlı olmayan diabetin erken yaşta başlayan ve otozomal dominant kalıtımla geçen alt grubu olup ilk kez 1958 yılında Fajans tarafından tanımlanmıştır. [26,35]. En az iki aile bireyinde 25 yaşından önce diabet başlamalıdır. Ailelerin yarısında ve en az üç nesil boyunca geçişin olduğu otozomal kalıtım özelliği mevcuttur.

MODY için önerilen tanı kriterleri uygulandığında Avrupa'da prevalansı %0.5-1 arasında değişmektedir. MODY'deki hipergliseminin sebebi NIDDM'den farklıdır. MODY'de genetik olarak programlanmış beta hücre disfonksiyonuna bağlı olarak yetersiz insulin salgılanması, NIDDM'de ise hem insulin eksikliği hem de insulin direnci vardır [26,36].

GLUT 2 glukoz transporteri ile beta hücresine taşınan glukozun glukokinaz tarafından fosforlanması ile ATP oluşur. ATP beta hücre membranındaki K kanallarını kapatarak depolarizasyona yol açar ve kalsiyumun hücre içine girişi ile insulin salgılanmaya başlar. MODY'de 7. kromozomun kısa kolunda bulunan glukokinaz geninde mutasyon mevcuttur. Sonuç olarak da insulinin salgılanması için gereken glukoz eşiği anormal olarak yükselmekte ve diyabet gelişmektedir. Hastalarda erken başlayan bozulmuş glukoz toleransı ve açlık hiperglisemisi görülür. Yaş ilerledikçe

hiperglisemi zamanla ağırlaşır, ketosiz görülmez. Hafif hiperglisemi sadece diyet ve/veya oral antidiabetik ilaçlarla kontrol edilebilir. Açlık insülin düzeyleri normal kilodakilerde benzer olmasına rağmen hiperglisemiye göre nispeten düşük bulunmaktadır. Obezite NIDDM'in aksine nadir görülür.

1.3.4. Tip 2 Diabetes Mellitus

Geçmişte “insüline bağımlı olmayan diabet”, “erişkin diabet” veya “Tip 2 diabet” olarak da isimlendirilen hastalık, en yaygın görülen diabet formudur. Tüm dünyada tanı konulan diabet vakalarının %90'dan fazlasını Tip 2 diabet oluşturmaktadır [23,24]. Tip 2 diabet genellikle obezite ve fiziksel inaktiviteye bağlı olarak görülmektedir. Hastalığın temelinde genetik olarak yatkın kişilerde yaşam tarzı ile tetiklenen insülin direnci ve zamanla azalan insülin sekresyonu söz konusudur [12]. Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10'u Tip 2 diabetlidir [23,24]. Yakınmalar Tip 1 diabete benzemekle birlikte daha hafiftir. Bu sebeple hastalık gerçek başlangıcından yıllar sonra (ortalama 5 yıl sonra) fark edilir, hatta bazen komplikasyonları nedeniyle tanı konabilir. Tip 2 diabet genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar ve yaşlanma ile sıklığı artar. Bununla beraber son yıllarda obezitenin çocukluk çağında da artmasıyla çocuk ve adolesan çağda da Tip 2 diabet görülmeye başlamıştır. Gelişmiş ülkelerde 15 yaşın altında görülen diabet vakalarının yarısına yakınının Tip 2 diabetli olduğu bildirilmektedir.

Ailede genetik yoğunluk arttıkça sonraki nesillerde diabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkar, hastaların çoğunda başlangıçta

belirti yoktur [37]. Bu diabet şeklinde, hiperglisemi yavaş arttığından yıllarca tanı konamaz. Bununla birlikte böyle hastalar, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimi açısından artmış riske sahiptir. Retinopati, nefropati, nöropati ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar hastayı hekime ilk kez getirebilir ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar vardır. Hiperglisemiye rağmen kan veya idrarda keton cisimleri azdır veya yoktur. İnsulin tedavisi çoğu kez gerekli değildir [20,21,25].

Diabetik hipergliseminin patogenezinde 3 önemli faktör rol oynar:

- Beta hücre insulin salgısının bozulması
- İnsulin direnci□
- Karaciğerde glukoz üretiminin artışı

Bu hastalarda insulin sekresyonu defektiftir ve insulin direncini karşılamada yetersizdir [38]. Hem insulin direnci hem de bozulmuş insulin sekresyonu tip 2 diabetin patogenezinde genetik olarak kontrol edilen faktörler olup bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı henüz açık değildir. Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır.

Tip 2 DM yaygın olarak obezite ile çok yakın ilişkilidir. Obezite insulin direncini arttırarak hiperglisemiye ağırlaştırmasına rağmen obezite olmadan da Tip 2 diabet gelişmektedir. Obez ve nonobez Tip 2 DM ayrımı etyolojik bir farklılık oluşturur. Buna göre obez Tip 2 DM'da insulin direnci daha önemli iken nonobez diabetiklerde insulin sekresyon bozukluğu ön plana geçer [26].

1.3.4.1. Tip 2 Diabetes Mellitus için Risk Faktörleri

1-Yaşlanma: Tip 2 diabet sıklığı yaşlanma ile paralel artış göstermektedir. Diabet-yaşlanma ilişkisi toplumdaki kümülatif insidansa ve mortalite oranına bağlıdır.

2-Cinsiyet: Gelişme sürecinde olan toplumlarda hastalık kadınlarda daha sık görüldüğü halde gelişmiş toplumların çoğunda önemli bir cinsiyet farkı bildirilmemiştir. Buna karşılık İskandinav ülkelerinde erkeklerde prevalans daha yüksektir.

3-Genetik faktörler: Monozigot ikizlerde tip 2 diabetin % 90'a varan çok yüksek oranda konkordans göstermesi, hastalığın genetiğinde genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu düşündürmektedir.

4-Genetik karışma: Amerika'da saf Nauruan ve Pima yerlilerindeki diabet sıklığının, bu etnik grupların normal Amerikan toplumu ile karışmış olduğu topluluklara nazaran daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

5- Ailevi kümelenme: Ailede 1. derecede akrabalarda diabet bulunması diabet riskini 2-6 kat artırır. Ailedeki diabetli birey sayısı arttıkça diabet riski yükselir.

6- Genetik belirteçler: Çeşitli etnik gruplarda tip 2 diabetin bazı HLA grupları ile ilişkili olabileceği bildirilmiş; ayrıca bazı ailevi özel diyabet formlarında da spesifik gen mutasyonları gösterilmiştir.

7- Obezite ve vücut yağ dağılımı: Obezite tip 2 diabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanısıra, kişide diabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Toplumsal araştırmalar diabet gelişme riskinin, beden kitle indeksinden başka vücut yağ kitle artışı ile de paralel

olarak arttığını ortaya koymuştur. Hatta bazı çalışmalarda intraabdominal yağ kitlesi, beden kitle indeksinden daha güçlü diabetin belirleyicisidir. Bu nedenle en azından bel çevresi veya bel/kalça oran ile abdominal yağ kitlesi belirlenmelidir.

8- Fiziksel inaktivite: Spontan yaşam biçiminin Tip 2 diabet gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir.

9- Diyet: Yağdan zengin, karbonhidrattan nisbeten fakir diyetle beslenen bireylerde tip 2 diabete yakalanma riskinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir.

10- Cinsiyet hormonları: Bazı araştırmacılara göre seks hormonlarını bağlayıcı globulin düzeyi düşüklüğü, kadınlarda erişkin tip diabet gelişiminin habercisi olarak görülmektedir. Hiperandrojenizm, hiperinsulinemi ve insulin direncinin birlikte olduğu polikistik over sendromunda diabet prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir.

11- Alkol ve sigara kullanımı: Geleneksel yaşam biçiminden batı tarzı yaşam biçimine geçmiş topluluklarda alkol ve sigara kullanımı ile tip 2 diabet gelişmesi arasında pozitif bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Ancak beden kitle indeksi, fizik aktivite derecesine göre düzeltildikten sonra bu çalışmalarda istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır [26].

1.3.4.2. Tip 2 Diabetin Özellikleri

1. Tip 2 diabet hem insulin sekresyonu, hem de insulin etkisinde bozuklukla birlikte seyreder.

2. Tip 2 diabet herhangi bir yaşta olabilir, fakat genellikle 30 yaşından sonra tanı konur. Özellikle 45 yaşından sonra artar.
3. Bazı etnik gruplarda klinik olarak ortaya çıkış yaşı düşüktür.
4. Her ne kadar tanı anında hastaların yaklaşık %80'inde obezite veya obezite hikayesi olsa da özellikle yaşlılarda obez olmayanlarda da Tip 2 diabet görülebilir.
5. Tip 2 diabet, diabetin klasik semptomları ile veya bunlar olmadan ortaya çıkabilir. Çoğu kez de uzun süren bir asemptomatik dönemi vardır ve tesadüfen tanı konur.
6. Tip 2 diabet hastaları ketoasidoza meyilli değildirler. Fakat ciddi stres durumlarında (enfeksiyonlar, travma, ilaçlar veya cerrahi) ketoasidoz gelişebilir.
7. Tip 2 diabet hastalarında genellikle diabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları birlikte bulunur. Hatta bazı durumlarda tanı anında mevcut olabilirler [31].

1.3.4.3. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırması

A- İnsulinin etkisine göre

- 1- Glukoz klirensinde intraselüler defektler
- 2- İnsulin reseptör fonksiyonunda bozukluklar
 - a. İnsulin reseptör antikoru
 - b. İnsulin reseptör mutasyonu

3- İnsulin yapısında bozukluk

- a. İnsulin gen mutasyonu (kromozom 11 p)
- b. Proinsulinin insuline dönüşümünde bozukluk

4- İyatrojenik

- a. Glukokortikoidler
- b. Büyüme hormonu
- c. Nikotik asit
- d. Diğerleri

B- İnsulin sekresyonuna göre

1- Sinyal defekti: Glukokinaz mutasyonu (kromozom 7p)

2- Beta hücre kitlesinin yıkımı

- a. Otoimmün beta hücre yıkımı
- b. Pankreatitis
- c. Diğer sebepler

C- Bilinmeyen patogenez

1- Malnütrisyon

2- Kistik fibrosis

3- Talasemi

4- Hemakromatosis

D- Sınıflandırılmayanlar

İnsulin sekresyon ve etkisinde bilinmeyen nedenle azalma.

1.3.4.4. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patogenezi

Heterojen bir hastalık olan Tip 2 diabetin patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insulin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur. Hepatik glukoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsulin eksikliği ve /veya insulin direnci asıl nedeni oluşturur [20,21,25,26]. Tip 2 diabette primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insulin direnci olmasında yaş, etnik farklılıkların, obezitenin ve diabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir. Son yıllarda primer defektin hiperinsulinemi olduğu ve insulin direncinin hiperinsulinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır [39,40].

1.3.4.5. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

1. Akut komplikasyonlar

- 1.1. Diabetik ketoasidoz
- 1.2. Hiperosmolar hiperglisemik sendrom
- 1.3. Laktik asidoz

- 1.4. Hipoglisemi
- 2. Kronik komplikasyonlar
 - 2.1. Mikrovasküler Hastalıklar
 - 2.1.1. Retinopati
 - 2.1.2. Nefropati
 - 2.1.3. Nöropati
 - 2.1.3.1. Simetrik Periferik Nöropati
 - 2.1.3.2. Mononöropati
 - 2.1.3.3. Otonomik Nöropati
 - 2.2. Makrovasküler Hastalıklar:
 - 2.2.1. Koroner Arter Hastalığı
 - 2.2.2. Serebrovasküler Hastalık
 - 2.2.3. Periferik Damar Hastalığı
 - 2.3. Diğerleri
 - 2.3.1. Dermatolojik
 - 2.3.2. Genitoüriner Bozukluklar (seksüel disfonksiyon, üropati)
 - 2.3.3. Gastrointestinal Bozukluklar (gastroparezi, diare)

1.4. Diabetin Tanısı

1979 yılında Amerikan Diabet Veri Toplama Grubu (NGGD) ve 1980'de Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Uzmanlar Komitesi tarafından diabetin standart tanı kriterleri belirlenmiştir. Daha sonra 1985 yılında gözden

geçirilen WHO kriterleri hem klinisyenler, hem de epidemiyologlar tarafından kabul görmüş, böylece farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmaların karşılaştırılması mümkün olmuştur. 1997 yılında ADA tarafından oluşturulan 'Diabetes Mellitus Tanı ve Sınıflaması için Uzmanlar Komitesi' açlık kan glukoz sınırını daha aşağı çekilmesini önermiştir. 1997 yılında ADA'nın DM'un tanı kriterleri Çizelge 1.1 de verilmiştir.

Çizelge 1.1. DM'un 1997 yılında ADA tarafından belirlenen tanı kriterleri

	<i>Plazma glukoz değeri</i>
<i>Günün herhangi bir saatinde</i>	≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)
<i>En az 8 saatlik tam açlık sonrası</i>	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L)
<i>75 g'lık oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat</i>	≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)

Her yıl toplanan 'Diabetes Mellitus Tanı ve Sınıflaması için Uzmanlar Komitesi' 2003 yılı raporunda, ADA 1997 önerilerinin yayınlanmasından bu yana gerçekleştirilen çalışmaları ve yorumları dikkate alarak, IFG alt sınırının 100 mg/dl'ye çekilmesini önermiştir. Buna göre normal kan glukozu da 100 mg/dl'yi aşmamalıdır. Testin bir başka gün tekrarlanarak diabet tanısının doğrulanması gerekir [22,34]. ADA 2010 yılına kadar HbA1c testini, diabet tanısı konmuş vakalarda takip dönemi testi olarak bildirmiştir. ADA'nın 2010 diabet tanı kriterleri Çizelge 1.2'de verilmiştir. Bu süreçte; HbA1c için referans

aralık (normal değerler) % 4-6 arasındadır. ADA'nın önerisine göre diabetik hastalarda tedavinin primer amacı, HbA1c düzeyini % 7'nin altında tutmak olmalıdır. HbA1c düzeyi % 8'den fazlaysa tedavi rejimini tekrar değerlendirmek gerekir [41,42]. ADA'nın 2010 diabet standardizasyonuna göre HbA1c referans değeri \geq %6.5 olarak belirlenmiştir. HbA1c testinin ancak Diabet Kontrol ve Komplikasyon Merkezi (DCCT)' nin onayladığı ve Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programının (NGSP) kullanıldığı laboratuvarlarda yapılması durumunda kabul edilebilirliği vurgulanmıştır.

Çizelge 1.2. 2010 yılı Diabet ve bozulmuş glukoz regülasyonunda ADA'nın tanı kriterleri [43].

	<i>DM</i>	<i>IFG</i>	<i>IGT</i>	<i>DM riski yüksek</i>
<i>AKŞ</i>	≥ 126 mg/dl (7.0mmol/l)	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	—
<i>OGTT 2.saat</i>	≥ 200 mg/dl (11.1mmol/l)	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl	—
<i>Rastgele PG</i>	≥ 200 mg/dl (11.1mmol/l)	—	—	—
<i>HbA1c</i>	\geq % 6,5 (≥ 48 mmol/mol)	—	—	% 5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)

HbA1c testi ile kandaki eritrositlerin içinde bulunan hemoglobin maddesine bağlanan glukoz miktarı ölçülmektedir. HbA1c; geçmiş 120 günlük süredeki (ortalama eritrosit yaşam süresi) ortalama glukoz düzeyinin klinik olarak yararlı bir göstergesidir [44]. Günümüzde 30'dan fazla glikohemoglobin (GHb) ölçümü laboratuvarlarda kullanılmaktadır. Bunlar, araştırma amaçlı metotları, manuel minikolon sistemleri yanı sıra GHb ölçen otomasyon sistemlerini de kapsamaktadır.

1.4.1. OGTT (Oral glukoz tolerans testi)

Standart oral glukoz tolerans testi karbonhidratlara karşı tolerans durumunu belirlemek için kullanılan tanı ve tarama testidir. OGTT'nin diabet tanısında rutin olarak uygulanması önerilmemektedir. Diabet için yüksek risk taşıyan bireyler, tanı amaçlı olarak OGTT ile değerlendirilmelidir [21,22,26].

1.4.1.1. Bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)

IFG olan kişilerde ciddi postprandiyal hiperglisemi görülebileceği için tüm hastalara diabeti ekarte etmek amacıyla 75 gr OGTT yapılmalıdır. 75 gramlık OGTT'de yükleme sonrası ikinci saat glukoz konsantrasyonu 200

mg/dl ve üzerinde olanlara DM tanısı konulurken, 140-199 mg/dl arasındaki değerler IGT olarak tanımlanmıştır. ADA 1997 sınıflamasına göre açlık plazma glukozunun 110-126 mg/dl değerleri arasında olması IFG olarak tanımlanmıştır ve 2003'te yapılan sınıflamada alt sınırın 100 mg/dl' ye çekilmesi önerilmiştir [20-22,34].

1.4.1.2. Glikozile Hemoglobin Ölçümleri [45]

Glikohemoglobin, glukoz ile hemoglobin (Hb) molekülünün beta zincirlerinin N terminal aminoasitlerinin birleşmesiyle ortaya çıkan bir ketoamin reaksiyonudur. Erişkinlerde kandaki hemoglobinin %97'sini HbA1, %2'sini HbA2, %1-2'sini HbF oluşturur.

HbA1'in (yani HbA); HbA1a, HbA1b, HbA1c olmak üzere 3 komponenti vardır ve bunlardan en çok bulunanı HbA1c'dir.

Normal şartlarda glukoz vücut proteinleriyle bağlanabilir ki buna glikozillenme denir. Ancak diabetteki hiperglisemi olayında proteinlerin glikozillenme miktarı çok yükselir. Glikozillenen proteinlerin en önemlisi de hemoglobindir. Glikozillenebilen belli başlı diğer proteinler; lens proteinleri, eritrosit membran proteinleri, sinir proteinleri ve albumindir. Hemoglobin bir kez glikozillendikten sonra, eritrositin yaşam süresi boyunca stabil kalır. Glikozile Hb ölçümleri HbA1'in en büyük çoğunluğunu oluşturan HbA1c ile yapılır ve sonuç total Hb yüzdesi olarak yazılır. Kanda çok yükselmiş olan glukoz bu proteinlerle enzimatik olmayan yollarla birleşir [46-47].

HbA1c, son 2-3 aylık dönemdeki ortalama kan glukozuyla orantılı artacağından, kronik hipergliseminin bir göstergesidir. Kan glukozundaki günlük veya kısa süreli oynamalar hakkında fikir vermemekle ve hipoglisemik ataklar yansıtmamakla beraber, uzun süreli kontrolü değerlendirmede bugün için en iyi yoldur, hastanın kooperasyonunu gerektirmeyen objektif bir ölçümdür. WHO ve ADA, metabolik kontrolü iyi Tip 2 diabetliler için yılda 1 kez, metabolik kontrolü kötü tip 2 ve tip 1 diabetlilerde ise yılda 4 kez HbA1c ölçümü önermektedir. Son 6-8 haftadaki ortalama kan glukozu şu formülle hesaplanabilir:

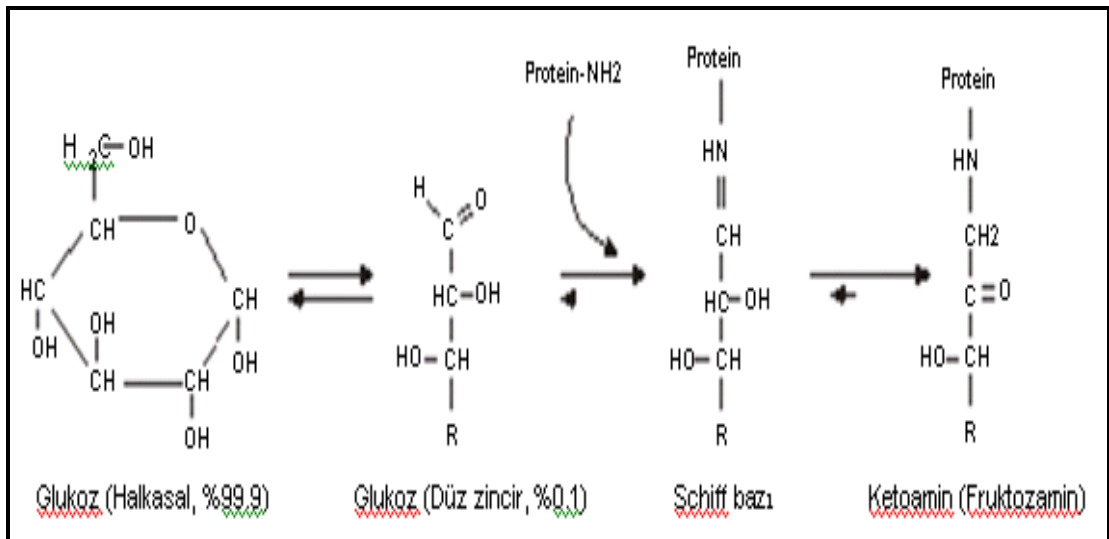
$$\text{Ortalama kan glukozu} = (\text{HbA1c} \times 33,3) - 86 \quad (2.1)$$

HbA1c'nin nondiabetik erişkinlerdeki değeri %4-6 arasındadır [48]. Diabetiklerde ise %4-6 arası çok iyi kontrolü, %6.5-7.5 arasında kabul edilebilir sınırdaki kontrolü, %7.5 ve üzeri ise kötü diabet kontrolünü gösterir. HbA1c düzeyinin %7'den %9 veya üzerine çıkması komplikasyon olasılığını artırır. ADA son önerilerinde HbA1c'nin %7 veya altında olmasını istemekte ve HbA1c %8'i geçerse tedavinin yeniden düzenlenmesini önermektedir.

1.4.1.3. Glikozile Serum Proteinleri (Fruktozamin)

Vücuttaki her protein glukozile olur. Serum fruktozamini, serum proteinlerinin (albumin) enzimatik olmayan bir yolla glikozilasyonu sonucu ortaya çıkar [49]. Glukoz moleküllerinin karbonil grupları protein

moleküllerinin serbest amino gruplarına bağlanırlar [50,51]. Reaksiyon nonenzimatik reaksiyonla gerçekleşir. Önce 1-imino-1-deoksiglukoz (Aldimin), daha sonra da 1-Amino-1-Deoksifruktozamin (İzoglukozamin) meydana gelir. Birinci kademede oluşan aldimin (Schiff bazı) labil olup, reaksiyon hızlı ve geri dönüşümlüdür. Amadori düzenlenmesi olarak da bilinen ikinci basamakta oluşan izoglukozamin ketoamin yapılıdır ve stabildir. Reaksiyonun ikinci basamağı birinciye nazaran daha yavaş ilerler. Reaksiyonun safhaları Şekil-1.1’de şematize edilmiştir [49,52-54].



Şekil 1.1. Glukoz ve protein moleküllerinin Fruktozamin’e dönüşüm reaksiyonu

Serumdaki fruktozamin miktarı hipergliseminin uzun sürmesinden dolayı diabetes mellitusda artmakta, böylece diabetik hastaların genellikle 1-3 hafta gibi kısa bir sürede glisemik kontrollerinin derecesini yansıtmaktadır

[49,53,55-59]. Ayrıca Fruktozamin ölçümlerinin diyet, stres, egzersiz durumlarından, kolesterol ve trigliserid seviyelerinden etkilenmediği [53,55,57], glukozun 1000 mg/dl'ye kadar, bilirubin 4,0 mg/ml'ye kadar seviyelerinden etkilenmediği bildirilmektedir [53].

Fruktozamin çalışmaları yeterli seviyede gerçekleştiği zaman diabetin kontrolünde, takibinde ve komplikasyonlarının önlenmesinde gelecekte önemli gelişmelere konu olabileceği yönünde görüşler mevcuttur [49].

1.5. Anemi

Klinik olarak anemi, hasta için geçerli referans aralığının altında bulunan kan hemoglobin veya hematokrit değeri şeklinde tanımlanır [60]. Referans değerleri sağlıklı bir grup hastanın hemoglobin veya hematokrit değerlerine göre belirlenmiş ve toplumun %95'ini içine alan değerlerin bulunduğu aralık olarak tanımlanmıştır. Hemoglobin ve hematokrit değerleri yaş ve cinsiyete göre değişiklik gösterdiğinden, referans aralık belirlenirken bu parametrelere göre düzeltme yapılmalıdır [60].

Eritrositler, vücutta her organa oksijen taşırlar ve karbondioksitin akciğer yoluyla dışarı atılmasını sağlarlar. Bikonkav disk şekli, gaz alışverişi için zar yüzeyini arttırmaya yaramaktadır. İskelet ve zar yapısı, mikro damarları geçebilmesi için yeterli esnekliktedir. Eritrosit istirahat halindeki çaplarının dörtte bir çapındaki kapillerden geçiş; zardaki protein (bant3,

glikoforin) ile eritrosit iskeletini oluşturan alttaki sitoplazmik proteinlerin (spektrin, ankin, protein 4,1) etkileşimleriyle olanaklı olmaktadır [61-62]. Olgun eritrositlerde çekirdek yoktur ve yaşamları çekirdek atılmadan ve periferik dolaşıma salınmadan önce sentezlenen proteinlere dayanmaktadır. Olgun bir eritrositin sitoplazmik proteinin %98'i hemoglobin, kalanı ise anaerobik metabolizma ve heksoz monofosfat için gerekli olan enzimatik proteinlerden oluşur [62-63].

1.5.1. Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler morfolojik ve etyopatogenetik olarak sınıflandırılır. Pratikte daha çok morfolojik sınıflandırmadan yararlanır.

1.5.1.1. Morfolojik Sınıflandırma

Anemiler ortalama eritrosit hacmi (Mean Corpuscular Volume= $MCH= MCV$) ve eritrosit morfolojisine dayanılarak üç morfolojik tipe ayrılır.

1.5.1.1.1. Normositik Anemiler

Normositik anemilerde MCH normal sınırlar içerisindedir. Normositik anemi nedenleri: Akut kanama anemisi, hemolitik anemiler (talasemi'ler hariç), aplastik anemi, saf kırmızı dizi aplazisi, kemik iliğini infiltre eden

hastalıklar (lösemi, lenfoma, multiple myeloma, myelofibroz, kanser metastazları vb), endokrin hastalıklar, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları, kronik hastalıklar anemisi, protein malnütrisyonu, skorbüt.

1.5.1.1.2. Mikrositik Anemiler

Mikrositik anemilerde MCH azalmıştır. Mikrositik anemiler genellikle hipokromiktir. Mikrositik anemi nedenleri: Demir eksikliği anemisi, talasemi, sideroblastik anemiler, kurşun zehirlenmesi, kronik hastalıklar anemisi.

1.5.1.1.3. Makrositik Anemiler

Makrositik anemilerde MCH artmıştır. Makrositik anemiler megaloblastik anemiler ve non-megaloblastik makrositik anemiler olmak üzere ikiye ayrılır.

1. Megaloblastik anemiler: Bu anemilerde kemik iliği megaloblastik özellik gösterir. Çevresel kanda görülen makrositlerin çoğu ovaldır (ovalomakrositoz). Megaloblastik anemi nedenleri: B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler, Folik asit eksikliğine bağlı anemiler.

2. Nonmegaloblastik makrositik anemiler: Bu anemilerde kemik iliğinde normoblastik tipte bir üretim vardır. Çevresel kanda görülen makrositler yuvarlaktır. Non-megaloblastik makrositik anemiye yol açan hastalıklar çoğu kez normositik, bazen de makrositik anemiye neden olurlar. Non-

megaloblastik makrositik anemi nedenleri: Akut kanama anemisi, hemolitik anemiler, lösemi, myelodisplastik sendromlar, karaciğer hastalığı, aplastik anemi, kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (lenfoma, multipl myeloma, myelofibroz, kanser metastazları vb), alkolizm, hipotiroidi, skorbüt.

1.5.1.2. Etyopatogenetik Sınıflandırma

Anemiler etyopatogenetik olarak da üçe ayrılır.

I. Kan Kaybı: Akut kanama anemisi

II. Eritrosit Yapımında Azalma

1. Hemoglobin sentezinde bozukluk (mikrositik anemiler) : Demir eksikliği anemisi, talasemiler, sideroblastik anemiler, kurşun zehirlenmesi.

2. DNA sentezinde bozukluk (megaloblastik anemiler) : B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler, folik asit eksikliğine bağlı anemiler.

3. Pluripotent kök hücrede bozukluk: Aplastik anemi, lösemi ve myelodisplastik sendromların anemisi.

4. Eritroid kök hücrede bozukluk: Saf kırmızı dizi aplazisi, kronik böbrek yetmezliği anemisi, endokrin hastalıklarda görülen anemiler, Konjenital diseritropoetik anemiler.

5. Eritropoetik regülasyonda bozukluk: Düşük oksijen affiniteli hemoglobinopatiler.

6. Bilinmeyen ya da multipl mekanizmalar: Kronik hastalıklar anemisi, kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler, nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler (demir, B12 vitamini ve folik asit eksikliği dışında).

III. Eritrosit Yıkımında Artma (Hemolitik Anemiler): Eritrosit içi bozukluklara bağlı hemolitik anemiler (intrakorpüsküler hemolitik anemiler), Eritrosit dışı bozukluklara bağlı hemolitik anemiler (ekstrakorpüsküler hemolitik anemiler).

1.5.2. Demir Eksikliği Anemisi

Ülkemizde en çok rastlanan kan hastalıklarından biri demir eksikliği anemisidir. Demir eksikliği anemisi klinikte en çok görülen anemi olup, kemik iliğinde depo demirin tükenmiş olduğu yegane anemidir. Teşhis edilen tüm anemilerin %90-95'i demir eksikliği anemisidir [64-65]. Demir eksikliği anemisi muhtemelen dünyada en sık görülen anemi şeklidir. Her yaşta ve bütün sosyoekonomik gruplarda görülmekle birlikte çocuklarda ve gençlerde, fakir diyetle beslenenlerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sık görülür [66-68]. Demir eksikliği anemisi; azalmış ya da tükenmiş demir depoları, düşük serum demir düzeyi, düşük transferrin saturasyonu, düşük hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit değeri ile karakterizedir [66].

WHO'nun verilerine göre; demir eksikliği anemisi dünya nüfusunun %30'unu (yaklaşık 1,3 milyar insanı) etkilemektedir. Okul öncesi çocukların yaklaşık %43'ü, okul çağı çocuklarının %37'si ve gebe kadınların %51'i anemiktir. Kadınların %50'sinde ve gebelerin %90'ında henüz anemi başlamamış olmakla beraber demir depolarının ileri derecede azaldığı (demir eksikliği) saptanmıştır [68]. Yapılan bir çalışmada demir verilen gebelerin %93' nün kan hemoglobin konsantrasyonunun 11g/dl'nin üzerinde olduğu belirtilmiştir

[66]. Başka bir çalışmada da; erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda demir eksikliği anemisinin görülme sıklığını % 2–5 oranında vermiştir [70].

Demir eksikliği; diyetle yetersiz demir alımına, demir malabsorbsiyonuna, kronik kan kaybına, gebelikte demirin fetus için kullanılmasına, hemoglobinüri ile birlikte intravasküler hemolize ya da bütün bu faktörlerin kombinasyonuna bağlı olarak gelişebilir [66,71]. Kemik iliğinde hemoglobin sentezi için gereken demir miktarı yetersiz olduğu zaman demir eksikliği anemisi gelişir. Kan kaybı, artan ihtiyaç veya emilim bozukluğu nedeniyle demir eksikliği meydana geldiğinde depolardaki demirin mobilize olması ile bu eksiklik giderilir ve hemoglobin yapımı için gerekli demir sağlanmış olur. Dokulardaki demir depoları boşaldığı zaman, kemik iliğinde hemoglobin sentezi için gerekli demir miktarı yetersiz hale gelir ve hipokrom mikrositer anemi gelişir.

Demir eksikliği anemisinin patogenezinde başlıca üç faktör rol oynar:

1. Fizyolojik olarak artan demir ihtiyacı
2. Kanamalara bağlı kan kaybı
3. Yetersiz demir alımı [68].

Aneminin meydana geliş hızı, hastanın yaşı ve dolaşım sisteminin anemiye regüle edip edememesine bağlıdır. Aneminin seyri ağır ve derin ise yani hızlı seyretmiş ise şok meydana gelebilir.

Anemi semptomlarının ortaya çıkmasında eritrosit miktarının azalması değil hemoglobin miktarının düşüşü rol oynar [72]. Normal eritrosit protoporfirin düzeyi 0.4 -1.9 µg/g hemoglobindir. Oranın 2.8 µg/g'dan büyük olması demir

eksikliği göstergesidir [73-75]. Bu devrede eritrosit protoporfirin düzeyinde yükselme ile birlikte eritrosit küçülür ve hemoglobin içeriği azalır.

Demir eksikliğine eritrositlerin ömrü kısalmaktadır. Bu durum; esnek olan eritrosit membranının esnekliğini yitirmesine bağlıdır. Bu defekt eritrosit membranının peroksidatif harabiyeti ile ilişkili görünmektedir. Demir eksikliğinde eritrosit ATP miktarı azalmış, K⁺ miktarı artmış, Na⁺ miktarı ise normaldir. Pirüvat kinaz aktivitesinde de azalma vardır. Demir eksikliği; hemoglobin yapımını sınırladığı zaman eritrositte serbest protoporfirin birikir. Demir eksikliği olan eritrositlerde glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesi de azalmıştır. Glikolitik enzimlerin aktivitelerinin artması sonucu glikoliz hızı ve laktat yapımı artar [69, 72-73]. Eritrosit yapısında oluşan bu bozulma ile HbA1c ölçümlerinde farklı sonuçlar çıkabilmekte ve kişi diabet hastası olmadığı halde diabetmiş gibi tanı konabilmektedir.

H. Narbonne 2001 yılında yaptığı araştırmada HbA1c testinin diabetin metabolik kontrolünde kullanılabileceğini ve hemoglobinopati, anemi, kronik hemoliz, karaciğer sirozu durumlarında eritrosit ömrünün kısaldığını ya da bozulduğunu vurgulayarak bu durumlarda HbA1c testinin glukoz kontrolünün değerlendirilmesi açısından yetersiz kalacağını vurgulamıştır [76].

1.5.3. Beta Talasemi (β -Talasemi)

Kalıtsal hemoglobin hastalıkları, insanlarda en yaygın görülen tek gen bozukluklarıdır [77,78]. Talasemi, belirgin etnik gruplarda daha çok

rastlanan, hemoglobin molekülünün yapımından sorumlu genlerdeki mutasyonlarla karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir kan hastalığıdır.

Otozomal resesif geçiş gösteren talasemi, hemoglobin tetramerinde yer alan globin zincirlerinin bir ya da daha fazlasının sentezindeki azalma veya tamamen yokluğu sonucu oluşan hemolitik anemi ile karakterize hematolojik bir hastalıktır.

Tutulan globinin sentez azalma derecesine bağlı olarak klinik şiddet değişkenlik gösterir. Değişik klinik ve biyokimyasal özellik gösteren çeşitli talasemi tiplerinde, hemoglobinin değişik polipeptid zincirlerinde (alfa, beta, gamma veya delta) yapım kusuru bulunur ve hastalık etkilenen zincire göre isimlendirilir. 1925 yılında Thomas B. Cooley tarafından tanımlanmıştır [79].

Günümüzde Akdeniz ülkelerinden başlayarak Orta ve Uzak Doğuya doğru uzanan bölgede sık görülen bu hastalık, bulunduğu ülkelerde önemli halk sağlığı sorunu yaratmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü yayınlarına göre dünyada talasemi ve anormal hemoglobin taşıyıcı sıklığı %5,1'dir ve yaklaşık 266 milyon taşıyıcı vardır [80]. Dünya nüfusunun % 4,5'i talasemi taşıyıcısıdır [81]. Talasemi çeşitli ülkelerde ve bir ülkenin farklı bölgelerinde dağılım bakımından farklılıklar gösterir. Beta talasemi geni taşıyıcılığı Avrupa'nın güneyindeki popülasyonda %12 iken Avrupanın kuzeyinde %0.07-0.2 olarak bulunmuştur [82]. Akdeniz ülkelerinde insidansın yüksek olması (%0,5–14) kapalı toplum olmalarından kaynaklanmaktadır [83].

Talasemilerin Türkiye'de en sık görülen tipi, β –Talasemidir. Türkiye'de ilk olarak 1941 yılında β -talasemi majorlülü 2 hasta bildirilmiştir, ancak hastalığın toplumsal bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmesi 1950'li

yıllarda olmuştur [80,84]. Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda bölgelere göre insidansın (yoğunluk güney illerinde olmak üzere) %0,6 – 12 arasında değiştiği gösterilmiştir [80,84-85]. Yapılan çalışmalarda Türkiye’de yaklaşık 1.300.000 talasemi taşıyıcısı olduğu ve yaklaşık 4500 hasta birey bulunduğu bildirilmektedir [86,87]. Türkiye’de akraba evliliklerinin sıklığı ve doğum hızının yüksekliği, beklenenin de üzerinde β -talasemili çocuk doğmasına neden olmaktadır. Türkiye’de talasemi prevalansı %2,1 olup yörelere göre değişiklik göstermektedir [88]. Akraba evliliklerinin, talasemi sıklığı üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada β -talasemi hastalarının anne-babalarında akrabalık bulunma oranının %35–65 olduğu saptanmıştır [89]. Amerika Birleşik Devletleri’nde farklı ırklar arasındaki evliliklerin sık olmasına bağlı olarak homozigot hastalık insidansı düşüktür [90].

β - Talasemide temel moleküler bozukluk, Hemoglobin A’nın (HbA; $\alpha_2 \beta_2$) β -globin zincirinin hiç yapılmamasına ya da az yapılmasına neden olur. β – talasemilerin moleküler düzeyde üç tipi tarif edilmiştir. Bunlar:

1. β -globin mRNA’sının hiç sentezlenemediği durumlar
2. Fonksiyon görmeyen mRNA’nın sentezlendiği durumlar
3. Fonksiyonel β -globin mRNA’sının translasyon mekanizmasındaki bozukluktan dolayı kullanılmadığı durumlardır [91-92].

β -talasemide, β -globin mRNA yapımının azalmasından dolayı β -globin zincir sentezinde farklı derecede azalma olur. Buna bağlı olarak klinik şiddet de değişkenlik gösterir [91-93].

Globin desteğinin azalması hemoglobin tetramerlerinin yapımını azaltır, eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesini azaltan hipokromik ve

mikrositer yapıya neden olur. Alfa zincir yapımı normal hızda devam ettiği için alfa zincir lehine bir zincir dengesizliği oluşur. Homozigot β -talasemililerde serbest α zincirleri intrasellüler inklüzyonlar oluşturarak kemik iliğindeki eritroid serinin olgunlaşmakta olan prekürsörleri içinde birikirler. Bu hücrelerin bir kısmı kemik iliğinde olgunlaşmadan parçalanır (ineffektif eritropoez). Dolaşıma geçen alfa zincir inklüzyonları ihtiva eden olgunlaşmış kırmızı seri hücreleri yaşam sürelerini tamamlamadan, özellikle dalağın mikrosirkülasyonundan geçerken hemolize uğrar. Anormal kırmızı seri hücreleri dalak tarafından dolaşımdan kaldırıldığı için dalak hipertrofiye uğrar. Böylece gelişen splenomegali anemiye katkısı olan hipersplenizme neden olur. Kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalma sonucu böbreklerden artan eritropoetin salınımı kemik iliğinde kompensatuar olarak eritroid hiperplaziye neden olur. Kemik iliği aktivitesinin artışına bağlı olarak kafatası ve ekstremitelerde kemiklerinde deformiteler oluşur [94].

1.5.3.1. β -Talasemi Tipleri

β -talasemi'de klinik bulgularının şiddeti, hastalığa neden olan mutasyonlara bağlı olarak, çok geniş bir değişkenlik gösterir. β - talasemi tipleri şunlardır:

1.5.3.1.1. β -Talasemi Minor

β -talasemi geninin heterozigot (Hb A/ β tal) taşınması durumuna β -talasemi minor denilmektedir. Talasemili minörlü bireylerde düşük düzeyde hipokromik mikrositer anemi görülmektedir [85,92]. Genellikle klinik olarak asemptomatikler [25]. Tesadüfen veya ailedeki semptomatik anemi araştırılırken ortaya çıkar. Bu bireylerde hastalığın seyrinden çok hastalığa ait genin taşınabilirliği önem kazanmaktadır.

1.5.3.1.2. β -Talasemi Intermedia

Orta şiddetteki formdur. Mevcut olan hemolitik aneminin kliniği β -Talasemi minore göre daha ağır boyutlarda olmasına rağmen çoğunlukla düzenli transfüzyon tedavisi gerektirmez.

1.5.3.1.3. β -Talasemi Major

En ciddi tipi olup ciddi anemi ve transfüzyona bağlı demir birikiminin yol açtığı yaşamı tehdit edici komplikasyonları vardır. Hastalığın ağır formu olan β -talasemi major, transfüzyon gerektiren anemi ile karakterizedir. Yenidoğan döneminde hemoglobinin %70–90 'ını HbF oluşturduğu için β -globin sentezi bozuk olduğu halde klinik semptom gözlenmez. Çünkü HbF β globin içermez. Genellikle anemi, HbF'den HbA'ya geçiş sürecinin başladığı

3. ile 6. aylar arasında belirir. Hastalar, ilerleyici solukluk, karın çevresinde artma, irritabilite, ateş, diyare, kusma şikâyetleri ile başvuruda bulununca tanı alırlar. Hb düzeyleri hastaların çoğunda ilk altı ay ile bir yıl arasında transfüzyon gerektirecek düzeylere iner. Hastalığın klinik seyri, uygun ve zamanında yapılan transfüzyona ve demir şelasyon tedavisinin alınıp alınmamasına bağlıdır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu araştırma için, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırma ve Değerlendirme Komisyonu tarafından, 29.09.2011 tarihinde Etik kurul kararıyla onay alınmış ve Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak çalışılmıştır. Çalışmaya katılan tüm vakalar, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınmıştır.

2.1. Hasta Seçimi

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, kliniklerine veya polikliniklerine başvuran hastalardan 2010'da ADA'nın koyduğu kriterler göz önüne alınarak;

1. Açlık kan glukozu ≥ 126 mg/dL;
2. 2h (2 saatlik) OGTT (oral glukoz tolerans testi) sırasında tokluk kan glukozu ≥ 200 mg/dL;
3. HbA1c değeri ≥ 6.5 %;
4. Klasik hiperglisemi semptomları olup herhangi bir anda alınan kan örneğinde kan glukoz değeri ≥ 200 mg/dL olanlar,

Yukarıdaki dört madde ile özetlenen diabet tanı kriterlerinden en az bir tanesinin pozitif olduğu hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Her yaş grubunda HbA1c değerlerinde farklılıklar görülmektedir. Bundan dolayı 18-64 ve 65 ve üstü yaş grupları ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

2.2. Laboratuvar alışmaları

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, kliniklerine veya polikliniklerine başvuran hastalara anket uygulanarak yaş, cinsiyet, boy, kilo, tansiyon ve geçmişlerinde ne tür hastalıklarının olduğu öğrenilmiştir.

Kişilerin izni alındıktan sonra Açlık glukoz, Oral yolla glukoz yükleme (OGTT), HbA1c ile Fruktozamin testleri uygulanmıştır. Yine servislerimizde yatan hastalarda glukoz ölçümleri hasta başında ACCU-CHEK-GO glukoz ölçüm aleti (glukometre) ile yapılmıştır.

Anemi taraması için CBC (Tam Kan Tahlili), Ferritin, Demir ve Demir Bağlama testleri uygulanmıştır. Diabetin tiplerine göre gerekli olarak uygulanan Açlık İnsulin ve Tokluk İnsulin ile C-peptid testleri serumda analiz yapılmıştır. Hemoglobinopatili hastalara ise Hemoglobin zincir analizi (Beta Talasemi testi) yapılarak anormal hemoglobin varlığı araştırılmıştır.

Hastalara rutin olarak uygulanan testler ile lipit (yağ) profillerine, karaciğer fonksiyonlarına, tiroid bezi fonksiyonuna ve böbrek fonksiyonlarına da bakılarak hasta değerlendirmesi yapılmıştır. Bunun için hastalardan BUN, Kreatinin, ALT, AST, GGT, Total protein, Albumin, Direkt Bilirubin, Total Bilirubin, Total Kolesterol, HDL- Kolesterol, LDL- Kolesterol, Trigliserid ve TSH tahlilleri yapılmıştır. Kontrol grubu, anemili hasta grubu ve beta talasemili hasta gruplarından alınan kan örneklerinden yayma preparatlar hazırlanmıştır. Son aşamada hazırlanan yayma preparatların ışık mikroskopik görüntüleri elde edilerek eritrosit yapı bozuklukları ortaya konmuştur.

2.3. İstatistiksel Analiz

Veriler toplandıktan sonra SPSS16 windows programı kullanılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. Çalışma sonunda elde edilen verilerde SPSS programının kapsamı içinde olan Independent-Student T-Test, Anova testi ve Spreman korelasyonu kullanılmıştır.

2.3.1. T-Testi (Independent-Student- Testi)

Independent-Sample T Testi iki aritmetik ortalama arasındaki farkın anlamlılığını test etmede kullanılır. İki ayrı grubun aynı niteliğe ait ölçümlerinin ortalamaları farklı olup olmadığını araştırmada kullanılır. Önem dereceleri test edilirken tüm analizlerde $p < 0,05$ olarak alınmaktadır [95].

2.3.2. Anova (F Testi)

Anova Testi birden fazla niteliklerin tek tek veya birlikte ortalamalara etkisi araştırılması amacı ile yapılmaktadır. Önem dereceleri test edilirken tüm analizlerde $p < 0,01$ olarak alınmaktadır [95]. Araştırmaya konu olan değişkenlere ayrı ayrı homojenlik testi yapılmıştır. Homojen dağılım göstermeyen test sonuçlarının istatistiki hesaplamaların yapılabilmesi için korelasyon katsayısı hesaplama yöntemleri değiştirilir. Beta talasemili hasta grubunda yapılan çalışmalar sırasında homojenitenin gözlenmemesi üzerine

bu gruba ayrıca Spearman' rho hesaplaması kullanılmıştır. Spearman' rho hesaplamasına göre $p < 0,05$ alınmaktadır. Korelasyon katsayısı "r" harfiyle ifade edilir ve -1 ile +1 arasındaki ($-1 \leq r \leq +1$) bir değer alır.

r' nin 0-0,3 arasında olması ilişkinin olmadığını;

r' nin 0,3- 0,7 arasında olması orta dereceli bir ilişkinin olduğunu;

r' nin 0,7-1 arasında olması durumunun ise kuvvetli bir ilişkinin olduğunu göstermektedir.

2.4. Hasta Bilgilendirme ve Anket Formu

Diabet Tanı Özellikleri:

Tıp dilinde diabet (Diabetes mellitus (DM)) olarak bilinen şeker hastalığı; vücudun şeker (glukoz) yakmasında ortaya çıkan bozukluğun neden olduğu bir hatalıdır. Hastalığın seyri sırasında oluşan komplikasyonlar dünyada her yıl binlerce kişinin ölmesine neden olmaktadır. Bundan dolayı diabetin tanısı ve diabetli hastaların kontrolünün dikkatli yapılması gerekmektedir. Diabetin tanısı, klinik semptomlar ve biyokimyasal bulgularla konmaktadır.

Bunlar: Açlık kan şekeri ölçümü, Tokluk kan şekeri ölçümü, Glukoz tolerans (yükleme=OGTT) testi, Glikohemoglobin (GHb) ölçümleri (HbA1c), Fruktozamin ölçümü, İnsulin ölçümü, İnsulin antikorları tayini ve C peptid ölçümüdür.

Diabetin tanısı konarken bazı kuruluşların öngörülerini dikkate alınmakta ve bunlara göre yön çizilmektedir. Bu kuruluşlardan biri Amerikan Diabet Birliği =ADA'dır.

2010 yılı ADA = Amerikan Diabet Birliği diabetin tanı kriterleri şunlardır.

1. Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dL;
2. 2h (2 saatlik) OGTT (oral glukoz tolerans testi) sırasında tokluk kan şekerinin ≥ 200 mg/dL;
3. HbA1c değeri ≥ 6.5 %;
4. Klasik hiperglisemi semptomları olup herhangi bir anda alınan kan örneğinde kan glukoz değeri ≥ 200 mg/dL; olması durumunda kesin diabet tanısı konmalıdır.

DIABETES MELLITUS TANISINDA HbA1c VE FRUKTOZAMİN TESTLERİNİN
TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

---/---/---

HASTA DEĞERLENDİRMESİ

- Adı Soyadı :
Cinsiyet :
Yaş :
Sosyo-ekonomik durum
(Mesleği) :
Boy :
Kilo :
Kan Basıncı :
Sigara : () Kullanıyorum () Kullanmıyorum
Bilinen hastalıklar : () Hipertansiyon () Hiperlipidemi
() Kalp – damar hastalıkları () Böbrek yemeziği
() Görme bozuklukları () Sinir (Nörolojik bozukluk)
Şikayetler : () Halsizlik () Yorgunluk
() Çok su içme () Ağız kuruluğu
() Ciltte kuruluk () Kaşıntı
() Çabuk acıkma () sık idrara çıkma (özellikle geceleri)
() Açlık atakları () Tatlı yeme isteği
() Şeker düşmeleri () Aşırı kilo alma veya zayıflama
() Gündüz uyuklama () Terleme
() Ani sinirlenme () Görme bulanıklığı
() Gebelikte kan şekeri bozulmaları () Psikolojik değişiklikler
() Yaraların geç iyileşmesi () Sık idrar yolu ve vajinal enfeksiyonlar
Kullanılan ilaçlar :
Genetik yatkınlık
(Ailede diabetli olanlar) :

İMZA

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

Kontrol ve diabetli hasta gruplarının ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve bunların anlamsal farklılıkları çizelge 3. 1. de gösterilmiştir. Diabetli hasta grubunda 80 hasta ve kontrol grubunda 70 kişi üzerinde araştırma gerçekleştirilmiştir. Diabetli grupta; Açlık kan glukozu (AKŞ) $150,82 \pm 6,22$ mg/dL, Tokluk kan glukozu (TKŞ) $234,96 \pm 9,58$ mg/dL, HbA1c $\%7,22 \pm 0,2$, Fruktozamin $286,54 \pm 9$ µmol/L, Albumin $4,45 \pm 0,03$, Total Protein $7,13 \pm 0,04$, Oral Glukoz Tolerans Testi sıfırncı dakika (OGTT0) $111,39 \pm 6,87$ mg/dL, Oral Glukoz tolerans Testi 120. dakika (OGTT120) $214,31 \pm 2,76$ mg/dL ve Kırmızı Küre (RBC) $4,76 \pm 0,06$ mil./µL ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. (Çizelge 3.1).

Çizelge 3. 1. Diabetli vakalar ve kontrol grubunun ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve anlamsal farklılıkları

	<i>Kontrol Grubu</i>	<i>Diabetli Grup</i>
<i>AKŞ</i>	95,70 ± 1,56 (n=67)	150,82 ± 6,22 (n=61)
<i>TKŞ</i>	122,01 ± 6,96 (n=67)	234,96 ± 9,58 (n=57)
<i>HbA1c</i>	5,26 ± 0,06 (n=70)	7,22 ± 0,2 (n=80)
<i>Fruktozamin</i>	227,65 ± 2,32 (n=70)	286,54 ± 9,9 (n=79)
<i>Albumin</i>	4,44 ± 0,04 (n=59)	4,45 ± 0,03 (n=63)
<i>TProtein</i>	6,96 ± 0,05 (n=58)	7,13 ± 0,04 (n=63)
<i>OGTT0</i>	91,19 ± 4,24 (n=50)	111,39 ± 6,87 (n=53)
<i>OGTT120</i>	91,29 ± 8,47 (n=53)	214,31 ± 2,76 (n=50)
<i>RBC</i>	4,59 ± 0,05 (n=67)	4,76 ± 0,06 (n=58)
<i>Hb</i>	13,91 ± 0,21 (n=67)	13,86 ± 0,23 (n=58)

Diabetli hasta grubunda $HbA1c \geq \%6,5$ ve $HbA1c \leq \%6,4$ olan vakalarda $HbA1c$ ile Fruktozamin arasında korelasyon ilişkisi çizelge 3. 2. de verilmiştir. $HbA1c \geq \%6,5$ olan grup 45 vaka ile $HbA1c \leq \%6,4$ olan grup ise 35 kişi ile oluşturularak araştırma gerçekleştirilmiştir. $HbA1c \geq \%6,5$ olan grupta Fruktozamin arasında ilişkinin olmadığı gözlenmiştir ($r=0,183$). $HbA1c$

\leq %6,4 olan grupta Fruktozamin arasında ilişkinin olmadığını gözlenmiştir ($r=0,175$).

Çizelge 3. 2. HbA1c \geq %6,5 ve HbA1c \leq %6,4 olan grupta HbA1c'ye göre Fruktozamin arasındaki ilişki

		Korelasyon Katsayısı (r)
<i>HbA1c \geq %6,5 (n=45)</i>		
<i>Fruktozamin</i>	<i>(n=45)</i>	<i>0,183</i>
<i>HbA1c \leq %6,4 (n=35)</i>		
<i>Fruktozamin</i>	<i>(n=34)</i>	<i>0,175</i>

Kontrol ve diabetli hasta grubunda cinsiyet farkına göre AKŞ, HbA1c ve Fruktozamin testlerinin ortalamaları ile anlamsal farklılıkları çizelge 3. 3. de verilmiştir. Diabetli kadın grubu toplam 39 hasta ve kontrol grubu toplam 40 kişi alınarak araştırma gerçekleştirilmiştir. Diabetli kadın grubunda; AKŞ $148,79 \pm 5,6$ mg/dL, HbA1c $\%7,09 \pm 0,1$ ve Fruktozamin $273,77 \pm 3,1$ μ mol/L ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. (Çizelge 3.3.).

Diabetli erkek grubu toplam 40 hasta ve kontrol grubu toplam 37 kişi alınarak araştırma gerçekleştirilmiştir. Diabetli erkek grubunda; AKŞ $152,72 \pm 10,9$ mg/dL, HbA1c $\%7,34 \pm 0,3$ ve Fruktozamin $298,89 \pm 17,6$ μ mol/L ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. (Çizelge 3.3.).

Çizelge 3.3. Diabetli hasta grubunda cinsiyet farklılıklarının AKŞ, HbA1c ve Fruktozamin değerlerine etkinliğinin incelenmesi

	<i>Kadın</i>		<i>Erkek</i>	
	<i>Diabetli grup</i>	<i>Kontrol grubu</i>	<i>Diabetli grup</i>	<i>Kontrol grubu</i>
<i>AKŞ</i>	$148,79 \pm 5,6$ (n=31)	$95,16 \pm 1,8$ (n=34)	$152,72 \pm 10,9$ (n=30)	$96,74 \pm 2,8$ (n=33)
<i>HbA1c</i>	$7,09 \pm 0,1$ (n= 38)	$5,28 \pm 0,7$ (n=30)	$7,34 \pm 0,3$ (n=31)	$5,23 \pm 0,1$ (n=37)
<i>Fruktozamin</i>	$273,77 \pm 3,1$ (n=39)	$226,11 \pm 2,9$ (n=40)	$298,89 \pm 17,6$ (n= 40)	$230,43 \pm 3,3$ (n=30)

Kontrol ile diabetik demir eksikliği anemisi olan hasta gruplarının ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve bunların anlamsal farklılıkları çizelge 3.4. de verilmiştir. Diabetik demir eksikliği anemisi olan grup; derin anemi olarak ta adlandırılan hemoglobin değerinin çok düşük olduğu durum ($11\text{g/dL} \geq \text{Hb}$) ve hemoglobinin ortama sınırlara yakın olduğu durum ($11\text{g/dL} > \text{Hb} \geq 12\text{g/dL}$) şeklinde iki gruba ayrılarak araştırma yapılmıştır.

Hb ≤ 11 g/dL olan grup 50 hasta, 11 g/dL $> \text{Hb} \geq 12$ g/dL olan grup 38 hasta ve kontrol grubu 70 kişi ile oluşturularak araştırma gerçekleştirilmiştir. Diabetli ve Hb ≤ 11 g/dL olan hasta grubunda; AKŞ $156,50 \pm 3,8$ mg/dL, HbA1c % $6,22 \pm 0,1$ ve Fruktozamin $279,55 \pm 5,4$ $\mu\text{mol/L}$ ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve AKŞ ile Fruktozamin değerlerinde

istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. HbA1c 'de ise istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık gözlenmemiştir. (Çizelge 3.4.).

Diabetli ve $11 \text{ g/dL} > \text{Hb} \geq 12 \text{ g/dL}$ olan hasta grubunda; AKŞ $155,55 \pm 5,0 \text{ mg/dL}$, HbA1c $\% 6,14 \pm 1,3$ ve Fruktozamin $283,72 \pm 7,2 \mu\text{mol/L}$ ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak her üç testte anlamlı farklılıklar saptanmıştır. (Çizelge 3.4.).

Çizelge 3.4. Kontrol ve diabetik demir eksikliği olan hasta gruplarının ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve anlamsal farklılıklarının incelenmesi

	<i>Diabetik Demir Eksikliği Anemili Grup ($11 \geq \text{Hb}$)</i>	<i>Diabetik Demir Eksikliği Anemili Grup ($11 > \text{Hb} \geq 12$)</i>	<i>Kontrol Grubu</i>
<i>AKŞ</i>	$155,55 \pm 5,0$ (n=50)	$155,46 \pm 4,2$ (n=38)	$95,70 \pm 1,5$ (n=67)
<i>HbA1c</i>	$6,14 \pm 1,3$ (n=50)	$6,33 \pm 0,1$ (n=38)	$5,26 \pm 0,1$ (n=68)
<i>Fruktozamin</i>	$283,72 \pm 7,2$ (n=50)	$280,29 \pm 8,2$ (n=38)	$227,65 \pm 2,2$ (n=70)

Kontrol ile diabetik demir eksikliği anemisi olan hasta grupları iki farklı yaş grubuna ayrılarak ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve bunların anlamsal farklılıkları çizelge 3.5. de verilmiştir.

Diabetik demir eksikliği anemisi olan hastalarda yaş ≤ 64 olan grup 48 vaka, yaş ≥ 65 olan grup 40 kişi ve kontrol grubu ise toplam 70 kişi ile oluşturularak çalışma yapılmıştır.

64 yaş altı olan grupta AKŞ $162,65 \pm 4,5$ mg/dL, HbA1c $\%6,34 \pm 0,1$ ve Fruktozamin $290,86 \pm 8,7$ μ mol/L ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak her üç testte anlamlı farklılıklar saptanmıştır. (Çizelde 3.5.).

65 yaş ve üstü olan grupta AKŞ $150,66 \pm 6,0$ mg/dL, HbA1c $\% 6,11 \pm 0,1$ ve Fruktozamin $268,82 \pm 8,2$ μ mol/L ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak AKŞ ve Fruktozamin testleri yönünde anlamlı farklılıklar saptanmasına rağmen HbA1c testi yönünde ise anlamlık gözlenmemiştir. (Çizelde 3.5.).

Çizelge 3.5. Diabetik demir eksikliği anemisi olan hasta grubunda yaş farklılıklarının AKŞ, HbA1c ve Fruktozamin değerlerine etkinliğinin incelenmesi

	<i>Diabetik Demir Eksikliği Anemili Grup (Yaş ≤ 64)</i>	<i>Kontrol Grubu (Yaş ≤ 64)</i>	<i>Diabetik Demir Eksikliği Anemili Grup (Yaş ≥ 65)</i>	<i>Kontrol Grubu (Yaş ≥ 65)</i>
<i>AKŞ</i>	$162,65 \pm 4,5$ (n=48)	$94,61 \pm 1,3$ (n=32)	$150,66 \pm 6,0$ (n=40)	$96,52 \pm 1,2$ (n=35)
<i>HbA1c</i>	$6,34 \pm 0,1$ (n=48)	$5,1 \pm 0,1$ (n=38)	$6,11 \pm 0,1$ (n=40)	$5,36 \pm 0,1$ (n=32)
<i>Fruktozamin</i>	$290,86 \pm 8,7$ (n=48)	$231,65 \pm 6,1$ (n=36)	$268,82 \pm 8,2$ (n=40)	$220,32 \pm 5,8$ (n=34)

Kontrol ve diabetik beta talasemili hasta gruplarının ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve bunların anlamsal farklılıkları çizelge 3.6. da verilmiştir.

Diabetik beta talasemili hasta grubu 30 vaka, kontrol grubu 32 kişi ile oluşturularak çalışma yapılmıştır. Diabetik beta talasemili hasta grubunda; AKş 177,20 ± 5,3 mg/dL, HbA1c % 5,22 ± 0,2 ve HbA₂ % 4,18 ± 0,1 değer ortalamaları kontrol grubuna nazaran daha yüksek, Fruktozamin 236,33 ± 4,1µmol/L, Albumin 4,51 ± 0,1g/dL, TProtein 6,88 ± 0,1g/dL, RBC 4,36 ± 0,1 mil./µL ve Hb 9,70 ± 0,2 g/dL değer ortalamaları ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. İstatistiki olarak incelendiğinde ise AKş, Fruktozamin, Albumin, TProtein, Hb ve HbA₂ testleri yönünde anlamlı farklılık gözlenmiştir. RBC ve HbA1c testinde bu ilişkiye rastlanmamıştır.

Çizelge 3.6. Kontrol ile diabetik beta talasemili hasta gruplarında ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve anlamsal farklılıklarının incelenmesi

	<i>Diabetik Beta Talasemili Grup</i>	<i>Kontrol Grubu</i>
<i>AKŞ</i>	$177,20 \pm 5,3$ (n=30)	$92,43 \pm 1,8$ (n=31)
<i>HbA1c</i>	$5,22 \pm 0,2$ (n=30)	$4,52 \pm 0,1$ (n=32)
<i>Fruktozamin</i>	$236,33 \pm 4,1$ (n=30)	$237,07 \pm 2,0$ (n=32)
<i>Albumin</i>	$4,51 \pm 0,1$ (n=30)	$4,67 \pm 0,1$ (n=32)
<i>TProtein</i>	$6,88 \pm 0,1$ (n=30)	$7,29 \pm 0,1$ (n=32)
<i>RBC</i>	$4,36 \pm 0,1$ (n=30)	$4,89 \pm 0,1$ (n=32)
<i>Hb</i>	$9,70 \pm 0,2$ (n=30)	$12,68 \pm 0,2$ (n=32)
<i>HbA₂</i>	$4,18 \pm 0,1$ (n=30)	$1,81 \pm 0,1$ (n=32)

Kontrol ile prediabetik beta talasemili hasta gruplarının ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve bunların farklarının anlamlılığı çizelge 3.7. de verilmiştir.

Prediabetik beta talasemili hasta grubu 30 vaka, kontrol grubu 32 kişi ile oluşturularak araştırma gerçekleştirilmiştir. Prediabetik beta talasemili hasta grubunda; AKŞ $114,95 \pm 1,2$ mg/dL, HbA1c % $4,59 \pm 0,1$ ve HbA₂ % $3,81 \pm 0,1$ değer ortalamaları kontrol grubuna nazaran daha yüksek, Fruktozamin $225,61 \pm 2,0$ µmol/L, Albumin $4,54 \pm 0,1$ g/dL, T.Protein $7,09 \pm$

0,1g/dL, RBC $4,62 \pm 0,1$ mil./ μ L ve Hb $11,26 \pm 0,3$ g/dL değer ortalamaları ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

İstatistiki olarak incelendiğinde ise AKŞ, Fruktozamin, Albumin, TProtein, Hb ve HbA₂ testleri yönünde anlamlı farklılık gözlenmiştir. RBC ve HbA1c testinde bu ilişkiye rastlanmamıştır.

Çizelge 3.7. Kontrol ile prediabetik beta talasemili hasta gruplarında ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve bunların anlamsal farklılıklarının incelenmesi

	<i>Prediabetik Beta Talasemili Grup</i>	<i>Kontrol Grubu</i>
<i>AKŞ</i>	$114,95 \pm 1,2$ (n=30)	$92,43 \pm 1,8$ (n=31)
<i>HbA1c</i>	$4,59 \pm 0,1$ (n=30)	$4,52 \pm 0,1$ (n=32)
<i>Fruktozamin</i>	$225,61 \pm 2,0$ (n=30)	$237,07 \pm 2,0$ (n=32)
<i>Albumin</i>	$4,54 \pm 0,1$ (n=30)	$4,67 \pm 0,1$ (n=32)
<i>TProtein</i>	$7,09 \pm 0,1$ (n=30)	$7,29 \pm 0,1$ (n=32)
<i>RBC</i>	$4,62 \pm 0,1$ (n=30)	$4,89 \pm 0,1$ (n=32)
<i>Hb</i>	$11,26 \pm 0,3$ (n=30)	$12,68 \pm 0,2$ (n=32)
<i>HbA₂</i>	$3,81 \pm 0,1$ (n=30)	$1,81 \pm 0,1$ (n=32)

Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA₂ ile HbA_{1c}, arasındaki korelasyonu çizelge 3.8. de gösterilmiştir.

Diabetik beta talasemili ve prediabetik beta talasemili hasta grupları 30 ar vaka, kontrol grubu ise 32 kişi ile oluşturularak araştırma gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubunda HbA₂ ile HbA_{1c} arasında ($r=0,159$) korelasyonun olmadığı, diabetik beta talasemili hasta grubunda HbA₂ ile HbA_{1c} arasında ilişkinin ($r=0,467$) orta derecede olduğu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA₂ ile HbA_{1c} arasında ilişkinin ($r=0,359$) orta derecede olduğu gözlenmektedir.

Çizelge 3.8. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA₂ ile HbA_{1c} arasındaki korelasyonunun incelenmesi

<i>Korelasyon Katsayısı (r)</i>	
<i>Kontrol Grubu</i>	
<i>HbA₂ (n=32)</i>	
<i>HbA_{1c} (n=32)</i>	<i>0,159</i>
<i>Diabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>HbA₂ (n=30)</i>	
<i>HbA_{1c} (n= 30)</i>	<i>0,467</i>
<i>Prediabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>HbA₂ (n=30)</i>	
<i>HbA_{1c} (n=30)</i>	<i>0,359</i>

Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA₂ ile AKŞ, arasındaki korelasyonu çizelge 3.9. de gösterilmiştir.

Diabetik beta talasemili ve prediabetik beta talasemili hasta grupları 30 ar vaka, kontrol grubu ise 32 kişi ile oluşturularak araştırma gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubunda HbA₂ ile AKŞ arasında ($r=0,114$), diabetik beta talasemili hasta grubunda HbA₂ ile AKŞ arasında ($r=0,219$) ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA₂ ile AKŞ arasında ilişkinin ($r=0,039$) ile olmadığı gözlenmektedir.

Çizelge 3.9. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA₂ ile AKŞ arasındaki korelasyonunun incelenmesi

	<i>Korelasyon Katsayısı (r)</i>
<i>Kontrol Grubu</i>	
<i>HbA₂ (n=32)</i>	
<i>AKŞ (n=31)</i>	<i>0, 114</i>
<i>Diabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>HbA₂ (n=30)</i>	
<i>AKŞ (n=30)</i>	<i>0,219</i>
<i>Prediabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>HbA₂ (n=30)</i>	
<i>AKŞ (n=30)</i>	<i>0,039</i>

Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA₂ ile Fruktozamin, arasındaki korelasyonu çizelge 3.10. da gösterilmiştir.

Diabetik beta talasemili ve prediabetik beta talasemili hasta grupları 30 ar vaka, kontrol grubu ise 32 kişi ile oluşturularak araştırma gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubunda HbA₂ ile Fruktozamin arasında ($r=0,220$), diabetik beta talasemili hasta grubunda HbA₂ ile Fruktozamin arasında ($r=0,284$) ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA₂ ile Fruktozamin arasında ilişkinin ($r=0,053$) olmadığı gözlenmektedir.

Çizelge 3. 10. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA₂ ile Fruktozamin arasındaki korelasyonunun incelenmesi

	<i>Korelasyon Katsayısı (r)</i>
<i>Kontrol Grubu</i>	
<i>HbA₂ (n=32)</i>	
<i>Fruktozamin (n=32)</i>	<i>0, 220</i>
<i>Diabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>HbA₂ (n=30)</i>	
<i>Fruktozamin (n=30)</i>	<i>0,284</i>
<i>Prediabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>HbA₂ (n=30)</i>	
<i>Fruktozamin (n=30)</i>	<i>0,053</i>

Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile HbA₂ arasındaki korelasyon incelemesi çizelge 3.11.de gösterilmiştir.

Diabetik beta talasemili ve prediabetik beta talasemili hasta grupları 30 ar vaka, kontrol grubu ise 32 kişi ile oluşturularak araştırma gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubunda Hb ile HbA₂ arasında ($r=0,280$) ilişkinin olmadığı gözlenmiştir. Diabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile HbA₂ arasında ($r= - 0,314$) ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile HbA₂ arasında ($r= - 0,301$) orta dereceli ve negatif bir korelasyon gözlenmektedir.

Çizelge 3.11. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile HbA₂ arasındaki korelasyonunun incelenmesi

<i>Korelasyon Katsayısı (r)</i>	
<i>Kontrol Grubu</i>	
<i>Hb (n=32)</i>	
<i>HbA₂ (n=32)</i>	<i>0, 280</i>
<i>Diabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>Hb (n=30)</i>	
<i>HbA₂ (n= 30)</i>	<i>- 0,314</i>
<i>Prediabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>Hb (n=30)</i>	
<i>HbA₂ (n=30)</i>	<i>- 0,301</i>

Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile HbA1c arasındaki korelasyon incelemesi çizelge 3.12. de gösterilmiştir.

Diabetik beta talasemili ve prediabetik beta talasemili hasta grupları 30 ar vaka, kontrol grubu ise 32 kişi ile oluşturularak araştırma gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubunda Hb ile HbA1c arasında ($r=0,451$), diabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile HbA1c arasında ($r=0,310$) ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile HbA1c arasında ($r=0,307$) orta dereceli korelasyon gözlenmektedir.

Çizelge 3.12. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile HbA1c arasındaki korelasyonunun incelenmesi

<i>Korelasyon Katsayısı (r)</i>	
<i>Kontrol Grubu</i>	
<i>Hb (n=32)</i>	
<i>HbA1c (n=32)</i>	<i>0,451</i>
<i>Diabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>Hb (n=30)</i>	
<i>HbA1c (n=30)</i>	<i>0,310</i>
<i>Prediabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>Hb (n=30)</i>	
<i>HbA1c (n=30)</i>	<i>0,307</i>

Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile AKŞ arasındaki korelasyon incelemesi çizelge 3.13. de gösterilmiştir.

Diabetik beta talasemili ve prediabetik beta talasemili hasta grupları 30 ar vaka, kontrol grubu ise 32 kişi ile oluşturularak araştırma gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubunda Hb ile AKŞ arasında ($r=0,114$), diabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile AKŞ arasında ($r=0,029$) ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile AKŞ arasında ($r=0,161$) ilişkinin olmadığı gözlenmektedir.

Çizelge 3.13. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile AKŞ arasındaki korelasyonunun incelenmesi

	<i>Korelasyon Katsayısı (r)</i>
<i>Kontrol Grubu</i>	
<i>Hb (n=32)</i>	
<i>AKŞ (n=31)</i>	<i>0,114</i>
<i>Diabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>Hb (n=30)</i>	
<i>AKŞ (n=30)</i>	<i>0,029</i>
<i>Prediabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>Hb (n=30)</i>	
<i>AKŞ (n=30)</i>	<i>0,161</i>

Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile Fruktozamin arasındaki korelasyon incelemesi çizelge 3.14. de gösterilmiştir.

Diabetik beta talasemili ve prediabetik beta talasemili hasta grupları 30 ar vaka, kontrol grubu ise 32 kişi ile oluşturularak araştırma gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubunda Hb ile Fruktozamin arasında ($r=0,191$), diabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile Fruktozamin arasında ($r=0,284$) ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile Fruktozamin arasında ($r=0,004$) ilişkinin olmadığı gözlenmektedir.

Çizelge 3.14. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda Hb ile Fruktozamin arasındaki korelasyonunun incelenmesi

<i>Korelasyon Katsayısı (r)</i>	
<i>Kontrol Grubu</i>	
<i>Hb (n=32)</i>	
<i>Fruktozamin (n=32)</i>	<i>0,191</i>
<i>Diabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>Hb (n=30)</i>	
<i>Fruktozamin (n=30)</i>	<i>0,284</i>
<i>Prediabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>Hb (n=30)</i>	
<i>Fruktozamin (n=30)</i>	<i>0,004</i>

Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA1c ile AKŞ arasındaki korelasyon incelemesi çizelge 3.15. de gösterilmiştir.

Diabetik beta talasemili ve prediabetik beta talasemili hasta grupları 30 ar vaka, kontrol grubu ise 32 kişi ile oluşturularak araştırma gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubunda HbA1c ile AKŞ arasında ($r=0,478$), diabetik beta talasemili hasta grubunda HbA1c ile AKŞ arasında ($r=0,301$) ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA1c ile AKŞ arasında ($r=0,304$) orta dereceli korelasyon gözlenmektedir.

Çizelge 3.15. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA1c ile AKŞ ve Fruktozamin arasındaki korelasyonunun incelenmesi

<i>Korelasyon Katsayısı (r)</i>	
<i>Kontrol Grubu</i>	
<i>HbA1c (n=32)</i>	
<i>AKŞ (n=31)</i>	<i>0,478</i>
<i>Diabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>HbA1c (n=30)</i>	
<i>AKŞ (n=30)</i>	<i>0,301</i>
<i>Prediabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>HbA1c (n=30)</i>	
<i>AKŞ (n=30)</i>	<i>0,304</i>

Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA1c ile Fruktozamin arasındaki korelasyon incelemesi çizelge 3.16. de gösterilmiştir.

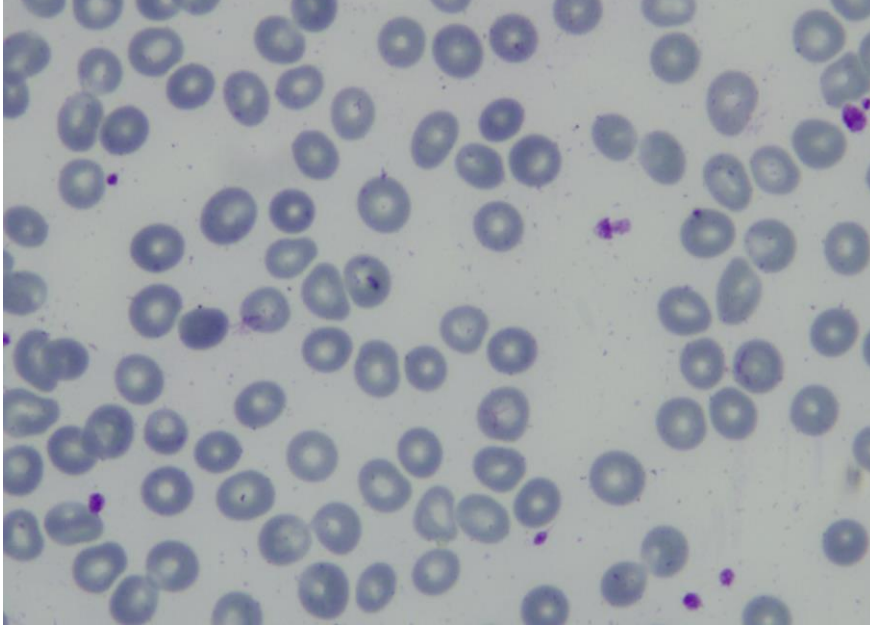
Diabetik beta talasemili ve prediabetik beta talasemili hasta grupları 30 ar vaka, kontrol grubu ise 32 kişi ile oluşturularak araştırma gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubunda HbA1c ile Fruktozamin arasında ($r=0,076$), diabetik beta talasemili hasta grubunda HbA1c ile Fruktozamin arasında ($r=0,061$) ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA1c ile Fruktozamin arasında ($r=0,072$) ilişki olmadığı gözlenmektedir.

Çizelge 3.16. Kontrol grubu, diabetik beta talasemili hasta grubu ve prediabetik beta talasemili hasta grubunda HbA1c ile Fruktozamin arasındaki korelasyonunun incelenmesi

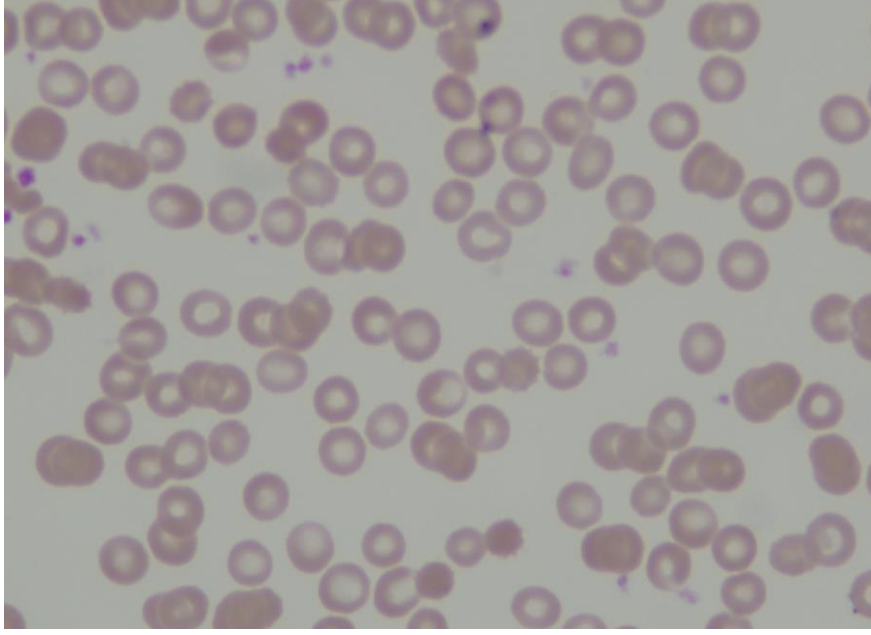
	<i>Korelasyon Katsayısı (r)</i>
<i>Kontrol Grubu</i>	
<i>HbA1c (n=32)</i>	
<i>Fruktozamin (n=32)</i>	<i>0,076</i>
<i>Diabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>HbA1c (n=30)</i>	
<i>Fruktozamin (n=30)</i>	<i>0,061</i>
<i>Prediabetik Beta Talasemili Hasta Grubu</i>	
<i>HbA1c (n=30)</i>	
<i>Fruktozamin (n=30)</i>	<i>0,072</i>

Beta talasemili ve anemili hasta gruplarından alınan kan örneklerinin incelenmesi sonucunda eritrositlerdeki şekil bozuklukları ortaya konulmuştur.



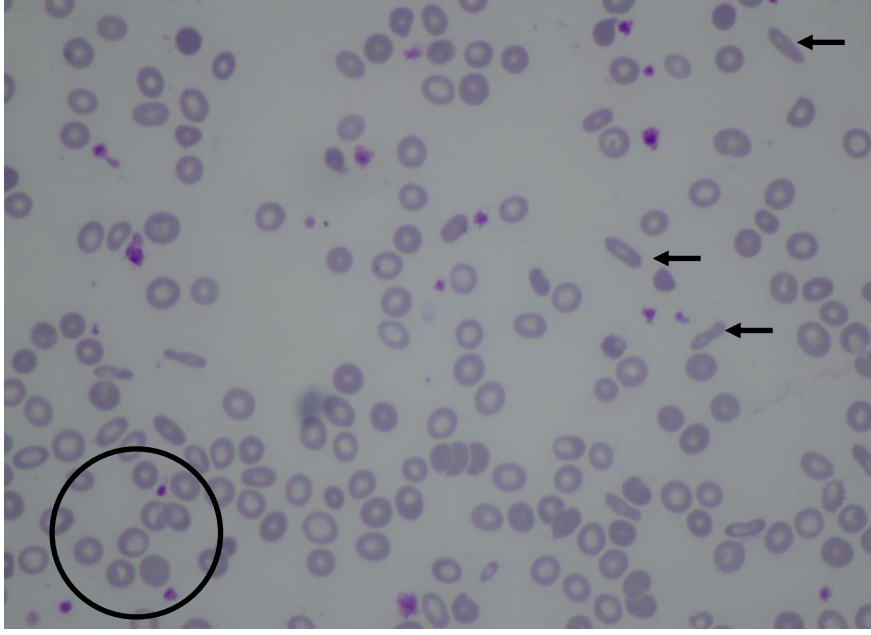
Şekil 3.1. Giemsa boyası ile boyalı normal eritrositler (x100)

Kontrol grubundan alınan kan örneklerinden hazırlanan yayma preparatlar incelendiğinde normal eritrosit yapıları gözlenmiştir. Preparatlarda yapılan inceleme sonucunda eritrositlerin hemoglobin alma miktarları eritrosit hacmine oranı yaklaşık olarak 1/3 kadardır. Hastaların tam kan testi sonuçları incelendiğine Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) değerlerinin normal sınırlar içerisinde olduğu görüldü. Tam kan testindeki parametrelerden biri olan MCH değeri eritrositlerin içinde olan hemoglobin miktarını vermektedir.

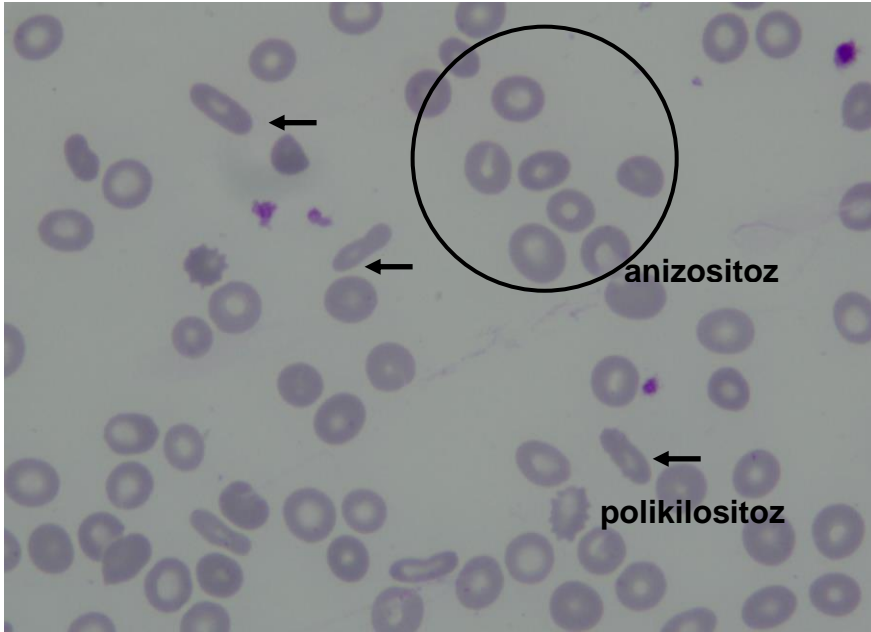


Şekil 3.2. Giemsa boyası ile boyalı Hipokrom mikrositer eritrositler (x100)

Diabetik demir eksikliği anemisi olan hastaların kan örneklerinden hazırlanan preparatlar incelendiğinde; hipokrom mikrositer eritrosit yapılarının olduğu anlaşılmıştır. Eş boyutlarda olan eritrositlerin yanlarında daha küçük olan eritrositlerin olduğu gözlenmektedir. Hastaların tam kan testi sonuçları incelendiğine MCH değerlerinin normal sınırlardan düşük olduğu saptanmıştır. Bu nedenle de boyama işlemi sonucunda eritrositlerin orta kısmında renkler oldukça açık olarak gözlenmiştir. İncelenen preparatlarda makrositer hücre yapıları gözlenmemiştir.



Şekil 3.3. Giemsa boyası ile boyalı diabetik beta talasemili hasta eritrositleri (x60)



Şekil 3.4. Giemsa boyası ile boyalı diabetik beta talasemili hasta eritrositleri (x100)

Çalışma grubunu oluşturan beta talasemili hastaların kan örnekleri ile oluşturulan yayma preparatlar incelenmiştir.

Hastaların tam kan testi sonuçları incelendiğine MCH değerlerinin normal sınırlardan düşük olduğu saptanmıştır. Bu nedenle de boyama işlemi sonucunda eritrositlerin orta kısmında renkler oldukça açık olarak gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak incelenen preparatlarda anemi varlığı gözlenmektedir. Eritrositlerin hemoglobin alma miktarları oldukça düşüktür. Yine incelendiğinde polikilositoz (Eritrositlerde şekil bozukluklarını ifade eder) ve anizositoz (Eritrositler arasında çap farklılıklarını ifadesidir.) hücreler gözlenmiştir.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

DM, insulin eksikliği ya da insulin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir hastalıktır [96]. Kronik diabet zamanla mikroangiopati, böbrek glomerülü, retinada hasar, nöropati ve aterosklerozun hızlanması gibi komplikasyonların gelişmesine neden olur [97]. Oluşan bu komplikasyonlar dünyada her yıl binlerce kişinin ölmesine neden olmaktadır. Bundan dolayı kişiye diabet tanısının doğru şekilde konması ve diabetli hastaların sürekli kontrol altında tutulması gerekmektedir.

Tanı koyma veya hasta izleme aşamasında hekimler tarafından istenilen testler arasında olan GHb testi görünüşte kanda bulunan 3 aylık glukoz miktarı hakkında bilgi vermektedir.

Her ne kadar HbA1c, 120 günlük eritrosit yaşamı süresince oluşursa da, 120 gün içinde son zamanlardaki gliseminin daha fazla etkisi vardır. Gerçekten de teorik modeller ve klinik çalışmalar, glisemisi iyi kontrol edilebilen hastaların HbA1c'lerinin %50'sinin örnek alınmasından önceki ay içinde, %25'nin ondan önceki ay, kalan %25'nin ise, önceki 2-4 ay içinde oluştuğunu göstermiştir [98]. Bu değişim, vücudun eritrositleri devamlı yıkarak yerine yenilerini yapmasından kaynaklanmaktadır.

Laboratuarlarda çok farklı GHb ölçüm metotları uygulanmaktadır. Aynı kan örneğinden verilen GHb sonuçları, ortak referansa göre standardize edilmedikçe oldukça farklı neticeler alınabilir. Genellikle, farklı ölçüm prensiplerini kullanan metot sonuçları çok iyi korelasyon göstermekteyse de herhangi bir metot veya analitin diğerinden klinik olarak daha üstün olduğunu

gösteren inandırıcı veri yoktur [44]. Ancak, aynı kan örneğinden verilen GHb sonuçları, ortak referansa göre standardize edilmedikçe oldukça farklı neticeler alınabilir. Örneğin, aynı kan bir laboratuvarında %7 değerinde %9 okunabilir [99]. Hem kullanılan metodun farklılığı, hem de hastanın fizyolojik durumu bu testin sonuçlarını etkileyebilmektedir. Bu durumda farklı sonuçlar çıkabilmekte ve kişi diabet hastası olmadığı halde diabetmiş gibi tanı konabilmektedir.

Laboratuvarlar arası GHb sonuçları arasındaki farklılığı ortadan kaldırmak için, 1996'da HbA1c'yi ölçen referans metod olarak HPLC-katyon exchange metodu olduğu açıklanmıştır [100]. Günümüzde Amerikan Diabet Birliği (ADA) ve ABD Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi (NACB), GHb ölçümlerinin sadece bu program tarafından sertifikaya edilen metotları kullanan laboratuvarlar tarafından yapılması ve taze kan örneklerini kalite kontrol örneği olarak dağıtan "CAP profiency testing" programına katılmalarını önermektedir [42-44]. Tüm sonuçların ölçüm metodunun tipine veya ölçülen özel bileşiğe bakılmaksızın "%HbA1c" veya "% HbA1c ekivalanı" olarak ifade edilmesi varılan ortak bir karardır [44,101].

HbA1c için referans aralık (normal değerler) % 4-6 arasındadır. ADA'nın önerisine göre diabetik hastalarda tedavinin primer amacı, HbA1c düzeyini % 7'nin altında tutmak olmalıdır. HbA1c düzeyi % 8'den fazlaysa tedavi rejimini tekrar değerlendirmek gerekir [41-43]. Diabetli hastalarda uzun vadeli glukoz düzeyinin belirlenmesinde temel indeks, HbA1c düzeyidir [44,102-103]. HbA1c düzeyini belirleyen değişkenler; 2-3 ay önceki ortalama

serum glukoz düzeyi, eritrosit ömrü, eritrosit plazma membranının glukoz geçirgenliği ve doku oksijen konsantrasyonudur [104-107].

ADA'nın 2010 diabet standardizasyonuna göre; HbA1c referans değeri $\geq 6.5\%$ olarak belirlenmiştir [43]. HbA1c testi ancak Diabet Kontrol ve Komplikasyon Merkezi (DCCT)' nin onayladığı ve Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programının (NGSP) kullanıldığı laboratuvarlarda yapılması durumunda kabul edilebilir [42-44].

HbA1c nin kritik değerini ADA $\geq 6.5\%$ olarak verirken 2010 yılı başında Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı kullanılarak yapılan araştırma sonucunda HbA1c'nin kritik değerinin $\geq 6.3\%$ olduğu belirtilmiştir [108]. HbA1c testinin eşik değerinde dahi karışıklığın olması bizi düşündürmekte ve bunun aydınlatılmasına yönelmektedir. HbA1c değerinin diabet tanısının konması aşamasında yetersiz kaldığı düşüncesindeyiz. HbA1c testindeki bu karmaşanın aydınlatılması açısından çalışmamız kapsamında hastalarımızın kanlarında Serum Fruktozamin testini uyguladık. Serum Fruktozamin; glikozile serum proteinlerinin (albümin) bir ölçüsü olup, albuminin ömrü kadar olan, önceki 2 haftalık dönemdeki glisemik kontrolün göstergesidir [49,53,55-59]. Hemoglobinde olduğu gibi plazma proteinlerinin de, (çoğu albumindir) amino grupları ile glukoz arasında yavaş ilerleyen enzimatik olmayan reaksiyonla posttranslasyonel olarak glikozile plazma proteinleri oluşur [50,51,109,110]. GSP, total GSP veya glikozile serum albumin(GSA) şeklinde ölçülebilir. GSP ve GSA için birçok ölçüm metodu geliştirilmişse de en yaygın kullanılanı fruktozamin ölçümüdür. İnsan serum albumin dönüşümü (yarı ömrü 14- 20 gün), hemoglobinden (eritrosit yaşam süresi

120 gün) çok daha kısa olduğundan serum GSP konsantrasyonu, GHb konsantrasyonuna göre çok daha kısa süredeki glisemik indeksi yansıtır. Tek bir GHb ölçümü, geçen 2-3 ay gibi uzunca bir süredeki glisemik durumu yansıtırken, tek bir fruktozamin ölçümü, geçmiş 1-2 haftadaki glisemik durumun göstergesidir. Serum fruktozamin sonuçları, diabetik hamileler veya tedavide önemli değişiklikler yapıldığı durumlarda, glisemik durumdaki nisbeten kısa süredeki değişimleri göstermede kullanılmıştır [111]. Serum fruktozaminin GHb sonuçları ile korelasyonu iyidir [44,112]. Daha kısa süredeki glisemik kontrolü gösterdiğinden, GHb ile yılda 3-4 kez ölçülerek kazanılan bilgi serum fruktozaminin her ay ölçümü yapılarak elde edilebilir. Ancak bu ölçümün, klinik kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Diğer deyimle, GHb'den farklı olarak serum fruktozaminin diabetin kronik komplikasyonlarının gelişme ve ilerlemesi ile ilişkisi gösterilmemiştir. Ancak GHb ölçümü ile serum Fruktozamin birbirini tamamlayabilir: GHb'nin ölçülemediği veya yararlı olmadığı (örn, hemolitik anemi) gibi durumlarda tedavi rejiminin kontrolünde serum fruktozamin ölçümü yararlı olabilir. Ancak serum fruktozamin konsantrasyonunda, akut sistemik hastalıklar veya karaciğer hastalıklarında görülebilen protein sentez veya temizlenmesindeki değişimlere bağlı oynamalar görülebilir. Serum fruktozamin sonuçlarının, serum albumin veya total protein konsantrasyonlarına göre düzeltilip düzeltilmemesi konusu tartışmalıdır [44]. Diğer taraftan, son yıllarda serum glike-albumin düzeyi ölçümünün bu tartışmalara nokta koyabileceği üzerinde durulmaktadır. Çünkü serum glike-albumin ölçümünde serum albuminin % si de hesaba katılmaktadır. Fruktozamin çalışmaları yeterli seviyede gerçekleştiği zaman diabetin kontrolünde, takibinde ve komplikasyonlarının

önlenmesinde gelecekte önemli gelişmelere konu olabileceği yönünde görüşler mevcuttur [49].

Bu nedenle araştırmada diabet tanısının doğru olarak konabilmesi için rutinde gerekli olan Açlık glukoz, Oral yolla glukoz yükleme (OGTT), HbA1c ile Fruktozamin testleri incelenerek aralarındaki korelasyona bakılmıştır.

Hasta seçiminde ADA'nın 2010 yılında diabetin tanısı için ortaya koyduğu kriterler göz önüne alınmıştır [43].

Hasta seçimi sırasında gruplar yapılırken diabetli hastalar kendi aralarında ayrılmıştır. Birinci grubu sadece diabetli olanlar, ikinci grubu diabetli ve demir eksikliği anemisi olanlar ve üçüncü grubu ise diabetli ve β -talasemili olanlar oluşturmuştur. β -talasemili hasta grubu ise prediabetik ve diabetik olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır.

Hastaların diabet hastalığı dışında karaciğer hastalığı, böbrek hasarı, koroner arter hastalığı, iskelet kası hasarı, inflamatuvar, enfeksiyöz ve dejeneratif herhangi bir hastalığı olmadığını kanıtlamak üzere diğer ilgili biyokimyasal tarama testleri yapılmıştır.

Anemili ve β -talasemili hastaların kanlarından elde edilen periferik yaymalar mikroskop ile incelenerek, yapı bozuklukları incelenmiştir.

Sadece diabet rahatsızlığı ve cinsiyet ayırımı yapılarak oluşturulan gruplarda, biyokimyasal parametrelerin sonuçları incelendiğinde Uluslararası Diabet Birliklerinin öngörülerıyla uyumlu sonuçlar çıktığı gözlenmiştir [43].

Diabetli hasta grubunda $HbA1c \geq \%6,5$ ve $HbA1c \leq \%6,4$ olan vakalarda HbA1c ile Fruktozamin arasında korelasyon ilişkisine bakıldığında, her iki grupta HbA1c ile Fruktozamin arasında ilişkinin olmadığı gözlenmiştir.

Yine benzer çalışma β -talasemili hasta gruplarına da uygulanmış ve sonuçta HbA1c ile Fruktozamin arasında ilişkinin olmadığı gözlenmiştir. Çünkü HbA1c eritrositlerin içindeki Hemoglobine bağlanan glukoz miktarı hakkında bilgi verirken [44,46,47], Fruktozamin ise albumine bağlanan glukoz miktarı hakkında bilgi vermektedir [49-51].

Çalışmamız kapsamında diabetik demir eksikliği anemisi olan grup; derin anemi olarak ta adlandırılan hemoglobin değerinin çok düşük olduğu durum ($11\text{g/dL} \geq \text{Hb}$) ve hemoglobinin ortalama sınırlara yakın olduğu durum ($11\text{g/dL} > \text{Hb} \geq 12\text{g/dL}$) şeklinde iki gruba ayrılarak araştırma yapılmıştır.

Hemoglobinin ortalama sınırlara yakın olduğu durumu taşıyan vakalardaki incelemelerde sonuçların Uluslararası Diabet Birliklerinin öngörülerıyla uyumlu çıktığı gözlenmiştir [43]. Hb değerinde çok fazla düşüklüğün olmaması durumunda test sonuçlarının etkilenmediğini belirlenmiştir. Ancak, Diabetli ve $\text{Hb} \leq 11\text{ g/dL}$ olan hasta grubunda; AKŞ, HbA1c ve Fruktozamin ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve AKŞ ile Fruktozamin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. HbA1c 'de ise istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık gözlenmemiştir.

HbA1c düzeyi normal yaşam süresine sahip eritrositlerde değerlidir. Eritrosit yaşam süresini kısaltan tüm durumlarda ölçüm metodundan bağımsız olarak HbA1c düzeyi azalır. Eritrosit ömrünü kısaltan veya ortalama eritrosit yaşını düşüren durumlar (örn, akut kan kaybından sonraki iyileşme dönemi, hemolitik anemi) metoda bakmaksızın test sonuçlarında yanlış düşüklüğe neden olduğu başka bir çalışma ile desteklenmiştir [99]. Tarım ve

arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma sonucunda, Demir eksikliği anemisinin HbA1c test sonuçlarını yükselttiğini bildirmişlerdir [103-114]. Bu araştırmalara göre, HbA1c düzeyi bu hastalarda da glisemi monitarizasyonunda kullanılabilir ancak sonuçlar referans aralığa göre değil, hastanın önceki düzeyine göre değerlendirilir. Ancak araştırmamız sonucunda, yapılan bu çalışmanın aksine, Demir eksikliği anemisi olan vakalarda HbA1c test sonuçlarında düşüklük olduğu gözlenmiştir. Bulunan sonuçlar Tarim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın aksi durumu olsa da Uluslararası Diabet Birliklerinin öngörülerıyla uyumlu değildir. H. Narbonne 2001 yılında yaptığı araştırmada HbA1c testinin diabetin metabolik kontrolünde kullanılabileceğini ve hemoglobinopati, anemi, kronik hemoliz, karaciğer sirozu durumlarında eritrosit ömrünün kısaldığını ya da bozulduğunu vurgulayarak bu durumlarda HbA1c testinin glukoz kontrolünün değerlendirilmesi açısından yetersiz kalacağını vurgulamıştır [76]. Çalışmamızın sonuçları; aneminin yoğun olduğu hasta gruplarında diabetin tanı koyma aşamasında bakılan HbA1c testinin yetersiz kaldığını göstermektedir.

Kontrol ile diabetik demir eksikliği anemisi olan hasta grupları iki farklı yaş grubuna ayrılarak ölçülen biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve bunların anlamsal farklılıkları incelenmiştir. 64 yaş altı olan orta yaş grubunda AKŞ, HbA1c ve Fruktozamin testlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak incelendiğinde birbirleriyle korelasyonlu olarak sonuç verdikleri belirlenmiştir. Ancak 65 yaş ve üstü olan yaşlı grupta AKŞ, HbA1c ve Fruktozamin ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak AKŞ ve Fruktozamin testleri

yönünde anlamlılık gözlenirken HbA1c testi yönünde ise anlamlık saptanamamıştır.

Yaşın etkisi konusunda araştırmacılar arasında fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar, 30'lu yaştan sonraki her 10 yaşın sonuçlarda ~%0.1 artışa yol açtığını savunurken [115-116], diğerleri artışın çok az veya hiç olmadığını belirtmişlerdir [117]. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler ışığında 65 yaş üstündeki vakalarda fizyolojik olarak gelişen aneminin HbA1c test sonuçlarını etkilediği ancak Fruktozamin test sonuçlarını etkilemediği gözlenmiştir. Dolayısı ile bu gibi vakalarda, diyabetin tanı konma aşamasında ve takibinde HbA1c testinin tek başına uygulanması yerine Fruktozamin testi ile birlikte uygulanması hasta açısından daha faydalı olacağını düşündürmektedir.

β -talasemili hastalar, diyabetik ve prediyabetik olarak iki gruba ayrılarak biyokimyasal parametreler incelenmiştir. Diyabetik β -talasemili ve prediyabetik β -talasemili hasta gruplarında biyokimyasal parametrelerin sonuçları istatistik olarak incelendiğinde AKŞ, Fruktozamin, Albumin, TProtein, Hb ve HbA₂ testleri yönünde anlamlı farklılık gözlenmiştir. RBC ve HbA1c testinde bu ilişkiye rastlanmamıştır.

Bry, L. ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışma ile hemoglobinopatinin tipine ve ölçüm metoduna göre HbA1c test sonuçlarında yanlış artış veya azalışların olabileceğini bildirmişlerdir [118]. Lentz, S.R. ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir araştırmaya göre; üremili, hiperlipidemili ve anormal HbF düzeyleri olan hastalarda, talasemi, aplastik anemi, myeloproliferatif hastalık, gebelik, aspirin alınımında ve alkolizmde yanıtıcı

yüksek değerler bulunurken, hemolitik anemi, HbS, HbC, HbD'li hastalarda ise HbA1c test sonuçlarında yanlış olarak düşük değerler elde edilebilir [119].

Bu araştırmacıların düşüncesine göre; bu tip hastalarda, tüm GHb metotları uzun dönem glisemik kontrolün takibinde yetersizdir. Bunun yerine hemoglobin bazlı olmayan alternatif metotlar (örn, serum fruktozamin gibi) yararlı olabilir.

Diabetik β -talasemili ve prediabetik β -talasemili hasta grubunda HbA₂ ile HbA1c arasında ilişkinin orta derecede olduğu gözlenmiştir. Çalışmamız dahilinde araştırma grubunu oluşturan β -talasemili vakalarda HbA₂ değerlerinin HbA1c test sonuçlarını doğrudan etkilediği gözlenmiştir. Sickle cell hastalığı, homozigot HbC hastalığı, HbSC hastalığı ve β -talasemi de sıklıkla HbA₂ ve HbF gibi minor hemoglobinlerin artışı eşlik eder ki bunlar, bazı GHb metotlarını etkileyebilir [118]. Çalışmamızın sonucu literatürdeki sonuçlar ile desteklenmiştir. Açıkça görülüyor ki β -talasemili vakalarda diabetin tanı koyma aşamasında HbA1c testinin yetersiz olması dışında hasta takip aşamasında dahi bu testin tek başına kullanılmasının sakıncalı olduğu gözlenmiştir.

Diabetik β -talasemili ve prediabetik β -talasemili hasta grubunda HbA₂ ile Fruktozamin ve AKŞ arasında istatistiki açıdan herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bu veriler HbA₂ değerindeki artış ve azalışların Fruktozamin ile AKŞ değerlerini etkilemediğini ortaya koymuştur.

Kontrol, diabetik β -talasemili ve prediabetik β -talasemili hasta gruplarında Hb ile HbA₂ arasındaki korelasyon incelemesi yapılmıştır. Kontrol grubunda Hb ile HbA₂ arasında istatistiki açıdan ilişkinin olmadığı

gözlenirken, diabetik β -talasemili hasta grubu ve prediabetik β -talasemili hasta grubunda Hb ile HbA₂ arasında negatif bir ilişkinin varlığı gözlenmiştir. β -talasemi varlığı gözlenen hastalarda HbA₂ değeri arttıkça anemi derinleşmektedir. Bu sonuç bilinen bir durumdur. Diabetik β -talasemili ve prediabetik β -talasemili hasta gruplarında Hb değeri düştükçe HbA₂ değeri artmıştır.

Normal bir erişkinde, hemoglobin A (HbA), hemoglobin F (HbF) ve hemoglobin A₂ (HbA₂) olmak üzere 3 farklı Hb tipi bulunur (120). Hemoglobindeki β zincirlerinin anormal sentezlenmesi ile karakterizedir. β -talasemi minör grubu olan vakalarda Hb paterninde, normal değerler görülebilmeye rağmen, karakteristik olarak HbF, HbA₂ veya her ikisi birlikte yüksektir. β -talasemi minörde Hb düzeyi genellikle normal değerlerin altındadır (9-11 g/dl civarındadır). Ortalama eritrosit hacmi (MCH) düşük, RBC sayısı genellikle 5 milyon/mm³ üzerindedir. HbA₂ > 3,5'dir [121]. Artan HbA₂ seviyeleri, defektif β -globulin zincir üretiminin bir sonucu olarak, hemoglobin dimerlerindeki δ - globin zincirlerinin uygunsuz artmasıyla açıklanabilir [122]. Kontrol, diabetik β -talasemili ve prediabetik β -talasemili hasta gruplarında Hb ile HbA_{1c} arasında istatistiksel açıdan orta dereceli korelasyon gözlenmiştir. Vaka sayısının artması durumunda bu korelasyon güçlenebilir düşüncesindeyiz.

Diabetik β -talasemili ile prediabetik β -talasemili hasta gruplarında eritrosit yapı bozukluklarının gözlenmesi ile eritrositlerin hemoglobini taşıyamamaları, eritrositin yaşam sürelerinin kısalması [99,118] ve dolayısıyla aneminin oluşması ve aneminin derinleşmesi ile HbA_{1c} değerinin düşmesi; diabetin tanı veya takibinde HbA_{1c} testinin tek başına

kullanılamayacağını göstermektedir. HbA1c testi eritrositlerin içinde bulunan Hemoglobine bağlanan glukoz miktarını vermektedir [44]. Hb miktarındaki değişimler HbA1c test sonuçlarını doğrudan etkileyecektir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler incelendiğinde sonuçların savunulan bu düşünceyi destekler nitelikte olduğu anlaşılmıştır. Bu sonuçlar, diyabetin tanı veya takibinde HbA1c testinin tek başına kullanılamayacağını göstermektedir.

Çalışmamızda Hb ile AKŞ ve Fruktozamin arasında da ilişki varlığı araştırılmıştır. Ancak kontrol ve β -talasemi gruplarında Hb ile AKŞ ve Fruktozamin arasında istatistiki açıdan ilişkiye rastlanmamıştır. Hb miktarındaki değişimlerin kan glukoz seviyesi ve Fruktozamin değerine herhangi bir etki yapmadığı anlaşılmıştır. Çalışma sonuçları literatürdeki bilgilerle uyumlu çıkmıştır [53,55,57].

2010 yılına kadar ADA diyabet tarama ve tanısında GHb'nin kullanılmasını önermemekteydi [123]. Ancak 2010 yılındaki öngörülerinde HbA1c testinin diyabetin tanı koyma aşamasında kullanılması gerektiği yönündeydi [43].

Bazı araştırmacılar, GHb değerlerinin sağlıklı kişilerde zamanla tek bir bireyde çok az değişmesine karşın kişiler arasında çok değişmesi nedeniyle, GHb ölçüm metodlarının analitik değişimlerinin düzeltilmesine rağmen diyabet taramasında kullanılamayacağını ve bu testin dar bir referans aralığına sahip olduğunu ortaya koymuştur [124]. Bu bulgu aynı zamanda, glisemik kontrolün takibinde o kişiye ait değerlerdeki değişimlerin takibinin önemli olduğuna dikkat çekmektedir.

Araştırmamız sonucunda elde edilen verilere göre diyabetin tanı ve takibinde HbA1c testi tek başına kullanılmamalı kanatındeyiz.

Serum Fruktozamin değeri daha kısa süredeki glisemik kontrolü gösterdiğinden [49,53,55-59], GHb'nin yılda 3-4 kez ölçülmesi ile kazanılan bilginin serum fruktozamin düzeyi her ay ölçülerek elde edilebileceği düşüncesindeyiz. Serum Fruktozamin değerinin GHb sonuçları ile korelasyonu iyi olduğu bilinmektedir [44,112].

GHb ölçümü ile serum Fruktozamin birbirini tamamlayabilir: GHb'nin ölçülemediği veya yararlı olmadığı (örn, hemolitik anemi) gibi durumlarda tedavi rejiminin kontrolünde serum Fruktozamin ölçümü yararlı olabilir.

Fruktozamin, plazmadaki total protein miktarından etkilenir, hemoglobinopati ve stres gibi nedenlerden dolayı değeri kolaylıkla değişmez, ölçümü daha kolay ve değişkenliği az olduğundan dolayı HbA1c' den daha özgündür [53,55-577]. Tanı koyma ve tedavi sırasında HbA1c testinin yanı sıra Fruktozamin testinin de yapılmasının, hasta sağlığı açısından daha güvenilir olacağı kanısındayız.

Çalışmamızda β -talasemili ve anemili hasta gruplarından alınan kan örneklerinin incelenmesi sonucunda eritrositlerdeki şekil bozuklukları ortaya konulmuştur.

Kontrol, diabetik demir eksikliği anemisi olan ve β -talasemili hasta gruplarından alınan kan örnekleri ile hazırlanan yayma preparatlar incelendiğinde; kontrol grubunda normal eritrosit yapıları gözlenirken tam kan testi sonuçları incelendiğine MCH değerlerinin normal sınırlar içerisinde olduğu görülmüştür. Ancak diabetik demir eksikliği anemisi olan hastalar ve β -talasemili hastaların kan örneklerinden hazırlanan preparatlar incelendiğinde; eritrositlerdeki yapısal bozukluklar gözlenmiştir. Hastaların tam kan testi sonuçları incelendiğine MCH değerlerinin normal sınırlardan

düşük olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak incelenen preparatlarda anemi varlığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu gibi vakalarda HbA1c test sonuçlarında farklılık çıkması beklenmelidir. Bu gibi vakalarda diyabetin tanı ve takibi aşamasında HbA1c testi tek başına uygulanmamalı buna ek olarak çok fazla değişkenlik göstermeyen fruktozamin testine de yer verilmelidir. Diğer yandan son yıllarda bu konu ile ilgili olarak popülerliği giderek artan ve rutin laboratuvar ölçümlerinde yaygınlaşan glike-albumin testinin diabetiklerdeki kan glukoz regülasyon takibinde fruktozamin ve HbA1c ile kıyaslandığı çalışmaların yapılması gereklidir. Glike-albumin testinin bu konudaki tartışmaları fruktozamin lehine olarak daha iyi destekleyeceği ve konu ile ilgili başka çalışmalara ışık tutacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- [1] Yılmaz, S., ve Üstündağ, B., Türk J. Vet. Anim. Sci. Tübitak. 26, 549, 2002.
- [2] Blazquez, M.A.M., Lopez, J.M., Martinez, S.C., Mechanisms Involved in the Genesis of Diabetic Nephropathy. Curr Diabetes Rev. 6, 68-87, 2010.
- [3] Minkowski, O., Designers of experimental diabetes. JAMA. 169-754, 1967.
- [4] Von Mehring, J., Minkowski, O., Diabetes mellitus nach pancreas extirpation. Arch Exp Pathol Pharmacol. 26: 371-87, 1890.
- [5] Banting, F.C., Best, C.H., The internal secretion of the pancreas. Indian J Med Res. 125: 251-66, 2007.
- [6] Zimmet, P., Williams, J., de Courten, M., Diagnosis and classification 1. of diabetes mellitus.1635-1646. Eds: Wass, J.A.M., Shalet, S.M., Gale, E., Amiel, S., Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford University Press, Oxford, New York. 2002.
- [7] International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 4th Edition, Brussels. 2009.
- [8] Sekikawa, A., LaPorte, R.E., Epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus. 89-96. Eds: Alberti, K.G.M.M., Zimmet, P., de Fronzo, R.A., Keen, H., International Textbook of Diabetes Mellitus. 2nd Ed: Volume I, John Wiley & Sons Ltd, New York, 1997.

- [9] Wild, S., Roglic, G., Green, A., et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 27: 1047-53, 2004.
- [10] International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 3rd Edition, Brussels, International Diabetes Federation. 2006.
- [11] Ed: Ekoe, J-M., *Diabetes Mellitus*. Elsevier Science, New York, 1988.
- [12] International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. *Diabetes Atlas*. 2nd Edition, Brussels, International Diabetes Federation. 2003.
- [13] Donovan, D.S., *Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States Principles of Diabetes Mellitus*. Ed: L Poretzky. Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers. 107-21, 2002.
- [14] Pan, X-R., Li, G-W., Hu, Y-H., et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 20: 537- 44, 1997.
- [15] Diabetes Prevention Program Research Group., Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 346: 393-403, 2002.
- [16] Satman, İ., *Türkiye Diabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)*. 2010.
- [17] Bağrıaçık, N., *Tanı, Komplikasyonlara Yaklaşım ve Tedavi El Kitabı*. NovaNordisk, İstanbul, 1997.

- [18] King, H., Rewers, M., and WHO ad hoc Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care*. 16: 157-77, 1993.
- [19] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes. *Diabetes Care*. 21,1414-31, 1998.
- [20] Başkal, N., *Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması*. Edit: Erdoğan, G., Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 342-349.MN Medikal & Nobel 2.baskı, 2005.
- [21] Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 1382- 1386, 2109-2143. Nobel Tıp Kitabevleri, 15.Baskı, , 2004.
- [22]. 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*. 27: 5-10, 2004.
- [23] Report of a WHO Study Group., World Health Organization., *Diabetes mellitus*. Technical Report Series 727, Geneva. 1985.
- [24] The Expert Committee on the diagnosis and classification of 16. diabetes mellitus: Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 5-19, 1998.
- [25] İliçin, G., Biberöglü, K., Süleymanlar, G., Ünal, S., *Temel İç Hastalıkları*. 2279-2332. Güneş Kitabevi, 2.Baskı, 2003.
- [26] Yenigün, M., Altuntaş, Y., *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. 215-219, 219-237, 237-245, 69-85.Nobel Tıp Kitabevleri, 2. Baskı, 2001.

- [27] Tanyeri, F., Gestasyonel ve pregestasyonel diabet. Diabet Forumu. 1: 7-12, 2008.
- [28] American Diabetes Association: Position Statement: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 31: 55-60, 2008.
- [29] Prevention of diabetes mellitus: Report of WHO Study Group, World Health Organization, Geneva. (tech. rep. ser. no. 844), 1994.
- [30] Satman, İ., İmamoğlu, Ş., Yılmaz, C., TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu., TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 4. Baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Tanıtım Ltd. Şti, Ankara, 2009.
- [31] Özata, M., Tip 2 Diabetin Tıbbi Tedavisi. American Diabetes Association 5.Baskı. 3-17, 2004.
- [32] Ed:Gündoğdu, A.S., Diabet esasları. İ.Ü.Cerrahpasa Tıp Fakültesi Avrupa Tıp, İstanbul, 2006.
- [33] Roglic, G., Unwin, N., Bennett, P.H., The burden of mortality attributable to diabetes. Realistic estimates for the year 2000. Diabetes Care. 28, 2130-5, 2005.
- [34] Büyüköztürk, K., Atamer, T., Dilmener, M., Erzenin, F., Kaysı, A., Ökten, A., İç Hastalıkları. 489-561.Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
- [35] Mitrakou, A., Kelly, D., Mogan, M., Role of reduced supression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. N Eng J Med. 326: 22-29, 1992.

- [36] Reaven, G.M., Role of insulin resistance in human disease. Diabetes Banting Lecture. 37: 1595-1607, 1988.
- [37] Ed: Orhan, Y., Sencer, E., Endokrinoloji, metabolizma ve beslenme hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001.
- [38] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 30: 42-7, 2007.
- [39] Groop, L.C., Widen, E., Ferrannini, E., Insulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes: errors of metabolism or of methods. Diabetologia. 36: 1326-1321, 1993.
- [40] de Fronzo, R.A., Bonadonna, R.C., Ferrannini, E., Pathogenesis of NIDDM. Ed: Alberti, K.G.M.M., Zimmet, P., de Fronzo, R.A., Keen, H., International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley & Sons Ltd. 31, 635-689, 1997.
- [41] Williams, G., Pickup, J.C., Handbook of Diabetes. Türkçe Ed: Karşıdağ, K., Çevirenler: Toktas, T., Altunöz, M.E., 3. Baskı, Diabet El Kitabı. s:56-89.
- [42] Sacks, D. B., Bruns, D.E., Maclaren, N. K., McDonald, J. M., & Parrott, M., Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Clinical Chemistry, 48:3, 436-472, 2002.
- [43] 2010 by the American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical Diabetes Care in, 2010.
- [44] American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care. 106-108, 2003.

- [45] Buse, J. B., Polonsky, S., and Buraut, C. F., Type 2 Diabetes Mellitus. William textbook of endocrinology. 10. Edition Larsen. Kronenberg. 29,1427-1483, 2003.
- [46] Kennedy, L., Baynes, J. W., Non-Enzymatic Glycosylation and Chronic Complications of Diabetes: An Overview Diabetogic. 26: 93, 1984.
- [47] Edelstein, D., Brownlee, M., Mechanistic Studies of Advanced Glycosylation and Product Inhibition by Aminoguanidine Diabetes. 41: 29-9, 1992.
- [48] Tip 2 Diabet İçin Taktikler-Diabet Dergisi 1(2), Hekimler Yayın Birliği. 43-48, 1999.
- [49] Armbruster, D.A., Fructozamine: Structure, Analysis and Clinical usefulness. Clin. Chem. 33:12, 2153-2163,1987.
- [50] Means, E.G., Chang, M.K., Nonenzymatic Glycosylation of Proteins Structure and Function Changes. Diabetes. 31,1-4,1982.
- [51] Roth, M., Glycated Hemoglobin, Not Glycosylated or Glucosylated. Clinical Chemistry. 29:11, 1991, 1983.
- [52] Hatemi, H., Diabetes Mellitus Tanı Klinik Tedavi. Yüce Gazetecilik ve Matbaacılık A.Ş. Tıp Kitapları Dizisi. İstanbul. 1989.
- [53] Yaşar, G., Türkalp, I., Afrasyab, L., Yavuzoğlu, E., Fruktozaminlerin Önemi. Türk Toplumunda Normal Fruktozamin Değerleri. Okmeydanı Hastanesi Bülteni, Cilt:5, Sayı:1, 3-9,1988.
- [54] Bunn, H.F., Shapiro., Mcmanus, M., Garrick, L., Mcdonald, M.J., Gallop, P.M., Gabbay, K.H., Structural Heterogeneity of Human Hemoglobin A

due to Nonenzymatic Glycosylation. The Journal of Biological Chemistry. printed in U.S.A. 254:10, 3892-3898, 1979.

- [55] Berk, Yaşar., G. Diabetes Mellitus'un Tanı ve Takip Kriterleri Olarak Fruktozaminler. Okmeydanı Hastanesi Bülteni. 3:4, 343-346, 1986.
- [56] Lim, Y.S., Staley, M.J., Measurement of Plasma Fructosamine Evaluated for Monitoring Diabetes. Clinical Chemistry. 31:5, 731-733,1985.
- [57] Baker, J. R., O'Connor, J. P., Metcalf, P. A., Lawson, M. R., Johnson, R. N., Clinical Usefulness of estimation of serum fructosamine concentration as a screening test for diabetes mellitus. British Medical Journal. 287:863,1983.
- [58] Baker, J. R., Johnson, R. N., Scott, D.J ., Serum fructosamine concentrations in patients with type II (-non-insuline-dependent) diabetes mellitus during changes in menagement. British Medical Journal. 288,1484-1486, 1984.
- [59] Poli, T., Lafolla, A., Plebani, M., Franchin, A., Fedele, D., Glycated Serum Protein Determination: Comparison Between Thiobarbituric Acid and Fructosamine assays. Acta diabetol. 24,241,1987.
- [60] William, F., Kern, M.D., Hemotology PDQ, 1.Baskı, İstanbul Medikal yayıncılık, İstanbul, 1-15,2005.
- [61] Beriliner, N., Duffy, T. P., Abelson, H., Approach to the adult and child with anemia.468-483.Ed: Benzn, E. J., Cohen, H. J., Furie, B., Hematology: Basic Principles and Practice. New York: Churchill Livingstone., 1994.

- [62] Thomas, E., Andreoli, M. D., Carpenter, C. C. J., Griggs, R. C., Loscalzo, J., Cecil essentials of medicine, Ed: Çavuşoğlu, H., Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. İstanbul, 2002.
- [63] Rose, M., Berliner, N., Red blood cells. Ed: Fred, J., Schiffman Hemotologic Pathophysiology. Philadelphia. Lippincott-Raven. 49-96.
- [64] Beutler, E., The common anemias. JAMA. 259 (16): 2413-37, 1988.
- [65] Müftüoğlu, E., Klinik Hematoloji ve İmmünoloji, 3. baskı Diyarbakır, 39-47, 1994.
- [66] Fairbanks, V. F., Beutler, E., Iron Deficiency. Williams Hematology 5th edition USA Mc Grow-Hill. 46:490–506, 1995.
- [67] Soner, G., Kurdoğlu, G., Beslenme ve Beslenme Bozuklukları- Mineraller. Pediatri Cilti. Nobel Tıp Kitabevi. 7,369–376, 1993.
- [68] Tunalı, A., Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi. Bursa. 7, 699–716, 1990.
- [69] Gookin, K., Morrison, J. C., Anemia Associated with pregnancy Gynecology and Obstetrics. Vol.3 Philadelphia: J.B. Lippincott Company.16:1–41, 61, 1985.
- [70] Goddard, A. F., McIntyre, A.S., Scott, B.B., Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. British Society of Gastroenterology. Gut. 3-4, 2000.
- [71] Ülkü, B., Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu. s:23-32, 2001.

- [72] Bunn, H. F., Anemia Harrison's Principles of Internal Medicine'de Ed: Isselbacher, K. J., Braunwald, E., Wilson, J. D, ve ark., 13. Baskı, Cilt 1. New York, McGraw-Hill. 313, 1994.
- [73] Dallman, P. R., Iron Deficiency Related Nutritional Anemias. Ed: Nathan, D. G., Oski, F.A., Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia WB Saunders Co. 274-314, 1987.
- [74] Dallman, P. R., Tissue Effects of Iron Deficiency. 432-472.Ed: Jacobs, A., Worwood, M., Iron Biochemistry And Medicine. London. Academic Pres, 1974.
- [75] Henderson, S. A., Dalman, P. R., Brooks, G. A., Glucose Turnover and Oxidation are Increased in The Iron Deficient Anemic Rat. Am J Physiol. 250, 414-421, 1986.
- [76] Narbonne, H., Renacco, E., Pradel, V., Portugal, H., Vialettes, B., Can fructosamine be a surrogate for HbA1c in evaluating the achievement of therapeutic goals indiabetes. Diabetes Metab. Paris. 27,598-603, 2001.
- [77] Kazazian, H. H., The thalassemia syndromes: Molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. Semin Hematol. 27(3): 209-228, 1990.
- [78] Sarnaik, S. A., Thalassemia and related hemoglobinopathies. Indian J Pediatr. 72, 319-324, 2005.
- [79] Weatheral, D. J., The Thalassemia, The Molecular Basis of Blood Disease. Ed: Stamatoyannopoulos, G., Majerus, P. W., Perlmutter, R. M., Varmus, H., In. 3th Ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- [80] Arcasoy, A., Canatan, D., Dünyada ve Türkiye'de Talasemi ve Hemoglobinopatiler, Hemoglobinopati ve Talasemi, Önlem-Tanı-Tedavi.

Ed: Arcasoy, A., Canatan, D., Köse, M., Üstündağ, M., Siyah Grafik Matbaacılık Ltd. Şti. Antalya, 2002.

- [81] Tüzmen, Ş., Schechter, A. N., Genetic diseases of hemoglobin: diagnostic method for elucidating β -thalassemia mutations. *Blood Rev.* 15(1): 19–29, 2001.
- [82] Mikelli, A., Tsientis, J., Brief Report: Depressive symptoms and quality of life in adolescents with β -thalassaemia. *Journal of Adolescence.* 27:213-216, 2004.
- [83] Thein, S. W., β -Thalassemia. *Br Clin Haem.* 6(1), 151-175, 1993.
- [84] Arcasoy, A., Türkiye’de Thalassemia Taşıyıcı Sıklığı ve Anormal Hemoglobinler. Ankara Talasemi Derneği, 1994.
- [85] Çavdar, A. O., Türkiye’de talasemi insidansı. Thalassemia Sempozyumu, TÜBİTAK, Ankara, 1981.
- [86] Başak, A. N., Talaseminin Moleküler Genetiği. Temel Moleküler Hematoloji Kursu, Mersin, 99-106, 2005.
- [87] Beta Talasemi Tanı Ve Tedavi Klavuzu. Türk Hematoloji Derneği. 8. Bölüm. 81, 2011.
- [88] Tadmouri, G. O., Tüzmen, Ş., Özçelik, H., Özer, A., Baig, S. M., Senga, E. B., Başak, A. N., Molecular and population genetic analyses of β – thalassemia in Turkey. *Am J Hematol.* 57, 215–220, 1998.
- [89] Tadmouri, G. O., Basak, A. N., Beta-thalassemia in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular and evolutionary aspects. *Hemoglobin* 25 (2): 227-39, 2001.

- [90] Nathan, G. N., Prospective on Thalassemia. *Pediatrics*. 102(1): 281- 3, 1998.
- [91] Bunn, H. F., Forget, B. G., Hemoglobin / Molecular, Genetic and Clinical Aspects. WB Saunders Com. Philadelphia, 1986.
- [92] Weatherall, D. J., Clegg, J. B., The Thalassaemia Syndromes. 3 th ed, Blacwell Scientific Pub, Oxford. 1981.
- [93] Braunwald, E., Fauci, A., Kasper, D., Talasemi Sendromları. Ed:, Sağlıker, Y., Sarıca, Y., İnal, T., Harrison iç hastalıkları prensipleri. 15. Basım. Nobel matbaacılık, İstanbul, 2004.
- [94] Günçağ, D., Pekçelen, Y., Atamer, T., Talasemi. Ed: Günçağ, D., Klinik Hematoloji, Nobel matbaacılık, İstanbul, 2003.
- [95] Biyoistatistik. Kan İ. 4. Baskı, Nobel Yayınevi, Ankara, 2006.
- [96] TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 5. Baskı. 15-203, 2011.
- [97] Hand, A.R., Weiss, R.E., Effects of streptozotocin-induced diabetes on the rat parotid gland. *Lab Invest*. 51, 429, 1984.
- [98] Tahara, Y., Shima, K., Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care* 18, 440- 447, 1995.
- [99] Goldstein, D. E., Little, R. R., Lorenz, R. A., Malone, J. I., Nathan, D., Peterson, C. M., Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 18, 896- 990, 1995.

- [100] Little, R. R., Rohlfing, C. L., Wiedmeyer, H-M., Myers, G. L., Sacks, D. B., Goldstein, D. E., The national glycohemoglobin standardization program (NGSP): a five-year progress report. Clin Chem. 47, 1985-1992, 2001.
- [101] Marshall, S. M., Barth, J. H., Standardization of HbA1c measurements: a consensus statement. Ann Clin Biochem. 37, 45-46, 2000.
- [102] Burtis, A., Edward, D. R., Ashwood, M. D., Tietz textbook of clinical chemistry. Third Edition.790-796, 2003.
- [103] Koloğlu, S., Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. Baskı, MN Medikal ve Nobel, İstanbul,155-280, 2005.
- [104] Higgins, P. J., Garlick, R. I., Bunn, H. F., Glycosylated hemoglobin in human and animal red cells. Role of glucose permeability. Diabetes. 31,743-748, 1982.
- [105] Smith, R. J., Koenig, R. J., Binnerts, A., Soeldner, J. S., Aoki, T. T. Regulation of HbA1c in human erythrocytes in vitro. J Clin Invest. 69,1164-1168, 1982.
- [106] McClellan, J. E., Donegan, C.,Thorup, O.A., Leavell, B.S., Survival time of the erythrocyte in myxedema and hyperthyroidism. J Lab Clin Med, 51, 91-96, 1958.
- [107] Muldowney, F. P., Crooks, J., Wayne, E. J., The total red cell mass in thyrotoxicosis and myxoedema. 16, 309-314, 1957.
- [108] Eid, M. D., Potalla, J. V., Value of Hemoglobin A1c in Diagnosing Diabetes Mellitus Within a Chronic Disease Management System

Illustrated By The Receiver Operating Characteristic Curve. MS
Endocrine Practice Vol 16 No.1 2010.

- [109] Jeppsson, J-O., Kobold, U., Ban, J., Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 40, 78-89, 2002.
- [110] Kurt, İ., Kutluay, T., Karaca, L., Klinik Biyokimyada analitik gözden geçirme: Serum glikozile protein ölçüm yöntemleri. Biyokimya Dergisi, 18, 109-138, 1993.
- [111] Frandsen, E. K., Sabagh, T., Bacchus, R. A., Serum fructosamine in diabetic pregnancy. Clin Chem 34, 316-319, 1988.
- [112] Beyhan, Z., Çorakçı, A., Arpacı, F., Gündoğan, M. A., Kurt, İ., Diabetes mellitusta glisemik kontrolün değerlendirmesinde HbA1c ile fruktozaminin karşılaştırması. Türk Diabet Yıllığı, 7, 133-140, 1988-1989.
- [113] Tarım, O., Kucukerdoğan, A., Gunay, U., Eralp, O., Ercan, I., Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. Pediatr. 41, 357-362, 1999.
- [114] Braunwald., Fauci., Kasper., Hase, R., Longo., Jameson., Harrison's principles of internal medicine. 15 th . ,2019-2025, 2003.
- [115] Nuttall, F.Q., Effect of age on the percentage of hemoglobin A1c and the percentage of total glycohemoglobin in non -diabetic persons. J Lab Clin Med. 134, 451-453, 1999.

- [116] Hashimoto, Y., Futamura, A., Ikushima, M., Effect of aging on HbA1c in a working male Japanese population. *Diabetes Care*, 18,1337-1349, 1995.
- [117] Wiener, K., Roberts, N. B., Age does not influence levels of HbA1c in normal subject. *QJM* 2,169-173,1999.
- [118] Bry, L., Chen, P. C., Sacks, D. B., Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 47,153-163, 2001.
- [119] Lentz, S. R., Sobey, C. G., Piegors, D. J., Vascular Dysfunction in Monkeys With Diet Induced Hyperhomocysteinemia. *J. Clin Invest.* 98: 24-9, 1996.
- [120] Karaman, S., Apak, H., Talasemi Minör Tanısındaki Zorluklar. *Türk Ped Arş.* 44, 24-26, 2009.
- [121] Weatherall, D. J., *The Thalassemias*. Ed: Beutler, E., Lichtman, M. A., Coller, B.S., Williams Hematology. McGraw- Hill, New York, 6 th edition, 547-79, 2001.
- [122] Bunn, H. F., Subunit assembly of hemoglobin: an important determinant of hematologic phenotype. *Blood.* 69(1): 1-6, 1987.
- [123] The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus .Report of the expert committee on diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26: (Supp 1) 5-20, 2003.
- [124] Kilpatrick, E. S., Maylor, P. W., Keevil, B. G., Biological variation of glycated hemoglobin. Implication for diabetes screning and monitoring. *Diabetes Care* 21: 261-264, 1998.

ÖZGEÇMİŞ

27.09.1981 tarihinde Ankara'da doğdum. İlk ve ortaokulu Ankara Osman Hamdi Bey İlköğretim Okulu'nda tamamladıktan sonra Lise öğrenimini Ankara Keçiören Lisesi'nde tamamladım. 2003 yılında Kırıkkale Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü'nden mezun oldum. 2004 yılında Konya Selçuk Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü'nde tezsiz yüksek lisansımı tamamladım. 2004 yılında Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Fizyoloji asistanı olarak göreve başladım. 2007 yılında Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisansımı tamamladım. 2013 yılında Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Ana Bilim Dalı'nda doktora programını tamamladım.