



**T. C.**

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ORAK HÜCRE ANEMİSİ OLAN HASTALARDA  
KARBONHİDRAT METABOLİZMASININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hatice RIZAOĞLU BALCI**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Cumali GÖKÇE**

**HATAY-2012**



**T. C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ORAK HÜCRE ANEMİSİ OLAN HASTALARDA**  
**KARBONHİDRAT METABOLİZMASININ**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hatice RIZAOĞLU BALCI**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Cumali GÖKÇE**

**HATAY-2012**

**TEZ ONAY SAYFASI**  
T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Adı: ORAK HÜCRE ANEMİSİ OLAN HASTALARDA  
KARBONHİDRAT METABOLİZMASININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Hatice RIZAOĞLU BALCI**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza)

.....  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza)

.....  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)

.....  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

## I. İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
TEZ ONAY SAYFASI	ii
LİÇİNDEKİLER	iii
II. TABLOLAR LİSTESİ	v
III. ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
IV. KISALTMA VE SİMGELER	viii
V. TEŞEKKÜR	x
VI. ÖZET	xi
VII. ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Diyabetes Mellitus	3
2.1.1.Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2.Epidemiyoloji ve prevalans	4
2.1.3.Patofizyoloji	6
2.1.4.Diyabetin Sınıflandırılması	10
2.1.5.Tip 2 Diyabetin Klinik Seyri	13
2.1.6.Tip 2 Diyabetin Tanısı	15
2.1.7.Tip 2 Diyabetin Tedavisi	15
2.2.Prediyabet	17
2.2.1.Tanımları	17
2.2.2.Epidemiyoloji	18
2.2.3.Patofizyoloji	19
2.2.4.Tedavi	23
2.3.Orak Hücre Anemisi	24

2.3.1.Tarihçe .....	25
2.3.2.Epidemiyoloji .....	26
2.3.3.Patofizyoloji .....	26
2.3.4.Klinik Seyir .....	29
2.3.5.Tanı .....	34
2.3.6.Tedavi .....	34
2.4.Orak Hücre Anemisi ve Karbonhidrat Metabolizması .....	34
3.MATERYAL METOD .....	37
4.BULGULAR .....	40
5.TARTIŞMA .....	48
6.SONUÇLAR .....	55
7.KAYNAKLAR .....	57
8.EKLER .....	71
9.ÖZGEÇMİŞ .....	72

## II. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
<b>Tablo 1.</b> Diyabetin etyolojik sınıflandırması.....	12
<b>Tablo 2.</b> Hastaların demografik özellikleri.....	14
<b>Tablo 3.</b> Cinsiyete göre yaş, VKİ ve bel çevresi ölçümlerinin ortalama değerleri.....	43
<b>Tablo 4.</b> Tüm hastalara (n:52) ait ortalama biyokimyasal parametreler.....	43
<b>Tablo 5.</b> Hastaların biyokimyasal parametrelerinin cinsiyete göre ortalama değerleri.....	44
<b>Tablo 6.</b> Cinsiyete göre AKŞ, insülin ve HOMA-IR sonuçlarının ortalama değerleri.....	45
<b>Tablo 7.</b> Lipid profili ve cinsiyet arasındaki ilişki.....	49

### III. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1.	Türkiye'nin kırsal ve kentsel alanlarındaki yaş ve cinsiyete özgün, yeni tanı DM, bilinen DM ve BGT prevalansı, 1997-1998.....5
Şekil 2.	Tip 2 DM'nin doğal seyri.....14
Şekil 3.	Endojen glukoz üretimi, yağsız vücut kitlesi ve açlık plazma glukozu arasındaki ilişki.....21
Şekil 4.	Glukoz yüklemesinden sonraki insülin salınımı ve insülin duyarlılığı arasındaki ilişki. ....22
Şekil 5.	Orak şeklindeki eritrositlerin elektron mikroskopik görüntüleri.....28
Şekil 6.	Hastaların AKŞ ve OGTT 2. saat kan şekeri sonuçlarına göre BAG, BGT, BAG+BGT birlikteliği, DM ve NGT dağılımları.....44
Şekil 7.	Erkek hastalarda NGT, BAG, BGT, BAG+BGT birlikteliği ve DM'nin kişi sayısı olarak grafiksel dağılımı.....45



**Şekil 8.** Erkek hastalarda NGT, BAG, BGT, BAG+BGT birlikteliği ve DM'nin yüzde olarak grafiksel dağılımı.....46

**Şekil 9.** Kadın hastalarda NGT, BAG, BGT, BAG+BGT birlikteliği ve DM'nin kişi sayısı olarak grafiksel dağılımı.....47

**Şekil 10.** Kadın hastalarda NGT, BAG, BGT, BAG+BGT birlikteliği ve DM'nin yüzde olarak grafiksel dağılımı.....47

#### IV. KISALTMA VE SİMGELER

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>AKŞ</b>	Açlık Kan Şekeri
<b>Anti-GAD</b>	Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru
<b>BAG</b>	Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>β</b>	Beta
<b>BGT</b>	Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>CRP</b>	C-reaktif Protein
<b>DBKA</b>	Deoksijenasyona bağımlı katyon akımı
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DPP-IV</b>	Dipeptidil Peptidaz-IV
<b>G6PDH</b>	Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
<b>GAD</b>	Glutamik Asit Dehidrogenaz
<b>GAG</b>	Guanin-Adenin-Guanin
<b>GDOH</b>	Geri Dönüşümsüz Orak Hücreler
<b>GFR</b>	Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>GLP-1</b>	Glukagon like peptid-1
<b>GTG</b>	Guanin-Timin-Guanin
<b>Hb</b>	Hemoglobin

<b>HNF</b>	Hepatik Nükleer Faktör
<b>HOMA-IR</b>	HOMA ile ölçülen insülin direnci
<b>HSP</b>	Heat Shock Protein
<b>IB</b>	İndirekt Bilirubin
<b>ICA</b>	Adacık Hücre Otoantikoru
<b>IDF</b>	International Diabetes Federation
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	Interferon- $\alpha$
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon- $\gamma$
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>İNOS</b>	Nitrik Oksit Sentetaz
<b>KCC</b>	KCl kotransportu
<b>Kr</b>	Kromozom
<b>LADA</b>	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
<b>LDH</b>	Laktat Dehidrogenaz
<b>MODY</b>	Maturity Onset of The Young
<b>NGT</b>	Normal Glukoz Toleransı
<b>NK</b>	Naturel Killer
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>OEH</b>	Ortalama Eritrosit Hacmi
<b>OGTT</b>	Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>OHA</b>	Orak Hücre Anemisi
<b>TEMĐ</b>	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
<b>TNF</b>	Tümör Nekrozis Faktör
<b>TURDEP</b>	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
<b>VCAM</b>	Vascular Cell Adhesion Molecule
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>VLA-/<math>\alpha</math>4<math>\beta</math>1</b>	Very-late Activation Antigen-4
<b>WHO</b>	World Health Organization

## V. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini sabır ve hoşgörü ile aktaran, ilgi ve desteklerini sürekli hissettiğim başta bölüm başkanı saygıdeğer hocam Sayın **Prof. Dr. Hasan KAYA** olmak üzere çok kıymetli hocalarım **Doç. Dr. Cumali GÖKÇE**'ye, **Doç. Dr. Mehmet Rami HELVACI**'ya, **Doç. Dr. Mehmet DEMİR**'e, **Doç. Dr. Edip UÇAR**'a, **Yrd. Doç. Dr. İhsan ÜSTÜN**'e ve **Yrd. Doç. Dr. M.Murat ÇELİK**'e;

Seçilmesinden hazırlanışına kadar tezimin her aşamasında yardımlarını ve desteğini, asistanlığım boyunca da bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Sayın **Doç. Dr. Cumali GÖKÇE**'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezin biyokimyasal incelemelerinin yürütülmesinde ve istatistiksel hesaplamaların yapılmasında desteğini gördüğüm **Dr. Kemal Türker ULUTAŞ**'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık dönemi boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım, biriktirdiğimiz güzel anıları hayatım boyunca hatırlayacağım dostlarım, sevgili asistan arkadaşlarıma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İçinde bulunduğum her güzel olayda emeği, desteği ve duaları olduğunu daima hissettiğim, en kıymetlilerim annem ve babama;

Varlıkları güven veren, ilgi ve desteklerini hep hissettiğim sevgili kardeşlerime;

Ve hayatıma girdiği andan itibaren sevgi, ilgi ve desteğini asla esirgemeyen sevgili eşim **Mehmet BALCI**'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Hatice RIZAOĞLU BALCI**

## VI. ÖZET

**Amaç:** Orak hücre anemisi (OHA) hemoglobin E ile birlikte dünyada en sık görülen hemoglobinopatidir. OHA, mikro ve makro dolaşımında vazooklüzyon yapması sonucu doku infarktına neden olan sistemik bir hastalıktır. Diyabetes mellitus (DM) ve prediyabetik durumlar insülin direnci ve  $\beta$  (beta) hücre fonksiyonlarında yetersizlik sonucu gelişen hiperglisemi ile karakterize kronik, sistemik hastalıklardır ve karbonhidrat metabolizması bozukluğunun klinik yansımasıdır. Çalışmamızın amacı, orak hücre anemili hastalarda görülen dolaşım bozukluğunun pankreas dokusuna etkisini ve bu durumun karbonhidrat metabolizmasına etkilerini araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışmaya 30'u erkek 22'si kadın olmak üzere 52 orak hücre anemili hasta alındı. Tüm hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçüldü. Hastalardan karbonhidrat metabolizmasına yönelik açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülin düzeyi bakıldı ve 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. İnsülin direnci HOMA testi ile hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların %57.7'si erkek, %42.3'ü kadındı. Kadın ve erkek hastalar arasında AKŞ, insülin düzeyi ve HOMA ile ölçülen insülin dirençleri (HOMA-IR) açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaların AKŞ ve OGTT sonuçları Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) önerileri esas alınarak değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda tüm hastaların %78.8'inde normal glukoz toleransı (NGT), %11.5'inde bozulmuş açlık glukozu (BAG), %9.6'sında bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve %1.9'unda BAG + BGT birlikteliği saptandı. Hastaların hiçbirinde DM gözlenmedi.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda OHA'lı hastalarda karbonhidrat metabolizması bozukluğu için obezite ve insülin direnci gibi risk faktörlerin olmamasına rağmen prediyabetik durumlar gözlenmiştir. Bu sonuç, OHA'lı hastalarda dolaşım bozukluğunun  $\beta$  hücre yetersizliği yaparak karbonhidrat metabolizması bozukluğuna neden olduğunu düşündür.

**Anahtar Kelimeler:** Orak hücre anemisi, Diyabetes Mellitus, Prediyabet, Karbonhidrat Metabolizması

## VII. ABSTRACT

**Background and Aim:** Together with the hemoglobin E, sickle cell anemia (SCA) is the most commonly seen hemoglobinopathy in the world. SCA is a systemic disease that causes infarction of tissue due to vasoocclusion in case of micro and macro circulation. Diabetes mellitus (DM) and pre-diabetic disorders are chronic, systemic diseases that characterized by g hyperglycemia because of insulin resistance and lack of  $\beta$ -cell function and they are clinical reflections of carbohydrate metabolism disorders. The aim of the current study was to investigate circulation system on carbohydrate metabolism and pancreas tissue in patients with SCA.

**Methods:** This study was conducted with 52 patients with sickle cell anemia, including 30 male and 22 female. In all the patients, height, weight, body mass index (BMI) and waist circumference were measured. In all the cases, fasting blood glucose and insulin levels were viewed and 75 gr. oral glucose tolerance test was done. Insulin resistance was calculated by HOMA.

**Results:** Of the patients that enrolled at the study, 57.7% were male and 42.3% were female. Results of fasting blood glucose, insulin levels in aspect of insulin resistance measured by HOMA (HOMA-IR) were evaluated and significant difference was not found between the males and the females. Patients' results of fasting blood glucose and oral glucose tolerance test were assessed according to recommendations of "American Diabetes Association" (ADA) and "The Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey" (SEMT). As a result of this assessment, of those, 78.8% has normal glucose tolerance (NGT), 11.5% has impaired fasting glucose (IFG), 9.6% has impaired glucose tolerance (IGT) and 1.9% has IFG+IGT. None of the patients had DM.

**Conclusion:** In the present study, despite the absence of risk factors regarding carbohydrate metabolism disorders, like insulin resistance and obesity, pre-diabetic conditions have been observed in subjects with SCA. It is suggested that  $\beta$  cell failure caused by circulatory dysfunction in patients with SCA may cause carbohydrate metabolism disorders.

**Key Words:** Sickle cell anemia, Diabetes Mellitus, Pre-diabetes, Carbohydrate Metabolism

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Orak hücre sendromları beta-globin geninde 6. aminoasidi glutamik asitten valine değiştiren mutasyon nedeniyle oluşur. Hemoglobin (Hb) S en yaygın görülen hemoglobinopatidir. Hb S en sık olarak ekvator Afrika'sında ve Afrika kökenlilerde görülür. Türkiye, bazı Akdeniz ülkeleri (Sicilya, güney İtalya ve kuzey Yunanistan), Suudi Arabistan ve Hindistan'da orak hücre anemisinin sık görüldüğü bölgeler vardır. Deoksijene Hb S, hücreye karakteristik orak şeklini veren uzun, esnek olmayan yapılara polimerize olma eğilimindedir. Hemoglobin S'in polimerizasyonu geri dönüşümlüdür. Oraklaşan eritrositler oksijen altında tekrar eski hallerine geri dönebilirler. Ancak, tekrarlayan oraklaşmalar hücrenin yapısını değiştirir ve sonunda eritrositler kalıcı olarak orak hücrelere dönüşür. Oraklaşmış eritrositler küçük kapillerleri geçmek için gerekli şekil değiştirme yeteneğini kaybederler ve doku infarktlarına neden olabilirler. Oraklaşan eritrositler aynı zamanda endotel hücrelerine yapışarak tromboza zemin hazırlar. Tekrarlayan mikroinfarktlar oraklaşmayı ilerleten mikrovasküler yataklara sahip dokuları harap edebilir. Oksijensiz ortamda hemoglobin polimerize olarak bir araya toplanır. Polimerize olan hemoglobin hücre içinde kristalleşerek çöker. Tekrar oksijenizasyon sırasında orak şekli değişmeyen hücrelere GDOH denir. Bu hücrelerdeki yapısal bozulma dolaşım sisteminde yarı ömürlerinin kısalmasına neden olur. Bu GDOH homozigot Hb S hastaların periferik yaymalarında görülürlerken taşıyıcılarda bu hücreler yoktur. Mikro ve makrovasküler dolaşımında vazooklüzyon gelişimi sonucu dolaşım bozukluğu ve doku infarktına neden olurlar (1,2).

OHA hematolojik bulgularının yanı sıra dolaşım bozukluğu yapması nedeni ile hematolojik olmayan komplikasyonları ile de kendini gösteren sistemik bir hastalıktır. Hastalar genellikle vazooklüzyona bağlı olarak ortaya çıkan ağrı krizleri

ile sağlık kurumlarına başvururlar. Damar içi oraklaşma sonucu mikro ve makro dolaşımda tıkanmalar meydana gelir. Klinik bulgular genellikle bu fizyopatolojik olay sonucu oluşur (3).

Pankreas, endokrin ve ekzokrin fonksiyonları ile hücrelerin metabolik ihtiyaçlarını karşılayan vücuttaki en önemli organlardan biridir. Endokrin pankreas, karbonhidrat metabolizmasında primer görevi olan insülin ve glukagon hormonlarının salgılanmasından sorumlu olduğundan dolayı glukoz metabolizmasında kilit role sahiptir. Bu yüzden, pankreasın anatomik ve/veya fonksiyonel bozuklukları karbonhidrat metabolizmasını etkilemekte ve diyabetes mellitus gelişimine neden olmaktadır (4,5).

DM ve prediyabet gibi karbonhidrat metabolizmasının bozulduğu durumlarda iki temel patofizyolojik mekanizmadan söz edilmektedir. Bunlar; insülin direnci gelişimi ve bu dirence karşı pankreasın aşırı insülin salgılaması sonucu  $\beta$  hücre rezervinin yıllar içerisinde azalması ile birlikte meydana gelen  $\beta$  hücre yetersizliği ve mutlak insülin eksikliğidir. Endokrin pankreasın anatomik veya fonksiyonel bozukluklarında da  $\beta$  hücre yetersizliği olacağından dolayı bu durumda karbonhidrat metabolizması bozuklukları beklenmektedir (5).

Langerhans adacıkları içerisinde kan akımı santralden periferde doğru olmaktadır ve endokrin pankreas ekzokrin pankreasa göre 5-10 kat daha fazla kanlanmaktadır (5). Bu nedenle herhangi bir dolaşım bozukluğunda pankreasın endokrin görevi öncelikli olarak hasar görmektedir. Orak hücre anemisi olan hastalarda GDOH'in neden olduğu mikro ve makrovasküler dolaşımdaki tıkanıklıklar neticesinde doku ve organ infarktları meydana gelmektedir. Tekrarlayan vazooklüzyonlar sonucu zaman içerisinde doku ve organların infarktı ve bu organların fonksiyon kaybı görülmektedir. Kanlanması fazla olan bir organ olan endokrin pankreasın orak hücre anemisi gibi dolaşım bozukluğuna neden olan hastalıklarda fonksiyon kaybına uğrayabileceği düşünülmektedir. Bu fizyopatolojik mekanizmadan hareketle orak hücre anemilerinde endokrin pankreasın süregelen vazooklüzyonlar sonucu hasar görmüş olabileceğinden dolayı bu hasarın klinik yansıması olan diyabet ve prediyabet durumlarının orak hücre anemisi olan hastalarda araştırılması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Diyabetes Mellitus

#### 2.1.1.Tanım ve Tarihçe

DM, insülin hormon salgısının ve/veya insülin hormon etkisinin azalması sonucu hiperglisemi gelişimi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmalarla seyreden, kronik, metabolik bir hastalıktır (6,7). Diyabet klinik semptomları ve özellikleri ile antik çağlardan beri bilinen bir hastalıktır. Diyabet ilk olarak milattan önce 1550 yılına ait Ebers Papirüsünde poliürik bir durum olarak tanımlanmaktadır. Poliüri ile kendini gösteren bu duruma ilk olarak diyabet tanımlaması milattan sonra ikinci yüzyılda Kapadokyalı Arataeus tarafından yapılmıştır (8,9).

Diyabetik hastaların idrarlarının tatlı olduğunu ilk kez 1674 yılında Thomas Willis söylemiştir. Bu tatlılığı sağlayan maddenin şeker olduğunu ise 1776 yılında Matthew Dobsoy söylemiştir (8,9). Berlin’de bir tıp öğrencisi olan Paul Langerhans 1869 yılında mikroskopta pankreasın yapısını incelerken, pankreasın ekzokrin dokusunun içinde yayılmış ve daha önce belirlenememiş hücre kümelerine rastlamıştır ve 1893 yılında Edouard Laguesse bu kümelerden kan şekerini düşürücü bir hormon salgılandığı fikrini öne sürmüştür. Bu gelişmelerden sonra 1921 yılında Frederick G. Banting ve arkadaşları tarafından ilk kez insülin tanımlanmıştır (8,9). Tüm bu gelişmelerden sonra insülin diyabet tedavisinde önemli bir yer almıştır. İlk kez 1922 yılında, bir diyabet hastası olan 14 yaşındaki Leonard Thompson’a insülin tedavisi yapılmıştır (8-10).

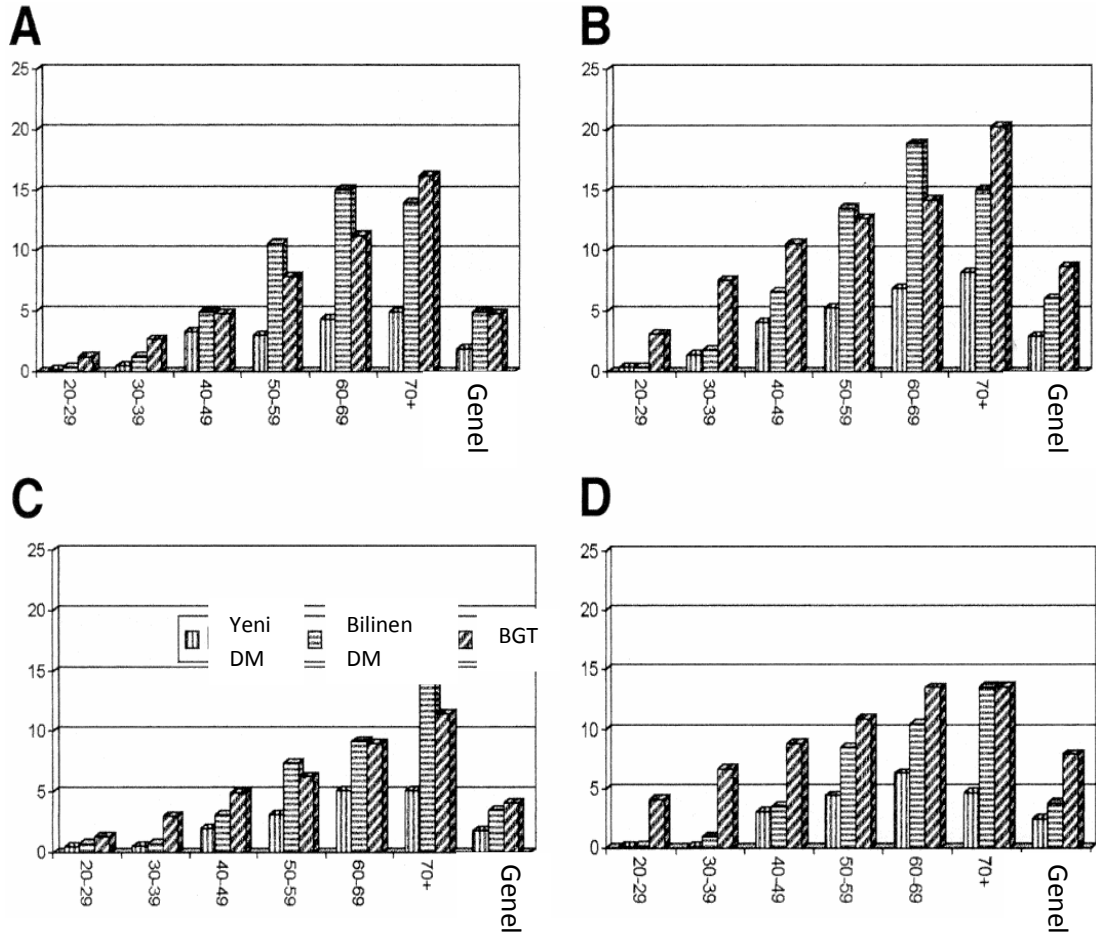
### 2.1.2.Epidemiyoloji ve Prevalans

Tip 1 DM mutlak insülin eksikliğiyle sonlanan  $\beta$  hücre harabiyeti ile karakterize kronik bir hastalıktır. Her yaşta görülebilse de ağırlıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. Tip 1 DM etyolojik olarak otoimmün ve idiopatik olarak sınıflandırılmaktadır (6). Hastalığın epidemiyolojisi ile ilgili araştırmalar hızla artmakla birlikte, dünya nüfusunun sadece %5'ine ait veriler mevcuttur (11,12). Çalışmaların büyük çoğunluğu kuzey yarı kürede, özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılmıştır. Hastalık bazı etnik gruplar dışında her kıtada, hemen tüm toplumlarda görülmektedir. Bununla beraber, tip 1 DM insidansı ve riski toplumdaki topluma çok büyük farklılıklar göstermektedir (13,14). Kuzey ülkelerinde insidans ve prevalans daha yüksektir, güney ülkelerinde ise daha düşüktür (8,15). Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki; dünya çapında Tip 1 DM insidansı %2'den %5'e yükselmiştir (16).

Tip 2 diyabet erişkin toplumda en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10'u tip 2 diyabetlidir (17). Genellikle orta-ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmekle beraber, son yıllarda daha genç yaşlarda tip 2 diyabet vakaları görülmeye başlamıştır (11,14,18). Heterojen bir hastalık olan diyabetin bu formunda iki ana patogeneze bahsedilmektedir. Tip 2 diyabette insülinin etkisi veya salınımı azalmıştır. Diğer taraftan insülin etkisindeki bozukluk olarak tarif edilen insülin direnci gelişmiştir. İnsülin sekresyonu da insülin direncini kompanse edemez (19,20). Tip 2 DM'de prevalans açısından etnik gruplar arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Diyabet prevalansı kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak da değişebilir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de beyazlarda açlık kan glukozu değeri tanı kriteri olarak kullanıldığında, prevalans %3.1 bulunurken, siyah ırkta ve İspanyol kökenli Amerikalı'larda daha yüksek değerler dikkati çekmektedir. Arizona'da yaşayan Pima yerlileri arasında şişmanlık ile birlikte çok yüksek Tip 2 DM prevalansı gözlenmektedir (8,15,21).

Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik ilk çalışmalar 1940'lı yıllarda başlatılmış olmasına rağmen, yakın zamana kadar diyabet epidemiyolojisi alanında toplum genelini yansıtabilecek şekilde planlanmış ve uluslararası standartlarda gerçekleştirilmiş araştırmalar yoktu. 1997-1998 yıllarında ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üstü

24788 kişiyi kapsayan “Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-1”(TURDEP-1)’in sonuçlarına göre, ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7.2, BGT prevalansı ise %6.7 bulunmuştur (22).(Şekil 1) Ülkemizde 2010 yılı içerisinde yapılan ve TURDEP-I çalışmasının devamı niteliğinde olan TURDEP-II çalışmasının ön sonuçlarında ise 20 yaş üstü erişkin bireylerde diyabet sıklığının %13.7’ye ulaştığı görülmüştür. Bu iki çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, 1997-2010 yılları arasında Türkiye’de diyabet sıklığının %90 oranında arttığı tespit edilmiştir.



**Şekil 1:** Türkiye’nin kırsal ve kentsel alanlarındaki yaş ve cinsiyete özgün, yeni tanı DM, bilinen DM ve BGT prevalansı, 1997-1998. A,kentsel/erkek; B,kentsel/kadın; C, kırsal/erkek; D, kırsal/kadın (22).

### 2.1.3.Patofizyoloji

#### 2.1.3.1.Tip 1 Diyabetin Patofizyolojisi

Tip 1 DM mutlak insülin eksikliğiyle sonlanan  $\beta$  hücre harabiyeti ile karakterize kronik bir hastalıktır. Her yaşta görülebilse de ağırlıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. Tip 1 diyabet etiopatogenezinden sorumlu birçok faktör tanımlanmıştır. Tip 1 diyabet etiolojik olarak immün aracılı ve idiyopatik olarak sınıflandırılmıştır. İdiyopatik tip 1 diyabet nadir görülür, etioloji bilinmemektedir ve kalıtsaldır. Beta hücre otoimmünesine işaret eden immünolojik bulgu yoktur. Tip 1 diyabetin patogenezinde; uygun genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle  $\beta$  hücrelerine yönelik başlayan otoimmün hasarlanma ve bunu izleyerek gelişen inflamatuvar olaylar (insülitis) sorumlu tutulmaktadır (6).

Tip 1 diyabetin ailesel yatkınlığı saptanmasına karşın spesifik bir genetik geçiş şekli tespit edilememiştir. Diyabetlilerin kardeşlerinde tip 1 diyabet genel popülasyona göre yaklaşık onbeş kat daha sık görülür. Tip 1 diyabetlilerin çocuklarında da diyabet oranı daha yüksektir. Çeşitli çalışmalarda diyabetli babası olanlarda annenin diyabetli olmasına nazaran riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (23,24).

Tip 1 diyabette otoimmün patogenezde çevresel faktörlerin rolünü araştırmak üzere monozigot ikizlerde yapılan çalışmalar, bir kardeşinde tip 1 diyabet olan çocuğun aynı genetik yapıya sahip diğer kardeşinde diyabet görülme oranının %30-50 olduğunu göstermiştir (25-27). Bu oran sadece genetik zeminin yeterli olmadığı, otoimmün aktivasyonu tetikleyecek çevresel faktörlerin varlığının da çok önemli olduğunu göstermektedir. Sağlıklı insanlarda immün sistem hücreleri kendi hücrelerini tanır. Fakat hücresel bütünlüğü bozan birçok faktör immün toleransın bozulmasına neden olur. Beta hücrelerinde immün toleransın bozulmasına ve otoimmünenin aktivasyonuna neden olan etkenlerin başında virüsler, toksinler ve bazı gıda maddeleri gelir (28-31). Virüs ya da toksinlerle doğal yapısı bozulan beta hücreleri salgıladığı sitokinlerle (interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), vb.) ya da antijenik peptidlerle immün sistem elemanlarını uyarır. İlk aşamada HLA Class I molekülleri aşırı eksprese olur. CD8+ sitotoksik T lenfositleri aktive olur ve beta hücrelerine karşı özgün olmayan immün yanıtı başlatır. Eğer, kişide diyabet açısından yatkınlık genleri varsa, antijenik uyarı ile beta hücre yüzeyinde ya da makrofaj yüzeyindeki

MHC Class II molekülleri aşırı eksprese olur ve özgün otoimmün reaksiyonun başlamasına neden olur. Aktive T lenfositleri interlökin-1b (IL-1b), TNF- $\alpha$ , sitotoksik makrofajlar, nitrik oksit (NO), tümör nekrotizan faktör- $\beta$  (TNF- $\beta$ ) ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) salınımı ile destrüktif insülitisi başlatırlar (28,29,32,33). Geç faz immün aktif dönem inflamatuvar ve infiltrasyon dönemi ya da insülitis olarak nitelendirilir. Adacıkları önce makrofajlar CD8+ sitotoksik T lenfositleri daha sonra CD4+ lenfositleri (TH1), naturel killer (NK) hücreleri ve B lenfositleri infiltre eder ve yıkıma uğrattır. İnsülitis, beta hücre destrüksiyonu ve diyabetin oluşumu için CD4+ ve CD8+ lenfositlere birlikte gereksinim vardır (28,32). İnsülitis ve interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinlerle nitrik oksit sentetaz (İNOS), hücre içinde nitrik oksit (NO) yapımını hızlandırır. NO, DNA bant kırılmalarına yol açarak hücre ölümüne ve apoptozise neden olur (28,29,32). Son yıllarda otoimmün T hücreleri ile reaksiyona giren birçok beta hücre antijeninin ayırıcı tanısı yapılmıştır. Glutamik asit dekarboksilaz (GAD65 ve GAD67), insülin, 69 kDa adacık hücre otoantijeni (ICA512), 38kDa adacık mitokondrial otoantijen (Imogen), henüz tam ayırt edilememiş 38kDa insülin-sekretuvar granülleri, protein tirozin fosfataz benzer antijenler (IA2 ve IA2b Phogrin), stres proteinleri (ısı şok protein (hsp)65), henüz tam ayırıcı tanısı yapılamayan 17kDa, 50kDa, 120kDa, 155 kDa ağırlığında proteinler beta hücre antijeni olarak rol oynayabilirler. Beta hücre antijenleri, otoreaktif T hücreleri immün aktivasyonu başlatmasına neden olan faktör olarak önemli bir rol oynarlar (30,34).

### **2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi**

DM'nin yaklaşık %90'ı tip 2 DM'dir. Tip 2 DM'lerin de %80'den fazlası obezdir. Tip 2 diyabet karaciğer, kas ve yağ dokularının insüline duyarlılığının azalması ve bunların üzerine eklenmiş  $\beta$  hücresi sekretuvar fonksiyonlarında bozulma ile karakterize kronik bir hastalıktır. Esas bozukluk karbonhidrat metabolizmasında olsa da yağ ve protein metabolizması da bozulmuştur (35). Hastalığın risk faktörleri kesin olarak bilinmemektedir. Değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında obezite, sedanter yaşam, alkol ve sigara kullanımı, lifli gıdaların az tüketilmesi, doymuş yağ oranı yüksek gıdalarla beslenme sayılabilir.

Değiştirilemeyen risk faktörleri ise etnik köken, yaş, cinsiyet, genetik faktörler, aile öyküsü, gestasyonel diyabet, hipertansiyon, dislipidemi öyküsü ve düşük doğum ağırlığıdır (36-38).

#### **2.1.3.2.1.Genetik Faktörler**

Tip 2 diyabetin yaş, obezite gibi faktörlerle ilgili olduğu bilinmekteyse de, genetik nedenlerin patofizyolojide önemli rol oynadığı görülmektedir. Hastalığın oluşumundan birden fazla anormal gen polimorfizmi sorumlu tutulmaktadır. Ancak bugüne kadar hastalığa orta ya da ileri düzeyde etkisi olan herhangi bir gen tanımlanmamıştır. Diyabetik ailelerdeki geniş genom taramalarında Tip 2 diyabet lokusu değişik toplumlarda değişik noktalarda bulunmuştur.

Çoğunlukla genetik risk birçok genin birbiri ile etkileşimiyle olur ve her bir gen bireyin artmış yemek alımı ve azalmış fiziksel aktivitesinin sonuçlarına karşı korur veya duyarlılaştırır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde kilo alımı ile sonuçlanan sedanter yaşam tarzı ve artmış kalori alımı ve obezitenin gelişimi hep birlikte insülin direnci ve sonunda Tip 2 DM gelişiminde esas faktördür (8,35,39). Tip 2 diyabet temelde etiopatogenez bakımından heterojen bir gruptur. Hastalığa neden olabilecek tek bir gen tanımlanmamıştır. Hastalığın ortaya çıkması için aynı anda birçok genin anormalliği veya poligenik olması söz konusudur. Genetik etki veya etkiler, hastalığın patogenezinde temel olan her iki patogenezi (insülin direnci ve beta hücre insülin salgı anormalliği) de ayrı ayrı etkilemektedir (40).

Tip 2 diyabetle ilişkili genleri diyabetojenik genler ve diyabet ilişkin genler olarak iki gruba ayırabiliriz. Diyabetojenik gen bozukluğunda mutlaka diyabet olur, diyabet ilişkin gen defektleri ise diyabet oluşmasını sadece kolaylaştırır. Örnek olarak; iştah merkezini düzenleyen, yağ artışı kontrol eden genlerin mutasyonları sonucu bu etkilerinin tersi etkiler görülmesi diyabete eğilimi kolaylaştırır fakat tek başına diyabet nedeni değildir. Diyabetojenik genler ise ağırlıklı olarak kusurlu olduklarında diyabete neden olabilirler (40).

#### **2.1.3.2.2.İnsülin Sekresyon Defektleri**

Tip 2 diyabet tanısı konulduğunda beta hücre fonksiyonunun yaklaşık %50'si

kaybolmuştur. İnsülin direnci ve insülin sekresyonunda azalma Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda birlikte görülür. Bu iki faktörün oluşumunda hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Tip 2 diyabetli bireylerin çoğunda insülin salınımında defektler mevcuttur. İnsülin salınımının ilk fazı belirsiz veya yokken, ikinci fazı hiperinsülinemiyle sonuçlanacak şekilde artmış ve uzamıştır. Beta hücrelerinin pulsatil tarzda sekresyon yeteneği bozulmuş, proinsülin ile insülin arasındaki oran bozularak proinsülin lehine kaymıştır. Adacık hücrelerinde insülinin normal sekresyonunda serbest yağ asitlerinin önemli rolü olmasına rağmen, artmış serbest yağ asidi düzeyi insülin salınımında azalmaya neden olur. Ayrıca artmış uzun zincirli açıl CoA moleküllerinin birikimi intrasellüler sinyalin bozulmasına, oksidatif strese, seramidlerin oluşmasına ve amiloid protein birikimine neden olarak beta hücre disfonksiyonunun oluşmasına katkıda bulunur (38,39).

#### **2.1.3.2.3.İnsülin Direnci**

İnsülin direnci ekzojen ve endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır. Karaciğer, kas ve yağ dokusu insülinin hedef dokularıdır. İnsülin karaciğerde glikojenolizi ve glikoneogenezi inhibe eder. Böylelikle karaciğerin glukoz üretimini engeller. Kas ve yağ dokuda ise glukozun bu dokulara alımını ve glikojen olarak depo edilmesini sağlar. İnsülin direnci geliştiğinde insülinin bu dokulardaki etkilerine karşı da direnç gelişir. Hepatik glukoz çıkışı ile sonuçlanan bu duruma hepatik insülin direnci denir. Kas ve yağ dokusuna glukoz alımı azalması ise periferik insülin direnci olarak tanımlanır. Hem hepatik glukoz çıkışının artması hem de periferde kas ve yağ doku içine glukoz alımının azalması sonucu hiperglisemi gelişir. Hiperglisemiye yanıt olarak beta hücrelerinden daha fazla insülin salınımı gerçekleşir. Bu süreç içerisinde beta hücresi de fonksiyonlarını kaybetmeye başlayınca insülin yetersizliği ortaya çıkar ve sonuçta diyabet gelişir (41).

İnsülin direnci tip 2 diyabetli hastalarda ve obezlerde sıklıkla görülmekle birlikte, obez olmayan, normal OGTT olan sağlıklı kişilerde ve esansiyel hipertansiyonu olan bireylerin %25'inde saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda insülin direnci olan bireylerde daha sonra glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diyabet geliştiği görülmüştür. Bu nedenle insülin direnci olan kişilerin diyabet olmadan önce

saptanarak tedavi edilmesiyle diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonları geciktirilebilir (42, 43).

#### **2.1.4.Diyabetin Sınıflandırılması**

Amerika’da ve Avrupa’daki diyabetlerin yaklaşık %90’ı tip 2 diyabet, %5-10’u Tip 1 diyabet ve kalan vakalar ise diğer nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmış diyabet formlarıdır. Diyabetes mellitusun sınıflaması 4 klinik sınıfı içerir (Tablo 1): Tip 1, Tip 2, diğer özgün diyabet tipleri ve gestasyonel diyabet (6).

##### **2.1.4.1.Tip 1 Diyabetes Mellitus**

Tip 1 diyabet pankreas beta hücre hasarı ve mutlak insülin eksikliği ile karakterize bir hastalıktır. Bu hasar genellikle otoimmün nedenlere bağlıdır. Tanı için serumda adacık otoantikörleri bakılması faydalı olabilir. Otoimmün nedenlere bağlı olarak oluşan diyabete Tip 1A diyabet denir. Beta hücre harabiyeti ve mutlak insülin eksikliği olan ve bununla birlikte otoimmün nedenlere yönelik kanıt saptanamaması durumuna ise idiyopatik diyabet veya Tip 1B diyabet denir (6).

##### **2.1.4.2.Tip 2 Diyabetes Mellitus**

Tip 2 diyabetes mellitus erişkinlerde en sık görülen diyabet tipidir. Değişik derecelerde insülin eksikliği, insülin direnci ve hiperglisemi ile karakterizedir. Obezitenin artmasıyla birlikte prevalansı belirgin şekilde yükselen yaygın bir hastalıktır. İnsülin direnci ve insülin eksikliği genetik ve çevresel faktörler aracılığı ile ortaya çıkar. Bu durum tip 2 diyabetli hastalarda kesin nedenin ortaya çıkarılmasında zorluk meydana getirir. Hipergliseminin kendisi de pankreas beta hücrelerine zarar verir ve insülin direncini şiddetlendirir.

##### **2.1.4.3.Tip 1 ve Tip 2 Diyabet Ayrımı**

Tip 1 ve tip 2 diyabet ayrımı klinik olarak kolay olmayan bir durumdur. Tip 1 diyabetli hastaların insülin tedavisine mutlak gereksinimi olması ile birlikte çoğu tip 2 diyabetli hastalarda da beta hücre fonksiyon kaybı nedeni ile insülin tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle insülin ihtiyacı tip 1 ve tip 2 diyabet ayrımında faydalı olmayabilir.



Tip 2 diyabet olarak tahmin edilen hastalarda anti-glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD) ve adacık hücre antikoları varlığı gerçekte tip 1 diyabet olduklarını gösterir (Latent autoimmune diabetes in adults-LADA) (44-47). Klinik olarak tip 1 ve tip 2 diyabet ayrımı yapılamadığı durumlarda genellikle otoantikolar değerlendirilir. Bu otoantikolar; glutamik asit dekarboksilaz 65, insülin, tirozin fosfataz ve adacık hücre otoantikolarıdır. Bu otoantikolardan bir tanesi veya daha fazlası pozitif saptandığında tip 1 diyabet kabul edilerek insülin tedavisi başlanmalıdır (48).

#### **2.1.4.4.Genetik Hasarlar**

Genetik polimorfizm tip 2 diyabet riskini arttırmaya ya da tip 2 diyabetten korunmaya katkıda bulunur. Genetik kodlama sonucu oluşan proteinler, insülin sentezi, insülin sekresyonu, pankreatik gelişim, beta hücrelerinde amiloid birikimi, hücresel insülin direnci ve glukoneogenez regülasyonunda değişimlere neden olarak diyabet gelişimine neden olurlar.

Genç bireylerde diyabet gelişimi olarak bilinen “Maturity onset diabetes of the young-MODY”, otozomal dominant geçiş ve otoantikoların yokluğu ile birlikte yirmibeş yaşın altında insülin bağımlı olmayan diyabet tanısı konması ile karakterize, klinik olarak heterojen bir hastalıktır (49). Maturity onset of the young (MODY), en yaygın görülen monogenik diyabet formudur. Tüm diyabet vakaları içerisinde %2-5 sıklıkta görülür (50,51). Diyabetin farklı tiplerine neden olan birçok farklı genetik anormallik tanımlanmıştır. MODY'nin alt tiplerine neden olan genetik tanımlamalar yapılmıştır.

#### **2.1.4.5.Gestasyonel Diyabet**

Gebelik sırasında plasentadan anti-insülin hormonların salgılanmasına bağlı olarak insülin direnci gelişimi ve pankreas fonksiyonunda yetersizlik gelişmesi sonucu gestasyonel diyabet meydana gelir. Gestasyonel diyabet Amerika'da gebeliklerin yaklaşık %2.1'inde gelişmektedir. Genellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ortaya çıkar. Gestasyonel diyabeti olan kadınların yarısında daha sonra tip 2 diyabet geliştiği görülmüştür. Ailede birinci derece akrabalarda diyabet bulunması, obezite, yirmibeş yaşından büyük olması, daha önceki gebeliklerinde

glukoz tolerans bozukluğu olması, iri bebek doğurma öyküsü (4000 gramdan fazla), açıklanamayan intrauterin ölüm öyküsü, konjenital anomalili bebek doğurma öyküsü, diyabet açısından riskli etnik kökene sahip olmak gestasyonel diyabet için risk faktörleri arasında sayılmaktadır (39).

**Tablo 1:** Diyabetin etyolojik sınıflandırılması (6).

Tip 1 Diyabetes Mellitus: A. Otoimmün Tip 1 Diyabet (Tip 1A Diyabet) B. İdiyopatik Tip 1 Diyabet (Tip 1B Diyabet)		
Tip 2 Diyabet		
Diğer Spesifik Tipler		
<b>A. Beta Hücre Fonksiyonundaki Genetik Defektler</b> 1.Kr*. 12 HNF**-1 (MODY3***) 2.Kr. 7, glukokinaz (MODY2) 3.Kr.20, HNF-4 $\alpha$ (MODY1) 4.Kr.13, insülin promotör faktör-1(IPF-1; MODY 4) 5.Kr.17, HNF-1 $\beta$ (MODY5) 6.Kr.2, neuro D1 (MODY6) 7.Mitokondriyal DNA 8.Diğerleri	<b>B. İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler</b> 1.Tip A insülin rezistansı 2.Leprechaunism 3.Rapson-Mendenhall Sendromu 4.Lipoatrofik diyabet 5.Diğerleri	<b>C.Ekzokrin Pankreas Hastalıkları</b> 1.Pankreatit 2.Travma/Pankreatektomi 3.Neoplazi 4.Kistik fibrozis 5.Hemokromatozis 6.Fibrokalküloz pankreatopati 7.Diğerleri
<b>D.Endokrinopatiler</b> 1.Akromegali 2.Cushing Sendromu 3.Glukagonoma 4.Feokromasitoma 5.Hipertiroidizm 6.Somatostatinoma 7.Aldosteronoma 8.Diğerleri	<b>E.Kimyasal Uyarılar ve İlaçlar</b> 1.Nitrofenilüri 2.Pentamidin 3.Nikotik asit 4.Glukokortikoidler 5.Tiroid Hormonu 6.Diazoksit 7. $\beta$ -adrenerjik agonistler 8.Tiyazidler 9.Dilantin 10.Alfa interferon 11.Diğerleri	<b>F.Diyabetle İlişkili Olabilen Diğer Genetik Sendromlar</b> 1.Down Sendromu 2.Klinefelter Sendromu 3.Turner Sendromu 4.Wolfram Sendromu 5.Friedreich ataksisi 6.Huntington Koreası 7.Laurence-Moon-Biedle Sendromu 8.Myotonik Distrofi 9.Porfiria 10.Prader-Willi Sendromu
<b>G.İnfeksiyonlar</b> 1.Konjenital Rubella 2.Sitomegalovirüs 3.Diğerleri	<b>H.İmmün Aracılı Diyabetin Az Rastlanılan Formları</b> 1.Stiff-man Sendromu 2.Anti-insülin reseptör antikolları 3.Diğerleri	
Gestasyonel Diyabet		

\*Kromozom

\*\*Hepatik Nükleer Faktör

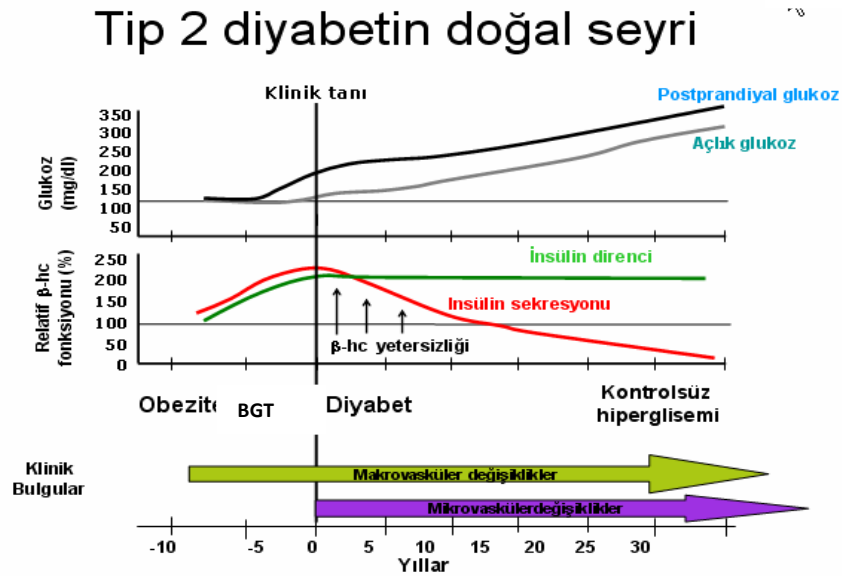
\*\*\*Maturity onset of the young

### 2.1.5. Tip 2 Diyabetin Klinik Seyri

Diabetes mellitus, insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisinde meydana gelen bozukluklar sonucunda, başta karbonhidrat metabolizmasında olmak üzere protein ve yağ metabolizmasında bozukluklarla seyreden kronik, sistemik ve metabolik bir hastalıktır. Sistemik bir hastalık olmasından dolayı tüm sistemlere ait belirti ve bulgular verebilir (52). Tip 2 diyabet tanısından önce yıllarca süren semptom vermeyen bir hiperglisemi evresi olduğu bilinmektedir. Bu hiperglisemi evresinde açlık glukoz düzeyleri normale yakın seyretmekteyken tokluk glukoz düzeyleri hafif derecede yüksektir. Glukoz alındıktan sonra plazma glukoz düzeyinin normalin üzerinde çıkmasına BGT denmektedir. BGT evresi geri dönüşümü olan bir evredir. BGT olan kişilerin %30'unda on yıl içerisinde aşikâr diyabet geliştiği gözlenmiştir. Öğün sonrası glukoz düzeyleri normal olmasına karşın açlık glukoz düzeyi normalin üzerinde olması durumuna ise BAG denir. Bazı hastalarda hem BGT hem de BAG görülmektedir. BAG, BGT veya her ikisinin birarada bulunduğu evreye prediyabetik evre denmektedir. Bu evrede tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski yükselmiştir. Prediyabetik kişilerde görülen insülin direnci ve insülin salınımında meydana gelen bozukluklar genellikle hiperglisemi ile sonuçlanır. İnsülin direnci meydana geldiğinde beta hücreleri fazla miktarda insülin salgırlar ve hiperglisemi kompanse edilerek normal glukoz düzeyleri sağlanır. Beta hücreleri insülin salgılamada yetersiz kaldığında hiperglisemi kontrol altına alınamaz. Bu nedenle tip 2 diyabetli hastalarda göreceli insülin yetersizliği vardır. Fonksiyonel beta hücresinin giderek azalması sonucu BAG ve BGT gibi klinik durumlar ortaya çıkar. Beta hücre yetersizliği %50-60'lara ulaştığında aşikâr diyabet görülmektedir.(Şekil 2) Bu aşamada hastalarda oral antidiyabetik ajanlarla normal glukoz düzeyleri sağlanabilirken daha sonraki yıllarda beta hücrelerde fonksiyon kaybı ilerler ve hastalar insüline bağımlı hale gelirler (53,54).

Tip 2 diyabet hiperglisemiye bağılı belirti ve bulgularla veya diyabetin spesifik kronik komplikasyonlarına bağılı belirti ve bulgularla kendini gösterebilir. Diğer taraftan, tip 2 diyabet klinik olarak herhangi bir belirti veya bulgu vermeyebilir. Diyabet tanısı rutin muayene veya başka bir hastalık için yapılan tetkiklerde konulabilir.

Plazma glukoz konsantrasyonu bütün gün ve gece boyunca 180-200 mg/dL üzerinde olduğu zaman poliüri, polidipsi ve polifaji gibi diyabetin karakteristik belirtileri ortaya çıkar. Polifaji olmasına rağmen idrarla glukoz atıldığından dolayı kilo kaybı görülür. Diyabetik nefropati gelişmiş veya başka bir böbrek hastalığından dolayı glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalmış olan hastalarda glukoz böbrek eşiğinin yükselmiş olmasına bağlı olarak kan şekerinin yüksek olmasına rağmen idrarda glukoz saptanmayabilir. Böyle durumlarda kilo kaybı görülmeyebilir. Glisemik kontrolü iyi olmayan kişilerde öğün sonrası glukoz yüksekliğine bağlı olarak letarji görülebilir (53,55). Açlık hiperglisemisini arttıran glukoneogenezde artış sonucu idrarla nitrojen atılımında artma ve protein kaybında artışa neden olur. Bu protein kaybı kas güçsüzlüğüne neden olur. Aynı zamanda protein kaybı sonucu yara iyileşmesi de gecikir. Tekrarlayan glukozüri sonucu kadınlarda sıklıkla vulvovajinit görülür. Uzun süreli hiperglisemi sonucunda tekrarlayan ve ağır cilt enfeksiyonları görülebilir (56). Tip 2 diyabetin doğal seyri Şekil 2’de gösterilmiştir (57,58).



Şekil 2: Tip 2 DM'nin doğal seyri (57,58).

Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda tanı anında mikro ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmiş durumdadır. Diyabetli hastalarda ateroskleroz sağlıklı bireylere göre daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Tip 2 diyabetli hastalarda mevcut kronik komplikasyonlara bağlı olarak görme bozukluğu, alt ekstremitelerde uyuşma, karıncalanma, ayak tabanında yanma, ayak ülseri, idrar inkontinansı, kabızlık ve diyare gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Diyabetin kronik komplikasyonlarının geliştiği ve bu komplikasyonlara bağlı gelişen bu belirtilerin araştırılması esnasında tip 2 diyabet tanısının konulduğu hasta sayısı da oldukça fazladır. Tip 2 diyabette kronik komplikasyonların yanı sıra akut komplikasyonlar da görülür. Tip 2 diyabette non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi durumu ketoasidozdan daha sık meydana gelmektedir. Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemisi olan hastalarda ateş, bulantı, kusma, bilinç bozukluğu, taşikardi ve dehidratasyon gibi belirti ve bulgular görülebilir. Hipoglisemi diyabetin akut komplikasyonları arasındadır. Hipoglisemi durumunda soğuk terleme, acıkma hissi, çarpıntı ve titreme gibi belirtiler ortaya çıkabilir (52).

#### **2.1.6. Tip 2 Diyabetin Tanısı**

Tip 2 diyabet tanısı hipergliseminin klasik semptomları (çok su içme, poliüri, kilo kaybı, görme bozukluğu) varlığında ve en az sekiz saat süren açlık sonrası bakılan kan şekerinin 126 mg/dL veya üzerinde ise veya herhangi bir zamanda bakılan kan şekerinin veya OGTT 2. saat kan şekerinin 200 mg/dL veya üzerinde olması durumunda konulur. ADA'nın yayınladığı tanı kriterleri arasında HbA1c de bulunmaktadır. HbA1c'nin standardize edilmiş bir laboratuvarında %6.5 veya üzerinde olması tanı koydurucudur (6). Fakat ülkemizde henüz standardizasyon sağlanamadığından HbA1c tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır.

#### **2.1.7. Tip 2 Diyabetin Tedavisi**

Diyabet tanıdan itibaren yaşam boyu süren bir hastalık olduğundan tedavisinde öncelikle hasta eğitimi önemli bir role sahiptir. Evde kan şekeri takibinin önemi hastaya anlatılmalı, her hastaya glukometre mutlaka aldırılmalı ve kan şekeri

takip defteri eğitimi verilmelidir. Diyabet tedavisinde tıbbi beslenme programı ve egzersiz programı kişiye özgü düzenlenmelidir (53).

Tip 2 diyabetli bir hastada oral antidiyabetik ajanlar tanı esnasında veya tıbbi beslenme programı ve egzersiz rağmen açlık plazma şekerleri 110 mg/dL'nin, tokluk plazma şekerleri ise 140 mg/dL üzerinde bulunuyorsa başlanabilir.

İnsülin sekresyonu üzerine etkisi olan iki grup ilaç mevcuttur. Bunlardan sulfonilüreler en sık kullanılan ajanlardandır. Glukoz ve glukoz dışı (aminoasitler gibi) uyarılara beta hücre cevabını artırarak insülin sekresyonunu uyarırlar (59). Meglitinidler sulfonilüre yapısında olmayan fakat insülin salınımını uyarıcı, yeni geliştirilen, kısa etkili, glukoz düşürücü ilaçlardır (60).

Tip 2 diyabet tedavisinde periferik dokularda insülin duyarlılığını artıran ilaçlar da kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar arasında biguanidler ve tiyazolidinedionlar bulunmaktadır. Günümüzde biguanid grubu ilaçlardan tek kullanılan ajan metformindir. Metformin gerçek bir oral hipoglisemik ajan değildir. Diyabeti olmayan bireylerde kan şekerini düşürmez. Bu nedenle metformini antihiperglisemik ajan olarak düşünmek gerekmektedir. Metformin sadece insülin varlığında etki gösterir ve esas etkisi hepatik glukoz üretimini azaltmak ve insülin etkisini artırmaktır (61,62). Tiyazolidinedionlar kas ve karaciğerde insülin duyarlılığını artırmaktadır. Karaciğerde glukoz üretimini azaltırken kaslarda da glukoz kullanımını artırmaktadır (63).

Gastrointestinal sistemde karbonhidrat emilimini azaltan ilaçlar ise tedavide kullanılan diğer ajanlardır. Alfa glukozidaz inhibitörleri bu grup içinde yer almaktadırlar. Bunlardan en sık kullanılanı akarbozdur (64).

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları ve dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) inhibitörleri ise yeni geliştirilmiş inkretin bazlı tedavilerdir.

Diyet, egzersiz, oral antidiyabetik ilaçlarla hedef değerlere ulaşamamış tip 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisine geçilir. Bunun dışında gebelerde, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan diyabetlilerde, ameliyat ve travma durumlarında, oral

antidiyabetik ilaçlara karşı alerji veya yan etki geliştiğinde, diyabetik ketoasidoz veya non-ketotik hiperosmolar durumlarda da insülin tedavisi kullanılmaktadır (53).

## **2.2.Prediyabet**

### **2.2.1.Tanımı**

Diyabeti önleme ve erken tanısını hedefleyen çalışmalar sırasında bazı bireylerin yapılan açlık kan şekeri ölçümlerinin ve glukoz tolerans testi sonuçlarının diyabet tanı kriterlerine uymadığı fakat normal populasyonla da aynı olmadığı gözlemlendi. BGT ve BAG olarak değerlendirilen durumlar prediyabet olarak kabul edilmiştir ve prediyabet tespit edilen bireylerin Tip 2 diyabet ve yüksek kardiyovasküler risk taşıdıkları yapılan çalışmalar neticesinde ortaya konmuştur. Bu bireylerin bu riskler açısından takip ve tedavilerinin yapılması gerekmektedir.

Bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde henüz aşikâr diyabet ortaya çıkmamıştır fakat 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin %30'larda olduğu ortaya çıkarılmıştır. BGT olan bireylerde kardiyovasküler komplikasyon gelişme riskinin %26 olduğu gösterilmiştir. BGT veya BAG olarak bilinen prediyabet dönemi aşikâr diyabet gelişiminden yaklaşık 2-12 yıl öncesinde ortaya çıktığı iddia edilmektedir (8,36,39,65,66).

Prediyabet tanısı klinik belirti ve semptomlarla değil, yalnızca plazma glukoz değerleri ile konulur. Bu yüzden bu döneme kimyasal diyabet dönemi de denir. BAG için kullanılan iki tanımlama mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) BAG için glukoz düzeylerinin 110-125 mg/dL, ADA ve TEMD 2011 ise BAG için glukoz düzeylerini 100-125 mg/dL olarak kabul etmektedir (67,68).

BGT kriterleri, 75 gr'lık iki ayrı oral glukoz tolerans testinde ikinci saat glukoz değerlerinin 140 mg/dl veya daha yüksek olması ve 200 mg/dl'den düşük olmasıdır (69).

### 2.2.2.Epidemiyoloji

Diyabet gibi durumların önlenmesi için, hastalık riski yüksek olan bireylerin önceden tespit edilmesi ve hastalığın progresyonunu önleyici programların oluşturulması temel amaçlar arasındadır. Buna ek olarak, diyabeti önlemek, kronik sakatlık ve erken ölümlerin en önemli nedenlerinden biri olan kardiyovasküler hastalık riskinde de azalma sağlar.

Prediyabet tanımı genellikle bozulmuş açlık glukozu ve glukoz tolerans bozukluğu durumları için kullanılır. BAG ve BGT diyabet riskinin yükselmesiyle ilişkili olan glukoz değerleri için tanımlanmıştır (70-73).

Birçok ülkede yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda BGT prevalansı ortaya çıkarılmıştır. Bu sonuçlar Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin diyabet atlasında özetlenmiştir (74). 2010 yılı verilerine göre dünyada 344 milyon insanın veya 20-79 yaş arası insanların %7.9'unun BGT'ye sahip oldukları ve bu insanların büyük çoğunluğunun düşük veya orta gelirli ülkelerde oldukları tahmin edilmektedir. 2030 yılı itibari ile BGT olan insanların sayısının 472 milyona yükseleceği ve erişkin populasyonun %8.4'ünün BGT'ye sahip olabileceği öngörülmektedir. Ancak, son zamanlarda Çin'de yapılan 20 yaş ve üzeri 45000 katılımcının olduğu bir çalışmada BGT ve BAG prevalansı %15.5 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar IDF'nin açıkladığı BGT prevalansının iki katı kadardır. Geçmişte bildirilenin aksine prediyabet oranı kırsal kesimlerde kentsel kesime göre biraz daha fazla bulunmuştur (75).

BGT, erkeklere oranla kadınlarda daha sık görülmektedir ve sıklığı yaş grupları arasında değişmektedir. BAG BGT'ye göre daha karmaşık bir durum olduğundan IDF BAG için prevalans verileri yayınlamamıştır (76).

BAG için kullanılan iki tanımlama mevcuttur. WHO BAG için glukoz düzeylerinin 110-125 mg/dL, ADA ise BAG için glukoz düzeylerini 100-125 mg/dL olarak kabul etmektedir (67,68).

WHO'nun %5 olarak tanımladığı BAG prevalansına rağmen, prevalans oranları farklı toplum ve farklı yaş grupları arasında değişmektedir. BAG tipik olarak erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Prevalans çalışmalarında, izole BAG prevalansı 30-39 yaş arası erkeklerde %5.2 iken bu oran 50-59 yaş arası erkeklerde %10.1'e yükselmiştir. Bu değerler 80-89 yaş arası erkeklerde %3.2'ye gerilemiştir.



Kadınlarda 30-39 yaş arasında %2.6 olan izole BAG prevalansı, 70-79 yaşları arasında %5.9'a yükselmiştir (76). Asyalı bireylerde izole BAG prevalansı yaşla birlikte artış gösterirken, Hint kökenli insanlarda farklı olarak yaşla birlikte değişiklik göstermez (77).

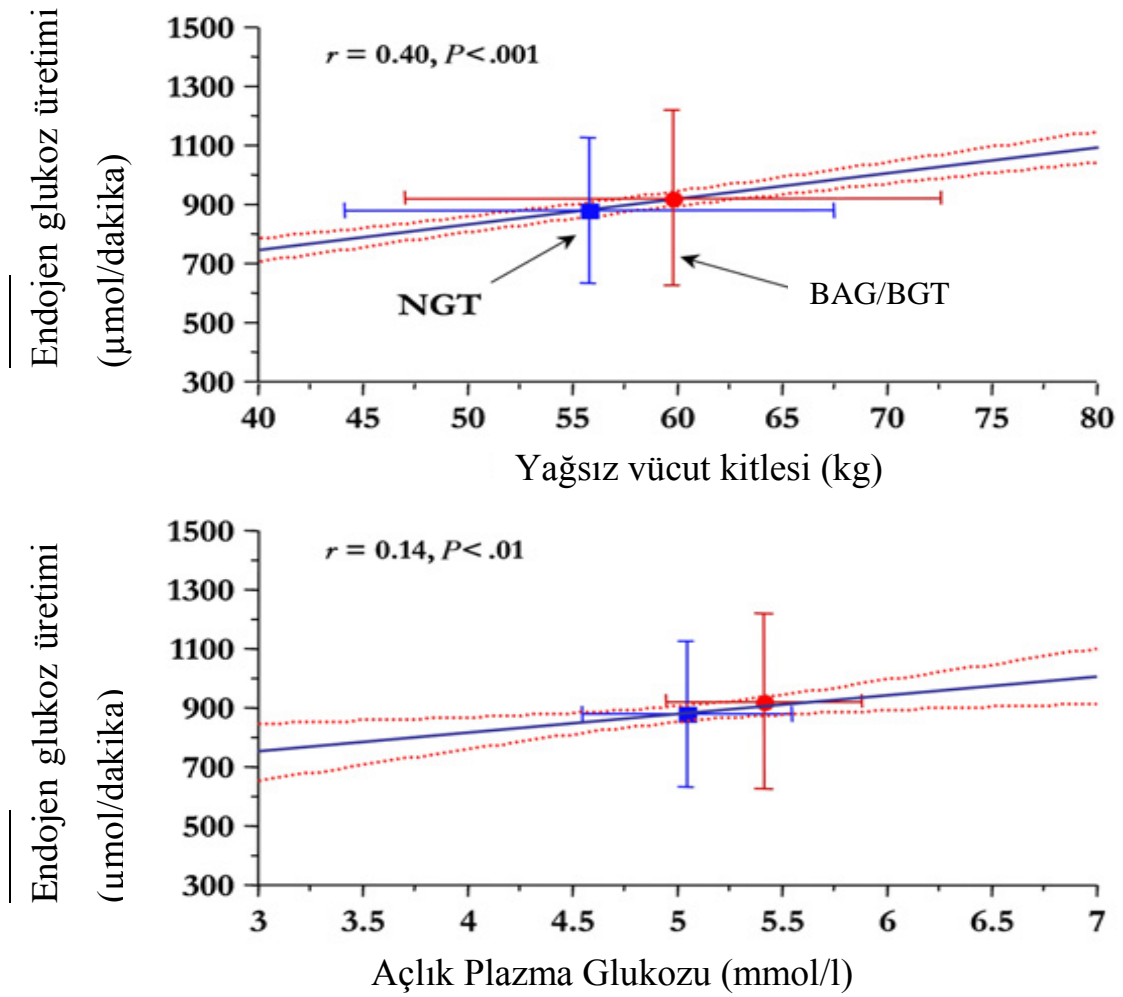
ADA 2003 yılında BAG için sınır değeri 100 mg/dL olarak yeniden düzenlemiştir (68). Bununla birlikte, 2006 yılında WHO'nun birçok faktörü göz önünde tutarak yaptığı derlemede BAG tanısı için açlık glukoz düzeyini aşağı çekmeye zorlayıcı bir neden olmadığı sonucuna varılmıştır (67). Birçok çalışmada ADA kriterlerini kullanarak tanı konulduğunda BAG prevalansında WHO kriterlerine göre tanı konulmasına nazaran 2-3 kat artış saptanmıştır (78).

Ülkemizde 1997-1998 yılları arasında yapılan Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması-1 (TURDEP-1) sonuçlarına göre BGT prevalansı %6.7 olarak bulunmuştur (22). Bu çalışmanın devamı niteliğinde olan 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasının ön sonuçlarına göre Türkiye'de BAG prevalansı %14.5, BGT prevalansı %7.9 ve hem BAG hem de BGT'nin birarada olma durumu prevalansı ise %8 olarak bulunmuştur.

### **2.2.3.Patofizyoloji**

Günümüzde veya gelecekte prediyabet tanımı ne olursa olsun, prediyabet patofizyolojisi glukoz kontrolünün normal fizyolojisinin uzantısıdır. Glukoz sistemi çoğunlukla homeostatiktir ve normal insanlarda nadiren 54 mg/dL'nin altına düşer. Plazma glukoz konsantrasyonu hücresel metabolizma üzerinden sistemik dolaşıma giriş veya çıkış yaparak kendini dengede tutmaya çalışır. Dolaşıma aşırı salınma veya glukoz geri alınımında hasar olması veya bu ikisinin kombinasyonu plazma glukoz düzeylerinde yükselme ile sonuçlanır. Glukoz giriş ve çıkışı birçok düzenleyici mekanizma tarafından kontrol edilir. İnsülin ve glukagon genellikle glukozun hücre içine girişini, insülin ise glukozun hücre dışına çıkışını düzenler. İnsülin ve glukagon sekresyonunda hipofiz ve hipotalamusun major bir rolü yoktur ve hedef dokular bu hormonların salınımını doğrudan kontrol ederler (79).

Normal şartlar altında, 10-14 saatlik gece açlığında glukozun büyük bir kısmı karaciğer tarafından üretilir (80). Glukoz karaciğerde glukoneogenesis ve glukojenolizisle sentezlenir (81). Bu simultane gerçekleşen olaylar sonucunda glukoz kan dolaşımına salınır (82). Diyabeti olmayan, normal glukoz toleransı olan sağlıklı erkek ve kadınlarda, BAG ve BGT olan bireylerde endojen glukoz üretimi yağsız vücut kitlesi ve açlık plazma glukoz düzeyi ile doğrudan ilişkilidir (Şekil 2) (83).



**Şekil 3:** Endojen glukoz üretimi, yağsız vücut kitlesi ve açlık plazma glukozu arasındaki ilişki (83).

Metabolik olarak aktif doku kitlesi ile endojen glukoz üretimi arasında ilişki olduğu bilinmektedir fakat bu mekanizmanın nasıl yönetildiği henüz bilinmemektedir. Kilo alımı ile birlikte vücut yağ kitlesinin artmasına paralel olarak yağsız kitledeki artışın bu olayda rol oynadığı düşünülmektedir (84).

BAG ve BGT olan bireylerin VKİ'si NGT olan bireylerden sıklıkla daha yüksektir ve buna bağlı olarak vücuttaki yağsız kitle oranı fazladır. Bu bireylerin endojen glukoz üretimi yüksek olmaya eğilimlidir. Eğer glukoz üretimindeki adaptif değişikliklerin mükemmel olması durumunda BAG, BGT ve NGT olan bireylerde açlık kan şekeri aynı olması beklenir. Endojen glukoz üretiminin metabolik değişikliklere uyum sağlayamaması sonucu BAG ve BGT olan bireylerde açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyleri NGT olan bireylere göre daha yüksektir. Bu metabolik cevap insülin direnci ile sonuçlanır (85,86).

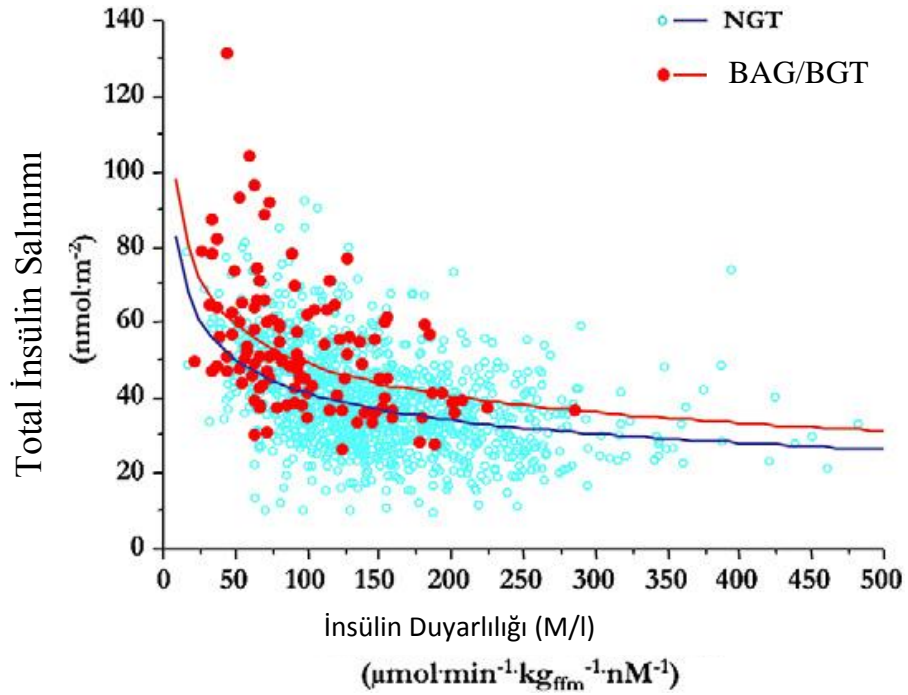
Karışık bir öğün sonrası veya glukoz yüklemesi sonrası NGT olan kişilerde endojen glukoz üretimi baskılanır, diyabetli hastalarda ise önemli ölçüde daha azdır (87,88).

Diyabetli hastalarda glukoz alımı sonrası glukagon seviyeleri hiperinsülinemi ve hiperglisemi etkisiyle yetersiz olarak inhibe edilmektedir (89,90).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, diyabeti olmayan bireylerde yükselmiş glukagon düzeylerinin insülin direnci ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (91). Bu bulgular, prediyabet gibi insülin direnci olan bireylerde insülin reseptörlerince zengin olan  $\alpha$ -hücrelerinin hormonun inhibitör etkisine yetersiz yanıt verdiğinin kanıtı olarak düşünülebilir (92). Ciddi bir insülin rezistansı var olsa bile beta hücre fonksiyonları yeterli olduğu sürece plazma glukoz konsantrasyonlarında minimal bir artış görülür. Beta hücrelerinde hasar olduğunda prediyabet tanısı koydurabilecek düzeyde hiperglisemi ortaya çıkabilir. Beta hücreler insülin direncine uyum sağlayabilmek için açlık durumunda ve oral glukoz tolerans testi boyunca insülin salınım hızını arttırır. İnsülin salınımı ve insülin duyarlılığı arasındaki ilişkiyi gösteren grafikte prediyabetik bireylerle normal glukoz toleransı olan bireyler benzer eğriye sahiptir. Sadece prediyabetiklerin yüksek plazma glukoz düzeylerinden dolayı eğride yukarı kayma görülür (Şekil 4) (93).

Beta hücrelerinin yükselen glukoz düzeyine cevap vermekte yetersiz kalması sonucu hiperglisemi meydana gelir. Oral glukoz yükleme testi boyunca glukoz konsantrasyonundaki her artışa karşı insülin salınımı prediyabet durumunda normal glukoz toleransı olan bireylere göre daha azdır. İnsülin direncine benzer olarak, insülin salınımı ve glukoz düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren eğri beta hücrelerin glukoz duyarlılığının göstergesidir (94). Bu mekanizma, içinde prediyabetin de bulunduğu normal glukoz toleransından diyabete kadar ilerleyen, devamlılık gösteren bir durumdur (95).

Glukoz tolerans kaybından iki temel patofizyolojik mekanizma sorumludur. Bunlar insülin direnci ve beta hücrelerin glukoz duyarlılığının azalmasıdır. Prediyabette ve aşikâr diyabette bu iki mekanizma birlikte meydana gelmektedir (96).



**Şekil 4:** Glukoz yüklemesinden sonraki insülin salınımı ve insülin duyarlılığı arasındaki ilişki (93).

## **2.2.4.Tedavi**

### **2.2.4.1.Yaşam Tarzı Değişikliği**

Obezite ve diyabet gelişimi arasındaki ilişki obezite (genellikle santral veya visceral), insülin direnci, beta hücre disfonksiyonu ve nihayetinde açlık plazma glukozu ve yükleme sonrası glukoz düzeylerindeki yükselmenin patofizyolojik ilişkilerini açıklamaya yol açmıştır (97). Orta düzeyde kalori azaltımı ve/veya egzersiz kapsayan bir yaşam tarzı değişikliği ile diyabetin ilerlemesinde azalma olduğu gösterilmiştir (98). Yapılan çalışmalarda sadece diyet, sadece egzersiz ve diyet+egzersiz ile grupların hepsinde diyabet progresyonunda değişen oranlarda gerileme gözlenmiştir (99,100).

### **2.2.4.2.Metformin**

Metformin hepatik glukoz üretimini azaltan ve ılımlı kilo kaybına neden olan biguanid grubu bir ilaçtır (101,102). Metforminin prediyabetik durumlarda önerilen dozu günde iki kez 850 mg'dır ve bu dozlarda diyabete ilerlemede belirgin azalma gözlenmiştir.

### **2.2.4.3.Tiyazolidinedionlar**

Tiyazolidinedionlar kilo alımına neden olmasına rağmen insülin duyarlılığını geliştiren ilaçlardır. Diyabet insidansında önemli derecede azalma olmasına rağmen bu ilaçların karaciğer enzimlerinde anormalliğe yol açması, kemik kırıkları, konjestif kalp yetmezliği gibi yan etkileri ve maliyetinden dolayı diyabet önlenmesinde ilk tercih olarak kullanılmaları sınırlıdır (98).

### **2.2.4.4.Enterik Enzim İnhibitörleri**

Prediyabetik bireylerde  $\alpha$ -glukozidaz ve lipaz inhibisyonu ile göreceli malabsorbsiyon sağlanarak bu durumun diyabet insidansına etkisi çalışılmıştır. Bir  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörü olan akarboz ile yapılan çalışmada diyabet insidansında gerileme ve kardiyovasküler hastalıklar açısından olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (103,104). Akarboz tedavisi gastrointestinal yan etkilerinden dolayı genellikle kısa sürede kesilmektedir. Orlistat yağ emilimini engeller, steatore ve yeme alışkanlığında

değişikliklere neden olur ve neticede kilo kaybı sağlar. Yapılan bir çalışmada orlistatin diyabet insidansında %37 oranında gerilemeye neden olduğu gösterilmiştir (105).

#### **2.2.4.5.Cerrahi Yaklaşımlar**

Bariatrik cerrahi yaklaşımlar mekanik obstrüksiyon ve intesinal by-pass ile besin emiliminin bozulması sayesinde kalori alımının azalması sonucu kilo kaybına neden olur. Yapılan bir çalışmada gastrik by-pass operasyonu sonrası diyabeti olanların %78'inin, bozulmuş glukoz toleransı olanların ise %98'inin normal glukoz toleransına geri döndüğü görülmüştür (106). Başka bir çalışmada ise cerrahi müdahale ile on yıllık medikal tedavi karşılaştırılmıştır ve cerrahi müdahale ile diyabet riskinde %75 azalma olduğu saptanmıştır (107). Morbidite, işlemin zorluğu ve maliyeti cerrahi yaklaşımı sınırlayan birincil faktörlerdir.

#### **2.3.Orak Hücre Anemisi**

OHA, kalıtsal geçişli ve birçok sistemi etkileyen bir hastalık olup kırmızı kan hücrelerinin mutasyon sonucu değişikliğe uğramış hemoglobin (Hb) S içermesi nedeniyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalığın başlıca özellikleri, kronik hemolitik anemi, tekrarlayan ağrılı krizler, akut ve kronik organ işlev bozukluğudur (3). Hb S, beta globin zincirinin amino (-NH<sub>2</sub>) ucunda altıncı pozisyondaki glutaminin valin aminoasidi ile yer değiştirmesiyle; baz düzeyinde GAG (Guanin-Adenin-Guanin) yerine GTG (Guanin-Timin-Guanin) gelmesiyle oluşur (1). Bu mutasyonun sonucu olarak yeterli oksijen olmadığı durumlarda Hb S polimerize olur ve katı kristal halinde çöker. Kırmızı kan hücreleri bikonkav disk şeklinden yarım benzeri orak şeklini alır. Bunun sonucu olarak şekli bozulmuş olan hücreler dalakta erkenden yıkılır ayrıca kan akışkanlığını azaltarak özellikle küçük damarlarda tıkanıklığa yol açar (108).

Hemoglobin, dokulara oksijeni dağıtır ve eritrositlerin içindeki yüksek yoğunluğu eritrositin şeklini koruma ve şekil değiştirebilme yeteneğini sağlar (109). Normal insan hemoglobininde 4 tane polipeptid zinciri ve 4 tane hem grubu bulunur.

Polipeptid zincirleri 2 tane alfa ve 2 tane beta zincirinden oluşmaktadır. Erişkinlerde bulunan temel hemoglobin Hb A'dır ve Hb A2 miktarı çok azdır. Fetal hayat boyunca Hb F düzeyi yüksektir ve doğumdan sonra eritrosit içindeki oranı azalır (110).

Hemoglobinopatiler anormal hemoglobin sentezi ile sonuçlanan değişikliklerin sonucunda oluşur. Hemoglobinopatiler beş temel grupta incelenmekte olup bunlar içinde en sık rastlanılanı talasemiler (globin zincir sentez bozukluğu) ve orak hücre sendromlarıdır (yapısal hemoglobinopatiler). Bir globin zincirinin aminoasit sırasını değiştiren mutasyon sonucu orak hücre anemisinin de içinde bulunduğu yapısal hemoglobinopatiler oluşur ve bu da hemoglobinin fizyolojik özelliklerini değiştirerek hastalığın tipik klinik belirtilerini oluşturur. Hastalığın ayrıca birleşik formları da bulunur. Bunlar S- $\beta$  talasemi, S- $\alpha$  talasemi, S-C ve S-D hastalığıdır (3,109).

Hastalığın kalıtım şekli otozomal resesiftir. Orak hücre geni homozigot ve genotipi HbSS olan kişilerde hastalığın klinik bulguları görülür (108).

### **2.3.1.Tarihçe**

Orak hücre hastalığı 1910'da Dr. James Herrick tarafından tariflenmeden çok önceleri Afrika'da klinik bir olay olarak bilinmekteydi. Dr. James Herrick tarafından sunulan raporda, orak şeklindeki eritrositlerin ilk tarifi yer almıştır. Yine ilk defa bu raporda şekli bozulmuş olan eritrositlerle tekrarlayan ağrılar ve anemi arasında ilişki olduğu sunulmuştur. Yaptığı çalışmada 20 yaşındaki hemolitik anemili bir hastanın periferik yaymasında orak hücreleri göstermiştir (1,3).

Orak hücreler içindeki hemoglobinin bu değişikliklerin nedeni olduğu ilk kez 1940'da bulunmuştur. Bunu takiben 1949'da Pauling, Itano, Singer ve Wells, orak hücre hemoglobininin anormal elektroforetik hareketliliği olduğunu belirlemişlerdir. HbS'nin oraklaşmadaki kritik önemi 1950'de Harris, Prutz ve Mitchison tarafından kesinleştirilmiştir. Harris, Prutz ve Mitchison, bağımsız olarak Hb S solüsyonlarında oksijen yokluğu tarafından başlatılan geri dönüşümlü jelyasyon olayını bildirmişlerdir. Daha sonra 1957'de Ingram,  $\beta$  globülünün 6. kodonunda valin aminoasidinin glutamik asit ile yer değiştirdiğini bildirmişlerdir. Yıllar sonra beta globin geni tanımlandığında hastalığın globin zincirinin 6. kodonundaki adeninin timin bazı ile

yer değiştirmesine neden olan mutasyon sonucu olduğu (GAG>GTG) gösterilmiştir (111).

### **2.3.2.Epidemiyoloji**

Yapılan çalışmalarda bugüne kadar 700 anormal hemoglobin tanımlanmış olup bunlardan yaklaşık 2/3'ünün klinik olarak önemli olduğu gösterilmiştir. Dünyada hemoglobinopatilerin sıklığının %5.1 ve 266 milyon taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir. Bir halk sağlığı sorunu olan anormal hemoglobinlerin başlıcaları Hb S, Hb E, Hb D, Hb C ve Hb-Arab'dır (1,112).

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yenidoğan siyahî bebeklerde orak hücre taşıyıcılığı %8-10 iken; Batı Afrika'da oran %25-30'a kadar çıkmaktadır. ABD'de yaklaşık 50000-60000 civarında orak hücre hastasının yaşadığı düşünülmektedir. Afrika'da her yıl orak hücre hastalığı olan ortalama 120000 bebek dünyaya gelmektedir (3). Karayipler, Orta ve Güney Amerika, Akdeniz bölgesi (Türkiye ve Yunanistan'ı içine alan), Ortadoğu ve Hindistan hastalığın sıklıkta grldğu bölgelerdir (1).

Ülkemizde hemoglobinopatiler ile ilgili ilk alışmalar, M. Aksoy tarafından 1950'li yıllarda Çukurova bölgesinde yaşayan Eti Türklerinde yapılmıştır (113). Orak hücre hastalığı ile ilgili olarak 2000'li yıllara kadar birçok araştırmacı tarafından epidemiyolojik, klinik, moleküler çalışma yayınlanmıştır. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin verilerine göre taşıyıcı sıklığının Adana'da %10.0, Antakya'da %10.5, Mersin'de %13.6 ve ülkemizdeki toplam orak hücre hastalığı olan kişi sayısının yaklaşık 1200 civarında olduğu belirtilmiştir (114). Ayrıca hastalığın Antalya'da %2.5, Diyarbakır'da %0.5, Muğla'da %0.5 sıklıkta grldğu bildirilmiştir (115).

### **2.3.3.Patofizyoloji**

Orak şeklini alan eritrositler dolaşımın akışkanlığını azaltır ve kan akımı yavaşlar. Bu da özellikle küçük damarlarda tıkanıklık ve oksijensiz bir ortam oluşmasına yol açar. Oraklaşan hücrelerin bir kısmı geri dönüşümlü olup eski normal şeklini alabilir. Ancak bir kısmı ise hücre membranlarında oluşan kalıcı



hasar nedeniyle normal şekline dönemezler. Bu hücreler damar tıkanıklığına yol açarak dokularda hipoksi oluşturup ağrılı kriz ve organ nekrozuna, sonuçta akut ve kronik süreçte doku harabiyetine neden olmaktadır (3).

Bazı etkenler oraklaşmaya eğilimi artırır. Bunlar; infeksiyonlar, parsiyel oksijen basıncında azalma, dehidratasyon, aşırı fiziksel egzersiz, alkol, gebelik, damar çapını azaltan durumlar, vücut ısısının artışı, kan yoğunluğunda artma, oksihemoglobin dağılım eğrisinin sağa kaymasına neden olan pH azalması, yüksek Hb S, düşük Hb F miktarı, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) eksikliği ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin azalmasıdır (1,110).

Orak hücre hastalığının patogenezi üzerinde son zamanlarda yapılan çalışmalar oksijensiz ortamdaki Hb S'nin polimerizasyonu ile vazooklüzyon arasında oluşan patolojik durumlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Hücresel düzeyde dehidratasyon, inflamatuvar yanıt ve reperfüzyon yaralanmaları önemli patofizyolojik mekanizmalar gibi görünmektedir (116).

Oksijensiz ortamda hemoglobin polimerize olarak bir araya toplanır. Polimerize olan hemoglobin hücre içinde kristalleşerek çöker. Tekrar oksijenizasyon sırasında orak şekli değişmeyen hücrelere GDOH denir. Bu hücrelerdeki yapısal bozulma dolaşım sisteminde yarı ömürlerinin kılmasına neden olur.

Orak hücre hastalarının periferik yaymasında görülen orak şeklindeki hücreler GDOH'dir. Bu hücrelerin sayısı sabittir ve hastalığın komplikasyonları ile (ağrılı kriz gibi) değişmez. GDOH, homozigot orak hücre hastalığında bulunurken taşıyıcılık tipinde yoktur. Oksijensizliğin derecesine göre orak şekline dönen eritrositlerin periferik yayma görünümü Şekil 5'te olduğu gibidir (117).

Orak hücre hastalığının fizyopatolojisinde temel olarak dört mekanizma rol oynar:

*Vazooklüzyon:* OHA fizyopatolojisinde rol oynayan en önemli faktördür. Bu vazooklüzyon hem mikrovasküler hem de makrovasküler dolaşımında olabilir. Vazooklüzyonda orak hücre polimerizasyonu, sellüler dehidratasyon, eritrosit deformabilitesi, mekanik frajilite gibi intrinsik faktörlerin yanı sıra, kan vizkozitesi, beyaz kürelere, endotele, hemostatik ve vasküler nedenlere bağlı ekstrinsik mekanizmalar da önemli rol oynar (116,118).

*Dehidratasyon:* OHA'da oraklaşmada en önemli nedenlerden biri dehidratasyondur. Dehidratasyon sırasında Hb S göreceli olarak artar ve çok küçük artışlar bile polimerizasyonda 20-40 kat artışa yol açar. OHA'da artmış olan dehidratasyondan anormal membran transport sistemleri sorumludur (119).

KCl kotransportu (KCC) sistemi ile eritrositler gerektiğinde K, Cl ve bunları izleyen su kaybıyla gerektiğinde sıvı dengesini düzenlerler. Ancak sistemin anormal aktivasyonu dehidratasyona yol açar. OHA'da KCC aktivitesi artmış olarak bulunmuştur (120,121).



**Şekil 5:** Orak şeklindeki eritrositin elektron mikroskopik görüntüsü (117).

Deoksijenasyona bağımlı katyon akımında (DBKA) bu duruma uğrayan eritrositlerde potasyum kaybı ve sodyum kazanımı olmaktadır. Bu konudaki çalışmalar sürmekle birlikte oraklaşma sırasında oluşan Hb S spiküllerinin eritrosit iskeletinde yaptığı değişikliklerin patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (122).

Eritrositlerin membranında oksidatif hasar sonucu oluşan serbest radikaller, potasyum permeabilitesini artırmaktadır. Böyle bir etki oksidatif hasarın derecesine bağlı olarak OHA'da eritrositlerde ciddi dehidratasyona yol açabilir (123).

*Artmış Orak Hücre Adhezyonu:* OHA'da orak hücrelerin vasküler endotele adhezyonu artmıştır (124). Orak hücrelerde very-late activation antigen-4 (VLA- $\alpha 4\beta 1$ ) ve CD36 olmak üzere iki adhezyon molekülü saptanmıştır (125). Özellikle  $\alpha 4\beta 1$  endotel hücrelere vasküler adhezyon molekülü (Vascular cell adhesion molecule/VCAM-1) ile etkileşerek artmış olan adhezyonda önemli rol oynar (126,127).

*İnflamatuvar Durum ve Reperfüzyon Hasarı:* En son çalışmalar OHA'da ortaya çıkan inflamatuvar durumun ve reperfüzyon hasarının hastalığın fizyopatolojisinde önemli rol oynadığını göstermektedir. OHA'da görülen yüksek beyaz küre sayısının kronik inflamatuvar durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir (116).

*Diğer:* Bu temel mekanizmaların yanı sıra; Hb F düzeyi, hastalığa başka bir hemoglobinopatinin eşlik edip etmediği, ısı, infeksiyon, pH, G6PDH eksikliği, vasküler staz, emosyonel durum gibi faktörler de hastalığın kliniğinin ortaya çıkmasında önemli rol oynarlar.

#### **2.3.4.Klinik Seyir**

Orak hücre anemisi olan bireyler yaşamlarının ilk altı ayında fetal hemoglobin (Hb F) varlığı nedeniyle genelde asemptomatiktir. Altıncı aydan itibaren Hb F'nin azalması ve Hb S'in artmasıyla birlikte belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Orak hücre hastalarında anemi bulguları olmakla birlikte ağırlı kriz dönemleri dışında genellikle belirti vermezler. Erkek hastaların ortalama yaşam süresi 42, kadınların ise 48 yıldır. Fakat bu yaş sınırları hastalığın komplikasyonları ile değişkenlik gösterebilir (3). Hastalığın belirti ve bulguları çok değişik olup hematolojik ve hematolojik olmayan olarak ikiye ayrılır (1).

Oraklaşmış hücrelerin ortalama yaşam süresi 17 gündür. Aneminin şiddeti en fazla Hb S- $\beta^0$  talasemidedir. Hb S-  $\beta^+$ talasemisi ve Hb SC hastalığında ılımlı bir anemi vardır ve orak hücre anemisi hastaları arasında  $\alpha$ -talaseminin eşlik ettiği bireylerde en hafif şekilde seyreder. Hemolize ek olarak uygunsuz oranda düşük düzeydeki eritropoetin de anemiye katkıda bulunur (3).

### 2.3.4.1.Hematolojik Bulgular

*Aplastik Kriz:* Aplastik krizler eritrosit yapımının geçici olarak durmasıdır. Aplastik krizin karakteristik özellikleri arasında kemik iliğinde kırmızı hücre öncülerinin ve retikülosit sayısında azalma ile birlikte hemogloblin düzeylerinde ani düşüş yer alır. Kırmızı hücre üretiminin olmadığı bu evrede hemoliz devam eder ve anemi şiddetlenir. Bu ataklar sadece birkaç gün sürer. Parvovirüs B19, çocuklarda görülen aplastik krizlerin yaklaşık 2/3'ünden sorumludur. Fakat erişkinlerde yüksek oranda koruyucu antikorların bulunması sebebiyle, bu yaş grubunda krizin daha az nedenidir. Kemik iliği nekrozu aplastik krizin bir başka nedenidir ve ateş, kemik ağrısı, retikülositopeni ve lökoeritroblastik yanıt ile kendini gösterir (3).

*Hemolitik Kriz:* Hemolitik krizin karakteristik özellikleri arasında anemide ani alevlenme, indirekt bilirubin (IB), laktat dehidrogenaz (LDH) ve retikülosit düzeylerinde artış bulunmaktadır. Kronik olan ve giderek kötüleşen anemi, yeni başlayan böbrek yetmezliği, folik asit veya demir eksikliğine bağlı olabilir. Böbrek yetmezliğinde yetersiz eritropoetin yapımı, hemolizin düzeltilmesini sınırlar. Bu komplikasyon, hidroksiüre ve/veya rekombinant insan eritropoetini kullanılarak tedavi edilebilir. Kronik hemoliz folik asit depolarını tüketir ve potansiyel megaloblastik anemi ile sonuçlanır. Beslenme yetersizliği ile idrar yolundan demir kaybı beraberce demir eksikliğine neden olabilir. Demir eksikliğinin tanısının konulması, hemolize bağlı olarak yükselen serum demir düzeyleri nedeniyle engellenebilir. Teşhis sıklıkla düşük serum ferritin düzeylerinin veya yükselmiş serum transferin düzeylerinin tespiti ile konur (3).

*Vazooklüziv Kriz:* Vazooklüziv, diğer deyişle ağırlı krizler genellikle hastalığın ilk belirtisidir ve yenidoğan devresinden sonra en sık karşılaşılan komplikasyondur. Erişkinlerde görülme oranı yılda %0.8'dir (128). Ağırlı atakların sıklığının fazla olması 20. yaştan sonra ölüm oranını arttırır. Akut ağırlı atakları başlatıcı etkenler arasında soğuğa maruz kalma, aşırı sıcak, dehidratasyon, infeksiyon, menstruasyon veya alkol alımının yanı sıra anksiyete, depresyon, stres gibi emosyonel faktörler de sayılabilir. Başlatıcı neden hastaların % 80'inde infeksiyonlardır. Damar içi oraklaşma mikro ve makro dolaşımda tıkanmaya yol açar, sonuçta iç organ ve yumuşak doku nekrozları gelişir. Nekroz kendisini yaygın kemik, eklem ve kas ağrıları ile gösterir. Ağrı vücudun herhangi bir bölgesini

etkilemekle birlikte sırt, göğüs bölgesi, ekstremiteler ve karın bölgeleri en sık etkilenen bölgelerdir. Ağrının şiddeti önemsenmeyecek kadar hafif veya katlanılamayacak kadar şiddetli olabilir. Ağrılı krizlere ateş, eklemlerde şişlik, hassasiyet, takipne, hipertansiyon, bulantı ve kusma gibi bulgular eşlik edebilir (2).

Ağrılı kriz sırasında periferik yaymada oraklaşmış hücre yoğunluğunda artma, eritrosit yıkımında artış, CRP (C reaktif protein),  $\alpha$  1-glikoprotein, transferrin gibi akut faz reaktanlarının düzeylerinde artma, serum LDH, interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$ , substans-P gibi sitokinlerin düzeylerinde artma ve serum akışkanlığında azalma görülebilir. Yılda üç kez ve daha fazla sayıda hastaneye yatış gerektiren tekrarlayıcı krizlerin olması etkilenimin fazla olduğunu gösterir ve erişkin yaşta yaşam süresini kısaltır (1,109,110).

#### **2.3.4.2.Hematolojik Olmayan Bulgular**

*Büyüme Geriliği:* Oraklaşma sendromu büyüme ve gelişmeyi etkiler. Kilo boya göre daha fazla etkilenir ve bu etkilenmede cinsiyet farkı yoktur. Puberte gecikir, menarş normal popülasyona göre biraz daha geç görülür. Erişkin döneminde boy normal veya normale yakın iken kilo bakımından geri kalırlar (3,129).

*Kemik ve Eklem Hastalığı:* Orak hücre krizi sırasında sıklıkla yaygın kemik hassasiyeti görülür. Genellikle hassasiyet dışında muayene bulgusu yoktur fakat kırmızılık, ısı artışı ve şişlik olması sellülit veya osteomyelit gibi infeksiyonları düşündürür. Ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açan femur başı aseptik nekrozu OHA'nın en önemli komplikasyonlarından biridir. Yüksek hematokrit ve kan viskozitesi riski arttırır. Ortalama eritrosit hacmi (OEH) ve serum aspartat aminotransferaz enzimi seviyeleri avasküler nekroz ile negatif korelasyon gösterir (130). Kemik nekrozu osteomyelit benzeri belirtilerle kendini gösterebilir ayrıca vertebralarda baskı kırılmalarına neden olabilir. Vertebra grafisinde görülen balık ağzı anomalisi orak hücre hastalığı için karakteristiktir (131). Periost reaksiyonu da ağrılı kriz sırasında görülen bir diğer önemli komplikasyondur.

*Genitoüriner Sistem Hastalığı:* Orak hücre hastalarının %30'unda priapizm gelişir. Tekrarlama olasılığı %50'dir. Priapizmde corpus cavernosum oraklaşan hücrelerle tıkanmıştır, glans penis ve corpus spongiosum ise korunmuştur (109,110). Böbrekleri tutan vazooklüziv olaylar siktir fakat genellikle belirti vermezler. Böbrek

medullasında nekroz, yan ağrısı ve kostovertebral açığı hassasiyeti ile belirti verebilir. Böbrekte vasa rectanın tıkanması medullaya kan akımını zorlaştırır ve papiller nekroz ile renal tubuler asidozise neden olur. Papiller nekroz makroskopik veya mikroskopik hematüri oluşumuna neden olur ve böbreğin yoğunlaştırma yeteneğinin bozulmasına yol açar. Çocukluk çağında en erken belirti hipostenüridir (131).

*Hepatobiliyer ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları:* Kronik hiperbilirubinemi, safra kesesi taşları, kolelitiazis, hepatomegali OHA'da sık görülen bulgulardandır. Sık yapılan kan transfüzyonlarından dolayı hastaların viral hepatitler açısından taranması ve hepatit aşılmasının yapılması gerekmektedir (3).

*Dalak Etkilenimi:* Akut dalak sekestrasyonu çocuklarda daha sık oluşur. Karakteristik özellikleri aneminin ani olarak artışı, retikülositoz, hassas ve büyük dalak ve bazen hipovolemi bulgularıdır. Oraklaşan hücrelerin dalaktaki kan dolaşımını tıkanması hemoglobin yoğunluğunda azalma ve dalakta ani büyüme ile kendini gösterir ve hayatı tehdit edebilir. Taşikardi, hipotansiyon, solukluk, halsizlik ve karında dolgunluk görülür. Dalakta trombositler de yıkılabilir ve bu durum orta derecede trombositopeni ile sonuçlanır. Çocukluk çağı boyunca dalakta oluşan küçük nekrozlar dalak işlevlerinin kaybolmasına neden olarak özellikle pnömokok gibi kapsüllü bakterilerin oluşturduğu infeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olur. Yaşamın ilk 18-36 ayında sıklıkla dalak nekrozları oluşur. Bu nedenle aşılama, profilaktik penisilin uygulaması ve ilk ataktan sonra dalağın alınması önerilir (3,109,117).

*Kalp ve Akciğer Hastalıkları:* Orak hücre hastalığına özgü bir kardiyomiyopati yoktur fakat hastalarda kardiyak durumun mutlaka değerlendirilmesi gerekir. Çocukluk çağından itibaren kronik anemiye bağlı olarak kalp atım hacminde artış, kalp odacıklarında veya boyutlarında büyüme başlar. Egzersiz kapasitesinde azalmaya ve kardiyak kapasitenin giderek azalmasına rağmen kalp yetmezliği belirtileri genelde görülmez. Fakat hipertansiyon, kan hacminde aşırı yüklenme veya aneminin artması gibi durumlar sebebiyle kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Bu nedenle sıvı tedavisi yapılırken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca hastalarda kardiyolojik hastalık olmaksızın kalp damarlarını orak hücrelerin tıkanması nedeniyle kalp krizi meydana gelebilir (3).

Akciğer damarlarında oluşan vazooklüzyon sonucunda akut göğüs sendromu gelişir. Akut göğüs sendromu orak hücre hastalarının yaklaşık %30'unda görülür ve erişkinlerde hastalığa bağlı ölümlerin %15'inden sorumludur. Plöretik tipte göğüs ağrısı, ateş, lökositoz, akciğerde yeni ortaya çıkan infiltrasyon, öksürük, dispne ve takipne akut göğüs sendromunun başlıca belirtileridir. Bu sendromun pnömoni veya akciğer embolisinden ayırımı çok güç olabilir. Ağır olgularda akciğer fonksiyonları hızla bozulur ve ciddi hipoksi ile solunum yetmezliği gelişebilir. Akciğerdeki infiltrasyonlar göğüs grafisi ile iki günden sonra görülür. Kesin tanı aracı olan anjiyografi ile akciğer damarlarındaki tıkanma gösterilebilir. Akut göğüs sendromu tanısı alan hastalar mutlaka hastaneye yatırılmalıdır. Tekrarlayan akut veya subakut pulmoner krizler sonuçta pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açabilir (108,132).

*Nörolojik Sisteme Etkileri:* OHA'lı hastalar akut santral sinir sistemi olayları için yüksek risk altındadırlar. Major serebral damarların oklüzyonu, intraserebral veya subaraknoid hemoraji en sık karşılaşılan olaylardır. Diğer komplikasyonlar arasında geçici iskemik atak, konvülsiyon, baş ağrısı, parestezi, menenjit, denge bozukluğu, işitme kaybı sayılabilir (1).

*Bacak Ülserleri:* Spontan veya küçük travmalar neticesinde iç ve/veya dış malleol çevresinde olmak üzere alt ekstremitte distalinde bacak ülserleri ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %5-10'unda görülür. Tekrarlayan oraklaşma atakları ülserlerin gelişimi ve devamlılığına katkıda bulunurlar. İyileşmesi için haftalar gerekebilir (133).

*Enfeksiyonlar:* Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar orak hücre hastalarında temel hasarlanma ve ölüm nedenidir. Çocukluk çağında dalak fonksiyonlarının kaybolması hastalarda H. influenza ve S. pnömonia gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına eğilimi artırır ve en önemli ölüm nedeni ise fırsatçı patojenlere bağlı sepsis ve menenjittir. Osteomyelit ve septik artritlerin en sık nedenleri Salmonella typhimurium ve Streptococcus pnömonia'dır. Orak hücre hastalığında sık görülen enfeksiyon olan pnömonilere en sık Mycoplasma pnömonia neden olur. Akut vazooklüziv krizlerde açıklanamayan 38 C° veya daha yüksek ateş, bakteriyel enfeksiyonlar açısından değerlendirilmeyi gerektirmektedir. Yaşa, enfeksiyonun yerine ve etkene göre antibiyotikler başlanmalıdır. Plasmodium falciparum enfeksiyonu orak hücre

hastalarında oraklaşmayı arttırır. Parazit ya oraklaşma sonucu eritrosit içinde öldürülür veya dalakta yıkılarak uzaklaştırılır. Bu nedenle dalağı olmayan hastalarda P. falciparum'a bağlı gelişen malarya çok ağır ve öldürücü seyredebilir (1,3).

### **2.3.5.Tanı**

Hastanın öyküsünde ırk, geldiği yöre, aile öyküsü, yakınmalarının başlangıç zamanı ve tetikleyen etkenler değerlendirilmelidir. Tam kan sayımında retikülosit yüksekliği ile giden aneminin olması, periferik kanda ise orak hücrelerin görülmesi hastalık için tipiktir. Şüpheli olgularda oraklaşma testi yapılmalıdır. Hemogloblin elektroforezinde S bandının görülmesi tipiktir (109,117).

### **2.3.6.Tedavi**

Hastalığın halen kesin tedavisi yoktur. Semptomatik tedavi yapılır. Tedavi başlıca koruyucu tedavi, komplikasyonların tedavisi ve özgün tedaviler olarak üçe ayrılabilir (116).

## **2.4.Orak Hücre Anemisi ve Karbonhidrat Metabolizması**

Orak hücre sendromları beta-globin geninde 6. aminoasidi glutamik asitten valine değiştiren mutasyon nedeniyle oluşur. Hb S en yaygın görülen hemoglobinopatidir. Hb S en sık olarak ekvator Afrika'sında ve Afrika kökenlilerde görülür. Türkiye, bazı Akdeniz ülkeleri (Sicilya, güney İtalya ve kuzey Yunanistan), Suudi Arabistan ve Hindistan'da orak hücre anemisinin sık görüldüğü bölgeler vardır. Deoksijene HbS, hücreye karakteristik orak şeklini veren uzun, esnek olmayan yapılara polimerize olma eğilimindedir. Hemogloblin S'in polimerizasyonu geri dönüşümlüdür. Oraklaşan eritrositler oksijen altında tekrar eski hallerine geri dönebilirler. Ancak, tekrarlayan oraklaşmalar hücrenin yapısını değiştirir ve sonunda eritrositler kalıcı olarak orak hücrelere dönüşür. Oraklaşmış eritrositler küçük kapillerleri geçmek için gerekli şekil değiştirme yeteneğini kaybederler ve doku infarktlarına neden olabilirler. Oraklaşan eritrositler aynı zamanda endotel hücrelerine yapışarak tromboza zemin hazırlar. Tekrarlayan mikroinfarktlar oraklaşmayı ilerleten mikrovasküler yataklara sahip dokuları harap edebilir.



Oksijensiz ortamda hemoglobin polimerize olarak bir araya toplanır. Polimerize olan hemoglobin hücre içinde kristalleşerek çöker. Tekrar oksijenizasyon sırasında orak şekli değişmeyen hücelere GDOH denir. Bu hücrelerdeki yapısal bozulma dolaşım sisteminde yarı ömürlerinin kısalmasına neden olur. Bu GDOH homozigot Hb S hastaların periferik yaymalarında görülürlerken taşıyıcılarda bu hücreler yoktur. Mikro ve makrovasküler dolaşımında vazooklüzyon gelişimi sonucu dolaşım bozukluğu ve doku infarktına neden olurlar. Bu yolla yaşamın ilk yıllarında dalak infarktı gelişmiştir. Retinal damarların oklüzyonu, hemoraji, neovaskularizasyonu ve sonuçta yırtılmaya neden olabilir. Renal papiller nekroz, daha geniş yayımlı renal nekroz, erişkin yaşta renal yetmezliğe, geç yaşta ölüme neden olur. Özellikle femur veya humerus başında kemik ve eklem iskemileri aseptik nekroza yol açar. Akciğerde meydana gelen infarkt sonucu akut göğüs sendromu denilen tablo ortaya çıkabilir (1,2).

Orak hücre anemisi hematolojik bulgularının yanı sıra dolaşım bozukluğu yapması nedeni ile hematolojik olmayan komplikasyonları ile de kendini gösteren sistemik bir hastalıktır. Hastalar genellikle vazooklüzyona bağlı olarak ortaya çıkan ağrı krizleri ile sağlık kurumlarına başvururlar. Damar içi oraklaşma sonucu mikro ve makro dolaşımında tıkanmalar meydana gelir. Klinik bulgular genellikle bu fizyopatolojik olay sonucu oluşur (3).

Pankreas, endokrin ve ekzokrin fonksiyonları ile hücrelerin metabolik ihtiyaçlarını karşılayan vücuttaki en önemli organlardan biridir. Ekzokrin pankreas vücudun temel sindirim bezi olup sentroasiner hücrelerden ve bunları drene eden duktuslardan oluşmaktadır. Egzokrin pankreasın sekrete ettiği sindirim enzimleri gastrointestinal kanaldaki besinleri parçalayarak emilime hazır hale getirir (4).

Endokrin pankreas, ekzokrin pankreas içerisinde pankreas boyunca düzenli bir dağılım göstermeden dağılmış halde bulunan 0.7-1 milyon küçük endokrin bezden oluşmaktadır. Bu endokrin bezler “langerhans adacıkları” olarak adlandırılmaktadır. Adacıkların toplam volümü pankreas volümünün ancak %1-1.5 kadarını oluşturmaktadır. Erişkinlerde ağırlığı 1-2 gram kadardır. Langerhans adacıklarında dört farklı hücre tipi bulunmaktadır. Bunlar glukagon salgılayan  $\alpha$  (alfa) hücreleri, insülin salgılayan  $\beta$  (beta) hücreleri, somatostatin salgılayan  $\delta$  (delta)

hücreleri ve pankreatik polipeptid salgılayan F ya da PP hücreleridir. Endokrin pankreas, karbonhidrat metabolizmasında primer görevi olan insülin ve glukagon hormonlarının salgılanmasından sorumlu olduğundan dolayı glukoz metabolizmasında kilit role sahiptir. Bu yüzden, pankreasın anatomik ve/veya fonksiyonel bozuklukları karbonhidrat metabolizmasını etkilemekte ve diyabetes mellitus gelişimine neden olmaktadır (4,5).

Diyabetes mellitus ve prediyabet gibi karbonhidrat metabolizmasının bozulduğu durumlarda iki temel patofizyolojik mekanizmadan söz edilmektedir. Bunlar; insülin direnci gelişimi ve bu dirence karşı pankreasın aşırı insülin salgılaması sonucu  $\beta$  hücre rezervinin yıllar içerisinde azalması ile birlikte meydana gelen  $\beta$  hücre yetersizliği ve mutlak insülin eksikliğidir. Endokrin pankreasın anatomik veya fonksiyonel bozukluklarında da  $\beta$  hücre yetersizliği olacağından dolayı bu durumda karbonhidrat metabolizması bozuklukları beklenmektedir (5).

Langerhans adacıkları içerisinde kan akımı santralden perifere doğru olmaktadır ve endokrin pankreas egzokrin pankreasa göre 5-10 kat daha fazla kanlanmaktadır (4). Bu nedenle herhangi bir dolaşım bozukluğunda pankreasın endokrin görevi öncelikli olarak hasar görmektedir. Orak hücre anemisi olan hastalarda GDOH'in neden olduğu mikro ve makrovasküler dolaşımdaki tıkanıklıklar neticesinde doku ve organ infarktleri meydana gelmektedir. Tekrarlayan vazooklüzyonlar sonucu zaman içerisinde doku ve organların infarktı ve bu organların fonksiyon kaybı görülmektedir. Kanlanması fazla olan bir organ olan endokrin pankreasın orak hücre anemisi gibi dolaşım bozukluğuna neden olan hastalıklarda fonksiyon kaybına uğrayabileceği düşünülmektedir. Bu fizyopatolojik mekanizmadan hareketle orak hücre anemilerinde endokrin pankreasın süregelen vazooklüzyonlar sonucu hasar görmüş olabileceğinden dolayı bu hasarın klinik yansımaları olan diyabet ve prediyabet durumlarının orak hücre anemili hastalarda araştırılmasına karar verilmiştir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji, Genel Dahiliye ve Endokrinoloji polikliniklerine Mayıs 2011 ve Mayıs 2012 tarihleri arasında başvuran hastalarla yapıldı. Orak hücre anemisi tanısı olan, onsekiz yaş ve üzerindeki 22 kadın ve 30 erkek olmak üzere toplam 52 hasta çalışmaya alındı. Çalışma “Üniversite Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” ndan onay alınarak gerçekleştirildi. (Karar No: 26.04.2012/195) Her hasta çalışma öncesi izin formunu imzaladı ve gönüllü olarak çalışmaya alındı.

Hastalar yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, VKİ, bel çevresi, menstruasyon düzeni, gonadal durum açısından ayrıntılı bir şekilde değerlendirildi. Çalışmaya alınmama kriterleri; akut krizde olması (vazooklüziv kriz, aplastik kriz, sekestrasyon krizi gibi), onsekiz yaşın altında olması, diyabet, eşlik eden hastalık veya orak hücre anemisinin komplike olması, hipertansiyon, kalp yetmezliği, obezite, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, gebelik, laktasyon, nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalık, ilaç bağımlılığı olarak belirlendi ve bu kriterlere sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya onsekiz yaş ve üzeri homozigot orak hücre hastalığı olan, diyabeti, hipertansiyonu, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olmayan, gebe olmayan ve emzirmeyen, obez olmayan, nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalığı ve ilaç bağımlılığı olmayan hastalar alındı. Tüm hastaların cinsiyeti, yaşı, boyu, ağırlığı, VKİ, bel çevresi, menstruasyon düzeni veya gonadal durumu, sigara öyküsü ve ilaç kullanımı değerlendirildi ve veriler kaydedildi. Karaciğer fonksiyon testi olarak SGPT, böbrek fonksiyon testi olarak kreatinin düzeylerine bakıldı. Bu tetkiklere ek olarak çalışma kapsamına alınan hastaların karbonhidrat

metabolizmasındaki değişikliklerden etkilenebileceğinden dolayı lipit profillerinin tayini de yapıldı.

Çalışmaya alınan hastalardan karbonhidrat metabolizması ile ilgili olarak AKŞ, 75 gram OGTT, açlık insülin düzeyleri, hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyleri bakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen bilgiler bu araştırma için hazırlanmış olan formlara aktarıldı (bkz. EKLER Bölümü). Bu forma ana hatları ile hastaların demografik bilgileri, boy, ağırlık, bel çevresi ve VKİ ölçümleri ve laboratuvar sonuçları kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalar en az 12 saatlik açlıktan sonra ertesi sabah 08:00'de AKŞ, açlık insülin düzeyi, HbA1c düzeyi, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, lipit profili bakılmak üzere venöz yoldan kan örneği alındı. Açlık kan şekeri için kan alındıktan sonra 75 gr. glukozla OGTT yapıldı. 75 gr. glukoz yüklemesinden iki saat sonra ikinci saat kan şekeri tayini için venöz yoldan kan örneği alındı. 75 gr. OGTT sırasında hastaların dinlenmeleri, herhangi bir gıda almamaları, sigara içmemeleri sağlandı.

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri 3500 devirde 4 dakika santifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Açlık kan şekeri, OGTT ikinci saat kan şekeri, kreatinin, SGPT, lipitler (HDL, trigliserit, total kolesterol) ve HbA1c biyokimya otoanalizörü ile (Architech c 8000<sup>®</sup> Abbot, Illinois, USA) çalışıldı. Düşük dansiteli kolesterol, LDL kolesterol mg/dL = Total kolesterol- (HDL kolesterol + Trigliserid/5) formülü kullanılarak hesaplandı. Açlık insülin düzeyi chemiluminescent immunometric assay yöntemi ile (Architech I 2000<sup>®</sup> Abbot, Illinois, USA) çalışıldı.

İnsülin direnci pratikte çok kullanılan HOMA-IR metodu ile hesaplandı. HOMA-IR skoru, Mattheus tarafından tanımlanmış řu formül ile hesaplandı :  $HOMA-IR = (Açlık\ serum\ insülini\ (\mu IU/mL) \times serum\ glukozu\ (mmol/dL)) / 22.5$ . Bu metod ile yüksek HOMA-IR skoru düşük insülin duyarlılığını göstermektedir. Bu yöntem insülin duyarlılığını saptamada referans metod olan

glukoz klemp tekniğine oranla daha az karmaşık, daha ucuz ve kolay uygulanabilir özelliktedir. Sonuçları glukoz klemp tekniği ile yüksek oranda korelasyon gösterir. Sağlıklı insanlarda HOMA testiyle bulunan değerler 2.1-2.7 arasındadır (134).

İstatistiksel analiz için Windows tabanlı SPSS v13.0 istatistiksel analiz programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, Il, USA). Ölçümle belirtilen değişkenler için ortalama±standart sapma, medyan (min-maks), sayımla belirtilen değişkenler için yüzde değeri hesaplandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Değişkenler normal dağılıma uyduğunda, bağımsız iki grup arasında ölçümle belirlenen değerlerinin karşılaştırılmasında, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Student T-testi) kullanıldı. Değişkenler normal dağılım göstermediğinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizde yanılma olasılığı  $p<0.05$  olarak belirlendi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 2011-2012 yılları arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji, Genel Dahiliye ve Hematoloji polikliniklerine başvuran yaşları 18 ile 44 arasında değişen, 30 erkek (%57.7) ve 22 kadın (%42.3) olmak üzere toplam 52 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri olarak yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve bel çevresi değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Hastaların demografik özellikleri.

Özellik	Ortalama (%)	Erkek / Ortalama (%)	Kadın / Ortalama (%)
Cinsiyet	52 (%100)	30 (%57.7)	22 (%42.3)
Yaş (yıl)	26.8 ± 6.6	27.0 ± 7.0	27.0 ± 6.0
Boy (cm)	166.9 ± 9.4	172.0 ± 9.0	161.0 ± 6.0
Kilo (kg)	58.1 ± 10.2	61.0 ± 10.0	54.0 ± 9.0
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	20.7 ± 2.8	20.6 ± 2.8	20.8 ± 2.9
Bel Çevresi (cm)	79.5 ± 6.2	79.0 ± 6.0	80.0 ± 7.0

Hastaların bel yaş, bel çevresi ve VKİ değerlerinde erkek ve kadınlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Cinsiyete göre yaş, VKİ ve bel çevresi ölçümlerinin ortalama değerleri Tablo 3’te gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Cinsiyete göre yaş, VKİ ve bel çevresi ölçümlerinin ortalama değerleri.

Cinsiyet		n	Ortalama±SD
Yaş (yıl)	E	30	26.6 ± 6.9
	K	22	27.1 ± 6.5
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	E	30	20.6 ± 2.8
	K	22	20.8 ± 2.9
Bel Çevresi (cm)	E	30	79.3 ± 5.9
	K	22	79.7 ± 6.9

Tüm hastalara ait biyokimyasal parametreler Tablo 4’te gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Tüm hastalara (n:52) ait ortalama biyokimyasal parametreler.

Biyokimyasal Parametre (n:52)	Ortalama±SD
AKŞ (mg/dl)	90.9 ± 8.0
ALT (U/l)	34.0 ± 19.0
Kreatinin (mg/dl)	0.6 ± 0.2
Total Protein (gr/dl)	7.3 ± 0.8
Albumin (gr/dl)	3.9 ± 0.4
Total Kolesterol (mg/dl)	121.5 ± 34.0
HDL (mg/dl)	27.6 ± 10.0
LDL (mg/dl)	67.3 ± 25.0
Trigliserit (mg/dl)	121.7 ± 67.0
İnsülin (µIU/l)	5.7 ± 2.9
HbA1c (%)	4.8 ± 0.9
OGTT 2. Saat (mg/dl)	103.0 ± 24.0
HOMA-IR	1.3 ± 0.6

Hastaların biyokimyasal parametrelerinin cinsiyete göre değişimi değerlendirildi. Erkek ve kadınlar arasında lipid düzeyleri haricindeki biyokimyasal parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların biyokimyasal parametrelerinin cinsiyete göre ortalama değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5:** Hastaların biyokimyasal parametrelerinin cinsiyete göre ortalama değerleri

Biyokimyasal Parametreler	Cinsiyet	N	Ortalama $\pm$ SD
AKŞ (mg/dl)	E	30	89.9 $\pm$ 7.4
	K	22	92.2 $\pm$ 8.8
ALT (U/l)	E	30	20.7 $\pm$ 3.8
	K	22	29.6 $\pm$ 15.4
Kreatinin (mg/dl)	E	30	0.6 $\pm$ 0.1
	K	22	0.5 $\pm$ 0.1
T.Protein (gr/dl)	E	30	7.4 $\pm$ 0.8
	K	22	7.3 $\pm$ 0.8
Albumin (gr/dl)	E	30	3.9 $\pm$ 0.4
	K	22	3.9 $\pm$ 0.6
HbA1c (%)	E	30	5.0 $\pm$ 0.8
	K	22	4.7 $\pm$ 1.1
OGTT 2. saat (mg/dl)	E	30	102.9 $\pm$ 26.1
	K	22	103.3 $\pm$ 23.4

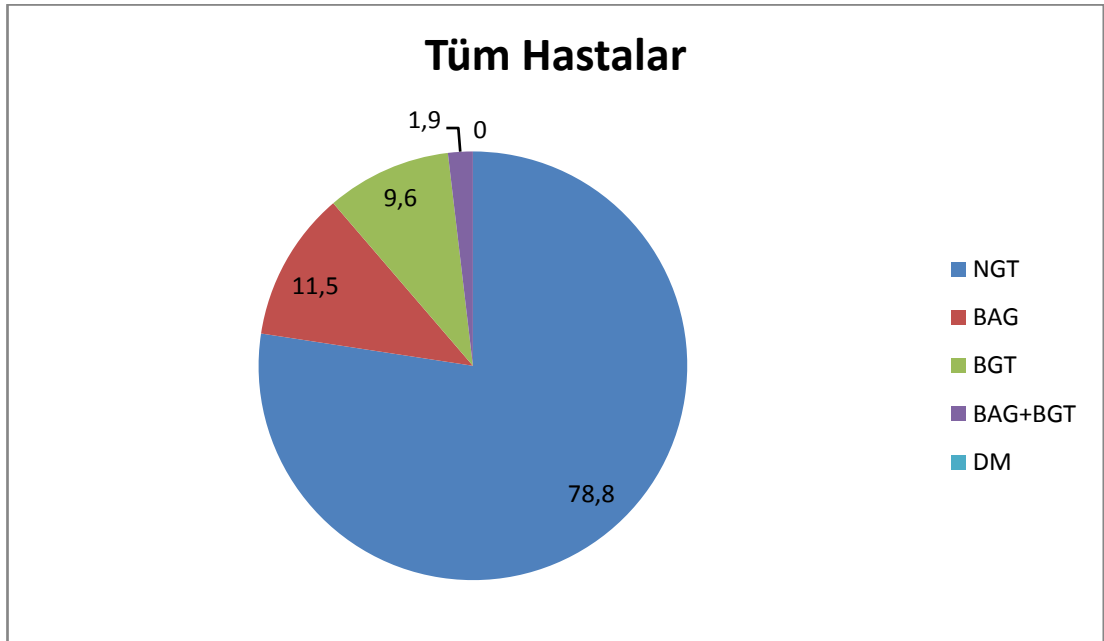
Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete göre AKŞ, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR sonuçlarının ortalama değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Kadın ve erkekler arasında AKŞ, insülin ve HOMA-IR düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).



**Tablo 6:** Cinsiyete göre AKŞ, İnsülin ve HOMA-IR sonuçlarının ortalama değerleri

AKŞ (mg/dl) (ortalama ± SD)	p değeri	İnsülin (µU/l) (ortalama ± SD)	p değeri	HOMA-IR (ortalama ± SD)	p değeri
Erkek 90.0 ± 7.0	>0.05	5.6 ± 3.4	>0.05	1.3 ± 0.8	>0.05
Kadın 92.0 ± 9.0		5.9 ± 2.1		1.3 ± 0.5	

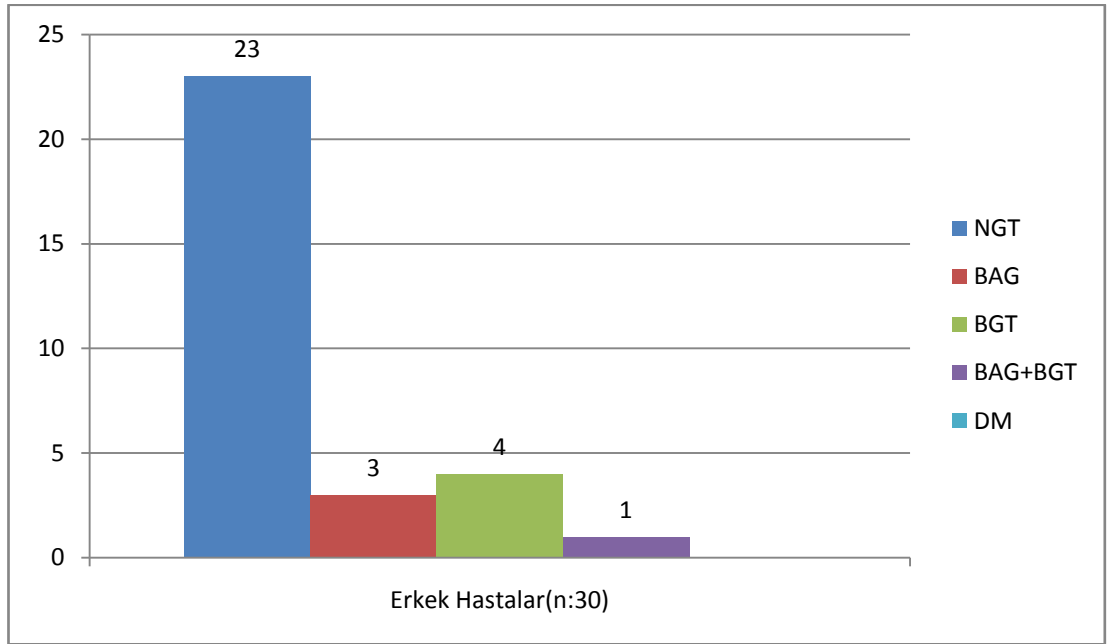
Hastaların AKŞ ve OGTT 2. saat kan şekeri sonuçlarına göre yapılan değerlendirilmede BAG, BGT, BAG+BGT birlikteliği, DM ve NGT olarak belirlenen hastaların grafiksel dağılımı Şekil 6’da gösterilmiştir.



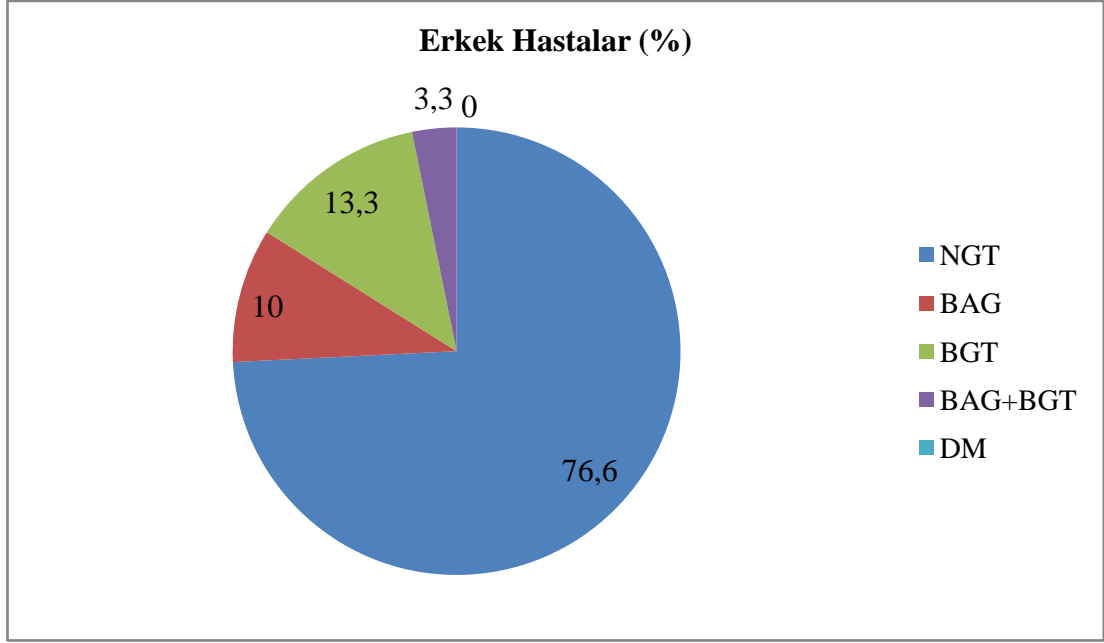
**Şekil 6:** Hastaların AKŞ ve OGTT 2. saat kan şekeri sonuçlarına göre BAG, BGT, BAG+BGT, DM ve NGT dağılımları

Hastaların %78.8 (n=41)'i NGT, %11.5 (n=6)'i BAG, %9.6 (n=5)'sı BGT olarak değerlendirildi. %1.9 (n=1) hastada BGT+BAG birlikteliği saptanırken, AKŞ ve OGTT 2. saat sonuçlarına göre hiçbir hastada DM gözlenmedi.

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete göre AKŞ ve OGTT 2. saat kan şekeri sonuçları değerlendirildi. NGT, BAG, BGT, BAG+BGT birlikteliği ve DM olarak saptanan erkek hastaların kişi sayısı olarak dağılımı grafiksel olarak Şekil 7'de gösterilmiştir. Bu hastaların yüzde olarak dağılımları ise Şekil 8'de gösterilmiştir.



**Şekil 7:** Erkek hastalarda NGT, BAG, BGT, BAG+BGT birlikteliği ve DM'nin kişi sayısı olarak grafiksel dağılımı.

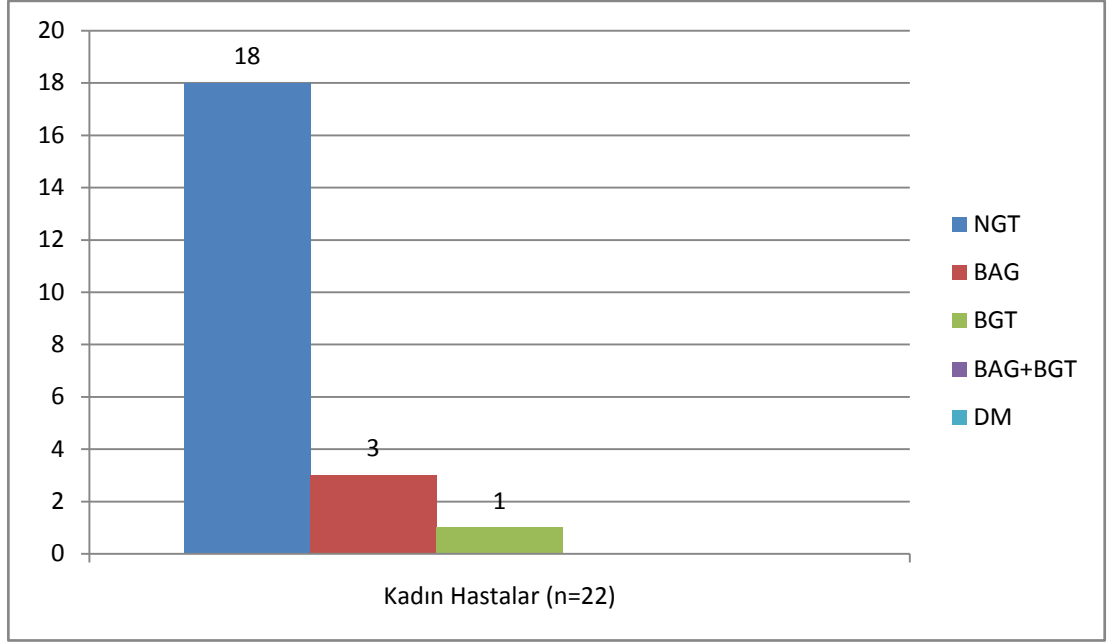


**Şekil 8:** Erkek hastalarda NGT, BAG, BGT, BAG+BGT birlikteliği ve DM' nin yüzde olarak grafiksel dağılımı.

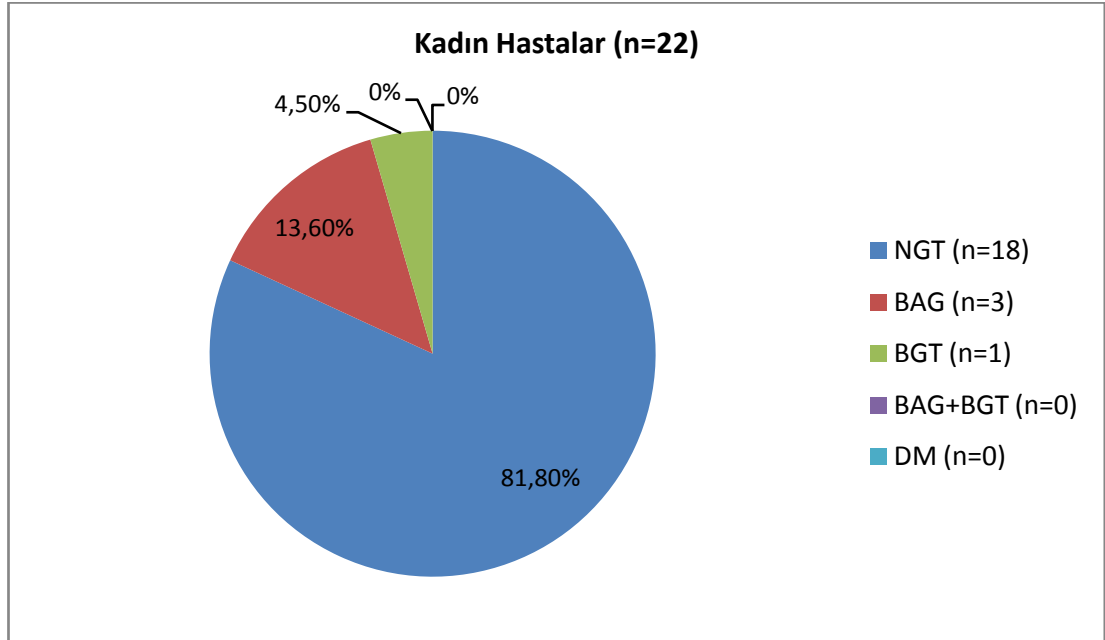
Erkek hastalarda NGT %76.6 (n=23), BAG %10 (n=3), BGT %13.3 (n=4), BAG+BGT birlikteliği %3.3 (n=1) ve DM ise %0 (n=0) olarak bulundu.

Kadın hastalarda NGT, BAG, BGT, BAG+BGT birlikteliği ve DM'nin kişi sayısı olarak grafiksel dağılımı Şekil 9'da, yüzde olarak grafiksel dağılımı ise Şekil 10'da gösterilmiştir.

Kadın hastaların (n=22) %81.8 (n=18)'i NGT, %13.6 (n=3)'sü BAG, %4.5 (n=1)'i ise BGT olarak değerlendirildi. Kadın hastaların hiçbirinde BAG+BGT birlikteliği ve DM saptanmadı.



**Şekil 9:** Kadın hastalarda NGT, BAG, BGT, BAG+BGT ve DM'nin kişi sayısı olarak grafiksel dağılımı.



**Şekil 10:** Kadın hastalarda NGT, BAG, BGT, BAG+BGT birlikteliği ve DM'nin yüzde olarak grafiksel dağılımı.

Erkek ve kadın hastalarda lipid profilleri karşılaştırıldı ve total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Erkek ve kadınların ortalama lipid değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7:** Lipid profili ve cinsiyet arasındaki ilişki.

Lipid	Cinsiyet	n	Ortalama
Total Kolesterol (mg/dl)	Erkek	30	106.8 ± 23.8
	Kadın	22	141.4 ± 36.5
HDL (mg/dl)	Erkek	30	24.7 ± 10.2
	Kadın	22	31.5 ± 10.6
LDL (mg/dl)	Erkek	30	60.5 ± 18.5
	Kadın	22	76.6 ± 31.1
Trigliserit (mg/dl)	Erkek	30	115.7 ± 50.3
	Kadın	22	129.7 ± 58.4

## 5. TARTIŞMA

OHA beta-globin geninde 6. aminoasidi glutamik asitten valine değiştiren mutasyon sonucu oluşur ve en sık görülen hemoglobinopatidir (1,2). Yaşamlarının ilk altı ayında genellikle asemptomatiktir. Ağrılı kriz dönemleri dışında genellikle belirti vermezler. Erkek hastaların ortalama yaşam süresi 42, kadınların ise 48'dir (3). Çalışmaya alınan hastaların %42.3'ü (n=22) kadın, %57.7'si (n=30) erkek idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 27 yıl, erkek hastaların yaş ortalaması ise 26.5 yıl idi. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması ise  $26.8 \pm 6.6$  yıl idi.

Hastalığın kalıtım şekli otozomal resesiftir. Orak hücre geni homozigot ve genotipi Hb SS olan kişilerde hastalığın klinik bulguları görülür. Orak hücre geni heterozigot ve genotipi Hb AS olan orak hücre taşıyıcıları ise normal bir hayata sahiptirler ve genelde belirti vermezler (108). Bleyer AJ ve ark.'nın 2009 yılında Afrikalı Amerikanlarla ve Avrupalı Amerikanlarla yaptıkları 1784 katılımcının olduğu çalışmada orak hücre taşıyıcılığının diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyon riskinde artışa neden olmadığı bildirilmiştir (135). Bu çalışma orak hücre anemisinin aşık klinik bulgularının görüldüğü homozigot Hb SS hastaları ile yapıldı.

Orak şeklini alan eritrositler dolaşımın akışkanlığını azaltır ve kan akımı yavaşlar. Bu da özellikle küçük damarlarda tıkanıklık ve oksijensiz bir ortam oluşmasına yol açar. Oraklaşan hücrelerin bir kısmı geri dönüşümlü olup eski normal şeklini alabilir. Ancak bir kısmı ise hücre membranlarında oluşan kalıcı hasar nedeniyle normal şekline dönemezler. Bu hücreler damar tıkanıklığına yol açarak dokularda hipoksi oluşturup ağrılı kriz ve organ nekrozuna, sonuçta akut ve kronik süreçte doku harabiyetine neden olmaktadır (3). Hastalığın belirti ve bulguları çok değişik olup hematolojik ve hematolojik olmayan olarak ikiye ayrılır (1).

Hematolojik olmayan bulgular arasında proliferatif retinopati, femur başı aseptik nekrozu, renal papiller nekroz, akut göğüs sendromu sayılabilir. Mikro dolaşımdaki kronik progresif oklüzyon sonucu retinal arterin periferik dallarında tıkanmalara neden olur. Aynı mekanizma femur başında mikro dolaşımı engelleyerek osteoblastların ölümüne neden olur ve kemik içindeki basıncı artırarak osteonekroza neden olabilir. Milner PF ve ark.'nın 1979 ve 1981 yılları arasında 1785 homozigot Hb S hastası ile yaptıkları prospektif çalışmada 15 yaş ve altındaki hastalarda femur başı nekrozu insidansının %2.1 olduğu rapor edilmiştir (136). Penman AD ve ark. 1994 yılında yaptıkları çalışmada homozigot orak hücre hastalığı olan hastalarda heterozigot orak hücre taşıyıcılara oranla retinal komplikasyonların daha fazla geliştiğini bildirmişlerdir (137). Bir başka çalışmada Santoli F ve ark. vazooklüzyon sonucu gelişen tekrarlayan akut göğüs sendromu ve bu klinik durumun pulmoner fonksiyonlara kalıcı etkisi olup olmadığını araştırmış ve solunum fonksiyonlarında veya akciğer parankim dokusunda kalıcı hasar bıraktığına dair herhangi bir kanıt ulaşılamamıştır (138). Bu çalışmada orak hücre anemili hastalarda pankreasın mikro ve makro dolaşımının etkilenmiş olabileceğinden dolayı bu hastalarda karbonhidrat metabolizmasının araştırılması amaçlandı.

Oraklaşma sendromu büyüme ve gelişmeyi etkiler. Kilo boya göre daha fazla etkilenir ve bu etkilenmede cinsiyet farkı yoktur (139). Puberte gecikir, menarş normal populasyona göre biraz daha geç görülür. Erişkin döneminde boy normal veya normale yakın iken kilo bakımından geri kalırlar (3,129). Bizim çalışmamızda erkek hastaların boy ortalaması 171.6 cm, ağırlık ortalamaları ise 60.8 kg bulundu. Kadın hastaların boy ortalaması 161.43 cm, ağırlık ortalaması 54.8 kg olarak belirlendi. Tüm hastaların boy ortalaması 166.9 cm, ağırlık ortalaması ise 58 kg idi. Erkek hastaların VKİ ortalaması  $20.6 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$ , kadın hastaların VKİ ortalaması ise  $20.8 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$  olarak bulundu. Tüm hastaların VKİ ortalaması  $20.7 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$  idi.

Çocukluk çağı boyunca dalakta oluşan küçük nekrozlar dalak işlevlerinin kaybolmasına neden olarak özellikle pnömokok gibi kapsüllü bakterilerin oluşturduğu infeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olur. Babadoko AA ve ark.'nın 2012 yılında Nijerya'da 74 Hb SS orak hücre anemili hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %55.4'ünde otosplenektomi saptamışlardır (140). Bu çalışma ile

orak hücre anemisi olan hastalarda otosplenektominin yaygın olarak görüldüğü sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunda otosplenektomi mevcuttu.

Orak hücre anemisi tanısı için hastanın öyküsünde ırk, geldiği yöre, aile öyküsü, yakınmalarının başlangıç zamanı ve tetikleyen etkenler değerlendirilmelidir. Tam kan sayımında retikülosit yüksekliği ile giden aneminin olması, periferik kanda ise orak hücrelerin görülmesi hastalık için tipiktir. Şüpheli olgularda oraklaşma testi yapılmalıdır. Hemogloblin elektroforezinde S bandının görülmesi tipiktir (109,117). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsi orak hücre anemilerinin sık görüldüğü bir bölge olan Antakya ve çevresinde yaşamakta olan bireylerdi ve orak hücre anemisi tanısı hemogloblin elektroforezi ile konulmuştu. Orak hücre anemisinin halen kesin tedavisi yoktur ve semptomatik tedavi yapılır. Tedavi başlıca koruyucu tedavi, komplikasyonların tedavisi ve özgül tedaviler olarak üçe ayrılabilir (116). Çalışmaya alınan hastalar son üç ay içerisinde orak hücre anemisinin akut ve kronik komplikasyonlarına yönelik herhangi bir tedavi almıyorlardı.

DM, insülin hormon salgısının ve/veya insülin hormon etkisinin azalması sonucu hiperglisemi gelişimi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmalarla seyreden, kronik, metabolik bir hastalıktır (6,7). Tip 2 diyabet erişkin toplumda en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde toplumun % 5-10'u tip 2 diyabetlidir (17). Genellikle orta-ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmekle beraber, son yıllarda daha genç yaşlarda tip 2 diyabet vakaları görülmeye başlamıştır (11, 14, 18). Heterojen bir hastalık olan diyabetin bu formunda iki ana patogenezen bahsedilmektedir. Tip 2 diyabette insülinin etkisi veya salınımı azalmıştır. Diğer taraftan insülin etkisindeki bozukluk olarak tarif edilen insülin direnci gelişmiştir. İnsülin sekresyonu da insülin direncini kompanse edemez (19,20).

1997-1998 yıllarında ülkemiz genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan “Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-1” (TURDEP-1)’in sonuçlarına göre, ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7.2, BGT prevalansı ise %6.7 bulunmuştur (22). Ülkemizde 2010 yılı içerisinde yapılan ve TURDEP-I çalışmasının devamı niteliğinde olan TURDEP-II çalışmasının ön sonuçlarında ise 20 yaş üstü erişkin



bireylerde diyabet sıklığının %13.7'e ulaştığı görülmüştür ve BAG prevalansı %14.5, BGT prevalansı %7.9 ve hem BAG hem de BGT'nin birarada olma durumu prevalansı ise %8 olarak bulunmuştur (141). Bizim çalışmamızda erkek hastalarda BAG %10, BGT %13.3 ve BAG+BGT birlikteliği %3.3 oranında görüldü. Kadın hastalarda BAG %13.6, BGT %4.5 olarak saptandı. Kadın hastalarda BAG ve BGT birlikteliği görülmedi. Tüm hastalarda BAG %11, BGT %10 ve BAG+BGT birlikteliği %2 olarak tespit edildi. Hastaların hiçbirinde DM görülmedi.

DM'nin yaklaşık %90'ı tip 2 DM'dir. Tip 2 DM'lerin de %80'den fazlası obezdir. Tip 2 diyabet karaciğer, kas ve yağ dokularının insüline duyarlılığının azalması ve bunların üzerine eklenmiş  $\beta$  hücresi sekretuar fonksiyonlarında bozulma ile karakterize kronik bir hastalıktır. Esas bozukluk karbonhidrat metabolizmasında olsa da yağ ve protein metabolizması da bozulmuştur (35). Hastalığın risk faktörleri kesin olarak bilinmemektedir. Değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında obezite, sedanter yaşam, alkol ve sigara kullanımı, lifli gıdaların az tüketilmesi, doymuş yağ oranı yüksek gıdalarla beslenme sayılabilir. Değiştirilemeyen risk faktörleri ise etnik köken, yaş, cinsiyet, genetik faktörler, aile öyküsü, gestasyonel diyabet, hipertansiyon, dislipidemi öyküsü ve düşük doğum ağırlığıdır (36-38). Bu çalışmaya dahil edilen hastaların VKİ ortalaması  $20.7 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup> idi. BAG, BGT ve BAG+BGT birlikteliği saptanan hastaların hepsinin vücut kitle indeksleri normal sınırlar içerisindeydi. Bu sonuçlar bize orak hücre anemili hastalarda, obezitenin diyabet ve pre-diyabete neden olmasında rol oynayan fizyopatolojik olayın dışında başka bir mekanizmanın karbonhidrat metabolizması bozukluğu ile sonuçlandığını düşündürdü. Ayrıca, çalışmaya alınan hastalardan VKİ 25-30 kg/m<sup>2</sup> arasında olan ve fazla kilolu olarak kabul edilen 3 hastanın AKŞ ve OGTT sonuçları NGT olarak değerlendirildi.

Tip 2 diyabetin yaş, obezite gibi faktörlerle ilgili olduğu bilinmekteyse de, genetik nedenlerin patofizyolojide önemli rol oynadığı görülmektedir. Hastalığın oluşumundan birden fazla anormal gen polimorfizmi sorumlu tutulmaktadır. Ancak bugüne kadar hastalığa orta ya da ileri düzeyde etkisi olan herhangi bir gen tanımlanmamıştır. Diyabetik ailelerdeki geniş genom taramalarında Tip 2 diyabet lokusu değişik toplumlarda değişik noktalarda bulunmuştur.

İnsülin direnci ekzojen ve endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır. İnsülin direnci tip 2 diyabetli hastalarda ve obezlerde sıklıkla görülmekle birlikte, obez olmayan, normal OGTT olan sağlıklı kişilerde ve primer hipertansiyonu olan bireylerin %25'inde saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda insülin direnci olan bireylerde daha sonra glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diyabet geliştiği görülmüştür. Bu nedenle insülin direnci olan kişilerin diyabet olmadan önce saptanarak tedavi edilmesiyle diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonları geciktirilebilir (42,43). Bu çalışmada insülin direnci HOMA-IR metodu ile hesaplandı. Sağlıklı insanlarda 2.1-2.7 arası olarak hesaplanan HOMA-IR düzeyleri çalışmaya alınan hastalarda ortalama  $1.28 \pm 0.6$  bulundu. Prediyabet saptanan çalışma hastalarının büyük çoğunluğunun HOMA-IR düzeyleri normal veya normalin altında olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar bize tip 2 diyabet patofizyolojisinde yer alan insülin direncinin orak hücre anemisi olan hastalarda meydana gelen karbonhidrat metabolizması bozukluğunda rolü olmadığını düşündürdü.

Tip 2 diyabet tanısı hipergliseminin klasik semptomları (çok su içme, poliüri, kilo kaybı, görme bozukluğu) varlığında ve en az sekiz saat süren açlık sonrası bakılan kan şekerinin 126 mg/dL veya üzerinde ise veya herhangi bir zamanda bakılan kan şekerinin veya OGTT 2. saat kan şekerinin 200 mg/dL veya üzerinde olması durumunda konulur. ADA'nın yayınladığı tanı kriterleri arasında HbA1c de bulunmaktadır. HbA1c'nin standardize edilmiş bir laboratuvarında %6.5 veya üzerinde olması tanı koydurucudur (6). Fakat ülkemizde henüz standardizasyon sağlanamadığından HbA1c tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama HbA1c düzeyleri  $4.8 \pm 0.9$  bulundu. Kurt YG ve ark.'nın 2010 yılında Ankara'da 60 hasta ile yaptıkları bir çalışmada varyant hemoglobinlere bağlı olarak HbA1c düzeylerinin yanlış yüksek ölçüldüğü gösterilmiştir (142). Orak hücre anemili hastalarda HbA1c'nin bu nedenle yanlış yüksek ölçüldüğü düşünülerek ve ülkemizde henüz HbA1c ölçümleri standardize edilmediğinden dolayı bu çalışmada HbA1c tanı kriteri olarak kullanılmadı.

Diyabeti önleme ve erken tanısını hedefleyen çalışmalar sırasında bazı bireylerin yapılan açlık kan şekeri ölçümlerinin ve glukoz tolerans testi sonuçlarının diyabet tanı kriterlerine uymadığı fakat normal populasyonla da aynı olmadığı gözlemlendi. BGT ve BAG olarak değerlendirilen durumlar prediyabet olarak kabul

edilmiştir ve prediyabet tespit edilen bireylerin Tip 2 diyabet ve yüksek kardiyovasküler risk taşıdıkları yapılan çalışmalar neticesinde ortaya konmuştur. Bu bireylerin bu riskler açısından takip ve tedavilerinin yapılması gerekmektedir. Çalışmaya alınan orak hücre anemili hastalar karbonhidrat metabolizması açısından AKŞ ve OGTT sonuçlarına göre değerlendirildi. Bu hastaların hiçbirinde diyabet saptanmadı fakat hastalarda BAG, BGT ve BAG+BGT birlikteliği gibi prediyabetik durumlar tespit edildi. Bu sonuç diyabet öncülü olan bu durumların hastaların uzun süreli takibinde diyabete ilerleyebileceği öngörüsünü oluşturdu.

Prediyabet tanısı semptomlarla değil de sadece biyokimyasal parametreler ile konulduğundan bu döneme “kimyasal diyabet dönemi” de denmektedir. BAG için kullanılan iki tanımlama mevcuttur. WHO BAG için glukoz düzeylerinin 110-125 mg/dL, ADA ve TEMD 2011 ise BAG için glukoz düzeylerini 100-125 mg/dL olarak kabul etmektedir (67,68). BGT kriterleri, 75 gr’lık iki ayrı oral glukoz tolerans testinde ikinci saat glukoz değerlerinin 140 mg/dl veya daha yüksek olması ve 200 mg/dl’den düşük olmasıdır (69). Bu araştırmada hastalar TEMD ve ADA önerileri esas alınarak değerlendirildi.

Prediyabet ve DM’de esas problem karbonhidrat metabolizmasında olsa da protein ve yağ metabolizması da bozulmuştur (35). Bu çalışmada hastaların lipid profilleri de değerlendirildi. Tüm hastaların ortalama total kolesterol düzeyi 121.5±34.0 mg/dL, trigliserit düzeyi 121.7±67.0 mg/dL, HDL kolesterol düzeyi 27.6±10.0 ve LDL kolesterol düzeyi 67.3±25.0 mg/dL bulundu. Erkek ve kadın hastalarda lipid profilleri karşılaştırıldı ve total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Ülkemizde Onat A ve ark. tarafından yapılan TEKHARF isimli çalışmanın 2001-2002 taramasında koroner kalp hastalığı risk faktörlerinden olan lipid düzeyleri incelenmiştir (143). Bu çalışmanın sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçları kıyaslandığında hem erkek hem de kadın hastalarda LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit ve total kolesterol ortalama düzeyleri bizim çalışmamızda TEKHARF çalışmasına kıyasla daha düşük bulundu. Lipid düzeylerinin çalışma hastalarımızda düşük bulunması damar endotelinde dolaşımı bozabilecek bozuklukların prediyabetik olaya katkısının olmadığını düşündürdü.

Sonuç olarak, çalışmaya aldığımız 52 orak hücre anemili hastanın ortalama VKİ değerleri, HOMA-IR düzeyleri ve açlık insülin düzeyleri tip 2 DM'ye neden olabilecek risk faktörleri arasında değildi. Prediyabet durumlarının yakalandığı hastaların da bireysel olarak tip 2 DM patofizyolojisindeki mekanizmaları destekleyecek bulguları yoktu. VKİ, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR açısından diyabet düşündürecek bulgularının olmamasına rağmen çalışmaya alınan orak hücre anemili hastalarda %21.1 oranında prediyabetik durumla karşılaşılması bizim bu sonuca neden olabilecek başka patofizyolojik mekanizmaların varlığına olan inancımızı desteklemiştir. Orak hücre anemili hastalarda bu sonucu ortaya çıkaran fizyopatolojinin vazooklüzyon neticesinde mikro ve makro dolaşımın bozulması olduğuna dair olan düşüncemizi doğrulamak için daha fazla sayıda katılımcının olduğu, daha kapsamlı araştırmaların yapıldığı büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6.SONUÇLAR

Bu çalışmada orak hücre anemili hastalarda karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmeyi amaçladık.

Sonuç olarak;

1. Çalışmaya alınan hastaların 22'si kadın (%42.3), 30'u erkekti (%57.7).
2. Hastaların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde ALT, kreatinin, AKŞ, OGTT 2. saat kan şekeri, HbA1c, total protein ve albumin sonuçlarında erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı.
3. Erkek ve kadın hastalar arasında VKİ, bel çevresi ve yaşları açısından anlamlı fark saptanmadı.
4. Kadın hastalar ve erkek hastalar arasında AKŞ, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR düzeyleri açısından anlamlı fark görülmedi.
5. TEMD önerilerine göre değerlendirilen AKŞ ve OGTT sonuçlarına göre kadın hastaların %13.6'sında (22 hastanın 3'ünde) BAG, %4.5'inde (22 hastanın 1'inde) BGT ve %81.8'inde (22 hastanın 18'inde) NGT bulundu.
6. TEMD önerilerine göre değerlendirilen AKŞ ve OGTT sonuçlarına göre erkek hastaların %10'unda (30 hastanın 3'ünde), %13.3'ünde (30 hastanın

4'ünde) BGT, %3.3'ünde BAG+BGT (30 hastanın 1'inde) birlikteliği ve %76.6'sında (30 hastanın 23'ünde) NGT saptandı.

7. Kadın hastalarda BAG+BGT birlikteliği saptanmadı.
8. Hastaların %78.8'i (52 hastanın 42'si) NGT, %11.5'i BAG (52 hastanın 6'sı), %9.6'sı (52 hastanın 5'i) BGT ve %1.9'u (52 hastanın 1'i) BGT+BAG birlikteliği saptanırken, AKŞ ve OGTT 2. saat sonuçlarına göre hiçbir hastada DM gözlenmedi.
9. Çalışmaya alınan hastaların 3 tanesinde VKİ değerleri 25-30 arasında idi. Fazla kilolu olarak değerlendirilen bu hastaların AKŞ ve OGTT sonuçları NGT ile uyumlu idi.
10. Hastaların %21.1'inde prediyabet tespit edildi.
11. Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak, orak hücre anemili hastalarda karbonhidrat metabolizması bozukluklarının bilinen patofizyolojik olaylar dışında başka mekanizmalar sonucu ortaya çıkabileceği düşünülmüştür. Normal VKİ ve normalin altında HOMA-IR düzeylerine sahip olmalarına rağmen çalışmaya dahil edilen 52 orak hücre anemili hastanın %21.1'inde prediyabet saptanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye 2003; 93-99.
- 2- Gürgey A. Orak Hücre Anemisi. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi 1996; 1243-1247.
- 3- Embury SH. Sickle cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett JC, eds. Cecil Textbook of Medicine, 21st Edition. Philadelphia: WB Saunders Company 2000; 893-905.
- 4- İmamoğlu Ş.(Çeviri editörü). Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. İstanbul: Deomed; 2009.
- 5- Insulin, glucagon and diabetes mellitus. In: Guyton AC, ed. Textbook of Medical Physiology. 7th ed. Japan: Igaku-Shoin/Saunders 1986; 923-936.
- 6- American Diabetes Assosication. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2012; 35: 64-71.
- 7- Bennett P, Knowler W, editors. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. In: Kahn R, Weir G, King G, Jacobson A, Moses A, Smith R. Joslin's Diabetes Mellitus. 14. edition. Boston: Lippincott Williams and Wilkins 2005; 329-339.
- 8- Williams G, Pickup CJ (Çeviri: T.Toktaş, ME. Altınöz) Diyabet El Kitabı. İstanbul: Sigma Publishing 2004; 5-24.

- 9-** Yenigün M. Diyabetes Mellitus Tarihçesi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2001.
- 10-** Barnett D, Krall L, editors. The History of Diabetes. In: Kahn R, Weir G, King G, Jacobson A, Moses A, Smith R. Joslin's Diabetes Mellitus. 14. edition. Boston: Lippincott Williams and Wilkins 2005; 1-17.
- 11-** International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd ed. Brussels: International Diabetes Federation Publ 2003.
- 12-** Donovan DS. Epidemiology of Diabetes and its burden in the World and in the United States. In: Poretzky L, ed. Principles of Diabetes Mellitus. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers 2002; 107-121.
- 13-** Sekikawa A, LaPorte RE. Epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, eds. International Textbook of Diabetes Mellitus. 2th ed. Vol.1. New York: John Wiley and Sons Ltd. 1997; 89-96.
- 14-** Balkau B, Eschwège E. The diagnosis and classification of diabetes and impaired glucose regulation. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes. 3rd. Massachusetts, Oxford, Victoria, Berlin, Turin: Blackwell Sci. 2003; Vol.1: Ch.2.1-2.13.
- 15-** Satman I. Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001.
- 16-** Maahs D, West N, Lawrence J, Davis E. Epidemiology of Tip 1 Diabetes. Endocrinol Metab. Clin. N Am 2010; 39: 481-497.
- 17-** Lakso M. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, eds. Textbook of Type 2 Diabetes. New York: Martin Dunitz Taylor And Francis Group: 2003; 1-12.
- 18-** Zimmet P, Williams J, de Courten M. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: Wass JAM, Shalet SM, Gale E, Amiel S, eds. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York: Oxford University Press: 2002; 1635-1646.



- 19-** Hales N, O’Rahilly S. The aetiology of type 2 diabetes. In: Wass JAM, Shalet SM, Gale E, Amiel S, eds. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford: Oxford University Press: 2002; 1682-1688.
- 20-** Müller-Wieland D, Kotzka J, Goldstein BJ. *Pathogenesis of Type 2 Diabetes*. New York, Martin Dunitz Taylor and Francis Group: 2003; 13-28.
- 21-** Warram J, Krolewski A, editors. *Epidemiology of Diabetes Mellitus*. In: Kahn R, Weir G, King G, Jacobson A, Moses A, Smith R. *Joslin’s Diabetes Mellitus*. 14. edition. Boston: Lippincott Williams and Wilkins: 2005; 346-354.
- 22-** Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, et al and The TURDEP Group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.
- 23-** Field LL. Genetic linkage and association studies of type 1 diabetes: challenges and rewards. *Diabetologia* 2002; 45: 21-35.
- 24-** Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E. Evidence for importance of gender and birth cohort of risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia* 1995; 38: 975-982.
- 25-** Redondo MJ, Yu L, Hawa M, et al. Heterogeneity of type 1 diabetes analysis of monozygotic twins in Great Britain and the United states. *Diabetologia* 2001; 44: 354-362.
- 26-** Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, Pyke DA. Diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1981; 20: 87-93.
- 27-** Olmos P, A’Hern R, Heaton DA, et al. The significance of concordance rate for type 1 (insulin dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1988; 31: 747-750.
- 28-** Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ* 2004; 328: 750-754.
- 29-** Rossini AA. Autoimmune diabetes and the circle of tolerance. *Diabetes* 2004; 53: 267-275.

- 30-** Schranz DB, Lernmark A. Immunology in diabetes: an update. *Diabetes Metab rev.* 1998; 14: 3-29.
- 31-** Yoon JW, Kim CJ, Pak CY, McArthur RG. Effects of environmental factors on the development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Invest Med* 1987; 10: 457-469.
- 32-** Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Kasper DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. Section 1; Part 14; Ch 323. New York: McGraw-Hill. 2004; 2156-2158.
- 33-** Yılmaz MT, Gürol AO. Tip 1 diyabette otoimmün beta hücre destrüksiyonu. *Aktüel Tıp Diyabet Forumu* 2002; 7: 15-21.
- 34-** Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Sec. III. Ch. 23. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005; 399-424.
- 35-** Yenigün M. *Diyabetes Mellitusun fizyopatolojisi*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001; 85-129.
- 36-** Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Goldstein BJ, Wieland-Müller D (Eds.). (Çeviri: Akman AC). *Tip 2 Diyabet*. İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 2004: 1-2.
- 37-** Maggio CA, Sunyer FXP. Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 805–822.
- 38-** Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2461-2474.
- 39-** Burant CF (Çeviri: M Özata). *Tip 2 Diyabetin tıbbi tedavisi*. İstanbul: Sigma Publishing 2004: 1-6.
- 40-** Gloyn AL, McCarthy MI. The genetics of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 293-308.

- 41-** Yki-Jaervinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of diabetes. Oxford: Blackwell Science 2003: Ch. 22.22.1-22.19.
- 42-** Kanıgür G. Tip 2 Diabet'te insülin direncinin genetiği. Türk Diabet Cemiyeti ve Türk Diyabet Vakfı (Editör). Türk Diabet Yıllığı 2002-2003, İstanbul 2003: 27-34.
- 43-** Hatemi H. İnsülin direnci. Endokrinolojide Yönelişler Dergisi 2004 Haziran eki.
- 44-** Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, et al. GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. Diabetes Care 1995; 18: 1557.
- 45-** Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes 1993; 42: 359.
- 46-** Falorni A, Gambelunghe G, Forini F, et al. Autoantibody recognition of COOH-terminal epitopes of GAD65 marks the risk for insulin requirement in adult-onset diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 309.
- 47-** Borg H, Gottsäter A, Landin-Olsson M, et al. High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta-cell failure in patients with onset of diabetes in adult age. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3032.
- 48-** Furlanos S, Perry C, Stein MS, et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. Diabetes Care 2006; 29: 970.
- 49-** Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. Diabetes 1975; 24: 44.
- 50-** Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M. Maturity onset diabetes of the young-review. Pediatr Endocrinol Rev 2006; 3 Suppl 3: 514.
- 51-** McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. Diabet Med 2011; 28: 1028-1033.

- 52-** Olefsky JM, Kruszynska Y. Type 2 diabetes mellitus: Etiology, pathogenesis and natural history. In: DeGroot LJ, Jameson JL eds. *Endocrinology*. 14th edition, W.B. Saunders Company 2001; 776-798.
- 53-** Power AC. Diabetes mellitus. In: Kasper DL Braunwald E, Fauci AS, Wilson JD, Martin JB, Hauser SL, Longo DL eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition. McGraw-Hill 2005; 2152-2180.
- 54-** Müller-Wielan D, Kotzka J, Goldstein BJ. The pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D eds. *Textbook of Type 2 Diabetes*. 1st edition. Martin Dunitz 2003; 15-25.
- 55-** The American Diabetes Association. Definition and description of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 5-10.
- 56-** Masharani U, Karam HJ. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG eds. 6 th edition. *Lange Medical Books/McGraw-Hill* 2001; 623-665.
- 57-** Wieland DM, Kotzka J, Goldstein BJ. Tip 2 diyabetin patogenezi. (Çeviri: Akman AC). *Tip 2 Diyabet. İstanbul, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti.* 2004: 14-28.
- 58-** Buse JB, Polonsky KS, Burant JF. Tip 2 Diabetes Mellitus. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (Eds.). *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. 2003; 1427-1484.
- 59-** Lebovitz HE, Melander A. Sulfanylureas: basic aspect and clinical uses. In: Alberti KG, De Fronzo RA, Zimmet P, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 1st ed. New York: John Wiley 1997; 802-817.
- 60-** McCulloch D. Drugs that increase insulin secretion: sulfonylureas and meglitinides. In: Rose B, ed. *UptoDate*. Vol. 12.2. Wellesley, MA 02181: BDR, Inc.; 2004.
- 61-** Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 755-772.
- 62-** Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579.

- 63-** McCulloch DK: Drugs that improve insulin action: biguanides and thiazolidinediones. In: Rose B, ed. UpToDate. Vol. 12.2. Wellesley, MA 02181: BDR, Inc.; 2004.
- 64-** Bell DS. Type 2 diabetes Mellitus: what is the optimal treatment regimen? *Am J Med* 2004; 116(Suppl 5A): 23-29.
- 65-** Inzucchi SE, Sherwin RS. The prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 199–219.
- 66-** Panzer C, Brieke A, Ruderman N. Prevention of type 2 diabetes and its macrovascular complications: whom, when, and how should we treat? *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2003; 10: 229–236.
- 67-** World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva (Switzerland): World Health Organisation; 2006. Available at: [http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes\\_new.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf). Accessed October 9, 2010.
- 68-** Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al, The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167.
- 69-** Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19: 708-723.
- 70-** Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979; 28: 1039–1057.
- 71-** World Health Organization. Expert Committee on Diabetes Mellitus. Geneva (Switzerland): World Health Organisation; 1980. (Tech. Rep. Ser., no. 646). Available at: [http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes\\_new.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf). Accessed October 9, 2010.
- 72-** National Diabetes Data Group, Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.

- 73-** World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva (Switzerland), World Health Organisation, 1999.
- 74-** Diabetes atlas. 4th edition. Brussels (Belgium): International Diabetes Federation. 2009. Available at: <http://www.diabetesatlas.org/>. Accessed October 9, 2010.
- 75-** Yang W, Lu J, Weng J, et al, for the China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362: 1090–1101.
- 76-** DECODE Study Group. Age and sex specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 61–69.
- 77-** Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, et al. DECODA Study Group. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian Cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 1770–1780.
- 78-** Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004; 47: 1396–1402.
- 79-** Ferrannini E, Gastaldelli A, Lozzo P eds. Pathophysiology of Prediabetes. *Med Clin N Am* 2011; 95: 327-339.
- 80-** Ferrarini E, Groop LC. Hepatic glucose production in insulin-resistant states. *Diabetes metab Rev* 1989; 5: 711-726.
- 81-** Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, et al. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes* 2000; 49: 1367-1373.
- 82-** De fronzo RA, Ferrarini E, Hendler R, et al. Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. *Diabetes* 1983; 32: 35-45.

- 83-** Ferrannini E, Balkau B, Coppack SW, RISC Investigators, et al. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2885–2892.
- 84-** Bolli G, De Feo P, Perriello G, et al. Role of hepatic autoregulation in defense against hypoglycemia in humans. *J Clin Invest* 1985; 75: 1623–1631.
- 85-** DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1982; 23: 313–319.
- 86-** Woerle HJ, Szoke E, Meyer C, et al. Mechanisms for abnormal postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: 67–77.
- 87-** Ferrannini E, Bjorkman O, Reichard GA Jr, et al. The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. A quantitative study. *Diabetes* 1985; 34: 580–588.
- 88-** Ferrannini E, Simonson DC, Katz LD, et al. The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 1988; 37: 79–85.
- 89-** Reaven GM, Chen YD, Golay A, et al. Documentation of hyperglucagonemia throughout the day in nonobese and obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 106–110.
- 90-** Muscelli E, Mari A, Casolaro A, et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1340.
- 91-** Ferrannini E, Muscelli E, Natali A, et al. Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease Risk (RISC) Project Investigators. Association of fasting glucagon and proinsulin concentrations with insulin resistance. *Diabetologia* 2007; 50: 2342–2347.
- 92-** Gromada J, Franklin I, Wollheim CB. A-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. *Endocr Rev* 2007; 28: 84–116.

- 93-** Ferrannini E, Balkau B, Coppock SW, et al, RISC Investigators. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2885–2892.
- 94-** Ferrannini E, Mari A. Beta cell function and its relation to insulin action in humans: a critical appraisal. *Diabetologia* 2004; 47: 943–956.
- 95-** Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 493–500.
- 96-** Walker M, Mari A, Jayapaul MK, et al. Impaired beta cell glucose sensitivity and whole-body insulin sensitivity as predictors of hyperglycaemia in non-diabetic subjects. *Diabetologia* 2005; 48: 2470–2476.
- 97-** DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773–795.
- 98-** Ratner R.E., Sathasivam A. *Med Clin N Am* 2011; 95: 385–395.
- 99-** Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
- 100-** Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Prevention Study: a 20 year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1783–1789.
- 101-** Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46: 701–710.
- 102-** Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al, Vijay V for the Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme show that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289–297.



- 103-** Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
- 104-** Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494.
- 105-** Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–161.
- 106-** Pories WJ, MacDonald KG Jr, Flickinger EG, et al. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg* 1992; 215: 633–642.
- 107-** Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al, Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683–2693.
- 108-** Stapczynski JS, Martin GA. Hematologic Emergencies. In: Stone CK, Humphries RL Eds. *Current Emergency&Treatment*. 5th Ed, USA: McGraw Hill Companies Inc 2004: 788-823.
- 109-** Beutler E. Disorders of Hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th Ed, vol USA: McGraw Hill Companies Inc 1998: 645-653.
- 110-** Mary EE. Hereditary Hemolytic Anemias. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS Eds. *Emergency Medicine, A Comprehensive Stuy Guide*. 5th Ed, North Carolina: McGraw Hill Companies Inc 2000: 1382-1387.
- 111-** Poyart C, Wajcman H. Hemolytic anemias due to hemoglobinopathies. *Mol Aspects Med* 1996; 17(2): 129-142.
- 112-** World Health Organisation. WHO Guidelines for control hemoglobin disorders. Control of hereditary diseases. WHO. Geneva: 1996; 94.1.

- 113-** Aksoy M, Lekin EW, Maurant AE, Lehman H. Blood groups hemoglobins and thalasemia in Southern Turkey and Eti Turks. Brit. Med. J 1958; 2: 937.
- 114-** Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve hemoglobinopatiler. Ulusal Hemoglobinopati Konseyi-Sağlık Bakanlığı, 2. baskı. Antalya-Türkiye 2003: 11-19.
- 115-** Eraslan S. Beta Talaseminin Moleküler Tanısı. Düzen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara-Türkiye 2005.
- 116-** Ballas SK. Sickle Cell Anaemia, Progress in Pathogenesis and Treatment. Drugs 2002; 62(8): 1143-1172.
- 117-** White JG. Ultrastructural features of erythrocyte and hemoglobin sickling. Arch Intern Med 1974; 133(4): 545.
- 118-** Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. N Eng J Med 1997; 337: 762-769.
- 119-** Güvenç B. Potasyum klorür kotransportu ve volüm düzenleyici mekanizmalar I: Normal Eritrosit. Ç.Ü.T.F. Arşiv Dergisi. 1998; Cilt 7,Sayı 1: 36-46.
- 120-** Bize İ, Guvenc B, Robb A, Buchbinder G, Brugnara C. Serine/threonine protein phosphatases and regulation of K-Cl cotransport in human erythrocytes. Am J Physiol 1999; 277(5 Pt 1): 926-936.
- 121-** Bize İ, Guvenc B, Buchbinder G, Brugnara C. Stimulation of human erythrocyte K-Cl cotransport and protein phosphatase type 2A by n-ethylmaleimide: role of intracellular Mg<sup>++</sup>. J Membr Biol 2000; 15,177(2): 159-168.
- 122-** Joiner Ch. Deoxygenation induced cation fluxex in sickle cells II. Inhibition by stilbene disulfonates.Blood 1990; 76: 212-220.
- 123-** Sugihara T, Rawics W, Evans EA, Hebbel RP. Lipid hydroperoxydases permit deformation dependent leak of monovalent cations from erythrocytes. Blood 1991; 77: 2757-2763.

- 124-** Hebbel RP, Boogaerts MAB, Eaton JW, et al. Erythrocyte adherence to endothelium in sickle cell anemia: a possible determinant of disease severity. *N Engl J Med* 1980; 302: 992-995.
- 125-** Joneckis CC, Ackley RL, Orringer EP, Wayner EA, Parise LV. Integrin  $\alpha 4\beta 1$  and glycoprotein IV(CD36) are expressed on circulating reticulocytes in sickle cell anemia. *Blood* 1993; 82: 3548-3555.
- 126-** Swerlick RA, Eckman JR, Kumar A, Jeitler M, Wick TM.  $\alpha 4\beta 1$ -integrin expression on sickle reticulocytes: vascular cell adhesion molecule-1-dependent binding to endothelium. *Blood* 1993; 82: 1891-1899.
- 127-** Gee BE, Platt OS. Sickle reticulocytes adhere to VCAM-1. *Blood* 1995; 85: 268-274.
- 128-** Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991; 325: 11-16.
- 129-** Harmening DM, III. The Hemoglobinopathies, *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*, Ed. Harmening DM, 3. Ed. F.A. Davis Company 1997; 173-192.
- 130-** Milner PF, Kraus AP, Sebes JL, et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 1991; 325: 1476-1481.
- 131-** Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ* 2003; 327: 1151-1155.
- 132-** Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, et al. Acute Chest syndrome in sickle cell disease. Clinical presentation and course. Cooperative study of sickle cell disease. *Blood* 1997; 89: 1787-1792.
- 133-** Koshy M, Entsuaah R, Koranda A, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood* 1989; 75: 1403-1408.
- 134-** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski A, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1995; 28: 412-419.

- 135-** Bleyer AJ, Reddy SV, Sujata L, Russell GB, Akinnifesi D. Clin J Am Soc Nephrol 2010 June; 5(6): 1015–1020.
- 136-** Milner PF, Kraus PF, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA. Sickle Cell Disease as a Cause of Osteonecrosis of the Femoral Head. N Engl J Med 1991; 325: 1476-1481.
- 137-** Penman AD., Talbot JF., Chuang EL., Thomas P. New classification of peripheral retinal vascular changes in sickle cell disease. Br J Ophthalmol 1994. September; 78(9): 681–689.
- 138-** Santoli F, Zerah F, Vasile N, Bachir D, Galacteros F, Atlan G. Pulmonary function in sickle cell disease with or without acute chest syndrome. Eur Respir J 1998; 12: 1124–1129.
- 139-** Helvacı MR, Kaya H. Effects of sickle cell diseases on height and weight. Pak J Med Sci 2011; 27: 361-364.
- 140-** Babadoko AA., Ibinaye PO., Hassan A., Yusuf P., Ijei IP. Autosplenectomy of sickle cell disease in zaria, Nigeria: an ultrasonographic assessment. Oman Med J 2012 March; 27(2): 121–123.
- 141-** Satman İ. ve TURDEP-II Çalışma Grubu. TURDEP-II Sonuçları. [www.turkendokrin.org](http://www.turkendokrin.org). 2011.
- 142-** Kurt YG, Çaycı T, Akgül Ö, Aydın İ, Aydın FN. Hemoglobin A1c ölçümünde hemoglobin varyantlarının interferansı. Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem 2010; 35 (3): 262–267.
- 143-** Onat A. Türk halkında lipid, lipoprotein ve apolipoproteinler. In: Onat A, editör. TEKHARF 2009. Türk halkının kusurlu kalp sağlığı: sırrına ışık, tıbbı önemli katkı. İstanbul: Cortex İletişim Hizmetleri 2009: 39-58.

## 8.EKLER

### -FORM 1-

#### Orak Hücre Anemili Hastalarda Karbonhidrat Metabolizması Değerlendirilmesi-Hasta Formu

Adı – Soyadı : Dosya No :  
Yaş : Mesleği :  
Cinsiyeti : K / E  
Adresi : Ev-Tel:  
Cep Tel:  
Boy :  
Kilo :  
VKİ :  
Bel çevresi :  
T.A:  
TANITA :  
Adet düzeni :  
Gonadal Durum :

#### **LABORATUAR**

Cre: HDL:  
ALT: LDL:  
Açlık insülin: T.Kol:  
AKŞ: Trig:  
HOMA-IR: T.Prot/Alb.:  
HbA1C: Ca/P:

## 9.ÖZGEÇMİŞ

18.08.1982 Elbistan doğumluyum. İlkokulu 1988-1993 yılları arasında Afşin-Elbistan Linyitleri İlkokulu'nda okudum. Ortaokul ve lise eğitimimi 1993-2000 yılları arasında Elbistan Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2006 yılında mezun oldum. 03.Kasım.2006'da Elbistan Büyükyapalak Kasabası Sağlık Ocağı'na pratisyen hekim olarak atandım ve 08.Kasım.2006'da göreve başladım. 15 Ekim 2008'de Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.'da araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başlamış olup halen burada görevime devam etmekteyim.

**Dr. Hatice RIZAOĞLU BALCI**