

**T.C.  
AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK HASTALARDA PROTEİNURİNİN  
MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Arif ALKAN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**KIRŞEHİR  
2022**

**T.C.  
AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK HASTALARDA PROTEİNURİNİN  
MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Arif ALKAN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi KAĞAN TUR**

**KIRŞEHİR  
2022**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tıbbi bilgi ve tecrübelerini aktaran ve hayatım boyunca örnek alacağım saygıdeğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi KAĞAN TUR, Dr. Öğr. Üyesi HASAN ESAT YÜCEL ve Dr. Öğr. Üyesi Avşar ZERMAN'a teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bana her konuda destek olan, tez çalışmam süresince desteğini ve tecrübelerini benden esirgemeyen, sorumlu tez danışmanım olmasından mutluluk duyduğum değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi KAĞAN TUR'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma ve uyum içinde çalıştığımız kliniğimiz hemşireleri, sekreterleri ve personellerine teşekkür ederim.

Bu günlere ulaşmamda çok büyük fedakârlıkları olan başta eşim olmak üzere rahmetli babam annem, kardeşim ve tüm yakınlarıma teşekkür ederim.

**Dr. Arif ALKAN**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI .....	3
2.1.1. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi:.....	3
2.1.2. Etyoloji ve Patogenez.....	3
2.1.3. Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması (1) .....	5
2.2. DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ (1).....	8
2.2.1. Prediyabetik Tanı Kriterleri (1).....	9
2.2.2. Asemptomatik Kişilerde Diabetes Mellitus Tarama Kriterleri (1).....	9
2.3. DİYABETİN KLİNİK BULGU VE BELİRTİLERİ .....	10
2.4. DİYABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI.....	10
2.4.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları.....	10
2.4.1.1. Diyabetik ketoasidoz.....	10
2.4.1.2. Hiperglisemik Dehidratasyon Sendromu (Hiperosmolar Hiperglisemik Durum) .....	12
2.4.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....	13
2.4.2.1. Diyabetik Nöropati.....	13
2.4.2.2. Diyabetik Retinopati.....	14
2.4.2.3. Diyabetik Nefropati ve Proteinuri.....	15

2.4.2.4. Diyabetik Nefropati ve Proteinüriye Bağlı Hasar	
Mekanizmaları .....	15
<b>2.5. PROTEİNÜRİ MEKANİZMASI .....</b>	<b>18</b>
<b>2.5.1. Proteinuri Etyolojisi (15).....</b>	<b>19</b>
<b>2.5.1.1. Geçici (Fonksiyonel) Proteinüri .....</b>	<b>20</b>
<b>2.5.1.2. Persistan (Sabit) Proteinüri .....</b>	<b>20</b>
<b>2.5.1.3. Ortostatik Proteinüri.....</b>	<b>20</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1. OLGULAR ve YÖNTEM .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1.1. Olgu Grubunun Seçimi .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1.2 Hariç Tutma Kriterleri.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1.3 Dahil Etme Kriterleri.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....</b>	<b>22</b>
<b>3.3 ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>22</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>23</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>34</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>37</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>38</b>
<b>8. EKLER .....</b>	<b>42</b>
<b>EK 1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAY FORMU .....</b>	<b>42</b>

## KISALTMALAR

<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>IDF</b>	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>MODY</b>	: Maturity-Onset Diabetes of Young- Monogenik Diyabet
<b>APG</b>	: Açlık Plazma Glukozu
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>BAG</b>	: Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>BGT</b>	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>PG</b>	: Plazma Glukozu
<b>BKİ</b>	: Beden Kütle İndeksi
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein
<b>PCOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>SGLT2</b>	: Sodium-glucose cotransporter protein-2
<b>DKA</b>	: Diyabetik Ketoasidoz
<b>TURDEP</b>	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar prevalans
<b>SDBH</b>	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
<b>DN</b>	: Diyabetik Nefropati
<b>NFκ-B</b>	: Nükleer Faktör Kappa-B
<b>MCP-1</b>	: Monosit Kemoatraktan Protein 1
<b>RANTES</b>	: Regulated on Activation Normal T Expressed and Secreted
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>ml</b>	: mililitre
<b>VUR</b>	: Veziko Üretral Reflü
<b>UPr/Cr</b>	: Üriner Protein Kreatinin Oranı

<b>Öbs</b>	: Ölüm Bildirim Sistemi
<b>Std.sapma</b>	: Standart Sapma
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>CRP</b>	: C Reaktif Protein
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Oranı
<b>ALB</b>	: Albumin
<b>RDW</b>	: Red Cell Distribution Width
<b>WBC</b>	: White Blood Cell
<b>KR</b>	: Kreatinin
<b>HB</b>	: Hemoglobin
<b>NEU</b>	: Nötrofil
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>MG</b>	: Magnezyum
<b>P</b>	: Fosfor
<b>CA</b>	: Kalsiyum
<b>K</b>	: Potasyum
<b>TSH</b>	: Troid Stimulan Hormonu
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoprotein
<b>LYM</b>	: Lenfosit

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b>	Proteinuri Etyolojik Sınıflaması (15).....	19
<b>Tablo 4.1.</b>	Hastaların Cinsiyetlerine Göre Mortalite Karşılaştırılması.....	23
<b>Tablo 4.2.</b>	Hastaların Yaşları Dağılımı.....	24
<b>Tablo 4.3.</b>	Diyabetik Tüm Hastaların Laboratuvar Bulgularının Analizi.....	25
<b>Tablo 4.4.</b>	Hastaların 24 Saatlik İdrarda Bakılan Spot İdrar Proteinurisi ve 24 Saatlik İdrar Proteinurisi Değerlerinin Analizi .....	26
<b>Tablo 4.5.</b>	Spot İdrar Protein ve Spot İdrar Kreatinin Oranının Analizi .....	27
<b>Tablo 4.6.</b>	Hastaların Proteinuri İle İlgili Değerlerinin Mortalite İle Karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 4.7.</b>	Yaş ve Diğer Biyokimyasal Değerlerin Mortalite İle Karşılaştırılması.....	27
<b>Tablo 4.8.</b>	Nötrofil_Lenfosit oranı, Platelet_Lenfosit oranı, MPV_Platelet oranı ve RDW_Hemoglobin oranlarının mortalite ile karşılaştırılması .....	28
<b>Tablo 4.9.</b>	Binary lojistik regresyon analizine göre yaş, albümin, kreatin ve ferritin analizi .....	28
<b>Tablo 4.10.</b>	Mikroprotein 1000 mg'a göre istatistiksel olarak farklılık saptanan sonuçlar: .....	29
<b>Tablo 4.11.</b>	Mikroprotein 2000 mg üzerinde olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar.....	30
<b>Tablo 4.12.</b>	Mikroprotein değeri 3000 mg üzerinde olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı çıkan değerleri.....	31
<b>Tablo 4.13.</b>	HbA1c'ye göre cinsiyetlerin analizi.....	32
<b>Tablo 4.14.</b>	HbA1c değeri ile diğer parametrelerin analizi. ....	33



## ÖZET

**Amaç:** Diyabetin hem dünya hem de ülkemizde yaşam tarzı değişikliğinden dolayı hızla artış gösteren ve hastanelerde yatış sürelerini artıran birçok komplikasyona yol açan bir hastalık olduğu bilinmektedir. Diyabetin her komplikasyonun ciddi tedavi gerektirmesi ve sonucunda hastaların yaşam kalitesini kötüleştirilmesi ve birçok komplikasyonun geri dönüşü olmadığı gözlemlenmektedir. Bu komplikasyonların en önemlilerinden bir tanesi de diyabetik nefropatidir. Diyabetik nefropatiye bağlı proteinurinin erken tedavi edilmesi hayati organ fonksiyonlarında bozulmayı yavaşlattığı için oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Diyabet nedeniyle takip edilen hastalarda mevcut proteinurisi olan ya da sonradan proteinuri saptanan hastaların proteinuri nedeninin araştırılması ve erken tedavi edilmesinin öneminin anlaşılması gerekmektedir. Proteinurinin mortalite üzerine etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir fakat bizim çalışmamızda sadece diyabetik hastalar yönelik proteinurinin mortaliteye katkısının gösterilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma 2015-2021 yılları arasında nefroloji polikliniğine başvuran 80 kişi den oluşmaktadır. Hastaların hastane sistemine kayıtlı olan dosyasından laboratuvar değerlerine, klinik tanılarına ve kullandığı ilaç bilgileri gibi veriler kullanıldı.. Hastaların dosyasından laboratuvar kan değerlerine (Üre, Kreatin, Gfr, Ürik Asit, Sodyum, Potasyum, Magnesium, Kalsiyum, Fosfor, Albumin, Total Protein, Parathormon, Ferritin, TSH, LDL, Hba1c) spot idrar (Spot Protein, Spot Mikroalbumin) ve 24 saatlik idrar değerlerine (İdrar Klirensi, Mikroprotein, Mikroalbumin) bakıldı. Bu çalışmada hastaların hastane sistemine kayıtlı dosya bilgilerinden ve öbs kayıtlarından alınan bilgiler doğrultusunda son 6 yıl içerisinde gerçekleşmiş olan ölümlerin ölüm tarihleri ve ölüm nedenleri ile ilgili bilgiler kullanıldı. Analizlerin tümü SPSS 21.0 paket programı ile yapıldı ve  $p<0.05$  istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

**Bulgular:** çalışmamız toplam 80 kişiden oluşmaktadır 6 yıl içerisinde 20 hastamızı öldüğünün 60 hastamız sağ idi. Ölen 20 hastamızın 24 saatlik idrar mikroprotein ortalaması 1561,205 mg/gün,24 saatlik idrar mikroalbumin ortalaması 435,630 mg/gün ve spot idrar protein/kreatin oranının ortalaması 133,2742 mg/dl iken sağ olan 60 hastamızın 24 saatlik idrar mikroprotein ortalaması 2142,502, 24 saatlik idrar mikroalbumin ortalaması 544,907 mg/gün ve spot idrar protein/kreatin oranının ortalaması 156,4824 mg/dl olarak hesaplandı. Sağ olan hastalarımız proteinuri miktarı ölen hastalarımızdan daha yüksek olduğu görüldü ve istatistiksel olarak diyabetik hastalarda proteinurinin mortalite üzerine etkisi anlamlı

bulunamadı ( $p>0.05$ ). Bunun üzerine 24 saatlik idrarda bakılan mikroprotein değerine göre 1000 mg/gün, 2000 mg/gün ve 3000 mg/gün olmak üzere 3 gruba ayırdık. Bu gruplar da bakılan mikroprotein değerinin üzerinde ve altında olan hastalar arasında mortalite olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda bakılan diğer parametrelerden mortaliteyi etkileyen faktörler yaş ( $p=0,001$ ), albümin ( $p=0,043$ ) ve Ferritin ( $p=0,001$ ) olarak bulundu. Yaşın 1 birim (1 yaş) artması mortalite riskini %14.8; ferritinin 1 birim artması mortalite riskini %1.5 oranında artırmaktadır. Buna karşılık albüminin 1 birim artması mortalite riskini yaklaşık %96 ( $p=1 - 0.043 = 0.957$ ) oranında azaltmakta olduğunu saptadık.

**Sonuç:** Proteinurin mortalite üzerine etkisi olan çalışmaların ve literatürlerin aksine diyabetik hastalarda proteinurinin mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak diyabetik proteinurisi olan hastalarda hemoglobin ve albümin miktarında azalmanın ve ferritin değerlerinin artışı mortalite üzerine etkisi olduğu için bu hastaların tedavisi dzenlenirken bu değerlere dikkat edilmesi gerektiği görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Proteinuri, mortalite, albümin, diyabetik nefropati.

## ABSTRACT

**Aim:** It is known that diabetes is a disease that shows a rapid increase both in the world and in Turkey due to lifestyle changes and causes many complications that increase the length of stay in hospitals. It is observed that each complication of diabetes requires serious treatment and consequently, the quality of life of patients becomes impaired and many related complications are irreversible. One of the most important complications is diabetic nephropathy. It is known that early treatment of proteinuria related to diabetic nephropathy is quite important as it slows down the deterioration in vital organ functions. It is necessary to understand the importance of investigating the cause of proteinuria and treating it early in patients who have existing proteinuria or are subsequently found to have proteinuria in patients followed up for diabetes. Numerous studies have reported the effect of proteinuria on mortality; however, the aim of the present study is to show the contribution of proteinuria to mortality in diabetic patients.

**Material and Method:** The study included 80 patients, applied to the outpatient clinic of Nephrology between 2015 and 2021. Data of the patients such as laboratory values, clinical diagnoses, and drugs used were used from the files of the patients registered at the hospital system. Laboratory blood values (Urea, Creatinine, Gfr, Uric Acid, Sodium, Potassium, Magnesium, Calcium, Phosphorus, Albumin, Total Protein, Parathormon, Ferritin, TSH, LDL, Hba1c) spot urine (Spot Protein, Spot Microalbumin), and 24-hr urine values (Urinary clearance, Microprotein, Microalbumin) of the patients were examined from their files. In the present study, data regarding the dates and causes of deaths that occurred in the last 6 years were used in accordance with the patient's file information that are registered in the hospital system and DRS records. All the analyses were conducted by SPSS 21.0 package program and the value of  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

**Results:** The study included a total of 80 people. Within 6 years, 20 patients died and 60 patients were alive. The 20 decedent patients' mean 24-hr urine microprotein value was calculated as 1561.205 mg/day, mean 24-hr urinary microalbumin as 435.630 mg/day and mean spot urinary protein/creatinine rate as 133.2742 mg/dl, the 60 alive patients' mean 24-hr urinary microprotein was calculated as 2142.502, mean 24-hr urinary microalbumin as 544.907 mg/day, and mean spot urinary protein/creatinine rate as 156.4824 mg/dl. It was observed that quantity of proteinuria of the alive patients was higher than the decedent patients and effect of proteinuria on mortality was not found to be statistically significant in

diabetic patients ( $p>0.05$ ). Then, the patients were divided in 3 groups according to their 24-hr urinary microprotein values as 1000 mg/day, 2000 mg/day, and 3000 mg/day. There was no significant difference between the patients with microprotein values above and below the values measured in these groups in terms of mortality.

Among other parameters examined in the study, the factors affecting mortality were found as age ( $p=0.001$ ), albumin ( $p=0.043$ ), and Ferritin ( $p=0.001$ ). While one-unit increase (1 year) in age increased the risk of mortality by 14.8%, one-unit increase in ferritin increases the risk of mortality by 1.5%. On the other hand, it was found that one-unit increase in albumin reduced the risk of mortality by approximately 96% ( $p=1-0.043=0.957$ ).

**Conclusion:** In contrast to the studies and literature reporting that proteinuria has an effect on mortality, the effect of proteinuria on mortality was not shown in diabetic patients. However, the decrease in the amount of hemoglobin and albumin and the increase in ferritin values in the patients with diabetic proteinuria have an effect on mortality; therefore, it is seen that these values should be considered when arranging the treatment of these patients.

**Keywords:** Proteinuria, mortality, albumin, diabetic nephropathy.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus, günümüzde 380 milyon insanı etkileyen, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden olan, kronik endokrinolojik bir hastalıktır. Yüksek kalorili diyet alımı sonucu gelişen obezite ve insülin direncini artıran ilaç kullanımının artması hasta sayısında artışın önde gelen nedenidir. Tarama çalışmalarının da artması nedeniyle Tip 2 DM prevalansı son yıllarda hızla artmıştır. Ülkemizde, mortalitenin en sık dördüncü sebebi olarak kayıtlara geçen hastalık sağlık harcamalarının da önemli bir nedenidir (3). İlerleyen yaşla beraber görülme sıklığı artan hastalığın, 20-30 yaş arası prevalansı, son dönem çalışmalarda %3-7 düzeyine yükselmiş olup 50 yaş üzeri bireylerde %20 düzeyindedir (4).

Diyabetes mellitus komplikasyonları; mikrovasküler ve makrovasküler olarak karşımıza çıkmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hadiseler ve periferik damar hastalığıdır. Mikrovasküler komplikasyonlar ise diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diyabetik retinopati olarak karşımıza çıkmaktadır (3,4).

Diyabetik nefropati mikrovasküler komplikasyonlar arasında en çok karşımıza çıkan komplikasyondur. Son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir. İdrarda artan proteinüri miktarı, artan kan basıncı ve azalan böbrek fonksiyonları ile karakterizedir (2,3).

Diyabetik nefropati sıklığı dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. İdrar protein atılımının günde 150 mg aşması proteinüri olarak adlandırılır. Mikroalbuminüri, albumin ekskresyonunun 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün veya spot idrarda 30-300 µg/mg kreatinin olması olarak tanımlanır. Mikroalbuminürinin saptanması erken dönem diyabetik nefropatinin tanımlanmasını sağlar ve diyabetik nefropati tedavisinin düzenlenmesinde önemli bir değerdir. Proteinüri, sadece kronik böbrek hastalığını gösteren önemli bulgulardan biri değil, aynı zamanda kronik böbrek hastalığının ilerleyişini, kalp-damar hastalıkları ve mortaliteyi de etkileyen bir belirteçtir. Bu nedenle proteinüriyi azaltacak yaklaşımlar önem kazanmıştır. Proteinürideki azalmanın glomerül filtrasyon hızındaki ilerleyici düşüşü yavaşlatmada ve son dönem böbrek yetmezliği riskini azaltmada faydalı olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmamızda diyabeti olan proteinurili hastalarda proteinuri miktarlarına göre mortalite oranına bakılmıştır. Mortalite oranı bize proteinuri tedavisinin ne kadar önemli olabileceğini göstermesi amaçlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI**

Diabetes Mellitus (DM), insülin etkisi, insülin salınımı veya bu faktörlerden herhangi biri veya her ikisinde anormallik nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır.

#### **2.1.1. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi:**

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerinden elde edilen bilgilere göre, dünya genelinde 382 milyon yetişkinin diyabet hastası olduğu görüldü. 2035 yılına kadar ise diyabet hastası olan kişi sayısının 592 milyon olması beklenmektedir. Diyabet görülme prevalansı epidemik oranlara ulaşmıştır ve yaşlanan nüfus, kentleşme, değişen yaşam tarzları diğer kronik hastalıklarla birlikte diyabet epidemisini de hızla artırmaktadır.

Dünyada her 100 kişiden %8.8'i DM'li her 100 kişiden %6.7 sinde ise bozulmuş glukoz toleransı bulunmaktadır (7,8). Yüksek maliyetleri nedeniyle ülke ekonomilerine zarar vermektedir. Küresel sağlık harcamalarının %12'si diyabetes mellitus için kullanılmaktadır (7,8). 14 Diyabetes mellitus insidansında genetik faktörlerin yanında coğrafi farklılıklarda vardır. Ülkeler arasında İskandinav ülkeleri en yüksek insidansa sahiptir (8).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından diyabet prevalansı hakkında yayımlanan güncel veriler doğrultusunda, Türkiye'de 20-79 yaş arası 7 milyon diyabet hastası olduğu, bunun da nüfusunun yaklaşık yüzde 15'ine denk geldiği kaydedildi.

#### **2.1.2. Etyoloji ve Patogenez**

Tip 2 DM, insülin direnci ve sekresyon bozukluğu sonucu oluşan, etyolojisinde çevresel etmenler ve genetik gibi faktörlerin rol aldığı kronik multifaktöriyel bir hastalıktır. Tip 2 DM, obez ve non-obez olmak üzere temel olarak görüldüğü popülasyonun özelliğine göre iki alt gruba ayrılmaktadır. Tip 2 DM oluşumunda etkili olan insülin sekresyonunda bozulma ve insülin direnci gibi patolojiler obez ve non-obez hastaların her ikisinde de etkilidir. Ancak, non-obez hasta grubunda insülin sekresyon bozukluğu baskın patolojiyken, non-obez hasta grubunda daha belirgindir. Tip 2 DM hastalarında pankreas  $\beta$  hücrelerinde

Üretilen insülinin kullanımında, hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak bozukluk oluşur. Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak oluşan bozukluk sonucunda glukoz hücre içine alınamaz ve enerji olarak kullanılmadığı için hücre içi hipoglisemi ortaya çıkar. Özellikle insülinin etki gösterdiği kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda insülin yeterli etkiyi gösteremediği için kas ve yağ dokusu hücresine glukoz girişi azalmaktadır. Tip 2 DM patogenezinde diğer önemli bir faktör ise insülin sekresyonunda azalmadır. Pankreas kan glukoz düzeyinde artışa yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz ve karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artar. İnsülin sekresyonundaki bu defektin sonucu olarak sabaha karşı daha aktif olan kontr-insliner hormonlar (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin) hepatik glukoz üretiminin artışına yol açar. İnsülin direncine yol açan bu durum aşıkar diyabet gelişiminden önce başlar ve uzun yıllar devam edebilir. İnsülin sekresyonunda ciddi azalma ise ilerleyen dönemlerde veya araya giren hastalıklar sırasında oluşmaktadır. Tip 2 DM’de iskelet kasında insülin reseptör düzeylerinin ve tirozin-kinaz aktivitesinin azaldığı bilinmektedir ancak bu tablonun insülin direncinin primer nedeni olmasından çok hiperinsülinemiye bağlı olarak sonradan geliştiği düşünülmektedir. İnsülin sensitivitesi yaş, cinsiyet, ırk, vücut yağ kitlesi ve dağılımı, egzersiz, kan basıncı, ailesel diyabet öyküsü, sigara içimi ve iskemik kalp hastalığı gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir (19). Tip 2 DM’de başlangıçta insülin direncine yanıt olarak plazma glukoz seviyesini dengede tutabilmek için insülin sekresyonu artmaktadır, ancak ilerleyen aşamalarda insülin sekresyonu azalmakta ve kan glukozu dengelenememektedir (10). Tip 2 DM prevalansının yüksek olduğu popülasyonlarda pankreas  $\beta$  hücre yanıtısızlığına bağlı olarak hafif derecede hiperinsülinemi saptanabilir. Diyabet tanısı konulan hastalarda önce ilk faz olmak üzere birinci ve bazen de ikinci faz insülin sekresyonu bozulmuştur. Bu durum kan glukoz düzeylerinde kronik ve bazen de akut aşırı yükselmelere sebep olmaktadır. Kan glukozundaki özellikle yemek sonrası yükselmeler pankreas  $\beta$  hücrelerini uyararak postprandiyal hiperinsülinemiye neden olmaktadır. İlk aşamalarda kan glukoz düzeyini dengeleyebilecek miktarda salgılanabilen insülin ilerleyen evrelerde pankreas  $\beta$  hücrelerindeki ilerleyici harabiyet nedeniyle kan glukoz düzeyini dengeleyemez hale gelir ve açlık hiperglisemisi oluşur. Bu durum insülin sekresyonu için primer uyarıdır ve neticede kısır döngü şeklinde açlıkta hiperinsülinemi görülmektedir. Hiperinsülinemi insülinin etki ettiği dokularda giderek reseptör azalmasına, dolayısıyla da insülinin hedef dokularda etkisiz kalmasına neden olmaktadır



### 2.1.3. Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması (1)

#### I- TİP 1 DM

Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün B- hücre yıkımı vardır.

A-İmmün aracılı Olguların %95 ini teşkil eder>%90 pankreatik otoantikor (+)

B-İdiyopatik Olguların %5 ini teşkil eder pankreatik kalsifikasyon görülebilir. Otoantikor (-)

#### II- T2DM

İnsülin direnci, görece insülin yetmezliği,

İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım defekti,

#### III- Diğer Spesifik Tipler

##### A. Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Defektleri

- MODY (Görülme sıklığına göre sıralanmıştır)
  - a) HNF-1a (MODY 3)
  - b) Glukokinaz enzim eksikliği (MODY 2)
  - c) HNF-4a (MODY 1)
  - d) IPF-1 (MODY 4)
  - e) HNF-1b (MODY 5)
  - f) NeuroD1 (MODY 6)
- Mitokondrial DNA
- Diğerleri

MODY (Monogenik Diyabet-Gençlerde görülen Tip 2 Diyabet)

- 25 yaşından önce ortaya çıkması
- Obez olmayan
- Otozomal dominant geçiş (En az 2-3 kuşakta görülmesi)

- Adacık otoantikoları negatif
- Primer defekt insülin sekresyon bozukluğudur

#### B. İnsülin Etkisinde Genetik Defektler

- Tip A insülin direnci,
- Leprechaunism,
- Rabson-Mendenhall Sendromu,
- Lipoatrofik diyabet,
- Diğerleri

#### C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

- Pankreatit,
- Travma/pankreatektomi,
- Neoplazi,
- Kistik fibrozis,
- Hemokromatozis,
- Fibrokalkülöz pankreatopati,
- Diğerleri

#### D. Endokrinopatiler

- Akromegali,
- Cushing Sendromu,
- Glukagonoma,
- Feokromasitoma,
- Hipertiroidi,
- Somatostatinoma,
- Aldosteronoma,
- Diğerleri

#### E. İlaç ve Kimyasal Maddelerle Oluşan Diyabet

- Vakor,
- Pentamidin,
- Nikotinic asit,
- Glukokortikoidler,
- Tiroid hormonları,
- Diazoksid,
- b-adrenerjik agonistler,
- Tiazid diüretikler,
- Antipsikotik ilaçlar,
- Dilantin,
- Statinler,
- d-interferon,
- Diğerleri

#### F. İnfeksiyonlar

- Konjenital kızamıkçık,
- Sitomegalovirus,
- Koksaki B
- Kabakulak
- Adenovirüsler
- Diğerleri

#### G. İmmün İlişkili Diyabetin Sık Olmayan Formları

- “Stiff-man” Sendromu,
- Antiinsülin reseptör antikor,
- Diğerleri

## H. Diyabetle Birlikte Görülebilen Diğer Genetik Sendromlar

- Down Sendromu,
- Klinefelter Sendromu,
- Turner Sendromu,
- Wolfram Sendromu
- Friedreich Ataksisi
- Myotonik Distrofi
- Huntington Koresi
- Diğerleri

IV- Gestasyonel DM Gebelik sırasında tanımlanan karbonhidrat intoleransı

## 2.2. DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ (1)

(Aşağıdaki kriterlerden sadece biri tanı için yeterlidir)

- Açlık Plazma Glukozu (APG)1,2  $\geq 126$  mg/dl
- Rastlantısal Plazma Glukozu + diyabet semptomları  $\geq 200$  mg/dl
- Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2.st plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dl
- HbA1c6,7  $\geq \%6,5$

Diyabet tanısı için dikkat edilmesi gereken durumlar:

- 1) Kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır.
- 2) Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gereklidir.
- 3) Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir.
- 4) OGTT 75 g oral glukoz alımı ile yapılmalıdır.

- 5) Plazma glukoz ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü %11, kapiller glukoz ölçümü %7, serum glukoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur.
- 6) HbA1c, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Ülkemizde henüz HbA1c ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmez.
- 7) HbA1c testi anemi, hemoglobinopati, gebelik varlığında, C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanılamaz.
- 8) Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1c'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü yoktur.
- 9) Diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının bir sonraki gün doğrulanması gerekir,
- 10) Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerin açlık ve 2 saatlik glukoz değerleri normal ya da BAG/BGT aralıklarında bulunmasına karşın birinci saat glukoz değeri 200mg/dl üzerinde olduğu görülmektedir. Bu olguların diyabet riski yönünden izlenmesi oldukça yaygın kabul edilen bir yaklaşımdır.

### **2.2.1. Prediyabetik Tanı Kriterleri (1)**

- Riskli Grup lar
- Bozulmuş Açlık Glukozu (mg/dl) (BAG):100-125
- Bozulmuş Glukoz Toleransı Tokluk (OGTT 2.st PG (mg/dl) (BGT): 140-199
- HbA1c %5,7- 6,4

### **2.2.2. Asemptomatik Kişilerde Diabetes Mellitus Tarama Kriterleri (1)**

Beden Kütle İndeksi (BKİ)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olanlar ve aşağıdaki ek risk faktörü olanlar:

- Fiziksel inaktivite
- Birinci ve ikinci dereceden akrabalarda diyabet olması
- Yüksek riskli ırklar/etnisite (Afrika kökenli Amerikalılar, Latin ırk gibi)

- $\geq 4$  kg bebek doğuranlar ve daha önce gestasyonel diyabet tanısı alanlar
- Düşük doğum ağırlıkla doğan kişiler
- Hipertansiyon ( $\geq 140/90$  mmHg ya da hipertansiyon tedavisi alanlar)
- HDL-kolesterol 250 mg/dl v İnsülin rezistansının klinik bulguları,
- Polikistik Over Sendromu 'PCOS'
- Daha önceki değerlendirmelerde BAG veya BGT olması
- Kardiyovasküler hastalık varlığı
- Kronik dejeneratif beyin hastalığı olan veya antipsikotik ilaç kullananlar
- Organ nakli yapılmış hastalar Yukarıdaki kriterler yoksa taramaya 45 yaşında başlanmalıdır

### **2.3. DİYABETİN KLİNİK BULGU VE BELİRTİLERİ**

Ağız kuruluğu, polifaji veya iştahsızlık, polidipsi, poliüri, noktüri, kilo kaybı, bulanık görme, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma, idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit, mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruma ve yorgunluk.

### **2.4. DİABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI**

#### **2.4.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları**

##### **2.4.1.1. Diyabetik ketoasidoz**

Etyolojisi:

- T1DM'nin ilk başlangıç dönemi
- Yetersiz insülin kullanımı ya da insülin enjeksiyonlarının atlanması
- Yanlış ölçüm ya da başka nedenlerle insülin dozunun azaltılması
- İnsülin pompası kullanırken kateter tıkanıklığı, kateter kırılması vb. teknik sorunlar

- Sürekli aynı yere insülin yapılmasına bağlı lokal komplikasyonlar

Görece insülin eksikliği İnsülin gereksiniminde artış olan durumlar:

- Enfeksiyonlar
- Travma, yanık
- Akut miyokard infarktüsü
- Serebrovasküler olay
- Emosyonel stres
- Genel anestezi gerektiren cerrahi müdahale
- Gebelik 3.trimestr
- Gastrointestinal kanama
- Pankreatit
- Pulmoner emboli İlaç ve endokrin nedenler
- Steroid kullanımı, Cushing sendromu
- Hipertiroidizm
- Feokromasitoma
- Akromegali
- Tiyazid grubu diüretikler

Klinik Bulgular

- Poliüri, polidipsi
- Karın ağrısı, bulantı, kusma
- Somnolans ve/veya koma
- Dehidratasyon
- Hiperpne; Kussmaul solunum, nefeste aseton kokusu
- Halsizlik ve iştahsızlık

- Genellikle sıcak, kuru cilt
- Taşikardi ve çarpıntı hissi
- Hiperglisemi (kan glukozu >250 mg/dl)
- Ketonemi (> 3 mmol/L) veya ketonüri (++ veya daha yüksek)
- Asidoz (venöz pH < 7,30 ve/ veya plazma HCO<sub>3</sub> < 15 mEq/L)

Tanı için yukarıdaki her 3 kriterin karşılanması gerekir (\* SGLT2-i kullanımı sırasında DKA öglisemik seyredebilir).

#### **2.4.1.2. Hiperglisemik Dehidratasyon Sendromu (Hiperosmolar Hiperglisemik Durum)**

Etiyoloji

- T2DM seyrinde (özellikle yaşlı) akut insülin ihtiyacının arttığı durumlar Akut myokart enfarktüsü, serebrovasküler olay
- Antidepresanlar, antipsikotikler, diüretikler, propranolol, fenitoin, steroidler, gibi ilaçların kullanımı
- Akut organ yetmezlikleri v Enfeksiyonlar.
- Majör cerrahi, yanık ve travma
- Gastrointestinal kanamalar
- Pankreatit
- Pulmoner emboli

Özellikle yaşlı ve bakımevlerinde izlenen T2DM seyrinde gelişen malnütrisyon

Bulgular

Poliüri, polidipsi, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon, koma, fokal, jeneralize motor atak, hemiparezi gibi nörolojik semptomlar. Ketoasidoz göre daha ileri yaşta, daha sık komorbiditeleri olan hasta gruplarında gözlenir. Dehidratasyon kliniği daha ağır ve mortalite riski yüksektir.



## Hipoglisemi

### Etyolojisi

- İnsülin dozunun fazla yapılması
- İnsülin uygulama zamanlamasında ve şeklinde hata yapılması
- Hasta için uygunsuz insülin seçimi ve uygulaması
- Yüksek doz oral antidiyabetik ilaç alımı
- Öğün atlama ve yetersiz karbonhidrat alımı
- Gastroparezi
- İnsülin ihtiyacının azalması, duyarlılığının artışı
- Glukoz kullanımının arttığı durumlar (aşırı egzersiz vb.)
- Hepatik glukoz üretiminin azalması (alkol alımı)
- Glukagon ve epinefrin cevabının yetersizliği
- İnsülin klirensinde azalma (nefropati)
- Adrenal yetmezlik

### Bulgu ve Belirtiler

- Adrenerjik semptomlar: Soğuk, nemli cilt, solukluk, halsizlik, tremor, çarpıntı, terleme
- Nöroglikopenik semptomlar: Baş ağrısı, halsizlik, ruhsal değişiklikler, irritabilite, uyku hali, dikkatte azalma, davranış değişiklikleri, konvülsiyon, koma

## 2.4.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

### 2.4.2.1. Diyabetik Nöropati

**Tanım:** Diabetes mellitusun en yaygın görülen kronik komplikasyonu diyabetik nöropatidir. Diyabetik nöropati, sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyerek, periferik ve/veya otonom

sinir sistemi ile ilgili farklı klinik bulgular oluşturur. Periferik nöropati diyabetik hastalarda subklinik nöropati, ağrılı nöropati (akut veya kronik), ağrısız nöropati veya fokal nöropati şeklinde seyredebilir. Diyabetik periferik nöropatinin yaklaşık yarısının asemptomatik olduğu ve diyabetik hastalarda diyabete bağlı olmayan nöropatinin de gelişebileceği unutulmamalıdır.

**Epidemiyoloji:** TURDEP çalışmasında klinik muayene ile belirlenen diyabetik periferik nöropatinin, diyabetli hastaların % 40.4'ünü etkilediği, klinik muayeneye sinir iletim çalışmaları eklenilirse bu oranın %62.2'ye yükseldiği gösterilmiştir. Orta ve ciddi düzeyde nöropati, diyabetik hastaların %83'ünde tespit edilmiştir. Nöropatik ağrı prevalansı ise %14.0 olarak bulunmuştur. TURDEP çalışması sonuçlarına göre, kötü glisemik kontrol, retinopati, mikroalbüminüri, ve hiperlipidemi diyabetik nöropati gelişimine katkıda bulunmaktadır (5).

**Distal simetrik polinöropati:** Diğer nöropati nedenlerin dışlanması sonrasında, diyabetik hastalarda periferik sinir disfonksiyonuna bağlı semptomların veya belirtilerinin bulunması, distal simetrik polinöropati varlığını gösterir.

**Otonom Nöropati:** Diyabetik otonom nöropati, yaşam beklentisinin azalması, hedef organ hasarının artması ve yaşam kalitesinin bozulması açısından olumsuz sonuçlar doğurmaktadır.

#### 2.4.2.2. Diyabetik Retinopati

**Tanım:** Diyabetik retinopati, sistemik hastalığa bağlı olarak gelişen, ilerleyici, retinada hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere yol açan nörovasküler bir hastalıktır.

Diyabetli hasta sayısı arttıkça retinopati görülme sıklığı da artmaktadır. Diyabetik retinopati, dünyada halen önlenilebilir orta veya ciddi derecede görme kaybı nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır.

Görülme sıklığı ve progresyonunu çeşitli faktörler olumlu/ olumsuz etkilemektedir. Modifiye edilemez risk faktörleri arasında diyabet süresi, modifiye edilebilir risk faktörleri arasında da glukoz kontrolü önde gelmektedir.

### **2.4.2.3. Diyabetik Nefropati ve Proteinuri**

Diyabetik Böbrek Hastalığı (Diyabetik nefropati,) glomerül içi arteriollerin hasarına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulması ile ortaya çıkan, diyabetin mikrovasküler komplikasyonudur. Son dönem böbrek yetersizliğinin en önemli nedenidir. Proteinüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarındaki progresif azalmayla karakterizedir. Her iki tip diyabet için tüm mikroalbuminüri ve makroalbuminüri prevalansı yaklaşık %30-35 arasındadır. SDBH ve kardiyovasküler mortalitenin diyabetiklerde en sık nedenidir, bu durum diyabet başladıktan uzun yıllar sonra ortaya çıkar. Değiştirilebilir ana risk faktörleri hipertansiyon, glisemik kontrol, dislipidemi, obezite ve sigara kullanımındır.

### **2.4.2.4. Diyabetik Nefropati ve Proteinüriye Bağlı Hasar Mekanizmaları**

Diyabetik nefropati inflamatuvar bir hastalık olmamasına rağmen glomerüler inflamasyonun DN gelişimini ve ilerlemesini sağladığı gösterilmiştir. İnflamasyon, diyabetik böbrekte var olduğu bilinen metabolik, biyokimyasal ve hemodinamik düzensizlikler tarafından aktive edilen anahtar bir faktör olabilir. Hiperglisemi, DN'den kaynaklanan son aşama böbrek hastalıklarına ilerlemenin ana itici gücüdür, mikroinflamasyon ve takip eden ekstrasellüler matriks genişlemesi, DN'nin ilerlemesi için ortak bir yoldur.

Glomerüler hasar da primer mekanizma İntraglomerüler basınç artışı ve inflamasyondur. İntraglomerüler basınç artışı endotel hücrelerinde fiziksel olarak hasara yol açar. İnflamasyonda meydana gelen sitokinler mezengial hücreler üzerinde stres oluşturur ve büyüme faktörlerinin salgılanmasını sağlar. Artan inflamasyon sonucu nefron hasarı giderek artar ve bir kısır döngü ortaya çıkar. Proteinüri bu döngüyü hem başlatandır hem de sonucu olarak ortaya çıkandır. İnflamatuvar bu olaylar oksidatif stres olarak karşımıza çıkar ve böbrekteki tüm farklı hücrelerde (endotel, mezanjiyal, epitel, tübüler hücreler ve podositler) çeşitli sinyallerin aktivasyonunu indükler. DN'yle birlikte meydana gelen (proinflamatuvar sitokinler ve mekanik kuvvetler dahil) birçok uyaran tarafından aktive edilen ana transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa-B (NFκ-B)'dir. NFκ-B, kemokinlerin, hücre adezyon proteinlerinin, inflamatuvar sitokinlerin ve diyabetik nefropatinin patogeneziyle ilgili diğer moleküllerin düzenlenmesinde önemli bir bağlantıdır (22).

Glomerülopatilere bağlı glomerül bariyerdeki önemli yapısal bozukluklar nedeniyle hastalığın sonucu olarak proteinüri ortaya çıkabilir (19,20). Bunun yanında proteinüri var olan inflamasyonun artmasına sebep olarak nefronlarda toksik etki yaratmakta ve hastalığın progresyonuna katkıda sağlamaktadır (19,20). Yapılan çalışmalar tübülointerstisyel alandaki inflamasyon hücreleri ile proteinüri düzeyinin ilişkili olduğunu göstermiştir (19, 20). Nitekim T lenfosit miktarı renal fonksiyon kaybının belirteci olarak da kabul edilmektedir. Proksimal tübülden fazla miktarda protein reabsorbsiyonunun olması lizozomal enzim artışına ve salınmasına sebep olmaktadır (21). Yine albüminle birlikte reabsorbe olan yağ asitleri glomerül kapiller duvarda ve interstisyumda birikerek inflamatuvar sitokinlerin ve hücrelerin salınmasına sebep olmaktadır (19, 22). Ultrafiltrata geçen bazı kompleman faktörleri özellikle proksimal tübül hücrelerine bağlanarak aktif olabilmektedir (23). Transferrin gibi bazı proteinler proksimal tübül hücrelerinden absorbe edilirken direkt olarak toksik etki gösterebilmektedir (24). Bunun yanında yapılan çalışmalar aşırı miktarda protein yoğunluğuna maruz kalan proksimal tübül hücrelerinde gen ekspresyonunun değişimine bağlı olarak endotelin-1 sentezinin arttığını kanıtlamıştır (25). Albüminin, transferrinin monosit kemoatraktan Protein 1 (MCP-1) geninin transkripsiyonunu arttırdığı ve protein geri emiliminin lizin ile engellenmesi durumunda ise bu durumun kaybolduğu izlenmiştir (26). Yine albümin, Regulated on Activation Normal T Expressed and Secreted (RANTES) sitokininin miktarını arttırmaktadır. Bu sitokin IL-8 süper ailesinden olup inflamasyona katkı 19 sağlamaktadır. İdrar kültür hücrelerinden salınan MCP-1, endotelin-1 ve RANTES'in tübülointerstisyel alandaki hasarın yeri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (21). Yapılan çalışmalar inflamasyonun gen transkripsiyonundan sorumlu olan nükleer faktör-k $\beta$  (NF-k $\beta$ )'nin idrarla atılan protein miktarının artmasıyla, proksimal tübül hücrelerinde inaktif durumdan aktif duruma geçtiğini göstermiştir. Aktif NF-k $\beta$  ile inflamatuvar süreç hızlanmakta sitokin salınımı artmaktadır (27). Bunların yanında proteinüri glomerül içi onkotik basıncı da azaltarak hiperfiltrasyonu artırır (27).

Diyabetik nefropatinin gelişimi fizyopatolojik olarak 5 evreden geçer:

- 1. Glomerüler hiperfiltrasyon evresi:** Glomerüler hiperfiltrasyon genellikle yaşla eşleştirilmiş, diyabetsiz sağlıklı kişilerden yaklaşık % 20 veya daha fazla GFR artışı olarak tanımlanır. Glomerüler hipertrofi ve böbrek hacim artışı eşlik eder. Glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişme beklenmez.

2. **Normoalbuminüri Evresi (Sessiz dönem):** Klinik bulgu yoktur. 5- 15 yıl kadar sürebilir. GFR hala yüksektir ve hiperfiltrasyon devam eder, ancak yavaşça azalarak normale döner. Kan basıncı ve idrar albumin atılımı normal sınırlarda seyreder, ancak sadece egzersiz sonrasında mikroalbuminüri görülebildiği bildirilmiştir (11).
3. **Nefropati başlangıç evresi (mikroalbuminüri dönemi):** 24 saatlik idrarda 30-300 mg albümin kaybı mikroalbuminuri olarak kabul edilir. Diyabetin başlangıcından itibaren 5-10 yıl içerisinde başlar. Hastaların çoğunda retinopati vardır. GFR bu evrede düşmeye başlar. Mikroalbuminuri tedavi ile geri dönebilir.
4. **Persistan proteinuri ya da Açık (Aşık) Diyabetik Nefropati:** İdrarla albümin atımı dakikada 200 mikrogramdan, 24 saatte ise 300 miligramdan veya total protein 500 miligramdan fazladır. Proteinuri aşıkardır, idrar proteini dipstick ile pozitifdir. 15-20 yılda gelişir.İdrar albümini artarken GFR azalmaya devam eder. Bu evredeki hastaların büyük bölümünde hipertansiyon vardır. Tabloya sıklıkla retinopati ve hiperlipidemi eşlik eder. Patolojik bulguların geri dönüşü beklenmez.
5. **Son Dönem Böbrek Hastalığı:** Makroalbuminüri oluşan hastaların 4- 5 yıl sonra %50'sinde GFR yarı yarıya azalmakta ve yaklaşık 3 yıl içinde de SDBH gelişmektedir. Ağır hipertansiyon, üre ve kreatinin yüksekliği vardır. Üremi ile birlikte sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Diyaliz tedavisi veya transplantasyon uygulanması gerekebilir.

Diyabetik böbreğin patolojisini sınıflandırmak için de üç renal komponentteki (glomerüller, damar yapısı ve interstisyum) değişikliklere dayanan bir sınıflandırma sistemi tanımlanmıştır (6):

1. **Sınıf 1:** İzole glomerüler bazal membran kalınlaşması. Mezangiyal genişleme, artmış mezangiyal matriks veya glomerüllerin %50'sinden fazlasını içeren global glomerüloskleroz bulguları izlenmez.
2. **Sınıf 2:** Hafif (Sınıf IIa) veya şiddetli (Sınıf IIb) mezanjiyal genişleme. Bir kapiller lümenin ortalama alanından daha büyük genişleme alanları, toplam mezangiyumun >% 25'inde mevcutsa, lezyon ciddi kabul edilir.

3. **Sınıf 3:** Biyopside en az bir Kimmelstiel-Wilson lezyonu (nodüler interkapiller glomerüloskleroz) gözlenir ve <% 50 global glomerüloskleroz vardır.
4. **Sınıf 4:** İleri diyabetik glomerüloskleroz. %50'den fazla global glomerüloskleroz vardır.

## 2.5. PROTEİNÜRİ MEKANİZMASI

Proteinüri mekanizmaları glomerüler, tübüler, sekretuar veya taşma olarak sınıflandırılabilir (15, 16, 17, 18).

Glomerüler proteinüri, glomerüler kılcal duvar boyunca makromoleküllerin, özellikle albuminin artan filtrasyonuna bağlıdır. Bu, membranın yapısal kusurları, negatif yüklerinin kaybı veya immün komplekslerin doğrudan hasarı nedeniyle glomerüler bazal membranının artan geçirgenliğinin bir sonucu olabilir (15, 16, 17). Glomerüler proteinüri, azalan sayıda fonksiyonel nefronun, kalan glomerüllerden artmış protein difüzyonuna yol açması durumunda da ortaya çıkabilir.

Tübüler proteinüri, proksimal tübüller tarafından bozulmuş reabsorbsiyon nedeniyle normal filtrasyona sahip düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin artan bir atılımı olduğunda ortaya çıkar (17).

Sekretuar proteinüri, tübüllerdeki belirli proteinlerin, özellikle de interstisyel nefritte Tamm-Horsfall proteinlerinin fazla sentezlenmesinden kaynaklanır.

Taşma (overflow) proteinürisi, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin plazma konsantrasyonlarının, tübüllerde reabsorbsiyon kapasitesini aştığı zaman ortaya çıkar.

### 2.5.1. Proteinuri Etyolojisi (15)

**Tablo 2.1.** Proteinuri Etyolojik Sınıflaması (15)

A) Geçici (fonksiyonel, transiyent) proteinüri
1) İdiyopatik 2) Mevcut hastalık ile ilişkili (ateş, nöbet vb.) 3) Mevcut hastalık ile ilişkisiz (egzersiz, stres, dehidratasyon, soğuga maruziyet vb.)
B) Persistan (sabit) proteinüri
1) Gromerüler <ul style="list-style-type: none"><li>• Adaptasyon (hiperfiltrasyon) ve nefron kaybı (reflü, VUR'a sekonder reflü refropatisi vb.)</li><li>• Alport sendromu</li><li>• Kollajen vasküler hastalıklar veya vaskülitler: Henoch-Schönlein purpura, sistemik lupus eritematosus - Diyabetes mellitus</li><li>• Glomerulopati: konjenital nefrotik sendrom, fokal segmental glomeruloskleroz, immünglobulin A nefropatisi, membranoproliferatif glomerulonefrit, mezengial proliferatif glomerulonefrit, minimal lezyon hastalığı</li><li>• Enfeksiyonlar: A grubu b hemolitik streptokok enfeksiyonu, viral enfeksiyonlar (hepatit B ve C, HIV, enfeksiyöz mononükleoz), diğer enfeksiyonlar (malarya, sifiliz)</li><li>• Maligniteler (lenfoma, solid tümörler)</li><li>• Toksinler (civa)</li></ul> 2) Tübülointerstisyel <ul style="list-style-type: none"><li>• Akut tübüler nekroz: aminoglikosidler, amfoterisin B, sisplatin, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, radyokontrast madde</li><li>• Akut tübülointersitisyel nefrit: nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, penisilin, sefalosporin, kinolon, sulfonamidler, simetidin, allopurinol § Polikistik böbrek hastalıkları</li><li>• Proksimal renal tübular asidoz: Fanconi sendromu (global proksimal tübüler disfonksiyon), sistinozis, Lowe sendromu, galaktozemi, Wilson hastalığı</li><li>• Piyelonefritler</li><li>• Toksinler (kurşun, bakır, civa)</li></ul>
C) Ortostatik proteinüri

### **2.5.1.1. Geçici (Fonksiyonel) Proteinüri**

Geçici (fonksiyonel) proteinüri, mevcut faktör ortadan kaldırıldığında veya giderildiğinde geriler. Mevcut medikal durum (örn. ateş, nöbet) veya egzersiz, stres, dehidratasyon veya soğuk maruz kalma gibi başka bir tetikleyici ile ortaya çıkabilir. Aynı zamanda idiyopatik de olabilir.

### **2.5.1.2. Persistan (Sabit) Proteinüri**

Persistan proteinüri tübülointerstisyel veya daha sık olarak glomerüler olabilir (15, 16). Albumin ve idrardaki immünoglobulin G glomerüler hastalıklar için genel göstergelerdir. Glomerüler hastalıklar nefrotik ve / veya nefritik özelliklerine sahip olabilir ve bu özellikler ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir. Nefrotik sendrom ağır proteinüri (1.000 mg/m<sup>2</sup>mg veya UPr/Cr>2), ödem, hipoalbuminemi (<2.5 g /dL) ve hiperlipidemi ile karakterizedir (20). Nefritik sendrom özellikleri arasında hematüri, hipertansiyon, oligüri ve eritrosit, lökosit ve hücresel atıklar gibi idrar sedimentleri yer alır. Tübülointerstisyel hastalıklar genellikle düşük moleküler ağırlıklı proteinleri içerir. Renal tübüler bozukluklarla ilişkili proteinüri genellikle hafiftir. Tübüler proteinüride altta yatan hastalık genellikle proteinüriden önce saptanır (14).

### **2.5.1.3. Ortostatik Proteinüri**

Ortostatik proteinüri, özellikle ergen erkeklerde en yaygın görülen proteinüri nedenidir (12, 13, 15). Klinik anlamlılığı olmayan benign bir durumdur (13,15). Tanı, hastanın tüm gece supin pozisyonunda kaldıktan sonra alınan sabah ilk idrarında normal protein atılımı (örneğin, negatif dipstick test ya da UPr/Cr oranı 0.2' den az olan) saptanıp en az dört ya da altı saat ayakta durduktan sonra alınan idrarındaki protein atılımının artmasıyla (örneğin, pozitif dipstick test ya da UPr/Cr oranının 0.2'den daha fazla) konmaktadır (15, 16). Ortostatik proteinüri nedeni açık değildir, fakat, sol renal venin anatomik olarak basısı buna sebep olabildiği söylenmektedir (15).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. OLGULAR ve YÖNTEM**

##### **3.1.1. Olgu Grubunun Seçimi**

Bu çalışma 2015-2021 yılları arasında nefroloji polikliniğine başvuran 80 kişi den oluşmaktadır. Veriler retrospektif olarak elde edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak hasta dosyaları ve hastanenin elektronik sistemi kullanılarak incelendi. Hastaların hastane sistemine kayıtlı olan dosyasından laboratuvar değerlerine, klinik tanılarına ve kullandığı ilaçlara bakıldı.

Hastaların dosyasında bakılan biyokimyasal kan ve idrar laboratuvar değerleri: üre, kreatin, gfr, ürik asit, sodyum, potasyum, magneşium, kalsiyum, fosfor, albumin, total protein, parathormon, ferritin, tsh, ldl, hba1c, spot idrar klirensi, spot idrar mikroprotein, 24 saatlik idrar mikroprotein, 24 saatlik idrar mikroalbumin.

Bu çalışmada hastaların hastane sistemine kayıtlı dosya bilgilerinden ve öbs kayıtlarından alınan bilgiler doğrultusunda 6 yıl içerisinde gerçekleşmiş ölümlerin ölüm tarihleri ve ölüm nedenleri ile ilgili bilgiler kullanıldı.

##### **3.1.2 Hariç Tutma Kriterleri**

- 18 yaş altı olması
- Hastalık dışı diğer sebeplerden dolayı ölüm meydana gelmiş olması
- Diyabet tanısı olmaması

##### **3.1.3 Dahil Etme Kriterleri**

- 2015 yılında nefroloji polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri toplam 80 hasta
- Hastane dosya sisteminde 2015 yılına ait 24 saatlik idrarda protein miktarının olması
- Dosya sisteminde tanımlı diyabet tanısı olması ve diyabetik ilaç kullanması

### **3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Tanımlayıcı istatistikler olarak sayısal değişkenler için ortalama±std.sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenler için ise sıklık (n) ve yüzde (%) verildi. Normallik varsayımı Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi, grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi testi ve Bağımsız Gruplarda t testinden yararlanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare Testi kullanıldı. Korelasyon katsayısı olarak Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı.  $p<0.05$  istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. Analizlerin tümü SPSS 21.0 paket programı ile yapıldı.

### **3.3 ETİK KURUL ONAYI**

Çalışma, Ahi Evran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.11.2021 tarihinde (Karar no: 2021-19/184) etik açıdan uygun bulunmuştur.

#### 4. BULGULAR

Bu araştırmaya 01.01.2015 ile 01.01.2016 yılları arasında hastanemizin nefroloji polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük diyabetik tanısı olan 80 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan 80 hastanın 2021 yılına kadar olan sürede 20 tanesi exitus olmuş geriye kalan 60 hasta yaşamlarına devam etmektedir. Çalışmaya alınan hastaların 32'si (%40) erkek, 48'si (%60) kadın idi. Erkek olan hastaların 25 (%78,1) tanesi sağ iken 7 (%21,9)'sinin l, kadın hastaların ise 35 (%72,9)'i sağ iken 13 (%27,1)'ünün l olduğu saptandı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hastaların Cinsiyetlerine Göre Mortalite Karşılaştırılması

		GRUP		Total	
		SADĐ	L		
CİNSİYET	E	Count	25	7	32
		% within CİNSİYET	78,1%	21,9%	100,0%
		% within GRUP	41,7%	35,0%	40,0%
	K	Count	35	13	48
		% within CİNSİYET	72,9%	27,1%	100,0%
		% within GRUP	58,3%	65,0%	60,0%
Total		Count	60	20	80
		% within CİNSİYET	75,0%	25,0%	100,0%
		% within GRUP	100,0%	100,0%	100,0%

Araştırmaya dahil edilen hastaların yaşları değerlendirildiğinde 29 ile 91 yaşları arasında ve ortalama 59.425 olarak saptandı. Sağ olan hastaların yaşlarına bakıldığında en küçük 29 en yüksek 91 ve ortalama yaşları 56.133 idi. Ölen hastaların yaşları ise en küçük 49 en yüksek 83 ve ortalama yaşları 69.3 olduğu görüldü (Tablo 4.1, tablo 4.2). Mortalite ile yaş arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Tablo 4.2.** Hastaların Yaşları Dağılımı

	GRUP		Total
	SAĞ	ÖLÜ	
Hastaların sayısı	60	20	80
Mortalite oranı	75%	25%	100%
Ortalama yaşları	56.133	69.3	59.425
Ortanca yaş	55.5	74.5	59
En küçük yaş	29	49	29
En büyük yaş	91	83	91

Hastaların 24 saatlik idrarda bakılan proteinuri ile ilgili değerlerin (24 saatlik idrar mikroprotein, 24 saatlik mikroalbumin, spot idrar protein, spot albümin ve spot protein/kreatin oranı) istatistiksel olarak mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır (Tablo 4.4, tablo 4.5, tablo 4.6). Bakılan diğer parametrelerden yaş (p:0.000), gfr (p:0.016).

hemoglobin (p:0.002) ferritin (p:0.022) kalsiyum (p:0.025) ve albümin (p:0.016) değerleri mortalite ile ilişkisi olduğu saptandı (tablo 4.3, tablo 4.7).

Hemogram indekslerinden sadece rdw/hemoglobin (p:0.005) değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (tablo 4.8).

**Tablo 4.3.** Diyabetik Tüm Hastaların Laboratuvar Bulgularının Analizi

	GRUP	Sayı	En çok-En az	Ortalama	Std. Deviation
KREATİNİN	Sağ	60	0.64-7.78	1,6463	1,48544
	Ölü	20	0.82-3.21	1,6070	,65548
	Total	80	0.64-7.78	1.6365	1.32346
GFR	Sağ	60	06-135	60,767	30,6502
	Ölü	20	15-71	42,100	18,7389
	Total	80	06-135	56.100	29.1928
KRKLİRENS	Sağ	60	3,7-219,6	77,5457	44,17245
	Ölü	20	6-105.6	57,6680	34,82186
	Total	80	3.7-219-6	72.5763	42.70692
HB	Sağ	60	8.3-17.3	13,310	1,8540
	Ölü	20	7.7-16	11,735	2,2672
	Total	80	7.7-17.3	12.916	2.0674
RDW	Sağ	60	11.6-22.7	14,952	2,2431
	Ölü	20	12.6-17.7	15,270	1,5128
	Total	80	11.6-22.7	15.031	2.0802
NEU	Sağ	60	1.93-7.91	4,7380	1,28230
	Ölü	20	2.42-8.59	4,9900	1,85370
	Total	80	1.93-8.59	4.8010	1.43754
PLT	Sağ	60	119-518	262,917	76,1411
	Ölü	20	124-460	246,800	101,6022
	Total	80	119-518	258.888	82i8361
MPV	Sağ	60	7.3-10.6	8,900	,8197
	Ölü	20	7.9-10.2	8,980	,6795
	Total	80	7.3-10.6	8.920	,7836
ÜRİKASİT	Sağ	59	2.3-8.8	6,120	1,4794
	Ölü	20	3-11.6	7,100	2,2081
	Total	79	2.3-11.6	6.368	1.7317
ALB	Sağ	60	2.4-5	4,0383	,49062
	Ölü	20	2.3-4.7	3,6825	,59632
	Total	80	2.3-5	6.368	,53790
MG	Sağ	59	1.3-2.5	1,9000	,25596
	Ölü	20	1.5-2.9	1,9860	,33233
	Total	79	1.3-2.9	1.9218	,27756
P	Sağ	60	2.3-6.2	3,7983	,75610
	Ölü	20	2.4-6.2	3,7425	,91497
	Total	80	2.3-6.2	3.7844	,79303
CA	Sağ	60	7.6-10.4	9,3483	,62014
	Ölü	20	7.6-11.3	9,0030	,85074
	Total	80	7.6-11.3	9.2620	,69585
K	Sağ	58	2.9-5.7	4,6766	,46231
	Ölü	20	2.97-6.32	4,6790	,72489
	Total	80	2.9-6.32	4.6772	,53654
FERRİTİN	Sağ	59	3.53-280.5	82,6966	64,32481
	Ölü	20	39.33-375.1	148,2500	90,11563
	Total	79	3.53-375.1	99.2924	76.66677
TSH	Sağ	53	7.31-169	2,27783	1,484048
	Ölü	19	0,382-92.17	6,76395	20,730761
	Total	72	0.382-169	3,46167	10,701954
PTH	Sağ	58	5.45-446.9	77,8852	80,88908
	Ölü	16	23.62-238.2	96,3656	76,50741
	Total	74	5.45-446.9	81.8809	79.81461
LDL	Sağ	60	30,2-270	122,020	47,2404
	Ölü	20	44,0-297	129,620	57,4835
	Total	80	30.2-297,0	123,920	49,7229
HBA1C	Sağ	44	5.5-11.5	7,450	1,4370
	Ölü	18	5.7-13.4	8.467	2.1185
	Total	52	5.5-13.4	7,745	

**Tablo 4.4.** Hastaların 24 Saatlik İdrarda Bakılan Spot İdrar Proteinurisi ve 24 Saatlik İdrar Proteinurisi Değerlerinin Analizi

GRUP	Spot	Albumin	Spot Protein	Kreatin Klirensi	Mikro-albumin	Mikro-protein
N		60	60	60	60	60
Mean		78,967	60,767	77,5457	544,907	2142,502
Std. Deviation		146,4849	30,6502	44,17245	736,5177	3504,7999
SAG						
Median		18,500	58,500	67,9500	104,100	476,250
Minimum		1,0	6,0	3,70	1,1	24,0
Maximum		909,0	135,0	219,60	2454,5	14784,0
N		20	20	20	20	20
Mean		58,500	42,100	57,6680	435,630	1561,205
Std. Deviation		60,9404	18,7389	34,82186	561,7270	1885,7037
ÖLÜ						
Median		21,500	36,000	61,0000	170,900	424,800
Minimum		3,0	15,0	6,00	6,2	57,5
Maximum		192,0	71,0	105,60	1744,5	6528,0
N		80	80	80	80	80
Mean		73,850	56,100	72,5763	517,587	1997,177
Std. Deviation		130,377	29,1928	42,70692	695,1857	3176,9821
Total						
Median		21,000	55,000	66,4500	121,200	456,250
Minimum		1,0	6,0	3,70	1,1	24,0
Maximum		909,0	135,0	219,60	2454,5	14784,0

**Tablo 4.5.** Spot İdrar Protein ve Spot İdrar Kreatinin Oranının Analizi

GRUP	N	Median	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SAĞ	60	35,6345	2,63	1540,68	156,4824	272,10985
OLÜ	20	49,6503	8,53	600,00	133,2742	152,80404
Total	80	41,7351	2,63	1540,68	150,6804	247,01494

**Tablo 4.6.** Hastaların Proteinuri İle İlgili Değerlerinin Mortalite İle Karşılaştırılması

Grup	Spot Albumin	Spot Protein	Mikroprotein	Mikroalbumin	Spot Protein_ Spot Kreatin
P değeri	0.548	0.259	0.837	0.714	0.359

\*(p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen değerler.)

**Tablo 4.7.** Yaş ve Diğer Biyokimyasal Değerlerin Mortalite İle Karşılaştırılması

Grup	YAŞ	Kreatin	GFR	Kreatin Klirensi	Hemoglobin	WBC	RDW	Nötrofil	Platelet	MPV	Lenfosit
P değeri	<b>0.000*</b>	0.089	<b>0.016*</b>	0.107	<b>0.002*</b>	0.677	0.271	0.768	0.239	0.668	0.211
Grup	Albumin	Magnezyum	Fosfor	Kalsiyum	Potasyum	Ürik asit	Feritin	TSH	PTH	LDL	HBA1C
P değeri	<b>0.016*</b>	0.467	0.395	<b>0.025*</b>	0.815	0.066	<b>0.022*</b>	0.655	0.239	0.855	0.052

\*(p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen değerler.)

**Tablo 4.8.** Nötrofil\_Lenfosit oranı, Platelet\_Lenfosit oranı, MPV\_Platelet oranı ve RDW\_Hemoglobin oranlarının mortalite ile karşılaştırılması

GRUP	p Değeri
NEU_LYM_RATIO	0.323
PLT_LYM_RATIO	0.154
MPV_PLT_RATIO	0.116
RDW_HB_RATIO	0.005

Binary lojistik regresyon analizine göre, mortaliteyi etkileyen faktörler yaş (p:0,001), albümin (p:0,043) ve Ferritin (p:0,001) olarak bulundu. Yaşın 1 birim (1 yaş) artması mortalite riskini %14.8; ferritinin 1 birim artması mortalite riskini %1.5 oranında artırmaktadır. Buna karşılık albüminin 1 birim artması mortalite riskini yaklaşık %96 (p:1-0.043=0.957) oranında azaltmaktadır (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Binary lojistik regresyon analizine göre yaş, albümin, kreatin ve ferritin analizi

Grup	P değeri
YAŞ	0.001
ALB	0.043
KREATİNİN	0.236
FERRİTİN	0.001



24 saatlik idrarda mikroprotein değeri bakılan hastalardan 32 tanesi 1000 mg üzerinde 48 hastamız ise 1000 mg'ın altında idi. Bu hastalarımızda bakılan mortalite oranları istatistiksel olarak farklılık saptanmaması üzerine diğer parametreler ile analizi yapıldı.

**Tablo 4.10.** Mikroprotein 1000 mg'a göre istatistiksel olarak farklılık saptanan sonuçlar:

Grup	P değeri
GFR	0.002
KREATİNİN	0.001
MİKROALBUMİN	0.000
MİKROPROTEİN	0.000
SPOT PROTEİN	0.000
SPOT ALBUMİN	0.000
NÖTROFİL	0.007
ALBUMİN	0.019
KALSİYUM	0.034
NÖTROFİL_LENFOFİT ORANI	0.003

24 saatlik idrar mikroprotein değeri 2000 mg üzerinde olan 21 hasta var iken 3000 mg üzerinde 16 hastamız var idi. 24 saatlik idrar mikroprotein değerleri 2000 mg ve 3000 mg üzerinde olan hastalarla yapılan analizde mikroprotein değeri 1000 mg üzerinde olan hastalarla benzer sonuçlar çıkmıştır. Her iki grupta da mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Tablo 4.11.** Mikroprotein 2000 mg üzerinde olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar

Grup	P değeri
GFR	0.001
KREATİNİN	0.002
MİKROALBUMİN	0.000
MİKROPROTEİN	0.000
SPOT PROTEİN	0.000
SPOT ALBUMİN	0.000
HBA1C	0.034
ALBUMİN	0.015
KALSİYUM	0.005
FOSFOR	0.015
RDW	0.005
NÖTROFİL_LENFOSİT ORANI	0.010

**Tablo 4.12.** Mikroprotein değeri 3000 mg üzerinde olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı çıkan değerleri

Grup	P değeri
YAŞ	0.028
GFR	0.002
KREATİNİN	0.007
MİKROALBUMİN	0.000
MİKROPROTEİN	0.000
SPOT PROTEİN	0.000
SPOT ALBUMİN	0.000
HBA1C	0.007
WBC	0.042
ALBUMİN	0.001
KALSİYUM	0.002
NÖTROPİL	0.002

Çalışmamızdaki diyabetik hastalar Hba1c değerine göre iki gruba ayrıldı. Hastaların Hba1c değeri 7 nin üzerinde olan 39 kişi var iken Hba1c değeri 7'nin altında 19 kişi var idi (Tablo 4.13). Hba1 c değeri 7'nin üzerinde olan hastaların mortalite ile sadece rdw/hemoglobin değeri istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 4.14).

**Tablo 4.13.** Hba1c'ye göre cinsiyetlerin analizi

		HBA1C		Total	
		<7	7<		
CİNSİYET	E	SAYI	7	13	20
		ORAN	35,0%	65,0%	100,0%
		HBA1C ORANI	36,8%	33,3%	34,5%
	K	SAYI	12	26	38
		ORAN	31,6%	68,4%	100,0%
		HBA1C ORANI	63,2%	66,7%	65,5%
TOTAL		SAYI	19	39	58
		ORAN	32,8%	67,2%	100,0%

**Tablo 4.14.** Hba1c değeri ile diğer parametrelerin analizi.

	En çok-En az	Ortalama	Std. Deviation	P değeri
KREATİNİN	0.64-7.78	1,6463	1,48544	0.297
MİKROPROTEİN	24-14784,0	1997,177	3176,9821	0.138
MİKROALBUMİN	1.1-2454,5	517,587	695,1857	0.091
SPOT PROTEİN	6-135	56.1	29,1928	0.249
SPOT ALBUMİN	1-909	73.850	130,377	0.115
GFR	06-135	60,767	30,6502	0.584
KR KLİRENS	3,7-219,6	77,5457	44,17245	0.473
HB	7.7-17.3	12.916	2.0674	0.056
RDW	11.6-22.7	15.031	2.0802	0.504
NEU	1.93-8.59	4.8010	1.43754	0.304
PLT	119-518	258.888	82i8361	0.417
ÜRİKASİT	2.3-11.6	6.368	1.7317	0.274
ALB	2.3-5	6.368	,53790	0.398
MG	1.3-2.9	1.9218	,27756	0.951
P	2.3-6.2	3.7844	,79303	0.322
CA	7.6-11.3	9.2620	,69585	0.561
K	2.9-6.32	4.6772	,53654	0.980
FERRİTİN	3.53-375.1	99.2924	76.66677	0.279
TSH	0.382-169	3,46167	10,701954	0.689
PTH	5.45-446.9	81.8809	79.81461	0.274
LDL	30.2-297,0	123,920	49,7229	0.753
NEU_LYM				0.323
PLT_LYM				0.154
MPV_PLT				0.116
RDW_HB				<b>0.005*</b>
YAŞ	29-91	59.925	12,3304	0.072

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda proteinuri ile mortalite arasında ilişki bulunamamıştır. Sağ olan hastaların proteinuri miktarı ölen hastalardan daha yüksekti. Bunun sebebi olarak hastaların sayısının yetersiz olması yaş dağılımının normal olmaması, hastaların takiplerinin yapılmaması ve tedavi olup olmadıklarının bilinmemesi gibi sebepler gösterilebilir.

Proteinuri mortlite üzerinde etkisi için dipstick proteinüri kullanan bir dizi kohort çalışmasında, toplam mortalitede artış için kanıt bulunmuştur [28, 29]. 2014 yılında Rein ve ark. böbrek fonksiyonundaki hızlı düşüşün ölüm ve vasküler olaylar için güçlü ve bağımsız yeni bir risk belirteci olduğunu bildirdiler (30). Tan ve ark. T2DM'li hastalarda, proteinüri gerilemesi olmayan kişiler en kötü ölüm prognozuna sahipti ve proteinüri remisyonunun sağlanamaması, artan mortalite riski ile ilişkilendirildi [31]. Bu bulgular, bazal proteinürideki düşüşün böbrek fonksiyonunda anlamlı bir değişiklik olarak görülebileceğini ve ayrıca böbrek fonksiyonundaki değişikliğin dikkate alınmasının, hastaların son proteinüri ölçümünün ötesinde mortalite riski tahminini iyileştirmek için prognostik bilgiler eklediğini göstermektedir (32). Yang Sun ve Anxin Wang arkadaşları araştırmasında 17811 hastadan 2 yıl arayla dipstick yöntemle proteinuri miktarı ölçülmüş ve ortalama 6,69 yılda 1193 ölüm meydana gelmiş (33). Yang Sun ve Anxin Wang arkadaşları bu hastalarda 2 yıllık proteinuri miktarı artan azalan ve stabil olan şekilde 3 gruba ayırmış (33). Bu gruplarda prediyabetik ve diyabetik hastalarda mortalite oranı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış ancak yüksek proteinüri olan katılımcıların yüksek mortalite riskinde olduğu kanısına varılmış (33).

Anxin Wang ve arkadaşları 8301 tip 2 diyabetik hasta üzerinde yapılan çalışmada düşük GFR' nin hem de proteinürinin, Çin diyabetik popülasyonunda tüm nedenlere bağlı ölümler için bağımsız birer risk faktörleri olarak değerlendirilmiş (34). Bu çalışmada hba1c ve kreatinin değerleri de mortalite ile ilişkili bulunmuş.

Diyabetik 340 hasta üzerinde yapılan diğer bir çalışmada hastaların proteinurisi olan ve proteinurisi olmayan olarak iki eş gruba ayrılmış ve Proteinüride her bir birim artış için %36 oranında ölüm riskinde artış olduğunu gözlemlemiş (35).

Bahsettiğim bu çalışmalardan ve literatürlerden anlaşıldığı üzere proteinurinin mortaliteye etkisi gösterilmiştir. Bu çalışmaların birçoğunda genellikle dipstick yöntemle proteinuri miktarlarına bakılmış ancak bizim çalışmamızda 24 saatlik proteinuri miktarları kullanıldı.

Albumin plazmada en çok bulunan proteindir. Karaciğer tarafından üretilir ve metabolik fonksiyonları ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Albuminin yetersiz beslenmenin bir göstergesidir. Plazmadaki albumin düzeylerini etkileyen beslenmeye ek olarak birçok faktör vardır. Albuminin toplumdaki, hastanedeki ve bakım evlerindeki yaşlı kişilerde klinik olarak önemi vardır. Albumin, klinik olarak stabil kişilerde beslenme durumunun iyi bir göstergesidir. Albumin düzeyi düşük olan yaşlı kişilerde önemli kas kütlesi kaybı gözlenmiştir. Hipoalbuminemi yaşlı insanlarda mortalite prognostik bir faktördür. Düşük albumin seviyeleri, akut patolojileri takiben daha kötü iyileşme ile ilişkilidir. Enflamatuvar durum ve özellikle yüksek IL-6 ve TNF-alfa konsantrasyonları, hipoalbuminemiye etkileyen ana faktörlerden ikisidir. Bizim çalışmamızda hipoalbuminemi mortaliteyi etkileyen faktör olmuştur. Çalışmamızdaki hastaların yaş olarak ileri olması ve kby, diyabetik nefropati gibi kronik rahatsızlıklarının olması sonucunda hastaneye atış oranları artmış ve enfeksiyona karşı direnci düşük olduğundan hipoalbuminemiye bağlı mortaliteleri artmış olabilir. Birçok çalışma, akut koroner sendrom (39) (Gonzalez-Pacheco ve ark., 2017), kronik böbrek hastalığı (38) (Honda ve ark., 2006), kanser (Boonpipattanapong ve Chewatanakornkul, 2006) dahil olmak üzere çeşitli hastalıkları olan hastalarda hipoalbumineminin mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (37) (Lien ve diğerleri, 2004). Merel van Diepen arkadaşların hemodiyalize yeni başlayan diyabetik olan 384 hasta üzerinde bir çalışmada albuminin düzeyinin düşüklüğü (p: 0.042) ile mortalite istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (30). 77.531 yaşlı yetişkin kişi den oluşan geniş bir kohort çalışmasında albumin düzeylerinin 4,4 g/dL üzerinde daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu ve albumin düzeyi azaldıkça ölüm riskinin giderek arttığı gözlemlenmiş. Hafif derecede düşük albumin seviyelerinin bile (4,2-4,3 g/dL) mortaliteyi artırdığı saptanmış.

Çalışmamızdaki diyabetik hastalarda albumin düzeyinin 1 birim artması mortalite riskini yaklaşık %96 (p:1-0.043=0.957) oranında azaltmakta olduğu tespit edildi ve bu bulgu diğer çalışmalardaki bulgular ile doğru orantı göstermektedir.

Mortalite açısından diğer anlamlı bulunan sonuç ferritin yüksekliği ve hemoglobin düşükliğüdür. 2017 yılında Lijie Ma, Sumei Zhao tarafından yapılan meta analiz çalışmasında hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörler olarak hemoglobin düşükliğü ferritin yüksekliği ve albumin düşükliğü olduğunu göstermişler (40). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile bu çalışmanın uyumlu olduğunu gördük.

Daha önce yapılan birçok çalışmada hemoglobin seviyelerindeki azalma ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (41-42). Bizim çalışmamızda da mortaliteyle hemoglobin değerinin negatif yönlü korelasyon gösterdiğini, mortalitenin yüksek olduğu gruplarda hemoglobin değerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük olduğunu saptadık ( $p<0.05$ ).

Çalışmanın kısıtlılıkları:

- Tek bir merkezden alınan hastalardan oluşması.
- Hasta sayılarının az ve yetersiz olması
- Yaş dağılımının normal olmaması
- Hastaların diyabet dışında mortaliteye etki edecek bilinmeyen ko morbid hastalıklarının varlığı.
- Hastaların fiziksel aktivitelere ve alışkanlıkları açısından yaşam tarzı sorgulaması yapılamaması.
- Diyabetik hastaların hba1c değerlerinin normal dağılımının olmaması ve diyabet komplikasyonları, diyabetin derecelerinin belirli standarttaki hastalardan oluşmaması.
- Hataların 6 yıl içerisinde takip edilmemesi ve sonuç olarak tedavi ya da remisyonda olup olmadığının bilinmemesi.



## 6. SONUÇ

Proteinurinin mortalite üzerine etkisi olan çalışmaların ve literatürlerin aksine diyabetik hastalarda proteinurinin mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak diyabetik proteinurisi olan hastalarda hemoglobin ve albümin miktarında azalmanın ve ferritin değerlerinin artışı mortalite üzerine etkisi olduğu için bu hastaların tedavisi düzenlenirken bu değerlere dikkat edilmesi gerektiği görülmektedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Türkdıab Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019
2. Temel diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2019
3. Diabetes: a dynamic disease The Lancet,, 3–9 June 2017
4. Francesco Zaccardi, David R Webb, Thomas Yates; Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective BMJ 2016
5. TURDEP-II Çalışması (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II), 2010
6. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2010;21 (4):556-63.
7. Yan Zheng, Sylvia H. Ley; Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications Nature Reviews Endocrinology volume 14, pages88–98 (2018)
8. Nita GandhiForouhi,Nicholas J.Wareham; Epidemiology of diabetes; Medicine January 2019
9. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 17'inci basım ed: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti; 2008. 1762-5 p.
10. Li, Y.C., et al., Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system and blood pressure. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2004. 89: p. 387-392.
11. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, et al. A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. J Diabetes Investig. 2015;6 (2):242-

12. Brandt JR, Jacobs A, Raissy HH, et al. Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1131–37.
13. Sebestyen JF, Alon US. The teenager with asymptomatic proteinuria: Think orthostatic first. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;32:158-69
14. Park K, Koh S. Evaluating the Child with Seizures. *Epilepsy Child Adolescence* 2012. p. 73–89.
15. Leung AKC, Wong AHC. Proteinuria in children. *Am Fam Physician* 52 2010;82:645–51.
16. AK L. Proteinuria in Common Problems in Ambulatory Pediatrics: Symptoms and Signs. *Common Probl Ambul Pediatr Symptoms Signs, Proteinuria* New York: Nova Science; 2011. p. 215–26.
17. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003;28:25-45
18. Waller K V, Ward KM, Mahan JD, et al. Current concepts in proteinuria. *Clin Chem* 1989;14:34-45
19. Tural E, SEZER S. Proteinüri: Tanısı, Hasar Mekanizmaları ve Tedavisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2003;12:127-33.
20. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of renal damage. *American journal of kidney diseases*. 1995;26 (1):124-32. 52
21. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *New England Journal of Medicine*. 1998;339 (20):1448-56.
22. Van Kooten C, Gerritsma JS, Paape ME, van Es LA, Banchereau J, Daha MR. Possible role for CD40-CD40L in the regulation of interstitial infiltration in the kidney. *Kidney international*. 1997;51 (3):711-21.
23. Biancone L, David S, Della Pietra V, Montrucchio G, Cambi V, Camussi G. Alternative pathway activation of complement by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Kidney international*. 1994;45 (2):451-60.

24. Kocabaş P, Proteinüri BG. laboratuvar değerlendirmesi. Türk klinik biyokimya dergisi. 2006;4 (3):133-45.
25. Burton C, Harris K. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*. 1996;27 (6):765-75.
26. Zoja C, Morigi M, Figliuzzi M, Bruzzi I, Oldroyd S, Benigni A, et al. Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins. *American journal of kidney diseases*. 1995;26 (6):934-41.
27. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Colaboration, “Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardio-metabolic risk factors between 1980 and 2010: comparative risk assessment,” *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, vol. 2, pp. 634–647, 2014.
28. K. Ha, H. C. Kim, D. R. Kang, C. M. Nam, S. V. Ahn, and I. Suh, “Dipstick urine protein, as a predictor of cardiovascular mortality in Korean men: Korea medical insurance corporation study,” *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, vol. 39, pp. 427–432, 2006.
29. B. F. Culleton, M. G. Larson, P. S. Parfrey, W. B. Kannel, and D. Levy, “Proteinuria as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in older people: a prospective study,” *The American Journal of Medicine*, vol. 109, pp. 1–8, 2000.
30. P. Rein, C. H. Saely, A. Vonbank, C. Boehnel, and H. Drexel, “Usefulness of serial decline of kidney function to predict mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography,” *The American Journal of Cardiology*, vol. 113, pp. 215–221, 2014.
31. J. Tan, R. Jaung, G. Gamble, and T. Cundy, “Proteinuric renal disease in type 2 diabetes—is remission of proteinuria associated with improved mortality and morbidity?” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 103, pp. 63–70, 2014.
32. E. Imai, M. Haneda, J. C. Chan et al., “Reduction and residual proteinuria are therapeutic targets in type 2 diabetes with overt nephropathy: a 8post hoc analysis (ORIENT-proteinuria),” *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, vol. 28, pp. 2526–2534, 2013.

33. Yang Sun, Anxin Wang, Xiaoxue Liu, Zhaoping Su, Junjuan Li, Yanxia Luo, Shuohua Chen, Jianli Wang, Xia Li, Zhan Zhao, Huiping Zhu, Shouling Wu, Xiuhua Guo, "Changes in Proteinuria on the Risk of All-Cause Mortality in People with Diabetes or Prediabetes: A Prospective Cohort Study" *Journal of Diabetes Research*, vol. 2017
34. Wang, A., Chen, G., Cao, Y. et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Proteinuria, and Risk of Cardiovascular Diseases and All-cause Mortality in Diabetic Population: a Community-based Cohort Study. *Sci Rep* 7, 17948 (2017)
35. *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 95, Issue 6, June 2002, Pages 371–377,
36. Merel van Diepen, Marielle A Schroijen, Olaf M Dekkers, Joris I Rotmans, Raymond T Krediet, Elisabeth W Boeschoten, Friedo W Dekker "Predicting mortality in patients with diabetes starting dialysis" *plos one*, March 2014.
37. Y.C. Lien et al. "Preoperative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia." *J. Gastrointest. Surg* (2004)
38. H. Honda et al. "Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD." *Am. J. Kidney Dis* (2006)
39. H. Gonzalez-Pacheco et al. "Prognostic implications of serum albumin levels in patients with acute coronary syndromes." *Am. J. Cardiol* (2017).
40. LijieMa, SumeiZhao "Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis." *International Journal of Cardiology* Volume 238, 1 July 2017, Pages 151-158
41. 73. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1618-1623.
42. 74. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348:1055-1060.

## 8. EKLER

### EK 1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAY FORMU

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Diyabetik Hastalarda Proteinuri Mortalite Üzerine Etkisi"			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:				
	TELEFON				
	FAKS				
	E-POSTA				
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Aydın GÜÇLÜ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırşehir			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz: Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr.  
İmza:

No. ... başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Sayfa 1/3

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Diyabetik Hastalarda Proteinuri Mortalite Üzerine Etkisi”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04.11.2021	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	04.11.2021	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No: 2021-19/184</b>	<b>Tarih: 23/11/2021</b>					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantı yeter sayısı sağlandığı için katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Kemal ÖZYURT

23/11/2021 tarihinde aşağıdaki kişiler online olarak toplantıya katılmışlardır.

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	
			E	K	E	H	E	H
Prof. Dr. Kemal ÖZYURT	Deri ve Zührevi Hastalıklar	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Recai DAĞLI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Dilek KUZAY	Fizyoloji	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr.  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		“Diyabetik Hastalarda Proteinuri Mortalite Üzerine Etkisi”						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU								
Prof. Dr. Ayla ÜNSAL	Hemşirelik	Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Gülhan ÜNLÜ	Tıbbi Farmakoloji	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Fatma ÇELİK	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Fatmanur Aybala KOÇAK	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Naime Meriç KONAR	Biyostatistik ve Tıp Bilişimi	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Arif Hüdai KÖKEN	Tıp Tarihi ve Etik	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Uğur GÖNÜL	Halk Sağlığı	Petlas A.Ş.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Eczacı Ayşegül GÜVENÇ	Eczacı	Kırşehir Eğitim ve Araş. Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Murat DOĞAN	Aile Hekimliği	Kırşehir Eğitim ve Araş. Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Öğr. Gör. Murat TURPÇU	Hukuk	Ahi Evran Ün. Sosyal Bilimler MYO	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
V.H.K.İ Yasin KILIÇ	Memur	Ahi Evran Ün. TÖMER Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Mümtaz DADALI	Üroloji	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. T  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmamalıdır.

Sayfa 3/3