

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**DIYABETİK HASTALARDA ACİL BAŞVURU İLE ESER ELEMENTLER
ARASI İLİŞKİ**

Dr. Mustafa Çağrı SAYILIR

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

ANKARA

2012

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**DIYABETİK HASTALARDA ACİL BAŞVURU İLE ESER ELEMENTLER
ARASI İLİŞKİ**

Dr. Mustafa Çağrı SAYILIR

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Mahir ÖZMEN**

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Benim bu çalışmamda fikirlerini ve desteğini esirgemeyen, göreve başladığından itibaren her türlü sorunumuzda her zaman yanımızda olacağını hissettiren, çalışmalarımızı destekleyen, her zaman asistanı olmaktan gurur duyduğum bölüm başkanımız Prof. Dr. Mehmet Mahir Özmen'e,

Tez çalışmamda bana yardımcı olan Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanı Prof. Dr. H. Tanju Besler'e,

Bu çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde bana en büyük desteği sağlayan, uzmanlık eğitimim boyunca emeğini esirgemeyen Uzm. Dr. Bülent Erbil'e,

Asistanlığım süresinde birlikte çalışma olanağı bulduğum Uzm. Dr. M. Mahir Kunt, Uzm. Dr. Meltem Akkaş, Uzm. Dr. Nalan Metin Aksu ve Uzm. Dr. M. Ali Karaca'ya,

Tezimde bana yardımcı olan Dr. Zaur İbrahimov'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve tüm Acil Servis çalışanlarına,

Yardımlarını hiçbir zaman unutamayacağım bölüm sekreterlerimiz Nihal Sipahioğlu ve Şentürk Morkoç'a,

Hacettepe Üniversitesi Acil Laboratuvarında veri toplamama yardım eden tüm ekibe,

Tezimin istatistik çalışmalarında bana yardımcı olan Anıl Dolgun ve Jale Karakaya'ya,

Hayatımdaki varlığının değerini ölçemeyeceğim, bana güç veren sevgili eşim Leyla Yasan Sayılır'a

Son olarak, beni bu günlere getiren Annem'e, Kardeşim'e ve aramızda bulunmayan babam Uygur Sayılır'a,

İçtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

SAYILIR M. Ç., Diyabetik hastalarda acil başvuru ile eser elementler arası ilişki. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Uzmanlık Tezi. Ankara, 2012.Glikoz metabolizmasında eser elementlerin (çinko (Zn), krom (Cr), selenyum (Se), demir (Fe), bakır (Cu), vanadyum (Va) vb.) etkileri bilinmektedir. Diabetes mellitus (DM) etiyojisinde eser elementlerin rol oynadığı, tedavide insülin ve oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanılacakları düşünülmektedir. Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Erişkin Acil Servisine 01 Ocak 2012-29 Şubat 2012 tarihleri arası başvuran DM tanılı hastalarda acil başvuru ile eser elementler arası ilişkinin incelenmesi amaçlandı. Hastane dosya ve otomasyon sistemi incelendi. Hastaların demografik özellikleri, şikayetleri, vital bulguları, fizik muayeneleri, kullandıkları anti diyabetik ilaçları, başvuru anındaki kan şekeri düzeyleri, laboratuvar bulguları ve tespit edilen tanıları kaydedildi. Hastalardan yazılı onam alındıktan sonra alınan kan örneklerinden eser element düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Çalışma grubuna 151 (84 kadın) kişi alındı. Buna karşılık sağlıklı 98 (40 kadın) kişilik kontrol grubunu oluşturuldu. Çalışma grubunda ortalama yaş 63.74 (22-93) yıl olarak bulundu. Acil serviste hastaların %20.5'ine (n=31) pnömoni, %11.3'üne (n=17) akut koroner sendrom, %8.6'sına (n=13) diyabetik ketoz tanısı konuldu. Çalışma grubu eser element düzeyleri (Se: 117.41 mg/dl, Zn: 78.27 mg/dl, Fe: 81.06 mg/dl, Cu: 77.36 mg/dl, Cr: 93.19 nmol/l, Va: 0.81 ng/ml) ile kontrol grubu eser element düzeyleri (Se: 112.51 mg/dl, Zn: 79.41 mg/dl, Fe: 73.91 mg/dl, Cu: 74.38 mg/dl, Cr: 86.50 nmol/l, Va: 0.73 ng/ml) karşılaştırıldı. Karşılaştırmada anlamlı fark bulunamadı. Komplike hastalarla komplikasyonu olmayan hastaların eser element düzeylerine bakıldığında bazı farklar olsa da hiç biri anlamlı düzeye ulaşmadı. Sonuç olarak, diyabet komplikasyonları ile eser element düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Bu durum örneklem küçüklüğünden kaynaklanıyor olabilir. Daha fazla hasta sayıları ile yapılacak çalışmalar bu ilişkiyi ortaya koyabilir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, eser element, çinko, krom, selenyum, demir, bakır, vanadyum

ABSTRACT

SAYILIR M. Ç., The relationship between trace elements and emergency admission in diabetic patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Emergency Medicine Thesis. Ankara, 2012.The effects of trace elements (zinc (Zn), chromium (Cr), selenium (Se), iron (Fe), copper (Cu), vanadium (Va) etc.) on the glucose metabolism is known. Studies conducted in recent years have tried to prove that they play a role in the etiology of the disorder and can be applied in the concomitant treatments with insulin and oral antidiabetics. Patients who admitted to the Department of Emergency Medicine between January 1, 2012 - February 29, 2012 and who had previously been diagnosed as DM were accepted to examine the relationship between the emergency preference and trace elements. The patient files and automation systems of the hospital were examined. Demographical characteristics, complaints, histories, vital findings, physical examinations of the patients, antidiabetics they use, their blood sugar levels at the time of admissions, their laboratory findings were evaluated. After obtaining written informed consent from the patients, trace element levels in blood samples were measured by atomic absorption spectrophotometric method.. The correlation between trace elements levels based on the diagnoses and complications were evaluated. 151 (84 women) were the study group, and 98 (40 women) were the control group. The mean age of the study group was found to be 63.74 (22-93). 20.5% of patients (n=31) have pneumonia, 11.3 % (n=17) of patients have acute coronary syndrome and 8.6%(n=13) of patients have diabetic ketosis in study group who admitted to the Emergency Service. Trace element levels in the study group (Se: 117.41 mg/dl, Zn: 78.27 mg/dl, Fe: 81.06 mg/dl, Cu: 77.36 mg/dl, Cr: 93.19 nmol/l, Va: 0.81 ng/ml) were compared with the levels of trace elements (Se: 112.51 mg/dl, Zn: 79.41 mg/dl, Fe: 73.91 mg/dl, Cu: 74.38 mg/dl, Cr: 86.50 nmol/l, Va: 0.73 ng/ml) of control group. There was no difference between the levels of trace elements in comparison. We also compared the trace elements levels in patients with complications to the patients without complications. Though there were some differences but none of them reached to statistical significance. We conclude that no relation was found between complications of diabetes and trace elements. Our findings might be due to the small number of patients with complications therefore future studies with large numbers are needed for better conclusion.

Keywords: Diabetes Mellitus, trace element, zinc, chromium, selenium, vanadium, iron, copper.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	xi
TABLOLAR	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Diabetes Mellitus	4
2.2.Sınıflandırma	4
2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	9
2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	9
2.2.3. Diğer Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri.....	10
2.2.4. Gestasyonel Diyabet.....	10
2.3.Epidemiyoloji	11
2.4.Tanı	12
2.4.1. Tarama.....	13
2.5. İnsülin Biyosentezi, Salınımı ve Etkisi.....	15
2.5.1. Biyosentez	15
2.5.2. Salınım.....	16
2.5.3. Etki Mekanizması.....	19
2.6. Eser Elementler.....	21
2.6.1. Çinko	21
2.6.2. Krom.....	22
2.6.3. Selenyum	24
2.6.4. Vanadyum	24
2.6.5. Demir.....	26
2.6.6. Bakır	26
2.7. Patogenez.....	27
2.7.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	27
2.7.1.1. Genetik Özellikler	28

2.7.1.2. Patofizyoloji	29
2.7.1.3. İmmünolojik Göstergeler	30
2.7.1.4. Çevresel Faktörler	30
2.7.1.5. Tip 1 Diyabetin Önlenmesi	31
2.7.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	31
2.7.2.1. Genetik Özellikler	31
2.7.2.2. Patofizyoloji	32
2.7.2.3. Metabolik Anormallikler.....	32
2.7.2.3.1.İnsülin Direnci.....	32
2.7.2.3.2. Bozulmuş İnsülin Salgılanması.....	35
2.7.2.3.3. Hepatik Glikoz Üretiminde Artma.....	36
2.7.2.3.4. İnsülin Direnci Sendromları.....	37
2.7.2.4. Önleme	37
2.7.3. MODY: Diyabetin Genetik Olarak Belirlenen Monogenik Formları	38
2.7.4.Diyabet Komplikasyonları	39
3.HASTALAR ve YÖNTEM.....	40
3.1.Eser Element Düzey Ölçümü.....	41
3.2.İstatiksel Yöntem	41
3.3.Araştırmaya Alma Kriterleri.....	42
3.4.Araştırma Dışı Bırakılma Kriterleri.....	42
4.BULGULAR	43
4.1.Sosyodemografik Özellikler	43
4.2.Çalışma Grubu Vital Bulguları.....	44
4.3.Diyabetik Hastaların Başvuru Şikayetleri	46
4.4.Çalışma Grubu Olgularında Birlikte Görülen Hastalıklar	48
4.5.Çalışma Grubunda Kullanılan Antidiyabetik İlaçların Sayısı	51
4.6.Çalışma Grubunda Konulan Tanıların Sayısı	51
4.7.Çalışma Grubunda Bakılan Laboratuvar Değerleri	54
4.8.Çalışma Grubu Olgularında Glikoz Düzeylerine Göre Serum Elektrolit veEser Element Düzeyleri	56
4.9. Çalışma Grubu ile Kontrol Grubu Eser Element Düzeyleri Karşılaştırması	59

4.10. Çalışma Grubu ile Kontrol Grubu Eser Element Düzeylerinin Antidiyabetik İlaç Kullanımına Göre Karşılaştırılması	61
4.11. Çalışma Grubu ile Kontrol Grubu Eser Element Değerlerinin Böbrek Fonksiyon Testlerine Göre Karşılaştırılması.....	64
4.12. Çalışma Grubu ile Kontrol Grubu Eser Element Düzeylerinin Karaciğer Fonksiyon Testlerine Göre Karşılaştırılması.....	67
4.13. Eser Element Değerlerinin İdrar Keton Düzeylerine Göre Karşılaştırılması	69
4.14. Eser Element Değerlerinin Akut Komplikasyonlara (AK) Göre Karşılaştırılması	70
4.15. Eser Element Düzeylerinin Teşhis Edilen Hastalıklara Göre Değerlendirilmesi	722
4.15.1. Element Düzeylerinin Kardiyak Hastalıklara Göre Değerlendirilmesi	722
4.15.2. Eser Element Düzeylerinin Renal Hastalıklara Göre Değerlendirilmesi	74
4.15.3. Eser Element Düzeylerinin İnfeksiyöz Hastalıklara Göre Değerlendirilmesi	76
4.15.4. Eser Element Düzeylerinin Vasküler Hastalıklara Göre Değerlendirilmesi	77
5.TARTIŞMA	79
6.SONUÇLAR	92
ÖNERİLER.....	95
KAYNAKLAR	96
EKLER.....	111
Ek 1:Çalışma Formu	111
Ek 2:Araştırma Amaçlı Çalışma Grubu İçin Aydınlatılmış Onam Formu	112
Ek 3:Araştırma Amaçlı Kontrol Grubu İçin Aydınlatılmış Onam Formu.....	115
Ek 4:Etik Kurul Kararı-1	118
Ek 5:Etik Kurul Kararı-2	119

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
AF	Atrial Fibrilasyon
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMP	Adenozin Monofosfat
AST	Aspartat Aminotransferaz
APG	Açlık Plazma Glikozu
BAG	Bozulmuş Açlık Glikozu
BFT	Böbrek Fonksiyon Testleri
BGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
BSO	Bilateral Salpingoofektomi
BUN	Kan Üre Nitrojen
Ca ⁺²	Kalsiyum
CD8	<i>Cluster of Differentiation 8</i>
CDC	Hastalık Önleme ve Koruma Merkezi
CK-MB	Kreatin Kinaz M Bandı
Cl	Klor
Cr	Kreatinin
CRP	C-reaktif Protein
DCCT	Diyabet Kontrol ve Komplikasyonu Çalışması
DKKY	Dekompanze Konjestif Kalp Yetmezliği
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
FOXO1	<i>Forkhead Box Protein O1</i>
GAD	Glutamik Asid Dekarboksilaz
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GLUT	Glikoz Taşıyıcısı
GSK	Glikojen Sentaz Kinaz

GTF	Glikoz Tolerans Faktör
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HNF	Hepatosit Çekirdek Faktörü
IAAs	İnsülin Antikorları
ICAs	Adacık Hücre Antikorları
ICP-MS	<i>Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometer</i>
IPF	İnsülin Promoter Faktör
IRS	İnsülin Reseptör Substratı
K ⁺	Potasyum
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
MAP	Mitojen Aktive Protein
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi
MODY	Gençlerin Erişkin Tip Diyabeti
mRNA	Haberci Ribonükleik Asit
Na ⁺	Sodyum
NGSP	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
NOD	Non-obez Diyabetik
PG	Plazma Glikozu
PKB	Protein Kinaz B
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PP	Pankreatik Polipeptid
PTE	Pulmoner Tromboemboli
Se	Selenyum
SMA	Süperior Mezenter Arter
SMV	Süperior Mezenter Ven
SVO	Serebro Vasküler Olay
TAH	Total Abdominal Histerektomi

TNF	Tümör Nekrozis Faktör
UCP3	<i>Uncoupling Protein-3</i>
Va	Vanadyum
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
Zn ⁺²	Çinko

ŞEKİLLER

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa
Şekil 2.1	İnsülin Molekülü	16
Şekil 2.2	Hücreden İnsülin Salınımı.....	17
Şekil 2.3	İnsülin Salınımı	18
Şekil 2.4	Glikoz Homeostazisi	20
Şekil 2.5	Tip 2 Diyabet Gelişimi Sırasındaki Metabolik Değişiklikler	33
Şekil 2.6	İnsülin Rezistansı Etkileri	34
Şekil 4.1	Gruplara Göre Yaş Dağılımı	44
Şekil 4.2	Gruplara Göre Kadın-Erkek Dağılımı.....	44
Şekil 4.3	Çalışma Grubu İlaç Kullanımı ve Yüzdeleri.....	51
Şekil 4.4	Glikoz Düzeylerine Göre Serum Elektrolit Düzeyleri Karşılaştırması...	57
Şekil 4.5	Glikoz Düzeyine Göre Eser Element Düzeyleri	59
Şekil 4.6	Diyabetik Olgular ile Kontrol Grubu'nun Eser Element Değerleri	61
Şekil 4.7	Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaç Göre Gruplar Arası Selenyum Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	62
Şekil 4.8	Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaç Göre Gruplar Arası Çinko Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	63
Şekil 4.9	Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaç Göre Gruplar Arası Demir Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	63
Şekil 4.10	Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaç Göre Gruplar Arası Krom Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	64
Şekil 4.11	Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaç Göre Gruplar Arası Vanadyum Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	64
Şekil 4.12	Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaç Göre Gruplar Arası Bakır Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	65
Şekil 4.13	Diyabetik Hastalarda Böbrek Fonksiyon Testlerine Göre Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması	67
Şekil 4.14	Diyabetik Hastalarda Karaciğer Fonksiyon Testlerine Göre Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması	68

Şekil 4.15	Diyabetik Hastalarda İdrar Keton Düzeyine Göre Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması	70
Şekil 4.16	Akut Komplikasyonlu (AK) Olgularda Eser Element Düzeyleri.....	71
Şekil 4.17	Kardiyak Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalarda Eser Element Düzeyleri Karşılaştırılması	74
Şekil 4.18	Renal Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalarda Eser Element Düzeyleri .	75
Şekil 4.19	İnfeksiyöz Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalar ile Kontrol Grubu Arasında Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	77
Şekil 4.20	Vasküler Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalar ile Kontrol Grubu Arasında Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	78

TABLOLAR

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa
Tablo 2.1	Diyabetin Sınıflandırılması	5
Tablo 2.2	Glikoz Homeostazisi ve Diyabet Spektrumu	8
Tablo 2.3	Diyabet için WHO Tanı Kriterleri	12
Tablo 2.4	Diyabet için ADA Tanı Kriterleri	13
Tablo 2.5	ADA 2012'ye Göre Pre-Diyabet Açısından Belirlenmiş Değerler ...	14
Tablo 2.6	Tip 2 Diyabet İçin Erişkinlerde Risk Faktörleri	14
Tablo 2.7	Asemptomatik Çocuklarda Tip 2 Diyabet Tarama Kriterleri	15
Tablo 4.1	Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları ve Yüzde Dağılımı	43
Tablo 4.2	Çalışma Grubu Hastalarının Vital Bulguların Ortalama ve Standart Sapma Değerleri	45
Tablo 4.3	Çalışma Grubu Hastalarının Vital Bulgu Ölçüm Değerleri	46
Tablo 4.4	Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastaların Başvuru Şikayetlerini Sayı ve Yüzde Dağılımları	47
Tablo 4.5	Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastaların Özgeçmişlerinde Görülen Hastalıklar Sayı ve Yüzde Dağılımları	49
Tablo 4.6	Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Kullanılan Antidiyabetik İlaçların Sayı ve Yüzde Dağılımları	51
Tablo 4.7	Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Konulan Tanıların Sayı ve Yüzde Dağılımları	52
Tablo 4.8	Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Bakılan Laboratuvar Değerlerinin Ortalama, Ortanca, Standart Sapma ve Range Değerleri	55
Tablo 4.9	Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Glikoz Düzeylerine Göre Serum Elektrolit Düzeyleri	57
Tablo 4.10	Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Glikoz Düzeylerine Göre Serum Eser Element Düzeyleri	58
Tablo 4.11	Acil Servise Başvuran Diyabetik Olgular ile Kontrol Grubu'nun Eser Element Değerleri	60

Tablo 4.12	Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaça Göre Kontrol Grubu Arasındaki Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması	62
Tablo 4.13	Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Böbrek Fonksiyon Testlerine Göre Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması	66
Tablo 4.14	Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Karaciğer Fonksiyon Testlerine Göre Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması	68
Tablo 4.15	Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda İdrar Keton Düzeyine Göre Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması	69
Tablo 4.16	Akut Komplike Olan (AK) Olgularda Eser Element Düzeyleri	71
Tablo 4.17	Kardiyak Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalarda Eser Element Düzeyleri	73
Tablo 4.18	Renal Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalarda Eser Element Düzeyleri	75
Tablo 4.19	İnfeksiyöz Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalar ile Kontrol Grubu Arasında Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması	76
Tablo 4.20	Vasküler Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalar ile Kontrol Grubu Arasında Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması	78

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) genellikle kalıtsal ve çevresel etkenlerin birleşimi ile ortaya çıkan, insülin salınımı veya insülinin etkisinin veya her ikisinin birden bozukluğu sonucu oluşan, hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Hiperglisemi, hastalığın morbiditesini ve mortalitesini arttıran akut ya da kronik nedenlerden sorumludur. Diyabet hastalığı Tip 1, Tip 2, diğer özellikli tipler ve gestasyonel diyabet (GDM) olmak üzere 4 ana başlıkta sınıflandırılır.

Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi(CDC) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD) nüfusunun %7'sinde (yaklaşık 20,8 milyon kişi) diyabet hastalığı olup bu kişilerin 6.2 milyonu henüz tanısı konulmamış olgulardır. Günde 400-600 kadar çocuk ve genç erişkin çeşitli nedenlerden dolayı Tip 1 diyabet hastalığına yakalanmaktadır. 1997-1999 yılları arasında ABD'de yapılan çalışmalara göre her yıl 1 milyon kişi bu hastalığa yakalanmakta ve bu vakaların %90-95'i Tip 2 diyabet hastası olarak teşhis edilmektedir.

Tip 1 diyabetin etiolojisinde genetik faktörler, viral hastalıklar sonrası insülin yapımından sorumlu beta hücrelerinin yıkımı, toksik kimyasallar, infantta inek sütü kullanımı ve sitotoksinler sorumlu tutulurken Tip 2 diyabetin etiolojisinde 45 yaşından büyük olmak, obezite, birinci derece akrabalarda Tip 2 diyabet öyküsü, etnik köken, bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi, gestasyonel diyabet öyküsü, polikistik over sendromu gibi durumlar sorumlu tutulmaktadır.

Tanı öykü ve laboratuvar testleri ile birlikte konmaktadır. Öyküde poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı ile birlikte herhangi bir zamanda bakılan kan şekeri seviyesinin 200 mg/dl'ye eşit ve yüksek olması ya da en az 8 saatlik açlık sonrası bakılan kan şekeri değerinin 126 mg/dl'ye eşit ve fazla olması veya 75 gr oral glikoz alımından 2 saat sonra bakılan kan şekeri değerinin 200 mg/dl'ye eşit ve büyük olması, sonrasındaki tekrar ölçümlerinin bu seviyede izlemesi diyabet tanısını koydurmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda eser elementlerin glikoz metabolizmasında etkileri gösterilmeye çalışılarak hastalığın etiyolojisinde rol oynadıkları ya da tedavide insülin ve oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte tedavide kullanılabilecekleri gösterilmeye çalışılmıştır.

2002 yılında İsrail Tel Aviv Üniversitesinde tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada çinkonun glikojen sentez kinaz-3 β enzimini direkt olarak engellediği ve hücre içi sitoplazmik β -katenin salınımını arttırarak glikojen yapımını arttırmak suretiyle insülin benzeri aktivite gösterdiği ortaya çıkarılmıştır.

2007 yılında İspanyada Aguilar ve ekibi tarafından yapılan çalışmada Tip2 diyabet hastalığına sahip 92 kişi ile 72 kişilik kontrol grubu üzerinde serum magnezyum, bakır, krom, çinko ve nikel değerleri karşılaştırılmıştır. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal olan kişiler de kontrol grubu denekleri olarak seçilmişlerdir. Bakılan değerlerde nikel hariç diyabet grubunda bütün değerler düşük bulunmuştur. Bu değerlerden yola çıkılarak yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırılma yapıldığında düşük magnezyum seviyesinin insülin direncinin altında yatabilecek olan bir sebep olabileceği, krom elementi seviyelerinin yapılan diğer çalışmalarla benzer olarak diyabetik hastalarda düşük olduğu gösterilmiştir.

2009 yılında Japonya'da Osaka üniversitesinde Tanaka ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada bakır elementinin Tip 2 diyabet gelişimi üzerine etkileri ve tedavide bakır şelazyonu yapıcı maddelerin kullanılıp kullanılmayacağına bakılmıştır. Bu çalışmada diyabetik farelerde bakır düzeyleri yüksek seviyelerde gelmesi üzerine diyabetik farelere bakır şelazyon tedavisi uygulanmıştır. Deney sonucunda diyabetik farelerde bakır seviyeleri normal deney grubunun bakır seviyelerine yaklaşmış ve kan şekeri regülasyonu sağlanmıştır. Bununla birlikte bakır şelazyon tedavisi uygulanan diyabetik farelerde azalmış serum trigliserid seviyeleri de sağlanmıştır.

Hastalar acil servise diyabetin komplikasyonları ile başvurabilmektedirler. Komplikasyonlar akut ve kronik komplikasyonlar olarak 2 ana başlıkta sınıflandırılabilirler. Akut komplikasyonlar daha çok metabolik tablolar olarak ortaya

çıkılmaktayken kronik komplikasyonlar ise mikro ve makrovasküler hastalıklar olarak ortaya çıkmaktadır.

Diyabetin akut komplikasyonları içinde hipoglisemi, diyabetik ketoz, diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz ve nonketotik hiperozmolar koma yer alırken kronik komplikasyonları içinde mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, diyabetik ayak) hastalıklar yer alır.

Bu çalışmada diyabet hastalarının acil servise ilk başvuru esnasında kanda eser element düzeylerini tespit ederek, eser elementlerin eksikliğinin diyabetik komplikasyonlardaki rolünü araştırmak ve yüksek/düşük eser element düzeylerinin diyabetik komplikasyonların tedavi ve prognozunda etkilerine dair bir tespitte bulunabilmek amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), hiperglisemi ile kendini gösteren bir grup metabolik hastalığı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. DM'de insülin salgılanmasında azalma, glikoz kullanımında azalma ve artan glikoz üretimi hiperglisemiye yol açar. Diyabette görülen hiperglisemi çeşitli organlarda özellikle gözlerde, böbreklerde, sinirlerde, kalp ve kan damarlarında uzun dönemde hasara, fonksiyon bozukluğuna ve yetmezliğe yol açmaktadır [1]. DM artan insidansı ile önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Diyabetin neden olduğu metabolik bozukluklar çoklu organ sistemlerinde ikincil patofizyolojik değişikliklere neden olur. ABD'de, son dönem böbrek yetmezliğinin, travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonunun ve yetişkin körlüğünün en önde gelen nedeni diyabettir. Bununla birlikte kardiyovasküler hastalık gelişimi riski artmıştır [2].

2.2.Sınıflandırma

Diyabetin nedeni ve patogenezi konusunda bilgilerin artmasına bağlı olarak insülin bağımlı veya insülin bağımsız gibi sadece tedavi yaklaşımına dayanan sınıflama yerine etiyolojiye dayanan sınıflama yapma çalışmaları hızlanmıştır. Herhangi bir diyabetik hasta hastalığının sınıflamasından bağımsız olarak hastalığının herhangi bir döneminde insülin tedavisine ihtiyaç duyabilir [3].

1997 yılında American Diabetes Association (ADA) tarafından tanı ve sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur [4]. 2003 yılında ise bu kriterler üzerinde modifikasyona gidilmiş ve bozulmuş açlık glikozu (BAG) tanısı da eklenerek değişiklikler yapılmıştır [5]. Diyabet hastalığı Tip 1, Tip 2, diğer özellikli tipler ve gestasyonel diyabet (GDM) olmak üzere 4 ana başlıkta sınıflandırılır

Tablo 2.1.Diyabetin Sınıflandırılması[5]

Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırması
I.Tip 1 DM (genellikle mutlak insülin eksikliğine neden β-hücre yıkımı)
A. İmmün aracılı
B. İdiyopatik
II.Tip 2 DM (göreceli insülin yetersizliği ile birlikte olan ağırlıklı insülin direncinden, insülin direnci ile birlikte olan ağırlıklı insülin salınımı kusuru arasında değişebilir)
III.Diğer özel tipler
A. <i>Beta hücre fonksiyonunun genetik bozuklukları (mutasyonla karakterize)</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hepatosit nükleer transkripsiyon faktörü (HNF) 4a (MODY 1)* 2. Glikokinaz (MODY 2) 3. HNF-1α (MODY 3) 4. İnsülin tanıtıcı faktör (IPF) 1 (MODY 4) 5. HNF-1β (MODY 5) 6. NeuroD1 (MODY 6) 7. Mitokondriyal DNA 8. ATP duyarlı potasyum kanallarının alt üniteleri 9. Proinsülin ya da insülin konversiyonu
B. <i>İnsülin etkisindeki genetik bozukluklar</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tip A insülin direnci 2. Leprechaunizm 3. Rabson-Mendenhall sendromu 4. Lipodistrofi sendromu
C. <i>Ekzokrin pankreas hastalıkları</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pankreatit 2. Pankreatektomi 3. Neoplazi 4. Kistik fibrozis 5. Hemokromatozis 6. Fibrokalkülöz pankreatopati 7. Karboksil ester lipaz enzim mutasyonları
D. <i>Endokrinopatiler</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. Akromegali 2. Cushing sendromu 3. Glukagonoma 4. Feokromositoma 5. Hipertiroidi 6. Somatostatinoma 7. Aldosteronoma

(Devam Ediyor)

Tablo 2.1. Diyabetin Sınıflandırılması(Devam Ediyor)

<p><i>E. İlaç veya kimyasal maddeye bağlı</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vacor 2. Pentamidine 3. Nikotik asit 4. Glukokortikoidler 5. Tiroid hormonu 6. Diazoksid 7. β-adrenerjik agonistler 8. Tiazidler 9. Fenitoin 10. α-interferon 11. Proteaz inhibitörleri 12. Klozapin
<p><i>F. İnfeksiyonlar</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Konjenital rubella 2. Sitomegalovirüs 3. Koksaki
<p><i>G. İmmün aracılı diyabetin nadir formları</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. “Stiff-man” sendromu 2. Anti-insülin reseptör antikorları
<p><i>H. Diyabetle bazen ilişkili olan diğer genetik sendromlar</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Down sendromu 2. Klinefelter sendromu 3. Turner sendromu 4. Wolfram sendromu 5. Friedreich ataksisi 6. Huntington koresi 7. Laurence-Moon-Biedl sendromu 8. Miyotonik distrofi 9. Porfiri 10. Prader-Willi sendromu
<p>IV.Gestasyonel DM</p>

* MODY;Maturity onset of diabetes of the young (gençlerin erişkin tip diyabeti)

Tip 1 diyabet genellikle 30 yaşından önce gelişmesine rağmen, otoimmün β hücre yıkımına sebep olan herhangi bir süreç nedeniyle herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Bu nedenle, 30 yaşından sonra DM hastalığına yakalanan bireylerin % 5 ile % 10'ununda Tip 1 diyabet olduğu tahmin edilmektedir. Aynı şekilde, Tip 2 diyabet, daha tipik olarak artan yaş ile birlikte görülürken günümüzde özellikle obez ergenlerde, çocuklar ve genç erişkinlerde daha sık teşhis edilmektedir [2].

Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, diğer özel tipler ve gestasyonel diyabetin normal glikoz toleransından diyabete kadar olan spektrumu Tablo2.2'de soldan sağa gösterilmiştir. Diyabet tiplerinin çoğunda bireyler normal glikoz toleransından bozulmuş glikoz toleransına ve diyabete geçiş yaparlar. Oklar diyabetin bazı tiplerinde glikoz toleransındaki değişikliklerin iki yönlü olabileceğini göstermektedir. Örneğin, Tip 2 diyabetli hastalar kilo verme ile bozulmuş glikoz toleransı kategorisine; doğumdan sonra gestasyonel diyabet bozulmuş glikoz toleransına hatta normal glikoz toleransı durumuna dönebilir. Glikoz toleransının değişik kategorileri için glikoz yüklemesinden sonraki açlık plazma glikozu (APG) ve 2.saat plazma glikozu (PG) Tablo 2.2'nin alt kısmında gösterilmiştir. Bu değerler gestasyonel diyabetin tanısında uygulanamaz. Diyabetin bazı tiplerinde yaşam için insülin ihtiyacı olabilir veya olmayabilir [2].

Tablo2.2.Glikoz Homeostazisi ve Diyabet Spektrumu [2]

Diyabet Çeşitleri	Normal Glikoz Toleransı	Hiperglisemi			
		Prediyabet		Diabetes Mellitus	
		BAG* BGT**	İnsülin gerekliliği olmayan	Kontrol için insülin gerekli	Yaşam için insülin gerekli
Tip 1					
Tip 2					
Diğer özel tipler					
Gestasyonel Diyabet					
Zaman (Yıl)					
BAG	< 5.6 mmol/l(100 mg/dl)	5.6 - 6.9 mmol/l(100-125 mg/dl)	≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl)		
BGT	< 7.8 mmol/l (140 mg/dl)	7.8–11.1 mmol/l (140 – 199 mg/dl)	≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl)		

*BAG; Bozulmuş açlık glikozu; **BGT;Bozulmuş glikoz toleransı

2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Pankreas adacık hücrelerinin immün reaksiyon sonrası yıkımı ile ortaya çıkan diyabet formudur [6]. β hücrelerinin immün yıkımını gösteren belirteçler ise adacık hücre otoantikorları (ICAs), insülin otoantikorları (IAAs), glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları (GAD_{65}) ve tirozin fosfataz IA-2 / IA-2 β otoantikorlarıdır [7-15]. Açlık hiperglisemisi tespit edilen hastalarda bu oto antikorlardan bir ya da bir kaç artmış seviyelerde görülebilir. Ayrıca diyabetin bu formu ile HLA allelleri arasında güçlü bir bağlantı tespit edilmiştir [16, 17]. Diyabetin bu formunda β hücrelerinin yıkım hızı değişkendir. İnfant ve çocuklarda hızlı bir yıkım görülürken erişkinlerde ise bu yıkım daha yavaş gelişmektedir [18]. Çocuklar ve genç erişkinlerde ilk başvuru ketoasidoz tablosu ile olabilmektedir. β hücre yıkımı daha yavaş olan erişkinlerde ise rezerv β hücreleri hastaları ketoasidozdan uzun yıllar koruyabilmektedir [1].

2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Diyabetin diğer bir formu olan Tip 2 diyabette özellikle ön planda insülin direnci ve daha az olarak kısmi insülin yokluğu görülmektedir [19-21]. Tip 2 diyabetin ortaya çıktığı hastalar genellikle obez hastalardır. Günümüzde obezitenin başlı başına insülin direncine yol açtığı bilinmektedir [22, 23]. Sıklıkla Tip 1 diyabette ortaya çıkan ketoasidoz tablosu Tip 2 diyabet hastalarında başka bir hastalığa ikincil stres sonrası ortaya çıkmaktadır [24-26]. Diyabet tanısı bu hastalarda geç konulmaktadır. Çünkü bu hastalarda hiperglisemi yavaş gelişir ve klasik bulgular daha geç ortaya çıkar [27-29]. Tip 2 diyabet hastalarında mikrovasküler ve makrovasküler yan etkiler artmıştır [27, 30-33]. Bu hastalarda hiperglisemi ile birlikte normal ya da artmış insülin salınımı olan normal β -hücre fonksiyonu bulunmaktadır [34]. Diyabetin bu formunun gelişmesindeki başlıca faktörler ise yaş, obezite ve azalmış fiziksel aktivitedir [29, 35].

2.2.3. Diğ er Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri

Tip 1-2 ve gestasyonel diyabet dışındaki tüm diyabet hastalıklarının içinde bulunduğu gruptur. Bu hastalık grubuna β hücrelerinin fonksiyonlarında meydana gelen monogenetik bozukluklar, insülin etkisinde görülen genetik bozukluklar, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaçlara bağlı etkiler ve infeksiyonlar neden olabilmektedir [1].

Diyabetin β hücre fonksiyonlarında meydana gelen monogenetik bozukluklar ile ilişkili formu genellikle 25 yaş öncesi ortaya çıkar ve hiperglisemi ile karakterizedir. Bu nedenle bu hastalık tablosuna “*maturity-onset diabetes of the young (MODY)*” (gençlerin erişkin tip diyabeti) denilmektedir. İnsülin etkisinden ziyade insülin salgılanması ile ilgili bozukluklar mevcuttur. Otozomal dominant geçiş göstermektedir [36-38].

İnsülin reseptörlerinde probleme neden olan genetik bozukluk ise insülin etki mekanizmasında bozukluğa yol açar. Bu genetik bozukluk ile birlikte hiperinsülinemi ve orta derecede hiperglisemi görülür [39, 40].

Adacık hücrelerinin çoğunluğunu tahrip eden pankreas ekzokrin hastalığı diyabete neden olabilir [41-43]. İnsülin etkisini antagonize eden hormonlar da diyabete yol açabilir. Bu nedenle akromegali veya Cushing hastalığı gibi endokrinopatilerle birlikte görülebilir [44-47].

Diyabetin nadir bir sebebi de infeksiyonlardır. Özellikle viral infeksiyonlar pankreas adacık hücrelerinin yıkımına yol açarak diyabete yol açabilirler. Konjenital rubella hastalığı olanlarda diyabet gelişebilmektedir [48].

2.2.4. Gestasyonel Diyabet

Glikoz intoleransının gebelik esnasında gelişmesidir. Gebeliğin üçüncü trimester döneminde, artmış metabolik tablo ve insülin ihtiyacı sebebiyle bozulmuş glikoz toleransı gelişebilir. Gestasyonel diyabet ABD’de gebeliklerin yaklaşık

%4'ünü oluşturur. Çoğu kadın normal glikoz toleransına doğum sonrası dönmektedir. Bu hastalarda sonraki dönemlerde diyabet gelişme riski artmıştır[2].

2.3.Epidemiyoloji

Geçtiğimiz yirmi yılda dünyada diyabet prevalansı giderek artmıştır. Dünya çapında 1985 yılından 2000 yılına kadar bu sayı 35 milyon vakadan 177 milyon sayısına ulaşmıştır. Yapılan hesaplamalara göre dünya çapında 2030 yılında 360 milyondan fazla kişi diyabet hastalığına yakalanacaktır. Bununla birlikte görülme sıklığındaki artışın yanı sıra görülme yaşının da giderek küçüldüğü, 5 yaş altına indiği bildirilmektedir [49, 50].

Hem Tip 1, hem de Tip 2 DM insidansında önemli coğrafik farklılıklar vardır. Örneğin, en yüksek Tip 1 DM insidansı İskandinav yarımadasındadır. Özellikle Finlandiya'da insidansı 35/100.000'dir. Buna karşılık Tip 1 DM insidansı Pasifik kıyısında çok daha düşüktür (Japonya ve Çin'de, yıllık insidansı 1-3/100.000); Kuzey Avrupa ve ABD'de ise yılda 8-17/100.000 oranındadır. Tip 1 DM riskindeki artışın, farklı coğrafik bölgelerdeki etnik gruplarda yüksek riskli HLA alellerinin sıklığını yansıttığına inanılmaktadır. Türkiye'de 1996'da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaşları diyabet insidansı 2.52/100000 olarak bulunmuştur [51]. Tip 2 DM ve onun öncüsü bozulmuş glikoz toleransı (BGT) prevalansı bazı Pasifik adalarında en yüksek, Hindistan ve ABD gibi ülkelerde orta ve Rusya ve Çin'de ise göreceli olarak düşüktür. Bu farklılık muhtemelen genetik ve çevresel faktörlerin her ikisine de bağlıdır. Diyabet prevalansında bir ülke içindeki farklı etnik gruplar arasında da önemli farklar olabilir [2].

2005 yılında CDC verilerine göre ABD' de 20 yaş üstü kişilerde görülen diyabetin prevalans oranları Afrikalı Amerikalılar da % 13.3, Latin kökenlilerde % 9.5, Amerikan yerlilerinde %15.1, İspanyol kökenli olmayan beyazlarda %8.7'dir. Hawaii de yaşayan Asyalı Amerikalılarda veya Pasifik Adalı etnik gruplara mensup kişiler de görülen diyabet oranı İspanyol olmayan beyazlara kıyasla iki kat daha fazladır [2].

Tip 2 DM'nin başlama yaşı İspanyol asıllı olmayan beyazlar dışında kalan diğer etnik gruplarda daha erken ortalama bir yaşta oluşur [2].

Diyabet 2002 yılında ABD'de ölümlerin altıncı nedeni, dünya genelinde beşinci önde gelen ölüm nedenidir. Ortalama olarak dünya genelinde ölümlerin % 1.7-5.2'sinden (yaklaşık yılda 3 milyon kişinin) sorumlu olduğu düşünülmektedir [2].

2.4.Tanı

Diabetes mellitus tanısı için kriterler, 2006 Dünya Sağlık Örgütü(WHO) (Tablo 2.3) ve 2003 Amerikan Diyabet Derneği (ADA) (Tablo 2.4) tarafından belirlenmiştir. ADA tarafından 2003 yılında belirlenen kriterlere 2010 yılında HbA_{1c} (Hemoglobin A_{1c}) değeri de dahil edilmiştir [52]. Buna karşılık WHO ya göre HbA_{1c} testi diyabet için uygun bir tanı testi olarak kabul edilmemiştir[53].

Tablo 2.3.Diyabet için WHO Tanı Kriterleri [53]

1. Açlık plazma glikozu ≥ 7.0 mmol/l (126mg/dl)
2. Oral glikoz tolerans testi sırasında ikinci saat plazma glikozu ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl)

Tablo 2.4.Diyabet için ADA Tanı Kriterleri [54]

1. Hiperglisemi ya da hipoglisemi krizi semptomları ile birlikte rastgele kan şekeri ölçümü ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl)
2. Açlık plazma glikozu ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) ^a
3. Oral glikoz tolerans testi sırasında ikinci saat plazma glikozu ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl) ^b
4. Hb A _{1c} ≥ 6.5 %. ^c

^a:Açlık en az sekiz saat süre ile kalori alınmaması olarak tanımlanır.

^b:WHO tarafından belirlenen yöntemle ve suda çözünen 75 g anhidrit glikoz eşdeğeri glikoz yüklemesi kullanılarak yapılmalı.

^c:Ölçüm, NGSP* tarafından onaylı ve DCCT** tahlilleri ile standardize edilmiş metot kullanan bir laboratuvar tarafından yapılmalı.

*NGSP; National Glycohemoglobin Standardization Program (Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı), **DCCT; The Diabetes Control and Complications Trial (Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması)

2.4.1.Tarama

ADA 2007 yılında bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT) değerlerinin taramada kullanılmasını önermiştir [55]. Bu testler kolay uygulanabilir ve maliyet açısından uygundur. Buna göre yaşı ne olursa olsun vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m² olan, diyabet açısından risk faktörü taşıyan ya da 45 yaş üzeri herkese tarama testleri uygulanmalıdır. Testleri normal olanlara en az üçer yıl ara ile testler tekrarlanmalıdır.

Tablo 2.5.ADA 2012'ye Göre Pre-Diyabet Açısından Belirlenmiş Değerler[52]

1. Plazma açlık glikozu 100 mg/dl (5.6 mmol/l) ile 125 mg/dl (6.9 mmol/l) arası→ BAG
2. Oral glikoz tolerans testi sırasında ikinci saat plazma glikozu 140 mg/dl (7.8 mmol/l) ile 199 mg/dl (11.0 mmol/l) arası→BGT
3. Hb A _{1c} 5.7–6.4%

A_{1c}; HbA_{1c} (Hemoglobin A_{1c})

Tablo2.6. Tip 2 Diyabet İçin Erişkinlerde Risk Faktörleri[54]

<ol style="list-style-type: none"> 1. Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü 2. Obezite (VKİ ≥ 25 kg/m²)^a 3. Sedanter yaşam 4. Irk/etnik köken (ör. Afrikalı Amerikalılar, Hispanik Amerikalılar, Yerli Amerikalılar, Asyalı Amerikalılar, Pasifik Adalılar) 5. Daha önce BAG^b veya BGT^c tanısı olanlar 6. A_{1c} $\geq 5.7\%$ 7. Gestasyonel diyabet öyküsü veya >4 kg fazla bebek doğumu 8. Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg) ya da tansiyon için tedavi alan 9. HDL^d kolesterol değeri <35 mg/dl (0.90 mmol/l) ve/veya >250 mg/dl (2.82 mmol/l) 10. Polikistik over sendromu olan kadınlar 11. <i>Akantozis nigrikans</i> gibi insülin direnci hastalığı olan hastalar 12. Damar hastalığı öyküsü

^aVKİ; Vücut kitle indeksi, ^bBAG; Bozulmuş açlık glikozu, ^cBGT; Bozulmuş glikoz tolerans testi, ^dHDL; High density lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein)

Tip 2 diyabet erişkin kişilerde görülmesine rağmen çocuklarda Tip 2 diyabetin araştırılması için kriterler ve risk faktörleri belirlenmiştir. Bir kriter ve ilave iki risk faktörü olan çocuklarda diyabet açısından araştırılmalıdır [54].

Tablo 2.7.Asemptomatik Çocuklarda Tip 2 Diyabet Tarama Kriterleri [54]

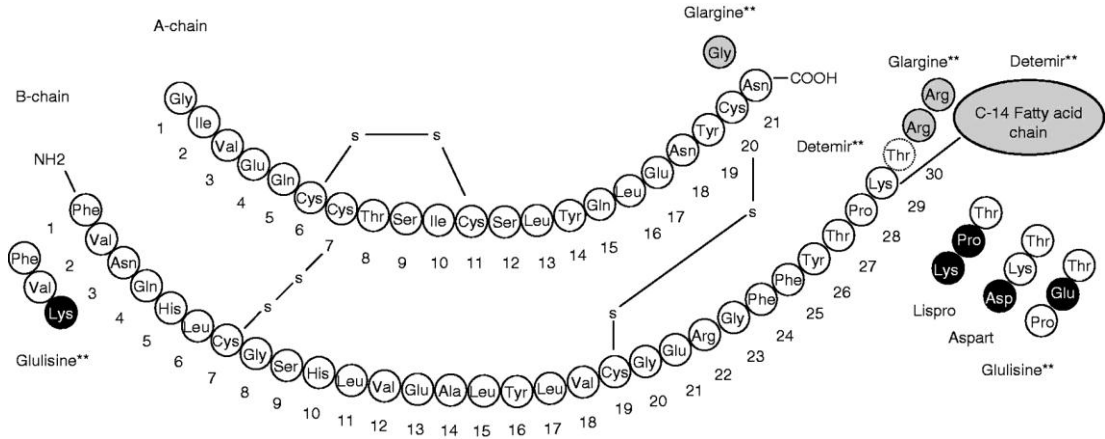
<p>Kriter:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. VKİ > yaş ve cinsiyete göre 85 persentil 2. Boya göre kilo değeri > 85 persentil 3. Kilo > ideal boyun %120
<p>Risk faktörü</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 1. ve 2. derece akrabalarda Tip 2 diyabet öyküsü 2. Irk/etnik köken (ör. Afrikalı Amerikalılar, Hispanik Amerikalılar, Yerli Amerikalılar, Asyalı Amerikalılar, Pasifik Adalılar) 3. İnsülin direncine ait işaretler ya da insülin direnci ile birlikte olan durumlar (düşük doğum ağırlığı ya da akantozis nigrikans) 4. Annede diyabet öyküsü ya da gebelikte diyabet (GDM) öyküsü

2.5.İnsülin Biyosentezi, Salınımı ve Etkisi

2.5.1.Biyosentez

İnsülin pankreas adacıklarının beta hücrelerinde sentez edilir. Başlangıçta tek zincirli 86 aminoasitli polipeptid bir prekürsör (preproinsülin) olarak sentezlenir. Sonrasında proteolitik bir süreçle aminoterminal peptid uzaklaştırılarak proinsülin ortaya çıkar. Proinsülinde 31 aminoasitlik bir internal parçasının ayrılması, C peptidi ve birbirlerine disülfid bağ ile bağlı olan insülinin A (21 aminoasit) ve B (30 aminoasit) zincirlerini oluşturur. Olgun insülin molekülü ve C peptid birlikte depolanır ve beta hücrelerindeki sekretuar granüllerden birlikte salınır. C peptid insüline göre hepatik yıkıma daha az hassas olduğundan, insülin salınımının faydalı

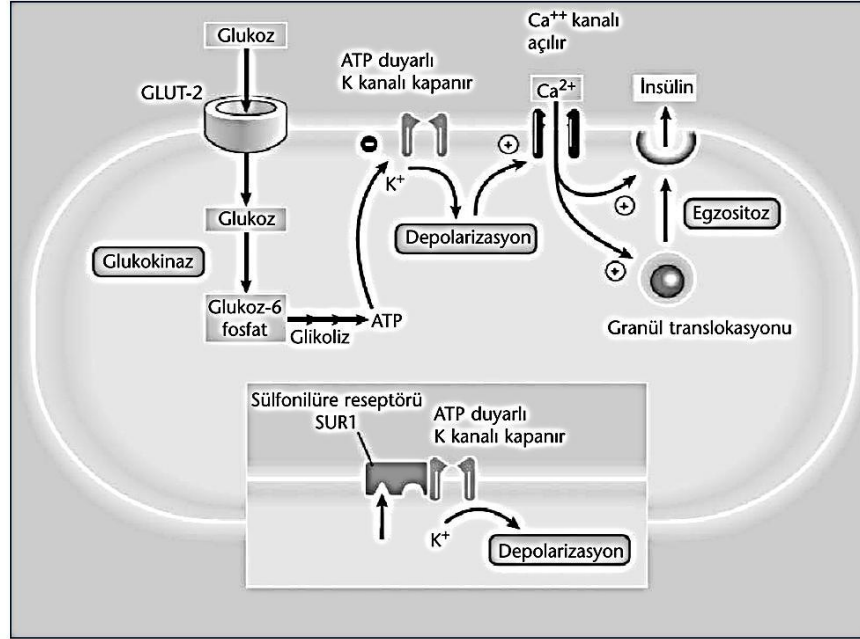
bir göstergesidir ve hipogliseminin değerlendirilmesinde endojen ve eksojen insülin ayırımına yardımcı olur. İnsan insülini artık rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir, bir veya daha fazla aminoasitte yapılan yapısal değişiklik, insülinin fiziksel ve farmakolojik karakteristiklerinin modifiye edilmesine yardımcı olur [2].



Şekil 2.1. İnsülin Molekülü [56]

2.5.2.Salınım

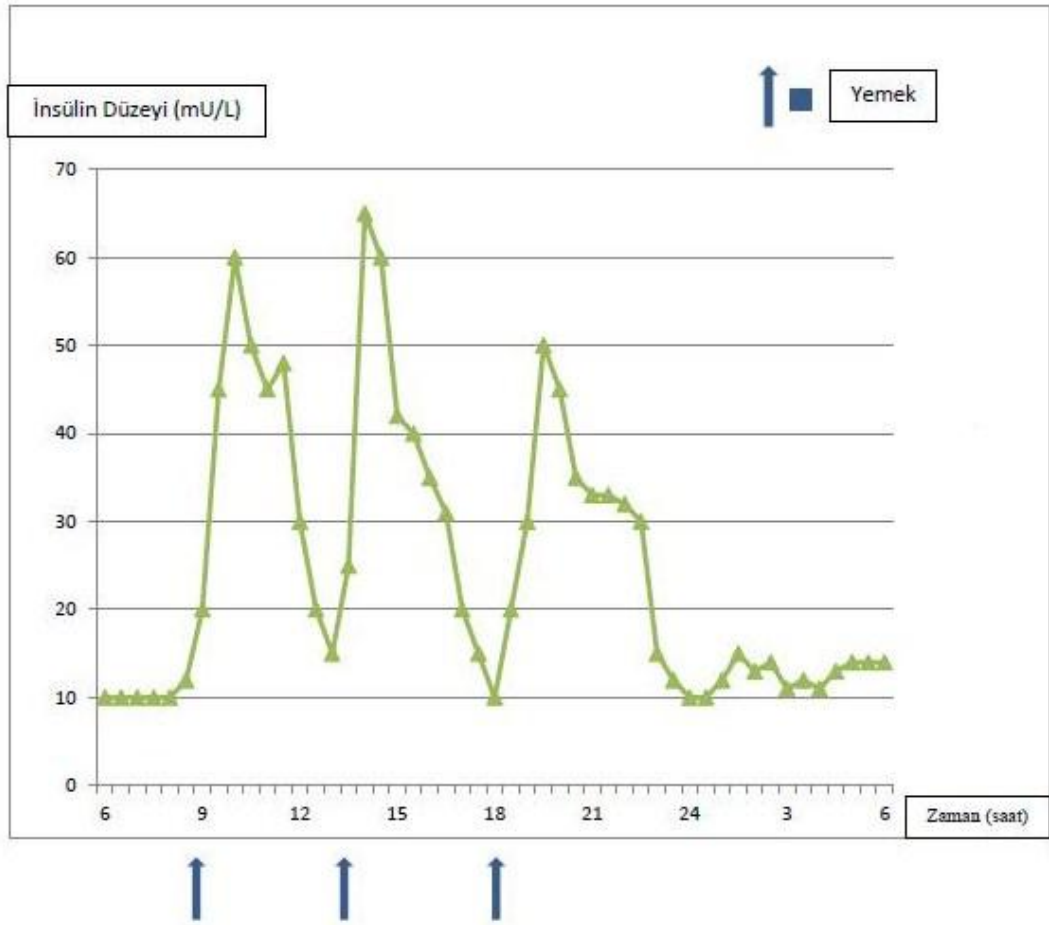
İnsülin salınımını aminoasitler, ketonlar, çeşitli besinler, gastrointestinal peptitler ve nörotransmitterler etkilemekle birlikte, pankreas beta hücrelerinden insülin salınımının ana düzenleyicisi glikozdur. 3.9 mmol/L (70 mg/dl) üzerindeki glikoz düzeyleri insülin sentezini uyarır.



Şekil 2.2.Hücreden İnsülin Salınımı [57]

Glikoz, beta hücresine GLUT2 glikoz taşıyıcısı tarafından yapılan transport ile başlayan bir dizi düzenleyici basamak aracılığı ile insülin salınımını uyarır. Glikokinaz ile glikoz fosforilizasyonu glikoz ile düzenlenen insülin salınımını kontrol eden hız kısıtlayıcı basamaktır [2].

Glikozfosfatın glikoliz yoluyla ileri metabolizması, ATP duyarlı K⁺ kanallarının aktivitesini engelleyip ATP'yi oluşturur. Bu kanal iki farklı proteinin oluşturduğu bir komplekstir; bunlardan biri bazı oral hipoglisemiklerin (sülfonilüreler, meglitinidler gibi) reseptörüdür, diğer alt ünite içeri rektifiye bir K⁺ kanal proteinidir. Bu K⁺ kanallarının engellenmesi, beta hücre zarı depolarizasyonunu uyarır, bunun sonucunda voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılarak kalsiyum hücre içine girer ve insülin salınımını uyarır.



Şekil 2.3. İnsülin Salınımı

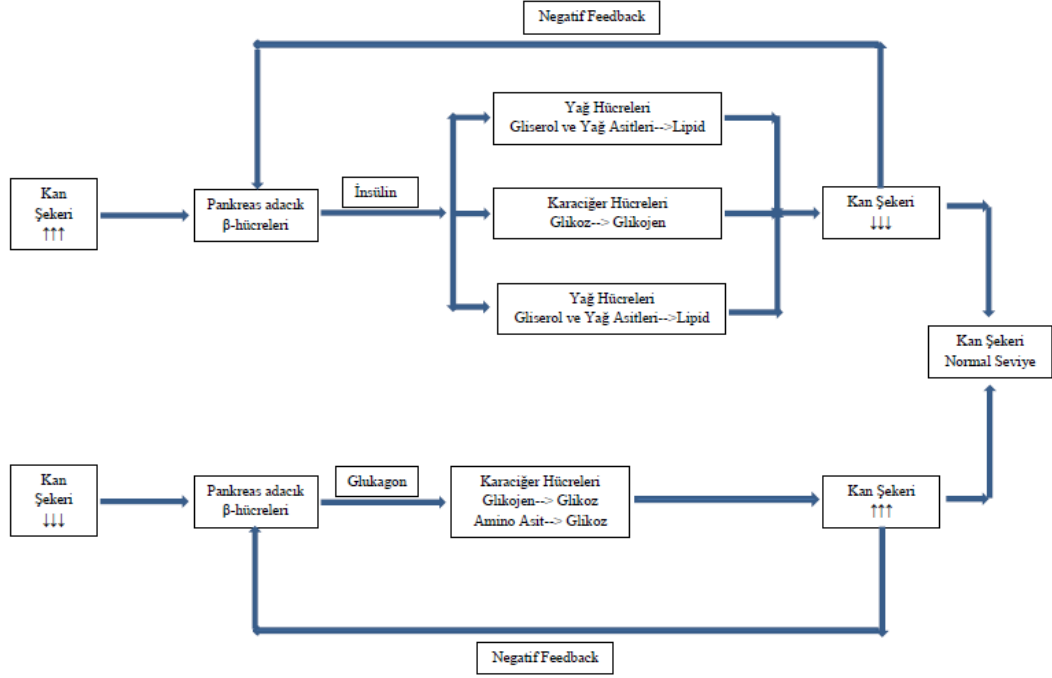
İnsülin salınım profili ile ilgili çalışmalar hormon salınımının pulzatil paternini göstermiştir. Yaklaşık her 10 dakikada bir küçük sekreteruar pikler yemeklerle birlikte 80-150 dakikalık daha geniş amplitüdü osilasyonlarla süperempoze olmaktadır. Öğünler veya insülin salınımının diğer önemli uyarıcıları insülin salınımında bazal değerin 4-5 kat fazlası büyüklüğündeki pikleri uyarır, sonrasında insülin salınımının bazal seviyeye dönmesi genellikle 2-3 saat sürer (Bkz. Şekil 2.3). Bu normal sekreteruar paterndeki bozukluklar DM'de beta hücre bozukluklarının en erken belirtilerinden biridir [2].

İnkretinler gıda alımından sonra gastrointestinal kanaldaki nöroendokrin hücrelerden salınan glikoz ile uyarılmış insülin salgılanmasını artıran ve glukagon salınımını baskılayan hormonlardır. En kuvvetli inkretin olan glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ince bağırsak L hücreleri tarafından salgılanır ve sadece kan glikoz

düzeyi açlık kan glikoz seviyesinin üzerinde olduğunda insülin salgılanmasını uyarır. İnkretin analogları endojen insülin salgılanmasını arttırmak için kullanılmaktadırlar [2].

2.5.3.Etki Mekanizması

İnsülin portal vene salındıktan sonra yaklaşık %50'si karaciğer tarafından uzaklaştırılır ve yıkılır. Ekstre edilmemiş insülin sistemik dolaşıma geçer ve hedef bölgelerde reseptörüne bağlanır. İnsülin reseptörü hücre zarına bağlanan reseptörlerin tirozin kinaz sınıfına aittir. Reseptöre insülin bağlanması intrinsek tirozin kinaz aktivitesini stimüle eder. Tirozin kinaz aktivitesinin stimüle olması reseptör otofosforilasyonuna ve insülin reseptör substratı (IRS) gibi intrasellüler sinyalizasyon moleküllerinin toplanmasına yol açar. Bu ve diğer adaptör proteinler, en sonunda insülinin geniş metabolik ve mitojenik etkileriyle sonuçlanan fosforilasyon ve defosforilasyon reaksiyonlarının karmaşık bir kaskadını başlatır. Örnek olarak, phosphatidylinositol-30-kinaz (PI-3 kinaz) yolunun aktivasyonu glikoz taşıyıcılarının (GLUT4 gibi) hücre yüzeyine translokasyonunu stimüle eder. Bu olay iskelet kasına ve yağ hücresine glikoz alımı için çok önemlidir. Diğer insülin reseptörü sinyalizasyon yollarının aktivasyonu glikojen sentezini, protein sentezini, lipogenezi ve insüline cevaplı hücrelerdeki değişik genlerin regülasyonunu indükler [2].



Şekil 2.4. Glikoz Homeostazisi [58]

Glikoz homeostazisi hepatic glikoz üretimi, periferik glikoz alımı ve kullanımı arasındaki titiz bir ayarı yansıtır. İnsülin bu metabolik dengenin en önemli düzenleyicisidir, ancak nöral uyanlar, metabolik sinyaller ve hormonları (glukagon gibi) içeren diğer yolların etkisi, glikoz sağlanması ve kullanımının kontrolü ile sonuçlanır. Açlık durumunda düşük insülin düzeyleri hipoglisemiye önlemek için hepatic glikoneogenezi ve glikojenolizi teşvik eder. Düşük insülin düzeyleri glikojen sentezini ve insülin duyarlı dokularda glikoz alımını azaltır ve depolanmış prekürsörlerin mobilizasyonunu kolaylaştırır. İnsülin düzeyinin azalması, karaciğer ve adrenal medüllada glukagonun glikojenolizi ve glikoneogenezi stimüle etmesine izin verir. Bu süreçler beyne yeterli glikoz sağlanması için kritik değerdedir. Açlık sürecinin tersine, yemek sonrası dönemde glikoz yüklemesi insülinde artışa, glukagonunda düşüşe neden olur. Yemek sonrası glikozun majör kısmı iskelet kası tarafından kullanılır. Başta beyin olmak üzere diğer dokular glikozu insülin bağımsız bir şekilde kullanırlar [2].

2.6.Eser Elementler

2.6.1.Çinko

Çinko(Zn), insülin metabolizmasındaki yüzlerce enzimin fonksiyonu üzerinde etkili antioksidan olarak görev yapan bir eser elementtir [59-61]. Eksikliğinin klinik belirtileri bariz olmamasına rağmen sonuç olarak pek çok problem Zn eksikliği ile ilgilidir. Zn özellikle tahıllarda, et, deniz ürünleri ve süt ürünlerinde bulunur [61]. Çinkonun normal oral alımının zararsız olmasına rağmen, terapötik aralığı nispeten dardır [62]. Zn için hiçbir depolama biçiminin olmaması, hücreler için sabit bir kaynağa ihtiyaç duyulmasına rağmen serum Zn düzeyi özellikle iyi düzenlenmiş olup metabolizması anlaşılammıştır [63, 64]. Zn emilimi demir veya inflamatuvar barsak hastalıkları ile azaltılabilir. Hücre içerisinde ise 20 den fazla Zn taşıyıcı gösterilmiştir [65]. Kronik hastalıklarda çinkonun hücre zarı ve hücre içi taşınmasındaki aksaklıklar araştırılmıştır [66,67]. Çinko insülin hegzamerlerinin sabitlenmesinde ve insülinin pankreasta stoklanmasında önemli bir rol oynaması nedeniyle insülin direncinin ve diyabetin ilerlemesinde önemli bir faktör olabilir [68-71].

Şiddetli çinko eksikliği sık olmamasına rağmen diyabette poliüri nedeniyle artan atılım diyabetik hastalarda Zn düzeyi hakkında karışıklığa yol açmaktadır. Tip 2 diyabet hastaları ile sağlıklı insanlar arasında yapılan bazı çalışmalarda çinko düzeyleri arasında fark gösterilirken [72-75] diğer çalışmalarda ise belirli bir fark gösterilememiştir [76, 77]. Tip 1 diyabet hastalarında yapılan çalışmalarda ise çinko düşüklüğü ile pankreatik hasar arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir [78]. Bu çalışmalarla birlikte obez hastalarda azalmış Zn değerleri ile artmış insülin direncinin birlikte olduğu gösterilmiştir [79].

Çinko ile artan insülin etkisini açıklamak için çeşitli görüşler ortaya atılmıştır. Glikojen düzenleyen enzim (GSK3) üzerindeki engelleyici etkisi ile çinkonun insülin benzeri etkisi ortaya çıkmaktadır [80]. Diğer bir mekanizmada reseptör sonrası protein olan protein kinaz B (Akt) ve PI3-kinaz üzerine olan etkisidir. Ayrıca interlökin-1 β salınımını azaltması ve metalloproteinin yapımını arttırmasında

önemlidir[81]. Çalışmalar hücre içi çinko düzeyinin daha önemli olduğunu düşündürmektedir [82].

Yapılan hayvan çalışmalarında alloksan veya streptozotosin ile indüklenmiş Tip 1 diyabet çinko desteği ile önlenmiştir [81]. Başka bir çalışmada ise gebe farelerin diyetinden çinkonun çıkarılması ile farelerde yavru ağırlığında azalma, artmış yağ kitlesi, azalmış yağsız beden kitlesi ve glikoz değişiklerinde azalmış insülin yanıtı görülmüştür [83].

2.6.2.Krom

Glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde krom(Cr) elementinin önemli bir yeri vardır. Yapılan çalışmalarda krom eksikliğinde, bozulmuş glikoz toleransı, açlık hiperglisemisi ve lipit bozuklukları ortaya çıkmıştır [84,85]. Kromda ciddi eksiklikler genellikle parenteral beslenme ile ortaya çıkar [86]. Cr güvenli ve yeterli günlük alım miktarı 50-200 mg olarak kabul edilmekle birlikte 30 mg'lık günlük alımın yeterli olduğu yönünde çalışmalar vardır. Krom besinler içerisinde en çok arpada bulunur [87]. Bağırsaklardan az miktardan emilir. Yüksek dozlarda toksik olmakla birlikte toksisite ortama bağlı olup çevre dokular ve metalin valansına bağlıdır. Artı altı değerlikli krom en toksik olanıdır [84, 88]. Yapılan çalışmalardan sonra kromun diyabetteki etkileri daha az önemli hale gelmiştir. Kromun sağlıklı kişilerde etkisi gösterilmemiştir, çünkü hem Cr eksikliği yoktur hem de takviyeye ihtiyaç duyulmamaktadır. Suda çözünen nötr pH da kromun formları olan Cr-klorür, Cr-nikotinat, Cr-propionat, Cr-histidinat veya Cr-pikolinat araştırılmıştır. Bununla birlikte asidik ortamda hidrolize olan ve emilen kromun yaklaşık% 1'inin kanda olduğu gösterilmiştir [89].

Yapılan çalışmalar, kromun insülinin reseptör ve reseptör sonrası sinyalizasyonunu hormona duyarlı GLUT4 taşıyıcıları üzerinden etkileyerek glikozun taşınmasında etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu etkiler, hücre zarında bulunan reseptörlerin kendisi, kendi denetim mekanizması veya yakın çevresi aracılığıyla olabilir. Üzerinde araştırma yapılan krom derivelerinden Cr-pikolinatın AMPKinaz ve p38 MAPkinaz aktivitelerinde artma, reseptör fosforilasyonunda

artma ve insülin reseptör mRNA'sında artma (GLUT4 için mRNA, glikojen sentaz ve UCP3) gibi çeşitli etkilere neden olduğu gösterilmiştir [90-92]. Bununla birlikte fonksiyonel insülin reseptörlerinin çalışmasındaki bozulma IGF reseptörlerinin sayısının arttırılması ile karşılanmaya çalışılır [93]. İnsülin reseptörlerinin çevresindeki değişiklikler plazma tarafındaki hücre zarında kolesterol içeriğinde azalmaya, sitoskeletal fonksiyonda artmaya ve azalmış insülin direncine yol açar. Kromun diğer bir etkisinde TNF α , resistin, interlökin-6 ve CRP düzeylerinde azalmanın yanı sıra, C vitamini ya da adiponektin artışına yol açarak insülin direncinde azalmaya yol açmasıdır [94-99]. Son olarak krom insülin ve insülin dimerlerine direk bağlanarak hormonun stabilizasyonunda ve reseptör bağlanma kapasitesinde artışa yol açar [100].

Açlık hiperglisemisi ve glikoz intoleransı görülen bireylerde krom eksikliği saptanması üzerine insülin direnci ve diyabette krom takviyesinin etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Diyabetik hastalarda normal bireylere göre 1/3 daha az oranında krom değerleri görülmüştür ve bunun nedenleri hakkında araştırmalar yapılmıştır [73, 101, 102]. Bu araştırmalar esnasında inorganik kromun düşük aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. 1955 yılında Mertz ve arkadaşları tarafından, bira mayasında, karaciğer ve böbrekte insülin ve krom eşliğinde glikoz transportunu gerçekleştiren karmaşık bir yapı tespit edilmiştir. GTF [glikoz tolerans faktör] adı verilen bu karmaşık yapı krom harici diğer metallerle aynı biyolojik aktiviteyi göstermemiştir. Bununla birlikte yüksek düzeylerinde adipozitlerde insülin etkinliğini arttırıcı rolü tespit edilmesine rağmen diyabetik hastalarda yüksek krom düzeylerinde bile diğer dokularda biyolojik aktivitesi tespit edilememiştir [103-105]. Günümüzde bu çalışmayla ilgili sağlıklı veriler olmadığı için güvenilirliği şüpheli durumdadır [89].

Tedaviye yönelik çalışmaların sonucunda krom tuzlarının insülin direnci veya diyabette faydalı olabileceği yönünde sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Krom-klorid'in yağ ve kas hücrelerinin yanı sıra kardiyomiyozitlerde de glikoz transportunu arttırıcı etkisi gösterilmiştir [94, 105, 106]. Bu durum yüksek GLUT4 değerleri ile kısmen açıklanabilmektedir [92]. Bununla birlikte hiperglisemik durumlarda eritrositlerde ve monositlerde, oksidatif stres, glikozilasyon ve lipit peroksidasyonda azalmaya yol açmaktadır [27, 107-110].

2.6.3.Selenyum

Selenyumun (Se) organik formu inorganik formlarına göre gastrointestinal sistemden nispeten daha iyi emilir [111]. Selenosistein içeren selenoprotein formları antioksidan olarak vücutta görev yaparlar [112]. Selenoproteinlerin diğer bir görevinde selenyumun çevre dokulara transportudur [113, 114]. Yaklaşık on adet selenoprotein tanımlanmış olup en iyi bilinen formları tiyoredoksin redüktaz, glutasyon peroksidaz ve iyodotironin deiyodinaz'dır [115]. Şiddetli selenyum eksikliği nadir görülmektedir. Diyabetik hastalarda selenyum eksikliği artmış oksidatif stresle birlikte. Diyabetik hastaların çocuklarında, ölçülen selenyum değeri 80 µg/l altında olduğu durumlarda CRP ile insülin rezistansı arasında ters korelasyon vardır [116]. Genç erişkinlerde görülen idiyopatik skolyozis ve amiyotrofik lateral sklerozis hastalarında artmış oksidatif stres ve inflamasyonla birlikte artmış selenyum düzeyleri de tespit edilmiştir [117, 118].

İn vitro olarak selenyum P38MA fosfokinaz üretimini azaltarak hiperglisemi ve adezyon molekül salınımına bağlı gelişen hiperinsülinemi azaltır. Bununla birlikte inflamasyonu azaltarak Nuclear Factor-KappaB (NFκB), CRP ve L-Selektin yapımını azaltır [119, 120].

Birçok çalışmaya rağmen selenyumun diyabeti önlediğine dair net kanıtlar bulunmamaktadır [121]. 9000 Amerikalı üzerinde yapılan bir araştırmada artmış selenyum seviyeleri ile birlikte artmış diyabet oranı görülmektedir [122, 123]. İnsülin rezistansı ve diyabetin patolojisinde rol oynadığı düşünülen, güçlü bir antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliği olan selenyumun tedavide kullanılabilirliğinin araştırılması önemlidir [124, 125]. Buna karşılık bu konuda yapılmış olan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır [126].

2.6.4.Vanadyum

Vanadyum (Va) antidiyabetik özelliğe sahip olan bir eser elementtir. Bu özelliği yaklaşık yüz yıldır bilinmektedir [127]. Sadece son yirmi yıldır terapötik olarak kullanılmaktadır. Vanadyumun inorganik formunun gastrointestinal sistemden

emilimi zayıftır. Emilen vanadyum glutatyon ile vücutta vanadyl'e dönüşür. Vanadyl ise ferritin ve transferrin ile birleşir [128]. Vanadyumun vücutta özellikle bazı dokulara bağlanma oranı daha fazladır. İnorganik vanadyum toksisitesinde kemik, karaciğer, böbrek lezyonları, kilo kaybı ve gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Organik vanadyum türevleri bu açıdan daha güvenlidir [128, 129]. Son yapılan çalışmalarda vanadyumun mitokondri lezyonlarına, özellikle mitokondrielerde şişme ve zar geçirgenliğinde artışa sebep olduğu [130] ve Va türevi olan Va pentoksidin'in hayvan deneylerinde akciğer kanserine neden olduğu gösterilmiştir [131].

Va, insülin reseptör sinyal yolunda insülin benzeri etki göstererek glikoz metabolizmasında rol oynar [126]. Hakkında en fazla kanıt gösterilen etkisi IRS-1, PKB, GSK3 ve FOXO1 komplekslerinin fosforilasyonunu artırarak fosfotirozin fosforilaz inhibisyonunu sağlamasıdır [132, 133]. Yapılan başka bir çalışmada diyabetik sıçanlarda karaciğerde glikokinaz aktivitesini arttırıcı özelliği olduğu gösterilmiştir. İnsülin benzeri etkileri ise daha çok GLUT4 üzerinden görülmektedir [134]. Bu durum insülin direnci görülen durumlarda Va desteği verildiğinde az da olsa ortaya çıkan normoglisemik durumları açıklamaktadır [135, 136].

Yapılan hayvan deneylerinde orta veya şiddetli diyabet olgularında Vanadyum tuzlarının etkili olduğu gösterilmiştir. Vanadyum sülfat ya da bis(maltolato)oksovanadyumun Tip 1 ve Tip 2 diyabet modellerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır [134, 137]. Arilalkilamin derivelerinin tek başlarına ya da semikarbazid duyarlı aminoksidazlar ile düşük dozda kombine olarak kullanıldığında birçok modelde glisemiye düzeltici etkileri gösterilmiştir [138, 139].

İnsanlar üzerinde birçok çalışma yapılmıştır fakat bu çalışmalar kısa süreli olup sınırlı sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir [140]. Kan şekeri üzerindeki etkileri 100 mg/d düzeyinde görülmektedir [135, 141-143]. Günümüzde vanadyum derivelerinin periferik dokulardaki insülin direncini azaltması sağlanmaya çalışılmaktadır [144]. Özellikle bis(maltolato)oksovanadyum ve bis(ethylmaltolato)oksovanadyum periferik dokularda insülin direncini azaltmaya yönelik olarak geliştirilen moleküllerdir [145].

2.6.5.Demir

Sistemik demir (Fe) miktarındaki artış ile bozulmuş glikoz metabolizması arasındaki ilişki ilk olarak hereditör hemokromatozis hastalarında artmış diyabet sıklığı üzerine yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır [146]. Demir birikimi sonrası diyabet gelişmesi, flebotomi veya demir çelasyon tedavisi sonrası glisemik kontrolün düzelmesi demirin diyabet gelişimine neden olduğunu düşündürmektedir [147, 148].

Demirin indüklediği diyabet olgularında elde edilen veriler açık değildir. Bu veriler daha çok hayvan deneyleri üzerinden elde edilmiştir [146]. Hemokromatozisli fare modellerinde artmış demir ve oksidatif stres sonucu pankreatik hücrelerde apoptozis ve bu nedenle de azalmış insülin miktarı görülmektedir [149]. Yapılan araştırmalarda insülin salınımı için gerçekleşen glikozun mitokondriyal metabolizmasında antioksidan savunma sisteminin düşük olduğu ve bu sebepten dolayı pankreas adacık hücrelerinin oksidatif hasara karşı daha duyarlı olduğu gösterilmiştir [150]. Talasemik hastalarda yapılan çalışmalarda insülin rezistansının ciddi derecede arttığı gösterilmiştir [151, 152]. McClain ve arkadaşları tarafından yapılan insan araştırmalarında ise hemokromatozisli hastalarda glikoz dengesinde bozulma insidansında artış tespit edilmiştir. Glikoz tolerans testi ile yapılan testlerde insülin salınımında bozulma ile birlikte artmış insülin rezistansı da gösterilmiştir. Demirin bu etkisinin direkt veya hepatik disfonksiyona sekonder olabildiği ortaya konmuştur [153, 154]. Karaciğer demir yükü bulunan hastaların çoğunda açıklanamayan insülin rezistansının bulunması, karaciğerde demir birikimi, hepatik fonksiyon bozukluğu ve insülin rezistansı arasında ortak bir etiyolojik sebep olasılığını akla getirmektedir [155].

2.6.6.Bakır

Bakır eksikliği genelde vücutta kardiyovasküler hastalıkların artışı ile birlikte ortaya çıkmaktadır [156]. Bakır eksikliğinin sistemik etkileri yüksek kan basıncı, inflamasyon, anemi, azalmış kan pıhtılaşması ve damar tıkanıklığında artış olarak ortaya çıkar [157]. Bakır eksikliğinin diyabetin başlangıcında etkili olduğunu gösteren net kanıtlar ortaya halen konulamamıştır [157]. Yapılan bir çalışmada

farelerde streptozotosin ile meydana getirilen Tip 1 diyabetin bakır desteği ile (oksidatif stres reaksiyonlarını baskılayarak) engellendiğine yönelik kanıtlar vardır [158]. Vücutta bakır birikiminin diyabet başlangıcından ziyade diyabetin yan etkilerinin gelişimi için etkili bir rol oynadığı gösterilmiştir [157]. Diyabetik hastalarda ve yapay olarak diyabet geliştirilmiş kobaylarda, bakır şelatörü olan trietine tedavisi uygulandığında kalp fonksiyonlarında iyileşme görülmüştür [159]. Bununla birlikte kobayları diyabete bağlı göz komplikasyonlarından koruduğu gösterilmiştir [160].

2.7.Patogenez

2.7.1.Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diabetes Mellitus çocukluk yaş grubunda sık görülen insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin T hücre aracılı otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle zarar görmesi sonucu gelişen insülin azlığı ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır [161-165]. Genetik yatkınlığı olan bireyler doğumda normal beta hücre kitlesine sahiptirler, fakat gelişen otoimmün yıkıma sekonder olarak beta hücrelerini zaman içinde kaybetmeye başlarlar. Bu otoimmün sürecin infeksiyöz veya çevresel bir uyaran ile tetiklendiği ve beta hücresine özel bir molekül ile devam ettirildiği düşünülmektedir. Bireylerin çoğunluğunda immünolojik göstergeler, tetikleyici olayın ardından ve diyabet klinik olarak aşikar olmadan önce ortaya çıkar. Sonrasında beta hücre kitlesi azalmaya başlar ve normal glikoz toleransı devam ettirilmekle birlikte, insülin salınımı giderek bozulur. Beta hücre kitlesindeki azalma hızı kişiden kişiye büyük farklılık gösterir [2]. Herhangi bir yaş grubunda görülebilmekle beraber en sık görüldüğü yaş grubu 7–15 yaşlarıdır [161].

Bazı hastalar hızla klinik diyabete ilerlerken, bazılarında DM daha yavaş gelişir. Diyabet bulguları beta hücrelerinin çoğunluğu (~%80) yıkılıncaya kadar ortaya çıkmaz. Bu noktada fonksiyonel kalan beta hücreleri halen vardır, ancak glikoz toleransını devam ettirecek miktarda değildir. Glikoz intoleransından belirgin diyabete geçişi tetikleyen olaylar, sıklıkla infeksiyonlardaki veya pubertedeki gibi

insülin ihtiyacını arttıran durumlar ile ilişkilidir. Tip 1 diyabette başlangıç klinik durumu ardından, glisemik kontrolün daha düşük insülin dozları ile sağlanabildiği veya nadiren insülin tedavisi gerektirmeyen bir balayı dönemi ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, otoimmün süreç geride kalan beta hücrelerini de harap ettiği zaman, kalan beta hücrelerinde endojen insülin sentezinin yapıldığı bu geçici dönem kaybolur ve hastada tam bir insülin yetersizliği ortaya çıkar [2].

2.7.1.1.Genetik Özellikler

Tip 1 DM gelişmesinde genetik katkı birçok geni ilgilendirir. Hastalığın gelişimi için, hastalığa yatkınlığa yol açan yeterli miktarda gen komplemanına ihtiyaç vardır. İkiz çalışmalarında genetik ve çevresel faktörlerin önemli olduğu gösterilmiştir [166]. Tek yumurta ikizlerinde gelişme riskinin %30–50 olduğu bildirilmesine karşın ayrı yumurta ikizlerinde bu riskin %6–10, ikiz olmayan kardeşlerde ise bu riskin %6 olduğu bildirilmiştir [50, 164, 167]. Bu durum diyabet gelişip gelişmeyeceğinin belirlenmesinde ilave modifiye edici faktörlerin ilgili olduğunu göstermektedir. Tip 1 DM için majör yatkınlık geni HLA bölgesinde 6. kromozomda bulunmaktadır. HLA kompleksindeki polimorfizmler Tip 1 DM gelişmesindeki genetik riski %40-50 etkiler. Bu bölge, yardımcı T hücrelerine antijen sunan ve böylece immün cevabın başlamasıyla ilgili olan sınıf II MHC moleküllerini kodlayan genleri içerir. Sınıf II MHC moleküllerinin antijen sunabilme yeteneği antijen bağlayan alanların aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Aminoasit ikamesi, sınıf II molekülleri için farklı antijenlerin bağlanma derecesini değiştirerek immün cevabın spesifikliğini etkileyebilir [2].

Tip 1 diyabetik bireylerin çoğunda HLA DR3 ve/veya DR4 haplotipi vardır. HLA lokusunun genotiplenmesindeki incelikler, Tip 1 DM ile en kuvvetli ilişkiye DQA 1*0301, DQB 1*0302 ve DQA 1*501, DQB 1*0201 haplotiplerinin sahip olduğunu gösterilmiştir. Bu haplotipler normal ABD nüfusunun %2'sinde olmasına karşılık, Tip 1 diyabetik çocukların %40'ında vardır [2].

Sınıf II MHC ilişkisine ilave olarak en az 10 farklı genetik lokus Tip 1 DM'ye yatkınlıkta yer alabilir. Hastalık gelişimine karşı koruma sağlayan genler de

vardır. Örneğin, DQA1*0102, DQB 1*0602 haplotipleri Tip 1 diyabette ileri derecede nadirdir (<%1) [2].

Tip 1 DM bazı predispozan genotiplerle açık olarak ilişkili olmakla birlikte, bu haplotipleri taşıyan birçok bireyde diyabet gelişmez. Ayrıca Tip 1 diyabetiklerin çoğunda birinci derece akrabalarında hastalık yoktur. Fakat hastaların akrabalarında Tip 1 DM gelişme riski genel nüfusa göre yüksektir [2].

2.7.1.2.Patofizyoloji

Diğer adacık hücre tipleri [alfa hücreleri (glukagon üreten), delta hücreleri (somatostatin üreten) veya PP hücreleri (pankreatik polipeptid üreten) fonksiyonel ve embriyolojik olarak beta hücreleri ile benzer olmalarına ve beta hücreleriyle birçok aynı proteini eksprese etmelerine rağmen, otoimmün süreçten esrarengiz şekilde korunmuşlardır. Patolojik olarak pankreas adacıkları lenfositler ile infiltridir (insülitis). Bütün beta hücreleri harap olduktan sonra inflamatuvar süreç durur, adacıklar atrofiye olur ve immünolojik göstergeler kaybolur. İnsanlarda ve Tip 1 diyabetik hayvan modellerinde (NOD fare ve BB rat) yapılan insülitis ve otoimmün süreç çalışmalarında immünolojik sistemin humoral ve hücrel kollarında saptanan anormallikler şunlardır: (1) adacık hücre oto antikorları; (2) adacıklarda, peripankreatik lenf nodlarında ve sistemik dolaşımda aktive olmuş lenf nodları; (3) adacık proteinleri ile uyarıldığında çoğalan T lenfositleri; (4) insülitiste sitokin salınımı. Beta hücreleri bazı sitokinlerin(tümör nekrozis faktör- α , interferon- γ ve interleükin 1) toksik etkisine özellikle duyarlı gözükmektedir. Beta hücre ölümünün tam mekanizması bilinmemektedir, ancak nitrik oksit metabolitleri oluşumu, apoptozis ve doğrudan CD8+ T hücresi sitoksisitesi ile ilgili olabilir. Oto antikorlar genel olarak adacık hücre yüzeyi ile reaksiyona girmediğinden ve hayvanlara verildiğinde hayvanlarda diyabet oluşturmadığından, adacık oto antikorlarının yıkım süreci ile ilgili olmadığı düşünülmektedir [2].

Otoimmün süreçte hedef olan pankreatik adacık molekülleri şunlardır; *insülin*, *glutamik asit dekarboksilaz* (GAD; nörotransmitter GABA'nın biyosentez enzimi), *ICA-512/IA-2* (tirozin fosfotazlarla homolog) ve *phogrin* (insülin salınım

granülü proteini). Diğer daha az bilinen oto antijenler adacık gangliyozi ve karboksipeptidaz H'dir. İnsülin haricindeki diğer oto antijenler beta hücresine özel değildir. Bu durum beta hücresinin selektif olarak nasıl yıkıldığı sorusunu düşündürmektedir. Şu andaki teorilere göre otoimmün süreç doğrudan beta hücre molekülünde başlamakta, beta hücrelerini harap ettikten sonra diğer adacık moleküllerine yayılmakta ve bir dizi sekonder oto antijen yaratmaktadır. Tip 1 diyabetik bireylerin beta hücreleri normal bireylerden farklılık göstermez; Tip 1 diyabette nakil yapılan adacıklar otoimmün sürecin tekrarlaması ile tekrar yıkılır [2].

2.7.1.3. İmmünolojik Göstergeler

Adacık hücre antikoru (*islet cell autoantibody*: ICA), GAD, insülin, IA-2/ICA-512 ve adacık gangliyozi gibi pankreas adacık moleküllerine karşı olan farklı antikorumun bileşimidir ve Tip 1 DM'de otoimmün sürecin göstergesidirler. ICA testi DM tipinin tanısı ve Tip 1 DM gelişme riski olan diyabetik olmayan bireylerin saptanmasında faydalıdır. ICA, yeni Tip 1 DM tanısı konulan hastalarda >%75, yeni Tip 2 DM tanısı konulan hastalarda %5–10 ve GDM'de bazen (<%5) pozitifdir. ICA Tip 1 diyabetiklerin birinci derece akrabalarının %3-4'ünde mevcuttur. ICA intravenöz glikoz tolerans testindeki bozulmuş insülin salınımı ile birlikte, 5 yıl içinde %50'den fazla Tip 1 DM gelişme riskini gösterir. İnsülin salınımında bozulma olmaksızın ICA varlığında 5 yıllık risk %25'in altındadır. Bu verilere göre birinci derece akrabalarda Tip 1 DM gelişme riski göreceli olarak düşüktür ve ICA-pozitif bireylerde mutlaka diyabet gelişmesi gerekmez. Günümüzde ICA, bakılması özel teknik koşulları gerektirdiğinden ve Tip 1 diyabetin ortaya çıkmasını ve ilerlemesini engelleyecek bir tedavi henüz mevcut olmadığından, klinik pratikte değil öncelikle araştırma amaçlı kullanılmaktadır [2].

2.7.1.4. Çevresel Faktörler

Genetik olarak duyarlı kişilerde otoimmün süreci tetikleyen birçok çevresel olay ileri sürülmüştür, ancak bunlardan hiçbiri nihai olarak diyabetle bir bağ göstermez. Çevresel bir faktörün veya tetikleyici olayın saptanması DM başlamadan

seneler önce olmuş olabileceğinden zordur. Öngörülen çevresel faktörler arasında virüsler (en öncelikli koksaki ve rubella), inek sütü proteinlerine erken maruz kalma ve nitrozüre bileşikleri vardır [2].

2.7.1.5. Tip 1 Diyabetin Önlenmesi

Hayvan modellerinde diyabetin geciktirilmesi veya önlenmesinde birtakım müdahaleler başarılı olmuştur. Bazı müdahaleler doğrudan immün sistemi hedeflerken (immünsüpresyon, selektif T hücre alt grup silinmesi, adacık proteinlerine karşı immünolojik toleransın indüklenmesi), diğer bazıları sitotoksik sitokinleri bloke ederek veya yıkım sürecine karşı adacık direncini artırarak adacık hücre ölümünü önlemişlerdir. Hayvan modellerindeki sonuçların umut verici olduğu düşünülmeye rağmen, bu müdahalelerin çoğu insanlarda Tip 1 diyabetin önlenmesinde başarılı olmamıştır. Yeni başlangıçlı tip 1 diyabetli hastalarda, anti-CD3 monoklonal antikolar ile tedavi sonrası C-peptid düzeylerinde düşüşün yavaşlamış olduğu gösterilmiştir [2].

2.7.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM genetik ve çevresel etkiler sonucu gelişen karışık etiyojisi olan heterojen bir hastalıktır. Tip 2 diyabetin merkezinde insülin direnci ve insülin salınımında anormallik vardır. Primer kusur hakkında tartışma varsa da, çalışmaların çoğu insülin direncinin insülin salınım kusurundan önce olduğu görüşünü desteklemektedir [2].

2.7.2.1. Genetik Özellikler

Tip 2 diyabetin güçlü bir genetik bileşkesi vardır. Tip 2 diyabetin tek yumurta ikizlerinde geçiş sıklığı %70-90 arasındadır. Ebeveyninde Tip 2 diyabet olanlarda DM riski artmıştır, anne ve babanın her ikisinde de Tip 2 diyabet varsa çocuklarda diyabet ortaya çıkma riski %40'a kadar yükselir. Tip 2 diyabetik hastaların diyabet

olmayan birinci derece akrabalarının çoğunda insülin direnci (iskelet kasında glikoz kullanımında azalma ile gösterilir) vardır [2].

Hastalığın temelinde genetik yatkınlık olması yanında poligenik ve multifaktöriyel bir yapısı da vardır. Özellikle çevresel faktörler (obezite, beslenme, fiziksel aktivite) hastalığın fenotipini etkiler [2].

2.7.2.2.Patofizyoloji

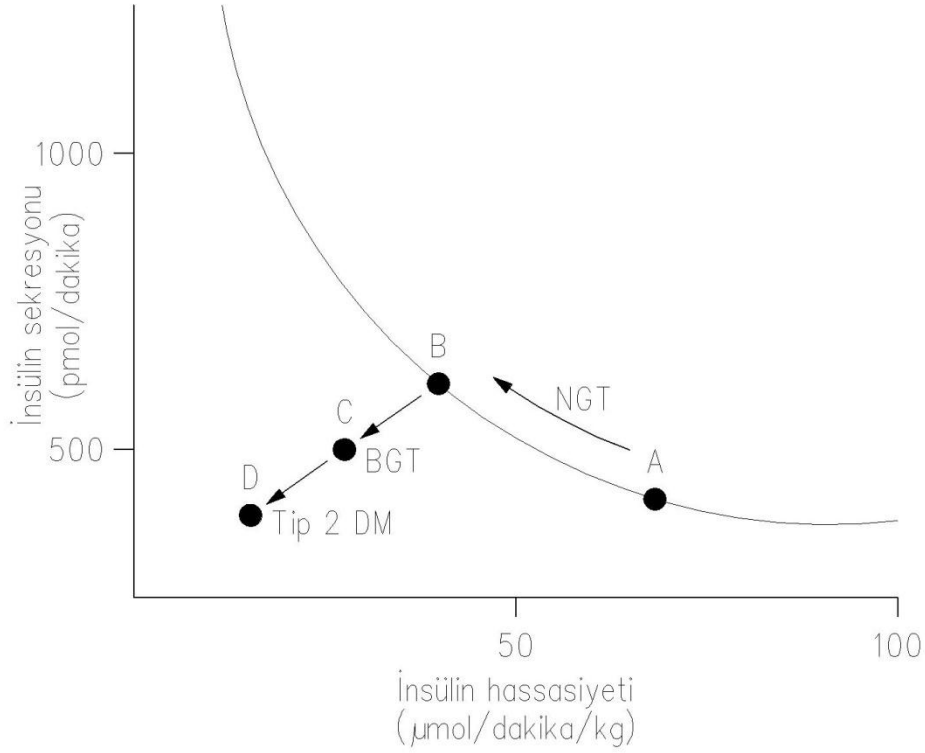
Tip 2 DM için dört metabolik anormallik gösterilebilmiştir: (1) insülin salınımında bozulma, (2) periferik insülin direnci, (3) aşırı hepatik glikoz üretimi ve (4) anormal yağ metabolizması. Tip 2 DM' de obezite, özellikle visceral veya santral olmak üzere, çok sıktır. Hastalığın erken dönemlerinde glikoz toleransı normal kalabilir; pankreas beta hücreleri insülin çıkışını arttırarak, insülin direncine rağmen durumu desteklemeye devam ederler. İnsülin direnci ve kompenzatuvar hiperinsülinemi ilerledikçe, pankreas adacıkları hiperinsülinemik durumu sürdürmezler. Devamında yemek sonrası glikoz düzeyinde yükselme ile karakterize bozulmuş glikoz toleransı gelişir. İnsülin salınımında artan azalma ve hepatik glikoz üretiminde artış açlık hiperglisemisi ile birlikte belirgin diyabete yol açar; en sonunda beta hücre yetersizliği ortaya çıkar [2].

2.7.2.3.Metabolik Anormallikler

2.7.2.3.1.İnsülin Direnci

İnsülinin periferik hedef dokulardaki (özellikle karaciğer, kas ve yağ dokusu) etkin fonksiyon yeteneğinde azalma insülin direncinin nedenidir ve Tip 2 diyabetin belirgin bir özelliğidir. Dolaşımdaki normalin üzerindeki insülin düzeyleri plazma glikozunu normale getireceğinden bu direnç görecelidir. Hücre-reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glikoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Periferik

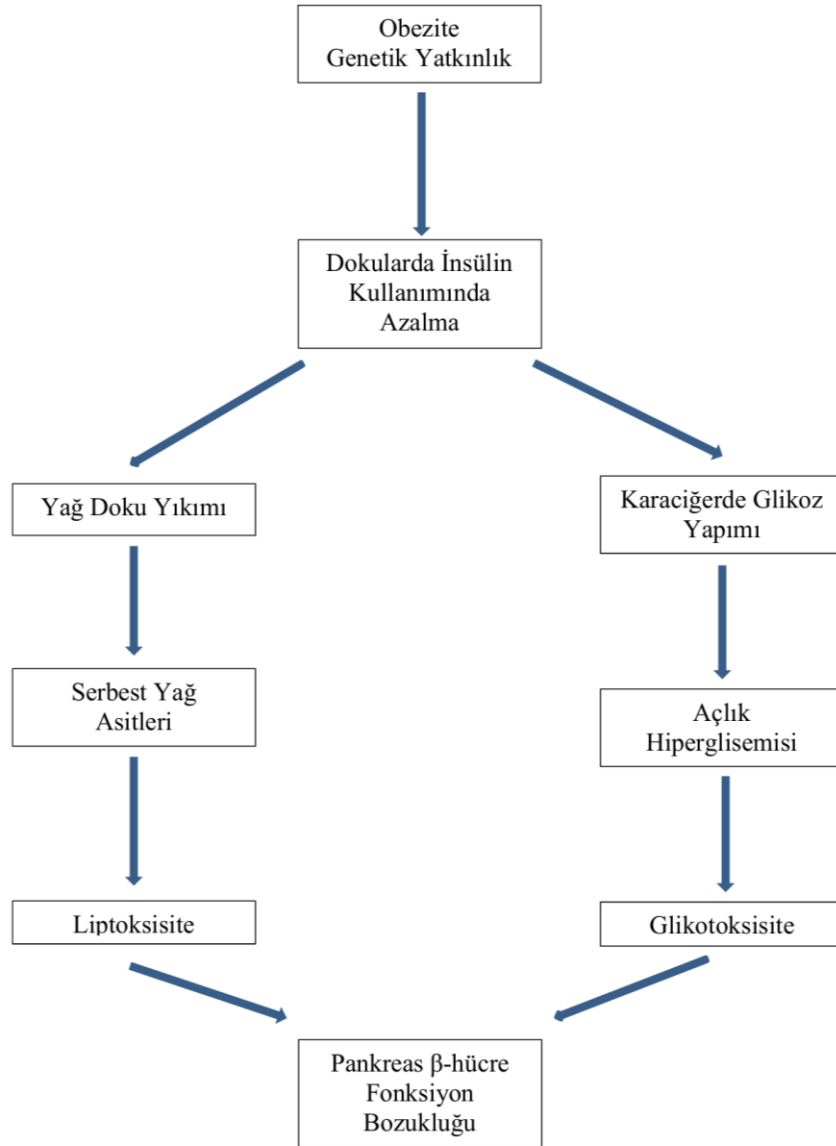
dokulara (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücrelerinde glikoz tutulumu azalmıştır [168].



Şekil 2.5. Tip 2 Diyabet Gelişimi Sırasındaki Metabolik Değişiklikler[2]

NGT; Normal Glikoz Toleransı, BGT; Bozulmuş Glikoz Toleransı

İnsülin duyarlılığı ile insülin sekresyonu birbiriyle ilişki durumlarıdır. Hastalarda insüline daha dirençli hale geldikleri zaman (A noktasından B noktasına) insülin sekresyonu da artar. İnsülin sekresyonuna rağmen yetersiz glikoz regülasyonu olan durumlarda bozulmuş glikoz toleransı durumu ortaya çıkar.



Şekil 2.6. İnsülin Direnci Etkileri

İnsüline olan direnç insüline duyarlı dokularda glikoz kullanımını bozar ve hepatik glikoz çıkışını artırır her iki etki de diyabetteki hiperglisemiye katkıda bulunur. Hepatik glikoz çıkışında artış öncelikle açlık plazma glikozundaki yükselmeyi etkilerken, periferik glikoz kullanımında azalma yemek sonrası hiperglisemiye neden olur. İskelet kasında nonoksidatif glikoz kullanımında (glikojen oluşumu), glikolizde gerçekleşen oksidatif glikoz metabolizmasındakinden daha büyük bozulma vardır. Tip 2 DM' de insülden bağımsız dokularda glikoz kullanımını azalmamıştır [2].

Tip 2 diyabette insülinin direncinin kesin mekanizması henüz açıklığa kavuşmamıştır. İskelet kasında insülin reseptör düzeyleri ve tirozin kinaz aktivitesi azalmıştır, fakat bu değişikliklerin primer bir kusur olmaktan çok hiperinsülinemiye ikincil olması daha muhtemeldir. Bu nedenle insülin direncinde reseptör sonrası kusurların öncelikli rol oynadığına inanılmaktadır. Son araştırmalarda insülin direnci patogenezindeki PI-3 kinaz sinyalizasyon kusuruna odaklanmıştır. Bu kusur diğer anormalliklerle birlikte, GLUT4'ün plazma membranına translokasyonunun azalmasına neden olmaktadır. Bütün insülin transdüksiyon yolları insülinin etkisine dirençli değildir (hücre büyümesini ve değişimini kontrol edenler gibi). Sonuç olarak hiperinsülinemi bu yollardaki insülin etkisini arttırabilir [2].

İnsülin direnci ile ilgili bir diğer teori ise obezitenin sık bir bileşeni olan yüksek serbest yağ asidi düzeylerinin birkaç farklı şekilde Tip 2 DM patogenezinde yer alabileceğidir. Serbest yağ asitleri iskelet kasında glikoz kullanımını bozabilir, karaciğerde glikoz üretimini teşvik edebilir ve beta hücre fonksiyonunu bozabilirler [2].

2.7.2.3.2.Bozulmuş İnsülin Salgılanması

İnsülin salınımı ve duyarlılığı birbiriyle ilişkilidir. Tip 2 DM' de insülin salgılanması, başlangıçta normal glikoz toleransını devam ettirmek için insülin direncine cevap olarak artar. Başlangıçta insülin salgılanma kusuru hafiftir ve glikozla uyarılan insülin salınımı için seçicidir. Arjinin gibi glikoz dışı sekratogoglar için korunmuştur. İnsülin salınım kusuru nihai olarak ciddi yetersiz insülin

salgılanması durumuna ilerler. Pankreas, kan glikoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glikoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glikoz yapımı artışından insülin sekresyonu defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları sorumludur [168]. Bir miktar endojen insülin salgılanması devam eder, ancak salınan miktar, aynı plazma glikoz düzeyine sahip normal kişilerde salınandan azdır [2].

Tip 2 diyabette insülin salgılanma kapasitesindeki azalmanın nedeni belirsizdir. İnsülin direncine süperempoze olup beta hücre yetersizliğine yol açan ikinci bir genetik kusur varsayımına karşın, yoğun genetik araştırmalar adacık aday genlerindeki mutasyonları ekarte etmemiştir. Adacık amiloid polipeptid veya amilin beta hücresinden insülin ile birlikte salgılanabilir ve muhtemelen uzun süreli Tip 2 diyabetik hastaların adacıklarında amiloid fibril birikintileri oluşturur [2]. Bu çeşit amiloid birikintilerin primer veya sekonder olay olup olmadığı bilinmemektedir. Metabolik çevre de adacık fonksiyonunu negatif olarak etkileyebilir. Örneğin, kronik hiperglisemi paradoksal olarak adacık fonksiyonunu bozabilir (“glikoz toksisitesi”) ve hipergliseminin kötüleşmesine yol açar. Glisemik kontrolde iyileşme sıklıkla adacık fonksiyonunda iyileşme ile ilişkilidir. Ayrıca serbest yağ asit düzeylerinde yükselme de; adacık fonksiyonunu kötüleştirir (“lipotoksiste”) [2].

2.7.2.3.3.Hepatik Glikoz Üretiminde Artma

Karaciğere insülin direncinin göstergesi hiperinsülinemiye rağmen glikoneogenezisin baskılanamamasıdır. Bunun sonucu olarak açlık hiperglisemisi ve yemek sonrası dönemde glikojen depolarının azalması durumu ortaya çıkar. İnsülin salgılanma bozuklukları ve iskelet kasında insülin direnci görülmesinden sonraki zamanlarda bile karaciğerde artmış glikoz yapımı diyabetin erken dönemlerindeki bir bulgudur. Obezite ve insülin direncinin sonucu olarak adipozitlerde serbest yağ asitleri ve hepatositlerde ise çok düşük ağırlıklı lipoprotein (VLDL) ve trigliserit yapımı artmıştır. Lipit depolanması ve yağlanma alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya yol açar. Bu durum Tip 2 diyabette görülen dislipideminin sebebi de olabilir [2].

2.7.2.3.4.İnsülin Direnci Sendromları

İnsülin direnci sonucu ortaya çıkan hastalıkların en kolay tanınan bulgusu hiperglisemidir. *Sendrom X* insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, santral veya viseral obezite, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıkta hızlanmayı içeren metabolik bozukluklar topluluğunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir [2].

Ağır insülin direncinin birçok formu Tip 2 DM veya BGT'ye (bozulmuş glikoz toleransı) benzer fenotiple ilişkili olabilir. *Akantozis nigrikans* ve hiperandrojenizm belirtileri (hirsutizm, akne ve oligomenore) sık görülen bulgulardır. Erken çocuklukta görülen nadir genetik sendromlara ilave olarak erişkinlerde iki farklı ağır insülin direnci sendromu tanımlanmıştır: (1) tip A, genç kadınlarda görülür; ağır hiperinsülinemi, obezite ve hiperandrojenizm bulguları ile karakterizedir; (2) tip B, orta yaşlı kadınlarda görülür, ağır hiperinsülinemi, hiperandrojenizm bulguları ve otoimmün hastalıklar ile karakterizedir. Tip A insülin direnç sendromlu hastalarda insülin sinyalizasyon yolunda tanımlanmamış bir bozukluk vardır; tip B insülin direnç sendromlu hastalarda insülin reseptörlerine karşı oto antikorlar bulunur. Bu reseptör oto antikorları insülin bağlanmasını bloke ederek veya insülin reseptörünü uyararak; orta derecede hipoglisemiye yol açabilirler [2].

Polikistik over sendromu (PKOS) premenopozal kadınlarda görülen sık bir hastalıktır ve kronik anovülasyon ve hiperandrojenizm ile karakterizedir. İnsülin direnci PKOS'lu kadınların önemli bir kısmında görülür. PKOS obezitenin etkisinden bağımsız olarak Tip 2 DM riskini belirgin olarak arttırır [2].

2.7.2.4.Önleme

Tip 2 diyabet öncesinde bozulmuş glikoz toleransının olduğu bir dönem gösterilmiştir. Bu dönemde yapılan müdahaleler hastalarda Tip 2 diyabetin gelişmesinde geciktirici rol oynayabilmektedirler. Diyabet Önleme Programı (*The Diabetes Prevention Trial*) ortaya koymuştur ki bozulmuş glikoz toleransı olan

kişilerin hayat tarzındaki değişiklikler plasebo grubuna göre % 58 oranında Tip 2 diyabet gelişimini önlemekte ya da geciktirmektedir [169]. Hayat tarzı değişiklikleri yaş, cinsiyet, etnik kökenden farklı olarak etki eden bir faktördür. Aynı çalışmada plasebo grubuna göre metformin kullanan grupta ise %31 oranında Tip 2 diyabetin gelişimini önlenmekte ya da geciktirmektedir. Bu çalışma göstermiştir ki ailede Tip 2 diyabet öyküsü olan, bozulmuş glikoz toleransı ya da bozulmuş açlık şekeri değerleri olan kişiler Tip 2 diyabet gelişimini önlemek ya da geciktirmek için beden kitle indeksini korumak amaçlı düzenli fiziksel aktivite yapmaya teşvik edilmelidirler [2].

2.7.3.MODY: Diyabetin Genetik Olarak Belirlenen Monogenik Formları

Diyabetin birçok monogenik formu vardır. Adacık hücre transkripsiyon faktörlerini veya glikokinazı kodlayan genlerin mutasyonuna bağlı olarak MODY'nin altı değişik varyantı saptanmıştır ve hepsi otozomal dominant geçer. Hepatosit nükleer transkripsiyon faktörleri HNF-4 α , HNF-1 α ve HNF-1 β 'daki mutasyonlar sırasıyla MODY 1, MODY 3 ve MODY 5'e neden olur. İsimlerinin de ifade ettiği gibi bu transkripsiyon faktörleri karaciğer kaynaklıdır, ancak pankreas adacıkları ve böbrekler dâhil diğer dokularda da eksprese edilirler. Bu faktörlerin adacık gelişimini veya insülin salgılanmasının uyarılmasında önemli olan genlerin transkripsiyonunu etkilemesi muhtemeldir. Örneğin, Pankreas gelişimini ve insülin gen transkripsiyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan insülin promoter faktördeki (IPF-1) mutasyonların neden olduğu MODY 4 nadir bir varyanttır. Homozigot inaktive edici mutasyonlar pankreas agenezisine yol açarken, heterozigot mutasyonlar erken başlayan diyabete neden olurlar [2].

Geçici veya kalıcı neonatal diyabet (başlangıç <yaş 6 ay) çeşitli genetik mutasyonların neden olduğu ve insülin ile tedavisinin gerekli olduğu bir durumdur. ATP duyarlı potasyum kanalının alt birimlerindeki mutasyonlar (Kir6.2 ve ABCC8) kalıcı yeni doğan diyabetinin başlıca nedenleridir. Bu mutasyonlar sonucunda glikoz ile uyarılmış insülin salınımını olumsuz yönde etkilenmiş olmasına rağmen, bu kişilerin sülfonilürelere cevabı artmıştır ve glisemik kontrolü artırmak için bu ilaçlar ile tedavi edilebilirler. Homozigot glikokinaz mutasyonları ise yeni doğan diyabetinin şiddetli bir formuna neden olurlar [2].

2.7.4. Diyabet Komplikasyonları

Diyabetin kronik komplikasyonları pek çok organ sistemini tutar ve hastalıkla ilişkili morbidite ve mortaliteden sorumludur. Kronik komplikasyon riski hipergliseminin süresi ile doğrudan ilişkilidir. Genellikle diyabetin ikinci 10 yılında komplikasyonlar ortaya çıkar. Tip 2 diyabetin uzun bir asemptomatik dönemi olduğu için pek çok hastada daha tanı anında komplikasyonlar tespit edilebilir. Kronik komplikasyonlar vasküler ve vasküler olmayan olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Vasküler komplikasyonlar ayrıca, mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, diyabetik ayak) olarak gruplandırılmaktadır [170].

3.HASTALAR veYÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 03-80-12 sayı ve 13 Şubat 2012 tarihli etik kurul onayı alındıktan sonra acil başvuru ile eser elementler arası ilişkinin incelenmesi amacıyla, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil Servisine 01 Ocak 2012-29 Şubat 2012 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri acilde daha önceden DM tanısı olan hastalar aydınlatılmış onam alınarak çalışmaya dahil edildi. Hastalardan kan örnekleri alınıp, dosya ve hastane otomasyon sistemi incelendi. Hastaların demografik özellikleri, şikayetleri, hikayeleri, vital bulguları, fizik muayeneleri, kullandıkları anti diyabetik ilaçları, başvuru esnasındaki kan şekeri düzeyleri, laboratuvar bulguları, kan eser element düzeyleri, başvurularındaki tanıları tespit edildi. Elde edilen veriler hazırlanan forma kaydedildi ve SPSS 15.0 (SPSS Inc., IL, Chicago, USA) paket programı kullanılarak istatistiksel analizi yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması, kadın erkek oranı hesaplandı. Acil servise ilk başvuru anındaki tansiyon değeri, nabız, solunum sayısı ve oksijen saturasyonu değerleri kaydedildi. Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi ile ilgili Ortak Ulusal Komitesinin Yedinci Raporunda belirlediği hipertansiyon ölçütlerine göre kan basıncı değerleri yorumlandı [171]. Nabız değerleri bradikardi, taşikardi sınırlarına göre sınıflandırıldı. Vücut ısısı için $<36,0^{\circ}\text{C}$ hipotermi, $>38,2^{\circ}\text{C}$ ateş olarak tanımlandı. Solunum sayısında bradipne ve takipne sınırları, oksijen saturasyonu için ise hipoksik kabul edebilmek için sınır olan % 90 değeri temel alındı [172].

Acil servise başvuran diyabetik hastaların başvuru şikayetlerinin sayı ve yüzde dağılımları, birlikte görülen hastalıkların sayı ve yüzde dağılımları, kullanılan antidiyabetik ilaçların sayı ve yüzde dağılımları, konulan tanıların sayı ve yüzde dağılımları yapıldı. Acil servise başvuran diyabetik hasta olgularında bakılan laboratuvar değerlerinin ortalama, ortanca, standart sapma ve range değerleri, glikoz düzeylerine göre serum elektrolit düzeyleri ve eser element düzeyleri hesaplandı. ADA'nın diyabet tanısına göre ≥ 126 mg/dl glikoz düzeyi hiperglisemik durum olarak değerlendirildi. Hasta grubu hiperglisemik ve normoglisemik değerlere göre

sınıflandırıldı ve eser element düzeyleri açısından karşılaştırılması yapıldı. Başvuran diyabetik hasta olguları ile kontrol grubunun eser element değerleri, diyabetik hastaların kullandıkları ilaca göre kontrol grubu arasındaki eser element değerlerinin karşılaştırılması yapıldı. Bununla birlikte acil servise başvuran diyabetik hasta olgularında böbrek fonksiyon testlerine, karaciğer fonksiyon testlerine, idrar keton düzeyine göre eser element değerlerinin karşılaştırılması yapıldı. Başvuran hastalar konulan tanılara göre ana başlıklara ayrılarak (akut komplikasyonlar, kardiyak hastalıklar, renal hastalıklar, infeksiyöz hastalıklar, vasküler hastalıklar) kontrol grubunun eser element değerleri ile karşılaştırılması yapıldı.

3.1.Eser Element Düzey Ölçümü

Hastaların başvuru esnasındaki kan şekeri düzeyleri, biyokimyasal değerler bakılan laboratuvar testlerinden; eser element düzeyleri ise Beslenme ve Diyet Bölümü laboratuvarında atomik absorpsiyon spektrofotometrik yöntemle TQ X5 marka ICP-MS cihazı kullanılarak elde edildi. Atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS) gaz halinde serbest atomlar tarafından optik ışımaya emilimini kullanan kimyasal elementlerin kantitatif tayini için kullanılan spektroanalitiksel bir işlemdir.

Bu teknikle analiz edilecek olan örneğin, belirli bir konsantrasyonda tespit edilmesi için kullanılır. AAS, çözelti halinde veya doğrudan kullanılan katı örneklerde 70 farklı öğeyi belirlemek için farmakoloji, biyofizik ve toksikolojide kullanılabilir [173].

3.2.İstatiksel Yöntem

Tanımlayıcı istatistiklerden sayısal ölçümler için ortalama, ortanca, standart sapma; sayı ve yüzde kullanıldı.

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren ölçümler için hasta ve kontrol grubunda eser element karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda *t* testi; normal dağılım göstermeyen ölçümler için ise *Mann-Whitney U* testi kullanılmıştır. İki den fazla

sayısal değişkenin karşılaştırılması için *Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)* kullanılmıştır. Varyansların homojen olmadığı değişkenler için *Welch ANOVA* analizi uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda yaş dağılımı farklı olduğundan; eser element karşılaştırmaları yaşa göre düzeltme yapıldıktan sonra regresyon analizi ile elde edildi. Nitel ölçümler arasındaki ilişkiler ise *Pearson ki-kare* testi ve *Fisher'in* kesin testi ile elde edilmiştir. İstatistiksel analizlerin tümünde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Bütün istatistik analizler SPSS 15.0 (SPSS Inc.,IL, Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır.

3.3.Araştırmaya Alma Kriterleri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil Servisine 01 Ocak 2012-29 Şubat 2012 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri DM tanısı olan hastalar çalışmaya alındı. Kontrol Grubu ise bilinen bir hastalığı ve herhangi bir ilaç kullanmayan 18 yaş üstü sağlıklı bireylerden random olarak seçildi.

3.4.Araştırma Dışı Bırakılma Kriterleri

Dosyalarına ulaşamayan, dosya bilgileri eksik olan, laboratuvar değerleri eksik olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmemiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplamda 249 (124 kadın) kişi alındı. 151 (84 kadın) kişi çalışma grubunu oluştururken 98'i(40 kadın) kontrol grubunu oluşturdu. İstatistiksel değerlendirme toplam 249 kişi üzerinde yapıldı.

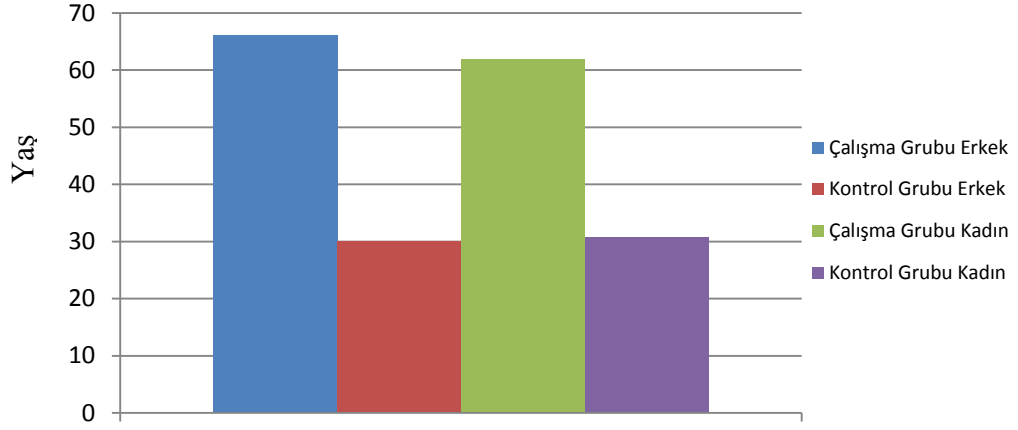
4.1.Sosyodemografik Özellikler

Diyabet hastalığı tanısı olup acil servise başvuran hastaların yaş ortalaması 63.74 (22-93) yıl, kontrol grubundaki kişilerde ise yaş ortalaması 30.29 (23-55) yıl olarak tespit edildi (Şekil 4.1).

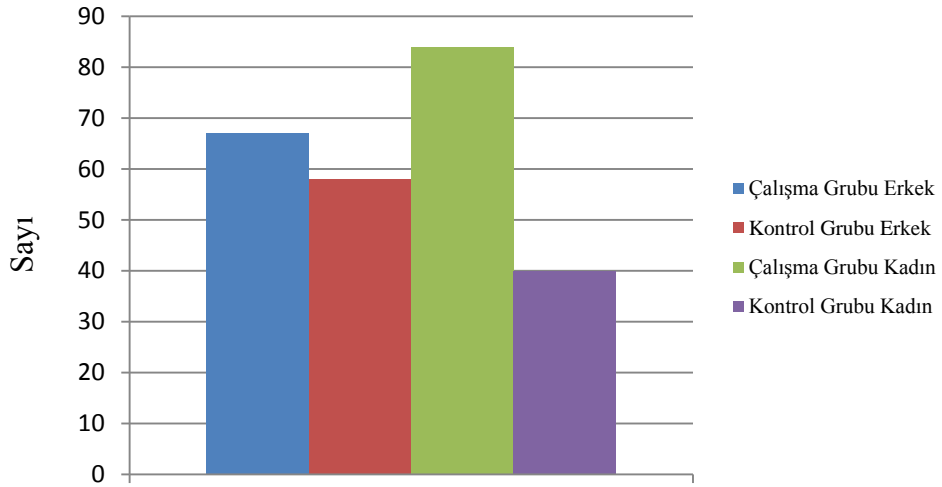
Cinsiyetine göre bakıldığında çalışma grubunda kadınlar %55.6 (n=84) erkekler %44.4 (n=67), kontrol grubunda kadınlar %40.8 (n=40) erkekler %59.2 (n=58) olarak tespit edildi (Tablo 4.1). Çalışma grubunda kadın sayısı erkeklerden daha fazla iken kontrol grubunda ise erkek sayısı daha fazlaydı (Şekil 4.2).

Tablo 4.1.Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları ve Yüzde Dağılımı

Gruplar	Cinsiyet	Sayı (Yüzde)	Cinsiyete Göre Yaş Ortalaması (\pm SD)	Yaş Ortalaması (\pm SD)	Minimum-Maksimum
Çalışma Grubu	Erkek	67 (%44.4)	66,00 \pm 11.78	63.74 (\pm 13.041)	22-93
	Kadın	84 (%55.6)	61.93 \pm 13.76		
Kontrol Grubu	Erkek	58 (%59.2)	30.02 \pm 5.99	30.29 (\pm 6.168)	23-55
	Kadın	40 (%40.8)	30.68 \pm 6.47		



Şekil 4.1. Gruplara Göre Yaş Dağılımı



Şekil 4.2. Gruplara Göre Kadın-Erkek Dağılımı

4.2.Çalışma Grubu Vital Bulguları

Acil servise başvuru yapmış olan diyabetik hastaların vital bulgularının değerlerinin ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum oranları Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2.Çalışma Grubu Hastalarının Vital Bulguların Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	Kan Basıncı		Nabız (1/dk)	Solunum (1/dk)	SO ₂ (%)	Ateş(°C)
	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)				
Ortalama (Mean)	134.70	79.30	94.21	19.23	92.36	36.62
Standart Sapma (SD)	34.127	18.093	21.281	3.034	10.492	0.753
Minimum- Maksimum	0-260	0-140	0-170	0-30	0-100	35.2-39

Acil servise başvuru yapmış olan diyabet hastalarının vital bulgularının anormal değerlere göre sınıflandırması Tablo 4.3’te verilmiştir. Vital bulgularına bakıldığında sistolik tansiyon değerlerine göre %2.6 (n=4) oranında hastanın hipotansif, %42.9 (n=66) oranında hastanın hipertansif; diastolik tansiyon değerlerine göre %3.2 (n=5) oranında hasta hipotansif, %29.2 (n=45) oranında hasta hipertansif olduğu görüldü. Nabız değerlerine bakıldığında %1.9 (n=3) oranında bradikardi, %31.2 (n=48) oranında taşikardi tespit edildi. Hastaların %23,4’ünde (n=36) hipoksi görüldü. Hastaların solunum sayılarına bakıldığında ise %0.6 (n=1) oranında hastada bradipne, %23.4 (n=36) oranında hastada takipne tespit edildi. Acil servise başvuran hastaların ateş ölçümleri incelendiğinde ise %21.9 (n=33) oranında hipotermi, %6.6 (n=10) oranında hipertermi olduğu görüldü.

Tablo 4.3.Çalışma Grubu Hastalarının Vital Bulgu Ölçüm Değerleri

Vital bulgular	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sistolik (mmHg)		
<90	4	2.6
90-139	84	54.5
≥140	66	42.9
Diastolik (mmHg)		
<60	5	3.2
60-89	104	67.5
≥90	45	29.2
Nabız (1/dk)		
<60	3	1.9
60-100	103	66.9
>100	48	31.2
Satürasyon (%)		
<%90	36	23.4
≥%91	118	76.6
Solunum Sayısı (1/dk)		
<12	1	0.6
12-20	117	76.0
>20	36	23.4
Ateş (°C)		
<36	33	21.9
36-38.2	108	71.5
>38.2	10	6.6

4.3.Diyabetik Hastaların Başvuru Şikayetleri

Acil servise başvuru yapmış olan diyabet hastalarının başvuru şikayetleri incelendiğinde; %14.5 (n=36) hastada nefes darlığı, %9.2 (n=23) hastada karın ağrısı, %6.8 (n=17) hastada göğüs ağrısı ilk üç sırayı aldı. Tablo 4.4'te başvuru yapan hastaların sayı ve yüzdeleri verilmiştir. Bulantı-kusma, bilinç bulanıklığı, ateş, öksürük-balgam, baş ağrısı diğer önde gelen şikayetlerdir.

Tablo 4.4. Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastaların Başvuru Şikayetlerini Sayı ve Yüzde Dağılımları

Başvuru Şikayeti	Sayı	Yüzde(%)
Nefes Darlığı	36	23.8
Karın Ağrısı	23	15.2
Göğüs Ağrısı	17	11.3
Bulantı-Kusma	15	9.9
Ateş	12	7.9
Bilinç Bulanıklığı	12	7.9
Öksürük-Balgam	11	7.3
Baş Ağrısı	11	7.3
Genel Durum Bozukluğu	5	3.3
Halsizlik	5	3.3
Düşme	5	3.3
Makattan Kanama	5	3.3
Ekstremitede Kuvvetsizlik	5	3.3
Konuşamama	5	3.3
Kan Şekeri Yüksekliği	4	2.6
Baş Dönmesi	4	2.6
Ekstremitede Yara	4	2.6
Karın Şişliği	4	2.6

Tablo 4.4. Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastaların Başvuru Şikayetlerini Sayı ve Yüzde Dağılımları (Devamı)

Başvuru Şikayeti	Sayı	Yüzde(%)
İshal	3	2
Çarpıntı	2	1.3
Boğaz Ağrısı	2	1.3
Vücutta Şişlik	1	0.7
Oral Alım Bozukluğu	1	0.7
Geniz Akıntısı	1	0.7
Vajinal Kanama	1	0.7
Çift Görme	1	0.7
Ekstremitede Hissizlik	1	0.7
İdrar Kaçırma	1	0.7
Senkop	1	0.7
Burkulma	1	0.7
Ekstremitede Ağrı	1	0.7
Gastrostomi Çıkması	1	0.7
Nefrostomi Çıkması	1	0.7
Arrest	1	0.7

4.4.Çalışma Grubu Olgularında Birlikte Görülen Hastalıklar

Acil servise başvuran diyabetik hastalara bakıldığında diyabetle birlikte birçok yandaş hastalığın olduğu tespit edildi. Özgeçmişler incelendiğinde diyabet haricinde; %62.9 (n=95) hastada hipertansiyon, %32.5'inde (n=49) koroner arter hastalığı, %21.2'sinde (n=32) malignite ilk üç sırayı aldı. Tablo 4.5'te acil servise başvuran diyabetik hasta olgularında birlikte görülen hastalıklar sayı ve yüzde dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastaların Özgeçmişlerinde Görülen Hastalıklar Sayı ve Yüzde Dağılımları

Özgeçmiş	Sayı	Yüzde(%)
Hipertansiyon	95	62.9
Koroner Arter Hastalığı	49	32.5
Malignite	32	21.2
KOAH	27	17.9
Konjestif Kalp Yetmezliği	17	11.3
Serebrovasküler Olay	14	9.3
Kronik Böbrek Hastalığı	10	6.6
Astım	8	5.3
Atrial Fibrilasyon	7	4.6
Hiperlipidemi	7	4.6
Kronik Böbrek Yetmezliği	4	2.6
Kronik Karaciğer Hastalığı	4	2.6
Mitral Valv Replasmanı	4	2.6
Alzheimer	3	2
Parkinson	3	2
Aort Valv Replasmanı	2	1.3
Epilepsi	2	1.3
Pulmoner Tromboemboli	2	1.3
Demans	2	1.3
Derin Ven Trombozu	2	1.3
TAH-BSO	2	1.3
Tüberküloz	2	1.3
Ülseratif Kolit	2	1.3
Osteoporoz	2	1.3

Tablo 4.5. Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastaların Özgeçmişlerinde Görülen Hastalıklar Sayı ve Yüzde Dağılımları (Devamı)

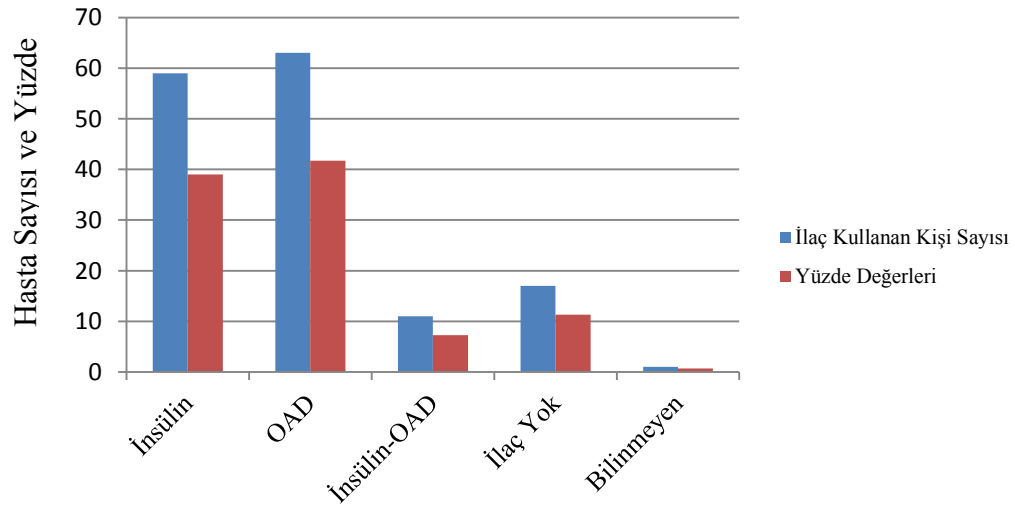
Özgeçmiş	Sayı	Yüzde(%)
Dilate Kardiyomiyopati	1	0.7
Hipotiroidi	1	0.7
Meniere	1	0.7
Hidrocefali	1	0.7
Skleroderma	1	0.7
Dermatitis Herpetiformis	1	0.7
Çölyak Hastalığı	1	0.7
Prematür Over Sendromu	1	0.7
Sistemik Lupus Eritamatozus	1	0.7
Kolelitiazis	1	0.7
Gut Hastalığı	1	0.7
Diabetes İnsipidus	1	0.7
Sağırılık	1	0.7
Glokom	1	0.7
Optik Atrofi	1	0.7
Behçet Hastalığı	1	0.7
Renal Kist	1	0.7
Amiyotrofik Lateral Sklerozis	1	0.7
Hepatit B	1	0.7
Kist Hidatik	1	0.7
Bipolar Bozukluk	1	0.7
Pankreatit	1	0.7
Psöriazis	1	0.7
Friedrich Ataksisi	1	0.7
Aritmi	1	0.7

4.5.Çalışma Grubunda Kullanılan Antidiyabetik İlaçların Sayısı

Acil servise başvuran diyabet hastalarının kullandığı antidiyabetik ilaçlar incelendiğinde%41.7'sinin (n=63) tek başına oral antidiyabetik, % 39'unun (n=59) tek başına insülin ve %7.3'ünün her ikisini birlikte kullandığı tespit edildi. Tablo 4.6'da acil servise başvuran diyabetik hastalarda kullanılan antidiyabetik ilaçların sayı ve yüzde dağılımları verilmiştir (Şekil 4.3).

Tablo 4.6. Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Kullanılan Antidiyabetik İlaçların Sayı ve Yüzde Dağılımları

Kullanılan İlaç	Sayı	Yüzde(%)
İnsülin	59	39
Oral Antidiyabetik	63	41.7
İnsülin-Oral Antidiyabetik	11	7.3
İlaç Kullanmıyor	17	11.3
Bilinmiyor	1	0.7



Şekil 4.3. Çalışma Grubu İlaç Kullanımı ve Yüzdeleri

4.6.Çalışma Grubunda Konulan Tanıların Sayısı

Acil servise başvuran diyabet hastalarında konulan tanıları Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Acil servise başvuran diyabetik hastalarda konulan tanıları arasında %20.5 (n=31) oranında pnömoni, %11.3 (n=17) oranında akut koroner sendrom, %8.6 (n=13) oranında diyabetik ketoz ilk üç sırada yer almaktadır. Tablo 4.7’de acil servise başvuran diyabetik hastalarla konulan tanıların sayısı ve yüzde dağılımları verilmiştir.

Tablo 4.7. Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Konulan Tanıların Sayı ve Yüzde Dağılımları

Konulan Tanılar	Sayı	Yüzde(%)
Pnömoni	31	20.5
Akut Koroner Sendrom	17	11.3
Diyabetik Ketoz	13	8.6
*SVO	12	7.9
*KOAHA Alevlenme	8	5.3
Hiperlisemi	7	4.6
İdrar Yolu İnfeksiyonu	7	4.6
Sepsis	7	4.6
Akut Böbrek Yetmezliği	6	4
Non-Spesifik Karın Ağrısı	6	4
Dekompanze Kalp Yetmezliği	6	4
Selülit	5	3.3
GİS Kanama	5	3.3
İleus	4	2.6
Diyabetik Ketoasidoz	3	2
Vertigo	3	2
Akut Gastroenterit	3	2
Nötropenik Ateş	3	2
Hipertansif Atak	3	2
Miyalji	2	1.3
Yumuşak Doku Travması	2	1.3
Plevral Effüzyon	2	1.3
Nefrolitiazis	2	1.3
Derin Ven Trombüsü	2	1.3

Tablo 4.7. Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Konulan Tanıların Sayı ve Yüzde Dağılımları (Devamı)

Konulan Tanılar	Sayı	Yüzde(%)
Hipoksi	2	1.3
Aritmi	2	1.3
Baş Ağrısı	2	1.3
Hipertansif Atak	1	0.7
Gastrit	1	0.7
Kolelitiyazis	1	0.7
Akut Kolesistit	1	0.7
Kronik Böbrek Hastalığı	1	0.7
Perikardiyal Effüzyon	1	0.7
Vokal Kord Paralizi	1	0.7
Konstipasyon	1	0.7
Apandisit	1	0.7
*SMA Trombüs	1	0.7
Adrenal Yetmezlik	1	0.7
Atrial Fibrilasyon	1	0.7
*SMV Trombüs	1	0.7
Portal Ven Trombüsü	1	0.7
Hipoglisemi	1	0.7
Farenjit	1	0.7
Vertebra Fraktürü	1	0.7
Pulmoner Tromboemboli	1	0.7
Femur Fraktürü	1	0.7
Malleol Fraktürü	1	0.7
Hipernatremi	1	0.7
Pankreatit	1	0.7
Halsizlik	1	0.7
Senkop	1	0.7
Terminal İleit	1	0.7
Fasiyal Paralizi	1	0.7
Ülseratif Kolit Atak	1	0.7
Hepatik Ensefalopati	1	0.7
Anemi	1	0.7
Hiperkalemi	1	0.7
Gastrostomi Tüpünün Çıkması	1	0.7
Eksitus	1	0.7

*KOA; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, *SVO; Serebrovasküler olay, *SMA; Süperior mezenter arter, *SMV; Süperior mezenter ven

4.7.Çalışma Grubunda Bakılan Laboratuvar Değerleri

Acil servise başvuran diyabet hastalarında bakılan laboratuvar değerlerinin ortalama, ortanca ve standart sapma değerleri Tablo4.8'de verilmiştir. Hasta grubunun laboratuvar değerlerine bakıldığında karaciğer fonksiyon testleri olan ALT (34.40 ± 52.48 u/l), AST (44.72 ± 81.74 u/l) ve GGT (62.77 ± 97.42 u/l) ortalamalarının normalden yüksek olduğu, ortalama sodyum değerlerinin (134.45 ± 6.17 mEq/l) normalden düşük, böbrek fonksiyon değerlerinden BUN (24.79 ± 16.83 mg/dl) ve Kreatinin düzeylerinin (1.28 ± 1.28 mg/dl) normalden yüksek, kardiyak enzim değerlerinden CK-MB (3.51 ± 5.07 ng/ml), miyoglobin (129.26 ± 268.87 ng/ml) ve Troponin T (0.050 ± 0.110 ng/ml) normalden yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tablo 4.8'de acil servise başvuran diyabetik hastalarda bakılan laboratuvar değerlerinin ortalama, ortanca, standart sapma ve range değerleri verilmiştir.

Tablo 4.8. Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Bakılan Laboratuvar Değerlerinin Ortalama, Ortanca, Standart Sapma ve Range Değerleri

Laboratuvar Değerleri	Sayı(n)	Ortalama (Mean)	Ortanca (Median)	Standart Sapma(SD)	Minimum-Maksimum (Range)	Referans Aralığı
Hemoglobin g/dl	143	12.05	12.00	2.21	6.6-19.7	11.7-15.5
Beyaz Küre $\times 10^6/uL$	143	10855	9200	9083	1200-95100	4.1-11.2
Trombosit $\times 10^3/uL$	143	273559	257000	176506	15000-1720000	159000-338000
BUN mg/dl	144	24.79	19.60	16.83	8.7-136.5	6-20
Kreatinin mg/dl	144	1.28	0.89	1.28	0.23-9.66	0.5-1.2
AST u/l	141	44.72	26.03	81.74	10.44-812.4	<31
ALT u/l	142	34.40	21.05	52.48	7.26-342.2	<33
GGT u/l	142	62.77	29.20	97.42	6.18-556	<33
ALP u/l	143	110.16	88.30	95.62	19.28-660	<390
Sodyum mEq/l	144	134.45	134.90	6.17	113.7-170.1	135-145
Potasyum mEq/l	142	4.52	4.49	0.67	3.15-6.59	3.5-5.1
Kalsiyum mg/dl	144	9.15	9.14	0.79	7.25-12.40	8.4-10.2
Klor mEq/l	142	100.78	101.05	6.73	83.8-139.4	95-110
Fosfor mg/dl	144	3.46	3.38	0.96	0.84-6.97	2.7-4.5
Total Bilirubin mg/dl	143	0.63	0.46	0.61	0.12-4.84	0.10-1.20
Direkt Bilirubin mg/dl	142	0.18	0.10	0.41	0-4.19	0-0.30
CK-MB ng/ml	99	3.51	2.30	5.07	0.6-41.9	0-2.88
Miyoglobin ng/ml	99	129.26	52.90	268.87	21-1974	25-51
Troponin Tng/ml	99	0.05	0.016	0.11	0.003-0.89	0-0.014
Kan Glikoz mg/dL	151	198.46	170.00	93.06	73-561	70-110
Kan Ph	85	7.38	7.40	0.07	7.06-7.53	7.35-7.45
İdrar Keton mg/dL	96	6.45	0	18.94	0.-150	0-5
İdrar Glikoz mg/dL	96	264.06	0	403.84	0.-1000	-

4.8. Çalışma Grubu Olgularında Glikoz Düzeylerine Göre Serum Elektrolit ve Eser Element Düzeyleri

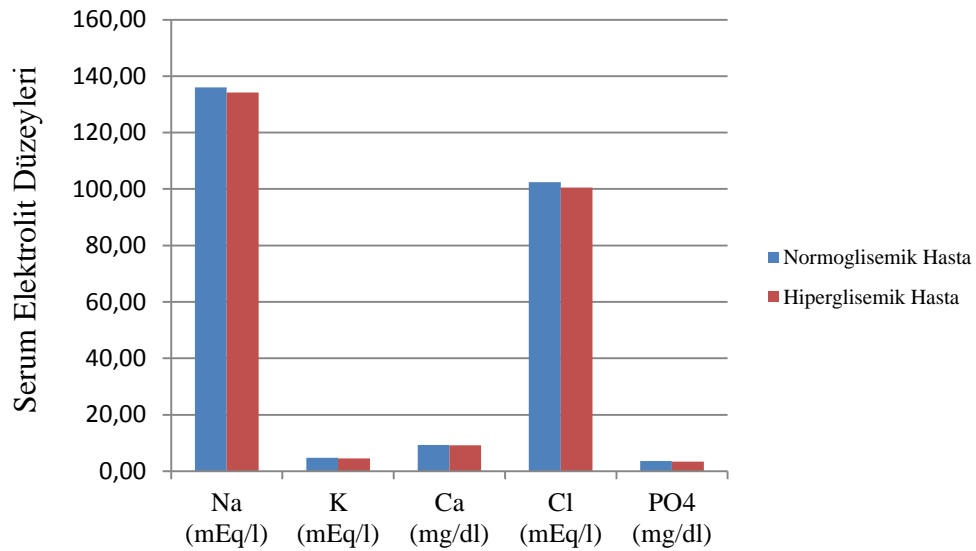
Çalışma grubunda bulunan hastaların kan şekeri düzeyleri Amerikan Diyabet Birliği kriterlerine göre değerlendirildiğinde %16.6 (n=25) oranında normoglisemik, %83.4 (n=126) oranında hiperglisemik olduğu görüldü. Çalışmanın yapıldığı dönemde acil servise hipoglisemik hasta başvurmamıştı.

Çalışma grubunda bulunan kişilerin serum elektrolitleri değerlendirildiğinde 144 hastada bakılan sodyum değerlerine göre %56.9 (n=82) oranında hiponatremi, %41.7 (n=60) oranında normonatremi, %1.4 (n=2) oranında hipernatremi tespit edildi. 142 hastada bakılan potasyum değerlerine göre %4.2 (n=6) oranında hipokalemi, %80.3 (n=114) oranında normokalemi, %15.5 (n=22) oranında hiperkalemi, n=144 hastada bakılan kalsiyum değerlerine göre %22.2 (n=32) oranında hipokalsemi, %72.2 (n=104) oranında normokalsemi, %5.6 (n=8) oranında hiperkalsemi mevcuttu.

Acil servise başvuran hastaların serum elektrolit düzeyleri ve eser element düzeyleri hastaların normoglisemik ve hiperglisemik oluşuna göre incelendi. Hiperglisemik hastalarda ortalama Na^+ değeri 134.19 mEq/l, K^+ değeri 4.49 mEq/l, Ca^{+2} değeri 9.12 mg/dl, Cl^- değeri 100.50mEq/l ve PO_4 değeri 3.42mg/dl olup normoglisemik olgularda göre düşük seviyelerde görülmüştür. Tablo 4.9'da acil servise başvuran diyabetik hastaların glikoz düzeylerine göre serum elektrolit düzeyleri gösterilmiştir (Şekil 4.4).

Tablo 4.9. Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Glikoz Düzeylerine Göre Serum Elektrolit Düzeyleri

	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Ca (mg/dl)	Cl (mEq/l)	PO ₄ (mg/dl)
Normoglisemik					
Sayı(n)	21	21	21	21	21
Ortalama (Mean)	135.96	4.70	9.32	102.40	3.66
Ortanca (Median)	136.70	4.50	9.30	101.90	3.70
Standart Sapma(SD)	8.16	0.81	0.84	9.10	1.07
Minimum	124.50	3.28	7.41	88.10	0.84
Maksimum	164.50	6.50	10.95	133.80	5.32
Hiperglisemik					
Sayı (n)	123	121	123	121	123
Ortalama (Mean)	134.19	4.49	9.12	100.50	3.42
Ortanca (Median)	134.80	4.45	9.14	101.00	3.31
Standart Sapma(SD)	5.77	0.64	0.78	6.24	0.94
Minimum	113.70	3.15	7.25	83.80	1.09
Maksimum	170.10	6.59	12.40	139.40	6.97
p	0.225	0.191	0.325	0.234	0.304

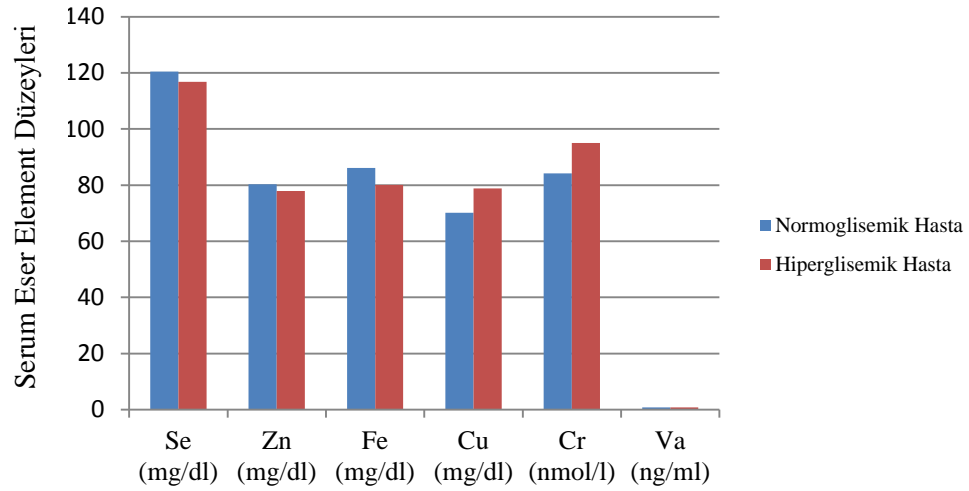


Şekil 4.4. Glikoz Düzeylerine Göre Serum Elektrolit Düzeyleri Karşılaştırması

Tablo 4.10'da diyabetik hasta grubu içerisinde normoglisemik ve hiperglisemik olarak gruplandırılmış hastaların eser element düzeyleri bulunmaktadır (Şekil 4.5).

Tablo 4.10. Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Glikoz Düzeylerine Göre Serum Eser Element Düzeyleri

	Se (mg/dl)	Zn (mg/dl)	Fe (mg/dl)	Cu (mg/dl)	Cr (nmol/l)	Va (ng/ml)
Normoglisemik						
Sayı(n)	25	25	25	25	25	25
Ortalama (Mean)	120.48	80.32	86.16	70.20	84.24	0.86
Ortanca (Median)	114.00	76.00	83.00	58.00	69.60	0.83
Standart Sapma(SD)	62.41	41.60	36.41	35.37	42.44	0.36
Minimum	33.00	22.00	30.00	29.00	34.80	0.30
Maksimum	232.50	155.00	147.00	193.00	231.60	1.47
Hiperglisemik						
Sayı(n)	126	126	126	126	126	126
Ortalama (Mean)	116.80	77.87	80.05	78.78	94.97	0.80
Ortanca (Median)	114.75	76.50	74.50	72.00	86.40	0.74
Standart Sapma(SD)	58.32	38.88	35.42	36.36	43.01	0.35
Minimum	19.50	13.00	15.00	5.00	16.80	0.15
Maksimum	334.50	223.00	178.00	185.00	222.00	1.78
p	0.777	0.777	0.435	0.281	0.255	0.435



Şekil 4.5. Glikoz Düzeyine Göre Eser Element Düzeyleri

4.9.Çalışma Grubu ile Kontrol Grubu Eser Element Düzeyleri Karşılaştırması

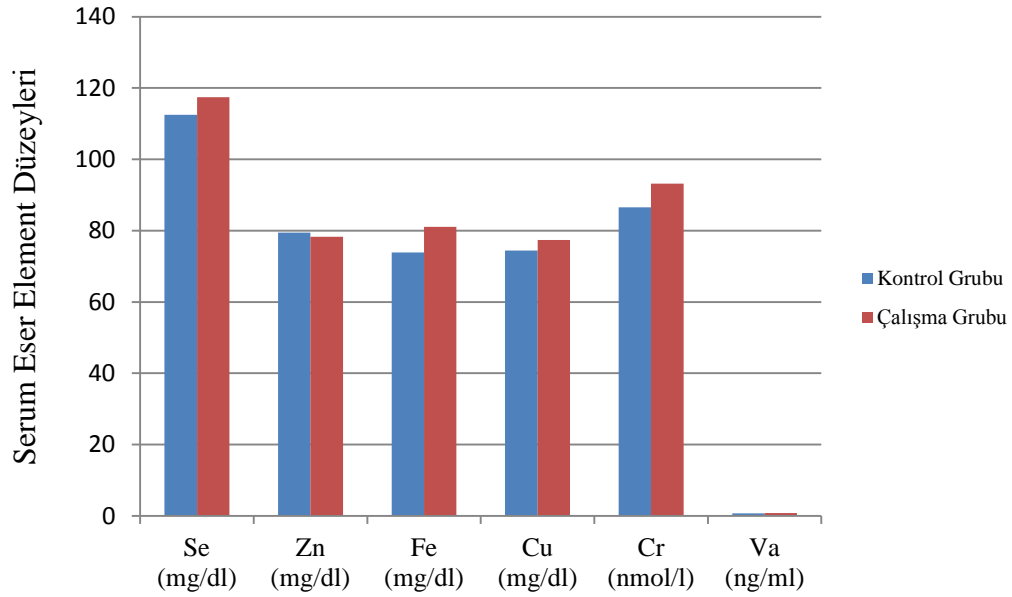
Tablo 4.11’de diyabetik hastalar ile kontrol grubunu eser element düzeyleri verilmiştir.

Acil servise başvuran diyabet hastalarının ölçülen eser element düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama değerlerde belirgin bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş basit regresyon analizi yapıldıktan sonra eser element düzeyleri ile ilişkili anlamlı p değerleri elde edilmedi (Şekil 4.6).

Tablo 4.11. Acil Servise Başvuran Diyabetik Olgular ile Kontrol Grubu'nun Eser Element Değerleri

	Se (mg/dl)	Zn (mg/dl)	Fe (mg/dl)	Cu (mg/dl)	Cr (nmol/l)	Va (ng/ml)
Kontrol Grubu						
Sayı(n)	98	98	98	98	98	98
Ortalama (Mean)	112.51	79.41	73.91	74.38	86.50	0.73
Ortanca (Median)	107.25	75.00	71.50	68.00	80.40	0.71
Standart Sapma(SD)	60.40	39.07	32.42	35.30	43.50	0.32
Minimum	8.10	9.00	11.00	10.00	8.10	0.11
Maksimum	286.50	191.00	186.00	174.00	208.80	1.86
Çalışma Grubu						
Sayı(n)	151	151	151	151	151	151
Ortalama (Mean)	117.41	78.27	81.06	77.36	93.19	0.81
Ortanca (Median)	114.00	76.00	75.00	71.00	85.20	0.75
Standart Sapma(SD)	58.82	39.21	35.54	36.22	42.97	0.35
Minimum	19.50	13.00	15.00	5.00	8.10	0.11
Maksimum	334.50	223.00	178.00	193.00	231.60	1.78
p	0.545	0.722	0.193	0.616	0.274	0.193
p₁	0.808	0.530	0.285	0.827	0.663	0.285
p₂	0.613	0.774	0.091	0.385	0.164	0.091

p: Yaşa Göre Düzeltilmemiş, **p₁:** Yaşa Göre Düzeltilmiş, **p₂:** Cinsiyete Göre Düzeltilmiş



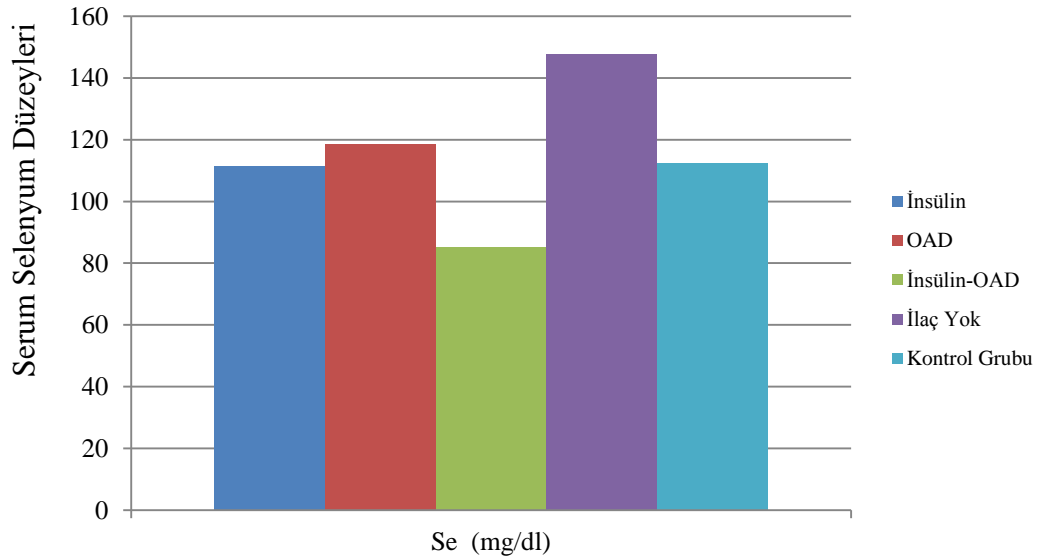
Şekil 4.6. Diyabetik Olgular ile Kontrol Grubu'nun Eser Element Değerleri

4.10. Çalışma Grubu ile Kontrol Grubu Eser Element Düzeylerinin Antidiyabetik İlaç Kullanımına Göre Karşılaştırılması

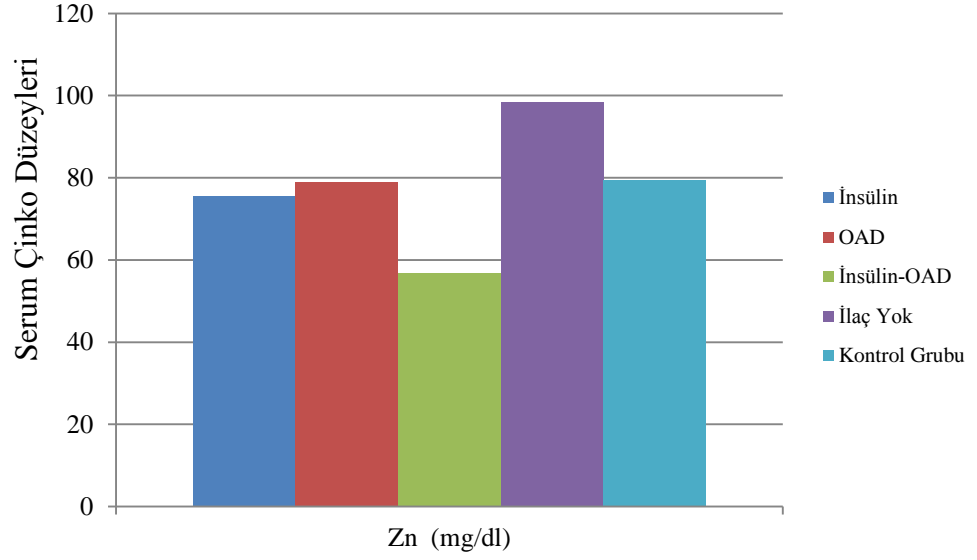
Acil servise başvuran diyabetik hastalar insülin kullananlar, oral antidiyabetik kullananlar, hem insülin hem oral antidiyabetik kullananlar, ilaç kullanmayanlar ve hangi ilacı kullandığı bilinmeyenler şeklinde sınıflandırıldı. Sınıflandırma yapıldıktan sonra gruplar kendi içinde ve kontrol grubu ile “*Tek Yönlü Varyans Analizi*” ile karşılaştırıldıklarında eser element düzeyleri ile ilişkili p değerinin anlamlı olmadığı görüldü. Tablo 4.12’de acil servise başvuran diyabetik olgularda kullanılan ilaca göre kontrol grubu arasındaki eser element değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması yapılmıştır. Eser elementlerin gruplara göre düzeyleri Tablo 4.12’de verilmiştir (Şekil 4.7)(Şekil4.8)(Şekil4.9)(Şekil4.10)(Şekil4.11)(Şekil4.12).

Tablo 4.12. Acil Servise Başyuran Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaç Göre Kontrol Grubu Arasındaki Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması

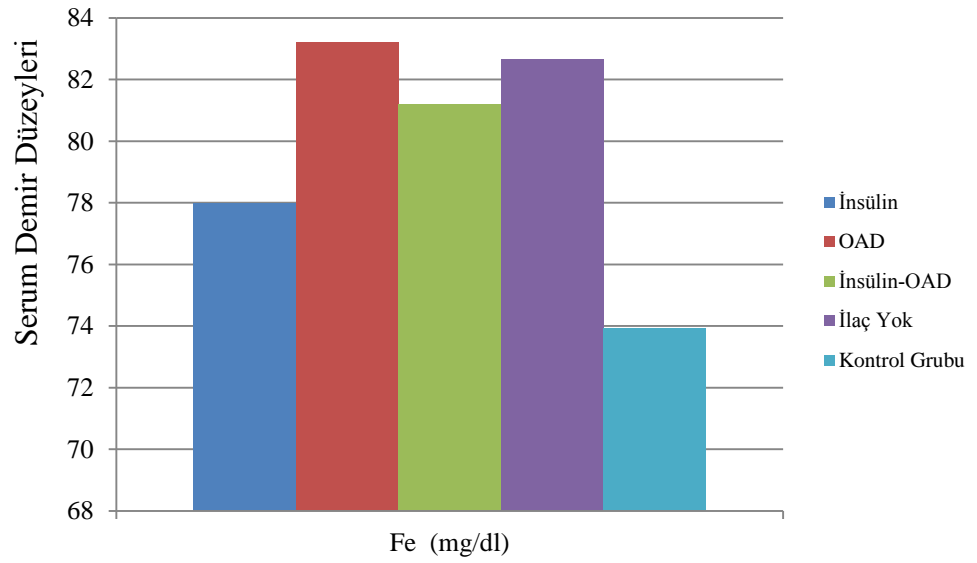
	İlaç Yok (n=17)	İnsülin (n=59)	OAD (n=63)	İnsülin ve OAD (n=11)	Kontrol Grup (n=98)	p
Se (mg/dl)	147.70±74.93	113.33±62.96	118.57±49.96	85.22±40.48	112.5±60.40	0.079
Zn (mg/dl)	98,47±49,95	75.55±41.97	79.04±33.30	56.81±26.99	79.41±39.07	0.084
Fe (mg/dl)	82.64±37.35	77.96±32.33	83.22±38.91	81.18±33.69	73.91±32.42	0.526
Cu (mg/dl)	64.94±28.90	78.67±37.24	78.57±31.44	77.72±56.62	74.38±35.30	0.646
Cr (nmol/l)	77.92±34.68	95.32±43.38	94.28±38.93	93.27±67.95	86.50±43.50	0.472
Va (ng/ml)	0.82±0.37	0.77±0.32	0.83±0.38	0.81±0.33	0.73±0.32	0.526



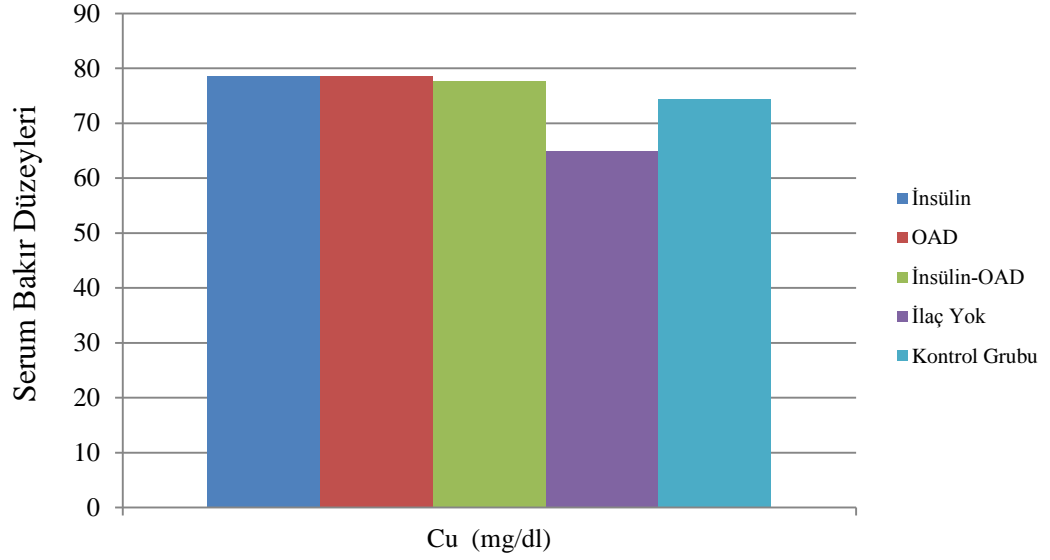
Şekil 4.7. Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaç Göre Gruplar Arası Selenyum Düzeylerinin Karşılaştırılması



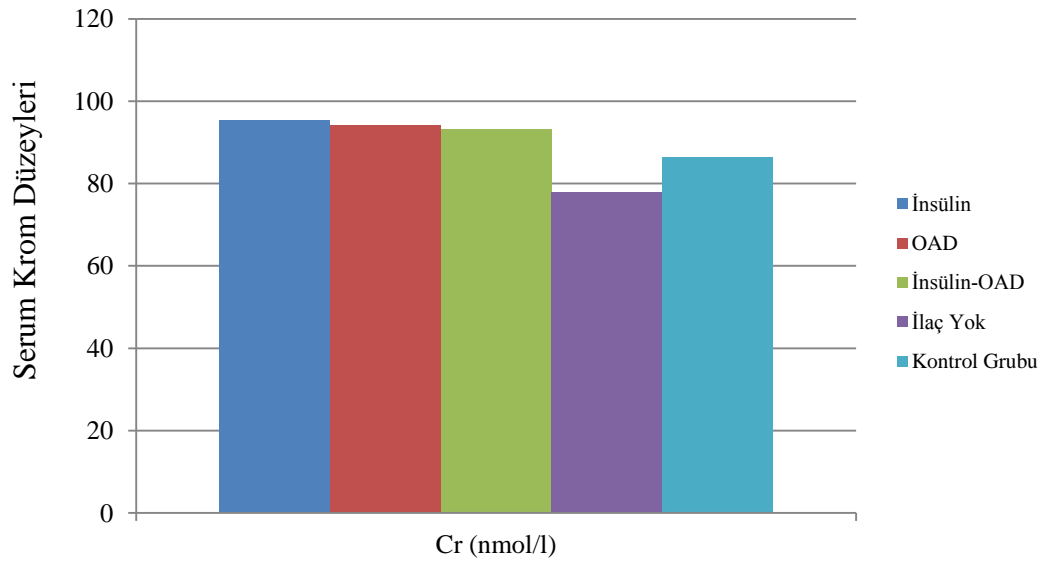
Şekil 4.8. Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaç Göre Gruplar Arası Çinko Düzeylerinin Karşılaştırılması



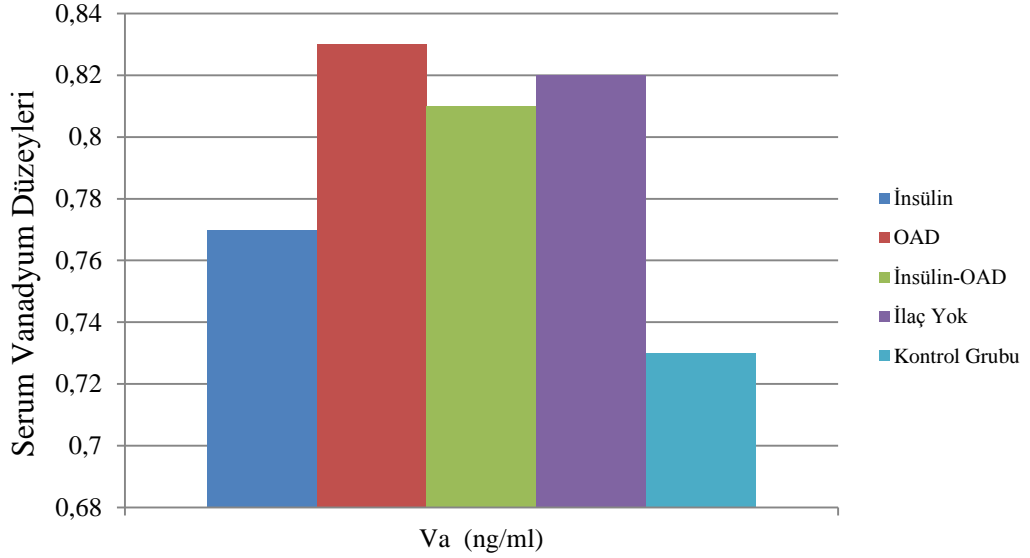
Şekil 4.9. Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaç Göre Gruplar Arası Demir Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.10. Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaç Göre Gruplar Arası Bakır Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.11. Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaç Göre Gruplar Arası Krom Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.12. Diyabetik Hastalarda Kullanılan İlaç Göre Gruplar Arası

Vanadyum Düzeylerinin Karşılaştırılması

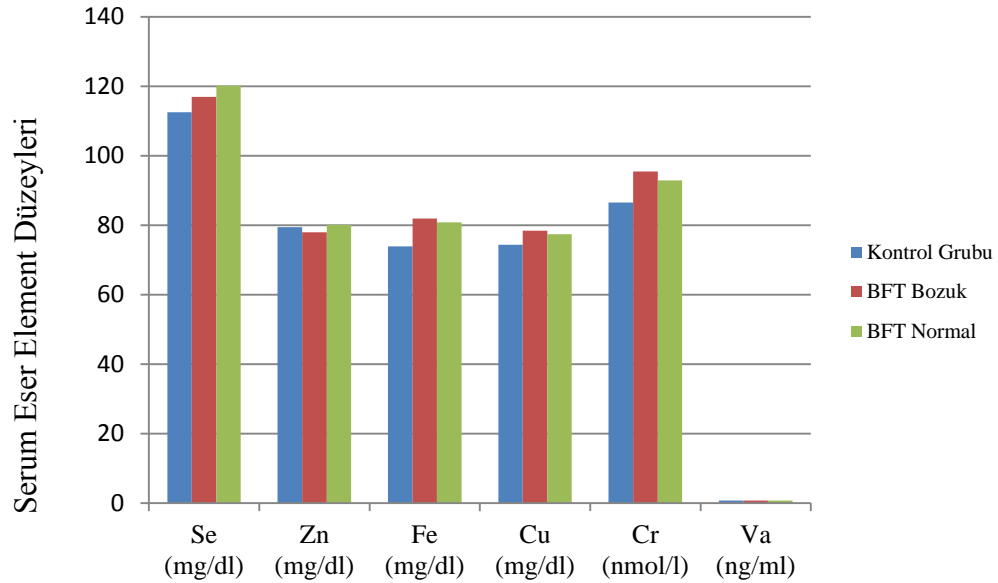
4.11. Çalışma Grubu ile Kontrol Grubu Eser Element Değerlerinin Böbrek Fonksiyon Testlerine Göre Karşılaştırılması

Çalışma grubu içerisinde hastalar böbrek fonksiyon testlerinden (BFT) kreatinin değerlerine göre sınıflandırıldı. Laboratuvar değerleri için Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarının çalışma dönemi kullanmış olduğu üst değerler temel alındı. n=144 kişi içerisinde kreatinin için üst değer 1.2 mg/dl alınıp hastalar BFT'si normal olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırılıp eser element düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda eser element düzeyleri ile ilişkili anlamlı p değerine rastlanmadı (Şekil 4.13).

Tablo 4.13. Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Böbrek Fonksiyon Testlerine Göre Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması

	Se (mg/dl)	Zn (mg/dl)	Fe (mg/dl)	Cu (mg/dl)	Cr (nmol/l)	Va (ng/ml)
Kontrol Grubu						
Sayı(n)	98	98	98	98	98	98
Ortalama (Mean)	112.51	79.41	73.91	74.38	86.50	0.73
Standart Sapma(SD)	60.40	39.07	32.42	35.30	43.50	0.32
Minimum	8.10	9.00	11.00	10.00	8.10	0.11
Maksimum	286.50	191.00	186.00	174.00	208.80	1.86
BFT Bozuk						
Sayı(n)	40	40	40	40	40	40
Ortalama (Mean)	116.92	77.95	81.95	78.42	95.46	0.81
Standart Sapma(SD)	57.80	38.50	33.85	38.92	44.84	0.33
Minimum	19.50	13.00	30.00	5.00	32.40	0.30
Maksimum	334.50	223.00	156.00	185.00	222.00	1.56
BFT Normal						
Sayı(n)	104	104	104	104	104	104
Ortalama (Mean)	120.18	80.12	80.86	77.39	92.87	0.80
Standart Sapma(SD)	59.91	39.94	36.54	35.98	43.18	0.36
Minimum	19.50	13.00	15.00	14.00	16.80	0.15
Maksimum	334.50	223.00	178.00	193.00	231.60	1.78
p	0.660	0.957	0.274	0.777	0.441	0.274

BFT: Böbrek Fonksiyon Testi



Şekil 4.13. Diyabetik Hastalarda Böbrek Fonksiyon Testlerine Göre Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması

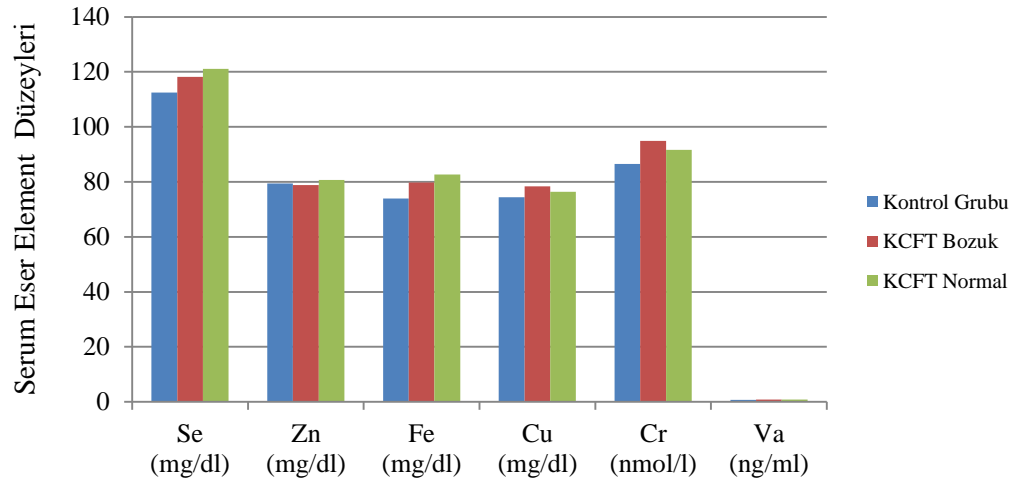
4.12. Çalışma Grubu ile Kontrol Grubu Eser Element Düzeylerinin Karaciğer Fonksiyon Testlerine Göre Karşılaştırılması

Çalışma grubu içerisinde hastalar karaciğer fonksiyon testlerinden (KCFT) ALT, AST değerlerine göre sınıflandırıldı. Laboratuvar değerleri için Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarının çalışma dönemi kullanmış olduğu üst değerler temel alındı. ALT için üst değer 33 U/L, AST için üst değer 31 U/L alınıp hastalar KCFT'si normal olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırılıp eser element düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda eser element düzeyleri ile ilişkili anlamlı p değerine rastlanmadı (Şekil 4.14).

Tablo 4.14. Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda Karaciğer Fonksiyon Testlerine Göre Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması

	Se (mg/dl)	Zn (mg/dl)	Fe (mg/dl)	Cu (mg/dl)	Cr (nmol/l)	Va (ng/ml)
Kontrol Grubu						
Sayı(n)	98	98	98	98	98	98
Ortalama (Mean)	112.51	79.41	73.91	74.38	86.50	0.73
Standart Sapma(SD)	60.40	39.07	32.42	35.30	43.50	0.32
Minimum	8.10	9.00	11.00	10.00	8.10	0.11
Maksimum	286.50	191.00	186.00	174.00	208.80	1.86
KCFT Bozuk						
Sayı(n)	64	64	64	64	64	64
Ortalama (Mean)	118.21	78.81	79.76	78.37	94.89	0.79
Standart Sapma(SD)	61.26	40.84	36.73	39.63	46.44	0.36
Minimum	19.50	13.00	15.00	5.00	34.80	0.15
Maksimum	334.50	223.00	178.00	193.00	231.60	1.78
KCFT Normal						
Sayı(n)	78	78	78	78	78	78
Ortalama (Mean)	121.09	80.73	82.66	76.37	91.64	0.82
Standart Sapma(SD)	58.16	38.77	35.37	34.51	41.41	0.35
Minimum	19.50	13.00	22.00	14.00	16.80	0.22
Maksimum	334.50	223.00	165.00	185.00	222.00	1.65
p	0.626	0.956	0.223	0.789	0.468	0.233

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testi



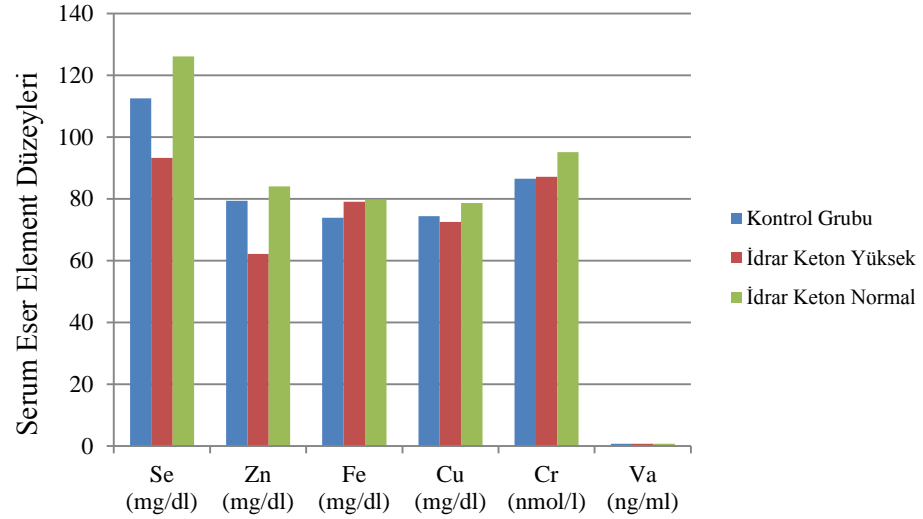
Şekil 4.14. Diyabetik Hastalarda Karaciğer Fonksiyon Testlerine Göre Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması

4.13. Eser Element Değerlerinin İdrar Keton Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

Çalışma grubu içerisindeki hastalar idrar keton değerlerine göre sınıflandırıldı. İdrar analizi yapılan n=96 kişi içerisinde idrar keton değeri ≥ 5 mg/dl olan hastalar alınıp ketonu normal olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırıldı ve kontrol grubu ile eser element düzeyleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda idrar ketonu pozitif olanlarda çinko için p değeri <0.05 olarak tespit edildi (Şekil 4.15).

Tablo 4.15. Acil Servise Başvuran Diyabetik Hastalarda İdrar Keton Düzeyine Göre Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması

	Se (mg/dl)	Zn (mg/dl)	Fe (mg/dl)	Cu (mg/dl)	Cr (nmol/l)	Va (ng/ml)
Kontrol Grubu						
Sayı(n)	98	98	98	98	98	98
Ortalama (Mean)	112.51	79.41	73.91	74.38	86.50	0.73
Standart Sapma (SD)	60.40	39.07	32.42	35.30	43.50	0.32
Minimum	8.10	9.00	11.00	10.00	8.10	0.11
Maksimum	286.50	191.00	186.00	174.00	208.80	1.86
İdrar Keton Yüksek						
Sayı(n)	17	17	17	17	17	17
Ortalama (Mean)	93.26	62.17	79.11	72.58	87.10	0.79
Standart Sapma(SD)	68.43	45.62	34.38	36.27	43.53	0.34
Minimum	27.00	18.00	31.00	21.00	25.20	0.31
Maksimum	298.50	199.00	150.00	160.00	192.00	1.50
İdrar Keton Normal						
Sayı(n)	79	79	79	79	79	79
Ortalama (Mean)	126.11	84.07	79.70	78.68	95.10	0.79
Standart Sapma(SD)	60.94	40.62	35.23	38.45	45.20	0.35
Minimum	19.50	13.00	15.00	5.00	16.80	0.15
Maksimum	334.50	223.00	178.00	193.00	231.60	1.78
p	0.094	0.128	0.503	0.685	0.421	0.503



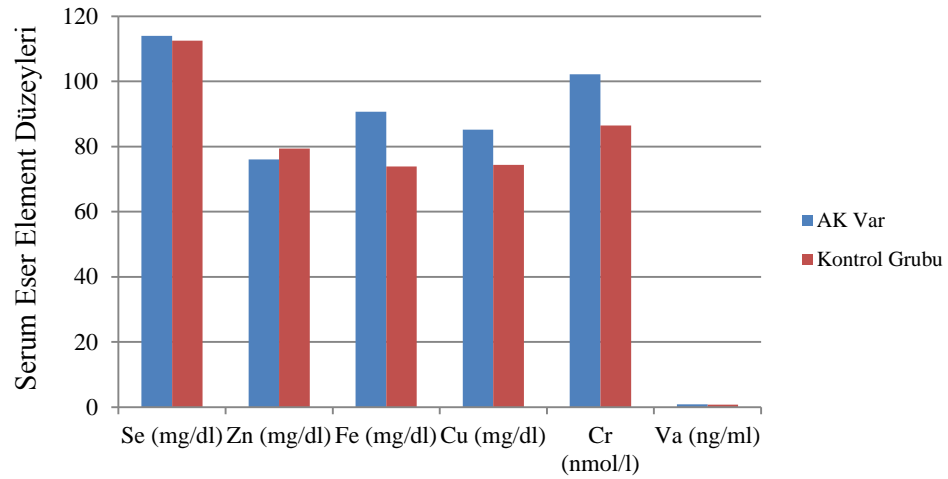
Şekil 4.15. Diyabetik Hastalarda İdrar Keton Düzeyine Göre Eser Element Değerlerinin Karşılaştırılması

4.14. Eser Element Değerlerinin Akut Komplikasyonlara (AK) Göre Karşılaştırılması

Acil servise başvuran diyabetik hastalar içinde akut komplikasyonlar olan, diyabetik ketoasidoz, diyabetik ketoz ve hiperglisemi ile başvuran hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucu her iki grup arasında p değeri açısından anlamlı fark bulunamadı. Tablo 4.16'da akut komplikasyon ile başvuran diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında eser element düzeyleri verilmiştir. Akut komplikasyon ile başvuran diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında eser element düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 4.16).

Tablo 4.16. Akut Komplikeyonlu (AK) Olgularda Eser Element Düzeyleri

	Se (mg/dl)	Zn (mg/dl)	Fe (mg/dl)	Cu (mg/dl)	Cr (nmol/l)	Va (ng/ml)
AK Var						
Sayı(n)	11	11	11	11	11	11
Ortalama (Mean)	114.00	76.00	90.72	85.18	102.21	0.90
Standart Sapma(SD)	68.42	45.61	28.63	19.67	23.61	0.28
Minimum	45.00	30.00	41.00	66.00	18.45	0.41
Maksimum	298.50	190.00	126.00	118.00	56.70	1.26
Kontrol Grubu						
Sayı(n)	98	98	98	98	98	98
Ortalama (Mean)	112.51	79.41	73.91	74.38	86.50	0.73
Standart Sapma(SD)	60.40	39.07	32.42	35.30	43.50	0.32
Minimum	8.10	9.00	11.00	10.00	8.10	0.11
Maksimum	286.50	191.00	186.00	174.00	208.80	1.86
p	0.868	0.556	0.076	0.147	0.103	0.760

**Şekil 4.16. Akut Komplikeyonlu (AK) Olgularda Eser Element Düzeyleri**

4.15. Eser Element Düzeylerinin Teşhis Edilen Hastalıklara Göre Değerlendirilmesi

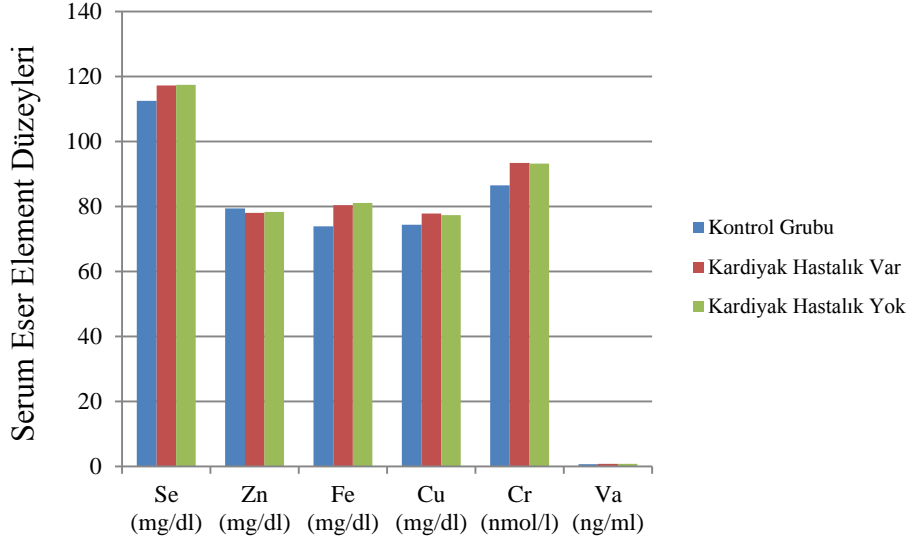
Çalışma döneminde acil servise başvuran diyabetik hastalar teşhis edilen hastalık durumlarına göre sınıflandırıldı. Hastalar kardiyak hastalıklarına (n=12) (DKKY, AF, Diğer Aritmiler), infeksiyöz hastalıklarına (n=58) (Selülit, Sepsis, KOAH Alevlenme, Pnömoni, Terminal İleit, Apandisit, Gastroenterit, Nötropenik Ateş), renal hastalıklarına (n=10) (ABY, KBY) ve vasküler hastalıklarına(n=38) (PTE, Akut Koroner Sendrom, Hipertansif Atak, SVO, SMA Trombüs, Derin Ven Trombozu, Portal Ven Trombüsü, SMV Trombüsü)göre sınıflandırıldı.

4.15.1. Element Düzeylerinin Kardiyak Hastalıklara Göre Değerlendirilmesi

Tablo 4.17’de kardiyak hastalıkları olan ve olmayan diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında eser element düzeyleri karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda eser element düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 4.17).

Tablo 4.17. Kardiyak Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalarda Eser Element Düzeyleri Karşılaştırılması

	Se (mg/dl)	Zn (mg/dl)	Fe (mg/dl)	Cu (mg/dl)	Cr (nmol/l)	Va (ng/ml)
Kontrol Grubu						
Sayı(n)	98	98	98	98	98	98
Ortalama (Mean)	112.51	79.41	73.91	74.38	86.50	0.73
Standart Sapma(SD)	60.40	39.07	32.42	35.30	43.50	0.32
Minimum	8.10	9.00	11.00	10.00	8.10	0.11
Maksimum	286.50	191.00	186.00	174.00	208.80	1.86
Kardiyak Hastalık Var						
Sayı(n)	12	12	12	12	12	12
Ortalama (Mean)	117.12	78.03	80.41	77.83	93.40	0.80
Standart Sapma(SD)	42.50	28.33	47.38	30.25	36.30	0.47
Minimum	57.00	38.00	15.00	46.00	55.20	0.15
Maksimum	171.00	114.00	161.00	143.00	171.60	1.61
Kardiyak Hastalık Yok						
Sayı(n)	139	139	139	139	139	139
Ortalama (Mean)	117.44	78.29	81.12	77.32	93.17	0.81
Standart Sapma(SD)	60.14	40.09	34.55	36.78	43.61	0.34
Minimum	19.50	13.00	20.00	5.00	16.80	0.20
Maksimum	334.50	223.00	178.00	193.00	231.60	1.78
p	0.818	0.975	0.279	0.815	0.492	0.279



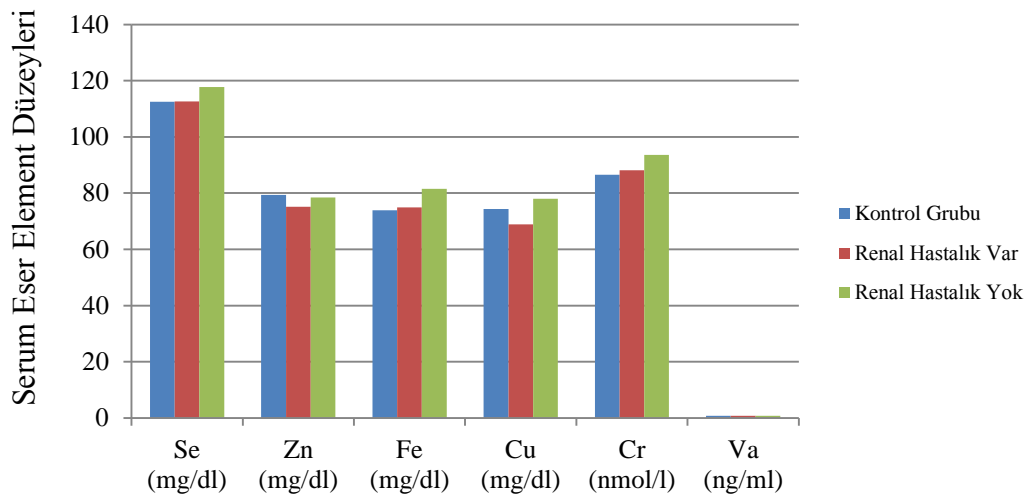
Şekil 4.17. Kardiyak Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalarda Eser Element Düzeyleri Karşılaştırılması

4.15.2. Eser Element Düzeylerinin Renal Hastalıklara Göre Değerlendirilmesi

Tablo 4.18’de renal hastalıkları olan ve olmayan diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında eser element düzeyleri karşılaştırılmıştır. Karşılaştırılma sonucunda anlamlı bir fark saptanamadı(Şekil 4.18).

Tablo 4.18. Renal Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalarda Eser Element Düzeyleri

	Se (mg/dl)	Zn (mg/dl)	Fe (mg/dl)	Cu (mg/dl)	Cr (nmol/l)	Va (ng/ml)
Kontrol Grubu						
Sayı(n)	98	98	98	98	98	98
Ortalama (Mean)	112.51	79.41	73.91	74.38	86.50	0.73
Standart Sapma(SD)	60.40	39.07	32.42	35.30	43.50	0.32
Minimum	8.10	9.00	11.00	10.00	8.10	0.11
Maksimum	286.50	191.00	186.00	174.00	208.80	1.86
Renal Hastalık Var						
Sayı(n)	10	10	10	10	10	10
Ortalama (Mean)	112.65	75.10	74.90	68.90	88.08	0.74
Standart Sapma(SD)	58.19	38.79	27.78	46.73	50.16	0.27
Minimum	40.50	27.00	43.00	5.00	44.40	0.43
Maksimum	202.50	135.00	141.00	185.00	222.00	1.41
Renal Hastalık Yok						
Sayı(n)	141	141	141	141	141	141
Ortalama (Mean)	117.75	78.50	81.50	77.96	93.55	0.81
Standart Sapma(SD)	59.05	39.37	36.06	35.49	42.59	0.36
Minimum	19.50	13.00	15.00	14.00	16.80	0.15
Maksimum	334.50	223.00	178.00	193.00	231.60	1.78
p	0.790	0.942	0.235	0.606	0.457	0.235



Şekil 4.18. Renal Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalarda Eser Element Düzeyleri

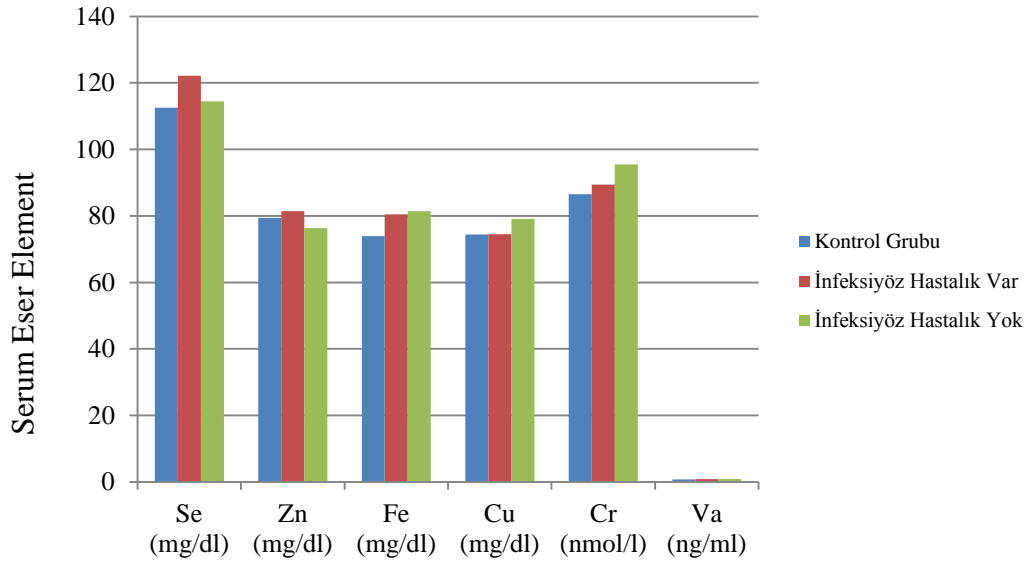
4.15.3. Eser Element Düzeylerinin İnfeksiyöz Hastalıklara Göre

Değerlendirilmesi

Tablo 4.19’da infeksiyöz hastalıkları olan ve olmayan diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında eser element düzeyleri karşılaştırılmıştır. İnfeksiyöz hastalıkları olan ve olmayan diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında eser element düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 4.19).

Tablo 4.19. İnfeksiyöz Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalar ile Kontrol Grubu Arasında Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Se (mg/dl)	Zn (mg/dl)	Fe (mg/dl)	Cu (mg/dl)	Cr (nmol/l)	Va (ng/ml)
Kontrol Grubu						
Sayı(n)	98	98	98	98	98	98
Ortalama (Mean)	112.51	79.41	73.91	74.38	86.50	0.73
Standart Sapma(SD)	60.40	39.07	32.42	35.30	43.50	0.32
Minimum	8.10	9.00	11.00	10.00	8.10	0.11
Maksimum	286.50	191.00	186.00	174.00	208.80	1.86
İnfeksiyöz Hastalık Var						
Sayı(n)	58	58	58	58	58	58
Ortalama (Mean)	122.19	81.46	80.51	74.53	89.44	0.80
Standart Sapma(SD)	58.37	38.91	37.21	34.55	41.46	0.37
Minimum	19.50	13.00	15.00	14.00	16.80	0.15
Maksimum	334.50	223.00	156.00	193.00	231.60	1.56
İnfeksiyöz Hastalık Yok						
Sayı(n)	93	93	93	93	93	93
Ortalama (Mean)	114.43	76.29	81.40	79.12	95.53	0.81
Standart Sapma(SD)	59.21	39.47	34.65	37.30	43.94	0.34
Minimum	19.50	13.00	20.00	5.00	33.60	0.20
Maksimum	334.50	223.00	178.00	185.00	220.00	1.78
p	0.604	0.715	0.276	0.609	0.345	0.276



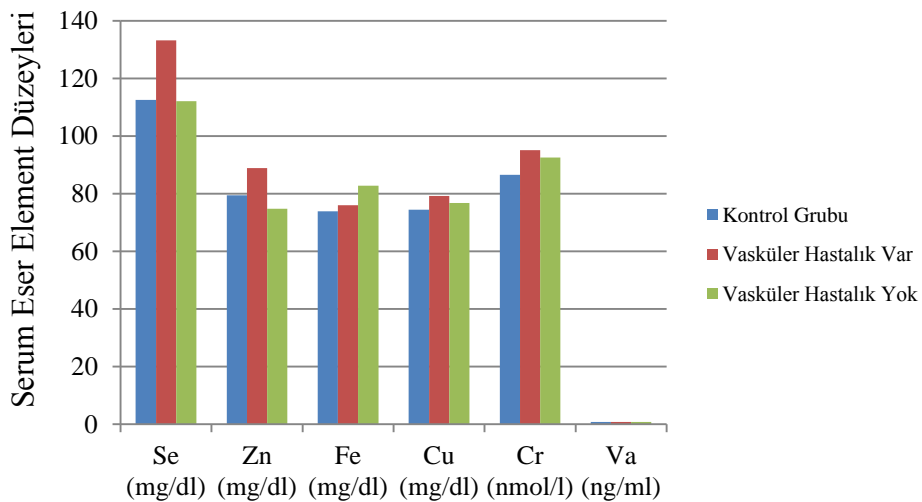
Şekil 4.19. İnfeksiyöz Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalar ile Kontrol Grubu Arasında Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması

4.15.4. Eser Element Düzeylerinin Vasküler Hastalıklara Göre Değerlendirilmesi

Tablo 4.20’de vasküler hastalıkları olan ve olmayan diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında eser element düzeyleri karşılaştırılmıştır. Vasküler hastalıkları olan ve olmayan diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında eser element düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı(Şekil 4.20).

Tablo 4.20. Vasküler Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalar ile Kontrol Grubu Arasında Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Se (mg/dl)	Zn (mg/dl)	Fe (mg/dl)	Cu (mg/dl)	Cr (nmol/l)	Va (ng/ml)
Kontrol Grubu						
Sayı(n)	98	98	98	98	98	98
Ortalama (Mean)	112.51	79.41	73.91	74.38	86.50	0.73
Standart Sapma(SD)	60.40	39.07	32.42	35.30	43.50	0.32
Minimum	8.10	9.00	11.00	10.00	8.10	0.11
Maksimum	286.50	191.00	186.00	174.00	208.80	1.86
Vasküler Hastalık Var						
Sayı(n)	38	38	38	38	38	38
Ortalama (Mean)	133.22	88.81	75.97	79.23	95.08	0.75
Standart Sapma(SD)	63.28	42.19	29.10	36.77	44.13	0.29
Minimum	19.50	13.00	15.00	14.00	16.80	0.15
Maksimum	334.50	223.00	161.00	156.00	187.20	1.61
Vasküler Hastalık Yok						
Sayı(n)	113	113	113	113	113	113
Ortalama (Mean)	112.10	74.73	82.77	76.73	92.55	0.82
Standart Sapma(SD)	56.54	37.69	37.42	36.18	42.75	0.37
Minimum	19.50	13.00	20.00	5.00	19.20	0.20
Maksimum	334.50	223.00	178.00	193.00	231.60	1.78
p	0.135	0.154	0.176	0.761	0.469	0.176



Şekil 4.20. Vasküler Hastalıkları Olan Diyabetik Hastalar ile Kontrol Grubu Arasında Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırılması

5.TARTIŞMA

Diyabet dünya çapında giderek artan ve ekonomiye ciddi yük getiren bir sağlık sorunudur. ABD’de 2010 yılında 20 yaş üstü 1.9 milyon yeni vaka tespit edilmiştir [174]. Wild ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma 2000 yılında dünyada yaklaşık 171 milyon diyabet hastası olduğunu ve 2030 yılında bu sayının yaklaşık 366 milyon vakaya çıkacağını göstermektedir [175]. ABD verilerine göre ise Amerika nüfusunun %8.3’ü olan 25.8 milyon kişiyi etkilemektedir. Bu sayının 18.8 milyonu tanı almış hastalardan 7 milyonu ise hala tanı almamış olan hastalardan olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte Amerika’da hamilelerde %2-10 oranında gestasyonel diyabet olduğu bilinmektedir ve bu gebelerde 10-20 yıl içerisinde %35-60 oranında diyabet gelişebileceği bildirilmiştir [174]. Diyabetin ekonomiye getirdiği yük ise sorunun ayrı bir boyutudur. Diyabet mortaliteye ve morbiditeye etkisi ile ön plana çıkan bir hastalık tablosudur. ABD’de stroke ve kalp hastalıklarının ana sebebi olarak gösterilmekteyken, böbrek yetmezliği, travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonu ve yetişkinler arasında yeni gelişen körlük vakalarının önde gelen nedenidir ve 2007 yılı verilerine göre ekonomiye 174 milyar dolar ek yük getirmiştir. Bütün bunlara ek olarak diyabeti olan kişilerin ölüm oranı aynı yaş grubundaki normal kişilere göre iki kat daha fazladır[174].

Acil servis diyabet hastaları tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Egede ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yayınlanan çalışmaya göre diyabetli hastaların acil servisi kullanım sıklığı diyabetli olmayan hastalar göre daha fazla olmaktadır ve bununla birlikte diyabetli hastanın aynı acil servisi tekrar kullanım sıklığı da artmıştır[176]. Yapılan çalışmada 1999 yılına ait Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (*National Health Interview Survey*) verileri kullanılmıştır. Çalışma sonucunda acil servise başvuran diyabet hastalarının %53.1’i kadın hastalar, % 46.9’u erkek hastalardan oluşmaktadır[176]. Bizim çalışmamızda tanımlanan süre zarfında acil servise başvuran diyabet hastalarının %55.6’sı kadınlardan oluşurken %44.4’ü erkek hastalardan oluşmuştur.

Acil servise başvuran diyabet hastaları genel olarak yaşlı hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamızda başvuran hastaların yaş ortalaması 63.74 ± 13.041 (22-93) yıl olarak tespit edilmiştir. Egede ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada

≥ 65 yaş hastaların oranı %39.7, 50-64 yaş hasta oranı %35.5, 35-49 yaş hasta oranı %18 ve 18-34 yaş hasta oranı %6.8 olarak tespit edilmiştir [176]. Menchine ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Güney Kaliforniya'da 2008 Nisan ve Ağustos ayları arasında iki ayrı acil servise başvuran diyabetli hastaların yaş ortalaması diyabetli olmayan hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [177]. Çalışmamızda ≥ 65 yaş hasta oranı %52.98, 50-64 yaş hasta oranı %31.78, 35-49 yaş hasta oranı %13.24 ve 18-34 yaş hasta oranı %1.98 olarak görülmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların başvuru şikayetlerinde ise %14.5 (n=36) hastada nefes darlığı, %9.2 (n=23) hastada karın ağrısı, %6.8 (n=17) hastada göğüs ağrısı ilk üç sırayı aldı. Acil servise başvuran diyabetik hastalar incelendiğinde diyabetin yanında komorbid hastalıklarda sıklıkla görülmektedir. Bu hastalıkların çoğu diyabete sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Egede ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre diyabet hastalarından iki kronik hastalık tablosuna sahip olanlar %37.1 üç ya da daha fazla kronik hastalık tablosuna sahip olanlar %37.3 oranında tespit edilmiştir [176]. Suh ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yayınlanan çalışmada *National Health and Nutrition Examination Surveys 1999-2004* verileri incelendiğinde %70 oranında hipertansiyon hastalığının diyabete eşlik ettiği görülmüştür [178]. Bizim çalışmamızda diyabete, sırasıyla %63 hastada hipertansiyon, %33'ünde koroner arter hastalığı, %21'inde malignite komorbid olarak eşlik etmekteydi. Bu açıdan verilerimiz benzer çalışmalarla korelasyon göstermektedir.

Çalışma grubundaki hastaların antidiyabetik ilaç kullanımı incelendiğinde hastaların %11.3'ünün (n=17) ilaç kullanmadığı, %41.7'sinin (n=63) tek başına oral antidiyabetik, %39'unun (n=59) tek başına insülin, %7.3'ünün insülini ve oral antidiyabetik ilaçları birlikte kullandığı tespit edildi. CDC 2007-2009 verilerine göre ise ABD'de diyabet hastalarının %58'i tek başına oral antidiyabetik, %12'si tek başına insülin, %14'ü insülin ve oral antidiyabetik tedavisi alırken, %16'sı ise insülin ya da oral antidiyabetik tedavisi almamaktadır [174]. Bizim çalışmamızda da hastalar arasında oral antidiyabetik kullanımının ilk sırada yer alması CDC verilerine benzer olarak görülmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda tek başına insülin kullanım oranı daha yüksekken, her iki tedavinin birlikte kullanım oranı daha düşüktür.

Diyabet tedavisi almayan hasta oranı bizim çalışmamızda daha düşük oranda tespit edilmiştir.

Çalışmamızda acil servise başvuran diyabetik hastalarda konulan tanılar arasında %20.5 (n=31) oranında pnömoni, %11.3 (n=17) oranında akut koroner sendrom, %8.6 (n=13) oranında diyabetik ketoz ilk üç sırada yer almaktadır. Ehrlich ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada diyabet hastalarında astım, KOAH, pulmoner fibrozis ve pnömoni oranlarında artış tespit edilmiştir [179]. Al-adsani ve arkadaşları tarafından yayınlanmış olan çalışmada iki aylık bir süre zarfında hastaneye yatan diyabetik hastaların spesifik yatış nedenlerinde %27.2 oranında akut koroner sendrom, %14.3 oranında pnömoni, %11.2 oranında kalp yetmezliği ilk üç sırayı oluşturmuştur [180]. Frazee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da *Agency for Healthcare Research and Quality 2008* yılı verilerine göre öyküsünde diyabet olan hastaların hastaneye yatış sebepleri içerisinde ilk üç sırada kalp yetmezliği, koroner ateroskleroz ve akut miyokard infarktüsü yer almaktadır. Bunun yanında bu üç tabloyu pnömoni ve septisemi takip etmektedir[181]. Yapılan çalışmalarla bizim çalışmamız karşılaştırıldığında infeksiyon ve dolaşım sistemi hastalıklarının yatış nedenleri arasında ön sırada yer alması açısından benzerlik bulunmaktadır.

Hasta grubunun laboratuvar değerlerine bakıldığında karaciğer fonksiyon testlerinden ALT, AST ve GGT'nin yüksek olduğu, sodyum değerinin düşük olduğu, böbrek fonksiyon testlerinden BUN ve kreatinin değerlerinin yüksek olduğu, kardiyak enzim değerlerinin (CK-MB, miyogloblin, troponin) yüksek olduğu görüldü. Harris ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik hastalarda ALT, AST'nin yüksek olduğu ve bunun sebebinin de insülin eksikliğinde ortaya çıkan yağ asitlerinin hepatotoksik etkilerinden kaynaklandığı öte yandan artmış GGT düzeyinin azalmış fiziksel aktivite ve artmış vücut kitle indeksi nedeniyle olduğu belirtilmiştir [182]. Artmış böbrek fonksiyonu testleri ise, hipergliseminin etkilerine bağlı olarak böbrekte matriks proteini yapımında artış ve bu proteinlerin glikolize hale gelmesi, artmış glomerül bazal membran kalınlığı ve artmış intraglomerüler basınç sonucu gelişen hasar ile açıklanmaktadır[183]. Çalışmamızda tespit edilen kardiyak enzimlerdeki yükseklikler diyabetik hastalarda, miyokard tarafından insülin yokluğunda yağ asitlerinin kullanımı ve sonrasında oksidatif stres ile reaktif oksijen

radikallerinin üretimi ve bunların miyokard da inflamatuvar süreç başlatabilmesi ile açıklanabilir [184].Çalışmamızda hastalar başvuru esnasındaki kan şekeri düzeyine göre sınıflandırıldığında da (normoglisemik, hiperglisemik) karşılaştırma sonucu serum elektrolit düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunamadı.

Çinko (Zn), insülin metabolizmasında, yüzlerce enzimin fonksiyonu üzerinde ve etkili bir antioksidan olarak görev yapan bir eser elementtir[59-61]. Gelişmekte olan ülkelerde çinko eksikliğinin çok sayıda insanı etkilediği düşünülmektedir. Sanayileşmiş ülkelerde ise yaşlı insanlar çinko eksikliği açısından yüksek risk grubunu oluşturmaktadır[62].ABD’de, Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması çinko alımının yaşla birlikte azaldığını göstermekle birlikte, 71 yaş ve üstü olan katılımcıların sadece % 42.5 oranında yeterli çinko alımının olduğu ortaya çıkmıştır[185].Çinko eksikliği çocuklarda genital gelişim geriliği ve hipogonadizm, büyüme ve gelişme geriliği, dermatit ve yara iyileşmesinde gecikme, saç dökülmesi, gebelerde fetal anomaliler ve bağışıklık fonksiyonunda azalma ile sonuçlanan infeksiyonlara artmış duyarlılık ile kendini gösterebilir [62].Glikoz metabolizmasında çinko insülin heksamerlerinin sabitlenmesinde ve insülinin pankreasta stoklanmasında önemli bir rol oynadığından insülin direncinin ve diyabetin ilerlemesinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir[68-71]. Tip 1 diyabet hastalarında yapılan çalışmalarda ise çinko düşüklüğü ile pankreatik hasar arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir [78]. Bu çalışmalarla birlikte, obez hastalarda azalmış Zn değerleri ile insülin direncinin birlikte olduğu gösterilmiştir [79]. Şiddetli çinko eksikliği sık olmamasına rağmen, diyabette poliüri nedeniyle artan atılım diyabetik hastalarda Zn düzeyi hakkında karışıklığa yol açmaktadır. Tip 2 diyabet hastaları ile sağlıklı insanlar arasında yapılan bazı çalışmalarda çinko düzeyleri arasında fark gösterirken[72-75] diğer çalışmalarda ise belirli bir fark gösterilememiştir[76, 77].Serdar ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada insülin kullanmayan diyabetli hasta grubuyla (n=31) kontrol grubu (n=22) karşılaştırılmış, bakılan çinko değerleri arasında fark bulunamamıştır [76]. Yine Zargar ve arkadaşları tarafından 1998 yılında insüline bağımlı olmayan diyabet hastaları üzerinde yapılan çalışmada çinko değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır [77]. Flores ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada bakılan serum çinko düzeyleri kontrol grubuna göre farklılık

göstermemiştir, bununla birlikte idrar çinko düzeyleri diyabetik hastalarda yüksek bulunmuştur [186]. Faure ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ketoz durumu gözlemlenen diyabet hastalarında serum çinko düzeyinde ciddi düşüklükler olduğu görülmüştür [187]. Çalışmamızda, diyabetik hasta grubunun serum çinko düzeyi ile kontrol grubu çinko düzeyi karşılaştırıldığında fark bulunamadı. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş vecinsiyet açısından düzeltme yapıldığında da serum çinko düzeyleri açısından belirgin bir fark yoktu. Çalışma grubu hastaları başvuru esnasındaki kan şekeri düzeyine göre sınıflandırıldığında da (normoglisemik, hiperglisemik) karşılaştırma sonucu serum çinko düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunamadı. Antidiyabetik ilaç kullanımına göre sınıflandırılan hasta grupları kendi içlerinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında çinko düzeyleri açısından gruplar arası fark tespit edilemedi. Böbrek fonksiyon testlerine (BFT) göre sınıflandırılıp kreatinin değeri yüksek olan hasta grubunun çinko düzeyi kontrol grubu ve BFT'si normal hasta grubu ile karşılaştırıldığında sonuç olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) anormal olan hastaların çinko düzeyi kontrol grubu ve KCFT'si normal olan grup ile karşılaştırıldığında ise yine fark tespit edilemedi. İdrar ketonu pozitif olan hasta grubunun çinko düzeyi ile kontrol grubu ve idrar ketonu negatif olan hasta grubu karşılaştırıldığında serum çinko düzeyinde fark tespit edilemedi. Akut diyabetik komplikasyon ile başvuran hasta grubunun çinko düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve anlamlı fark elde edilemedi. Çinko düzeyi açısından kardiyak patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, renal patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, infeksiyöz patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, vasküler patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla ve tüm bu gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edilemedi. Yapılan çalışmalarda çinkonun diyabet üzerine olan etkisinin patofizyolojik düzeyde olduğunu, klinik etkisinin insülin direnci ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda bakılan çinko düzeyleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında düşük bir değer elde edilmedi.

Krom(Cr), moleküler düzeyde insülin etkisinde ve glikoz transport mekanizmasında rol oynadığı için glikoz intoleransı, Tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve steroidin indüklediği diyabetin tedavisinde faydalı olabileceği düşünülen

bir eser elementtir [106]. Ciddi eksiklikler genellikle parenteral beslenme ile ortaya çıkar [86]. Yapılan çalışmalarda krom eksikliğinde bozulmuş glikoz toleransı, açlık hiperglisemisi ve lipid bozuklukları ortaya çıkmıştır [84, 85]. Kromun insülin ve insülin dimerlerine direk bağlanarak hormonun stabilizasyonunda ve reseptör bağlanma kapasitesinde artışa yol açtığı [100], krom-klorid yağ ve kas hücrelerinin yanı sıra kardiyomyozitlerde glikoz transportunu arttırıcı etkisi gösterilmiştir[94, 105, 106]. Bununla birlikte, kromun insülinin reseptör ve reseptör sonrası sinyalizasyonunu hormona duyarlı GLUT4 taşıyıcıları üzerinden etkileyerek glikozun taşınmasında etki gösterdiği ortaya konulmuştur[93]. Açlık hiperglisemisi ve glikoz intoleransı görülen bireylerde laboratuvar çalışmalarında krom eksikliğinin saptanması üzerine insülin direnci ve diyabette krom takviyesinin etkisi de araştırılmaya başlanmıştır. Serum krom değerleri diyabetik hastalarda normal bireylere göre 1/3 daha az bulunmuştur. Guan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yüksek krom içeren bira mayası ile beslenen domuzlarda glikoz toleransında düzelmenin olduğu fakat bazal glikoz düzeylerinde değişme olmadığı gösterilmiştir [188]. Diyabetik hastaların krom düzeyleri ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda krom düzeyleri çalışma grubunda düşük bulunmuştur[73, 186, 189]. Çalışmamızda, diyabetik hasta grubunun serum krom düzeyi ile kontrol grubu krom düzeyi karşılaştırıldığında fark bulunamadı. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş vecinsiyet açısından düzeltme yapıldığında da serum krom düzeyleri açısından belirgin bir fark bulunmadı. Çalışma grubu hastaları başvuru esnasındaki kan şekeri düzeyine göre sınıflandırıldığında da (normoglisemik, hiperglisemik) karşılaştırma sonucu serum krom düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunamadı. Antidiyabetik ilaç kullanımına göre sınıflandırılan hasta grupları kendi içlerinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında krom düzeyleri açısından gruplar arası fark tespit edilemedi. BFT'ye göre sınıflandırılıp kreatinin değeri yüksek olan hasta grubunun krom düzeyi kontrol grubu ve BFT'si normal hasta grubu ile karşılaştırıldığında sonuç olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. KCFT'si anormal olan hastaların krom düzeyi kontrol grubu ve KCFT'si normal olan grup ile karşılaştırıldığında ise yine fark tespit edilemedi. İdrar ketonu pozitif olan hasta grubunun krom düzeyi ile kontrol grubu ve idrar ketonu negatif olan hasta grubu karşılaştırıldığında serum krom düzeyinde fark tespit edilemedi. Akut diyabetik komplikasyon ile başvuran hasta grubunun krom

düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. Krom düzeyi açısından kardiyak patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, renal patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, infeksiyöz patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, vasküler patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla ve tüm bu gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edilemedi. Birçok çalışmada diyabetik hastaların krom düzeyleri düşük bulunmasına rağmen, çalışmamızda bakılan krom düzeyleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında düşük bir değer elde edilmedi.

Selenyum(Se), diyabetle olan ilişki açısından araştırılan eser elementlerdendir. Selenosistein içeren selenoprotein formları antioksidan olarak vücutta görev yaparlar [112]. Selenoproteinlerin diğer bir görevinde selenyumun çevre dokulara transportudur [113, 114]. Yaklaşık on adet selenoprotein tanımlanmış olup en iyi bilinen formları tiyoredoksin redüktaz, glutatyon peroksidaz ve iyodotironin deiodinaz'dır [115]. Şiddetli selenyum eksikliği nadir görülmektedir. Diyabetik hastalarda selenyum eksikliği artmış oksidatif stresle birlikte [116]. Bu durum bize selenyumun diyabetin patofizyolojisinden çok komplikasyonlarının patofizyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. 9000 Amerikalı üzerinde yapılan bir araştırmada artmış selenyum seviyeleri ile birlikte artmış diyabet oranı görülmektedir [122, 123]. Bununla birlikte selenyum üzerine yapılmış çok sayıda araştırma bulunmamaktadır [126]. Yapılan çalışmalarda selenyumun diyabeti önlediğine dair net kanıtlar yoktur [121]. Diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında serum selenyum düzeyleri arasında karşılaştırma yapılan çalışmalarda anlamlı değerlere rastlanmamıştır [122, 186]. Çalışmamızda, diyabetik hasta grubunun serum selenyum düzeyi ile kontrol grubu çinko düzeyi karşılaştırıldığında fark bulunamadı. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş vecinsiyet açısından düzeltme yapıldığında da serum selenyum düzeyleri açısından belirgin bir fark bulunmadı. Çalışma grubu hastaları başvuru esnasındaki kan şekeri düzeyine göre sınıflandırıldığında da (normoglisemik, hiperglisemik) karşılaştırma sonucu serum selenyum düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunamadı. Antidiyabetik ilaç kullanımına göre sınıflandırılan hasta grupları kendi içlerinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında selenyum düzeyleri açısından gruplar arası fark tespit edilemedi. BFT'ye göre sınıflandırılıp kreatinin değeri yüksek olan hasta grubunun

selenyum düzeyi kontrol grubu ve BFT'si normal hasta grubu ile karşılaştırıldığında sonuç olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. KCFT'si anormal olan hastaların selenyum düzeyi kontrol grubu ve KCFT'si normal olan grup ile karşılaştırıldığında ise yine fark tespit edilemedi. İdrar ketonu pozitif olan hasta grubunun selenyum düzeyi ile kontrol grubu ve idrar ketonu negatif olan hasta grubu karşılaştırıldığında serum selenyum düzeyinde fark tespit edilemedi. Akut diyabetik komplikasyon ile başvuran hasta grubunun selenyum düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve anlamlı fark tespit elde edilemedi. Selenyum düzeyi açısından kardiyak patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, renal patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, infeksiyöz patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, vasküler patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla ve tüm bu gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edilemedi. Selenyum ve diyabet arasındaki ilişkiyi açıklama açısından yapılan araştırmaların az sayıdadır ve diyabeti önlediğine dair net bulgular yoktur. Çalışmamızda bakılan selenyum düzeyleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında düşük değer görülmemiştir.

Vanadyum(Va) yer kabuğunda ve biyosferde düşük oranda bulunan eser elementlerden biridir. Vanadyum antidiyabetik özelliğe sahip olan bir eser elementtir. Bu özelliği yaklaşık yüz yıldır bilinmektedir [127]. Sadece son yirmi yıldır terapötik olarak kullanılmaktadır. Vanadyumun inorganik formunun gastrointestinal sistemden emilimi zayıftır. Emilen vanadyum glutatyon ile vücutta vanadyl'e dönüşür. Vanadyl ise ferritin ve transferrin ile birleşir [128]. Vanadyumun vücutta özellikle bazı dokulara bağlanma oranı daha fazladır. İnorganik vanadyum toksisitesinde kemik, karaciğer, böbrek lezyonları, kilo kaybı ve gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Organik vanadyum türevleri bu açıdan daha güvenlidir [128, 129]. Va, insülin reseptör sinyal yolunda insülin benzeri etki göstererek glikoz metabolizmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Hakkında en fazla kanıt gösterilen etkisi IRS-1, PKB, GSK3 ve FOXO1 komplekslerinin fosforilasyonunu artırarak fosfotirozin fosforilaz inhibisyonunu sağlamasıdır [132, 133]. Yapılan başka bir çalışmada diyabetik sıçanlarda karaciğerde glikokinaz aktivitesini arttırıcı özelliği olduğu gösterilmiştir. İnsülin benzeri etkileri ise daha çok GLUT4 üzerinden görülmektedir [134]. Bu durum insülin direnci görülen durumlarda Va desteği verildiğinde az da olsa ortaya çıkan normoglisemik durumları açıklamaktadır [135,

136]. Yapılan hayvan deneylerinde orta veya şiddetli diyabet olgularında Vanadyum tuzlarının etkili olduğu gösterilmiştir. Vanadyum sülfat ya da bis(maltolato)oksovanadyumun Tip 1 ve Tip 2 diyabet modellerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır [134, 137]. Arilalkilamin derivelerinin tek başlarına ya da semikarbazid duyarlı aminoksidazlar ile düşük dozda kombine olarak kullanıldığında birçok modelde glisemiye düzeltici etkileri gösterilmiştir [138, 139]. Hastaların tedavisinde organik vanadyum tuzlarının kullanılmasının yeni bir yol olarak geliştirilmesi önemli olabilecek bir gelişmedir. İnsanlar üzerinde de birçok çalışma yapılmıştır fakat bu çalışmalar kısa süreli olup sınırlı sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir[140]. Flores ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kontrol grubunda vanadyum düzeyi diyabetik hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur [186]. Çalışmamızda, diyabetik hasta grubunun serum vanadyum düzeyi ile kontrol grubu vanadyum düzeyi karşılaştırıldığında fark bulunamadı. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş vecinsiyet açısından düzeltme yapıldığında da serum vanadyum düzeyleri açısından belirgin bir fark bulunmadı. Çalışma grubu hastaları başvuru esnasındaki kan şekeri düzeyine göre sınıflandırıldığında da (normoglisemik, hiperglisemik) karşılaştırma sonucu serum vanadyum düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunamadı. Antidiyabetik ilaç kullanımına göre sınıflandırılan hasta grupları kendi içlerinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında vanadyum düzeyleri açısından gruplar arası fark tespit edilemedi. BFT'ye göre sınıflandırılıp kreatinin değeri yüksek olan hasta grubunun vanadyum düzeyi kontrol grubu ve BFT'si normal hasta grubu ile karşılaştırıldığında sonuç olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. KCFT'si anormal olan hastaların vanadyum düzeyi kontrol grubu ve KCFT'si normal olan grup ile karşılaştırıldığında ise yine fark tespit edilemedi. İdrar ketonu pozitif olan hasta grubunun vanadyum düzeyi ile kontrol grubu ve idrar ketonu negatif olan hasta grubu karşılaştırıldığında serum vanadyum düzeyinde fark tespit edilemedi. Akut diyabetik komplikasyon ile başvuran hasta grubunun vanadyum düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vanadyum düzeyi açısından her iki grup arasında fark bulunamadı. Vanadyum düzeyi açısından kardiyak patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, renal patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, infeksiyöz patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, vasküler patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla ve tüm bu gruplar kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edilemedi. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında vanadyum düzeylerinde fark bulunmamasına rağmen birçok çalışmada uzun dönemde organik vanadyum türevlerinin diyabet tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Demir(Fe), insan vücudunda güçlü bir pro-oksidan olarak hizmet vermektedir ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen moleküllerinin oluşumuna katılır[190]. Sistemik demir (Fe) miktarındaki artış ile bozulmuş glikoz metabolizması arasındaki ilişki ilk olarak herediter hemokromatozis hastalarında artmış diyabet sıklığı üzerine yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır[146]. Demir birikimi sonrası diyabet gelişmesi, flebotomi veya demir şelasyon tedavisi sonrası glisemik kontrol düzelmesi demirin diyabet gelişimine neden olduğunu düşündürmektedir [147, 148]. Demirin indüklediği diyabet olgularında elde edilen veriler açık değildir. Bu veriler daha çok hayvan deneyleri üzerinden elde edilmiştir [146]. Hemokromatozisli fare modellerinde artmış demir ve oksidatif stres sonucu pankreatik hücrelerde apoptozis ve bu nedenle de azalmış insülin miktarı görülmektedir [149]. Yapılan araştırmalarda insülin salınımı için gerçekleşen glikozun mitokondriyal metabolizmasında antioksidan savunma sisteminin düşük olduğu ve bu sebepten dolayı pankreas adacık hücrelerinin oksidatif hasara karşı daha duyarlı olduğu gösterilmiştir [150]. Demir birikimi, aynı zamanda yağ ve kas dokusunda glikoz alımını engelleyerek insülin direncini artırırken, hem de karaciğerde insülin yıkımını azaltarak glikoz üretiminde anormal bir artış ile sonuçlanan bir dizi olaya sebep olur [155, 191, 192]. Çalışmalarda diyetle artmış demir alımının ve artmış serum ferritin düzeylerinin diyabet gelişimi açısından risk oluşturduğu gösterilmiştir [193-195]. Özellikle gebelikte artan oral demir alımının gestasyonel diyabet gelişiminde rol oynadığını düşündüren çalışmalar vardır[196-198]. Bunun sebebi, gebelikte kanda artan oksijen miktarının ve yüksek dozlarda oral demir replasmanının serbest oksijen radikallerinin yapımına zemin hazırlayarak pankreatik hücre yıkımı ve insülin salınımında azalmaya yol açmaları olabilir. Özetle demir birikimi ve demirin neden olduğu oksidatif stres β -hücrelerinde apoptoz, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci ile Tip 2 diyabetin patogenezinde katkıda bulunur[199]. Çalışmamızda, diyabetik hasta grubunun serum demir düzeyi ile kontrol grubu demir düzeyi karşılaştırıldığında fark bulunamadı. Çalışma grubu

ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından düzeltme yapıldığında da serum demir düzeyleri açısından belirgin bir fark bulunmadı. Çalışma grubu hastaları başvuru esnasındaki kan şekeri düzeyine göre sınıflandırıldığında da (normoglisemik, hiperglisemik) karşılaştırma sonucu serum demir düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunamadı. Antidiyabetik ilaç kullanımına göre sınıflandırılan hasta grupları kendi içlerinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında demir düzeyleri açısından gruplar arası fark tespit edilemedi. BFT'ye göre sınıflandırılıp kreatinin değeri yüksek olan hasta grubunun demir düzeyi kontrol grubu ve BFT'si normal hasta grubu ile karşılaştırıldığında sonuç olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. KCFT'si anormal olan hastaların demir düzeyi kontrol grubu ve KCFT'si normal olan grup ile karşılaştırıldığında ise yine fark tespit edilemedi. İdrar ketonu pozitif olan hasta grubunun demir düzeyi ile kontrol grubu ve idrar ketonu negatif olan hasta grubu karşılaştırıldığında serum demir düzeyinde fark tespit edilemedi. Akut diyabetik komplikasyon ile başvuran hasta grubunun demir düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı fark yoktu. Demir düzeyi açısından kardiyak patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, renal patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, infeksiyöz patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, vasküler patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla ve tüm bu gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edilemedi. Demir birikimi sonrası diyabet gelişmesi, flebotomi veya demir şelasyon tedavisi sonrası glisemik kontrolün düzelmesi demirin diyabet gelişimine neden olabileceğini akla getirmektedir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında demir düzeyi açısından belirgin fark bulunamamıştır.

Bakır(Cu) eksikliği genelde vücutta kardiyovasküler hastalıkların artışı ile birlikte ortaya çıkmaktadır [156]. Bakır eksikliğinin sistemik etkileri yüksek kan basıncı, inflamasyon, anemi, azalmış kan pıhtılaşması ve damar tıkanıklığında artış olarak ortaya çıkmaktadır [157]. Vücutta bakır birikiminin diyabet başlangıcından ziyade diyabetin yan etkilerinin gelişimi için rol oynadığı gösterilmiştir[157].Yapılan bir çalışmada farelerde streptozotosin ile meydana getirilen Tip 1 diyabetin bakır desteği ile (oksidatif stres reaksiyonlarını baskılayarak) engellendiğine yönelik kanıtlar vardır [158]. Diyabetik hastalar ve yapay olarak diyabet geliştirilmiş kobay

hayvanlarında bakır şelatörü olan trietine tedavisi uygulandığında kalp fonksiyonlarında iyileşme [159] ve bununla birlikte kobay hayvanlarında diyabete bağlı göz komplikasyonlarından korunmanın gerçekleştiği gösterilmiştir [160]. Yapılan bu çalışmalardan bakırın patogenez yerine daha çok komplikasyonların tedavisinde kullanılabileceği akla gelmektedir. İnsanlar ve kobaylar üzerinde yapılan bazı karşılaştırma çalışmalarında diyabetik vakaların serumlarında bakır düzeyi yüksek bulunmuştur [73, 77, 186, 200]. Bu çalışmalara karşılık Tip 2 diyabeti olan genç hastalar üzerinde yapılan çalışmada ise serum bakır düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuşken [189], Tip 1 diyabetli hastalar üzerinde yapılan çalışmada ise bakır düzeylerinde kontrol grubuna göre değişikliğe rastlanmamıştır [201]. Çalışmamızda, diyabetik hasta grubunun serum bakır düzeyi ile kontrol grubu demir düzeyi karşılaştırıldığında fark bulunamadı. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş vecinsiyet açısından düzeltme yapıldığında da serum bakır düzeyleri açısından belirgin bir fark bulunmadı. Çalışma grubu hastaları başvuru esnasındaki kan şekeri düzeyine göre sınıflandırıldığında da (normoglisemik, hiperglisemik) karşılaştırma sonucu serum bakır düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunamadı. Antidiyabetik ilaç kullanımına göre sınıflandırılan hasta grupları kendi içlerinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında bakır düzeyleri açısından gruplar arası fark tespit edilemedi. BFT'ye göre sınıflandırılıp kreatinin değeri yüksek olan hasta grubunun bakır düzeyi kontrol grubu ve BFT'si normal hasta grubu ile karşılaştırıldığında sonuç olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. KCFT'si anormal olan hastaların bakır düzeyi kontrol grubu ve KCFT'si normal olan grup ile karşılaştırıldığında ise yine fark tespit edilemedi. İdrar ketonu pozitif olan hasta grubunun bakır düzeyi ile kontrol grubu ve idrar ketonu negatif olan hasta grubu karşılaştırıldığında serum bakır düzeyinde fark tespit edilemedi. Akut diyabetik komplikasyon ile başvuran hasta grubunun bakır düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bakır düzeyi açısından her iki grup arasında fark bulunamadı. Bakır düzeyi açısından kardiyak patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, renal patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, infeksiyöz patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla, vasküler patolojisi olan hastalar patolojisi olmayan hasta grubuyla ve tüm bu gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edilemedi. Diyabetik hastalarda görülen komplikasyonların önlenmesi günümüzde önemli bir sorundur.

Diyabet metabolizmasında bakır elementinin nasıl bir rol oynadığının aydınlatılması ve bakır şelatörü tedavileri ile komplikasyonların önüne geçilmesi için yapılacak araştırmalar önem arz etmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Acil servise başvuran diyabet hastalığı tanısı olan hastaların yaş ortalaması 63.74 (22-93) yıldır.

2. Acil servise başvuran diyabet hastalarının %55.6'sını kadınlar, %44.4'ünü erkekler oluşturmaktadır.

3. Acil servise başvuran hastalar sistolik tansiyon ölçümlerine göre değerlendirildiklerinde %42.9 oranında hasta hipertansif olarak değerlendirilmiştir.

4. Acil servise başvuran hastalar diyastolik tansiyon ölçümlerine göre değerlendirildiklerinde %29.2 oranında hasta hipertansif olarak değerlendirilmiştir.

5. Acil servise başvuran diyabet hastalarının başvuru şikayetleri en sık olarak %14.5 nefes darlığı, %9.2 karın ağrısı, %6.8 göğüs ağrısı olarak tespit edilmiştir.

6. Acil servise başvuran diyabet hastalarının özgeçmişlerine bakıldığında ek hastalık tablosu olarak %62.9 oranında hipertansiyon, %32.5 oranında koroner arter hastalığı, %21.2 oranında malignite tespit edilmiştir.

7. Acil servise başvuran diyabet hastalarının kullandığı antidiyabetik ilaçlara incelendiğinde %41.7'sinin tek başına oral antidiyabetik, % 39'unun tek başına insülin ve %7.3'ünün insülini ve oral antidiyabetik ilaçları birlikte kullandığı tespit edilmiştir.

8. Acil servise başvuran diyabetik hastalarda konulan tanılar arasında ilk üç sırada %20.5 oranında pnömoni, %11.3 oranında akut koroner sendrom, %8.6 oranında diyabetik ketoz tanıları tespit edilmiştir.

9. Çalışma grubu hastalarında %56.9 oranında hiponatremi, %1.4 oranında hipernatremi, %4.2 oranında hipokalemi, %15.5 oranında hiperkalemi, %22.2 oranında hipokalsemi, %5.6 oranında hiperkalsemi tespit edilmiştir.

10. Çalışma grubu hastaları ile kontrol grubu arasında yaşa ve cinsiyete göre düzeltmeler yapılmadan bakılan sonuçlarda eser element düzeylerinde fark olmadığı görülmüştür.

11. Acil servise başvuran hastalar insülin kullanan hastalar, oral antidiyabetik kullanan hastalar, hem insülin hem oral antidiyabetik kullanan hastalar, ilaç kullanmayan ve hangi ilacı kullandığı bilinmeyen hastalar diye sınıflandırıldı. Sınıflandırma yapıldıktan sonra gruplar birbirleriyle ve kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında eser element düzeyleri arasında fark olmadığı görülmüştür.

12. Böbrek fonksiyon testleri bozuk olan ve olmayan çalışma grubu hastaları ile kontrol grubu hastaları eser element düzeyleri açısından birbirleri ile karşılaştırıldıklarında üç grup arasında fark olmadığı görülmüştür.

13. Karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan ve olmayan çalışma grubu hastaları ile kontrol grubu hastaları eser element düzeyleri açısından birbirleri ile karşılaştırıldıklarında üç grup arasında fark olmadığı görülmüştür.

14. İdrar ketonu yüksek olan ve olmayan çalışma grubu hastaları ile kontrol grubu hastaları eser element düzeyleri açısından birbirleri ile karşılaştırıldıklarında üçgrup arasında fark olmadığı görülmüştür.

15. Akut komplikasyon görülen çalışma grubu hastaları ile kontrol grubu arasında eser element düzeyleri açısından fark olmadığı görülmüştür.

16. Diyabet hastalığı olup kardiyak patolojisi olan ve olmayan hastalar ile kontrol grubu arasında eser element düzeyleri açısındanbirbirleri ile karşılaştırıldıklarında gruplar arası fark olmadığı görülmüştür.

17. Diyabet hastalığı olup renal patolojisi olan ve olmayan hastalar ile kontrol grubu arasında eser element düzeyleri açısından birbirleri ile karşılaştırıldıklarında gruplar arası fark olmadığı tespit edilmiştir.

18. Diyabet hastalığı olup infeksiyöz patolojisi olan ve olmayan hastalar ile kontrol grubu arasında eser element düzeyleri açısından birbirleri ile karşılaştırıldıklarında gruplar arası fark olmadığı görülmüştür.

19. Diyabet hastalığı olup vasküler patolojisi olan ve olmayan hastalar ile kontrol grubu arasında eser element düzeyleri açısından birbirleri ile karşılaştırıldıklarında gruplar arası fark olmadığı tespit edilmiştir.

ÖNERİLER

1. Yapılan araştırmalar eser elementlerin moleküler düzeyde glikoz metabolizmasındaki etkilerini göstermekle birlikte, klinikte tedavi amacıyla kullanılması için yapılan araştırmalar sınırlı düzeydedir. Diyabetik hastalarda eser elementlerin tedavide kullanılması için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

2. Araştırmalar uzun dönem replasman tedavileri sonucu glikoz regülasyonunda bir miktar iyileşme olduğunu göstermiştir. Bu açıdan acil serviste bu tip tedavinin uygulanabilirliği kısıtlı olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2002. **25**(suppl 1): p. s5-s20.
2. Fauci, A.S., Diabetes Mellitus. *Harrison's Principles of Internal Medicine* ed. A.S. Fauci 2008, New York: McGraw-Hill Medical. 3353p.
3. Barnett, P.S., Diabetes Mellitus. 7 ed. Andreoli and Carpenter's *Cecil Essentials of Medicine*, ed. T.E. Andreoli 2007, Philadelphia: Saunders. 1258p.
4. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997. **20**(7): p. 1183-97.
5. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003. **26 Suppl 1**: p. S5-20.
6. Atkinson, M.A., ve arkl., The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1994. **331**(21): p. 1428-36.
7. Atkinson, M.A., ve arkl., Are insulin autoantibodies markers for insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetes*, 1986. **35**(8): p. 894-8.
8. Baekkeskov, S., ve arkl., Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature*, 1982. **298**(5870): p. 167-9.
9. Christie, M.R., ve arkl., Antibodies to GAD and tryptic fragments of islet 64K antigen as distinct markers for development of IDDM. Studies with identical twins. *Diabetes*, 1992. **41**(7): p. 782-7.
10. Kaufman, D.L., ve arkl., Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1992. **89**(1): p. 283-92.
11. Lan, M.S., ve arkl., IA-2, a transmembrane protein of the protein tyrosine phosphatase family, is a major autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. **93**(13): p. 6367-70.
12. Lu, J., ve arkl., Identification of a second transmembrane protein tyrosine phosphatase, IA-2beta, as an autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus: precursor of the 37-kDa tryptic fragment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. **93**(6): p. 2307-11.
13. Myers, M.A., ve arkl., Pancreatic islet cell cytoplasmic antibody in diabetes is represented by antibodies to islet cell antigen 512 and glutamic acid decarboxylase. *Diabetes*, 1995. **44**(11): p. 1290-5.

14. Schmidli, R.S., ve arkl., Do glutamic acid decarboxylase antibodies improve the prediction of IDDM in first-degree relatives at risk for IDDM? *J Autoimmun*, 1994. **7**(6): p. 873-9.
15. Schott, M., ve arkl., GAD65 autoantibodies increase the predictability but not the sensitivity of islet cell and insulin autoantibodies for developing insulin dependent diabetes mellitus. *J Autoimmun*, 1994. **7**(6): p. 865-72.
16. Cantor, A.B., ve arkl., Age and family relationship accentuate the risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. **80**(12): p. 3739-43.
17. Huang, W., ve arkl., Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cell autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. **81**(7): p. 2559-63.
18. Zimmet, P.Z., ve arkl., Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med*, 1994. **11**(3): p. 299-303.
19. DeFronzo, R., ve arkl., Insulin sensitivity and insulin binding to monocytes in maturity-onset diabetes. *J Clin Invest*, 1979. **63**(5): p. 939-46.
20. Olefsky, J.M., ve arkl., Insulin action and resistance in obesity and noninsulin-dependent type II diabetes mellitus. *Am J Physiol*, 1982. **243**(1): p. E15-30.
21. Turner, R.C., ve arkl., Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*, 1979. **28**(11): p. 1086-96.
22. Bogardus, C., ve arkl., Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol*, 1985. **248**(3 Pt 1): p. E286-91.
23. Kolterman, O.G., ve arkl., Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1981. **68**(4): p. 957-69.
24. Banerji, M.A., ve arkl., GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. *Flatbush diabetes. Diabetes*, 1994. **43**(6): p. 741-5.
25. Butkiewicz, E.K., ve arkl., Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care*, 1995. **18**(8): p. 1187-90.

26. Umpierrez, G.E., ve arkl., Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes*, 1995. **44**(7): p. 790-5.
27. Fujimoto, W.Y., ve arkl., Prevalence of complications among second-generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance, or normal glucose tolerance. *Diabetes*, 1987. **36**(6): p. 730-9.
28. Harris, M.I., Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care*, 1989. **12**(7): p. 464-74.
29. Zimmet, P.Z., Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology--from West to the rest. *Diabetes Care*, 1992. **15**(2): p. 232-52.
30. Andersson, D.K., ve arkl., Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care*, 1995. **18**(12): p. 1534-43.
31. Kuusisto, J., ve arkl., NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes*, 1994. **43**(8): p. 960-7.
32. Moss, S.E., ve arkl., The Association of Glycemia and Cause-Specific Mortality in a Diabetic Population. *Arch Intern Med*, 1994. **154**(21): p. 2473-2479.
33. Uusitupa, M.I., ve arkl., Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*, 1993. **36**(11): p. 1175-84.
34. Polonsky, K.S., ve arkl., Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med*, 1996. **334**(12): p. 777-83.
35. Harris, M.I., ve arkl., *Diabetes in America*. 2nd ed1995: National Diabetes Data Group. 733.
36. Byrne, M.M., ve arkl., Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12. *Diabetes*, 1996. **45**(11): p. 1503-10.
37. Clement, K., ve arkl., Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects. *Diabetologia*, 1996. **39**(1): p. 82-90.
38. Herman, W.H., ve arkl., Abnormal insulin secretion, not insulin resistance, is the genetic or primary defect of MODY in the RW pedigree. *Diabetes*, 1994. **43**(1): p. 40-6.
39. Kahn, C.R., ve arkl., The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med*, 1976. **294**(14): p. 739-45.

40. Taylor, S.I., Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes*, 1992. **41**(11): p. 1473-90.
41. Cersosimo, E., ve arkl., Insulin secretion and action in patients with pancreatic cancer. *Cancer*, 1991. **67**(2): p. 486-93.
42. Larsen, S., ve arkl., Metabolic control and B cell function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism*, 1987. **36**(10): p. 964-7.
43. Schwarts, S.S., ve arkl., A prospective study of glucose tolerance, insulin, C-peptide, and glucagon responses in patients with pancreatic carcinoma. *Am J Dig Dis*, 1978. **23**(12): p. 1107-14.
44. Jadresic, A., ve arkl., The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med*, 1982. **51**(202): p. 189-204.
45. Soffer, L.J., ve arkl., Cushing's syndrome: A study of fifty patients. *Am J Med*, 1961. **30**(1): p. 129-146.
46. Stenstrom, G., ve arkl., Long-term results in 64 patients operated upon for pheochromocytoma. *Acta Med Scand*, 1988. **223**(4): p. 345-52.
47. Berelowitz, M., ve arkl., Non-insulin dependent diabetes mellitus secondary to other endocrine disorders, ed. D. LeRoith. Vol. Diabetes mellitus : a fundamental and clinical text. 1996, Philadelphia [etc.]: Lippincott-Raven. 876.
48. Forrest, J.M., ve arkl., High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella. *Lancet*, 1971. **2**(7720): p. 332-4.
49. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet*, 2000. **355**(9207): p. 873-6.
50. Haller, M.J., ve arkl., Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*, 2005. **52**(6): p. 1553-78.
51. H.N, S., Diabetes Mellitus. 1st edition ed. *Pediatric Endocrinoloji*2003, Ankara: *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Dernegi Yayınları*.
52. Association, A.D., Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2012. **35**(Supplement 1): p. S64-S71.
53. WHO, ve arkl., Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. 2006: p. 50.
54. Standards of Medical Care in Diabetes—2012. *Diabetes Care*, 2012. **35**(Supplement 1): p. S11-S63.

55. Association, A.D., Standards of Medical Care in Diabetes—2007. *Diabetes Care*, 2007. **30**(suppl 1): p. S4-S41.
56. Varewijck, A.J., ve arkl., Insulin and its analogues and their affinities for the IGF1 receptor. *Endocr Relat Cancer*, 2012. **19**(5): p. F63-75.
57. Dinççağ, N., Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. *İç Hastalıkları Dergisi*, 2011. **18**(4): p. 181-223.
58. Billiet, P., The Homeostatic Control Of Blood Glucose Levels, 2012, The Open Door Web Site: France.
59. Haase, H., ve arkl., Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease: current status and future perspectives. *Exp Gerontol*, 2008. **43**(5): p. 394-408.
60. Saper, R.B., ve arkl., Zinc: an essential micronutrient. *Am Fam Physician*, 2009. **79**(9): p. 768-72.
61. Walsh, C.T., ve arkl., Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect*, 1994. **102 Suppl 2**: p. 5-46.
62. Maret, W., ve arkl., Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol*, 2006. **20**(1): p. 3-18.
63. Lowe, N.M., ve arkl., Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2009. **89**(6): p. 2040S-2051S.
64. Sekler, I., ve arkl., Mechanism and regulation of cellular zinc transport. *Mol Med*, 2007. **13**(7-8): p. 337-43.
65. Lichten, L.A., ve arkl., Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annu Rev Nutr*, 2009. **29**: p. 153-76.
66. Devirgiliis, C., ve arkl., Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic diseases. *Mutat Res*, 2007. **622**(1-2): p. 84-93.
67. Rungby, J., Zinc, zinc transporters and diabetes. *Diabetologia*, 2010. **53**(8): p. 1549-51.
68. Kaneto, H., ve arkl., Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators Inflamm*, 2010. **2010**: p. 453892.
69. Prasad, A.S., Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp Gerontol*, 2008. **43**(5): p. 370-7.
70. Wiernsperger, N.F., Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes: revisiting the controversy. *Diabetes Metab*, 2003. **29**(6): p. 579-85.

71. Wijesekara, N., ve arkl., Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab*, 2009. **11 Suppl 4**: p. 202-14.
72. Afridi, H.I., ve arkl., Status of essential trace metals in biological samples of diabetic mother and their neonates. *Arch Gynecol Obstet*, 2009. **280**(3): p. 415-23.
73. Kazi, T.G., ve arkl., Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res*, 2008. **122**(1): p. 1-18.
74. Singh, R.B., ve arkl., Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India. *J Am Coll Nutr*, 1998. **17**(6): p. 564-70.
75. Viktorínová, A., ve arkl., Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism*, 2009. **58**(10): p. 1477-1482.
76. Serdar, M.A., ve arkl., Trace and toxic element patterns in nonsmoker patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and fasting glucose. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2009. **29**(1): p. 35-40.
77. Zargar, A.H., ve arkl., Copper, zinc, and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Postgrad Med J*, 1998. **74**(877): p. 665-8.
78. Chausmer, A.B., Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr*, 1998. **17**(2): p. 109-15.
79. Suliburska, J., ve arkl., Dietary intake and serum and hair concentrations of minerals and their relationship with serum lipids and glucose levels in hypertensive and obese patients with insulin resistance. *Biol Trace Elem Res*, 2011. **139**(2): p. 137-50.
80. Ilouz, R., ve arkl., Inhibition of glycogen synthase kinase-3beta by bivalent zinc ions: insight into the insulin-mimetic action of zinc. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002. **295**(1): p. 102-6.
81. Jansen, J., ve arkl., Zinc and diabetes--clinical links and molecular mechanisms. *J Nutr Biochem*, 2009. **20**(6): p. 399-417.
82. Mocchegiani, E., ve arkl., Zinc signalling and subcellular distribution: emerging targets in type 2 diabetes. *Trends Mol Med*, 2008. **14**(10): p. 419-28.
83. Padmavathi, I.J., ve arkl., Prenatal and perinatal zinc restriction: effects on body composition, glucose tolerance and insulin response in rat offspring. *Exp Physiol*, 2009. **94**(6): p. 761-9.

84. Goldhaber, S.B., Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2003. **38**(2): p. 232-42.
85. Wallach, S., Clinical and biochemical aspects of chromium deficiency. *J Am Coll Nutr*, 1985. **4**(1): p. 107-20.
86. Calton, J.B., Prevalence of micronutrient deficiency in popular diet plans. *J Int Soc Sports Nutr*, 2010. **7**: p. 24.
87. Mahdi, G.S., Barley as high-chromium food. *J Am Diet Assoc*, 1995. **95**(7): p. 749.
88. Levina, A., ve arkl., Chemical properties and toxicity of chromium(III) nutritional supplements. *Chem Res Toxicol*, 2008. **21**(3): p. 563-71.
89. Vincent, J.B., Chromium: celebrating 50 years as an essential element? *Dalton Trans*, 2010. **39**(16): p. 3787-94.
90. Qiao, W., ve arkl., Chromium improves glucose uptake and metabolism through upregulating the mRNA levels of IR, GLUT4, GS, and UCP3 in skeletal muscle cells. *Biol Trace Elem Res*, 2009. **131**(2): p. 133-42.
91. Wang, H., ve arkl., Cellular chromium enhances activation of insulin receptor kinase. *Biochemistry*, 2005. **44**(22): p. 8167-75.
92. Wang, Y.Q., ve arkl., Effects of chromium picolinate on glucose uptake in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes involve activation of p38 MAPK. *J Nutr Biochem*, 2009. **20**(12): p. 982-91.
93. Peng, Z., ve arkl., Chromium improves protein deposition through regulating the mRNA levels of IGF-1, IGF-1R, and Ub in rat skeletal muscle cells. *Biol Trace Elem Res*, 2010. **137**(2): p. 226-34.
94. Horvath, E.M., ve arkl., Antidiabetogenic effects of chromium mitigate hyperinsulinemia-induced cellular insulin resistance via correction of plasma membrane cholesterol imbalance. *Mol Endocrinol*, 2008. **22**(4): p. 937-50.
95. Jain, S.K., ve arkl., Chromium dinicocysteinat supplementation can lower blood glucose, CRP, MCP-1, ICAM-1, creatinine, apparently mediated by elevated blood vitamin C and adiponectin and inhibition of NFkappaB, Akt, and Glut-2 in livers of zucker diabetic fatty rats. *Mol Nutr Food Res*, 2010. **54**(9): p. 1371-80.
96. Jain, S.K., ve arkl., Chromium chloride inhibits oxidative stress and TNF-alpha secretion caused by exposure to high glucose in cultured U937 monocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001. **289**(3): p. 687-91.
97. Jain, S.K., ve arkl., Effect of chromium niacinate and chromium picolinate supplementation on lipid peroxidation, TNF-alpha, IL-6, CRP, glycated

- hemoglobin, triglycerides, and cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diabetic rats. *Free Radic Biol Med*, 2007. **43**(8): p. 1124-31.
98. Pattar, G.R., ve arkl., Chromium picolinate positively influences the glucose transporter system via affecting cholesterol homeostasis in adipocytes cultured under hyperglycemic diabetic conditions. *Mutat Res*, 2006. **610**(1-2): p. 93-100.
 99. Wang, Y.Q., ve arkl., Chromium picolinate inhibits resistin secretion in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes via activation of amp-activated protein kinase. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009. **36**(8): p. 843-9.
 100. Sreekanth, R., ve arkl., Molecular basis of chromium insulin interactions. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008. **369**(2): p. 725-9.
 101. Kraszeski, J.L., ve arkl., Effect of insulin on radiochromium distribution in diabetic rats. *Endocrinology*, 1979. **104**(4): p. 881-5.
 102. Morris, B.W., ve arkl., Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. *J Trace Elem Med Biol*, 1999. **13**(1-2): p. 57-61.
 103. Rabinowitz, M.B., ve arkl., Effects of chromium and yeast supplements on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic men. *Diabetes Care*, 1983. **6**(4): p. 319-27.
 104. Shindea, U.A., ve arkl., Insulin sensitising action of chromium picolinate in various experimental models of diabetes mellitus. *J Trace Elem Med Biol*, 2004. **18**(1): p. 23-32.
 105. Yamamoto, A., ve arkl., Isolation of a biologically active low-molecular-mass chromium compound from rabbit liver. *Eur J Biochem*, 1987. **165**(3): p. 627-31.
 106. Zhao, P., ve arkl., A newly synthetic chromium complex-chromium (D-phenylalanine)₃ activates AMP-activated protein kinase and stimulates glucose transport. *Biochem Pharmacol*, 2009. **77**(6): p. 1002-10.
 107. Dogukan, A., ve arkl., Effects of chromium histidinate on renal function, oxidative stress, and heat-shock proteins in fat-fed and streptozotocin-treated rats. *J Ren Nutr*, 2010. **20**(2): p. 112-20.
 108. Jain, S.K., ve arkl., Trivalent chromium inhibits protein glycosylation and lipid peroxidation in high glucose-treated erythrocytes. *Antioxid Redox Signal*, 2006. **8**(1-2): p. 238-41.
 109. Refaie, F.M., ve arkl., Effect of chromium supplementation on the diabetes induced-oxidative stress in liver and brain of adult rats. *Biometals*, 2009. **22**(6): p. 1075-87.

110. Yang, X., ve arkl., Insulin-sensitizing and cholesterol-lowering effects of chromium (D-Phenylalanine)³. *J Inorg Biochem*, 2006. **100**(7): p. 1187-93.
111. Navarro-Alarcon, M., ve arkl., Selenium in food and the human body: a review. *Sci Total Environ*, 2008. **400**(1-3): p. 115-41.
112. Steinbrenner, H., ve arkl., Protection against reactive oxygen species by selenoproteins. *Biochim Biophys Acta*, 2009. **1790**(11): p. 1478-85.
113. Burk, R.F., ve arkl., Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *J Nutr*, 2003. **133**(5 Suppl 1): p. 1517S-20S.
114. Holben, D.H., ve arkl., The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc*, 1999. **99**(7): p. 836-43.
115. Lu, J., ve arkl., Selenoproteins. *J Biol Chem*, 2009. **284**(2): p. 723-7.
116. Ozkaya, M., ve arkl., Selenium levels in first-degree relatives of diabetic patients. *Biol Trace Elem Res*, 2009. **128**(2): p. 144-51.
117. Vinceti, M., ve arkl., Risk of chronic low-dose selenium overexposure in humans: insights from epidemiology and biochemistry. *Rev Environ Health*, 2009. **24**(3): p. 231-48.
118. Yang, Z., ve arkl., High selenium may be a risk factor of adolescent idiopathic scoliosis. *Medical Hypotheses*, 2010. **75**(1): p. 126-127.
119. Duntas, L.H., Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Horm Metab Res*, 2009. **41**(6): p. 443-7.
120. Zheng, H.T., ve arkl., Selenium inhibits high glucose- and high insulin-induced adhesion molecule expression in vascular endothelial cells. *Arch Med Res*, 2008. **39**(4): p. 373-9.
121. Stranges, S., ve arkl., Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007. **147**(4): p. 217-23.
122. Bleys, J., ve arkl., Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care*, 2007. **30**(4): p. 829-34.
123. Laclaustra, M., ve arkl., Serum selenium concentrations and hypertension in the US Population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009. **2**(4): p. 369-76.
124. Battin, E.E., ve arkl., Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms. *Cell Biochem Biophys*, 2009. **55**(1): p. 1-23.

125. Tapiero, H., ve arkl., The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharmacother*, 2003. **57**(3-4): p. 134-44.
126. Wiernsperger, N., ve arkl., Trace elements in glucometabolic disorders: an update. *Diabetol Metab Syndr*, 2010. **2**: p. 70.
127. Thompson, K.H., ve arkl., Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. *J Inorg Biochem*, 2006. **100**(12): p. 1925-1935.
128. Srivastava, A.K., Anti-diabetic and toxic effects of vanadium compounds. *Mol Cell Biochem*, 2000. **206**(1-2): p. 177-82.
129. Domingo, J., Vanadium and tungsten derivatives as antidiabetic agents. *Biological Trace Element Research*, 2002. **88**(2): p. 97-112.
130. Zhao, Y., ve arkl., Vanadium compounds induced mitochondria permeability transition pore (PTP) opening related to oxidative stress. *J Inorg Biochem*, 2010. **104**(4): p. 371-8.
131. Assem, F.L., ve arkl., A review of current toxicological concerns on vanadium pentoxide and other vanadium compounds: gaps in knowledge and directions for future research. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2009. **12**(4): p. 289-306.
132. Mehdi, M.Z., ve arkl., Insulin signal mimicry as a mechanism for the insulin-like effects of vanadium. *Cell Biochem Biophys*, 2006. **44**(1): p. 73-81.
133. Vardatsikos, G., ve arkl., Bis(maltolato)-oxovanadium (IV)-induced phosphorylation of PKB, GSK-3 and FOXO1 contributes to its glucoregulatory responses (review). *Int J Mol Med*, 2009. **24**(3): p. 303-9.
134. Shafrir, E., ve arkl., Treatment of diabetes with vanadium salts: general overview and amelioration of nutritionally induced diabetes in the *Psammomys obesus* gerbil. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001. **17**(1): p. 55-66.
135. Halberstam, M., ve arkl., Oral vanadyl sulfate improves insulin sensitivity in NIDDM but not in obese nondiabetic subjects. *Diabetes*, 1996. **45**(5): p. 659-66.
136. Jacques-Camarena, O., ve arkl., Effect of vanadium on insulin sensitivity in patients with impaired glucose tolerance. *Ann Nutr Metab*, 2008. **53**(3-4): p. 195-8.
137. Poucheret, P., ve arkl., Vanadium and diabetes. *Mol Cell Biochem*, 1998. **188**(1-2): p. 73-80.
138. Garcia-Vicente, S., ve arkl., Oral insulin-mimetic compounds that act independently of insulin. *Diabetes*, 2007. **56**(2): p. 486-93.
139. Zorzano, A., ve arkl., Arylalkylamine vanadium salts as new anti-diabetic compounds. *J Inorg Biochem*, 2009. **103**(4): p. 559-66.

140. Smith, D.M., ve arkl., A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *QJM*, 2008. **101**(5): p. 351-8.
141. Boden, G., ve arkl., Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 1996. **45**(9): p. 1130-5.
142. Cohen, N., ve arkl., Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1995. **95**(6): p. 2501-9.
143. Goldfine, A.B., ve arkl., Metabolic effects of vanadyl sulfate in humans with non-insulin-dependent diabetes mellitus: in vivo and in vitro studies. *Metabolism*, 2000. **49**(3): p. 400-10.
144. Cusi, K., ve arkl., Vanadyl sulfate improves hepatic and muscle insulin sensitivity in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(3): p. 1410-7.
145. Thompson, K.H., ve arkl., Vanadium treatment of type 2 diabetes: a view to the future. *J Inorg Biochem*, 2009. **103**(4): p. 554-8.
146. Swaminathan, S., ve arkl., The Role of Iron in Diabetes and Its Complications. *Diabetes Care*, 2007. **30**(7): p. 1926-1933.
147. Fernandez-Real, J.M., ve arkl., Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clin Chem*, 2005. **51**(7): p. 1201-5.
148. Jiang, R., ve arkl., Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*, 2004. **79**(1): p. 70-5.
149. Cooksey, R.C., ve arkl., Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology*, 2004. **145**(11): p. 5305-12.
150. Tiedge, M., ve arkl., Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes*, 1997. **46**(11): p. 1733-1742.
151. Cario, H., ve arkl., Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr*, 2003. **162**(3): p. 139-46.
152. Merkel, P.A., ve arkl., Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassaemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med*, 1988. **318**(13): p. 809-14.
153. Dandona, P., ve arkl., Insulin resistance and iron overload. *Ann Clin Biochem*, 1983. **20 Pt 2**: p. 77-9.

154. McClain, D.A., ve arkl., High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*, 2006. **49**(7): p. 1661-9.
155. Mendler, M.H., ve arkl., Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*, 1999. **117**(5): p. 1155-63.
156. Cai, L., ve arkl., Essentiality, toxicology and chelation therapy of zinc and copper. *Curr Med Chem*, 2005. **12**(23): p. 2753-63.
157. Zheng, Y., ve arkl., The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators. *Hemoglobin*, 2008. **32**(1-2): p. 135-45.
158. Sitasawad, S., ve arkl., Beneficial effect of supplementation with copper sulfate on STZ-diabetic mice (IDDM). *Diabetes Res Clin Pract*, 2001. **52**(2): p. 77-84.
159. Cooper, G.J., ve arkl., Regeneration of the heart in diabetes by selective copper chelation. *Diabetes*, 2004. **53**(9): p. 2501-8.
160. Hamada, Y., ve arkl., A copper chelating agent suppresses carbonyl stress in diabetic rat lenses. *J Diabetes Complications*, 2005. **19**(6): p. 328-34.
161. Alemzadeh, R., ve arkl., *Diabetes Mellitus*. 17 edition ed. Nelson Textbook of Pediatrics 2004, Philadelphia: Elsevier Saunders.
162. Fiallo-Scharer, R., ve arkl., *Patophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations, and Management* 2004, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 839.
163. Morales, A.E., ve arkl., *Genetics of Type 1 Diabetes*. 1st ed. *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations, and Management* 2004, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 839.
164. Norris, A.W., ve arkl., *Diabetes Mellitus*. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology* 2005, Massachusetts: Blackwell Pub. 596.
165. She, J.X., ve arkl., Genetic susceptibility factors in type 1 diabetes: linkage, disequilibrium and functional analyses. *Curr Opin Immunol*, 1998. **10**(6): p. 682-9.
166. Redondo, M.J., ve arkl., Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res*, 2001. **56**: p. 69-89.
167. Hamalainen, A.M., ve arkl., Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*, 2002. **2**(4): p. 347-53.
168. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, İ. Satman, Editor 2011, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği: İstanbul.

169. Tuomilehto, J., ve arkl., Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *New England Journal of Medicine*, 2001. **344**(18): p. 1343-1350.
170. Satman, İ., Diabetes Mellitus: Giriş, Sekonder Komplikasyonlar. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg*, 2010. **3**(1).
171. Chobanian, A.V., ve arkl., Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003. **42**(6): p. 1206-52.
172. Rothrock, S.G., *Tarascon Adult Emergency Pocketbook2005*: Tarascon Publishing.
173. Welz, B., *Atomic Absorption Spectrometry. 3rd Completely Revised Edition ed1999*, NY: Wiley-VCH.
174. Prevention, C.f.D.C.a., National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011, U.S.D.o.H.a.H. Services, Editor 2011, Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta, GA. p. 12.
175. Wild, S., ve arkl., Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004. **27**(5): p. 1047-53.
176. Egede, L.E., Patterns and correlates of emergency department use by individuals with diabetes. *Diabetes Care*, 2004. **27**(7): p. 1748-50.
177. Menchine, M.D., ve arkl., Prevalence, health and demographics of emergency department patients with diabetes. *West J Emerg Med*, 2010. **11**(5): p. 419-22.
178. Suh, D.-C., ve arkl., Impact of comorbid conditions and race/ethnicity on glycemic control among the US population with type 2 diabetes, 1988–1994 to 1999–2004. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2010. **24**(6): p. 382-391.
179. Ehrlich, S.F., ve arkl., Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*, 2010. **33**(1): p. 55-60.
180. Al-Adsani, A.M.S., ve arkl., Reasons for hospitalizations in adults with diabetes in Kuwait. *International Journal of Diabetes Mellitus*, (0).
181. Frazee, T., ve arkl., Hospital Stays for Patients with Diabetes, 2008: Statistical Brief #93, in *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs2006*: Rockville (MD).
182. Harris, E.H., Elevated Liver Function Tests in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes*, 2005. **23**(3): p. 115-119.

183. Batuman, V. Diabetic Nephropathy 2012 Jun 6, 2012; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/238946-overview#showall>.
184. Kain, V., ve arkl., Azelnidipine protects myocardium in hyperglycemia-induced cardiac damage. *Cardiovasc Diabetol*, 2010. **9**: p. 82.
185. Briefel, R.R., ve arkl., Zinc intake of the U.S. population: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Nutr*, 2000. **130**(5S Suppl): p. 1367S-73S.
186. Flores, C.R., ve arkl., Trace elements status in diabetes mellitus type 2: possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011. **91**(3): p. 333-41.
187. Faure, P., ve arkl., Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketotic patients: influence of insulin therapy. *Clinical Chemistry*, 1993. **39**(5): p. 789-93.
188. Guan, X., ve arkl., High Chromium Yeast Supplementation Improves Glucose Tolerance in Pigs by Decreasing Hepatic Extraction of Insulin. *The Journal of Nutrition*, 2000. **130**(5): p. 1274-1279.
189. Basaki, M., ve arkl., Zinc, Copper, Iron, and Chromium Concentrations in Young Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biol Trace Elem Res*, 2012. **148**(2): p. 161-164.
190. Halliwell, B., ve arkl., Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol*, 1990. **186**: p. 1-85.
191. Ferrannini, E., Insulin resistance, iron, and the liver. *Lancet*, 2000. **355**(9222): p. 2181-2.
192. Green, A., ve arkl., Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes. *Metabolism*, 2006. **55**(8): p. 1042-5.
193. Ashraf, A.P., ve arkl., Dietary iron intake in the first 4 months of infancy and the development of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetol Metab Syndr*, 2010. **2**: p. 58.
194. Forouhi, N.G., ve arkl., Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia*, 2007. **50**(5): p. 949-56.
195. Montonen, J., ve arkl., Body iron stores and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Diabetologia*, 2012.
196. Bo, S., ve arkl., Iron supplementation and gestational diabetes in midpregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. **201**(2): p. 158 e1-6.

197. Bowers, K., ve arkl., A prospective study of prepregnancy dietary iron intake and risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2011. **34**(7): p. 1557-63.
198. Qiu, C., ve arkl., Gestational diabetes mellitus in relation to maternal dietary heme iron and nonheme iron intake. *Diabetes Care*, 2011. **34**(7): p. 1564-9.
199. Rajpathak, S.N., ve arkl., The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta*, 2009. **1790**(7): p. 671-81.
200. Tanaka, A., ve arkl., Role of copper ion in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr J*, 2009. **56**(5): p. 699-706.
201. Zargar, A.H., ve arkl., Copper, zinc and magnesium levels in type-1 diabetes mellitus. *Saudi Med J*, 2002. **23**(5): p. 539-42.

EKLER

Ek 1:Çalışma Formu

DİYABETİK HASTALARDA ACİL BAŞVURU İLE ESER ELEMENTLER ARASI İLİŞKİDr. M. Çağrı SAYILIR

Adı Soyadı	:	
Yaş	:	
Cinsiyet	:	
Tarih	:	
Dosya No	:	

Şikayet	:	
Özgeçmiş	:	
Öykü	:	
İlaçlar	:	<input type="checkbox"/> İlaç Kullanmıyor <input type="checkbox"/> Oral Antidiyabetik <input type="checkbox"/> İnsülin <input type="checkbox"/> İnsülin ve Oral Antidiyabetik <input type="checkbox"/> Bilinmiyor

Vital Bulgular	:	KB:	N:	S:	Sat:
Fizik Muayene	:	Ateş:			

CBC	:	Lökosit:	Hb:	Trombosit:	
Biyokimya	:	Glikoz:	ALT:	AST:	GGT:
		ALP:	T. Bil:	D. Bil:	BUN:
		Kreatinin:	Na:	K:	Cl:
		Ca:	P:		
Kardiyak Enzimler	:	CK-MB:	Mivogloblin:	Troponin T:	

Eser Elementler	:	Zn:
		Se:
		Va:
		Fe:
		Cr:
		Cu:

Tanı	:	
------	---	--

Ek 2: Araştırma Amaçlı Çalışma Grubu İçin Aydınlatılmış Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA GRUBU İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Diyabetik hastalarda acil başvuru ile eser elementler arası ilişkinin incelenmesi isimli çalışma yapılacaktır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizdeki amaç, kan şekeri yüksekliği ile hastaneye ilk başvuru esnasında kanda eser element düzeylerini tespit ederek, eser elementlerin eksikliğinin hastalığın üzerindeki etkinliğini tespit etmektir. Aynı zamanda yüksek/düşük eser element düzeylerinin diyabet hastalarının prognozunda bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağına dair bir tespitte bulunabilmek amaçlanmıştır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Mustafa Çağrı SAYILIR veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Sizden acil servisin uygun gördüğü tetkikler dışında herhangi bir ek tetkik gönderilmeyecek ve tedavinize müdahale edilmeyecektir.

Kan alınması sırasında iğnenin cilde girdiği yerde ağrı, nadiren kan alınan damarın zedelenmesi ve buna bağlı olarak bir miktar kanın damar dışına çıkıp cilt altına kaçması ve kan alınan damarda flebit olarak adlandırılan damar enfeksiyonunun gelişme riski mevcuttur. Bu nedenle sizden kan alınırken bu tür sorunların gelişme riskini en aza indirebilmek için gerekli özen gösterilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Mustafa Çağrı SAYILIR tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli teminat verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Mustafa Çağrı SAYILIR'ı 03123052507 (iş) veya 05062414923 (cep) numaralı telefonlardan ve HÜTF Acil Tıp Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı Soyadı :

Adres :

İmza :

Görüşme Tanığı

Adı Soyadı :

Adres :

İmza :

Katılımcı ile Görüşen Hekim

Adı Soyadı :

Unvanı :

Adres :

İmza :

Ek 3:Araştırma Amaçlı Kontrol Grubu İçin Aydınlatılmış Onam Formu**ARAŞTIRMA AMAÇLI KONTROL GRUBU İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM
FORMU****(Hekimin Açıklaması)**

Diyabetik hastalarda acil başvuru ile eser elementler arası ilişkinin incelenmesi isimli çalışma yapılacaktır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizdeki amaç, kan şekeri yüksekliği ile hastaneye ilk başvuru esnasında kanda eser element düzeylerini tespit ederek, eser elementlerin eksikliğinin hastalığın üzerindeki etkinliğini tespit etmektir. Aynı zamanda yüksek/düşük eser element düzeylerinin diyabet hastalarının prognozunda bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağına dair bir tespitte bulunabilmek amaçlanmıştır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Mustafa Çağrı SAYILIR veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Sizden acil servisin uygun gördüğü tetkikler dışında herhangi bir ek tetkik gönderilmeyecek ve tedavinize müdahale edilmeyecektir.

Kan alınması sırasında iğnenin cilde girdiği yerde ağrı, nadiren kan alınan damarın zedelenmesi ve buna bağlı olarak bir miktar kanın damar dışına çıkıp cilt altına kaçması ve kan alınan damarda flebit olarak adlandırılan damar enfeksiyonunun gelişme riski mevcuttur. Bu nedenle sizden kan alınırken bu tür sorunların gelişme riskini en aza indirebilmek için gerekli özen gösterilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Mustafa Çağrı SAYILIR tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Mustafa Çağrı SAYILIR'ı 03123052507 (iş) veya 05062414923 (cep) numaralı

telefonlardan ve HÜTF Acil Tıp Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı Soyadı :

Adres :

İmza :

Görüşme Tanığı

Adı Soyadı :

Adres :

İmza :

Katılımcı ile Görüşen Hekim

Adı Soyadı :

Unvanı :

Adres :

İmza :

Ek 4: Etik Kurul Kararı-1

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI			
Fak	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik hastalarda acil başvuru ile eser elementler arası ilişkinin incelenmesi	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOY ADI	Prof.Dr.Mehmet Mahir Özmen	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı	
	DESTEKLEYİCİ		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ		
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1 <input type="checkbox"/>	
		FAZ 2 <input type="checkbox"/>	
		FAZ 3 <input type="checkbox"/>	
		FAZ 4 <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon <input type="checkbox"/>	
		Yüksek Doz Araştırması <input type="checkbox"/>	
		Diğer ise belirtiniz: Prospektif Laboratuvar Çalışması	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>
		ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARAS <input type="checkbox"/>

Hasan TUNA
A. Ü. Tıp Fakültesi
İdari Personel Bürosu Şefi

ETİK KURUL

24 Eylül 2012

Ek 5: Etik Kurul Kararı-2

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input 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			Türkçe <input 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						
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>						
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>						
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>						
	İLAN	<input type="checkbox"/>						
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>						
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>						
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>						
	Diğer:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:03-80-12		Tarih: 13 Şubat 2012					
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.							
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Mehmet MELLİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	M. Melli
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Cihan Yurdaydin
Prof.Dr.Ahmet DEMIRKAZIK	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Ahmet Demirkazik
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Tanju Ozcelikay
Prof.Dr.Nuhan PURALI	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	F <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Nuhan Purali
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Cem Atbasoglu
Prof.Dr.Hakan UNCU	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Hakan Uncu
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Serdar Ozturk
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Serap Sivri
Prof.Dr.Muharrem ÖZEN	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Muharrem Ozen
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Banu Çakır
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Nuket Kutlay
Yrd.Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Derya Oztuna
Öğr.Gör.Dr.Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Volkan Kavas
Gülsüm ASLAN	Arkeoloji	-	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Gulsüm Aslan