



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANA BİLİM DALI

COVID 19 PANDEMİSİNİN DİYABETİK
HASTALARDA GLİSEMİK REGÜLASYONA
ETKİSİ

Dr. Fatıma BAHÇACI DOĞAN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Aralık, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANA BİLİM DALI

COVID 19 PANDEMİSİNİN DİYABETİK
HASTALARDA GLİSEMİK REGÜLASYONA
ETKİSİ

Dr. Fatıma BAHÇACI DOĞAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mümtaz TAKIR

İSTANBUL
Aralık, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Fatıma BAHÇACI DOĞAN'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "COVID 19 PANDEMİSİNİN DİYABETİK HASTALARDA GLİSEMİK REGÜLASYONA ETKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Mümtaz TAKIR

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet SARGIN

.....

Prof. Dr. Zühal Aydan SAĞLAM

.....

Tez Savunma Tarihi: 10/12/2021

Yazar Bildirimi

“COVID 19 PANDEMİSİNİN DİYABETİK HASTALARDA GLİSEMİK REGÜLASYONA ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Fatıma BAHÇACI DOĞAN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık, 2021

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Fatıma BAHÇACI DOĞAN



Deneyim ve bilgisini bizlere aktardığı, eğitimimiz süresince en iyi olmamız için yüksek enerjisiyle sarf ettiği çabalardan dolayı kliniğimiz eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a,

Eğitimimde ve tez süresince özverili bir şekilde destek gösteren, fikirleri, önerileri ve eleştirileriyle bana yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mümtaz TAKIR'a,

Zorlu eğitim süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve de keyfini beraber paylaştığım gerek uzmanlığını alan gerekse halen eğitim süresi devam eden tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca sürekli mesaide olduğumuz hemşire arkadaşlarıma ve tüm diğer sağlık personellerine

Destegiyle her zaman yanımda olan eşim Özgür DOĞAN'a ve biricik kızım Asya Beril DOĞAN'a

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, büyük fedakârlıklarla bu konuma gelmemde büyük pay sahibi olan kıymetli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma BAHÇACI DOĞAN
fatma_bahcaci@hotmail.com

Özet

COVID 19 PANDEMİSİNİN DİYABETİK HASTALARDA GLİSEMİK REGÜLASYONA ETKİSİ

AMAÇ: COVID-19 (Koronavirüs Hastalığı) pandemisi, 2019 yılı sonlarında ilk olarak Çin Halk Cumhuriyeti'nde ortaya çıkmıştır. Haftalar içinde tüm dünya ülkelerini etkilemiş ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Ülkemizde de Mart 2020'den itibaren hastalığın yayılmasını önlemek ve sağlık sistemini ayakta tutabilmek için sosyal mesafe, hafta sonları evde tam kapanma, 65 yaş üstü ve 20 yaş altı için sokağa çıkma kısıtlamaları gibi ulusal karantina önlemleri alındı. Diyabetes mellituslu (DM) hastalarda pandemi döneminde uygulanan kısıtlamaların kilo alımına ve glisemik parametrelerin kötüleşmesine yol açtığı görülmüştür. Bu çalışmanın amacı, tip 2 DM hastalarının Covid 19 pandemisinden ve karantina uygulamalarından nasıl etkilendiğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Diabetes Mellitus tanısı ile hastanemiz Aile Hekimliği ve Diyabet Obezite polikliniklerinde takipli hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Covid-19 pandemisi öncesi ve pandemi sürecinde klinik (boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi) ve laboratuvar (glukoz, HbA1c vb.) değerleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Tip 2 diabetes mellitus tanısı olan toplam 200 hastanın dosyası incelendi. Hastaların yaş ortalaması 55.2 ± 10 idi. Hastaların 45'i erkek (%22,5) ve 155'i kadın (%77,5) idi. Karantina öncesi vücut ağırlığı ortalaması 91.4 ± 16.0 kg iken, pandemi sırasında 93.1 ± 16.3 kg'a yükseldiği tespit edildi ($p < 0.001$). Glisemik parametrelere bakıldığında, HbA1c ortalaması 7.2 ± 1.38 'den 7.9 ± 1.7 'ye yükseldiği görüldü ($p < 0.001$). Açlık kan glukozu ortalaması pandemi öncesi 136 ± 43.1 mg/dl iken, pandemi sırasında 148.0 ± 53.6 mg/dl'ye yükseldiği görüldü ($p = 0.001$).

SONUÇ: Diyabetik hastalarımızda, Covid 19 pandemisi sırasında uygulanan karantina kısıtlamaları nedeniyle anlamlı kilo artışı ve glisemik parametrelerde (açlık kan şekeri, HbA1c) anlamlı artışlar olduğu gözlemlendi.

Pandemide uygulanan kısıtlamalar sırasında, diyabet gibi kronik hastalığı olanların, sağlık hizmet sunucularına ulaşabilmeleri için yeni yöntemler geliştirilmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Diyabet, Karantina, Pandemi, SARS-CoV-2



Abstract

THE EFFECT OF THE COVID 19 PANDEMIC ON GLICEMIC REGULATION IN DIABETIC PATIENTS

INTRODUCTION and AIM: COVID-19 (Coronavirus Disease) pandemic first appeared in the People's Republic of China in late 2019. Within weeks it had affected all the world's countries and been declared a pandemic by the World Health Organization (WHO). National quarantine measures have been put in place in our country since March 2020 to prevent the spread of the disease and keep the health system afloat, including social distance, full home closure at weekends, curfews for over-65s and under-20s. It has been observed that the restrictions applied during the pandemic period in patients with diabetes mellitus (DM) led to weight gain and worsening of glycemic parameters. The aim of this study is to investigate how type 2 DM patients are affected by the Covid 19 pandemic and quarantine applications.

MATERIAL and METHODS: The files of the patients with the diagnosis of Diabetes Mellitus who were followed up in the Family Medicine and Diabetes Obesity outpatient clinics of our hospital were reviewed retrospectively

RESULTS: A total of 200 patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus were examined. The mean age of the patients was 55.2 ± 10 . Forty-five of the patients were male (22.5%) and 155 were female (77.5%). The average body weight before lockdown was 91.4 ± 16.0 kg, while during the pandemic it was found to have increased to 93.1 ± 16.3 kg ($p < 0.001$). Looking at glycemic parameters, the HbA1c average increased from 7.2 ± 1.38 to 7.9 ± 1.7 ($p < 0.001$). The mean of fasting blood glucose increased from 136 ± 43.1 mg/dl to 148.0 ± 53.6 mg/dl during the pandemic ($p = 0.001$).

CONCLUSION: In our diabetic patients, significant weight gain and significant increases in glycemic parameters (fasting blood sugar, HbA1c) were observed due to the quarantine restrictions applied during the

Covid 19 pandemic. During the restrictions applied in the pandemic, it is necessary to develop new methods for those with chronic diseases such as diabetes to reach healthcare providers.

Keywords: COVID-19, Diabetes, Quarantine, Pandemic



İçindekiler

Tablo Listesi	xi
Şekil Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 DİABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Tanı.....	4
2.1.4 Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması	6
2.1.5 Tip 1 Diabetes Mellitus	6
2.1.5.1 Fizyopatoloji ve Etiyoloji	6
2.1.6 Tip 2 Diabetes Mellitus	7
2.1.6.1 Fizyopatoloji ve Etiyoloji	7
2.1.7 Diyabet Komplikasyonları.....	8
2.1.7.1 Diyabetin Akut Komplikasyonları.....	9
2.1.7.1.1 Diyabetik Ketoasidoz.....	9
2.1.7.1.2 Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)	9
2.1.7.1.3 Laktik Asidoz	10
2.1.7.1.4 Hipoglisemi	10
2.1.7.2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....	11
2.1.7.2.1 Makrovasküler Hastalık	11
2.1.7.2.2 Mikrovasküler hastalık	11
2.1.7.2.2.1 Retinopati	11
2.1.7.2.2.2 Nefropati	11
2.1.7.2.2.3 Nöropati	12
2.1.8 Diyabet Tedavisi	12
2.1.8.1 Oral Antidiyabetik ve İnsülinomimetik Ajanlar	12
2.1.8.1.1 İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar.....	13
2.1.8.1.2 İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) ve İnsülin Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar	13
2.1.8.1.3 Alfa Glukozidaz İnhibitörleri	14
2.1.8.1.4 İnsülinomimetik İlaçlar	14
2.1.8.1.5 Sodyum Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri	15
2.1.8.2 İnsülin Tedavisi.....	15

2.2 KORONAVİRÜS	16
2.2.1 Covid 19 Pandemisi	18
2.2.2 Epidemiyoloji	18
2.2.3 Bulaşma Şekli	19
2.2.4 Klinik Belirti ve Bulgular	19
2.2.5 Laboratuvar Bulguları	20
2.2.6 Radyolojik Bulgular	21
2.2.7 Tanı	22
2.2.8 Tedavi	22
2.2.8.1 Klorokin/Hidroksiklorokin	23
2.2.8.2 Favipiravir	23
2.2.8.3 Remdesivir: BKİ	23
2.2.8.4 Kortikosteroidler	23
2.2.8.5 Diğer Tedaviler	24
2.2.8.6 Covid-19 ve Aşılama	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	32
5.1 TARTIŞMA	32
5.2 SONUÇ ve ÖNERİLER	35
5.3 SINIRLAMALAR	36
Kaynaklar	37
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	48

Tablo Listesi

2.1:	DM ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	4
2.2:	Tip 1 diyabetin evreleri	7
4.1:	Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri	28
4.2:	Hastaların laboratuvar ve antropometrik değerlerindeki değişiklikler	29

Şekil Listesi

2.1:	Koronavirüsün şematik yapısı	17
2.2:	Buzlu cam opasiteleri	22
4.1:	Hastaların kullandığı ilaçların dağılımı	30



ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim)
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
ANG	Anjiyotensin
Anti-Tg.....	Anti-troglobulin
APG	Açlık Plazma Glikozu
ARB	Anjiotensin Reseptör Blökorü
AT.....	Anjiotensin
BAG	Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	Bozulmuş Glikoz Tolerans
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
CDC.....	Centers for Disease Control and Prevention
CoV.....	Koronavirüs
COVID-19	Coronavirus Disease-2019
CRP	C-reaktif Protein
DKA.....	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diabetes Mellitus
DMAH.....	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DN	Diyabetik Nöropati
DPP4.....	Dipeptidil Peptidaz-4
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü
FDA	Food and Drug Administration
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLP-1	Glucagon Like Peptid-1
HHD	Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFN	İnterferon
IL.....	İnterlökin
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH.....	Kardiyovasküler Hastalık
LDL-C.....	Düşük Yoğunluklu Kolesterol
MERS	Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu)

NLO	Neutrophil/Lymphocyte Oranı (Nötrofil/Lenfosit Oranı)
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
PPAR- γ	peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ
RT-PCR	Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu)
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TURDEP	Türkiye Diabet Epidemiyolojisi
TZD	Tiazolidinidionlar
YRG	Yüksek Risk Grubu



GİRİŞ ve AMAÇ

Coronavirüs ailesinden akut respiratuvar sendrom Coronavirüs-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu COVID-19 pandemisi, 2019 yılı sonlarında ilk olarak Çin Halk Cumhuriyeti'nde ortaya çıkan, bulaşıcılık özelliği yüksek bir hastalıktır. COVID-19 haftalar içinde neredeyse tüm ülkeleri etkilemiş ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (1). Bir diğer küresel pandemi olan Diabetes Mellitus, 21. Yüzyılın başından bu yana giderek artan prevalansı ile tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur (2). Ülkemizdeki veriler, diyabetli hasta sayısının on yılda ikiye katlandığını ve diyabet prevalansının erişkinlerde 2010 yılında %13.4 gibi çok önemli boyutlara ulaştığını göstermektedir (3). Bu iki pandeminin birarada bulunması bu hastalarda kötü prognozla sonuçlanmaktadır (4).

Kan şekeri yüksek seyreden bireyler COVID-19 hastalığını daha ağır geçirmekte ve yoğun bakıma yatış riski daha fazla olmaktadır (5). Diyabet hastalarının iyi bir glisemik kontrolü sürdürmeleri infeksiyon riskinin ve şiddetinin azaltılması için önemlidir. Hiperglisemi, kaynağı ne olursa olsun infeksiyonların kötü seyretmesi ve artmış mortalite ile ilişkilidir. İyi glisemik kontrol, bakteriyel süperinfeksiyonlara bağlı pnömoni olasılığını da azaltacaktır. Diyabetli ve COVID-19'lu hastaların optimal glisemik kontrolü riskleri tamamen ortadan kaldırırsa da azaltabilir (6,7).

Pandemi sırasında dünya çapında alınan önlemlerden biri de, şehirlerin tamamen kapatılması ve karantina uygulamalarıdır. Bu durum, nüfusun günlük faaliyetlerinin bozulmasına yol açmıştır. Ülkemizde de COVID-19 hastalığının yayılmasını ve sağlık sisteminin çökmesini önlemek için Mart 2020'den itibaren, sosyal mesafe, hafta sonları evde tam kapanma, 65 yaş üstü ve 20 yaş altı için sokağa çıkma kısıtlamaları gibi ulusal karantina

önlemleri alındı. Bu stresli karantina döneminde diyabetik hastaların egzersiz yapma imkanı azaldı, sağlıklı beslenme alışkanlıkları devam ettirilemedi, psikolojik sıkıntı, kaygıya ve depresyona eğilimi arttı.

Bu çalışmada diyabetes mellitus tanısı almış hastaların dosyaları taranarak COVID-19 pandemisi öncesi ve pandemi sürecinde klinik (boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi) ve laboratuvar (glukoz, HbA1c vb.) değerleri karşılaştırıldı. COVID-19 pandemisi öncesi ve pandemi sırasındaki; boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi gibi antropometrik ölçümleri ile biyokimyasal olarak TSH, sT4, lipid düzeyleri, glukoz, insülin, HbA1c, hemogram, CRP, sedimentasyon değerlerini inceleyerek COVID-19 pandemisinin, diyabetik hastalarda glisemik regülasyona etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1 DIABETES MELLİTUS

2.1.1 Tanım

Diabetes mellitus, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Hızlanmış aterosklerozla birlikte mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara sebep olabilmektedir.

Diabetes mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybı gibi klasik klinik semptomlar ile ortaya çıkar. Kimi zaman da retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonları ile karşımıza gelir (9,10).

2.1.2 Epidemiyoloji

Diabetes mellitus 21. yüzyılın başından bu yana giderek artan prevalansı ile tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2019 verilerine göre dünyadaki diyabetli hasta sayısı 463 milyondur ve bu sayının 2030 yılında yaklaşık 578 milyona, 2045 yılında yaklaşık 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu artışın özellikle gelişmekte olan ülkelerde 45-64 yaşları arasındaki bireylerde daha yüksek oranda gerçekleşeceği öngörülmektedir (2).

Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP) çalışması sonuçlarına göre 1998 yılında, 20 yaş ve üstü popülasyonda Türkiye'de DM sıklığı %7.2 iken, 2009-2010 yılları arasında yapılan TURDEP 2 çalışmasında bu oranın %13.7'ye yükseldiği saptanmıştır. Türkiye'de 12 yılda DM sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır (11).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), (World Health Organisation (WHO)) ile birlikte yayınlamış olduğu 'Türkiye Diyabet Programı 2015-2020 raporuna göre 2035 yılında Türkiye, diyabetli nüfus itibariyle diyabetin dünyada en yüksek olacağı ilk 10 ülke arasına girecektir (12,13).

2.1.3 Tanı

Diyabetin tanısı, Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun belirlemiş olduğu kriterler ile konulmaktadır.

Tablo 2.1: DM ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*

	Aşikâr DM (mg/dl)	İzole BAG (mg/dl)	İzole BGT (mg/dl)	BAG+BGT (mg/dl)	DM Riski Yüksek
APG (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.st PG (75 g glikoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları				
A1C***	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)				%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

(*) Glisemi:venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikâr DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT için her iki kriterin bulunması şarttır.

(**) 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

(***) Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glikozu, 2.st PG: 2. saat plazma glikozu, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glikozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glikoz toleransı (impaired glucose tolerance)

1. Açlık plazma glikoz düzeyi ≥ 126 mg/dl: En az 8 saatlik tam açlık sonrası
2. Oral glikoz tolerans testi sırasında 2. Saat plazma glikoz düzeyi ≥ 200 mg/dl

3. Diyabet semptomları ve ≥ 200 mg/dl rastgele plazma glikoz düzeyi: Günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glikoz değeri, poliüri polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı
4. HbA1C $\geq$ %6,5 (≥ 48 mmol/mol): HbA1C standartize metotlarla ölçülmelidir.

Açlık venöz plazma glikoz düzeyinin en az 2 ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması, yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın rastgele venöz plazma glikozunun 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve diyabetik semptomların varlığı ile ve ikinci bir ölçüm ile doğrulamak kaydıyla tanı konulabilir (14,15).

Diğer yöntemler kullanıldığı halde aşikar diyabet tanısı konulmamış, ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen açlık plazma glukoz (APG) düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek olması, yoğun emek gerektirmesi ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Bununla beraber, OGTT'nin hem diyabet tanısında hem de diyabet ve prediyabet taramasında önemli bir rolü vardır. OGTT açlık plazma glukoz düzeylerinden daha az tekrarlanabilir olsa da prediyabet veya diyabetin tespiti için daha duyarlıdır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle, tip 1 diyabet tanısı için çok nadir durumlar dışında OGTT yapılması gerekmez. OGTT, diyabet tanısı için kullanılan en sensitif ve spesifik testtir (16).

OGTT değerlendirilmesinde kullanılan tanı kriterlerinin akut ve kronik hastalıklar sırasındaki durumlara göre değil tamamen sağlıklı bireylere göre saptanmış olduğu unutulmamalıdır.

HbA1c ölçümünün, plazma glukoz ölçümüne göre öncesinde açlık, tokluk gibi hazırlık gerektirmemesi ve günün herhangi bir saatinde ölçüm yapılabilmesi gibi avantajları vardır. Ancak hemoglobinopatilerde, eritrosit yaşam süresinin kısaldığı (B12, folat, Fe eksikliği anemisi, hemolitik anemi vs.) durumlarda, hemodiyaliz hastaları, eritropoetin kullanımı, gebelik

(özellikle 2-3. trimestr), yakın zamanda kan transüzyonu yapılması veya kanama geçirilmesi gibi durumlarda yanlış sonuçlar verebilir (17, 18). Bu gibi durumlarda DM tanısı plazma glukoz düzeyine göre konulmalıdır.

2.1.4 Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'ne göre; Diyabetes Mellitus dört ana tipte sınıflandırılır (19).

1. Tip 1 DM: Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün B hücre yıkımı vardır. %95 oranında immün aracılı, %5 idiyopatiktir.
2. Tip 2 DM: Artmış insülin direnci ve insülin direnci zemininde ilerleyici insülin salgımlı defekti ile karakterizedir. Tüm diyabetlerin %90-95'ini oluşturur.
3. Gestasyonel DM: Bilinen diyabet tanısı olmayan kadınlarda gebelik sırasında tanımlanan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır.
4. Diğer Spesifik Tipler: Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri, insülin etkisinde genetik defektler, egzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç ve kimyasal maddelerle oluşan diyabet, bazı enfeksiyonlar, immün ilişkili diyabetin sık olmayan formları, diyabetle birlikte görülebilen diğer genetik sendromlar.

2.1.5 Tip 1 Diabetes Mellitus

2.1.5.1 Fizyopatoloji ve Etiyoloji

Tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında ise non- otoimmün β -hücre yıkımı söz konusudur. Daha önce kullanılan tip1A (otoimmün) ve tip 1B (immün olmayan) diyabet terminolojisi klinik olarak yardımcı olmaması nedeni ile artık pek kullanılmamaktadır. Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Otoimmünitenin başladığı evre 1 ve evre 2 genellikle asemptomatikken, evre 3'de hiperglisemi ve klinik semptomlar belirginleşir. Evre 3 başlangıcında kanda adacık otoantikörleri pozitif

bulunur. Bu antikorlar kısa süre pozitif kalır ve birinci yıldan sonra kaybolmaya başlar. Otoimmün tip 1 diyabetin klinik evreleri Tablo 2’de özetlenmiştir (16).

Tablo 2.2: Tip 1 diyabetin evreleri

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Fenotipik özellikler	Otoimmünite	Otoimmünite	
	Normoglisemi	Disglisemi	Semptomatik
	Presemtomatik	Presemtomatik	
Tanı kriterleri	Çoklu otoantikorlar	Çoklu otoantikorlar	Klinik semptomlar
	Normal glukoz toleransı	Disglisemi (BAG/BGT/YRG %10 HgbA1c artışı)	Standart kriterlerle tanı almış diyabet

BAG: APG 100-125 mg/dL, BGT: OGTT 2.st PG 140-199 mg/dL, YRG: A1C %5.7-6.4, (BAG: Bozulmuş açlık glukoz, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu)

2.1.6 Tip 2 Diabetes Mellitus

2.1.6.1 Fizyopatoloji ve Etiyoloji

A. İnsülin direnci Post reseptör düzeyde hücre-reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glikoz hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamaz. Hücre içinde glikoz eksikliği mevcuttur. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersiz olduğundan glikoz tutulumu (uptake) azalmıştır (16).

B. İnsülin sekresyonunda azalma: Pankreas, kan glikoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glikoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glikoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan insülin karşıt sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Şafak fenomeni) sorumludur.

Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin çok daha öncesinden başlayarak uzun yıllar boyunca etkisini gösterir; insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana çıkar (16).

C. İncretin hormon yetersizliği: Gastrointestinal sistemde, gıda alımına cevap olarak bazı özel hücrelerden salınan incretinler insülin sekresyonunu stimüle ederler. İncretin etkisi gıda alımından sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından sorumludur. Bu nedenle incretin hormon yetersizliğinin tip 2 diyabet etyopatogeneğinde bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (16).

Bunların dışında; pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması, lipolizin artması, glikoz geri emiliminin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu da patofizyolojide rol oynar. Ek olarak son yıllarda pek çok çalışma bağırsak florası tip 2 diyabet ve obezite gibi yaygın hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirmiştir (16).

2.1.7 Diyabet Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları hiperglisemi ile ilişkilidir. Hiperglisemi de vasküler sistemi etkileyen karbonhidrat, protein, yağ ve elektrolitlerin metabolizmasını bozar. Kronik hiperglisemi, bozulmuş lipid katabolizması, oluşan reaktif oksijen türevleri insülin direnci ilerlemesine ve pankreatik beta hücre hasarına neden olur. Aşırı glukoz birikimi nedeniyle oluşan endotelial hasar diyabetin uzun dönem komplikasyonlarına zemin hazırlar (20). Diyabet hastalarında yaşamı tehdit eden sağlık sorunlarının görülme riski fazladır ve bu tıbbi bakım maliyetlerini arttıran ve yaşam kalitesini düşüren bir durumdur. Diyabet komplikasyonları diyabete bağlı ölümlerin artmasına da neden olmaktadır (21).

Diyabet komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır (22);

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar hiperglisemik durum
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

- 1) Makrovasküler komplikasyonlar:
 - Kardiyovasküler hastalıklar

- Serebrovasküler hastalıklar
 - Periferik damar hastalığı
- 2) Mikrovasküler komplikasyonlar:
- Diyabetik nefropati
 - Diyabetik retinopati
 - Diyabetik nöropati

2.1.7.1 Diyabetin Akut Komplikasyonları

2.1.7.1.1 Diyabetik Ketoasidoz

Sıklıkla tip 1 diyabetli hastalarda görülmekle birlikte, glisemik kontrolü düzgün olmayan veya akut katabolik stres yaratan bir durumdaki diyabetik hastalarda vücutta keton birikmesi ile karakterize, hayatı tehdit eden bir durumdur. Sıklıkla tetikleyen durum enfeksiyonlardır. İştahsızlık, poliüri, polidipsi, halsizlik, hiperglisemi, dehidratasyon, ağız kuruluğu, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi semptom ve bulgularla karşımıza çıkar. Laboratuvar incelemesinde hiperglisemi (>300 mg/dL, gebelikte >250mg/dL), asidoz (ph veya serum HCO₃) ve ketonüri veya ketonemi ile karakterizedir. Tedavide dolaşım hacmi ve doku perfüzyonu düzenlenmesi açısından uygun hidrasyonun sağlanması, elektrolit dengesizliğinin düzenlenmesi, hipergliseminin düşürülmesi gerekmektedir. Mutlaka DKA'yı tetikleyen faktörün ortadan kaldırılması gerekmektedir (16,23).

SGLT2 inhibitörü (SGLT2-İ) kullanan tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda kan glikoz seviyesi çok yükselmeden gelişen (öglisemik) diyabetik ketoasidoz vakaları bildirilmiştir. SGLT2-İ kullanan ve DKA belirtileri gösteren hastalar, kan glikoz düzeyi yüksek bulunmasa bile DKA açısından değerlendirilmelidir (16).

2.1.7.1.2 Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

Genellikle 50 yaş üstü, insülin rezervi tam tükenmemiş hastalarda diyabetik ketoasidoza benzer mekanizma ile oluşur. Ketonemi ve ketonüri olmaz. Bunun sebebi lipolizi baskılayacak kadar insülinin halen mevcut olmasıdır. Fakat ağır bir hiperglisemi tablosu mevcuttur ve dehidratasyon ile birlikte hiperosmolarite tabloya eşlik eder. DM nedeniyle hastane yatışı verilen hastaların yaklaşık %1'inde görülür. Bu hastalara solunum desteği

ve nasogastrik aspirasyon gerekebilir. Beyin ödemi nadir ama ölümcül bir komplikasyon olduğu için bu açıdan dikkatli olunmalıdır. DKA'dan PG >600 mg/dl, osmolaritesinin ≥ 320 mOsm/kg olması ayrılır. HHD'nin tedavi prensipleri DKA ile benzerdir (24).

2.1.7.1.3 Laktik Asidoz

Ciddi bir ek hastalığı bulunan diyabetlilerde meydana gelen ve bazen de metformin kullanımıyla oluşabilen, pH'ın (power of hydrogen) 5 mmol/l olduğu bir klinik durumdur. Altta yatan hastalık nedeniyle prognozu kötü olma eğilimindedir (25).

Metformin kullanımı sonrası laktik asidoz görülme oranı düşük olmakla beraber; konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalıkları, kontrolsüz ciddi enfeksiyonlar gibi doku hipoksisinin arttığı durumlarda metformin kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca şiddetli karaciğer yetersizliği ve renal fonksiyon bozukluklarında da artan laktik asidoz riski sebebiyle metformin kullanımı önerilmemektedir. Tedavide ilk olarak altta yatan neden düzeltilmeli, oksijen desteği verilmeli ve hemodinamik stabilizasyon sağlanmalıdır (16).

2.1.7.1.4 Hipoglisemi

Diyabet tedavisinde, sıkı glisemik kontrol hedeflerine ulaşmaya çalışırken önümüzdeki en önemli engel hipoglisemi riskidir. Genel olarak, diyabetik olmayanlarda hipoglisemi tanısı 'Whipple triadı' (glisemi <50mg/dl bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) bulunması ile konur. Ancak diyabetik hastalarda plazma glikozu 50 mg/dl altına inmeden de semptom hissedilebilmektedir. Bu semptomlar, terleme, titreme, bulantı, çarpıntı, baş ağrısı, halsizlik, konuşmada güçlük konfüzyon gibi adrenerjik ve nöroglükopenik semptomlardır. Amerikan Endokrin Cemiyeti (The Endocrine Society), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gibi kuruluşlar diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırının <70 mg/dl olarak kabul edilmesini önermektedirler (16).

2.1.7.2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları

2.1.7.2.1 Makrovasküler Hastalık

Kardiyovasküler hastalık (KVH) diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde, koroner arter hastalığı (KAH) riski diyabeti olmayan bireylere göre daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir (16).

2.1.7.2.2 Mikrovasküler hastalık

2.1.7.2.2.1 Retinopati

Diyabetik retinopati, küresel düzeyde görme kaybının önde gelen nedenleri arasındadır. Retina kılcal damarlarına zarar veren kronik yüksek kan glukoz seviyelerinden kaynaklanan diyabetik göz hastalığı mikrovasküler komplikasyonlardan biridir (26). Korunma ve tedavisinde en önemli unsurlar: optimal glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncı kontrolü ve lipid düzeyinin kontrol altında tutulmasıdır.

2.1.7.2.2.2 Nefropati

Diyabetik nefropati, diyabetli hastalarda en önemli mortalite sebeplerinden biridir. Nefropatinin en önemli sonucu son dönem böbrek yetmezliğidir. Gelişmiş ülkelerde görülen ciddi böbrek yetmezliğinin en sık görülen nedeni diyabetik nefropatidir (27). Nefropati de ilk bulgu mikroalbüminüri olup, 3-6 ay arayla yapılan iki ölçümde 24 saatlik idrardaki albümin miktarının 30-299 miligram olmasıyla tanı konulmaktadır (28). Diyabetik nefropatide komplikasyonlar hiperglisemi ile ilişkilendirilse de mekanizmaları net olarak ortaya konulamamıştır. Büyüme faktörü, nitrik oksit, anjiyotensin-2, endotelin gibi faktörler ve renal mikro sirkülasyondaki değişiklikler, glomerüllerdeki yapısal değişiklikler, bazal membran kalınlaşması gibi faktörlerle ilgili olduğu gösterilmiştir. Hiperglisemi ile birlikte glomerüler kapiller plazma akım hızı ve sistolik basıncın artması sonucu hiperfiltrasyon artmaktadır (29).

2.1.7.2.2.3 Nöropati

Diyabetik nöropati (DN), diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Tüm tip 1 ve tip 2 diyabet olgularının yaklaşık yarısında nöropati gelişir. DN vücudun herhangi bir sistemini tutabilir; ancak en sık rastlanan distal simetrik polinöropatidir (16). Uzun yıllar hiperglisemiden sonra diyabetik nöropatik komplikasyonların ilerlemesi oldukça hızlanır (30). Kronik hiperglisemi, duyuşal veya motor nöropatik problemlere veya aritmiler, gastroparezi, inkontinans ve seksüel disfonksiyon dahil olmak üzere otonom sinir sistemi disfonksiyonuna yol açabilir. Bununla birlikte, uzun süreli diyabeti olan hastalarda bir veya daha fazla nöropati türü olabilir (31).

2.1.8 Diyabet Tedavisi

Diyabet tedavisi komplikasyonları önlemek ya da geciktirmek ve hastaların yaşam kalitesini en iyi şekilde sürdürmesini amaçlamaktadır. 2021 yılında ADA ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (European Association for the Study of Diabetes-EASD)'nin yayınladığı 'Tip 2 Diyabetli Hastalarda Hiperglisemi Tedavisi' başlıklı raporda hasta odaklı tedavi yaklaşımı benimsenerek glisemik hedeflerin bireyselleştirilmesi önerilmiştir (32). Hastalara: yaşam tarzı değişiklikleri, diyet, fiziksel aktivite, kilo kaybı, sigaranın bırakılması, psikolojik destek gibi konularda eğitim verilmesi diyabet tedavisinde çok önemli bir yer tutmaktadır (33). Tüm bu önerilere ek olarak farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır.

2.1.8.1 Oral Antidiyabetik ve İnsülinomimetik Ajanlar

Ülkemizde oral antidiyabetik ve insülinomimetik ilaçlar başlıca beş gruba ayrılır

- İnsülin salgılatıcılar (sekretagog)
- İnsülin duyarlaştırıcılar (sensitizer)
- Alfa glukozidaz inhibitörleri
- İnsülinomimetik ajanlar
- Sodyum glikoz kotransporter 2 inhibitörleri

2.1.8.1.1 İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar

Pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını artıran sulfonilüreler (SU) ile etki mekanizması benzer, ancak etki süresi daha kısa olan glinidler (GLN;meglitinidler) bu grupta yer alır. Her ikisi de β -hücresi plazma membranı üzerindeki K ATP kanallarını, glikozdan bağımsız olarak, sırası ile uzun ve kısa süreli kapatarak insülin sekresyonunu artırmaktadır. Yan etki olarak hipoglisemi, kilo artışı, alerji, hepatotoksisite yapabilirler. Gebelik hipoglisemiye yatkınlık, hiperglisemik acil durumlar (DKA, HHD), ağır enfeksiyon, dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetmezliğinde kontrendikedirler (16).

2.1.8.1.2 İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) ve İnsülin Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar

Biguanid ve tiazolidindionlar (TZD, glitazon) bu grupta yer alır. Biguanidler karaciğer düzeyinde insülin duyarlılığını artırarak, TZD'ler ise yağ dokusu düzeyinde insülin direncini azaltarak etki gösterir (16). Biguanid grubunda günümüzde sadece metformin kullanılmaktadır. Metformin karaciğerde Tip 2 diyabette artmış olan glukoneogenezi inhibe eder, kas glukoz uptake'ini ve yağ asidi oksidasyonunu da bir miktar artırır. Ayrıca bağırsaktan glikoz absorpsiyonunu azaltır, insülin duyarlılığını artırır ve iştahı kısmen baskılar. Yan etki olarak gastrointestinal sistemde gaz, şişkinlik, diyare yapabilir, B12 vitamin eksikliği neden olabilir. İleri renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, kronik alkolizm, periferik damar hastalığı, majör cerrahi girişimlerde, ileri yaş grubunda kontrendikedir (16).

Tiazolidindion (TZD, glitazon) grubunda olan pioglitazon hücresel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ)'yı aktive ederek etki gösterir (PPAR- γ agonisti). Bu sayede periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülin direncini azaltır, kısmen insüline duyarlılığı artırır. Ödem, anemi, kilo artışı, LDL kolesterol artışı, karaciğer transaminazlarında yükselme gibi yan etkileri vardır. Alanin amino transferaz yüksekliği (ALT>2.5x normal üst sınır) olan vakalarda, gebelikte, böbrek yetmezliğinde kullanımı kontrendikedir (16).

2.1.8.1.3 Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

İntestinal alfa-glukozidazı kompetitif olarak inhibe ederek karbonhidratların sindirimini yavaşlatırlar ve absorpsiyonunu geciktirirler. Başlıca avantajları; tokluk kan glukozunu düşürmesi, hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr olması ve sistemik etkilerinin bulunmamasıdır. Bu grupta ülkemizde sadece akarboz vardır. Yan etki olarak kabızlık, şişkinlik, karaciğer enzim artışı yapabilirler. İnflamatuvar barsak hastalıklarında malabsorbsiyonda, gebelikte, laktasyonda, sirozda kullanımları kontrendikedir (16).

2.1.8.1.4 İnsülinomimetik İlaçlar

İnkretin Bazlı İlaçlar: Tip 2 diyabette önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/ veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan, inkretinmimetik glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A: Glucagon like peptid-1 receptor agonists) inkretin hormonları taklit ederek, inkretin etkisini artıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ) ise inkretinlerin degradasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Bu etki, glukoz-bağımlı olduğu için, monoterapide hipoglisemiye yol açmazlar. Bununla beraber, sekretogoglara (SU/GLN) veya insüline ilave olarak kullanıldıklarında hipoglisemi görülebilir. Bu sebeple, kombinasyon tedavisinde ilk ilacın dozu azaltılmalıdır (16).

GLP-1 analogları; DPP4 enzim yıkımına dirençli halde üretilir, yarılanma ömürleri saatler veya günlere kadar uzayabilir. Biyokimyasal yapıları nedeniyle subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılırlar. Gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır. İnsülin sekresyonunu glukozu bağımlı olarak artırdıkları için hipoglisemi riski düşüktür. Bu grupta eksenatid, liraglutid, liksisenatid yer almaktadır. Yan etki olarak kalp hızında minimal artış, pankreatit riskinde artış yapabilirler. Gastroparezide, safra yolları hastalıklarında ve gastroözofagiyal reflüde kullanımından kaçınmak gerekir (16).

DPP-4 İnhibitörleri (Gliptinler); GLP-1 ve GIP yıkımını DPP-4 enzimini inhibe ederek geciktirirler, insülin sekresyonunu glukozu bağımlı olarak arttırırlar. Bu grupta: sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin,

alogliptin yer alır. Alogliptin ülkemizde mevcut değildir. Oral kullanılırlar. Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'a göre bu ilaçlar, diğer oral antidiyabetik ilaçlarla veya insülinle yeterli glisemik kontrol sağlanamadığında kullanılabilir. Karaciğer yetersizliği, ağır böbrek yetersizliği, gebelik ve laktasyon, kalp yetersizliği (özellikle saksagliptin ve alogliptin için), pankreatit öyküsü olan kişilerde tercihen kullanılmamalıdır (16).

Amilin Analogları: Ülkemizde mevcut değildir. β -hücre hormonu olan 'amilin'in sentetik analogu olan pramlintid, insülin tedavisine destek amacıyla kullanılmaktadır. Pramlintid, glukagon sekresyonunu azaltır, mide boşalmasını yavaşlatır ve doyumluk hissini artırır ve bir miktar kilo kaybı sağlar. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir, günde üç kez subkutan enjeksiyon gerektirir (16).

2.1.8.1.5 Sodyum Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri

'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan bu grup ilaçlar, renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak, böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artırır. İnsülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden, metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilir. Bu grupta kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin yer alır. Yan etki olarak: genitoüriner enfeksiyonlar, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, LDL kolesterol düzeyinde artış yapabilirler. Öglisemik ve hafif-orta derecede hiperglisemik DKA gelişebilir. Empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin'in tahmini glomerüler filtrasyon hızı (e GFR)<45 ml/dk (Türkiye'de dapagliflozin eGFR<60 ml/dk) olan tip 2 diyabetli hastalarda kullanılması önerilmemektedir (16).

2.1.8.2 İnsülin Tedavisi

İnsülin doğrudan veya dolaylı olarak vücuttaki bütün dokuları etkileyen; glukoz, aminoasitler ve lipidler gibi maddelerin çoğunun hücre içine alınıp depolanmasını sağlayarak homeostazına katkıda bulunan anabolik ve anti-katabolik hormondur (16).

İnsülin tedavisi en etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. HbA1c'yi düşürme üzerine en güçlü etkiye sahiptir. HbA1c düzeyinin %1'lik düşmesi

bile komplikasyon gelişme riskinde ciddi azalmasını sağlamaktadır. Vücuttaki fizyolojik insülin salınımı kısa, orta ve uzun etkili insülinlerle taklit edilmeye çalışılmaktadır (16).

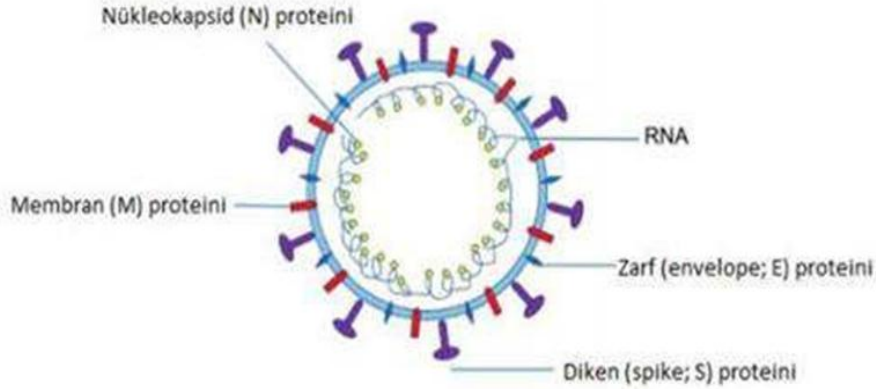
Halen kullanılmakta olan insülin preparatları:

1. Prandiyal (bolus) insülinler
 - Kısa etkili (Human regüler)
 - Kristalize insan insülini
 - Hızlı etkili (Prandiyal analog)
 - Glulisin insülin
 - Lispro insülin
 - Aspart insülin
2. Bazal insülinler
 - Orta etkili (Bazal human NPH)
 - NPH insan insülin
 - Uzun etkili (Bazal analog)
 - Detemir insülin
 - Glargin 100 U/ml insülin
 - Glargin biyobenzer insülin
 - Glargin 300 U/ml insülin
3. Hazır karışım (bifazik) insülinler
 - Hazır karışım human (Regüler + NPH)
 - %30 kristalize + %70 NPH insan insülin
 - Hazır karışım analog (Lispro + NPL)
 - %25 lispro + %75 insülin lisproprotamin
 - %50 lispro + %50 insülin lisproprotamin
 - Hazır karışım analog (Aspart + NPA)
 - %30 aspart + %70 aspartprotamin
 - %50 aspart + %50 aspartprotamin
 - %70 aspart + %30 aspartprotamin
 - Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)
 - %30 aspart + %70 degludec

2.2 KORONAVİRÜS

Koronavirüsler, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA içeren, fenotipik olarak taç benzeri bir görünüme sahip yaklaşık 120-160 nm çapında zarflı virüslerdir (34,35). Koronavirüsler, bilinen tüm RNA virüsleri arasında en büyük genomlara (26,4-31,7 kb) sahiptir ve genomun büyük olması bu virüs ailesine genleri barındırmada ve değiştirmede ekstra esneklik sağlamaktadır (36).

Koronavirüsler, yapısal olarak 4 proteinden oluşur. S (spike) proteinleri viral yüzeydeki sivri uçları oluşturur ve konakçı reseptörlere bağlanmadan sorumludurlar. M (transmembran) proteini virüsü şekillendirir, membran eğriliğini artırır ve nükleokapside bağlanır. E (zarf) proteini, virüs birleşmesi ve salınmasında ve viral patogeneze rol oynar. N (nükleokapsid) proteini koronavirüs (CoV) ailesinin tüm üyelerinde benzer yapıdadır ve viral RNA'nın replikasyonunda ve konağın viral enfeksiyona hücrel yanıtında rol oynar (37).



Kaynak: Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. Viruses. 2019 Jan 14;11(1).

Şekil 2.1: Koronavirüsün şematik yapısı

Koronavirüsler çeşitli konakçıları etkileyen birçok zoonotik hastalığa sebep olmakla birlikte insanlarda soğuk algınlığı gibi hafif üst solunum yolu hastalıklarından solunum yetmezliğine ilerleyebilen ağır pnömonilere neden olmaktadır (38).

İnsanlarda hastalık yapabilen yedi farklı CoV tanımlanmıştır. İnsan koronavirüsleri HCoV diye adlandırılmış ve ilk olarak 1960 yıllarında endemik HCoV-OC43, HCoV-229E daha sonra da 2000'li yılların başlarında HCoV-NL63, HCoV-HKU1 keşfedilmiştir (39-42). Bu endemik HCoV'ler dışında 2003 yılında şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve 2012 yılında Orta Doğu solunum sendromu (MERS) olarak adlandırılan iki epidemik CoV ve son olarak 2019 yılında pandemiye yol açan SARS-CoV-2 ortaya çıkmıştır.

2.2.1 Covid 19 Pandemisi

COVID-19 ilk olarak Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei bölgesine bağlı Wuhan şehrinde ortaya çıkan, bulaşıcılık özelliği yüksek bir akut solunum yolu enfeksiyonudur. Coronavirüs ailesinden Coronavirüs-2 (SARS- CoV-2)'nin neden olduğu hastalık 2020 yılı içinde hızla yayılmış ve haftalar içinde neredeyse tüm ülkeleri etkilemiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2020 mart ayında pandemi olarak ilan edilmiştir (43).

2.2.2 Epidemiyoloji

2019 Aralık ayı sonunda Çin Wuhan'da ortaya çıkan ve hızlı bir şekilde epidemiyeye yol açan SARS-CoV-2 hayvanlardan insanlara geçiş yapan ve insandan insana bulaşan yeni bir koronavirüs olarak ortaya çıktı. Çin dışında ilk vaka 13 Ocak'ta Tayland'da tespit edildi, 23 Ocak'ta Hubei eyaleti karantina altına alındı, 30 Ocak tarihinde de DSÖ tarafından yüksek acil durum ilan edildi. 11 Şubat'ta COVID-19 tanısı konuldu, 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edildi. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 10 Mart 2020'de saptandı (44). 14 Kasım 2021 itibariyle DSÖ tarafından 252.826.597 onaylı vaka ve 5.092.761 ölüm raporlanmıştır, Türkiye'de ise toplam 8.178.901 vaka ve 71.724 ölüm bildirildi (45). SARS-CoV-1 ve MERS- CoV'a oranla SARS-CoV-2 daha az virülansa ve daha az mortalite oranlarına sahip; SARS-CoV-1 enfeksiyonunun fatalite oranı %10, MERS- CoV enfeksiyonunun %40, COVID19 hastalığının ise %3 olarak tahmin ediliyor (46). SARS'tan farklı olarak COVID-19 hastalarının asemptomatik dönemde bulaştırıcılığının fazla olması ve inkübasyon döneminin daha uzun olması nedeni ile daha fazla bulaşa neden

olmaktadır (47). Mortalite oranı daha düşük olmasına rağmen yüksek bulaş oranı nedeni ile daha fazla ölüme neden olmuştur (48).

2.2.3 Bulaşma Şekli

COVID-19 hastalığının ilk vakalarının Wuhan'ın Huanan deniz ürünleri toptan satış pazarına doğrudan maruz kalma ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden, hayvandan insana bulaşın ana mekanizma olduğu varsayılmıştır. Ancak sonraki vakalarla birlikte virüsün insandan insana bulaştığı sonucuna varılmıştır (49).

Bulaş, öksürük ve hapsirik ile yayılan solunum damlacıkları yoluyla gerçekleşmektedir. Damlacık maruziyeti kapalı alanlarda uzun süre kalındığında artmaktadır. Bulaş için bireyler arasında ortalama 1,8 metrelik yakın temasın gerekli olduğu gösterilmiştir (49).

SARS-CoV-2'nin, nesneler ve yüzeyler üzerindeki kontaminasyon süresi ile ilgili olarak, bir çalışmada plastik ve paslanmaz çelikte 2-3 gün, karton yüzeyler üzerinde 1 gün, bakır yüzeylerde ise 4 saate kadar kalabildiği, yoğun bakım ünitelerinde, hastane genel servislerinde, zeminlerde, bilgisayar farelerinde, çöp kutularında, hasta yatağı korkuluklarında ve hastalardan 4 metreye kadar havada bulunabileceği ifade edilmiştir (50).

2.2.4 Klinik Belirti ve Bulgular

COVID-19 salgınının ana sorunlarından biri, hastalık semptomlarının çeşitliliği ve kişilerde klinik prezantasyonların farklı olmasıdır. Bazı bireylerde tüm semptomlar ortaya çıkarken bazılarında semptom görülmemektedir veya sonradan semptom gelişebilmektedir. Asemptomatik hasta oranının % 30-40 olduğu tahmin edilmektedir (51).

COVID 19'un inkübasyon süresi 1-14 gün olarak bildirilmektedir. Hafif seyirli hastalardaki en sık semptomlar ateş, yorgunluk ve kuru öksürüktür. Baş ağrısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, miyalji ve artralji daha az sıklıkta görülebilmektedir. Küçük bir kısım hastada ise bulantı, kusma ve ishal şikayeti bildirilmektedir (52).

Hastaların bir kısmında, genellikle hastalığın ikinci haftasında, nefes darlığı ve hipoksemi gelişebilmektedir. Şiddetli enfeksiyonu olan hastaların %10-

20'sinde ARDS tablosu gelişmektedir. Hastalık ilerledikçe, özellikle YBÜ'ne kabul edilen kritik hastalarda şok, sepsis, akut kardiyak hasar, akut böbrek yetmezliği ve hatta çoklu organ disfonksiyonu dahil olmak üzere bir dizi komplikasyon ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda mental durum değişiklikleri, oksijen satürasyonunda düşme, idrar çıkışında azalma, zayıf nabız, soğuk ekstremiteler, hipotansiyon ve cilt döküntüleri görülebilmektedir (52).

COVID 19'da koagülopati ve trombositopeniye bağlı hemoraji ve tromboz olayları da sıklıkla izlenmektedir. Ciltte peteşi purpura, hematemez, melena, hematüri, pulmoner tromboemboli ve derin ven trombozu ve daha ileri olgularda dissemine intravasküler koagülasyon gözlenmektedir (52).

Dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen bu hastalığın, özellikle ileri yaştaki kişiler ile bilinen hipertansiyon, diyabet ve obezitesi (VKİ>40) olan kişilerde daha yüksek komplikasyon, mortalite ve morbiditeye neden olduğu bilinmektedir (53).

Diyabetik hastalarda görülen kronik hiperglisemi immün sistemi etkileyerek, enfeksiyonlarla ilişkili oluşan mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. COVID-19, temel olarak beş potansiyel nedenden dolayı diyabetik hastalarda daha riskli olduğu düşünülmektedir; Bunlar virüsün girişi için selüler afinitenin daha yüksek olması, viral temizlenmenin azalması, T hücre fonksiyonunun azalması, hiperinflamasyon ve sitokin fırtınası sendromuna duyarlılığın artması, kardiyovasküler hastalık varlığının artmış olmasıdır (54). Alveolar AT2 hücrelerinde artmış ACE 2 ekspresyonunun hücrelerdeki SARS-CoV2'nin hücresel bağlanmayı artırdığı düşünülmektedir. ACE1 inhibitörü, ARB ve tiyazolidindionlar gibi diyabette sıklıkla kullanılan ACE2 modülatörü ilaçlar ACE2 ekspresyonunu artırıyor olabilir. DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) koronavirüsler için bir yüzey reseptörü görevi yapmaktadır, diyabetik ve obez kişilerde arttığı bilinmektedir (55).

2.2.5 Laboratuvar Bulguları

COVID-19 da bazı laboratuvar parametrelerinin mortalite veya kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastanede takip edilen COVID-19 hastalarında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz düzeyleri, yüksek laktat

dehidrojenaz düzeyleri ve yüksek inflamatuvar belirteçler (örn. Ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) saptanmıştır. Kötü prognoz ile en ilişkili olanı düşük lenfosit sayısıdır (56).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) hastalığın seyrini değerlendirmekte önemli bir parametre olarak kabul edilebilir. Akciğerlere yüksek oranda olan nötrofilin göçü, dolaşan nötrofil sayısının yüksekelmesi ve lenfopeninin varlığı sonucu NLO artmış bulunabilir (57). Birçok çalışmada artmış NLO kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

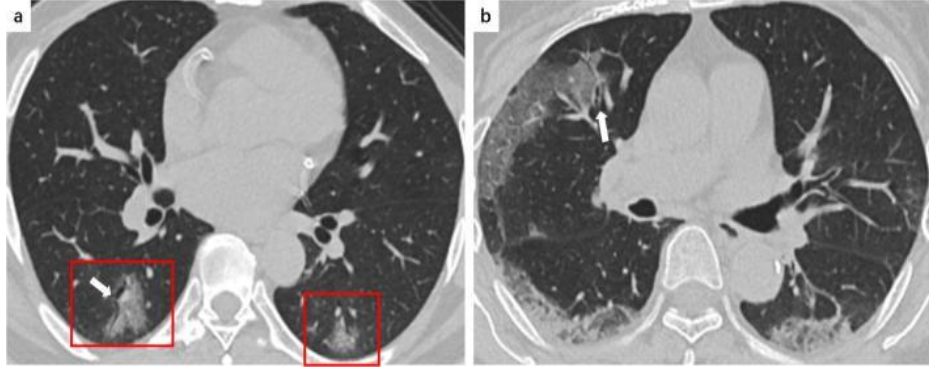
İnflamatuvar belirteçlerden CRP ve prokalsitonin yüksek değerlerinin şiddetli hastalık ile ilişkili olduğu ve kötü prognozu gösterdikleri saptanmıştır (58).

2.2.6 Radyolojik Bulgular

Akciğer grafisi ve toraks BT COVID-19 için görüntülemelerde en sık kullanılan radyolojik yöntemlerdir. Bazı merkezlerde tanı ve takip için toraks ultrasonografisi de kullanılmıştır.

Hastalık tutulumunun gösterilmesinde akciğer grafisinin duyarlılığı %30-60 arasında değişmektedir. Çocuk ve genç yaş grubundaki hastalarda akciğer grafisi BT'den önce tercih edilebilir. Akciğer grafisinde bilateral, özellikle orta ve alt zon yerleşimli, periferik ağırlıklı, düzensiz sınırlı dansite artışı ve konsolidasyon gözlenebilir. Normal akciğer grafisinin bu hastalığı ekarte ettirmedeği unutulmamalıdır. Kliniği uyumlu olguların BT ile değerlendirilmesi önerilmektedir (59).

Bilgisayarlı tomografi kontrastsız, yüksek çözünürlüklü ince kesit çekilmelidir. COVID-19 hastalığının BT bulguları bilateral, özellikle bazallerde ve periferde yerleşimli buzlu cam dansiteleri ve konsolidasyonlardır. Kaldırım taşı, hava bronkogramı, hava yolu değişiklikleri, hava kisti, retiküler görünüm, nodüller (halo ve ters halo işareti ile birlikte) de tipik bulgulardandır. Atipik bulgular ise; plevral sıvı, lenfadenopati, perikardiyal sıvı, kavitasyondur (60).



Şekil 2.2: Buzlu cam opasiteleri (Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorialreview. Zheng y et al.European Radiology 2020.)

2.2.7 Tanı

COVID-19 için altın standart tanı yöntemi RT-PCR yöntemi ile viral RNA'nın saptanmasıdır (61).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 kılavuzuna göre, tanı için örnekleme alt veya üst solunum yollarından yapılmaktadır. Alt solunum yollarından bronkoskopi veya trakeal aspirat ile örnekleme yapılamadığı durumlarda üst solunum yollarından nazofaringeal yıkama ile veya nazal ve orofaringeal sürüntü ile örnek gönderilmelidir (62). RT-PCR altın standart tanı yöntemi olsa da tekniğinin sensitivitesi %50-62 arasında değişmektedir (63). Bu testin negatif sonuçlanması hastalığı ekarte ettirmeyeceği birçok çalışma ile gösterilmiştir (60).

2.2.8 Tedavi

COVID-19'un patogenezinde iki ana süreç öne çıkmaktadır. Erken dönemde virüsün hücre içine girişi ve viral genom kopyalanması, ilerleyen dönemde de doku hasarına yol açan virüse karşı aşırı bağışıklık tepkisi oluşmasıdır. Hastalığın erken döneminde hücre içi girişte veya viral RNA transkripsiyonunun inhibisyonunda rol oynayan antiviral tedavilerin kullanılmasının öneminden bahsedilirken, ileri aşamalarda immünomodülatör/anti-inflamtuvar tedavilerin daha faydalı olacağı görüşü hakimdir (64).

2.2.8.1 Klorokin/Hidroksiklorokin

Gözlemsel sonuçlar ve randomize kontrollü çalışmalar sonucu klinik seyir ve ölüm oranlarında anlamlı farklar yaratmadığı saptanmış ve karaciğer enzim yükseliği ve QTc uzaması gibi yan etkiler fazla görülmüştür (65). Benzer çalışmalarda da aynı sonuçlara ulaşılmış ve ülkemiz dahil bir çok ülkede COVID-19 tedavisinde kullanımı durdurulmuştur.

2.2.8.2 Favipiravir

RNA polimeraz inhibitörü, geniş spektrumlu antiviral bir ilaçtır. Favipiravir tedavisi verilen ve lopinavir/ritonavir tedavisi verilen iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada favipiravir alanlarda erken viral klirens ve göğüs tomografisinde daha erken düzelme belirtileri ve daha az yan etki saptanmıştır (66). Favipiravir ile ilgili klinik araştırmalar devam etmekle birlikte COVID-19 tedavisinde etkili olduğu görüşüyle Türkiye'nin de aralarında bulunduğu bazı ülkelerde ilk basamak tedavide kullanılmaktadır.

2.2.8.3 Remdesivir

Bir adenoazin nükleotid analogu olan remdesivir hücre içinde aktif metabolitine dönüşerek RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek viral RNA sentezini durdurur. Esas olarak Ebola tedavisi için geliştirilmiş olmasına rağmen SARS-CoV ve MERS-CoV üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir (67).

2.2.8.4 Kortikosteroidler

Tedavide steroid kullanımı ile ilgili yapılan RECOVERY çalışmasına dayanılarak, oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen hastalarda günde 6 mg deksametazon veya eş değeri kortikosteroid (30-40 mg metilprednizolon, prednizolon veya prednizon) tedavisi başlanması ve en fazla 10 gün kadar uygulanması önerilir. Hastalığın ilk 5-7 gün (viral faz) içerisinde kortikosteroid uygulanmasının yararlı olmadığı düşünülmektedir. RECOVERY çalışmasında oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda steroid tedavisinin zararlı olabileceği yönünde bulgu mevcuttur (68).

2.2.8.5 Diğer Tedaviler

İmmün Plazma: İmmün plazma yöntemi; bir enfeksiyon etkeni ile enfekte olup iyileşen hastaların enfeksiyon etkenine geliştirdiği antikorların aferez ile alınarak enfekte hastaya verilmesidir (69). Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 ile viral yükü azalttığı ve klinik iyileştirmeyi arttırdığı ortaya çıkmıştır. Günümüzde bu yöntemle ilgili araştırmalar devam etmektedir (70).

Interferonlar ve Ribavirin: Ribavirin, nükleozid analogu bir antiviraldir. Hepatit C virüsü (HCV), respiratuvar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonu, Kırım-Kongo kanamalı ateşi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Çin COVID-19 tedavi kılavuzunda ribavirin + inhale IFN tedavi kombinasyonu tedavide önerilmektedir (71).

IL-6 Reseptör antagonistleri: SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda, sitokin fırtınası olarak adlandırılan hiperinflamatuar bir durum görülebilmektedir. IL-6 reseptör antagonistlerinin kullanımı kılavuzlara girmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 tedavi protokolünde, tosilizumab kullanımı, kritik hastalarda veya makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişenlerde önerilmektedir (68).

IL-1 Reseptör antagonistleri: IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra, tocilizumaba göre daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir. İtalya'da yapılan kontrollü çalışmada bir gruba anakinra standart olarak verilmiş ve anakinra uygulanan hasta grubunda sağ kalım ve mekanik ventilatörden ayrı geçen gün sayısı daha fazla bulunmuştur (72).

Anti-koagülan tedavi: SARS-CoV-2 hem mikroanjiyopati hem de lokal trombüs oluşumunu tetikleyebilir ve majör tromboembolik komplikasyonlara yol açan sistemik bir pıhtılaşma kusuruna neden olabilmektedir (73). Birçok çalışmada ciddi seyirli hastalık tablosunda prokoagülan etki olduğu ve d-dimer oranlarındaki artış ile mortalite oranında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Anti-koagülan tedavi alanlarda mortalitede azalma olduğu gösterilmiştir. (74,75). Hiperkoagülabilité komplikasyonlarının önlenmesi için Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH)'nin kılavuzları profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımını önermektedir (76).

2.2.8.6 Covid-19 ve Aşılama

İnsanların COVID-19'dan ciddi şekilde hastalanmasını veya ölmesini engelleyen birkaç güvenli ve etkili aşı vardır. 15 Kasım 2021 itibariyle DSÖ, COVID-19'a karşı aşağıdaki aşılarda güvenlik ve etkinlik için gerekli kriterleri karşıladığını değerlendirmiştir: (77)

- AstraZeneca/Oxford aşısı
- Johnson ve Johnson
- modern
- Pfizer/BionTech
- Sinopharm
- Sinovac
- COVAXIN

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Aile Hekimliği ve Diyabet Obezite polikliniklerinde takip edilmekte olan ve Diyabetes Mellitus tanısı almış 200 hasta dahil edildi. Hastaların Türkiye'de Covid 19 vakalarının görüldüğü ilk ay olan Mart 2020 öncesi ve sonrası başvurusundaki tetkik sonuçları değerlendirildi. Ek olarak tetkik yapılmadı.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri: 18 yaş üzeri, Diyabetes Mellitus tanısı olan ve Aile Hekimliği ve Diyabet Obezite polikliniklerinde pandemi öncesi ve pandemi sırasında muayene edilmiş hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmamızın dışlama kriterleri: 18 yaş altı hastalar, gebelik ve emzirme döneminde olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların bilgileri, retrospektif olarak hastanemizin kullandığı bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından alınmıştır. Hastanemizdeki kayıtlı dosyalardan taranıp, içlerinden Diyabetes Mellitus tanısı almış kişilerin hastane elektronik ortamında kayıtlı laboratuvar bilgileri incelendi. Kişilerin boy-vücut ağırlığı-BMI gibi antropometrik ölçüm değerleri ile glukoz, insülin, HbA1c, TSH, sT4, anti-TPO, anti-Tg, lipid düzeyleri, hemogram parametreleri, CRP, sedimentasyon değerleri incelendi.

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows v26 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımını değerlendirmek amacıyla yapılan Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler (frekans, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) hesaplandı; değişkenler arası ilişkilerde, ki- kare analizi ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlandı ve İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2021/0374 karar numarası ile 30.06.2021 tarihinde onaylanmıştır.



BULGULAR

Çalışmaya alınan 200 hastanın 45'i erkek (%22,5), 155(%77,5)'i kadındır. Hastaların yaş ortalaması 55.20 ± 10 yıldır. Hastaların hastaneye başvuru zamanları ortalama 6 ay idi, minimum 3 ay maksimum 18 ay. Hastaların boy ortalamaları 161.1 ± 8.3 , kilo ortalamaları 91.4 ± 16.0 , vücut kitle indeksi ortalamaları ise 35.3 ± 6.2 olarak bulundu.

Tablo 4.1: Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

Yaş, yıl	
Ortalama $\pm$ standart deviasyon	55 $\pm$ 10
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	155 (77.5)
Erkek	45 (22.5)
Boy, cm	
Ortalama $\pm$ standart deviasyon	161.1 $\pm$ 8.3
Kilo, kg	
Ortalama $\pm$ standart deviasyon	91.4 $\pm$ 16.0
Vücut kitle indeksi, n (%)	
Ortalama $\pm$ standart deviasyon	35.3 $\pm$ 6.2
Vücut kitle indeksi grup, n (%)	
20-24.9	8 (4.0)
25-29.9	35 (17.5)
30-34.9	54 (27.0)
35-44.9	87 (43.5)
45-49.9	12 (6.0)
50 ve üstü	4 (2.0)
Diabetes mellitus, n (%)	200 (100)
Hipertansiyon, n (%)	78 (39)
Hiperlipidemi, n (%)	57 (28.5)
Hipotiroidi, n (%)	25 (12.5)
Koroner arter hastalığı, n (%)	4 (2.0)

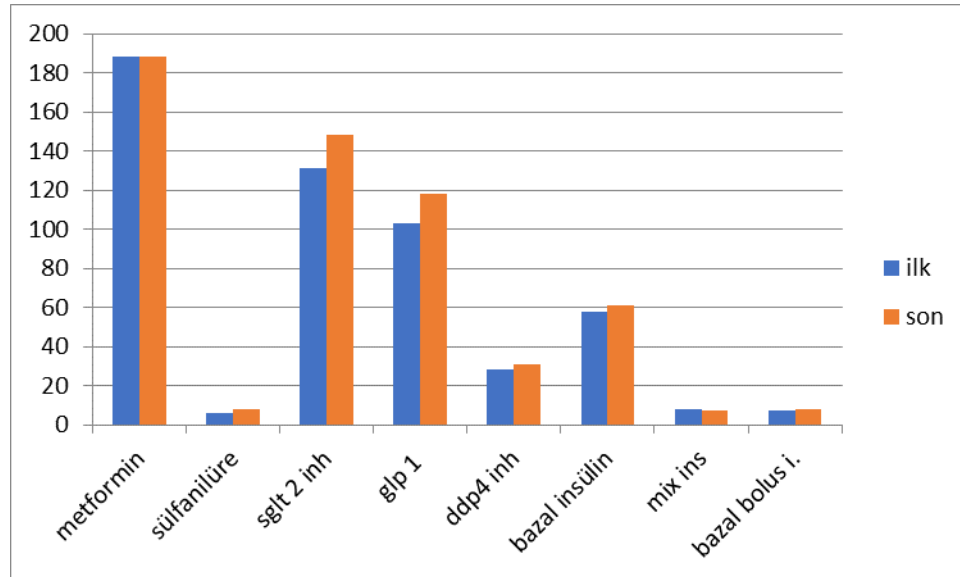
Çalışmaya alınan 200 diyabet hastasının 78'inde (%39) ek olarak Hipertansiyon, 57'sinde(%28.5) Hiperlipidemi, 25'inde(%12.5) Hipotiroidi, 4'ünde (%2) Koroner Arter Hastalığı öyküsü mevcuttu. Hastaların ilk başvurudaki vücut kitle indeksleri 20-24.9 kg/ m^2 olan 8 (%4) hasta, 25-29.9 kg/ m^2 olan 35 (%17.5) hasta, 30-34.9 kg/ m^2 olan 54 (%27) hasta, 35-44.9 olan 87 (%43.5) hasta, 45-49.9 kg/ m^2 olan 12 (%6) hasta, 50 kg/ m^2 ve üstü olan 4 (%2) hasta mevcuttu.

Tablo 4.2: Hastaların laboratuvar ve antropometrik değerlerindeki değişiklikler

	Bazal Ortalama ± standart deviasyon	Takip Ortalama ± standart deviasyon	P Değeri
Açlık kan şekeri	136.3±43.1	148.0±53.6	0.001
HbA1c	7.2±1.3	7.9±1.7	<0.001
İnsulin	16.1±18.6	12.5±10.2	0.004
Üre	30.6±10.8	32.4±11.8	0.005
Kreatin	0.8±0.2	0.75±0.23	<0.001
eGFR	88.9±18.4	92.0±19.4	<0.001
ALT	24±18	23±18	0.111
AST	20±10	20±10	0.961
Total kolesterol	198±46	188±43	<0.001
Trigliserid	176±153	190±133	0.196
LDL	114±37	101±35	<0.001
HDL	50±13	50±13	0.889
CRP	1.5±2.9	4.6±5.0	<0.001
Sedimentasyon	25±22	37.3±25.1	<0.001
TSH	1.96±2.08	2.38±2.22	0.045
T4	1.01±0.18	1.19±0.22	<0.001
Anti-TG	17.5±59.3	48.3±287.7	0.090
Anti-TPO	45.0±130.3	41.9±109.1	0.430
Wbc	8.07±2.05	8.05±1.91	0.824
Hemogloblin	13.3±1.5	13.4±1.6	0.432
Trombosit	289±72	289±74	0.952
Antropometrik değişiklikler			
	Bazal	Takip	P değeri
Kilo, kg			
Ortalama ± standart deviasyon	91.4±16.0	93.1±16.3	<0.001
Vücut kitle indeksi, n (%)			
Ortalama ± standart deviasyon	35.3±6.2	38.5±6.3	<0.001
Vücut kitle indeksi grup, n (%)			
20-24.9	8 (4.0)	5 (2.5)	
25-29.9	35 (17.5)	28 (14.0)	
30-34.9	54 (27.0)	49 (24.5)	
35-44.9	87 (43.5)	99 (49.5)	
45-49.9	12 (6.0)	15 (7.5)	
50 ve üstü	4 (2.0)	4 (2.0)	

Hastaların labaratuvar değerleri incelendiğinde ortalama açlık glukoz değerlerinin 136 ± 43.1 mg/dl'den 148.0 ± 53.6 mg/dl'ye yükseldiği görülmüştür, p değeri $p=0.001$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Hastaların HbA1c değerlerinde ise pandemi öncesinde 7.2 ± 1.3 saptanan değer pandemideki kontrollerde 7.9 ± 1.7 ye yükseldiği saptanmıştır. P değeri <0.001 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Diğer labaratuvar parametreleri incelendiğinde hastaların dislipidemi açısından ortalama 114 ± 37 mg/dl olan LDL kolesterol düzeyinin 101 ± 35 mg/dl düzeyine gerilediği görülmüştür. $p<0.001$ saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. TG ortalama düzeylerinde 176 ± 153 mg/dl'den 190 ± 133 mg/dl'ye yükselme saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hastaların antropometrik değişiklikleri incelendiğinde ise ortalama kilo 91.4 ± 16.0 kg'dan 93.1 ± 16.3 kg'a yükseldiği görülmüştür. Kilo artışının P değeri <0.001 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Vücut kitle indeksi değerlerine bakıldığında yine 35.3 ± 6.2 'den, 38.5 ± 6.3 'e yükseldiği görülmüş olup p değeri <0.001 bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



Şekil 4.1: Hastaların kullandığı ilaçların dağılımı

Hastaların ilaç kullanım oranları karşılaştırıldığında pandemi öncesi ve sonrasında metformin tedavisi alan hasta sayısı 188(%94) olup değişmemiştir.

Sglt-2 inhibitörü kullanan hasta sayısı pandemi öncesi 131(%65,5) iken pandemi sırasında bu sayı 148(%74)'e yükselmiştir. Glp1 analogu kullanan hasta sayısı 103(%51.5)'den 118(%59)'e yükselmiştir. DPP4 inhibitörü kullanan hasta sayısının 28(%14)'den 31(%15.5)'e ve sülfonilüre kullanan hasta sayısının 6(%3)'dan 8(%4)'e yükseldiği görülmüştür. Hastaların pandemi öncesi 58(%29)'i bazal insülin, 8(%4)'i mix insülin ve 7(%3.5)'si bazal bolus insülin tedavisi kullanmakta iken, pandemi sırasında 61(%30,5)'inin bazal insülin, 7(%3.5)'sinin mix insülin ve 8(%3.5)'inin bazal bolus insülin tedavisi kullanmakta olduğu saptanmıştır.

BÖLÜM 5

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

COVID-19 pandemisinde uygulanan uzun süreli karantina ve kısıtlamalar toplumların yaşam tarzını özellikle diyet ve fiziksel aktivite açısından etkilemektedir. Sosyal kısıtlamalar, karantina politikaları ve hastaların endişeleri birçok kronik hastalığın seyrinde bozulmalara neden olmuştur (78-81). Biz de çalışmamızda COVID-19 pandemisinde uygulanan karantina ve kısıtlamaların, diyabetik hastaların HbA1c, APG üzerine etkilerini inceledik. Ortalama HbA1c ve APG değerlerinin anlamlı şekilde yükseldiğini bulduk. İtalya ve Fas'ta yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bulunmuştur (82,83). Hindistanda yapılan bir çalışmada, karantina süresinin glisemik kontrol ve diyabete bağlı komplikasyonlar üzerindeki etkisini simülasyon modeli kullanarak değerlendirmişler ve glisemik kontrolün kötüleşebileceği ve bunun diyabete bağlı komplikasyonları artırabileceği tahmin edilmiştir (84). Glisemik kontrolün bozulması ve diyabete bağlı artan komplikasyonlar aşırı yüklenmiş sağlık sistemine ek yük getirebilir ve bu tür kontrolsüz glisemili hastalarda COVID-19 enfeksiyonlarını da artırabilir (85). Guo T. ve ark.'nın yaptığı çalışmada başvuru sırasında HgbA1c ortalama düzeyi, yoğun bakıma yatan DM hastalarında, yoğun bakıma yatmayan DM hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır ve kan şekeri yüksek seyreden bireylerin COVID-19 hastalığını daha ağır geçirdiği, yoğun bakıma yatış riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (86). Karataş S. ve ark.'nın yaptığı COVID-19'un tip 2 diabetes mellitus ve sağlıklı insanlarda metabolik kontrol üzerindeki etkisini değerlendirilen çalışmada her iki grupta da kilo artışı saptanmış olup, diyabetik hastalarda kilo alımından bağımsız olarak glukoz

metabolizması bozulmuş ve TG düzeyi artmıştır. (87) Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup TG artışı saptanmasına rağmen anlamlı bulunmamıştır.

Karantina döneminde ortalama HbA1c düzeylerinde yükselme saptanmayan çalışmalar da mevcuttur. Fernandez E. ve ark.'nın yaptığı Tip 1 diyabetli hastalarda COVID-19 karantinasının glisemik kontrol üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmada karantina sınırlamalarına rağmen, T1DM'li hastalarda glisemik kontrol düzelmiştir. Bu sonuç kendi kendine yönetim için daha fazla zamana sahip olmanın kısa vadede glisemik kontrolü iyileştirmeye yardımcı olabileceğini düşündürmüştür (88).

Türkiyede Selek A. ve ark. tarafından yapılan diabetes mellituslu hastalarda COVID-19 pandemisinin glisemik kontrole etkisini inceleyen ve Kocaeli'de yapılan çok merkezli çalışmada kilo, APG ve HbA1c düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını saptamışlardır. Bununla birlikte pandemi döneminde nöropatik şikayetleri olanların sayısı ve dislipidemi şiddetinin önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir (89). Bizim yaptığımız çalışmada ise ortalama LDL değerlerinde düzelme olduğu görüldü. Hastaların LDL kolesterol ortalamalarının pandemi öncesine göre gerilediğini saptadık.

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda COVID-19 karantinasının glisemik kontrol üzerindeki etkisini inceleyen Elberle C. ve ark.'nın yaptığı derlemede T1DM'li kişilerde glisemik değerlerin, COVID-19 karantinası sırasında önemli ölçüde iyileştiği görülmüş, buna karşılık, karantinanın Tip 2 DM hastalarında glisemik parametrelerde kısa süreli bir kötüleşmeye sebep olduğu belirlenmiştir. Tip 1 DM'deki bu düzelme öz bakım ve dijital diyabet yönetimindeki olumlu değişikliklerle ilişkilendirilebilir (90). Bizim çalışmamıza benzer şekilde bulunan Tip 2 DM'deki kötüleşmenin ise bu hastaların pandemi döneminde daha yakın takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. COVID-19 ve diabetes mellitus arasındaki iki yönlü etkileşimi değerlendiren bir çalışmada, COVID-19'un disgliseminin kötüleşmesine yol açtığı ve diabetes mellitusun COVID-19'un şiddetini artırdığı bir kısır döngü oluşturduğu gözlenmiştir (91). Bu nedenle, diabetes mellituslu kişilerin devam eden pandemi sırasında gerekli tüm önlemleri almaları ve iyi glisemik kontrol sağlamaları zorunludur.

Çalışmamızda hastaların pandemi öncesine göre vücut ağırlığında anlamlı artış saptadık. Kilo artışına paralel hastaların BMI değerlerinde de yükselme görüldü. Bunun sebebi pandemi döneminde uygulanan yasakların hastalarda hareket azalmasına sebep olması, COVID-19 hastalığının bireylerde yarattığı strese bağlı yeme alışkanlıklarında oluşan değişme ve hastaların kendilerine sosyal olarak izole etmelerine bağlı evde yeme alışkanlıklarının değişmesi olabilir. İspanya'dan pandemik beslenme ve egzersiz anketi çalışması, tip 2 diyabet hastalarında ev hapsi ile atıştırma ve şekerli gıda tüketiminin ve fiziksel hareketsizliğin arttığını göstermiştir (92). Sınırlı sosyal etkileşimler ve azalan sosyal yeme yerini duygusal yemeye bırakmıştır (93). Artan sosyoekonomik zorluklar da sağlıklı beslenmeyi değiştirir ve daha az sağlıklı bileşenlere sahip ucuz, kolay hazırlanmış veya erişilebilir yüksek enerjili gıdaların tüketimine yol açarak obeziteye uygun bir ortam yaratır. Evde kalma süresi arttıkça kalori harcanması da azalmaktadır (94). Pandemi döneminde yapılan ev hapsi ile ilgili çok uluslu bir elektronik anket çalışmasına göre; günlük oturma süresi günde 5 saatten 8 saate çıktı ve yeme kalitesi kötüleşti (95). Bizim çalışmamızda hastaların çoğunu obezite polikliniğinden takipli hastalar oluşturmaktaydı. Bu faktörler göz önüne alındığında pandeminin olumsuz etkilerinden bizim çalışmaya aldığımız grup daha çok etkilenmiş olabilir. Ghosal S. ve ark.'nın COVID19 pandemisi nedeniyle karantina sırasında tip 2 diyabet riskinde artışı inceleyen kohort analizinde bireylerin %40'ında kilo alımına yönelik bir eğilim tespit edilmiş ve popülasyonun %16'sı 2,1-5 kg ağırlık artışı öngörülmüştür. Sonuç olarak artan obeziteye bağlı Tip 2 DM riskinin arttığını tespit etmişlerdir (96). Yapılan başka bir çalışma sonucunda 45 günlük karantina süresince, tip 2 diyabetli hastalarda karbonhidrat alımında artış, egzersizde azalma, kendi kendine kan şekeri ölçmede azalma ve yaygın mental stres, hiperglisemi ve hipertansiyonu şiddetlendirebilecek faktörler kaydedilmiştir (97). Bu faktörler düşünüldüğünde pandemi süresince uygulanan kısıtlamalarda hastaların kilo almaya yatkın olduklarını düşünebiliriz.

Robinson E. ve ark.'nın yaptığı COVID-19 karantinası sırasında obezite, yeme davranışı ve fiziksel aktiviteyi değerlendiren çalışmada BMI'si daha yüksek olan bireylerin, daha düşük BMI'ye sahip bireylere kıyasla daha

düşük diyet kalitesi, daha düşük fiziksel aktivite seviyeleri ve daha fazla aşırı yemek yeme bildirmişlerdir (98). Bu da bizim çalışmamızdaki hastaların kilo alma sebeplerinin yeme alışkanlıklarındaki değişiklik ve azalmış fiziksel aktiviteye bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Çin’de yapılan başka bir çalışmada COVID-19 karantinasından sonra gençlerin kilo aldıkları, fiziksel aktivitelerinin sıklıkları azaldığı ve hareketsiz, uyku ve ekran başında geçirdikleri zamanın arttığı saptanmıştır (99).

Smati, S. ve ark.’nın yaptığı Tip 2 diyabetli hastalarda obezite ve şiddetli COVID-19 sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyen CORONADO çalışmasında obezitenin COVID-19’un ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğu görülmüştür (100). Bu nedenle pandemi döneminde obezite ve DM hastalarının kilo kontrollerine dikkat etmeleri gerekmektedir.

COVID-19 salgını sırasında karantinanın beslenme alışkanlıkları üzerine olan etkisini inceleyen derlemede Avrupa genelinde ve küresel olarak beslenme alışkanlıklarının hem olumsuz hem de olumlu etkilendiği belirtilmiştir. Olumsuz beslenme alışkanlıkları, kilo alımı, zihinsel sağlık sorunları ve sınırlı fiziksel aktivite dahil olmak üzere diğer kötü yaşam tarzı sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (101).

Yaşamı olumsuz etkileyen bu gibi kısıtlamaların karantinaların uygulandığı dönemlerde kronik hastalık varlığı yaşam kalitesini kötüleştirebilmektedir. Bu yüzden kronik hastalığı olanların bu dönemlerde daha yakından izlenmesi gereklidir.

5.2 SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Tip 2 DM hastalarında COVID-19 pandemisinde uygulanan karantina süreçleri sonucunda, kilo artışına ek olarak glisemik parametrelerde de anlamlı değişiklikler gözlemlendi. Diyabetik hastalar ve komorbid hastalığı olan kişiler izolasyon önlemlerine ve diğer sosyal önlemlere uymalıdır, hastalar hiperglisemi konusunda uyarılmalıdır. Karantina döneminde olsun olmasın hastaların uzaktan takip edilebileceği sistemler düzenlenmelidir. Bu sayede hastaların diyabetle ilgilenen doktorlara, hemşirelere, beslenme uzmanlarına ulaşımı kolaylaştırılmalı disiplinler arası danışmanlık hizmetleri de verilebilmelidir.

Hastaların karantina dönemlerinde beslenmelerine de dikkat etmeleri gerekmektedir. Vitamin ve mineral desteği almaları önerilebilir. Hastalara evde veya açık havada egzersiz programları hazırlanması kilo alımını önlemede gereklidir. Diyabetik hastalar daha fazla risk altında olduğu için kapalı ve kalabalık ortamlardan kaçınılması önerilmeli ve hastaların Covid-19 için aşı yaptırmaları gerektiği anlatılmalıdır.

Covid-19'un metabolik kontrol üzerindeki uzun vadeli etkilerini belirlemek için sosyal ve ekonomik koşullar, fiziksel aktivite, diyet kalitesi, bilişsel durum, psikolojik sorunlar ve tedaviye uyum gibi faktörler de dahil olmak üzere daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.3 SINIRLAMALAR

Bu çalışmada araştırma iki farklı zaman noktasını karşılaştırmaktadır ve veriler ile karantina arasında kesin bir nedensel ilişki kurulamayabilir. Ayrıca çalışmamız karantina sırasındaki yaşam tarzı değişiklikleri (diyet kalitesindeki değişiklik, diyetle uyum, yemek zamanlamaları, atıştırma sıklığı, hazır yemek kullanımı, dışarıdan yemek sipariş etme sıklığı, meyve tüketimi, alkol tüketimi, egzersiz süresi ve sıklığı, evde kalma süresi gibi), stres faktörü ve ilaçlara erişim gibi hastaların glisemik değerlerini etkileyebilecek faktörlerin ayrıntılı bir değerlendirmesini içermemektedir. Çalışmamızda hasta sayısı hedeflediğimizden daha düşük olup, kadın hasta sayımız erkek hasta sayısından fazla idi. Bununla birlikte çalışmamız homojen bir popülasyona sahip tek bir diyabet merkezinde yapıldığından, sonuçlar diğer popülasyonları temsil etmeyebilir.

Kaynaklar

1. World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Situtiation Report: 114. 13 May 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332089>.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th edition, 2019.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-180.
4. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: Unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;e33213321.
5. T. Guo, Q. Shen, X. Ouyang, W. Guo, J. Li, W. He, et al. (2021). "Clinical Findings in Diabetes Mellitus Patients with COVID-19." *J Diabetes Res* 2021: 7830136.
6. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: An appraisal of the literature. *Diabetologia.* 2020;1-13.
7. COVID-19 Pandemi diyabet izlem ve tedavi kriterleri uzlaşısı raporu. Türk Diyabet Vakfı, Mayıs 2020
8. Mukhtar S, Mukhtar S. Mental health and psychological distress in people with diabetes during COVID-19. *Metabolism.* 2020;108:154248.
9. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-7, 69-81, 215-17, 237-43.
10. Koloğlu S. Diabetes Mellitus. Koloğlu S. (ed), Endokrinoloji Temel ve Klinik. Birinci Baskı. Ankara, Medical Network & Nobel 1996;368-85.
11. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.

12. WHO (World Health Organisation), Factsheets, Diabetes, (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>, accessed 2021).
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Diabetes, National Diabetes Statistics Report, 2017.
14. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015 Diabetes Care 2015;38(Suppl.1):S1-S94
16. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2020
17. Hanas R, John G. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. Diabetes Care. 2010;33(8):1903-4.
18. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL, Kilpatrick ES. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. Diabetes Care. 2010;33(11):2310-3.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S14-80
20. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. Current diabetes reviews. 2017;13(1):3-10.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK prospective diabetes study VIII. Study design, progress and performance. Diabetologia 1991; 34: 877-890
22. Arslan M, Ayvaz C, Gedik O, Başkal N, Sözen T Endokrinoloji, İlçin G, Biberoğlu K, Süleyman G, Ünal S, İç Hastalıkları 2. Baskı. Güneş Kitabevi Ankara, s. 2279-2232; 2003
23. Demirci Yıldırım T, Soyaltın UE, Develi A, Yıldırım M, Elyiğit F, Akar H. Diyabetik Ketoasidoza Yaklaşımımız

24. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises diabetes insipidus and hyperglycemic hyperosmolar state following accidental carbon monoxide poisoning. *Cureus* 2017;9:1305
25. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20(1):CD002967.
26. Cheloni R, Gandolfi SA, Signorelli C, Odone A. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy: Protocol for A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*. 2019; 9(3):e022188.
27. Ferrannini E, Mari A. β -Cell function in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2014;63(10):1217-27
28. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88
29. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine, 19e*: Mcgraw-hill; 2015.
30. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab* 2013; 17:20-33.
31. Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61:160- 73.
32. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S1-S2. doi: 10.2337/dc21-Sint. PMID: 33298409.
33. Melanie J. Davies, David A. D'Alessio, Judith Fradkin, Walter N. Kernan Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*

34. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Advances in virus research*. 2018;100:163-88.
35. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
36. Woo PC, Huang Y, Lau SK, Yuen KY. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses*. 2010;2(8):1804-20.
37. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):418-23.
38. Wevers BA, van der Hoek L. Recently discovered human coronaviruses. *Clinics in laboratory medicine*. 2009;29(4):715-24.
39. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nature medicine*. 2004;10(4):368-73.
40. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *Journal of virology*. 2005;79(2):884-95.
41. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)*. 1966;121(1):190-3.
42. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1967;57(4):933-40
43. World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Situtation Report: 114. 13 May 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332089>.

44. Pamuk S, Özkan A, Polat B. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management of COVID-19. *Turkish J Ear Nose Throat*. 30(Supp: 1):1-9.
45. World Health Organization <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accessed 15.11.2021)
46. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect*. 2020;22(2):69-71.
47. Lai X, Wang M, Qin C, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) Infection Among Health Care Workers and Implications for Prevention Measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e209666-e209666.
48. Mahase E. Coronavirus: covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *BMJ*. 2020;368:m641.
49. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. 2020.
50. Guo Z-D, Wang Z-Y, Zhang S-F, Li X, Li L, Li C, vd. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;
51. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):362-7.
52. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med*. 2020;14(2):126-35.
53. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important less ons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323 (13): 1239-1242

54. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 May 1;318(5):E736-E741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228322; PMCID: PMC7191633
55. Shekhar, S., Wurth, R., Kamilaris, C. D. C., Eisenhofer, G., Barrera, F. J., Hajdenberg, M., Tonleu, J., Hall, J. E., Schiffrin, E. L., Porter, F., Stratakis, C. A., & Hannah Shmouni, F. (2020). Endocrine Conditions and COVID 19. *Hormone and Metabolic Research*, 52(7). <https://doi.org/10.1055/a-1172-1352>
56. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395: 507–513, 2020.
57. Wang Y, Ju M, Chen C, Yang D, Hou D, Tang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyteratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study. *J Thorac Dis*. 2018 Jan;10(1):273-282.
58. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y. Et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104370
59. Kong W, Agarwal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2:e200028
60. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020 Feb 26;200642
61. Huang Y., Cheng W., Zhao N., Qu H., Tian J. CT screening for early diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect. Dis*. 2020 Mar 26;S1473-3099(20)30241-3.
62. T.C. Sağlık Bakanlığı, Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu Çalışması Ankara; 2020 [updated 7 Aralık 2020; cited 2021]. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf.

63. He J-L, Luo L, Luo Z-D, Lyu J-X, Ng M-Y, Shen X-P. et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, Respir Med. 2020 Jul;168:105980
64. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [17/10/2021].
65. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. The New England journal of medicine. 2020;382(25):2411-8.
66. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering (Beijing, China). 2020;6(10):1192-8.
67. Şimşek Yavuz S., Ünal S., “Antiviral treatment of COVID-19,” Turk J Med Sci. 2020 Apr 21;50(SI-1):611-619.
68. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html> [Erişim:25.10.2021]
69. Marano G., Vaglio S., Pupella S., Facco G., Catalano L., Liumbruno G.M. et al. Convalescent plasma: New evidence for an old therapeutic tool? Blood Transfus. 2016 Mar;14(2):152-7.
70. Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J. Treatment of 5 critically ill patients with Covid-19 with convalescent plasma. JAMA. 2020;323(16):1582–1589.
71. The State Council The People’s Republic of China. Treatment Plan Edition 5. Available at: www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202002/05/5474791/files/de44557832ad4be1929091dcbc_fca891.pdf.

72. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;
73. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Critical care medicine.* 2020;48(9):1358-64. 113.
74. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(5):1094-9.
75. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2020;18(7):1747-51.
76. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2020;18(5):1023-6
77. World Health Organization <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>
78. Manacorda T, Bandiera P, Terzuoli F, Ponzio M, Bricchetto G, Zaratini P, ve diğeri COVID-19 salgınının multipl sklerozlu kişiler üzerindeki etkisi: Bakımdaki aksaklıklar ve kendi kendine bildirilen sonuçlarla ilgili bir anketten elde edilen erken bulgular. *J Heal Serv Res İlkesi.* SAGE Yayınları Ltd; 2020;
79. 8. Kocatürk E, Salman A, Cherrez-Ojeda I, Criado PR, Peter J, Comert-Özer E, vd. COVID-19 salgınının kronik ürtikerin yönetimi ve seyri üzerindeki küresel etkisi. *Alerji Eur J Alerji Clin Immunol.* Blackwell Yayıncılık Ltd; 2021;76:816–30.

80. 9. Önmez A, Gamsızkan Z, Özdemir Ş, Kesikbaş E, Gökosmanoğlu F, Torun S, vd. Türkiye'de tip 2 diabetes mellituslu hastalarda COVID-19 kilitlenmenin glisemik kontrole etkisi. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* Elsevier Ltd; 2020;14:1963-6.
81. 10. Kayıkçıoğlu M, Kuman Tuncel O, Tokgozoğlu L. Covid-19 pandemisinin daha önce erken miyokard infarktüsü öyküsü olan hastalardaki etkisi. *Ben J Prev Cardiol.* Elsevier BV; 2020;4:100128.
82. H. Farhane, M. Motrane, F. E. Anaibar., et al. (2021). "COVID-19 pandemic: Effects of national lockdown on the state of health of patients with type 2 diabetes mellitus in a Moroccan population." *Prim Care Diabetes* 15(5): 772-777
83. E. Biancalana, F. Parolini, A. Mengozzi and A. Solini (2021). "Short-term impact of COVID-19 lockdown on metabolic control of patients with well-controlled type 2 diabetes: a single-centre observational study." *Acta Diabetol* 58(4): 431-436.
84. S. Ghosal, B. Sinha, M. Majumder and A. Misra (2020). "Estimation of effects of nationwide lockdown for containing coronavirus infection on worsening of glycosylated haemoglobin and increase in diabetes-related complications: A simulation model using multivariate regression analysis." *Diabetes Metab Syndr* 14(4): 319-323.
85. Verma, R. Rajput, S. Verma, V. K. B. Balania and B. Jangra (2020). "Impact of lockdown in COVID 19 on glycemic control in patients with type 1 Diabetes Mellitus." *Diabetes Metab Syndr* 14(5): 1213-1216.
86. T. Guo, Q. Shen, X. Ouyang, W. Guo, J. Li, W. He, et al. (2021). "Clinical Findings in Diabetes Mellitus Patients with COVID-19." *J Diabetes Res* 2021: 7830136.
87. S. Karatas, T. Yesim and S. Beyse. (2021). "Impact of lockdown COVID-19 on metabolic control in type 2 diabetes mellitus and healthy people." *Prim Care Diabetes* 15(3): 424-427.
88. E. Fernández, A. Cortazar and V. Bellido (2020). "Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes." *Diabetes research and clinical practice* 166: 108348-108348

89. Selek, E. Gezer, E. Altun, M. Sözen, Ö. Topaloğlu, D. Köksalan, et al. (2021). "The impact of COVID-19 pandemic on glycemic control in patients with diabetes mellitus in Turkey: a multi-center study from Kocaeli." *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*.
90. Eberle C. and S. Stichling (2021). "Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review." *Diabetol Metab Syndr* 13(1): 95.
91. Pal, R. and S. K. Bhadada (2020). "COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics." *Diabetes Metab Syndr* 14(4): 513-517.
92. Ruiz-Roso M.B., Knott-Torcal C., Matilla-Escalante D.C. et al. (2020) COVID-19 lockdown and changes of the dietary pattern and physical activity habits in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2020;4:2327.
93. Robinson E., Blissett J., Higgs S. (2013) Social influences on eating: implications for nutritional interventions. *Nutr. Res. Rev.* 2013;26:166–176.
94. Proper K.I., Cerin E., Brown W.J., Owen N. (2007) Sitting time and socio-economic differences in overweight and obesity. *Int. J. Obes.* (Lond) 2007;31:169–176.
95. Ammar A., Brach M., Trabelsi, et al. (2020) Effects of COVID-19 home confinement on eating behaviour and physical activity: results of the ECLB-COVID19 international online survey. *Nutrients*. 2020;12:6.
96. S. Ghosal, B. Arora, K. Dutta, A. Ghosh, B. Sinha and A. Misra (2020). "Increase in the risk of type 2 diabetes during lockdown for the COVID19 pandemic in India: A cohort analysis." *Diabetes Metab Syndr* 14(5): 949-952.
97. Ghosh, B. Arora, R. Gupta, S. Anoop and A. Misra (2020). "Effects of nationwide lockdown during COVID-19 epidemic on lifestyle and other medical issues of patients with type 2 diabetes in north India." *Diabetes Metab Syndr* 14(5): 917-920

98. E. Robinson, E. Boyland, A. Chisholm, J. Harrold, N. G. Maloney, L. Marty, et al. (2021). "Obesity, eating behavior and physical activity during COVID-19 lockdown: A study of UK adults." *Appetite* 156: 104853.
99. P. Jia, L. Zhang, W. Yu, B. Yu, M. Liu, D. Zhang, et al. (2021). "Impact of COVID-19 lockdown on activity patterns and weight status among youths in China: the COVID-19 Impact on Lifestyle Change Survey (COINLICS)." *International Journal of Obesity*
100. Smati, B. Tramunt, M. Wargny, C. Caussy, B. Gaborit, C. Vatie, et al (2021). "Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study." *Diabetes Obes Metab* 23(2): 391-403.
101. Bennett, G., E. Young, I. Butler and S. Coe (2021). "The Impact of Lockdown During the COVID-19 Outbreak on Dietary Habits in Various Population Groups: A Scoping Review." *Frontiers in Nutrition* 8(53).

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 30.06.2021		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Covid 19 Pandemisinin Diyabetik Hastalarda Glisemik Regülasyona Etkisi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr Mümtaz Takır- Dr Fatıma Bahçacı Doğan		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İÇ HASTALIKLARI		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gölemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma	☐			
Retrospektif	☒			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0374	Tarih: 30.06.2021		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU									
SAYI:					Tarih: 30.06.2021				
KONU: Etik Kurulu Kararı									
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI					Covid 19 Pandemisinin Diyabetik Hastalarda Glisemik Regülasyona Etkisi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI					İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
*Toplantıda Bulunma									
Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi									