

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



COVID-19 NEDENİYLE HASTANE YATIŞINDA
HİPERGLİSEMİ TESPİT EDİLEN HASTALARIN UZUN DÖNEM GLİSEMİK
TAKİP SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinem GEÇTİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Emre Sedar SAYGILI

Çanakkale 2022

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

COVID-19 NEDENİYLE HASTANE YATIŞINDA
HİPERGLİSEMİ TESPİT EDİLEN HASTALARIN UZUN DÖNEM GLİSEMİK
TAKİP SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinem GEÇTİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Emre Sedar SAYGILI

Çanakkale 2022

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca; mesleki tecrübelerinden ve bilgilerinden yararlandığım, tezimin yazımında özverili bir şekilde bana her konuda yardımcı olan, fikir veren, önerileriyle bana yol gösteren tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Emre Sedar SAYGILI' ya,

Bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan eğitim sürecimde çok büyük katkıları olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT' a, Prof. Dr. Yalçın ÇIRAK' a, Doç. Dr. Lokman KORAL' a, Doç. Dr. Serkan BAKIRDÖĞEN' e, Doç. Dr. Ersen KARAKILIÇ' a, Dr. Öğr. Üyesi Celal ACAR' a, Dr. Öğr. Üyesi Fatih KAMIŞ' a, Dr. Öğr. Üyesi Özge KURTKULAĞI' na,

Berber çalışma fırsatı bulduğum iç hastalıklarının tüm hemşire, sekreter ve sağlık personellerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, asistanlığı keyifli hale getiren gerek uzman olmuş gerekse asistanlığı devam eden asistan arkadaşlarıma,

Zorlu iç hastalıkları eğitimim süresince yanımda olan dostum Dr. Melis DAĞTEKİN' e,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, destekleriyle hep arkamda olan sevgili annem Dürdane ÖRKÜ, babam Dursun ÖRKÜ ve kardeşim Dt. Ceren ÖRKÜ 'ye

Tez sürecinde ve hayatımın her anında yanımda olan, sevgili eşim Altuğ GEÇTİ' ye

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sinem GEÇTİ

Çanakkale 2022

ÖZET

COVID-19 NEDENİYLE HASTANE YATIŞINDA HİPERGLİSEMİ TESPİT EDİLEN HASTALARIN UZUN DÖNEM GLİSEMİK TAKİP SONUÇLARI

Giriş ve Amaç: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19)'dan etkilenen hastalarda hiperglisemi prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. COVID-19 seyrinde izole yeni başlangıçlı diyabet mellitus (DM) vakaları da gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, daha önceden diyabet tanısı olan ve olmayan hastalarda kan şekeri regülasyonu ile COVID-19 ilişkisini araştırmak, COVID-19' dan iyileşen hastalarda hipergliseminin seyrini retrospektif olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversite Hastanesi'nde Mart 2020- Mart 2022 tarih aralığında, COVID-19 nedeniyle interne edilen, yatışında Hba1c değeri bakılmış olan bütün hastalar incelendi. Kronik böbrek hasarı, onkolojik tanısı olması ve gebelik dışlama kriteri olarak belirlendi. Mevcut şartları sağlayan 324 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yatışı sürecindeki ve taburculuk sonrası 1 yıllık poliklinik takipleri, ilaçları hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 151(%46.6)'i kadın olmak üzere yaş ortalaması 67.48 ± 12.36 olan 324 hasta dahil edildi. 324 vakanın 191(%59) tanesinin halen yaşadığı ve vefat eden sayısının da 133(%41) olduğu tespit edildi. Yeni tanı DM 55 (%17), bilinen DM 235(%72,5) ve diyabeti olmayan 34(%10,5) hasta bulunmaktaydı. Bilinen DM hastalarının yatış öncesi ve yatışı sırası glukoz, glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerinde anlamlı artış gözlenmiştir (glukoz 167 (IQR: 129-222)'a karşı 225 (IQR: 162-329) mg/dl, $p < 0.001$) (HbA1c 7.8 (IQR: 7.0-9.75)'a karşı 8.5 (IQR: 7.3-10.55), $p < 0.001$). Bilinen DM hastalarının yatış sırasında ve son poliklinik kontrollerinde bakılan glukoz, glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerinde anlamlı azalış gözlenmiştir (glukoz 225 (IQR: 162-329)'e karşı 164 (IQR: 126-232) mg/dl, $p < 0.001$) (HbA1c 8.5 (IQR: 7.3-10.55)'a karşı 7.9 (IQR: 6.7-9.03), $p < 0.001$). Yeni tanı DM hastalarının yatış sırasında ve son poliklinik kontrollerinde bakılan glukoz, glikolize hemoglobin (HbA1c)

değerlerinde anlamlı azalış gözlenmiştir (glukoz 186 (IQR: 142-276)'ya karşı 148 (IQR: 109-192) mg/dl, $p < 0.001$) (HbA1c 7.8 (IQR: 7.1-9.25)'e karşı 7.1 (IQR: 6.9-7.44), $p < 0.001$). Yaşayan bilinen DM tanılı hastaların yatışındaki tedavisi ve poliklinik takiplerindeki son tedavileri karşılaştırıldığında; oral anti-diyabetik (OAD) sayısında artış (1(IQR: 1-2)'e karşı 2(IQR: 1-3), $p < 0.001$), insulin kullanım oranında artış gözlemlendi (81(%34)'e karşı 71(%47), $p < 0.001$). Yeni DM tanılı hastaların taburculuk tedavisi ve poliklinik takiplerindeki son tedavileri karşılaştırıldığında; oral anti-diyabetik (OAD) sayısında artış (0(IQR: 0-1)'a karşı 0,5(IQR: 0-2), $p < 0.001$), insulin kullanım oranında azalma (25(%74)'e karşı 6(%18), $p = 0.002$) tespit edildi. Bilinen diyabetik hastalardan polikliniğe gelebilen 163 hasta değerlendirildiğinde; 83 (%50.9) ünde takiplerde tedavinin değişmediği, 67(%41.1)'sinde yoğunlaştırıldığı, 13(%8)'ünde tedavinin azaltıldığı gözlemlendi. Bilinen diyabetik hastalardan takiplerde tedavi değişimi yapılmayanlarda da başlangıç glukoz ve HbA1c seviyelerinde anlamlı gerileme gözlemlenmiştir (glukoz 204(IQR: 152-303)'ya karşı 165(IQR:117-227) mg/dl, $p = 0.001$) (HbA1c %8.35(IQR: 7.1-10.1)'e karşı %7.8 (IQR: 6.6-8.8), $p = 0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda, hastanede yatan diyabetik COVID-19 vakalarında sağ kalanlarda, yatıştaki hiperglisemi seviyesinin takiplerde gerilediği gözlenmiştir. Anti-diyabet tedavisi değişmeyen hastalarımızda da enfeksiyonun gerilemesine paralel şekilde uzun dönem sonucunda hiperglisemide de gerileme gözlenmiştir. Bulguların prospektif çalışmalarla değerlendirilmesi daha net kanıtlar sunabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, COVID-19, glukoz, Pandemiler

ABSTRACT

LONG-TERM GLYCEMIC FOLLOW-UP RESULTS OF HYPERGLYCEMIC HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS

Introduction and Aims: A higher prevalence of hyperglycaemia has been reported in patients affected by coronavirus disease 2019 (COVID-19). Isolated cases of new onset diabetes mellitus (DM) have also been shown during COVID-19. The aim of our study is to investigate the relationship between blood sugar regulation and COVID-19 in patients with and without a previous diagnosis of diabetes, and to retrospectively evaluate the course of hyperglycaemia in patients recovering from COVID-19.

Methods: All patients who were hospitalized in Çanakkale Onsekiz Mart University Hospital between March 2020 and March 2022 due to COVID-19 and whose HbA1c values were checked during hospitalization were examined. Chronic kidney damage, oncological diagnosis and pregnancy were determined as exclusion criteria. 324 patients who met the current conditions were included in the study. Outpatient follow-up of the patients during the hospitalization and after discharge, and their medications were evaluated retrospectively from the hospital information system.

Results: A total of 324 patients with a mean age of 67.48 ± 12.36 years, including 151 (46.6%) women, were included in the study. It was determined that 191 (59%) of 324 cases were still alive and the number of deceased was 133 (41%). There were 55 patients with newly diagnosed DM (17%), 235 patients with known DM (72.5%) and 34 (10.5%) non-diabetic patients. Patients with known DM had significantly increased glucose and glycated haemoglobin (HbA1c) values before and during hospitalisation (glucose 167 (IQR: 129-222) vs. 225 (IQR: 162-329) mg/dl, $p < 0.001$) (HbA1c 7.8 (IQR: 7.0-9.75) vs. 8.5 (IQR: 7.3-10.55), $p < 0.001$). A significant decrease was observed in glucose and HbA1c values measured during hospitalization and in the last outpatient clinic controls of known DM patients (glucose 225 (IQR: 162-329) vs. 164 (IQR: 126-232) mg/dl, $p < 0.001$)

(HbA1c 8.5 (IQR: 7.3-10.55) vs. 7.9 (IQR: 6.7-9.03), $p < 0.001$). Significant decreases were observed in glucose, HbA1c values of newly diagnosed DM patients during hospitalization and at the last outpatient clinic controls (glucose 186 (IQR: 142-276) vs. 148 (IQR: 109-192) mg/dl, $p < 0.001$) (HbA1c 7.8 (IQR: 7.1-9.25) vs. 7.1 (IQR: 6.9-7.44), $p < 0.001$). When the treatment of patients with known DM diagnosis who are alive and their last treatment in the outpatient clinic follow-up are compared; There was an increase in the number of oral anti-diabetic (OAD) (1(IQR: 1-2) vs. 2(IQR: 1-3), $p < 0.001$), an increase in insulin usage rate (81(34%) vs. 71(%) 47), $p < 0.001$). When the discharge treatment of newly diagnosed patients with DM and the last treatment in the outpatient clinic follow-up were compared; increase in the number of oral anti-diabetic (OAD) (0(IQR: 0-1) vs. 0.5(IQR: 0-2), $p < 0.001$), decrease in insulin usage rate (25(74%) vs. 6(18%, $p = 0.002$) were determined. When 163 patients from known diabetic patients who came to the outpatient clinic were evaluated; It was observed that the treatment did not change in 83 (50.9%) patients, it was intensified in 67 (41.1%) and the treatment was reduced in 13 (8%). A significant decrease in glucose and HbA1c levels was observed compared to baseline in known diabetic patients who did not change treatment during follow-up (glucose 204(IQR: 152-303) vs. 165(IQR:117-227) mg/dl, $p = 0.001$) (HbA1c 8.35% (IQR: 7.1-10.1) vs. 7.8% (IQR: 6.6-8.8), $p = 0.001$).

Conclusion: In our study, it was observed that in hospitalized diabetic COVID-19 cases, the level of hyperglycaemia at admission decreased during follow-up. In our patients whose anti-diabetes treatment did not change, regression was observed in hyperglycaemia with the regression of the infection. Prospective studies of the finding's evaluation will provide clearer evidence.

Keywords: Diabetes Mellitus, COVID-19, glucose, Pandemics

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xii
GÖRÜNTÜLER.....	xiii
TABLolar.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS.....	9
2.1.2. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS.....	10
2.1.3. DİYABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI.....	11
2.1.4. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ.....	17
2.2. KORONAVİRÜS.....	19
2.2.1. BULAŞ YOLLARI.....	19
2.2.2. KLİNİK BULGULAR.....	20
2.2.3. TEŞHİS.....	21
2.2.4. HASTANEDE YATAN COVID-19 HASTALARININ TEDAVİSİ.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28

4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	45
6. ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI.....	49
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
8. KAYNAKÇA.....	51



KISALTMALAR

DM: Diyabetes mellitus

T1DM: Tip 1 Diyabetes mellitus

T2DM: Tip 2 Diyabetes mellitus

HNF-1: Hepatosit nükleer faktör-1

MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11

(Maturity onset diyabetes of the young 1-11)

HNF-4: Hepatosit nükleer faktör-4

IPF-1: İnsülin promotör faktör-1

HNF-1: Hepatosit nükleer faktör-1

NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1,

BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz,

DNA: Deoksi- ribonükleik asit,

HIV: İnsan immün eksiklik virüsü,

DIDMOAD sendromu: Diyabetes insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu)

KLF11: Kruppel benzeri faktör 11

CEL: Karboksil ester lipaz

PAX4: Paired box4

ABCC8: ATP-binding cassette C8

KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11

INS: İnsülin

RT-PCR: Reverse- transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

DKA: Diyabetik ketoasidoz

KVH: Kardiyovasküler hastalık

KKH: Koroner kalp hastalığı

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019

A1C=HbA1C: Glikolize hemoglobin A1C

LDH: Laktat dehidrogenaz

TNF- alfa: Tümör nekroz faktörü -alfa

CRP:C-reaktif protein

IL-6: İnterlökin-6

HT: Hipertansiyon

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

HL: Hiperlipidemi

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

SVH: serebrovasküler hastalık

MERS: Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu)

NLO: Neutrophil/Lymphocyte oranı (Nötrofil/Lenfosit oranı)

OGTT: Oral glikoz tolerans testi

RT-PCR: Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu)

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

SGLT2-i: sodyum glukoz taşıyıcısı-2 inhibitörü

HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum

RT-PCR: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

NIV: Non-invaziv ventilasyon

VTE: Venöz tromboemboli

BAR: Barisitinib

DEX: Deksametazon

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

IV: İntravenöz

LMWH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin

NaCl: Sodyum klorür

PO: Oral

RDV: Remdesivir

SUBQ: Deri altı

UFH: Fraksiyonlanmamış heparin

VTE: Venöz tromboembolizm

IQR: inter quarter range (çeyrekler arası mesafe)

B: beta katsayısı

ss: Standart sapma

Sd: serbestlik derecesi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Tip 2 diyabetes mellitusun patofizyolojisi

Şekil 2.2. Diyabetes mellitus komplikasyonları

Şekil 4.1. Bilinen diyabetik hastaların başvuru glukozlarının ve 3.ay glukoz sonuçlarının karşılaştırması

Şekil 4.2. Bilinen diyabetik hastaların COVID-19 sonrası 3.-6.ay glukoz sonuçlarının karşılaştırması

Şekil 4.3. Bilinen diyabetik hastaların COVID-19 sonrası 6.-9.ay glukoz sonuçlarının karşılaştırması

Şekil 4.4. Bilinen diyabetik hastaların başvuru glukozları ve COVID-19 sonrası 12.ay glukoz sonuçlarının karşılaştırması

Şekil 4.5. Bilinen diyabet tanılı hastaların glukoz ortanca değerleri

Şekil 4.6. Bilinen diyabetik hastaların başvuru A1c'lerinin ve 3.ay A1c sonuçlarının karşılaştırması

Şekil 4.7. Bilinen diyabetik hastaların 3.ay A1c'lerinin ve 6.ay A1c sonuçlarının karşılaştırması

Şekil 4.8. Bilinen diyabetik hastaların 6.ay A1c'lerinin ve 9.ay A1c sonuçlarının karşılaştırması

Şekil 4.9. Bilinen diyabetik hastaların başvuru A1c ve COVID-19 sonrası 12.ay A1c sonuçlarının karşılaştırması

Şekil 4.10. Bilinen diyabetik hastaların başvuru A1c ve en son bakılan A1c sonuçlarının karşılaştırması

Şekil 4.11. Bilinen diyabet tanısı olan hastaların eski A1c, yatış A1c ve takip edilen aylardaki A1c ölçümleri

GÖRÜNTÜLER

Görüntü 2.1. COVID-19 BT görüntü örneği

TABLolar

Tablo 2.1. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

Tablo 2.2. Diyabetes mellitus etiyolojik sınıflaması

Tablo 2.3. Tip 1 diyabetin evreleri

Tablo 2.4. Sağlık bakanlığı yatış endikasyonu olan erişkin COVID-19 hasta tedavisi

Tablo 2.5. Covid tedavisinde önerilen ilaçlar için dozaj rejimleri

Tablo 2.6. COVID-19'da diyabetes mellitus tedavisinde önemli noktalar

Tablo 3.1. Çalışma diyagramı

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

Tablo 4.2. Diyabet tanı durumuna göre hastaların sınıflandırılması

Tablo 4.3. Mortalite durumuna göre hastaların sınıflandırılması

Tablo 4.4. Laboratuvar bulguları ve mortalite durumuna göre hastaların sınıflandırılması

Tablo 4.5. Hastaların yatış ve taburculuk sonrası glukoz değerleri

Tablo 4.6. Diyabetik hastaların ilaç kullanımı oranları

Tablo 4.7. Yeni tanı ve bilinen diyabet tanılı hastaların; yatış öncesi, taburculukta ve takipteki diyabet ilaçlarının değişimi

Tablo 4.8. Bilinen diyabet tanılı hastalarda mortaliteye etki eden faktörler

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, ölümcül solunum hastalığına neden olabilen şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2' nin (SARS-CoV-2) sık görülen komorbiditelerinden biridir (1). Diyabet hastalarının, diyabeti olmayan kişilere göre ciddi koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19)' a yakalanma ve mortalite oranları daha yüksektir (2–5). COVID-19'dan etkilenen hastalarda hiperglisemi prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6).

2002-2004 yılları arasında pandemi gözlenen SARS-CoV-1 pnömonilerinde kan şekerlerinin, diğer pnömonilere göre daha yüksek seyrettiği gözlemlenmiştir (7,8). SARS-CoV-1' den ölen hastaların pankreaslarında SARS-CoV-1 ile ilişkili antijeni de tanımlanmıştır (9). COVID-19' dan ölen hastaların pankreaslarında da SARS-CoV-2 antijeninin varlığı gözlemlenmiştir (10).

SARS-CoV-2'nin beta hücre fonksiyonu üzerindeki etkisinin doğrudan mı yoksa dolaylı mı olduğuna dair çok az kanıt bulunmaktadır (11,12). SARS-CoV-2 reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) mRNA seviyelerinin hem ekzokrin hem de endokrin pankreasta yüksek olduğu tespit edilmiştir (7,13,14). İnsan adacıklarını kullanan çalışmalar, pankreas beta hücrelerinin ACE2 reseptörüyle giriş yaparak SARS-CoV-2 enfeksiyonuna neden olduğunu göstermiştir (15).

Ayrıca SARS-CoV-2; geniş bir sitokin üretimi spektrumu ile abartılı bir bağışıklık yanıtına, insülin direncini ve beta hücre hiper stimülasyonunu kolaylaştıran sistemik proinflamatuvar bir yanıtta, beta hücre fonksiyon değişimine neden olur (15–18). COVID-19 tip 2 diyabetteki mevcut proinflamatuvar yanıtın ve komplikasyonların artışına da yol açar (19).COVID-19 seyrinde izole yeni başlangıçlı diyabet vakaları gösterilmiştir (20,21).

Zıt görüşler olsa da tüm çalışmalar, SARS-CoV-2'nin pankreasta enflamasyona neden olabileceği ve dolaylı olarak beta hücrelerini etkileyebileceği konusunda aynı görüşleri paylaşmaktadır. Şiddetli COVID-19 hastalarında pankreas büyümesi, anormal amilaz veya lipaz seviyeleri ve pankreatit tanımlanmıştır (22).

Çalışmamızın amacı, daha önceden diyabet tanısı olan ve olmayan hastalarda ('akut COVID-19') kan şekeri regülasyonunun COVID-19 ile ilişkili olup olmadığını araştırmak, COVID-19'dan iyileşen hastalarda ('COVID-19 sonrası') hipergliseminin seyrini retrospektif olarak değerlendirmektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus (DM) insülin eksikliği ve insülin tesirindeki bozukluklar sonucu metabolizmanın karbonhidrat, yağ ve protein kullanımında aksamaya yol açan, kronik bir hastalıktır. DM ortak özellikleri hiperglisemi olan bir grup metabolik bozukluğu içine alır. DM' de izlenen hipergliseminin nedeni etyolojik olarak değişmekle beraber; insülin sekresyonunda azalma, glukoz kullanımında azalma ve glukoneogenezde artmadır (23).

Dünyada ve ülkemizde DM prevalansı dramatik olarak artmaktadır. 1985 yılında tahminen 30 milyon DM hastası varken 2000 yılında diyabetli sayısı 177 milyona ulaşmıştır. 2030 yılında 360 milyondan fazla kişinin diyabet tanısı alması öngörülmektedir. 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)' 2010 yılında tamamlanmış ve sonuçlarında dm sıklığı %13.7 olarak bulunmuştur (24). 2018 yılında yayınlanan, 4056 katılımcının olduğu PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) çalışmasının sonuçlarına göre diyabet prevalansı Türkiye'de 2008'de %13.7 iken 2015 yılında %21'e kadar artış izlenmiştir (25).

Diyabetin ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik durum gibi akut komplikasyonları mevcuttur. Kronik komplikasyonlarıysa mikrovasküler (nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık, diyabetik ayak, ateroskleroz ve hipertansiyon) olmak üzere iki ana başlıkta toplanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliğine, koroner arter hastalığına, travma dışı sebeple alt ekstremitte amputasyonlarına ve görme bozukluğu gibi rahatsızlıklara neden olmasıyla ayrıca artan insidansı ile önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmayı sürdürecektir. Sıklığı giderek artan bu hastalık 21. yüzyılın epidemisi olarak kabul edilmektedir (23,26).

Amerikan Diyabetes Association (ADA) kılavuzuna göre hastane servisinde yatarak tedavi gören kişilerde hiperglisemi, kan şekerinin 140 mg/dl (7.8 mmol/L) üstünde olması olarak belirtilir. Bilinen DM tanısı olan veya olmayan bütün hastalar yatışlarının ilk gününde açlık plazma glukozuna bakılmalıdır.

Mevcut diyabetli hastalarda ise son 2-3 ay içerisinde hemoglobin A1C sonucu yoksa mutlaka kontrol edilmesi önerilir. Yatan hastaların kan glukoz düzeylerinin enteral beslenme solüsyonları, kortikosteroidler, oktreotid, parantral nütrisyon, enfektif süreçler ve stres hiperglisemisi nedeniyle yükselme eğiliminde olacağı göz önüne alınmalıdır.

ADA kılavuzuna göre kritik olmayan yatan hastalarda açlık kan glukoz düzeyi <140 mg/dl, rastgele bakılan kan şekerinin <180 olması önerilmektedir. Hipoglisemi riski yüksek olan frajil hastalar için bu hedef glukoz <200 mg/dl tavsiye edilen değerdir (27).

Diyabetes mellitus tanı kriterleri

Açlık plazma glukozu (APG) (8 saat açlık sonrasında) ≥ 126 mg/dl, 75 gram glukoz ile yapılan OGTT (oral glukoz tolerans testi) sonrası 2. saatte bakılan plazma glukozu (PG) ≥ 200 mg/dl, hemoglobin A1c (A1C) $\geq \%6.5$, poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji gibi diyabet semptomları olan hastalarda rastgele PG ≥ 200 mg/dl olmasıyla diyabetes mellitus tanısı konulur.

Tablo 2.1. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri** (28)

	Belirgin DM	BAG	BGT	BAG+BGT	YRG
APG (≥8 saat uzun süren açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.st PG	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥200 mg/dl+ hiperglisemi bulguları				
HbA1c	≥%6.5				%5.7-6.4

** DM: Diyabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobün A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu, HbA1c standardize metotlarla ölçülmelidir.

Fazla kilolu, obez, soy geçmişinde dm bulunan kişilerde aynı testlerle prediyabet olup olmadığına bakılmalıdır, çünkü prediyabetli pek çok insanda ilerleyen yıllarda aşikâr diyabet geliştirme riski yüksektir.

Prediyabet teşhisi için ADA kriterleri (29):

Bozulmuş açlık glikozu: 100 ila 125 mg/dl arasında APG. Açlık en az sekiz saat boyunca kalori alınmaması olarak tanımlanır.

Bozulmuş glukoz toleransı: 75 g OGTT 2.saatinde 140 ila 199 mg/dl arasında plazma glukoz değeri.

Hemoglobün A1c: A1C % 5.7 ila <6,5 olan kişiler en yüksek risk altındadır.

Tanı testleri sonucunda prediyabet uyumluysa hastalar yıllık taranmalıdır.

Toplumun tamamı diyabet ve risk faktörleri açısından taranmalıdır. 45 yaşından büyük her bireyin 3 yılda bir açlık plazma glukozu ve hemoglobin A1C düzeyine bakılmalıdır. Beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m² olan ve risk faktörü taşıyan kişiler ise daha genç yaştan itibaren ve daha sık taranmalıdır.

Diyabet için risk faktörleri:

- ailede diyabet öyküsü
- beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m²
- fiziksel inaktivite
- gestasyonel dm öyküsü olanlar, makrozomik bebek doğurmuş olanlar
- kardiyovasküler hastalıklar
- ırk ve etnik köken
- HbA1c %5,7-6,4 olanlar
- hipertansiyon (140/90 mmHg ve üzeri)
- HDL <35 mg/dl ve/veya trigliserid >250mg/dl olması
- akantozis nigrikans
- bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı
- solid organ transplantasyonu
- serebrovasküler hastalık
- uzun süreli steroid tedavisi
- atipik antipsikotik kullanımı
- doymuş yağdan zengin beslenme
- polikistik over sendromu (28) (30)

Tablo 2.2. Diyabetes mellitus etiyolojik sınıflaması (28)

<p>I. Tip 1 diyabet II. Tip 2 diyabet III. Gestasyonel diyabetes mellitus</p>	
<p>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</p>	
<p><u>A. b-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</u></p> <p>i. 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) ii. 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) iii. 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) iv. 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) v. 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) vi. 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) vii. 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) viii. 9. Kromozom, CEL (MODY8) ix. 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) x. 11. Kromozom, INS (MODY10) xi. 8. Kromozom, BLK (MODY11) xii. Mitokondriyal DNA xiii. 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) xiv. 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) xv. 3. Kromozom, APLL1 (MODY14) xvi. Diğerleri</p>	<p><u>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</u></p> <p>i. Leprechaunizm ii. Lipoatrofik diyabet iii. Rabson-Mendenhall sendromu iv. Tip A insülin direnci v. Diğerleri</p> <p><u>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</u></p> <p>i. Fibrokalkülöz pankreatopati ii. Hemokromatoz iii. Kistik fibröz iv. Neoplazi v. Pankreatit vi. Travma / pankreatektomi vii. Diğerleri</p>

Tablo 2.2. (devam) Diyabetes mellitus etiyolojik sınıflaması (28)

<u>D. Endokrinopatiler</u>	<u>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</u>
i. Akromegali	i. Anti insülin-reseptör antikorları
ii. Aldosteronoma	ii. Stiff-man sendromu
iii. Cushing sendromu	
iv. Feokromositoma	<u>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</u>
v. Glukagonoma	i. Alström sendromu
vi. Hipertiroidi	ii. Down sendromu
vii. Somatostatinoma	iii. Friedreich tipi ataksi
	iv. Huntington korea
<u>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</u>	v. Klinefelter sendromu
i. Atipik anti-psikotikler	vi. Laurence-Moon-Biedl sendromu
ii. Anti-viral ilaçlar	vii. Miyotonik distrofi
iii. b-adrenerjik agonistler	viii. Porfiria
iv. Diazoksid	ix. Prader-Willi sendromu
v. Fenitoin	x. Turner sendromu
vi. Glukokortikoidler	xi. Wolfram (DIDMOAD) sendromu
vii. a -İnterferon	xii. Diğerleri
viii. Nikotik asit	
ix. Pentamidin	<u>H. İnfeksiyonlar</u>
x. Proteaz inhibitörleri	i. Konjenital rubella
xi. Tiyazid grubu diüretikler	ii. Sitomegalovirus
xii. Tiroid hormonu	iii. Koksaki B
xiii. Statinler	iv. Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

2.1.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM (tip 1 diyabetes mellitus) insülin salgılayan pankreas beta hücrelerinin yıkımı sonucunda ortaya çıkan insülin eksikliği sebebiyle gelişir. Tip 1A diyabet langerhans adacıklarındaki otoimmün yıkım sonucu oluşur. Hastalık riskini etkileyebileceği düşünülen çevresel faktörler: hamilelikle ve perinatal dönemle ilgili etkiler, tahıllar ve inek sütü tüketimi, virüsler. Otoimmün olmayan beta hücre yıkımıysa tip 1B diyabetes mellitus olarak tanımlanır.

Genetik olarak yatkın bireylerde normal glisemi halindeyken olası çevresel faktörlerle de tetiklenerek uzun aylar ya da yıllar sonucunda hasar belirginleştikten sonra hiperglisemi bulgularıyla ortaya çıkar (31).

Tablo 2.3. Tip 1 diyabetin evreleri (31)

Tip 1 Diyabetin evreleri			
Özellikler	Otoimmünite Normoglisemi Preseptomatik	Otoantikolar Disglisemi Preseptomatik	Yeni başlayan hiperglisemi Semptomatik
Tanı Kriterleri	Çoklu otoantikolar BGT ve BAG yok	Çoklu otoantikolar BGT veya BAG Açlık plazma glukozu 100-125mg/dl 2.saat plazma glukozu 140-199mg/dl HbA1c %5.7-6.4	Klinik Bulgular Diyabetin standart kriterleri

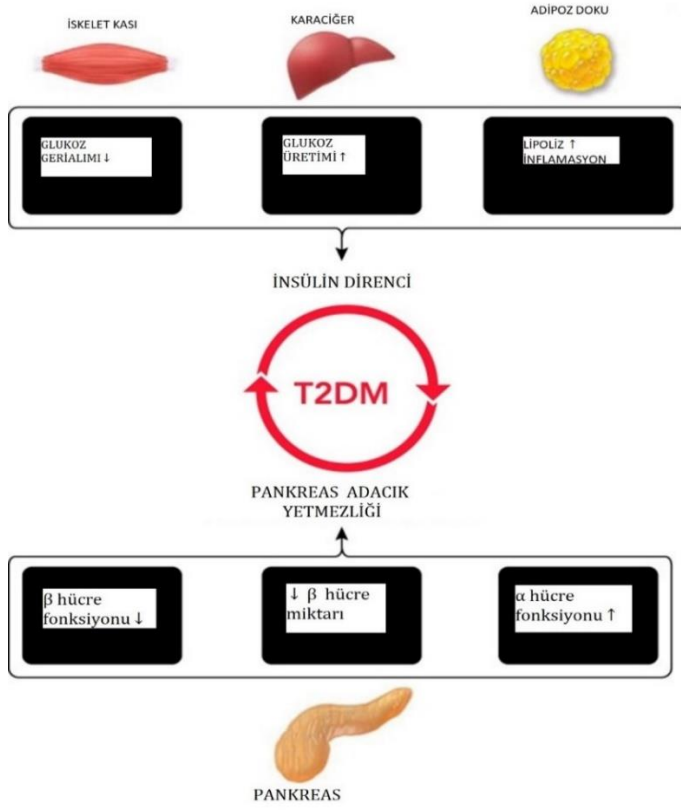
Genetik olarak yatkın bireylerdeki sorumlu genler: HLA-DQalpha, HLA-DQbeta, HLA-DR, preproinsülin, PTPN22 geni, CTLA-4, interferon kaynaklı helikaz, IL2 reseptörü (CD25), lektin benzeri bir gen (KIAA0035), ERBB3e ve 12q'de tanımlanmamış gen (32)

Tip 1 DM, çoğunlukla 30 yaşından önce tanı alır. Vakalar çoğunlukla kilolu değildir, genellikle VKI düşük hastalardır. Diyabetik ketoasidoz komplikasyonu daha sık izlenir. Poliüri, polidipsi, polifaji, halsizlik gibi semptomları akut belirginleşir. Klinik olarak bu ani başlangıç döneminde A1C normal izlenebildiğinden, tanı için APG daha etkin kullanılmalıdır. Tip 1 diyabetin tedavisinde insülinler, kalori sayımı, fizik aktivite, insülin ve beslenme eğitimleri, evde kendi kendine kan şekeri ve keton izlemi kullanılır (28).

2.1.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus

İnsülin ve hücre arasında reseptör düzeyindeki hasar nedenli insülinin etkinliğindeki azalmayla ortaya çıkar. Periferik dokularda (kas, yağ gibi) glukoz geri alımı azalmıştır ve enerji kaynağı olarak kullanılamaz. Hiperglisemiye karşı pankreasta yeterli insülin salınımı gerçekleşemez, karaciğerde glukoneogenez artmıştır. Bu şekilde başlangıçta sessiz seyreden insülin direnci ve diyabetin ileri dönemlerinde insülin sekresyonunda azalmayla birlikte hastalık belirginleşir (28). Genellikle ileri yaşlarda (>30 yaş) izlense de dünya çapında artan obezite sıklığı nedeniyle adolesan çağlardaki vakalar da artmıştır (33). Hastalar başlangıçta DKA' ya yatkın değildir fakat süregelen yıllarda insülin rezervindeki azalmayla birlikte DKA görülebilir (34).

Tip 2 diyabet (T2DM), patofizyolojisinin genetik yatkınlık ile çevresel tetikleyiciler arasındaki etkileşimi içerdiği karmaşık bir metabolik hastalıktır. Sistemik insülin direnci yerine pankreas adacık yetmezliği sonucu hiperglisemi gelişir. T2DM'deki adacık yetmezliği, β -hücre kütlesi ve işlevindeki bir eksiklik ve artan glukagon salgılanması ile ilişkilidir. T2DM'de insülin direnci esas olarak iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu düzeyinde kendini gösterir ve bozulmuş insülin ile uyarılan glukoz atımı, hepatik glukoz üretiminin baskılanamaması ve yüksek yağ dokusu lipolizi ve inflamasyonu ile karakterizedir (35).



Şekil 2.1. Tip 2 diyabetes mellitusun patofizyolojisi (35)

2.1.3. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar

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

Kronik Komplikasyonlar

Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati
- Diyabetik nöropati (periferik ve otonomik)

Makrovasküler Komplikasyonlar

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalık
- Periferik arter hastalığı

Diğer kronik komplikasyonlar

- Katarakt
- Enfeksiyöz
- Genitoüriner problemler (cinsel işlev bozukluğu)
- Dermatolojik
- Glokom
- Gastrointestinal
- Psikoloji

Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Daha çok tip 1 DM li hastalarda görülmekle beraber enfeksiyon, yanık, travma gibi katabolik durumlarda tip 2 DM lilerde de görülmektedir. Kan şekeri 300'ün üzerinde, tam idrar tetkikinde ya da stripe bakılan tetkikte 2 ve daha fazla keton, kan gazındaki bikarbonatın 15 mEq/L ve daha altında, ph 7.3 ve altında izlenebilir. Ozmolalite bir miktar artmış olsa da azalmıştır (12).

SGLT2-i kullanan hastalarda kan şekeri yükselmeden (öglisemik) de DKA vakaları izlenmektedir. Bu nedenle DKA semptomları (iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, nefes darlığı, halsizlik) gösteren SGLT2-i kullanan hastalar kan glukozları yüksek olmasa da DKA açısından dikkatle incelenmelidir. Sıvı ve insülin tedavisi yapılmalı; elektrolit replasmanları ve destek tedavisi verilmelidir. Özellikle potasyum düzeyi yakın takip edilmelidir (28,36).

Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

Çoğunlukla kan şekeri altı yüzün üzerindedir. Diyabetik ketoasidoza göre sıvı eksikliği insülin eksikliğinden daha önemli bir sorundur. Çünkü serumda insülin minimal de olsa bulunmaktadır. Bu nedenle keton bulunmaz. Dehidratasyon nedeniyle hastalarda nörolojik anormallikler izlenebilir. Genel olarak yaşı >70 olan ve bakım evinde kalan hastalarda kötü prognoz izlenir. HHD ve DKA da dikkat edilmesi gereken komplikasyonlar: Aşırı insülin verilmesine bağlı hipoglisemi, hipopotasemi (insülin ve bikarbonat tedavisine bağlı), hipervolemi (sıvı yüklemesine bağlı), beyin ödemi, geçici hiperkloremik asidoz olarak sıralanabilir (28).

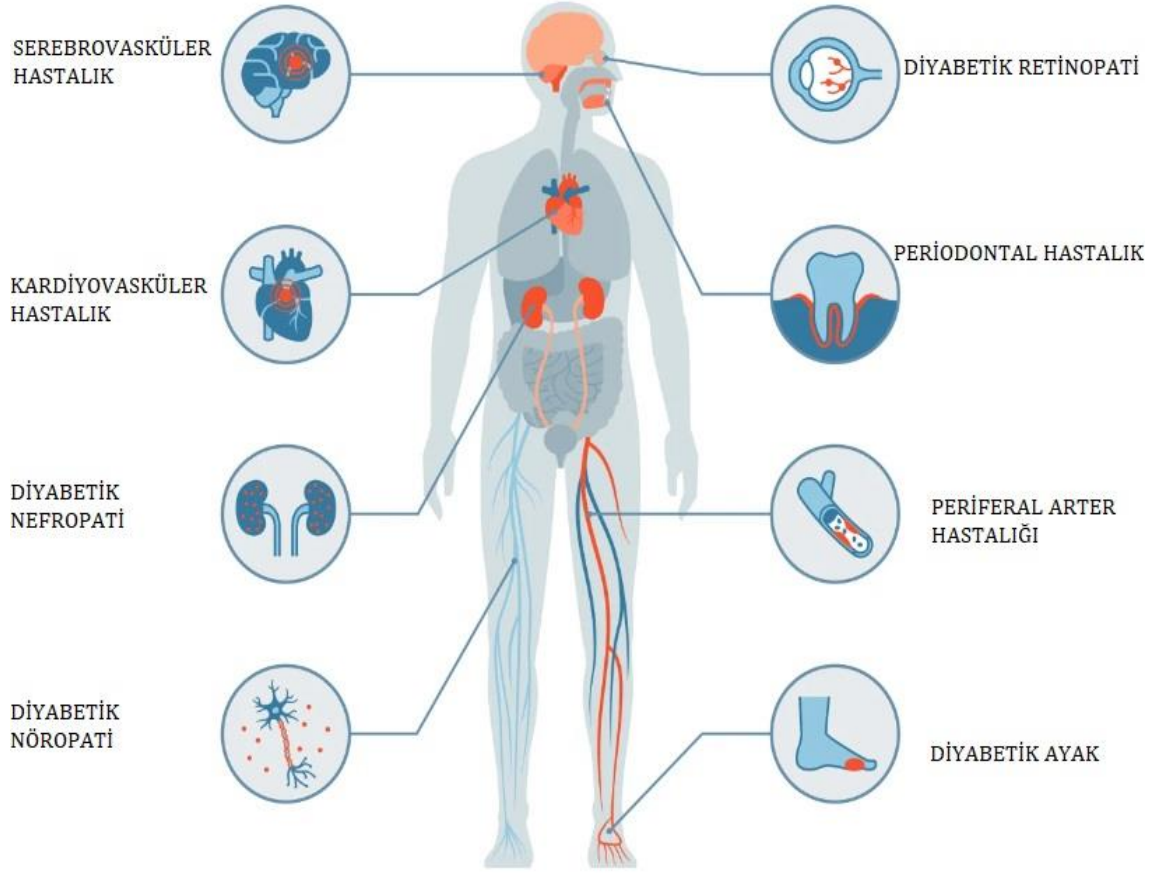
Laktik Asidoz(LA)

Kronik obstruktif akciğer hastalığı, ciddi kalp yetersizliği, iskemik kalp hastalığı, ciddi karaciğer yetersizliği, şok, ağır enfeksiyon, kronik böbrek yetmezliği, ileri yaş en önemli risk faktörleridir. Kan laktat düzeyi $>5\text{mmol/L}$ ve $\text{pH}<7.30$ bulunur. Tedavisi altta yatan hastalığın tedavisidir ve yoğun bakım üniteleri tercih edilmelidir. Metforminin uygun olmayan kullanımı LA riskini artırır.

Hipoglisemi

Whipple triadı, bilinen şeker hastalığı bulunmayan bireylerde kan şeker düşüklüğünün ölçümüyle elli altında olduğunun gösterilmesi; titreme,terleme gibi hipoglisemi şikayetleri olması ve de beslenme ve/veya i.v. dekstroz sonrası bu şikayetlerin gerilemesidir (37). Amerikan Endokrin Cemiyeti, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gibi kuruluşlar diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırını $<70\text{ mg/dl}$ olarak kabul etmiştir. Hipoglisemi için risk faktörleri: ileri yaş, sülfonilüre kullanımı, gebelik, çocuk, egzersiz, kilo kaybı, laktasyon, anoreksiya, menstrüasyon olarak sıralanabilir.

Psödohipoglisemi: Diyabetli kişilerde tipik hipoglisemi semptomlarının (titreme, baş dönmesi, soğuk terleme, çarpıntı gibi) görülmesine rağmen kan glukoz düzeyinin $>70\text{mg/dl}$ ölçülmesidir. Kan şeker kontrolü kötü olan hastalarda görülür.



Şekil 2.2. DM kronik komplikasyonları (38)

Diyabetes mellitusun serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati, periodontal hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak gibi çok tüm vücudu etkileyen çeşitli kronik komplikasyonları vardır (38).

Diyabetik Nöropati: Kan şekerleri regüle olmayan ve uzun yıllardır DM tanısı olan hastalar, diyabetik nöropati açısından daha yüksek risk altındadır ve sigara kullanan hastalar için bu risk daha fazladır. Uzun yıllardır dm tanısı olanların %60-70'inde nöropati izlenir ancak her hasta semptomatik değildir (38). Bu nedenle klinikte nörolojik muayene diyabetik hastalar için atlanmaması gereken bir adımdır. Diyabetik polinöropatili bireylerde; ağrı, karıncalanma, uyuşma, his kaybı, kas güçsüzlüğü, cilt ülserleri izlenebilir. Otonom nöropati bulguları da sık idrar yolu enfeksiyonu, sindirim sistemi sorunları (şişkinlik, bulantı, kusma, ishal, kabızlık), erkeklerde erektil disfonksiyon ve kadınlarda cinsel sorunlar, çok fazla veya çok az terleme, baş dönmesi, hipotansiyon olarak sıralanabilir.

Diyabetik Nefropati: Diyabetik böbrek hastalığı hastaların yaklaşık yüzde 40'ında bulunan en yaygın ve mortalitesi yüksek izlenen bir mikrovasküler komplikasyondur (39). Diyabetik nefropatili hastalarda hem kalp damar hastalıkları riski hem de son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerlemesi oldukça hızlıdır (40,41). Diyabete bağlı SDBH gelişimini geciktirmek ve engellemek için yaşam tarzı değişiklikleri (sigara ve obeziteden kaçınılması, tuz kısıtlaması ve egzersiz gibi), kan glukozu ve kan basıncı kontrolü, albüminüri ve dislipidemi tedavisi sıralanabilir. Albüminüri veya proteinüri olan bireylerde renin-angiotensin sistemi (RAS) blokajı, nefropatinin ilerlemesini geciktirmektedir (42,43).

Diyabetik Retinopati: Erişkin yaştaki diyabetli bireylerde en önemli körlük nedenidir.

- non-proliferatif retinopati: mikro anevrizmalar ve sert eksüdalar
- pre-proliferatif: eksüdalar, kanamalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler
- proliferatif retinopati: az fonksiyonlu kapillerlerin yerine kanama riski yüksek olan yeni damarlar alır. Bu nedenle bu evrede hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir (28).

Fundus muayenesi normal izlenen hastalar da yılda bir kontrol edilmeye devam edilmelidir. Tedavilerinde anti-VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), kortikosteroidler, lazer tedavileri kullanılmaktadır.

2.1.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi

Tablo 2.4. Tip 2 diyabetes mellitus tedavisi

Tip 2 diyabette oral ilaçlar	
Biguanid antidiyabetikler *Metformin	Glinidler *Repaglinide *Nateglinid
Sülfonilüre antidiyabetikler *Gliklazid *Glibenklamid (glibürit) *Glipizid *Glimepiride	DPP4 inhibitörleri *Linagliptin *Vildagliptin *Sitagliptin *Alogliptin *Saksagliptin
α -glukozidaz inhibitörleri *Miglitol *Akarboz	SGLT2 inhibitörleri *Dapagliflozin *Empagliflozin *Kanagliflozin
Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör γ agonistleri *Pioglitazon *Rosiglitazon	Safra asidi bağlayıcı reçineler *Kolesevelam Dopamin reseptör agonistleri *Bromokriptin
Tip 2 diyabette enjekte edilebilir ilaçlar	
Hızlı etkili insülin * İnsülin glulisine * İnsülin lispro * İnsülin aspart * İnsülin semilente	Uzun etkili insülin * İnsülin detemir * İnsülin glarjin * İnsülin ultralente
Orta etkili insülin * İzofan insülin (NPH) * İnsülin lente	Ultra uzun etkili insülin *İnsülin degludec *İnsülin glarjin U-300
Adacık amiloid polipeptit (amilin) analogları * Pramlintide	GLP-1 reseptör agonistleri * Liraglutide * Eksenatid * Lixisenatide

Metformin, kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi azaltabilir ve hipoglisemiye veya kilo alımına neden olmaz. B12 vitamini eksikliğinin gelişmesine neden olabilir ve seviyeler yıllık olarak izlenmelidir. Sülfonilüreler ve glinidler; repaglinid ve nateglinid, hipoglisemi ve kilo alımına neden olabilir. Artmış hipoglisemi riski nedeniyle yaşlı bireylerde gliburit vermekten kaçınılmalıdır. Tiazolidinedionlar; pioglitazon ve rosiglitazon, sıvı tutulmasına neden olabilir ve kalp yetmezliğini artırabilir. Son dönem kalp yetersizliği hastalarında kontrendikedir. Kırık oranlarında artış ve kadınlarda kemik kaybı ile ilişkilidirler. Alfa glukozidaz inhibitörleri; şişkinlik ve ishal nedenli yüksek oranlı uyumsuzluk mevcuttur. Sodyum glukoz taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörleri; hbA1c'yi azaltır, vücut ağırlığını azaltabilir ve hipoglisemiye neden olmaz. Son zamanlarda hem empagliflozin hem de kanagliflozinin kalp yetmezliğini ve KBH' ın ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir. Glukagon benzeri peptit 1 reseptörü agonistleri: insülin salımını arttırır. Glukagon sekresyonunu azaltır. Gastrik boşalmayı geciktirir. İştahı bastırır ve hipoglisemiye neden olmaz. Bulantı yaygın bir yan etkidir. Liraglutid ve semaglutidin, kardiyovasküler sonuçları iyileştirdiği bulunmuştur. İnsülin, ilk olarak, açlık glikozunu istenen aralıkta tutmak için doz ayarlı bazal insülin tedavisi olarak tek bir uzun etkili insülin analogu eklenebilir. Sabit dozlarda GLP-1 reseptörü agonistleri + bazal insülin: insülin degludec ve liraglutid, insülin glarjin ve lixisenatid. Çalışmalar kilo alımı yerine daha az hipoglisemi ve kilo kaybı ile mükemmel bir azalma olduğunu bildirmiştir (44).

2.2.Koronavirüs

Korona virüsü küresel veya pleomorfik, tek sarmallı, zarflı RNA ve kulüp şekilli glikoprotein ile kaplıdır. Alfa, beta, gama ve delta olmak üzere 4 tipi vardır. Her bir alt tip korona virüslerin birçok serotipi vardır. Bazıları domuz, kuş, kedi, fare, köpek gibi hayvanları ve insanları etkilemiştir (45).

Koronavirüs pnömoni ve soğuk algınlığına yol açar ve hapşırma, öksürme gibi semptomlara neden olur. Hayvanlarda da ishal ve üst solunum yolu hastalıklarına neden olur. Korona havadaki damlacıklar yoluyla insandan insana veya insandan hayvana bulaşabilir. İnsan hücrelerine membran ACE-2 ekzopeptidaz reseptörü yoluyla girer. İlk olarak koronavirüsü (2019-nCoV) 7 Ocak 2020'de Çin'in Wuhan pazarından izole edildi (46–48).

Araştırmacılar yeni virüsün genomunun %86,9'unun SARS-CoV genomuyla aynı olduğunu buldular. Daha sonra adı Şiddetli Akut Solunum Sendromu Corona Virüs-2 (SARS-CoV-2) olarak değiştirildi (49,50).

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), yeni keşfedilen bir koronavirüsün (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Dünya çapındaki vaka sayısı 623 milyona, ölüm sayısı da 6,5 milyona ulaştı. Türkiye'de koronavirüs nedenli toplam 16.919.638 vaka ve 101.203 ölüm bildirilmiştir (51).

2.2.1. Bulaş Yolları

Çin deniz mahsulleri çarşısı korona virüs için enfeksiyonun çıkış yeri olarak bildirilmiştir. Korona virüs ile yarasalarda ortak bir genetik alan tespit edildiğinden ana konağın yarasa olduğu ve hastalığın ilk olarak zoonotik ajanlar yoluyla bulaştığı anlaşılmaktadır. Deniz ürünleri pazarı kapatıldıktan sonra enfekte kişi sayısındaki artışın devam etmesi insandan insana bulaşı doğruluyordu (52).

Solunum damlacıkları (konuşma, öksürme ve hapşırma gibi insan solunum faaliyetleri ile ilgili) ve doğrudan temas en olası bulaşma yollarıdır. Ancak yapılan başka çalışmalarla hastaların çevresinden alınan hava örneklerinde virüsün bulunmadığı tespit edilmiştir (53). Bazı vakalar başka bulaşma yollarını da gösterdi; fekal-oral bulaşma, fomit bulaşı (bir virüsün bir nesne aracılığıyla aktarımı), perinatal (rahim içi) bulaşma (54). COVID-19 enfeksiyonu bulaşma riski: maruziyetin türü ve zamanından, önlem kurallarına uyumlarından ve olası bireysel faktörlerden (solunum salgılarındaki virüs miktarı) etkilenmektedir. Sekonder enfeksiyonlar genelde aile temasları sırasında, kişisel koruyucu ekipman olmadığında ortaya çıkmaktadır. Kapalı ve kalabalık ortamlarda bulunduktan sonra yaygın bulaş olan durumlar da bildirilmiştir.(55).Gıdaların yüzeyinde koronavirüslerin yaşamasıyla ilgili güvenilir bir çalışma bulunmamaktadır. Bazı mikrobisitler koronavirüslere karşı etkilidir; örneğin alkoller, aldehitler , fenolikler (56).

2.2.2. Klinik Bulgular

COVID-19 asemptomatikten, pnömoni ve ARDS' ye kadar değişen solunum yolu enfeksiyonun yanında tüm vücudu etkileyen yoğun inflamasyon içeren; koagülasyon sistemini etkileyen multisistemim bir hastalık tablosudur.

Hastalık şiddeti klinik olarak: hafif, orta ve kritik olarak sınıflandırılabilir. Ortalama inkübasyon periyodu yaklaşık dört gün ve etkilenenlerin yaklaşık %98'i 11,5 gün içinde semptom göstermektedir. Başlangıçta en sık görülen semptomlar ateş, öksürük ve yorgunluk iken daha az hastada gastrointestinal sistem semptomları görülmüştür. Vakalarda bazı laboratuvar bulgularının olması (lenfopeni, karaciğer enzimlerinde yükseklik, laktat dehidrogenaz seviyesinde yükseklik, c-reaktif protein, ferritin gibi inflamatuvar markerlarda yükseklik, d-dimer seviyesinde artış, protrombin zamanında uzama, troponin yüksekliği, keatinin fosfokinaz seviyesinde yükseklik, kreatinin yüksekliği) kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (57).

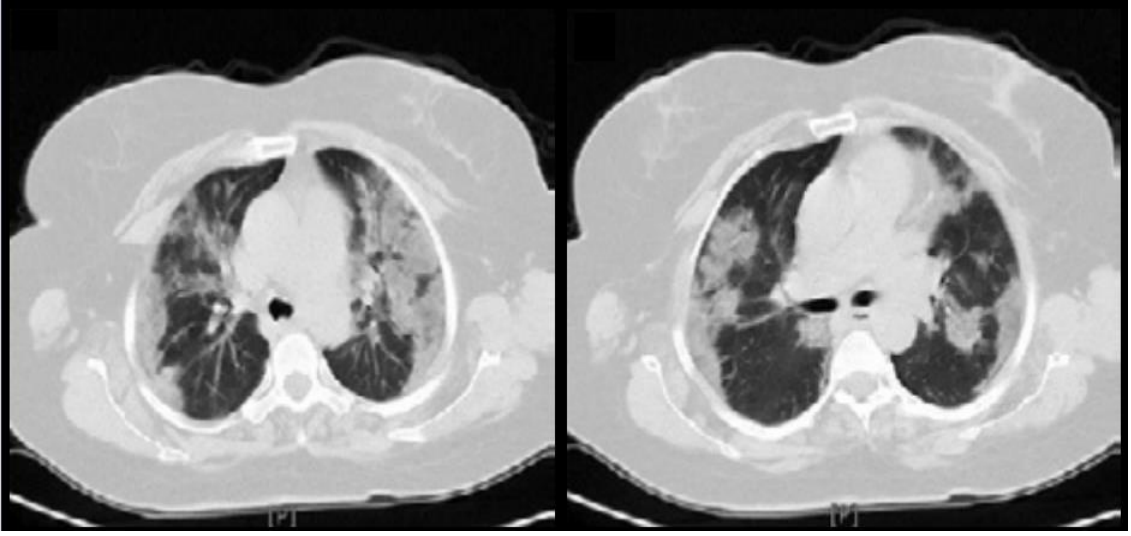
COVID-19'un ileri yaştaki kişilerde, bilinen hipertansiyon, diyabet ve obezitesi (VKİ>30) olan hastalarda daha fazla komplikasyon, mortalite ve morbiditeye neden olduğu bilinmektedir.

COVID-19 enfekte bireyler; DSÖ verilerine göre klinik şiddeti göz önüne alınarak üç gruba ayrılırlar. Hafif tipte ateş, öksürük, eklem ağrısı gibi hafif semptomlar mevcuttur ancak akciğer görüntülemesi yapıldığında pnömoni yoktur; şiddetli tip hastalıkta takipne (solunum sayısı>30/dakika), istirahat oksijen satürasyonu (SpO₂) <%93, Parsiyel Arteryal Oksijen Basıncı/Inspire Edilen Fraksiyone Oksijen (PaO₂/FiO₂) ≤300 mm/Hg, 24-48 saat içinde yapılan pulmoner görüntülemede %50'den fazla progresyon görülmektedir. Kritik tipte ise akut respiratuvar disstres sendromu (ARDS), mekanik ventilasyon ihtiyaı, septik şok ve multiorgan yetmezliği mevcuttur (58,59).

2.2.3.Teşhis

COVID-19 tanısı, son iki hafta boyunca hastanın temasları ve seyahatleri hakkında sorular sorulması ve moleküler yöntemler, seroloji ve viral kültür gibi testlerle konur. RT-PCR (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu) tanı için en çok kullanılan moleküler bir yöntemdir. Alt solunum yolu örnekleri, daha yüksek viral yüke sahip oldukları için tanı adına daha değerlidir. Antikor tespiti daha az duyarlılığa sahiptir. Viral kültür ise zaman konusundaki dezavantajı sebebiyle, tedaviyi geciktireceğinden tercih edilmemektedir. Çin Ulusal Sağlık ve Sağlık Komisyonu, RT-PCR (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) numunelerinde bazı hatalar olabileceğinden, ana tanı yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi taramasını önermektedir.

Radyolojik testler hastalığın erken teşhisi için önemlidir. COVID-19 hastalarının görüntülenen göğüs BT'leri geniş spektrumludur, ancak çoğunlukla hasta toraks BT sonuçları, yamalı gölgelerin ve buzlu cam opasitesinin iki taraflı dağılımıdır (56,60).



Görüntü 2.1. COVID-19 BT görüntü örneği.

Akciğer kesitsel görüntülemelerinde daha çok alt kısımlarda ve plevra yakınında düzensiz buzlu cam alanları bulunmaktadır. (61).

Toraks BT; özellikle ince kesitli göğüs BT'si, COVID-19'un erken tanısında merkezi rol oynamaktadır. COVID-19'dan etkilenen hastalarda en yaygın BT özellikleri; konsolidasyon, interlobüler septal kalınlaşma, bitişik plevra kalınlaşması ve hava bronkogramlarını içermektedir. Enfeksiyon en sık bilateral akciğerleri, özellikle bilateral alt lobları tutar (62).

2.2.4. Hastanede Yatan COVID-19 Hastalarının Tedavisi

COVID-19'un kliniğini iki temel yolak oluşturmaktadır. Korona hastalarında metabolizma öncelikle SARS-CoV-2'nin replikasyonu tarafından yönlendirilir. Hastalığın ileri dönemlerinde ise SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı tromboembolik hadiseler zemin oluşturan hiper koagülasyon ve düzensiz bir immün yanıt tarafından yönlendirilmektedir. Bu nedenle hastalarda SARS-CoV-2'yi hedefleyen ilaçlar erken dönemlerde daha etkilidir. Bireylerde hipoksinin izlenebildiği, endotel yapısının bozulabildiği ileri dönemlerde; antienflamatuvar, immünsüpresif ve antitrombotik tedavilerin faydalı olduğu düşünülmektedir (63).

Hastane yatışı sırasında oksijen desteğine ihtiyacı olmayan farklı nedenle servislere interne edilen ancak preoperatif hazırlıklarda ya da rastlantısal olarak COVID-19 oldukları ortaya çıkan farklı hastalıklar nedeniyle takip edilen karışık bir hasta grubu vardır.

Bu hastalardan şiddetli hastalığa ilerleme riski yüksek olanlar için (klinik durumu iyi ancak yaygın toraks BT tutulumu olan hastalar gibi) remdesivir, ≥ 12 yaş ve ≥ 40 kg ağırlığındaki yetişkin ve pediatrik hastalarda COVID-19 tedavisi için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Remdesivir, beş gün veya taburcu oluncaya kadar verilmelidir (hangisi önce olursa) (64).

Oksijen desteği ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında tek başına deksametazon kullanılması da uygundur. RECOVERY çalışmasında deksametazon, nazal, maske ile oksijen alan ve/veya noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.(mekanik ventilatör ya da ECMO (Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu) ihtiyacı olmayanlarda) (65). Bu hastalar için baricitinib, tofacitinib, tocilizumab veya sarilumab verilebilir ancak bu ilaçlar temin edilene kadar hiç zaman kaybetmeden steroid tedavisine başlanmalıdır. İmmün modülatörler olmadan remdesivirin faydası kanıtlanamamıştır.

Yapılan bir çalışmada yüksek akışlı oksijen veya NIV(non-invaziv ventilasyon) gerektiren hastalarda remdesivir kolundaki hastalar ile plasebo kolundaki hastalar arasında iyileşme süresi açısından fark izlenmemiştir (66). Remdesivir tedavisi altındaki hastalardan yüksek akımlı oksijen veya NIV' ye ihtiyaç duyanlarda remdesivir kesilmemelidir, eğer almıyorsa immün modülatör ilaç temin edilerek tedavilerine eklenmelidir (67).

Antikoagülan: Terapötik bir heparin dozu kullanır halde yoğun bakıma transfer edilen hastalar için kesin VTE (venöz tromboemboli) tanısı almadıkça terapötik dozdan, profilaktik heparin dozuna geçilmesi önerilir. Orta doz antikoagülasyon kullanımını profilaktik dozlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda VTE insidansı, arteriyel tromboz insidansı, ECMO ihtiyacı veya tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı fark izlenmemiş (68,69).

COVID-19 pandemisi ciddi mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Erkek cinsiyet, nefes darlığı, koah, serebrovasküler hastalık sağ kalımı olumsuz etkileyen faktörlerin başında gelmektedir (70). Kronik böbrek hastalığı, ht, ileri yaş hastalık seyri olumsuz etkileyen diğer faktörlerdir (71). COVID-19'un yaygın semptomları arasında yorgunluk, balgam, hemoptizi, nefes darlığı ve göğüste sıkışma, ölüm ile yakından ilişkilendirilmiştir. Laboratuvar bulgularından; WBC sayısı, laktat dehidrogenaz, prokalsitonin, d-dimer ve ferritin' de artış ve lenfosit sayısında bir azalma mortalite riskinin belirteçleridir (72). Bakteriyel enfeksiyon ayaktan başvuran hastalarda sık görülmemekle birlikte, yatan hastalarda bundan şüpheleniliyorsa (tomografik tutulumda COVID-19 dışı bulgular ve klinik olarak ani kötüleşme gibi) iki set kan kültürü ve balgam gram boyama ve kültürü istenmelidir. Hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyondan ya da başvuruda ikincil enfeksiyondan şüpheleniliyorsa prokalsitonin düzeyleri bakılmalıdır. COVID-19 ilerledikçe yükselmiş prokalsitonin seviyeleri bildirildiğinden, bunlar hastalığın ilerleyen dönemlerinde bakteriyel enfeksiyon için daha az spesifik olabilir (56).

Tablo 2.5. Sağlık bakanlığı yatış endikasyonu olan erişkin COVID-19 hasta tedavisi (73).

Komplike olmayan olası/kesin vaka	Hidroksiklorokin 200 mg tb 2*200 mg po (5 gün) ve/ veya Favipiravir 200 mg tb 2*1600 mg yükleme 2*600 mg idame (5 gün)
Hafif seyirli pnömoni ile olası/kesin vaka	Hidroksiklorokin 200 mg tb 2*200 mg po (5- 10 gün) ve/ veya Favipiravir 200 mg tb 2*1600 mg yükleme 2*600 mg idame (5-10 gün)
Ağır seyirli pnömoni ile olası/kesin vaka	Hidroksiklorokin 200 mg tb 2*200 mg po (5- 10 gün) ve/ veya Favipiravir 200 mg tb 2*1600 mg yükleme 2*600 mg idame (5-10 gün)
Hidroksiklorokin tedavisi altında progrese olan vaka	Favipiravir 200 mg tb 2*1600 mg yükleme 2*600 mg idame (5-10 gün)

tb: tablet, po: oral

COVID-19 hastalarının çoğu asemptomatiktir ve salgının yayılmasında kronik hastalıkları olan kişilerin enfekte olmasında sessiz yayıcılar olarak rol alırlar. Yüksek riskli hastalarda orta/şiddetli hastalık görülme ihtimali daha fazladır.(74) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından belirtilen yüksek risk grupları; ≥ 65 yaş, obezite ve diyabetes mellitus (DM) gibi komorbiditeleri olanlar; ve organ nakli alıcıları dahil olmak üzere bağışıklığı baskılanmış olanlar, kronik immün supresyonu olanlar COVID-19 komplikasyonları açısından daha yüksek risk altında olabilir (73–75).

Hafif COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavisi SARS-CoV-2 klirensinin süresi ile ilişkili olmayabilir. Bu sebeple steroid tedavisi başlarken hastalar ihtiyatlı değerlendirilmeli ve hafif COVID-19 olan kişileri steroid yan etkilerinden korumak adına hastaları dikkatli seçmek gerekmektedir (76). Diyabet tanısı olsun olmasın hastalarda yüksek doz steroid başlanırken mutlaka tuzsuz ve şekerli diyet başlanarak yakın kan şekeri takibi yapılmalıdır.

Tablo 2.6. COVID-19 tedavisinde önerilen ilaçlar için dozaj rejimleri (67).

İlaç Adı	Dozaj Rejimi	Yorumlar
Barisitinib	BAR dozu eGFR 'ye bağlıdır; tedavi süresi 14 güne kadar veya hastaneden taburcu olana kadar (hangisi önce gelirse).	<ul style="list-style-type: none"> eGFR ≥ 60 ml/dak/1,73 m²: BAR 4 mg PO günde bir kez eGFR 30 ila <60 ml/dak/1.73 m²: BAR 2 mg PO günde bir kez eGFR 15 ila <30 ml/dk/1.73 m²: BAR günde bir kez 1 mg PO eGFR <15 ml/dk/1,73 m²: BAR önerilmez.
Deksametazon	10 güne kadar veya hastaneden taburcu olana kadar (hangisi önce gelirse) günde bir kez DEX 6 mg IV veya PO	DEX mevcut değilse, eşdeğer dozda başka bir kortikosteroid kullanılabilir.
Heparin	sc. LMWH veya IV UFH' nin terapötik dozu	VTE tanısı veya terapötik antikoagülasyon için başka bir endikasyon olmadıkça, 14 gün veya hastaneden taburcu olana kadar uygulayın.
	sc. LMWH veya Sc. UFH' nin profilaktik dozu	Hastanede kalış süresi boyunca yönetin.
Remdesivir	4 gün boyunca veya hastaneden taburcu olana kadar (hangisi önce gelirse) günde bir kez RDV 200 mg IV, ardından RDV 100 mg IV	Hasta COVID -19 dışındaki nedenlerle hastaneye yatırılmışsa tedavi süresi 3 gündür. Hasta daha ciddi bir hastalığa ilerlerse, RDV sürecini tamamlayın.
Sarilumab	Sc. enjeksiyonu için tek doz, önceden doldurulmuş şırıngayı (önceden doldurulmuş kalem değil) kullanın. Sarilumab 400 mg'ı 100 cc %0,9 NaCl içinde sulandırın ve 1 saat boyunca IV infüzyon olarak uygulayın.	BAR/tocilizumab mevcut değilse veya kullanımı uygun değilse kullanın. Amerika Birleşik Devletleri'nde sarilumab için şu anda onaylanmış uygulama yolu sc. enjeksiyonudur. REMAPCAP denemesinde, IV infüzyonunu hazırlamak için SUBQ formülasyonu kullanıldı.

Tablo 2.5. (devam) COVID-19 tedavisinde önerilen ilaçlar için dozaj rejimleri (67).

Tocilizumab	Tek bir IV doz olarak uygulanan tocilizumab 8 mg/kg gerçek vücut ağırlığı (800 mg'a kadar)	Klinik çalışmalarda, herhangi bir klinik iyileşme gözlenmediyse, katılımcıların üçte biri, ilk dozdan 8 saat sonra ikinci bir tocilizumab dozu aldı.
Tofasitinib	Tofacitinib 10 mg PO, 14 güne kadar veya hastaneden taburcu olana kadar (hangisi önce gelirse) günde iki kez	BAR veya tocilizumab mevcut değilse veya kullanımı uygun değilse kullanın. eGFR <60 mL/dak/1,73 m ² : tofasitinib 5 mg PO günde iki kez

BAR = barisitininib; DEX = deksametazon; eGFR = tahmini glomerüler filtrasyon hızı; IV = intravenöz; LMWH = düşük moleküler ağırlıklı heparin; NaCl = sodyum klorür; PO=oral; RDV = remdesivir; sc = deri altı; UFH = fraksiyonlanmamış heparin; VTE = venöz tromboembolizm

Tablo 2.7. COVID-19'da diyabetes mellitus tedavisinde önemli noktalar (77).

Metformin	Özellikle böbrek ve karaciğer hastalarında ve ciddi COVID-19'lu hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Dehidrasyon meydana gelirse laktik asidoz riski de yüksektir.
SGLT2 inhibitörleri	Dehidratasyon, renal fonksiyon bozukluğu ve ketoasidoz riskinde artış. Ciddi COVID-19 durumunda kullanımı önerilmemektedir.
GLP-1 reseptör agonistleri	Hidrasyona dikkat edilmelidir. Mide bulantısı yan etkisi nedeniyle oral COVID-19 tedavilerinin alımı zorlaşabilir.
DPP4 inhibitörleri	Genel olarak güvenli
Sülfonilüreler	Yüksek hipoglisemi riski
İnsülinler	Tip 1 ve tip 2 dekompanse diyabette tercih edilen ilaç. COVID-19'lu şiddetli veya komplike diyabet hastalarında tercih edilen ilaç. Enfeksiyon gibi bazı durumlarda çok yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir.

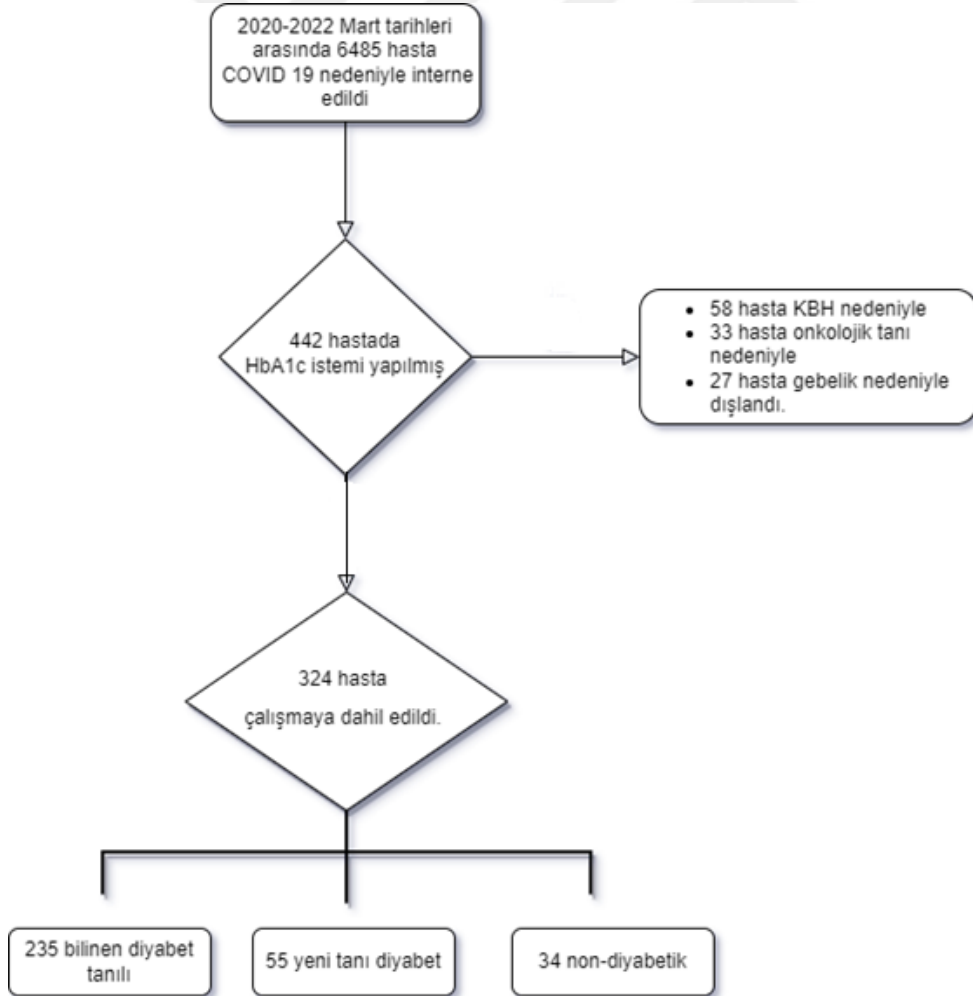
SGLT2: sodyum glukoz yardımcı taşıyıcı 2; GLP-1: glukagon benzeri peptid tip1; DPP4: dipeptidil peptidaz 4.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

COVID-19 Nedeniyle Hastane Yatışında Hiperglisemi Tespit Edilen Hastaların Uzun Dönem Glisemik Takip Sonuçları” başlıklı 2022-YÖNP-0091 numaralı projemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 27.07.2022 tarih ve 12-02 nolu kararla etik kurul onayı aldı.

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversite Hastanesi'nde Mart 2020- Mart 2022 COVID-19 nedeniyle 6485 hasta interne edildi. Yatışında HbA1c değeri bakılmış olan 442 (442/6485) hasta mevcuttu. Hastaların 58 tanesi kronik böbrek hasarı, 33 tanesi onkolojik tanıları olması ve 27 hasta gebelik nedeniyle dışlandı. Çalışmaya 324 hasta dahil edildi (324/6485).

Tablo 3.1. Çalışma diyagramı



Çalışmamızda 01 Mart 2020– 01 Mart 2022 tarihleri arasında Radyolojik ve/veya PCR ile doğrulanmış COVID-19 tanısıyla Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine yatırılan 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak incelendi. Yatış sonrasındaki 2 yıllık süreç içerisinde hastanemiz polikliniklerine başvuru kayıtları olduğu gözlenen hastaların diyabet açısından laboratuvar, klinik ve biyokimyasal parametreleri retrospektif olarak incelendi.

Yeni tanı diyabet tanımlamamızı; daha önceden diyabet öyküsü olmayan, hiç antidiyabetik kullanmamış, rastgele bakılan kan glukozu 200 mg/dl (11,1 mmol/L) üzerinde olmayan ve başvuru öncesi A1c'si %6.5 (48 mmol/mol)'un altında olan hastalardan oluşturduk. Bu hastalarda kan şekeri 200 mg/dl'den yüksek ve diyabet semptomları olan ve/veya HbA1c %6,5 ve üzerindeyse yeni tanı diyabet olarak sınıflandırılmıştır (30,78).

Hastaların laboratuvar değerlerinden açlık kan şekeri, HbA1c, kreatinin, ALT, sodyum, potasyum, albümin, hemogram parametreleri, akut faz reaktanları, crp, prokalsitonin parametreleri kullanıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, daha önce kullandığı ilaçlar, komorbiditeleri, laboratuvar parametreleri, mortalite durumları ile ilgili bilgiler hastane tıbbi bilgisayar sistemlerinden elde edildi.

Çalışmanın verileri, ÇOMÜ hastanesinin bilgi işlem sisteminden excel formatında elektronik ortama alındı. Veri kontrolü yapıldıktan sonra SPSS 19.00 a aktarıldı. Normal olarak dağılan sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak olup, normal olmayan dağılım gösteren parametreler medyan ve çeyrekler arası aralık olarak (IQR) verilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Normal dağılan ve normal dağılmayan sürekli değişken grupları arasındaki ortalamaları karşılaştırmak için sırasıyla Student t testi, Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için Pearson ki-kare kullanıldı. İkili tekrarlanan ölçümleri karşılaştırmak için normal dağılım gösterenlerde paired t-testi, normal dağılım göstermeyenlerde Wilcoxon signed-rank testi kullanıldı. Tekrarlanan çoklu ölçümleri karşılaştırmak için Friedman testi, tekrarlanan oranları karşılaştırmak için McNemar testi kullanıldı. Bilinen diyabet tanılı hastalarda mortaliteye etki eden faktörler analizinde lojistik regresyon kullanıldı. Modelin dahil edilme kriterleri, tek

değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$) ve mortaliteyle potansiyel bir ilişkiydi. İstatistiksel analizler SPSS 19 for Windows (IBM, Armonk, NY, ABD) ve Jamovi version 2.3 ile yapıldı.



4.BULGULAR

Çalışmaya 151(%46.6)'i kadın olmak üzere yaş ortalaması 67.48 ± 12.36 olan 324 hasta dahil edildi. Çalışma grubumuzdaki kadın hastaların yaşının ortanca değeri 69(IQR: 61.5-71.5), erkek hastaların yaşının ortanca değeri 67(IQR: 59-75) bulundu. Mart 2020- 2022 arasındaki 2 yıllık süredeki 324 vakanın 191(%59) tanesinin halen yaşadığı ve vefat eden sayısının da 133(%41) olduğu tespit edildi. Hastalarda en sık eşlik eden hastalıklar sırasıyla; diyabetes mellitus 235(%72.5), hipertansiyon 214(%66) ve akut böbrek hasarı 104(%32.1) olarak izlendi. Hastane-içi mortalite 89(%27.5) iken taburculuk sonrası mortalite 44(%13.6) idi. Takiplerde hayatta kalan hasta sayısı 191(%59) idi. İlk yatışı yoğun bakıma yapılanlara ek olarak servislerden yoğun bakıma sevk edilen hastalar da dahil edildiğinde 132(%40.7) hastada yoğun bakım yatışı tespit edildi.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	151	46.6
Erkek	173	53.4
Yaş	M:67.48±12.36	
Yoğun bakım yatışı	132	40.7
Non-invaziv mekanik ventilasyon	109	33.6
İnvaziv mekanik ventilasyon	104	32.1
Eşlik eden hastalıklar		
Hipertansiyon	214	66
Diyabetes Mellitus	235	72.5
Koah/Astım	62	19.1
Koroner Arter Hastalığı	97	29.9
Kalp Yetmezliği	40	12.3
Serebrovasküler Hastalık	28	8.6
Akut Böbrek Hasarı	104	32.1
Kronik Karaciğer Hastalığı	8	2.5

Tablo 4.1. (devam) Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

Takip	n	%
Hastane yatışında vefat	89	27.5
Taburculuk sonrası vefat	44	13.6
Halen yaşıyor	191	59

Tablo 4.2. Diyabet tanı durumuna göre hastaların sınıflandırılması

	Bilinen DM	Yeni tanı DM	Diyabet olmayanlar	p
n (%)	235(72.5)	55(17)	34(10.5)	
Yaş (ortanca-IQR 25-75)	67(59-75)	68(63-79)	68(62-78)	0.57
Hastane yatış süresi (ortanca-IQR 25-75)	11(8-18)	16(10-22)	12(7-17)	0.047
Kadın cinsiyet (n, %)	116(76.8)	25(45)	10(29)	0.091
Hastane içi mortalite (n, %)	56(62.9)	21(23.6)	12(13.5)	0.056
Taburculuk sonrası mortalite (n, %)	35(79.5)	3(6.8)	6(13.6)	0.056
Yoğun bakım yatış (n, %)	90(38.3)	26(47.3)	16(47.1)	0.35
DKA (n, %)	27(11.5)	3(5.5)	0(0)	0.011

Diyabet tanı durumlarına göre sınıfladığımızda en yüksek yoğun bakım oranı yeni tanı diyabetli hastalarımızda görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. DKA komplikasyonu ise yeni tanı diyabetli hastalardan 3(%5.5) hastada, bilinen diyabetlilerde ise 27(%11.5) hastada görülmüştür(p<0,05).

Tablo 4.3. Mortalite durumuna göre hastaların sınıflandırılması

	Yaşayanlar n:191(%59)	Vefat edenler n:133(%41)	p
Yaş	64.46±12.41	71.82±10.94	<0.001
Erkek Cinsiyet (n, %)	101(52.9)	72(54.1)	0.82
Ek Hastalıklar			
Diyabetes Mellitus (n, %)	144(75.4)	91(68.4)	0.26
Hipertansiyon (n, %)	128(67)	86(64.7)	0.66
Koah/Astım (n, %)	31(16.2)	31(23.3)	0.11
Koroner Arter Hastalığı (n, %)	45(23.6)	52(39.1)	0.003
Kalp Yetmezliği (n, %)	15(7.9)	25(18.8)	0.003
Serebrovasküler Hastalık (n, %)	11(5.8)	17(12.8)	0.028
Akut Böbrek Hasarı (n, %)	36(18.8)	68(51.1)	<0.001
Kronik karaciğer Hastalığı (n, %)	2(1)	6(4.5)	0.048

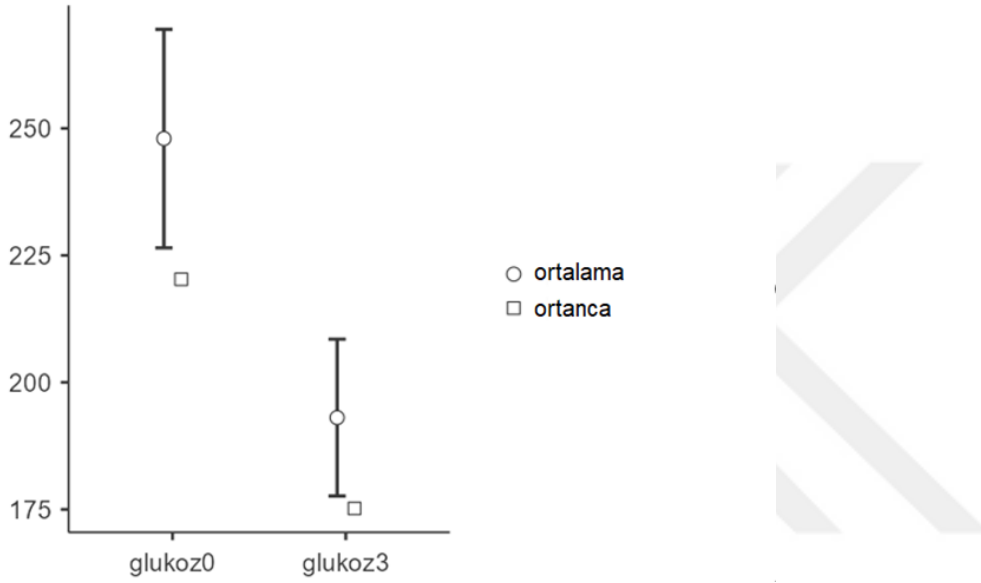
İleri yaşlı olan, kronik hastalık olarak da koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, akut böbrek hasarı olanlarda daha yüksek mortalite tespit edildi (Tablo 4.3.).

Tablo 4.4. Laboratuvar bulguları ve mortalite durumuna göre hastaların sınıflandırılması

	Yaşayanlar n:191(%59)	Exitus n:133(%41)	p
Laboratuvar			
Crp	8 (3-14)	10 (5-18)	0.013
Hgb	12.80 (11.40-14.00)	12.40 (10.40-13.70)	0.049
Wbc	7900 (5820-11050)	10.080 (7300- 13790)	<0.001
Nötrofil	6200 (3700-8780)	8.460 (5500- 12410)	<0.001
Lenfosit	1150 (700-1680)	880 (570-1430)	0.006
Trombosit	221000(172500-279500)	208000 (153000-292000)	0.63
Prokalsitonin	0.12 (0.07-0.29)	0.26 (0.12-0.99)	<0.001
Troponin	12 (6-21)	28 (15-62)	<0.001
Ck	64 (42-116)	80 (42-183)	0.079
Ldh	336 (245-428)	353 (260-473)	0.064
Ptz	1.09 (0.99-1.15)	1.11 (1.03-1.22)	0.018
Aptt	28.5 (26.0-32.1)	29.5 (26.6-33.4)	0.16
Albümin	3.77 (3.45-4.09)	3.44 (3.03-3.70)	<0.001
Ast	28 (19-41)	29 (19-46)	0.28
Alt	22 (14-35)	19 (13-34)	0.33
Kreatinin	0.94 (0.80-1.22)	1.16 (0.85-1.63)	<0.001
Gfr	74 (56-91)	59 (37-82)	<0.001
Sodyum	135 (133-138)	135 (132-139)	0.97
Potasyum	4.27 (3.84-4.64)	4.30 (3.83, 4.84)	0.25
Yoğun bakım ünitesine yatış	34, %17.8	98, %73.7	<0.001

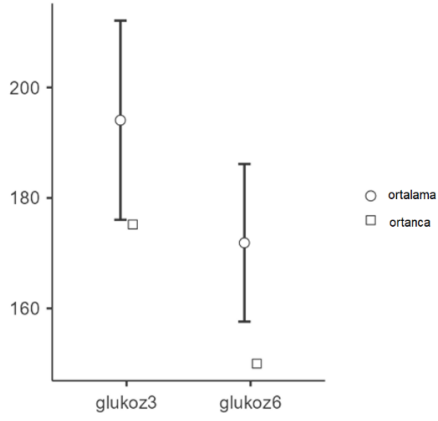
*Crp: c-reaktif protein, hgb: hemoglobin, wbc: beyaz küre, ck: kreatinin kinaz, ldh: laktat dehidrogenaz, pt: protrombin zamanı, aptt: aktive protrombin zamanı, gfr: glomerüler filtrasyon hızı. *Laboratuvar bulguları ortanca, IQR 25-75; yoğun bakım ünitesine yatış n, % olarak belirtilmiştir.

C-reaktif protein, beyaz küre(wbc), nötrofil, prokalsitonin gibi enfektif değerleri yüksek olan hastalarda mortalite yüksek bulunmuştur. Negatif akut faz reaktanı olan albümin düzeyi düşük izlenen vakalarda daha yüksekti($p<0.001$). Önemli bir kardiyak belirteç olan troponin yüksek izlenen hastalarda da mortalite daha yüksek izlendi($p<0.001$). Akut böbrek yetmezliği tespit edilen vakalarımızda da ölüm oranı daha yüksek görüldü($p<0.001$). Protrombin zamanı (ptz) uzun olan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur.



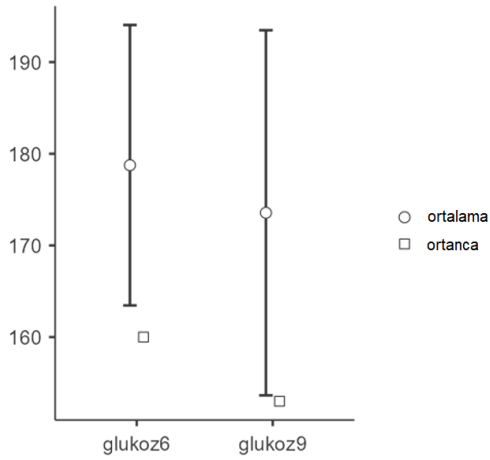
Şekil 4.1. Bilinen diyabetik hastaların başvuru glukozlarının ve 3.ay glukoz sonuçlarının karşılaştırması

Bilinen DM hastalarının yatış sırasında ve 3. ay poliklinik kontrollerinde bakılan glukoz değerlerinde anlamlı azalma gözlenmiştir (glukoz 220 (IQR: 156-319)'e karşı 175 (IQR: 126-246) mg/dl, $p < 0.001$).



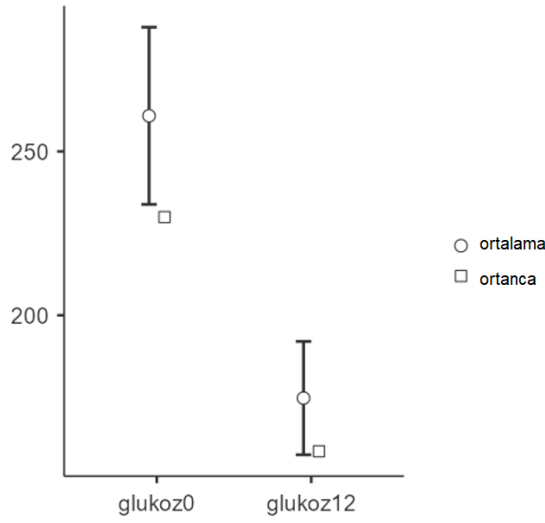
Şekil 4.2. Bilinen diyabetik hastaların COVID-19 sonrası 3.-6.ay glukoz sonuçlarının karşılaştırması

Bilinen DM hastalarının 3. ve 6. ay poliklinik kontrollerinde bakılan glukoz değerlerinde anlamlı azalma gözlenmiştir (glukoz 175 (IQR: 120-255)'e karşı 150 (IQR: 123-206) mg/dl, p:0.023).



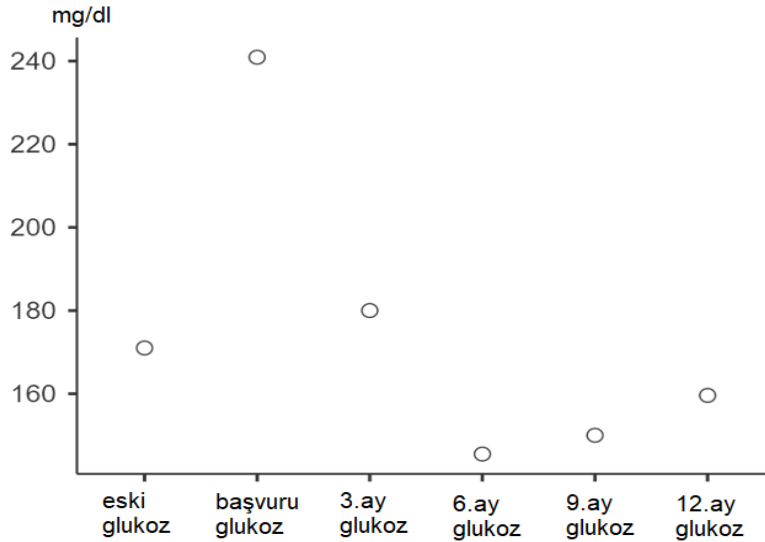
Şekil 4.3. Bilinen diyabetik hastaların COVID-19 sonrası 6.-9.ay glukoz sonuçlarının karşılaştırması

Bilinen DM hastalarının 6. ve 9. ay poliklinik kontrollerinde bakılan glukoz değerlerinde anlamlı fark bulunmadı (glukoz 160 (IQR: 131-213)'e karşı 153 (IQR: 117-191) mg/dl, p:0.624).



Şekil 4.4. Bilinen diyabetik hastaların başvuru glukozları ve COVID-19 sonrası 12.ay glukoz sonuçlarının karşılaştırması

Bilinen DM hastalarının yatış sırasında ve 12.ay poliklinik kontrollerinde bakılan glukoz değerlerinde anlamlı azalma gözlenmiştir (glukoz 230 (IQR: 158-356)'e karşı 158 (IQR: 126-193) mg/dl, $p < 0.001$)



Şekil 4.5. Bilinen diyabet tanılı hastaların glukoz ortanca değerleri

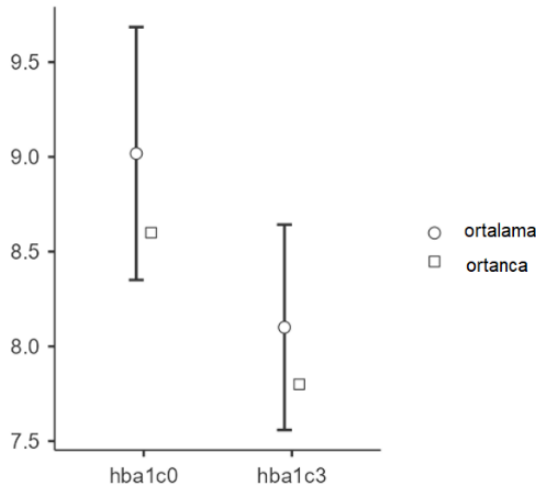
Bilinen diyabet tanısı olan hastaların eski glukoz, yatış glukoz ve takip edilen aylardaki glukoz ölçümlerinin ortanca değerleri grafikte verilmiştir ($p = 0.006$).

Tablo 4.5. Hastaların yatış ve taburculuk sonrası glukoz değerleri

	Yatış glukoz	Taburculuk sonrası son glukoz	p
n	324	270	
Diyabet olmayanlar	132 (106-207)	108 (94-135)	<0.001
Yeni Tanı DM	186 (142-276)	148 (109-192)	<0.001
Eski Tanı DM	225 (162-329)	164 (126-232)	<0.001

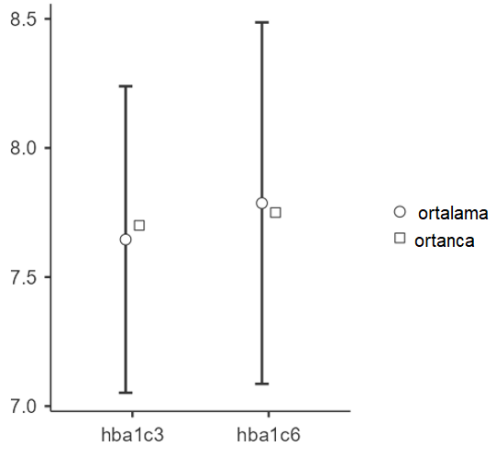
*DM: diyabetes mellitus * değerler (ortanca-IQR 25-75) olarak verilmiştir

Diyabet olmayan, yeni tanı diyabetli ve mevcut diyabetli 3 hasta grubumuzun da yatış glukoz sonuçları son kontrol glukozlarından yüksek izlenmiştir. Gruplar arasında da eski tanı diyabetli vakaların; yatış başvurusundaki medyan glukozu 225(IQR: 162-329) mg/dl olup, en yüksek değerde olan gruptur.



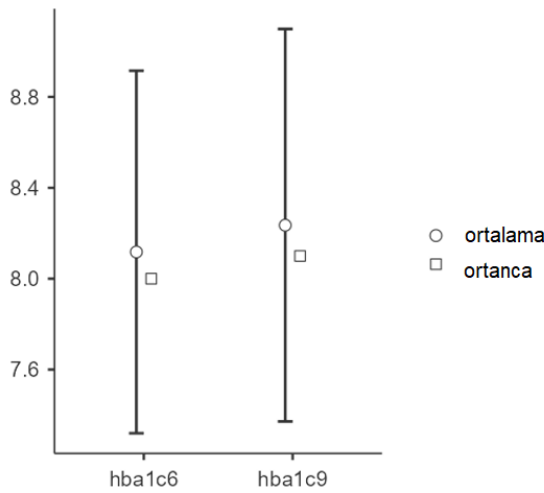
Şekil 4.6. Bilinen diyabetik hastaların başvuru A1c'lerinin ve 3.ay A1c sonuçlarının karşılaştırması

Bilinen DM hastalarının yatış sırasında ve 3.ay poliklinik kontrollerinde bakılan glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerinde anlamlı azalış gözlenmiştir (HbA1c 8.6 (IQR: 7.1-10.6)'a karşı 7.8 (IQR: 6.72-9.0), p <0.001).



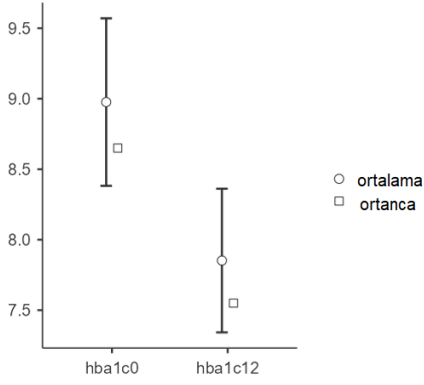
Şekil 4.7. Bilinen diyabetik hastaların 3.ay A1c'lerinin ve 6.ay A1c sonuçlarının karşılaştırması

Bilinen DM hastalarının 3. ve 6. ay poliklinik kontrollerinde bakılan glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir (HbA1c 7.7 (IQR: 6.32-8.47)'a karşı 7.75 (IQR: 6.38-8.52), p:0.541).



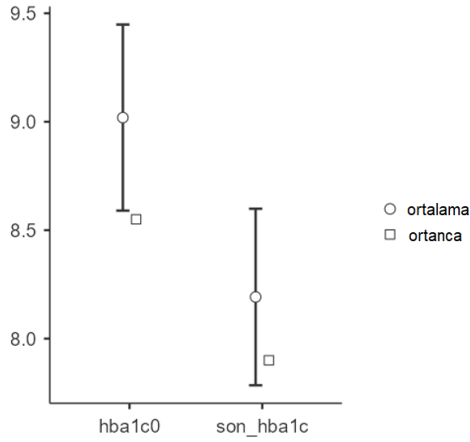
Şekil 4.8. Bilinen diyabetik hastaların 6.ay A1c'lerinin ve 9.ay A1c sonuçlarının karşılaştırması

Bilinen DM hastalarının 6.-9. ay poliklinik kontrollerinde bakılan glikolize hemoglobin (HbA1c) değerleri birbirine yakın değerlerden oluşmakta ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. (HbA1c 8.0 (IQR: 6.70-8.40)'a karşı 8.1 (IQR: 6.80-9.40), p:0.688).



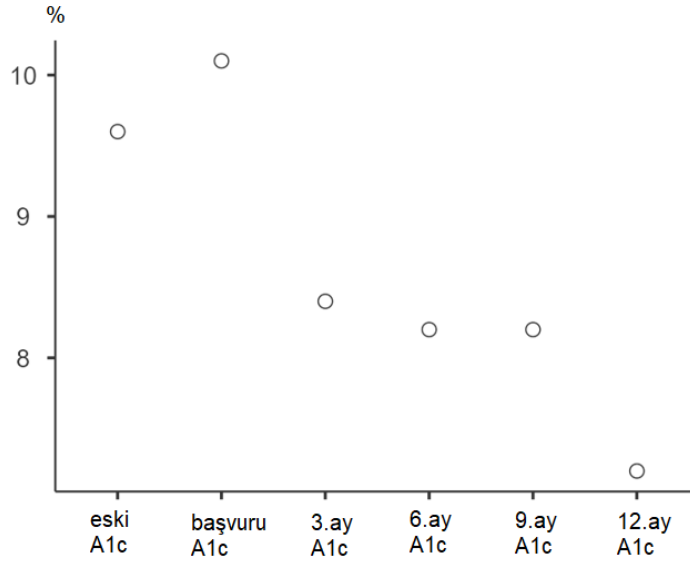
Şekil 4.9. Bilinen diyabetik hastaların başvuru A1c ve COVID-19 sonrası 12.ay A1c sonuçlarının karşılaştırması

Bilinen DM hastalarının yatış sırasında ve 12.ay poliklinik kontrollerinde bakılan glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı azalış izlenmiştir (HbA1c 8.65 (IQR: 7.15-10.75)'a karşı 7.55 (IQR: 6.60-8.67), $p < 0.001$).



Şekil 4.10. Bilinen diyabetik hastaların başvuru A1c ve en son bakılan A1c sonuçlarının karşılaştırması

Çalışmaya dahil edilen hastaların üç aylık takip A1c değerlerinde eksiklikler olması nedeniyle, hastaların yatış A1c'leriyle en son bakılan A1c değerleri de karşılaştırıldı. Bilinen DM hastalarının yatış sırasında ve son poliklinik kontrollerinde bakılan glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerinde anlamlı azalış bulunmuştur (HbA1c 8.55 (IQR: 7.3-10.65)'a karşı 7.9 (IQR: 6.70-9.03), $p < 0.001$).



Şekil 4.11. Bilinen diyabet tanısı olan hastaların eski A1c, yatış A1c ve takip edilen aylardaki A1c ölçümlerinin ortanca değerleri grafikte verilmiştir (p =0.095).

Tablo 4.6.Diyabetik hastaların ilaç kullanımı oranları*

	Yatış öncesi	Taburculuk	Takip
İnsulin kullanımı			
Bazal insülin	22(9.4)	22(12)	25(16)
Miks insülin	17(7.2)	12(6.7)	11(7.2)
İntensif insülin	42(18)	47(26)	35(23)
OAD kullanımı			
Metformin	164(70)	132(73)	122(80)
SU	66(28)	35(19)	31(20)
Pioglitazon	19(8.1)	12(6.7)	14(9.2)
DPP4-i	78(33)	67(37)	84(55)
SGLT2-i	33(14)	25(14)	54(35)

*Değerler n (%) olarak verilmiştir. SU: sülfonilüre, SGLT2-i: sodyum glukoz taşıyıcısı-2 inhibitörü, DPP4-i: dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü, OAD: oral antidiyabetik ilaç

Tablo 4.7. Yeni tanı ve bilinen diyabet tanılı hastaların; yatış öncesi, taburculukta ve takipteki diyabet ilaçlarının değişimi

	Yatış Öncesi	Taburculuk	Takip	p
Bilinen DM (n:235)	n:235	n:179	n:152	
OAD sayısı*	1, (1-2)	1, (1-2)	2, (1-3)	<0.001
İnsülin kullanımı**	81(34)	81(45)	71(47)	<0.001
Yeni Tanı DM (n:55)	n:55	n:34	n:34	
OAD sayısı*	0, (0-0)	0, (0-1)	0.5 (0-2)	<0.001
İnsülin kullanımı**	0(0)	25(74)	6(18)	0.002

*(ortanca, IQR 25-75), ** (n, %)

Bilinen DM hastalarının yatış öncesi ve yatışı sırası glukoz, glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerinde anlamlı artış gözlenmiştir (glukoz 167 (IQR: 129-222) vs. 225 (IQR: 162-329) mg/dl, $p < 0.001$) (HbA1c 7.8 (IQR: 7.0-9.75) vs. 8.5 (IQR: 7.3-10.55), $p < 0.001$).

Bilinen DM hastalarının yatış sırasında ve son poliklinik kontrollerinde bakılan glukoz, glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerinde anlamlı azalış gözlenmiştir (glukoz 225 (IQR: 162-329) vs. 164 (IQR: 126-232) mg/dl, $p < 0.001$) (HbA1c 8.5 (IQR: 7.3-10.55) vs. 7.9 (IQR: 6.7-9.03), $p < 0.001$).

Yeni tanı DM hastalarının yatış sırasında ve son poliklinik kontrollerinde bakılan glukoz, glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerinde anlamlı azalış gözlenmiştir (glukoz 186 (IQR: 142-276) vs. 148 (IQR: 109-192) mg/dl, $p < 0.001$) (HbA1c 7.8 (IQR: 7.1-9.25) vs. 7.1 (IQR: 6.9-7.44), $p < 0.001$).

Yaşayan bilinen DM tanılı hastaların yatışındaki tedavisi ve poliklinik takiplerindeki son tedavileri karşılaştırıldığında; oral anti-diyabetik (OAD) sayısında artış (1(IQR: 1-2) vs. 2(IQR: 1-3), $p < 0.001$), insulin kullanım oranında artış gözlemlendi (81(%34) vs. 71(%47), $p < 0.001$).

Yeni DM tanılı hastaların taburculuk tedavisi ve poliklinik takiplerindeki son tedavileri karşılaştırıldığında; oral anti-diyabetik (OAD) sayısında artış (0(IQR: 0-1) vs. 0,5(IQR: 0-2), $p < 0.001$), insulin kullanım oranında azalma (25(%74) vs. 6(%18), $p = 0.002$) tespit edildi.

Ayrıca yeni tanı diyabetli hastalarımızın %26.5'unda tedavi yoğunluğunun arttırıldığı bulundu. Bilinen diyabetik hastalardan polikliniğe gelebilen 163 hasta değerlendirildiğinde; 83 (%50.9) ünde takiplerde tedavinin değişmediği, 67(%41.1)'sinde yoğunlaştırıldığı, 13(%8)'ünde tedavinin azaltıldığı gözlemlendi.

Bilinen diyabetik hastalardan takiplerde tedavi değişimi yapılmayanlarda da başlangıç glukoz ve Hba1c seviyelerinde anlamlı gerileme gözlemlenmiştir (glukoz 204(IQR: 152-303)'ya karşı 165(IQR:117-227) mg/dl, $p = 0.001$) (HbA1c %8.35(IQR: 7.1-10.1)'e karşı %7.8 (IQR: 6.6-8.8), $p = 0.001$).

Bilinen diyabet tanılı hastalarda mortaliteye etki eden faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Univariate analizde mortaliteye etki edebilecek faktörlerin hepsi modele dahil edildiğinde yaş, antihipertansif kullanımı, akut böbrek hasarı, lökosit sayısı ve albümin düzeyinin mortaliteyi belirleyici faktörler olarak tespit edildi.

Tablo 4.8. Bilinen diyabet tanılı hastalarda mortaliteye etki eden faktörler

	B	ss	Sd	p	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
						min	max
Yaş	0,059	0,016	1	0	1,061	1,029	1,094
Antihipertansif kullanımı	-1,263	0,414	1	0,002	0,283	0,126	0,636
Koroner arter hastalığı	0,885	0,361	1	0,014	2,422	1,193	4,917
Akut böbrek Hasarı	1,298	0,338	1	0	3,661	1,889	7,094
Lökosit sayısı	0	0	1	0,01	1	1	1
Albümin	-1,033	0,319	1	0,001	0,356	0,19	0,666

B: beta katsayısı, ss: standart sapma, min: minimum, max: maksimum, Sd: serbestlik derecesi

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, hastanede yatan diyabetik COVID-19 vakalarında sağ kalanlarda, yatıştaki hiperglisemi seviyesinin takiplerde gerilediği gösterilmiştir. Literatürde, klasik enfeksiyonlardan farklı olarak COVID-19 sonrası diyabet regülasyonunda bozulmalar bildirilmiştir ve bunun pankreas beta hücre hasarıyla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (79,80). Ancak bunun tersine, takiplerde glisemik regülasyonun takiplerde düzeldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (81,82). Çalışmamızda, hastanede yatan diyabetik COVID-19 vakalarında sağ kalanlarda, yatıştaki hiperglisemi seviyesinin takiplerde gerilediği gösterilmiştir. Literatürde, klasik enfeksiyonlardan farklı olarak COVID-19 sonrası diyabet regülasyonunda bozulmalar bildirilmiştir ve bunun pankreas beta hücre hasarıyla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (79,80). Ancak bunun tersine, takiplerde glisemik regülasyonun düzeldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (81,82).

Bilinen diyabet tanılı hastalarda enfeksiyon geriledikten sonra A1c değerlerinin de gerilediği tespit edildi. Bilinen diyabet tanılı hastalarımızın başvuru, taburculuk ve takipteki ilaç kullanımlarında oral antidiyabetik kullanımının; başvuru ve taburculukta benzer olduğu ancak takiplerde tedavilerin yoğunlaştırıldığı gözlemlendi. İnsülin kullanım oranı taburculuk ve ayaktan kontrolde oransal olarak artmış bulundu. Takip A1c değerleri poliklinik kontrollerine gelen hastalardan alınmıştı. Bu nedenle A1c gerilemesini düzenli glisemik takip ve tedavi yoğunlaştırılmasına bağlamak mümkündür. Bilinen diyabetik hastalardan polikliniğe gelebilen 163 hasta değerlendirildiğinde; 83' ünde takiplerde tedavinin değişmediği gözlemlendi. Bilinen diyabetik hastalardan takiplerde tedavi değişimi yapılmayanlarda da başlangıç glukoz ve HbA1c seviyelerinde anlamlı gerileme gözlemlenmiştir. Bu veriler sonucunda tedavi değişimi olmaksızın enfektif durum geriledikçe glisemik değerlerin de gerilediğini gözlemlenmiştir.

Vücuttaki glisemik denge için immün ve endokrin mekanizmaların ilişkisi oldukça önemlidir. Viral etken vb. stres kaynağı sonrası, adrenokortikal cevapta ve glukagon ve katekolaminlerde artış insülin direncine yol açar ve glukoz anormalliklerine yol açar (83,84). COVID-19 ve yeni tanı diyabet ilişkisinin nedeni hakkında bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları, pankreas β - hücrelerine viral giriş yoluyla etki ederek, β -hücre fonksiyonlarını bozması ve insülin direncine neden olabilen sistemik enflamasyona yol açmasıdır (85–87).

Yeni tanı diyabet olarak; daha önceden diyabet öyküsü olmayan, hiç antidiyabetik kullanmamış, rastgele bakılan kan glukozu 200 mg/dl üzerinde olmayan ve eski A1c'si %6.5'un altında olan hastalar seçilmiştir. Çalışmamızda yatışında kan şekeri 200 mg/dl'den yüksek ve diyabet semptomları olan ve/veya A1c %6,5 ve üzerindeyse yeni tanı diyabet olarak sınıflandırılmıştır (30,78). Ancak diyabet tanımında stres hiperglisemisini dışlamak için daha yüksek özgüllük sağlamak amacıyla glukoz eşik değeri 300 mg/dl olarak belirlenmiş çalışmalar mevcuttur (88,89).

Sathish T ve arkadaşlarına göre COVID-19 nedenli hastaneye yatırılanlarda, eski diyabet ile yeni tanı diyabet ayrımının yapılması zor olmakla birlikte %14.4'ünün yeni diyabet tanısı aldığı tespit edilmiştir (78). Bir meta-analizde hastaların COVID-19 geçirdikten sonra diyabet hastası olma riski %59 daha fazla bulundu (90). Diğer viral enfeksiyonlarla diyabet ilişkisini karşılaştırılarak daha fazla sayıda araştırma yapılması gereklidir. Korona virüs nedenli hastane yatışı sonrası diyabet, genellikle yeni başlayan diyabet olarak tanımlanır, ancak kabulden önce ögliseminin belgelenmesi nadirdir; COVID-19 sırasında diyabetes mellitusun yeni fark edilip edilmediği veya glisemik anormalliğin başka bir dönemini temsil edip etmediği net değildir. Eskiden mevcut olup, teşhis edilmemiş veya gerçekten yeni başlayan diyabet veya akut enfeksiyon anında sadece geçici stres hiperglisemisi olup olmadığı net değildir (91).

Bilinen diyabet hasta grubumuzda olduğu gibi, yeni tanı diyabetli hastalarımızda da başvuru glukoz ve A1c değerleri üçüncü ay sonuçlarına göre yüksek izlense de takipler sonucunda glisemik belirteçlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde gerilediği izlendi.

COVID-19 sonrası gelişen yeni tanı diyabetin seyri hakkında literatürde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda takiplerde hipergliseminin daha kötü seyrettiği, bazılarında ise bilinen diyabet ile benzer olduğu gözlenmiştir (92,93).

Hindistan'da yapılan bir çalışmada, COVID-19 olmayan yeni tanı diyabetliler ve COVID-19 sonrası yeni tanı diyabetli hastalar karşılaştırılmış ve COVID-19 yeni tanı diyabetlilerde daha yüksek kan şekerleri izlenmiştir (94). İtalya'dan yapılan bir araştırmada COVID-19 sonrası yeni tanı diyabetli hastalarda bilinen diyabetik hastalara göre glisemik belirteçler daha yüksek bulunmuştur. Ancak, Yunanistan'da yapılan bir araştırmada taburculuk sonrası kan şekeri düzeylerinin gerilediği tespit edilmiştir (81,82). Çalışmamızda yatışta ve son kontrolde bakılan glukoz değerleri; bilinen diyabetik hastalarımızda, yeni tanı diyabetli hastalarımıza göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca bilinen diyabetik ve yeni tanı diyabetli her iki hasta grubunda kontrollerde glukoz ve A1c düzeylerinde anlamlı şekilde gerileme gözlenmiştir.

Literatürde, bilinen diyabetes mellitus tanılı hastalara göre COVID-19 sonrası yeni diyabet tanısı alan hastalarda kötü prognoz ve yüksek mortalite gösterilmiştir. Bu vakalarda yoğun bakım yatışı daha sık ve hastane yatış süreleri daha uzun bulunmuştur (91,95,96). Yaklaşık bir yıllık takip süreli 1902 COVID-19 vakası ile yapılan bir araştırmada, yeni tanı diyabetli hastalarda akut faz reaktanlarının, hastanede yatış sürelerinin ve yoğun bakım yatış sıklıklarının daha yüksek olduğu bulunmuş ancak mortalite açısından eski diyabet tanılı hastalarla aralarında fark izlenmemiştir. Bu çalışmadaki COVID-19 sonrası yeni tanı diyabet olan hastaların %56'sında kan şekeri takipleri normal aralığa gerilemiştir (92). Çalışmamızda bilinen diyabet tanılı hastaların mortalite oranının yeni tanı diyabetli vakalarımızdan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yeni tanı diyabetli hastaların hastane yatış sürelerinin, bilinen diyabet tanılı ve diyabeti olmayan hastalardan anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur. Yeni tanı diyabetli hastalarımızda; crp, nötrofil, lökosit gibi parametreler bilinen diyabetli vakalara göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgularla yeni tanı diyabetli hasta grubumuzun, daha ağır seyreden COVID-19 enfeksiyonuna sahip oldukları düşünülmektedir.

Literatürde 6452 kişiyi içeren bir meta-analizde COVID-19'un ileri yaştaki hastalarda daha şiddetli olduğu belirtilmişti (97). Benzer şekilde çalışmamızda da vefat eden hastaların yaş ortalaması daha yüksek izlendi.

Cinsiyetler açısından COVID-19'dan etkilenme oranlarının farklılığını araştıran bir çalışmada prevalans açısından fark izlenmezken, erkek bireylerde yaştan bağımsız olarak mortalite yüksek izlenmiştir (98). Mortalite ve cinsiyetler açısından anlamlı fark bulunmayan araştırmalar da mevcuttur (99). Çalışmamızda cinsiyet ve mortalite açısından anlamlı fark izlenmedi. Bunun nedeni erkek hastalarımızın daha genç yaşta olması olabilir.

Literatürde, COVID-19' da klinik gidişat kötüleştikçe, hastaların renal fonksiyonlarında bozulmalar bildirilmiştir (56,60). Benzer şekilde çalışmamızda da renal fonksiyonlarda bozulma ile mortalitede artış tespit edilmiştir.

COVID-19' da sık görülen bir diğer anormallik, hastanede yatış sırasında ciddi bir sorun olan lenfopenidir , dolayısıyla lenfopeni ve hastalığın şiddeti ve/veya mortalitesiyle ilişkilendirilmiştir (100–102). Bizim sonuçlarımız da bu hipotezi desteklemektedir. Mortalite ve lenfosit sayısındaki düşüklük arasında ilişki gözlenmiştir.

Çalışmamızda diyabetes mellitustan sonra en sık eşlik eden kronik hastalık hipertansiyondur. Bilinen diyabetes mellitus tanılı hastalarda anti-hipertansif ilaç kullanımı ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu. COVID-19 ve kan basıncı konusunda regülasyonun düzeldiği ve bozulduğuna dair hiperglisemi benzeri tartışmalı bir literatür mevcuttur (103,104).

Çalışmamızda 235 hastamız bilinen diyabet tanılıydı ve toplam mortalite oranı %39 izlendi. Mortalite oranı yüksek bulunmasının nedenleri, çalışmaya sadece yatan hastaların dahil edilmesi ve A1c istenilen hastaların daha ağır seyirli vakalar olması olabilir.

6.ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI

Çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur. Pandemi dönemindeki sonuçlar retrospektif olarak izlendiğinden tahmin edilemeyen ek faktörler olabilir (105). Araştırmamıza başvuru sırasında HbA1c ölçümü olan hastaları aldık. Ancak sonrasındaki 2 yıllık izlem sürecinde bazı hastalarda kontrol A1c ve glukoz ölçümleri yetersizdi. Hastalıktan sağ kurtulan ancak poliklinik kontrollerine gelmeyen hastalar dışında, taburculuk sonrasında mortalitenin yüksek olması da çalışmamız için daha fazla veri elde etmemizi sınırlayan bir faktördü. Taburculuk sonrası mortalitenin kesin ölüm nedenlerine ilişkin verilerimiz yetersizdi. Vakalarımızın özgeçmişlerindeki ilaç raporlarını ve laboratuvar bulgularını ayrıntılı inceledik ancak eski glukoz ve A1c sonuçları yetersiz olan hastalar mevcuttu. Bu da yeni tanı diyabet ve önceden teşhis edilmemiş diyabeti ayırt etmemizi kısıtladı.

Yeni tanı diyabet tanımlamamızı; daha önceden diyabet öyküsü olmayan, eski ölçülmüş açlık kan şekeri değeri 126 mg/dl üzerinde olmayan, rastgele bakılan kan glukozu 200 mg/dl üzerinde olmayan ve başvuru öncesi A1c'si %6,5 'un altında olan hastalardan oluşturduk. Bu hastalarda kan şekeri 200 mg/dl'den yüksek ve diyabet semptomları olan ve/veya HbA1c %6.5 ve üzerindeyse yeni tanı diyabet olarak sınıflandırdık (30,78). Ancak diyabet tanımında stres hiperglisemisini dışlamak için daha yüksek özgüllük sağlamak amacıyla glukoz eşik değeri 300 mg/dl olarak belirlenmiş çalışmalar da mevcuttur (88).

Retrospektif olsa da çalışmamızın en güçlü yönü; hastaların hem eski değerleri hem de pandemi sonrası iki yıl gibi uzun vadeli bir aralık içerisindeki tüm verileri toplamış olmamızdır.

7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, hastanede yatan diyabetik COVID-19 vakalarında sağ kalanlarda, yatıştaki hiperglisemi seviyesinin takiplerde gerilediği gösterilmiştir. Anti-diyabet tedavisi değişmeyen hastalarımızda da enfeksiyonun gerilemesine paralel şekilde uzun dönem sonucunda hipergliseminin de gerilediğini gösterilmiştir. Yeni diyabet tanısı almış olan, ileri yaşlı, enfektif parametreleri yüksek olan vakalarda mortalite daha yüksek izlendi.

Hiperglisemi ve COVID-19 ilişkisinin prospektif çalışmalarla araştırılmaya devam edilmesi gerekmektedir. Ayrıca COVID-19 tanısı olup kronik hastalıklardan koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler olay, akut böbrek hasarı olanların hastalık sonrasında da daha yakından izlenmesi faydalı olacaktır.

8.KAYNAKÇA

1. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med.* Şubat 2020;9(2):575.
2. Lee MH, Wong C, Ng CH, Yuen DCW, Lim AYL, Khoo CM. Effects of hyperglycaemia on complications of COVID-19: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Obes Metab.* Ocak 2021;23(1):287-9.
3. Aggarwal G, Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Diabetes mellitus association with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *J Diabetes.* Kasım 2020;12(11):851-5.
4. Hussain S, Baxi H, Chand Jamali M, Nisar N, Hussain MS. Burden of diabetes mellitus and its impact on COVID-19 patients: A meta-analysis of real-world evidence. *Diabetes Metab Syndr.* Aralık 2020;14(6):1595-602.
5. Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 24 Temmuz 2020;30(8):1236-48.
6. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* Haziran 2020;43(6):867-9.
7. Jk Y, Ss L, Xj J, Lm G. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol [Internet].* Eylül 2010 [a.yer 02 Haziran 2022];47(3). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19333547/?dopt=Abstract>
8. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, vd. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* Haziran 2006;23(6):623-8.
9. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, vd. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* Haziran 2004;203(2):622-30.
10. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, vd. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* Şubat 2021;3(2):149-65.
11. Beta-cells from patients with COVID-19 and from isolated human islets exhibit ACE2, DPP4, and TMPRSS2 expression, viral infiltration and

necroptotic cell death [Internet]. 2020 [a.yer 02 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://www.researchsquare.com>

12. Kusmartseva I, Wu W, Syed F, Van Der Heide V, Jorgensen M, Joseph P, vd. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 01 Aralık 2020;32(6):1041-1051.e6.
13. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, Gupta V, Wang P, Duan X, vd. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids. *Cell Stem Cell.* 02 Temmuz 2020;27(1):125-136.e7.
14. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* Ağustos 2020;18(9):2128-2130.e2.
15. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, vd. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Haziran 2020;8(6):546-50.
16. Fabbri A, Marchesini G, Benazzi B, Morelli A, Montesi D, Bini C, vd. Stress Hyperglycemia and Mortality in Subjects With Diabetes and Sepsis. *Crit Care Explor.* Temmuz 2020;2(7):e0152.
17. de Carvalho Vidigal F, Guedes Cocate P, Gonçalves Pereira L, de Cássia Gonçalves Alfenas R. The role of hyperglycemia in the induction of oxidative stress and inflammatory process. *Nutr Hosp.* Ekim 2012;27(5):1391-8.
18. Gs D, K K. Hyperglycemia induced oxidative stress in type-1 and type-2 diabetic patients with and without nephropathy. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr* [Internet]. 30 Mayıs 2007 [a.yer 02 Haziran 2022];53(5). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17543235/?dopt=Abstract>
19. Niewczas MA, Pavkov ME, Skupien J, Smiles A, Md Dom ZI, Wilson JM, vd. A signature of circulating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes. *Nat Med.* Mayıs 2019;25(5):805-13.
20. Heaney AI, Griffin GD, Simon EL. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *Am J Emerg Med.* 01 Kasım 2020;38(11):2491.e3-2491.e4.
21. Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, Glück A, Ziegler AG, Bonifacio E, vd. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nat Metab.* Ekim 2020;2(10):1021-4.
22. Akarsu C, Karabulut M, Aydin H, Sahbaz NA, Dural AC, Yegul D, vd. Association between Acute Pancreatitis and COVID-19: Could Pancreatitis Be

the Missing Piece of the Puzzle about Increased Mortality Rates? J Invest Surg. 02 Ocak 2022;35(1):119-25.

23. J.Larry Jameson çeviren:Teoman A. Harrison's Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition. İçinde İstanbul;
24. Plani E. TÜRKİYE DİYABET ÖNLEME VE KONTROL PROGRAMI. :152.
25. Oğuz A, Telci Çaklılı Ö, Tümerdem Çalık B, PURE Investigators. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir. Ekim 2018;46(7):613-23.
26. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, vd. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 01 Şubat 2013;28(2):169-80.
27. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, vd. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 01 Ocak 2012;97(1):16-38.
28. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022.
29. Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults - UpToDate [İnternet]. [a.yer 13 Ekim 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults?search=prediyabet§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H3316059262&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H3316059262
30. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. Ocak 2019;42(Suppl 1):S13-28.
31. Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf [İnternet]. [a.yer 18 Ekim 2022]. Erişim adresi: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf
32. Tip 1 diyabet patogenezi - UpToDate [İnternet]. [a.yer 18 Ekim 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus?search=tip%201%20diyabet&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
33. Boden G. Obesity and diabetes mellitus--how are they linked? West Indian Med J. 07 Mart 2002;51 Suppl 1:51-4.

34. Trends in Hospital Admission for Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes in England, 1998–2013: A Retrospective Cohort Study | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [a.yer 18 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://diabetesjournals.org/care/article/41/9/1870/40722/Trends-in-Hospital-Admission-for-Diabetic>
35. Javeed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology*. 01 Mart 2018;33(2):138-50.
36. *Journal of Health Sciences and Medicine* » Makale » Diyabetik ketoasidozda tanı ve tedavi yaklaşımı [Internet]. [a.yer 23 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/pub/jhsm/issue/45173/452023>
37. Goyal I, Ogbuah C, Chaudhuri A, Quinn T, Sharma R. Confirmed Hypoglycemia Without Whipple Triad: A Rare Case of Hyper-Warburgism. *J Endocr Soc*. 21 Kasım 2020;5(1):bvaa182.
38. Diabetes Complications [Internet]. [a.yer 21 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/diabetes-complications>
39. TND_Diyabetik_Bobrek_Hiperglisemi_Yoonetimi_Raporu_2020.pdf [Internet]. [a.yer 23 Ekim 2022]. Erişim adresi: https://nefroloji.org.tr/uploads/pdf/TND_Diyabetik_Bobrek_Hiperglisemi_Yoonetimi_Raporu_2020.pdf
40. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, vd. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN*. Şubat 2013;24(2):302-8.
41. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdottir S, Swedish National Diabetes Register. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diab Vasc Dis Res*. Kasım 2013;10(6):520-9.
42. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, vd. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 20 Eylül 2001;345(12):861-9.
43. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, vd. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 20 Eylül 2001;345(12):851-60.

44. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline - PubMed [Internet]. [a.yer 23 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30903688/>
45. Buchholz U, Müller MA, Nitsche A, Sanewski A, Wevering N, Bauer-Balci T, vd. Contact investigation of a case of human novel coronavirus infection treated in a German hospital, October-November 2012. Eurosurveillance [Internet]. 21 Şubat 2013 [a.yer 23 Ekim 2022];18(8). Erişim adresi: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.08.20406-en>
46. de Souza Luna LK, Heiser V, Regamey N, Panning M, Drexler JF, Mulangu S, vd. Generic detection of coronaviruses and differentiation at the prototype strain level by reverse transcription-PCR and nonfluorescent low-density microarray. J Clin Microbiol. 2007;45(3):1049.
47. Letko M, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β -coronaviruses, including 2019-nCoV [Internet]. bioRxiv; 2020 [a.yer 23 Ekim 2022]. s. 2020.01.22.915660. Erişim adresi: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.22.915660v1>
48. Woo PCY, Lau SKP, Huang Y, Yuen KY. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. Exp Biol Med Maywood NJ. 01 Ekim 2009;234(10):1117-27.
49. Ji G. CT manifestations and dynamic changes of corona virus disease 2019. 2020 [a.yer 23 Ekim 2022]; Erişim adresi: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/ppcovidwho-4193>
50. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. Transfus Med Rev. 01 Nisan 2020;34(2):75-80.
51. Türkiye: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [a.yer 24 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int>
52. Naserghandi A, Allameh SF, Saffarpour R. All about COVID-19 in brief. New Microbes New Infect. 01 Mayıs 2020;35:100678.
53. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, vd. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. JAMA. 28 Nisan 2020;323(16):1610-2.
54. Zhou D, Zhang P, Bao C, Zhang Y, Zhu N. Emerging Understanding of Etiology and Epidemiology of the Novel Coronavirus (COVID-19) infection in Wuhan, China [Internet]. Preprints; 2020 [a.yer 23 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0283/v1>

55. Community Transmission of SARS-CoV-2 at Two Family Gatherings - Chicago, Illinois, February-March 2020 - PubMed [Internet]. [a.yer 23 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298246/>
56. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, vd. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 Mart 2020;323(11):1061-9.
57. Orhan Kubat G, ŞahiN C. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) Clinical Features. *Kulak Burun Boğaz Ve Baş Boyun Cerrahisi Derg*. 2020;28(2):14-9.
58. Kaplan A, Kaplan Ö, Cetin S. The Symptoms Experienced by COVID-19 Patients Following the Recovery. *Genel Sağlık Bilim Derg*. 25 Ağustos 2022;4(2):142-51.
59. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 07 Nisan 2020;323(13):1239-42.
60. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, vd. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. Ağustos 2020;296(2):E15-25.
61. Comert SS. Radiological findings of COVID-19 pneumonia. *South Clin Istanb Eurasia* [Internet]. 2020 [a.yer 24 Ekim 2022]; Erişim adresi: <http://scie.online/jvi.aspx?un=SCIE-96158&volume=>
62. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. Haziran 2020;17(6):701-9.
63. Hospitalized Adults: Therapeutic Management [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [a.yer 24 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
64. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, vd. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 15 Eylül 2020;324(11):1048-57.
65. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, vd. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 Şubat 2021;384(8):693-704.
66. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, vd. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 05 Kasım 2020;383(19):1813-26.

67. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. :464.
68. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, vd. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 26 Ağustos 2021;385(9):777-89.
69. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, vd. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 27 Nisan 2021;325(16):1620-30.
70. Li G, Liu Y, Jing X, Wang Y, Miao M, Tao L, vd. Mortality risk of COVID-19 in elderly males with comorbidities: a multi-country study. *Aging*. 31 Aralık 2020;13(1):27-60.
71. Bepouka B, Mayasi N, Mandina M, Longokolo M, Odio O, Mangala D, vd. Risk factors for mortality in COVID-19 patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 17 Ekim 2022;17(10):e0276008.
72. Yang L, Jin J, Luo W, Gan Y, Chen B, Li W. Risk factors for predicting mortality of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 30 Kasım 2020;15(11):e0243124.
73. covid-19rehberieriskinhastayonetimivedavi-12042022pdf.pdf [Internet]. [a.yer 01 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivedavi-12042022pdf.pdf>
74. CDC. People with Certain Medical Conditions [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [a.yer 24 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
75. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, vd. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 15 Ekim 2020;383(16):1522-34.
76. Ding C, Feng X, Chen Y, Yuan J, Yi P, Li Y, vd. Effect of Corticosteroid Therapy on the Duration of SARS-CoV-2 Clearance in Patients with Mild COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. Aralık 2020;9(4):943-52.

77. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. *Clin E Investig En Arterioscler*. 2021;33(3):151-7.
78. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID -19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. Mart 2021;23(3):870-4.
79. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, vd. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *The BMJ*. 19 Mayıs 2021;373:n1098.
80. Alomar FA. Methylglyoxal in COVID-19-induced hyperglycemia and new-onset diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Kasım 2022;26(21):8152-71.
81. Psoma O, Papachristoforou E, Kountouri A, Balampanis K, Stergiou A, Lambadiari V, vd. Effect of COVID-19-associated lockdown on the metabolic control of patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. Aralık 2020;34(12):107756.
82. Biancalana E, Parolini F, Mengozzi A, Solini A. 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*. 2021;58(4):431-6.
83. Medicine I of. Food Components to Enhance Performance: An Evaluation of Potential Performance-Enhancing Food Components for Operational Rations [Internet]. 1M.S. [a.yer 19 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/4563/food-components-to-enhance-performance-an-evaluation-of-potential-performance>
84. Bar-Or D, Rael LT, Madayag RM, Banton KL, Tanner A, Acuna DL, vd. Stress Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Insight Into Possible Molecular Pathways. *Front Med* [Internet]. 2019 [a.yer 19 Kasım 2022];6. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2019.00054>
85. Steenblock C, Richter S, Berger I, Barovic M, Schmid J, Schubert U, vd. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat Commun*. 10 Haziran 2021;12(1):3534.
86. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, vd. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. Ekim 2020;22(10):1897-906.
87. Reiterer M, Rajan M, Gómez-Banoy N, Lau JD, Gomez-Escobar LG, Ma L, vd. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2. *Cell Metab*. 02 Kasım 2021;33(11):2174-2188.e5.

88. Yang X, Zhang R, Jin T, Zhu P, Yao L, Li L, vd. Stress Hyperglycemia Is Independently Associated with Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 01 Mayıs 2022;67(5):1879-89.
89. McCowen KC, Malhotra A, Bistran BR. Stress-Induced Hyperglycemia. *Crit Care Clin*. 01 Ocak 2001;17(1):107-24.
90. Banerjee M, Pal R, Dutta S. Risk of incident diabetes post-COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 30 Mayıs 2022 [a.yer 09 Haziran 2022]; Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751991822001000>
91. Cromer SJ, Colling C, Schatoff D, Leary M, Stamou MI, Selen DJ, vd. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemetic phenotypes. *J Diabetes Complications*. 01 Nisan 2022;36(4):108145.
92. The Toll of Lockdown Against COVID-19 on Diabetes Outpatient Care: Analysis From an Outbreak Area in Northeast Italy | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [Internet]. [a.yer 13 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://diabetesjournals.org/care/article/44/1/e18/33060/The-Toll-of-Lockdown-Against-COVID-19-on-Diabetes>
93. Selek A, Gezer E, Altun E, Sözen M, Topaloğlu Ö, Köksalan D, vd. The impact of COVID-19 pandemic on glycemetic control in patients with diabetes mellitus in Turkey: a multi-center study from Kocaeli. *J Diabetes Metab Disord*. 27 Ağustos 2021;20(2):1461-7.
94. Ghosh A, Anjana RM, Shanthi Rani CS, Jeba Rani S, Gupta R, Jha A, vd. Glycemetic parameters in patients with new-onset diabetes during COVID-19 pandemic are more severe than in patients with new-onset diabetes before the pandemic: NOD COVID India Study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 01 Ocak 2021;15(1):215-20.
95. Cariou B, Pichelin M, Goronflot T, Gonfroy C, Marre M, Raffaitin-Cardin C, vd. Phenotypic characteristics and prognosis of newly diagnosed diabetes in hospitalized patients with COVID-19: Results from the CORONADO study. *Diabetes Res Clin Pract*. Mayıs 2021;175:108695.
96. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis - PubMed [Internet]. [a.yer 24 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32267833/>
97. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. Ağustos 2020;14(4):395-403.

98. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, vd. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152.
99. COVID-19 Hastalarında Cinsiyetin İnflamatuvar Belirteçlere Etkisi. *18(Supp:1):14-23*.
100. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, vd. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 01 Nisan 2020;8(4):420-2.
101. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, Pinto ACPN, Santos RRP, Rocha AP, vd. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2021;16(6):e0253894.
102. Tsai YT, Ku HC, Maithreepala SD, Tsai YJ, Chen LF, Ko NY, vd. Higher Risk of Acute Respiratory Distress Syndrome and Risk Factors among Patients with COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health*. 16 Kasım 2022;19(22):15125.
103. Fosco MJ, Silva P, Taborda GA, Ahumada L. [Association between mandatory lockdown due to COVID-19 and severe arterial hypertension]. *Medicina (Mex)*. 2020;80 Suppl 6:25-9.
104. Pengo MF, Albini F, Guglielmi G, Mollica C, Soranna D, Zambra G, vd. Home blood pressure during COVID-19-related lockdown in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 05 Şubat 2021;zwab010.
105. İstanbul Tıp Dergisi [İnternet]. [a.yer 13 Aralık 2022]. Erişim adresi: <http://istanbulmedicaljournal.org/archives/archive-detail/article-preview/the-relationship-between-the-admission-blood-gluco/50827>