



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN ABD LHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN PREDİYABETİK VE
DİYABETİK HASTALARDA KOROİDAL VASK LER İNDEKS
DEĞERİNİN TEDAVİ İLE DEĞİŞİMİ

Dr. S bra Bet l ÖZER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN ABDÜLHAMİD HAN
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

DEMİR EKSİKLİğİ ANEMİSİ OLAN PREDİYABETİK VE
DİYABETİK HASTALARDA KOROİDAL VASKÜLER İNDEKS
DEğERİNİN TEDAVİ İLE DEğİŞİMİ

Dr. Sbra Betül ÖZER

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER TABLOSU	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ANEMİ	2
2.1.1. Anemi Tanımı ve Sınıflandırılması	2
2.1.2. Hemoglobin Molekülü ve Doku Oksijenizasyonu.....	4
2.1.3. Demir Eksikliği Anemisi Epidemiyoloji	5
2.1.4. Demir Eksikliği Anemisi Etyoloji	5
2.1.5. Demir Eksikliği Anemisi Klinik Belirti ve Bulguları	6
2.1.6. Demir Eksikliği Anemisi Tanı	7
2.1.7. Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanı.....	8
2.1.8. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi	8
2.2.DİYABETES MELLİTUS	11
2.2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	11
2.2.2. DİYABETES MELLİTUS SEMTOMLARI	12
2.2.3. DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ	13
2.2.4. DİYABETES MELLİTUS SINIFLAMASI	14
2.2.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	14
2.2.4.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	15
2.2.4.3. Yetişkinlerin gizli otoimmün diyabeti (Latent Autoimmune diabetes of adults, LADA).....	16
2.2.4.4. Spesifik Diyabetes Mellitus Tipleri	16
2.2.4.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	17
2.2.5 DİYABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI	18
2.2.5.1. Akut komplikasyonlar	18

2.2.5.1.1. Diyabetik Ketoasidoz(DKA) ve Hiperozmolar Hiperglisemik Durum(HHD)	18
2.2.5.1.2. Laktik asidoz	20
2.2.5.1.3. Hipoglisemi	21
2.2.5.2. Kronik Komplikasyonlar:	21
2.2.5.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar:	22
2.2.5.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar:	23
2.2.6. Diyabetes Mellitus Tedavisi	27
2.2.6.7. Oral Antidiyabetik İlaçlar	28
2.2.6.7.1. Biguanid Grubu İlaçlar	28
2.2.6.7.2. İnsülin Salgılatıcılar	29
2.2.6.7.3. Tiazolidindion (Glitazon) Grubu İlaçlar	29
2.2.6.7.4. Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar	30
2.2.6.7.5. Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri	30
2.2.6.7.6. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri	30
2.2.6.7.7. Sodyum Glikoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri	31
2.2.6.7.8. İnsülin Tedavisi	31
2.3. GÖZ ANATOMİSİ	33
2.3.1. Görüntüleme Yöntemleri	37
2.3.1.1. Renkli Fundus Fotografisi	37
2.3.1.2. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)	37
2.3.1.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)	37
2.3.1. Koroidal Vasküler İndeks	39
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	40
3.1. HASTA SEÇİMİ	40
3.1.2. Dahil Etme Kriterleri	40
3.1.2. Dışlama Kriterleri	41
3.2. İSTATİKTİKSEL ANALİZ	42
4. BULGULAR	44
5.TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	73
KAYNAKLAR	75

TEŞEKKÜRLER

Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı klinik şefim ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa KAPLAN' a tüm asistanlığım boyunca sağlamış olduğu tüm katkılardan dolayı teşekkür ederim.

İç hastalıkları asistanlığıma başladığımda yaptığı verimli vizitler ve adaptasyon sürecinde sağlamış olduğu yardımlar için Dr. Musa SALMANOĞLU' a teşekkürü bir borç bilirim.

İç hastalıkları kliniğinde beraber çalıştığımız Dr. Öğr. Üyesi Başak Çakır GÜNEY, Uzm. Dr. Zeliha SERİNDAĞ, Uzm. Dr. Betül DOĞANTEKİN, Uzm. Dr. Nurgül TÜKEL vermiş oldukları destekten dolayı teşekkür ederim. Göz hastalıkları kliniğinde tezimin başından sonuna kadar yardımcı olan eğitimime kattığı herşey için minnettar olduğum Uzm. Dr. Nur DEMİR' e teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi tüm desteğini esirgemeyen başta kıymetli annem Yasemin Reyhan CAN, değerli babam Sebahattim CAN, sevgili abim Dihye Behlül CAN, biricik kız kardeşim Şeyma Nur CAN ve canım erkek kardeşim Sirac Kerem CAN ' a gönülden teşekkür ediyorum.

Lise ve üniversite hayatımda her türlü desteği yapan aile dostlarımız Recep DADANLAR, Nazmiye DADANLAR, İshak YILDIRIM, Mükerrerem YILDIRIM' a teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca yanımda olmasını istediğim birlikte herşeyin üzerinden kolayca gelmemi sağlayan eşim Faik ÖZER' e tez yazım aşamasında da yanımda olduğu için teşekkür ederim.

KISALTMALAR

APG: Açlık Plazma Glukozu

BAG: Bozulmuş Açlık Glikozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DM: Diyabetes Mellitus

DNT: Dış Nükleer Tabaka

DPT: Dış Pleksiform Tabaka

EDI-OKT: Enhanced Depth Imaging Optik Koherens Tomograf

FEP: Serbest Eritrosit Protoporfirini

GAD 65: Glutamik Asit Dekarboksilaz 65

GHT: Ganglion Hücre Tabakası

GIP: İn kreatin Glikoz Bağımlı İnsülinotropik Peptid

GLP-1: Glukagon Like Peptid-1

HAPO: Hiperglisemi ve Olumsuz Sonuçları

Hb: Hemoglobin

HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c

Hb F: Fetal Hemoglobin

HCT: Hemotokrit

IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği

ICAM-1: Hücre İçi Adezyon Molekülü

İNT: İç Nükleer Tabaka

İPT: İç Pleksiform Tabaka

KGİ: Kombine Glikoz İntoleransı

KTA: Diyabetik Ketoasidoz

KVİ: Koroidal Vasküler İndeks

LADA: Yetişkinlerin Gizli Otoimmün Diyabeti (Latent Autoimmune diabetes of adults)

LDH: Laktat dehidrojenaz

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

MTK: Makula total kalınlık

NPDR : Nonproliferatif Diyabetik Retinopati

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

PG: Plazma Glukozu

PMN: Polimorfonükleer

RBC: Eritrosit Sayısı

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

RPE: Retina Pigment Epiteli

RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

Sa: Saat

SD-OKT: Spektral Domain Optik Koherens Tomografi

SFCT: Subfoveal Koroidal Kalınlık

TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

TD-OKT: Time Domain Optik Koherens Tomografi

TURDEP -I: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I

TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II

YRG: Yüksek Risk Grubu



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Yetişkinlerde normal hemogram parametreleri (16), (17).....	3
Tablo 2: Ortalama eritrosit hacmi(MCV) değerine göre anemi sınıflandırması	3
Tablo 3: Oksihemoglobin disosiyasyon eğrisini etkileyen faktörler	4
Tablo 4: Demir eksiliği anemisi nedenleri	5
Tablo 5: Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanı (24)	8
Tablo 6: Oral demir formlar ve erişkin tedavi dozları (27)	9
Tablo 7: Parenteral demir tedavi dozları	10
Tablo 8: Oral ve parenteral demir tedavisi karşılaştırılması	11
Tablo 9: Diyabetes mellitus ve diğer glikoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri (31)	13
Tablo 10: Gestasyonel diyabetes mellitus tanı kriterleri (31)	15
Tablo 11: Diğer spesifik diyabetes mellitus tipleri (32)	16
Tablo 12: Diyabetik ketoasidoz(DKA) ve Hiperozolar hiperglisemik durum(HHD) tanı kriterleri (31)	19
Tablo 13: Albuminüri sınıflaması (45)	26
Tablo 14: KDIGO Kronik böbrek hastalığı evrelemesi (46)	26
Tablo 15: Diyabetik nöropati sınıflandırması (31)	27
Tablo 16: İnsülin tipleri ve etki süreleri (31).....	33
Tablo 17: Gruplara göre tedavi öncesi zamanındaki parametrelerin karşılaştırılması	44
Tablo 18: Gruplara göre cinsiyet dağılımları	46
Tablo 19: Gruplara göre tedavi öncesi yaş, görme keskinliği, göz içi basıncı, refraksiyon parametrelerin karşılaştırılması	47
Tablo 20: Gruplara Göre Parametreler ve Farklarının Karşılaştırılması	48
Tablo 21: Gruplara göre parametrelerin tedavi öncesi değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 22: Gruplara göre parametrelerin tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 23: Grup içi parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 24: Grup içi parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması (devamı)	55
Tablo 25: Parametrelerde sağ ve sol değerler arasındaki uyumun incelenmesi.....	56
Tablo 26: Gruplara göre kan parametresi tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması	58
Tablo 27: Yaş ve cinsiyet ile göz parametrelerin ilişkisinin incelenmesi.....	60
Tablo 28: Göz parametrelerinin ilk ölçümleri ile laboratuvar değerlerinin ilk ölçümlerinin ilişkisinin incelenmesi.....	61
Tablo 29: Göz parametrelerinin ikinci ölçümleri ile laboratuvar değerlerinin ikinci ölçümlerinin ilişkisinin incelenmesi	62

ŞEKİLLER TABLOSU

Şekil 1: Gözün anatomisi.....	34
Şekil 2: Retina katmanları	36
Şekil 3: Segmentasyon uygulanmış retinal kesit görüntüsü.....	39



DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN PREDİYABETİK VE DİYABETİK HASTALARDA KOROİDAL VASKÜLER İNDEKS DEĞERİNİN TEDAVİ İLE DEĞİŞİMİ

ÖZET

Amaç: Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hastalara üç ay demir eksikliği ve glisemi regülasyonu için tedavi verilmiştir. Sadece demir eksikliği anemisi olan hastalar üç ay demir tedavisi verilmiştir. Her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası hba1c, açlık glukozu, ferritin, demir, total demir bağlama kapasitesi, hemoglobin, MCV, RDW ile koroidal vasküler index, koroidal kalınlık, santral maküler kalınlık, retina katmanlarındaki değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma tek merkezli, prospektif bir çalışmadır. Çalışmamıza 111 kişi alınmıştır. Çalışma üç gruba incelenmiştir. Birinci grup, demir eksikliği anemisi olan prediyabetik ya da diyabetik 37 hastadan oluşmaktadır. İkinci grup sadece demir eksikliği anemisi olan 38 hastadan oluşmaktadır. Üçüncü grup sağlıklı 36 gönüllüden oluşmaktadır. Çalışmaya katılan tüm gruplardan glukoz, HbA1c, demir, TDBK, ferritin, Hb, MCV, RDW değerleri çalışma için kaydedilmiştir. Göz muayenesinde bakılan göz basıncı, refraksiyon, görme keskinliği, koroidal vasküler indeks (KVİ), subfoveal koroidal kalınlık (SFCT), makula total kalınlık(MTK) değerleri çalışmaya alınmıştır. Ayrıca retina katmanları; sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (IPT), iç nükleer tabaka (İNT), dış pleksiform tabaka (DPT), dış nükleer tabaka (DNT), retina pigment epiteli(RPE) tabakası çalışma için kaydedilmiştir.

Bulgular: Tek Yönlü Varyans Analizine göre gruplara göre tedavi öncesi KVİ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,028$). Sağlıklı grup diğer gruplardan daha yüksek ortanca değere sahiptir ve en düşük KVİ ortanca değeri demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubuna aittir. Kruskal Wallis H testine göre gruplara göre tedavi öncesi RPE ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p<0,001$).

Sağlıklı grup diğer gruplardan daha yüksek RPE ortanca değerine sahiptir. Tedavi sonrası Tek Yönlü Varyans Analizine göre gruplara göre tedavi sonrası KVİ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,001$). Tedavi sonrası sağlıklı grup diğer gruplardan daha yüksek KVİ ortanca değerine sahiptir. Tedavi sonrası Kruskal Wallis H testine göre gruplara göre tedavi sonrası RPE ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,001$). Eşli İki Örnek t testine göre Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda SFCT tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,008$) ve SFCT değerinde artı olmuştur. Sadece demir eksikliği anemisi olan grupta tedavi öncesi ve sonrası SFCT değerinde artış olmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Wilcoxon testine göre demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda RPE tedavi öncesi ve sonrası ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,015$) ve RPE değerinde artış olmuştur. Eşli İki Örnek t testine göre sadece demir eksikliği anemisi grubunda KVİ tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,001$). Sadece demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi KVİ ortalaması 65,87 iken sonrasında 64,43 olarak elde edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda tedavi sonrası demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda ve sadece demir eksikliği anemisi olan grupta HbA1c değerinde düşüş olmuştur. Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubu ve sadece demir eksikliği anemisi olan grupta KVİ ve RPE değerlerinde sağlıklı gruba göre azalma olmuştur ve üç aylık tedavi sonrası sağlıklı popülasyondaki değerlere ulaşamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, demir eksikliği anemisi, koroidal vasküler indeks, koroidal kalınlık , HbA1c, retina pigment epiteli tabakası

ABSTRACT

Objektive: Prediabetic/diabetic patients with iron deficiency anemia have been treated for iron deficiency and glycemia regulation for three months. Only patients with iron deficiency anemia were given iron therapy for three months. It was aimed to examine the changes in choroidal vascular index, choroidal thickness, central macular thickness, retinal layers with hba1c, fasting glucose, ferritin, iron, total iron binding capacity, hemoglobin, MCV, RDW before and after treatment in both groups.

Material and Methods: This study is a single-centered, prospective study. 111 People were included in our study. The study was examined in three groups. The first group consists of 37 prediabetic or diabetic patients with iron deficiency anemia. The second group consists only of 38 patients with iron deficiency anemia. The third group consists of 36 healthy volunteers. Glucose, HbA1c, iron, TDBK, ferritin, Hb, MCV, RDW values from all groups participating in the study were recorded for the study. Eye pressure, refraction, visual acuity, choroidal vascular index (CVI), subfoveal choroidal thickness (SFCT), (MTK) values examined during eye examination were included in the study. In addition, retinal layers; nerve fiber layer (NFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPT), inner nuclear layer (INL), outer plexiform layer (OPL), outer nuclear layer (ONL), retinal pigment epithelium layer (RPEL) were recorded for the study.

Results: According to the One-Way Variance Analysis, a statistically significant difference was obtained between the mean values of CVI before treatment according to the groups ($p=0.028$). The healthy group has a higher median value than other groups, and the lowest KVI median value belongs to the group of prediabetic/diabetic patients with iron deficiency anemia. According to the Kruskal Wallis H test, a statistically significant difference was obtained between the median values of RPE before treatment according to the groups ($p<0.001$). The healthy group has a higher RPErtanca value than other groups. According to the One-Way Variance Analysis after treatment, a statistically significant difference was obtained between the mean values of CVI after treatment according to the groups ($p=0.001$). After treatment, the healthy group has a higher median CVI value than other groups. According to the Kruskal Wallis H test after treatment, a statistically significant difference was obtained between the median values of RPE after treatment according to the groups

($p=0.001$). According to Two Paired Sample t tests, a statistically significant difference was obtained between the mean values of SFCT before and after treatment in the group of prediabetic/diabetic patients with iron Deficiency anemia ($p=0.008$) and there was an increase in SFCT value. Only in the group with iron deficiency anemia, there was an increase in the SFCT value before and after treatment, but it was not statistically significant. According to the Wilcoxon test, a statistically significant difference was obtained between the median values of RPE before and after treatment in the group of prediabetic/diabetic patients with iron Deficiency anemia ($p=0.015$) and there was an increase in RPE value. According to Two Paired Sample t tests, a statistically significant difference was obtained between the mean values of KVV before and after treatment in the iron Deficiency anemia group only ($p=0.001$). Only in the iron deficiency anemia group, the average CVI was obtained as 65.87 before treatment and 64.43 after.

Conclusion: In our study, there was a decrease in the HbA1c value in the group of prediabetic/diabetic patients with iron-deficient anemia after treatment and in the group with only iron-deficient anemia. In the group of prediabetic/diabetic patients with iron deficiency anemia and only in the group with iron deficiency anemia, there was a decrease in KVI and RPE values compared to the healthy group and did not reach the values in the healthy population after three months of treatment.

Keywords: Diabetes mellitus, iron deficiency anemia, choroidal vascular index, choroidal thickness , HbA1c, retinal pigment epithelial layer

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya nüfusunun %25' i anemiktir. Anemilerin yarısını demir eksikliği anemisi oluşturmaktadır. Bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Düşük gelirli düzeyine sahip toplumlar, premenapozal kadınlar ve çocuklarda daha sık görülmektedir. Dünyada 2021 yılında yaklaşık 537 milyon insanın diyabetes mellitustan etkilendiği tahmin edilmektedir (1), (2). 2019 yılında bu sayı yaklaşık 460 milyondur. Diyabetes mellitus (DM) ve prediyabet prevalansı dünya genelinde hızla artan bir halk sağlığı sorunudur (3). Prediyabet de sedatif yaşam, raf ömrü uzun yüksek kalorili ve liften fakir ürünlerle beslenme (4), artan obezite ile birlikte hızla artmaktadır. Prediyabetik hastalar da DM tanılı hastalar gibi hiperglisemiye maruz kalmaktadır. 2020'de yayınlanan Lancet Diyabet Komisyonu diyabetes mellitus tanılı hastaların yaklaşık %80' ini orta ve düşük gelirli ülkeler oluşturduğu sonucuna varmıştır (5). Diyabetes mellitus gelişimi erken dönemde önlenebilir veya iyi glisemik kontrol ile kronik ve akut komplikasyon gelişimin önün geçilebilir.

Diyabetik retinopati diyabetes mellitusun en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. 20-74 yaş bireylerde en önemli körlük nedenidir. Diyabetik retinopati gelişmeden çok erken evrelerde hiperglisemi ile başlayan inflamasyonla birlikte gözün koroid tabakasında etkilenmenin başladığı düşünülmektedir. Koroid vasküler değişiklikleri kantitatif olarak gösteren koroidal vaskülarite indeksi parametresi kullanılarak çok daha erken dönemde korioretinal hastalıklar ve koroid damarlarındaki değişiklikler hakkında bilgi sahibi olmamızı sağladı (6). Proliferatif diyabetik retinopati gelişen hastalarda koroidal vasüler indeks (KVI) değeri sağlıklı ve retinopatisi olmayan diyabetik hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (6).

Demir hemoglobinin oksijen taşınmasında rol alan bir elementtir (7). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda oksijen taşınmasında görevli demirin azalması ile birlikte dokularda göreceli hipoksi meydana gelir. Dış retina ve retina pigment epiteline sağlanan oksijen ve diğer besin içerikleri koroidin zengin vasküler yapısı

sayesinde olmaktadır (8). Demir eksikliği anemisinde görülen hipoksiden kanlanması oldukça yüksek gözün koroid tabakası ve retina tabakası etkilenir. Koroid oftalmik arter kanının yaklaşık %95'ini alır (9), (10). Koroidin bir görevinde dış retina katmanlarına oksijen ve beslenme sağlamaktır. Koroid ve retina tabakası aralıksız oksijen sunumuna ihtiyaç duyar (11). Diyabette göreceli doku hipoksisi nedeni ile geçici ya da kalıcı retina mikro damar ağında dilatasyon meydana gelir (12). Bu nedenle koroid ve retina tabakalarının demir eksikliği anemisi ve prediyabet/diyabetes mellitustan etkilenmesi beklenmektedir (13). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda retinal venlerde tortuozite artışı, iskemik nöroretinopati, santral retinal ven oklüzyonu (CRVT), papilödem, retina kanamaları bildirilmiştir (11). Vazospazm, venöz staz, ve artmış damar geçirgenliği, hipoksi gibi etkenler anemik retinopatinin patogeneğinde etkili olduğu düşünülmüştür (14). Diyabetes mellitus tanılı hastaların %10 u aynı zamanda anemiktir (15). Doku hipoksisi gözün katmanlarını etkileyerek diyabetik retinopati gibi patolojilerin gelişmesine ve ilerlemesine katkı sağlayabilir (11). Çalışmamızda demir eksikliği anemisinin koroidal vasküler indeks (KVİ) değeri üzerine etkisini ve glisemik kontrolü sağlanmış diyabetik hastalar ile prediyabetik hastalarda KVİ değeri üzerine etkisini saptamak amacıyla yapılmıştır. Ayrıca hastalar 3 ay süre ile prospektif olarak incelenmiş ve tedavi sonrası KVİ değerindeki değişimin sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılması planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ANEMİ

2.1.1. Anemi Tanımı ve Sınıflandırılması

Anemi hemoglobin değerinin erkek ve kadın bireyler için belirlenen normal aralıkların altında olması durumudur. Normal hemoglobin değeri yetiskin bir kadın için 11.9-14.8 g/dl, yetiskin bir erkek için 13,6-16,4 g/dl olarak belirlenmiştir (16),

(17). Hemoglobin deęerindeki dūřuř ile hemotokrit (HCT) ve eritrosit sayısı (RBC) arasında genellikle paralellik gōstermektedir.

Tablo 1: Yetişkinlerde normal hemogram parametreleri (16), (17)

PARAMETRE	ERKEK	KADIN
Hemoglobin (g/dL)	13.6-16.4	11.9-14.8
Hemotokrit	40-50	35-43
RBC count ($\times 10^6/\text{microL}$)	4.2-5.7	3.8-5.0
MCV (fL)	82.5-98	82.5-98
MCHC	32.5-35.2	32.5-35.2
RDW (%)	11.4-13.5	11.4-13.5
Reticulocyte count ($\times 10^3/\text{microL}$ or $\times 10^9/\text{L}$)	16 -130	16-98
Platelet count ($\times 10^3/\text{microL}$)	152-324	153-361
WBC count ($\times 10^3/\text{microL}$)	3.8-10.4	3.8-10.4

Anemi ortalama eritrosit hacmi(MCV) deęerine gōre morfolojik olarak ūçe ayrılır: mikrositer anemiler, normositer anemiler, makrositer anemiler olmak ūzere.

Tablo 2: Ortalama eritrosit hacmi(MCV) değerine gōre anemi sınıflandırması

Mikrositer (MCV < 80 fL)	Normositer (MCV < 80-100 fL)	Makrositer (MCV > 100 fL)
-Demir eksikliği anemisi -Sideroblastik anemi -Talasemiler -Kronik hastalık anemisi (1/3)	-Tūm anemilerin erken dōnemi -Kronik hastalık anemisi (2/3) -Eritropoetin yetmezlięi(kronik bōbrek yetmezlięi) -Myelofitizik anemiler(Lōsemiler, kanseler, enfeksiyonlar) -Endokrin anemiler(Hipotiroidizm, Hipopituatirizm) -Disproteinemiler -Hemolitik anemiler	1.Megoloblastik Makrositer -B12 vitamin eksikliği -Folat eksikliği 2.Nonmegaloblastik makrositer -Myeoblastik sendrom(MDS) -Karaciğer hasarlıkları -Hipotiroidizm -Hemolitik anemiler(Akut dōnem) -Aplastik anemi

2.1.2. Hemoglobin Molekülü ve Doku Oksijenizasyonu

Bir hemoglobin molekülü dört globulin zinciri ve dört hem proteini ihtiva eder. Hem grubunu porfirin halkası ve Fe^{+2} oluşturur. Hemoglobin molekülü 4 adet Fe^{+2} içerir ve her bir Fe^{+2} molekülüne akciğerde 1 mol oksijen bağlanır. Bu sayede bir hemoglobin molekülü 4 mol oksijen molekülü taşımış olur. Yetiskinde ama hemoglobin tipi Hemoglobin A' dır. İki alfa ve iki betaz zinciri Hemoglobin A ' yı meydana getirir. Vücudumuzda aerobik metabolizmanın devamı için oksijen gereklidir. Oksijenin %97' si arteryel kanda hemoglobine bağlı olarak %3' ü plazmada erimiş halde bulunur.

Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisi oksihemoglobin ile parsiyel oksijen basıncı(PO_2) oksihemoglobin disosiasyon eğrisi sigmoid (S şeklinde) bir eğridir. Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinin diğer adı oksijen doygunluk eğrisidir. Hemoglobin konsantrasyonu oksihemoglobin dissosiasyon eğrisini etkileyen bir faktördür. Bu da dolaylı olarak dokuların oksijenlenmesini etkilemektedir. (18)

Tablo 3: Oksihemoglobin disosiasyon eğrisini etkileyen faktörler

Eğriyi sağa kaydıran nedenler	Eğriyi sola kaydıran nedenler
Anemi	CO_2 azalması
CO_2 artışı	Ph artışı (Alkaloz)
Ph düşmesi (Asidoz)	2,3 Difosfogliserat (DPG) azalması
2,3 Difosfogliserat (DPG) artışı	Isı azalması
Isı artışı	Fetal hemoglobin (Hb F) varlığı

Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisini sağa kaydığında hemoglobinin oksijene afinitesi azalır ve dokulara oksijeni bırakması kolaylaşır, eğri sola kaydığında ise hemoglobinin oksijene afinitesi artar ve dokulara oksijen bırakması zorlaşır.

2.1.3. Demir Eksikliği Anemisi Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun %25' i anemiktir. Anemilerin yarısını demir eksikliği anemisi oluşturmaktadır. Bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Düşük gelirli düzeyine sahip toplumlar, premenapozal kadınlar, gebeler, yaşlı populasyon ve çocuklarda daha sık görülmektedir.

2.1.4. Demir Eksikliği Anemisi Etyoloji

Demir eksikliği anemisi nedenleri diyetle demirin yetersiz alınması, demir ihtiyacında artış, demir emiliminin yetersiz olması ve demir kaybı şeklinde üç grupta sınıflandırılabilir (19). (Tablo 1)

Tablo 4: Demir eksikliği anemisi nedenleri

1. Yetersiz demir alımı - Diyet	4. Demir kaybı Kan kaybı
2. Demir emiliminde azalma - Mide asiditesini azaltan ilaçlar (Proton pompa inhibitörleri) - Mide asiditesini azaltan hastalıklar (otoimmün/atrofik gastrit, helicobacter pylori enfeksiyonu) - Bağırsak mukozasında disfonksiyon (çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları) - Bariatrik cerrahi - IRIDA gibi genetik bozukluklar	-Özofagus: varisler, karsinom, ülserasyon, reflü özofajit -Mide: mide kanseri ve mide polipleri, mide ülseri, aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı, anjiyodisplazi, telenjektazi ve gastrik antral vasküler ektazi -İnce bağırsak: kancalı kurt enfeksiyonu (ancylostoma duodonale ve necator americanus), inflamatuvar bağırsak hastalığı, duodenal ülserler, lenfoma, kanser, polipler, anjiyodisplazi, telenjektazi, meckel divertikülü, gis kanama, süt proteini alerisi: 12 aydan küçük bebelerde -Kolon: kolon kanseri, polipler, divertiküler kanama, anjiyodisplazi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Peutz-Jeghers sendromu -Anal: Hemoroidler -Jinekolojik kanamalar: mens, rahim içi cihaz kullanımı, anjiomlar -Üniner sistem kanamsı: mesane ve böbrek kanseri
3. Demir ihtiyacında artış - Gebelik - Erken çocukluk ve ergenlik - Eritropoezi uyarann ajan tedavisi	

2.1.5. Demir Eksikliği Anemisi Klinik Belirti ve Bulguları

Demir eksikliği anemisinde klinik bulgular hastanın yaşı, anemi süresi, komorbid hastalıkların varlığına göre değişken gösterir. Demir eksikliği henüz anemi oluşmadan dahi çeşitli klinik bulgular verebilmektedir. Bu kişilerde özellikle yorgunluk ve egzersiz intoleransı görülebilmektedir. Demir eksikliği anemisinde görülen diğer semptomlar saç dökülmesi, iştahsızlık, pika, kaşık tırnak, mavi sklera, baş ağrısı, solukluk, angular stomatit, huzursuz bacak sendromudur. Solukluk deride, tırnak yatağında ve konjunktivada görülebilir (20). Demir eksikliği anemisinde demir içeren enzimlerin işlevi bozulmaktadır. Demir sitokrom oksidaz, homogentisik oksidaz, peroksidaz, katalaz gibi proteinlerin yapısında bulunur. Anemi ile orantısız aşırı yorgunluk görülebilir. Bazı hastalar ise başarılı demir replasmanı sonrası geçmişte aşırı yorgunluk ve egzersiz intoleransı olduğunu farkına varabilmektedir.

Pika buz (pagofaji), kil, toprak, tebeşir gibi yenmesi uygun olmayan maddelere karşı yeme isteği olmasıdır. Bu yeme isteğinin en az 1 ay sürmesi pika olarak kabul edilir. Buz yemenin (pagofaji) demir eksikliği anemisi açısından daha spesifik olduğu düşünülmektedir. Pikaya eşlik eden fiziksel ve cinsel gelişme geriliği, splenomegali olması durumunda akla Tayanç Sendromu gelmelidir. Tayanç sendromunda görülen mikrositer aneminin nedeni demir ve çinko eksikliğidir. Tedavide demir ve çinko replasmanı birlikte yapılır.

Demir eksikliği anemisi ile birlikte disfaji ve atrofik gastrit görülen vakalarda akla Plummer Vinson Sendromu (Paterson-Brown-Kelly sendromu) akla gelmelidir.

Demir eksikliği anemisi olan hastaların fizik muayenesinde solgunluk, ağız keilit, dildeki papillaların kaybı ile beraber atrofik glossit, disfaji, alopesi, kaşık tırnak, kuru cilt, çok nadir olarak hafif yeşil ten denilen kloroz saptanabilir. Atrofik glossit olan hastalarda dil ağrısı olabilir. Çok şiddetli demir eksikliği anemisine sahip olan hastalarda taşikardi, angina pectoris, kardiyak üfürüm hatta hemodinamik instabilite görülebilmektedir (21). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda fizik muayene normal de bulunabilir.

2.1.6. Demir Eksikliği Anemisi Tanı

Anemi ayırıcı tanısı yapmak için hemogram, ferritin, transferrin saturasyonu, vitamin b12, folat, laktat dehidrojenaz(LDH), bilirubin, haptoglobulin, retkülosit sayısı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, periferik yayma bakılmalıdır. Ayrıca hastalarda ailevi anemi öyküsü, seyahat öyküsü, varsa özel beslenme şekli sorgulanmalıdır. Ferritin değeri 20 ng/mL (<20 mcg/L; <45 picoM/L) altında olması, transferin saturasyonu %15' in altında olması, hemogram değerinin erkekte 13,6' dan kadında 11.9' dan düşük olması durumunda demir eksikliği anemisi tanısı konulur. Hipotiroidi ve c vitamini eksikliğinde demir eksikliği anemisi olmadığı halde ferritin düşüklüğü yapabilir (22). Bu nedenle tanı aşamasında hipotiroidi ve c vitamini eksikliği dışlanmalıdır.

Ferritin pozitif akut faz reaktanıdır. Bununla birlikte demir eskikliği anemisi tablosunda ilk azalan ve tedavi ile en son düzelen labaratuvar parametresidir. Kronik hastalıklarda ferritinin 60 ng/dl' nin altında olması durumunda demir eksikliği anemisi düşünülür.

Demir eksikliği anemisinin labaratuvar bulguları evresine göre değişkenlik gösterebilir. Bu aşamalar önce demir depolarının tükenmesi ardından hemogramda düşüş ile ortaya çıkar. Ferritin değeri 40 ng/dl' nin altında anemi görülmeden demir eksikliği meydana gelebilir (23). Hafif demir eksikliği anemisinde ferritin 20 ng/ml altında, hemoglobin değeri 9-12 g/dl, total demir bağlama kapasitesi(TDBK) 350 - 400 mcg/dL, transferrin saturasyonu %15' in altında saptanır (23). Şiddetli demir eksikiği anemisinde ise labaratuvar parametreleri ferritin 10 ng/ml altında, hemoglobin değeri 6-7 g/dl, total demir bağlama kapasitesi(TDBK) 410 mcg/dl' nin üstünde, transferrin saturasyonu %10' un altında saptanır (23). Demir eksikliği anemisinde serbest eritrosit protoporfirini(FEP) artar (24).

Demir eksikliği anemisi periferik yaymada hipokrom, mikrositoz, anizositoz ve poikilositoz şeklinde görülür.

Demir eksikliği anemisinin kesin tanısı kemik iliği biyopsisinde depo demirinin negatif olması ile konulur. Fakat demir eksikliği anemisinin teşhisi nadiren kemik iliği biyopsisi ile konulur.

2.1.7. Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanı

Öncelikle diğer mikrositer anemi nedenlerinden ayırımı yapılmalıdır.

Tablo 5: Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanı (24)

Parametre	Demir eksikliği anemisi	Kronik hastalık anemisi	Talasemiler	Sideroblastik anemi
Serum demiri	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek
TDBK	Yüksek	Normal,Düşük	Normal	Normal
Ferritin	Azalmış	Normal,Yüksek	Normal,Yüksek	Yüksek
Transferrin sat.	Düşük	Normal,Düşük	Düşük	Düşük
Hemoglobin	Düşük	Düşük	Normal,Düşük	Düşük
MCV	Düşük	Normal, Düşük	Düşük	Değişken
HbA ₂ , Hb F	Normal	Normal	Normal, Beta'da Yüksek	Normal
Retikülosit	Azalmış	Normal	Normal,Yüksek	Normal

(Transferrin sat: Transferrin saturasyonu, MCV:Ortalama eritrosit hacmi, TDBK:Total demir bağlama kapasitesi)

2.1.8. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

Demir eksikliği anemisi ve demir eksikliği olan tüm hastalar tedavi edilmelidir (25). Demir eksikliğinin etyolojisi aydınlatılmalıdır. Postmenapozal kadınlar ve erkeklerde görülen demir eksikliği anemisi durumunda malignite açısından tetkik edilmelidir. Tedavide oral ve parenteral demir preparatları kullanılmaktadır. Tedavide kullanılacak yöntem aneminin şiddeti, hastanın oral preparatı tolere etme durumu, klinik duruma göre karar verilir.

Hemoglobin değeri çok düşük, ciddi pulmoner ve kardiyak semptomları olan hemodinamisi stabil olmayan hasta grubunda eritrosit transfüzyonu öncelikli olarak değerlendirilir (26). Ayrıca aktif gastrontestinal kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi durumunda kanama odağını bulmaya yönelik endoskopi, kolonokopi,

bilgisayarlı tomografi (BT) enterografi gibi işlemler yapılmalı ve kanama odağı uygun şekilde tedavi edilmelidir (26).

Oral demir preparatları Fe^{+2} olanları seçilmelidir. Oral demir preparatı olarak demir sülfat, demir fumarat, demir glukonat kullanılmaktadır. Yetişkinlerde günlük doz 100-200 mg elementer demir şeklinde olmalıdır. Oral demir tedavisi aç karnına uygulanır ve tedavisi sonrası en erken bir saat sonra beslenme önerilir. Tok karnına alınan demir preparatlarında emilimin azaldığı saptanmıştır. Domates, kivi, turunçgiller gibi c vitamini ile birlikte tüketilen demir preparatının emilimi artar. Kahve, çay, süt ve süt ürünleri, fitatlar, proton pompa inhibitörü kullanımı oral demir preparatlarının emilimini azaltmaktadır.

Oral demir preparatlarında bulantı, kusma, ishal, kabızlık, şişkinlik, karın ağrısı, metalik tat gibi gastrointestinal yan etkiler sık görülür. Oral demir tedavisine rağmen tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedaviye uyumsuzluk, demir malabsorpsionu, demir kaybının devam etmesi, yanlış tanı, yetersiz doz açısından gözden geçirilmelidir.

Tablo 6: Oral demir formlar ve erişkin tedavi dozları (27)

Oral demir formu	Mevcut preparasyon ve elementer demir miktarı	Tedavi Dozu
Ferröz sülfat	325 mg tablet(65 mg elementer demir)	1-3x1
Ferröz glukonat	240 mg tablet(27 mg elementer demir) 324 mg tablet(38 mg elementer demir) 325 mg tablet(36 mg elementer demir)	1-3x1
Ferröz fumarat	324 mg tablet(106 mg elementer demir)	1-2x1

Günlük doz miktarı arttıkça demir emilim miktarında çok fark olmamakla beraber yan etki görülme sıklığı da artar. Gün aşırı dozlama uygulandığında günlük dozlamaya aynı miktarda ya da daha fazla demir emilimi olmasının yanında daha az sıklıkla yan etki görülmesini sağlar (28), (29).

Parenteral demir tedavisi endikasyonları; hastanın oral demir preparatını tolere edememesi, inflamatuvar barsak hastalıkları (ülseratif kolit, crohn hastalığı), demir malabsorbsiyonu, aktif kan kaybının devam etmesi, hemodiyaliz hastaları, fonksiyonel demir eksikliği olan hastalar(kanser tedavisi alan hastalar, eritropoetin tedavisi alan kronk böbrek yetmezliği hastaları, otolog kan transfüzyon adayları olan hastalar).

Parenteral demir tedavisinde verilmesi gerekli olan toplam demir dozu için Ganzoni Formülü kullanılır. Hesaplanan doz intramuskuler ya da intravenöz şeklinde verilebilir. Parenteral demir preparatları öncesi rutin premedikasyon önerilmemektedir. İnflamatuvar artrit, astım, çoklu ilaç alerjisi olan hastalar için premedikasyonda metilprednizolon kullanılabilir, difenhidramin kullanılmaz.

Ganzoni Formülü:

Verilecek toplam demir dozu(mg) =[ağırlık(kg) x (normal hb – hasta hb)] x 2,4 x 500

Ganzoni Formülü'nde obez hastalarda ideal kilo alınarak, gebe hastalarda gebelik öncesi kilo alınarak hesaplanır. Ganzoni Formülü'ne göre hedef hemoglobinin değeri 15 g/dl'dir.

Tablo 7: Parenteral demir tedavi dozları

Parenteral Form	Elementer demir konsantrasyonu	Tek seferde maksimum doz
Ferrik glukonat (IV)	12,5 mg/ml	250 mg/60 dk
Demir sükröz (IV)	20 mg/ml	300 mg/2 saat
Demir destran (IV)	50 mg/ml	1000 mg/1-4 saat
Ferrik karnoksimaltoz (IV)	50 mg/ml	750-1000mg/15-30 dk
Ferrik hidroksit polimaltoz (IM)	100 mg/ml	200 mg/gün

(IV: İntravenöz, IM: İntrasmuskuler)

Demir destran en alerjik parenteral demir preparatıdır. Bu nedenle tedavi öncesi 25 mg test dozu yapılır. Demir glukonat ve demir sükröz öncesi test dozu

önerilmez fakat hastanın çoklu ilaç alerjisi var ise yapılması önerilir. İlaç uygulanması sonrası hastaların en az yarım saat gözlem altında tutulması önerilir. Parenteral demir tedavisi sonrası hastalar 4-8 hafta sonra kontrole çağırılmalıdır.

Tablo 8: Oral ve parenteral demir tedavisi karşılaştırılması

	Oral demir tedavisi	Parenteral demir tedavisi
Avantaj	Çoğu hastada etkin tedavi Ciddi yan etki riski az Maliyeti düşük	Çoğu hastada etkin tedavi Anemi ve semptomlarda daha hızlı düzelme Yüksek miktarda demirin tek seferde uygulanabilmesi Gastrintestinal yan etki görülmez
Dezavantaj	Gastrintestinal yan etki sık görülür. Hasta uyumu düşüktür. Şiddetli anemi ve devam eden kan kaybı durumlarında yetersiz olabilir. Birkaç ay tedavi gerektirir. Toplam maliyet yüksek olabilir.	İntravenöz infüzyon ya da intramuskuler uygulama gerektirir. Uygulama esnasında gözlem gerektirir. İlaç reaksiyonu veya alerjik reaksiyonlar için gerekli ekipman ve personel ihtiyacı mevcuttur. Maliyeti yüksektir.

2.2.DİYABETES MELLİTUS

2.2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus (DM) pankreas beta hücrelerinden insülin salınımında bozulma, periferik dokularda insüline karşı gelişen direnç ya da bu durumların aynı anda gerçekleşmesi sonucu kronik hiperglisemi ile seyreden metabolik bir tablodur. Tüm bunlara bağlı olarak karbonhidrat metabolizmasında bozukluk meydana gelmiştir. Hipergliseminin tüm vücudu etkilemesi sonucu multisistemik bir hastalık olarak seyretmektedir.

Türkiyede diyabetes mellitus sıklığı için 1998 yılında yapılan TURDEP -I (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I) ve 2010 yılında yapılan TURDEP-II (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II) çalışmaları yapılmıştır. Hastaları bu iki çalışma arasında on iki yıl incelenmiştir. Türkiye yetiskin nüfus ortalamasında 4 yıl artış, her iki cinsiyet boy ortalamasında 1 cm artış meydana gelmiştir. Çalışmaya göre on iki yıllık süreçte kadınlarda 6 kg kilo artışı, 6 cm belde kalınlaşma, 7 cm kalçada kalınlaşma; erkeklerde ise 8 kg kilo artışı, 7 cm belde kalınlaşma, 2 cm kalçada kalınlaşma meydana gelmiştir. TURDEP-I'e göre bozulmuş glukoz toleransı (BGT) % 6,7 diyabetes mellitus prevalansı % 7,2 saptanmıştır. TURDEP-II' ye göre diyabetes mellitus prevalansı artarak % 13,6 prediyabet prevalansı yaklaşık % 30,8 idi ve çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (30). Bu çalışmaya alınan grubun % 36 obez , % 37 fazla kilolu, % 54 santral obeziteye sahip bireyler olduğu belirlendi (30). Dünyada diyabetes mellitusun yaklaşık 537 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir (2). Tüm dünyada tip 2 DM prevalansı tip 1 DM prevalansına göre daha hızlı artmaktadır.

2.2.2. DİYABETES MELLİTUS SEMTOMLARI

Hiperglisemiye bağlı polidipsi, poliüri, nokturi, polifaji (tip 2 DM de nadir), kilo kaybı, ağız kuruluğu, halsizlik en sık görülen semptomlardır. Hastalar genellikle bu şikayetler ile klinik başvurularını yaparlar. Bunun yanında vulvovajinit, sık idrar yolu enfeksiyonu, cilt enfeksiyonları, kaşıntı, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, bulanık görme daha az görülen semptomlardır. Tip 1 DM' de semptomlar daha hızlı ilerler ve hastalar diyabetik ketoasidoz (KTA) ile başvurabilirler. Tip 2 DM' de ise klinik sinsi ilerler. Bazı hastalar varolan şikayetlerini başka sebeplere bağlayabilir. Bu nedenle Tip 2 DM hastaları tanı öncesi hiperglisemiye daha uzun süre maruz kalırlar.

2.2.3. DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

Diyabetes mellitus tanısı için açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG), 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasındaki 2. saat plazma glukoz düzeyi (2.sa OGTT) ve glikozillenmiş Hemoglobın A1c (HbA1c: A1c) tetkikleri kullanılır (31) (32). (Tablo 10)

Tablo 9: Diyabetes mellitus ve diğer glikoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri (31)

	Diyabetes Mellitus	İzole BAG	İzole BGT	Kombine glikoz intoleransı	Yüksek risk grubu
APG*	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl	
2.sa OGTT**	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG+Diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl				
Hba1c	≥ %6,5 (≥ 48 mmol/mol)				% 5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

(*8 saatlik açlık sonrası ve en az iki kez ölçülen, **75 gram glikoz ile, BAG: Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı)

Kombine glikoz intoleransı(KGİ) bozulmuş açlık glikozu(BAG) 100-125 mg/dl ve bozulmuş glikoz toleransı(BGT) OGTT 2.saat glukoz 140-199 mg/dl ölçülmesine denir. Hastanın aktif hiperglisemi semptomları yok ise testlerin tekrarlanması için hasta başka bir gün tekrar çağırılmalıdır. Fakat iki farklı test (örn:APG+HbA1c, APG+2.sa OGTT) ile diyabet tanısı doğrulanmış ise ek test yapılmasına gerek yoktur.

Diyabetes mellitus tarama ve tanı testlerinin tamamı prediyabeti tanımlamak için de kullanılabilir. APG 100-125 mg/dl ve/veya BGT sahip yanı OGTT 2.saat glukoz ölçümü 140-199 mg/dl olan ve/veya HbA1c değeri %5,7-6,4(39-47 mmol/mol) ölçülen kişiler prediyabet tanısı alır. TURDEP-II çalışması ve diğer toplumlarda yapılan çalışmalarda yüksek risk grubu(YRG) olarak tanımlanan HbA1c değerinin %5,7-6,4 olmasının BAG ve BGT göre daha önemli hatta neredeyse KGİ kadar ciddi bir durum olduğunu ortaya koydu. YRG olan kişiler yakından takip edilmeli, diyabetes mellitus gelişimini önleme çalışmalarına dahil edilmeli, kardiyovaküler risk açısından değerlendirilmelidir.

2.2.4. DİYABETES MELLİTUS SINIFLAMASI

Diyabetes mellitus tip 1 DM, tip 2 DM, , gestasyonel diyabet mellitus (GDM), diğer spesifik diyabet tipleri olmak üzere dört ana başlıkta sınıflandırılır (32). Tip 1 DM, tip 2 DM, GDM primer diyabet tipleridir. Spesifik diyabet tipleri sekonder diyabetes mellitus nedenleridir.

2.2.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM tanısı hastalarda insülin eksikliği mevcuttur. Tüm diyabet olgularının yaklaşık %10' unu tip 1 DM oluşturur. Hastaların %90'ında otoimmün (immün aracalı) %10' unda nonimmün(idiyopatik) nedenlere bağlı pankreas beta hücrelerinde yıkım söz konusudur. Pankreas beta hücre yıkımı %90' in üzerine çıktığında aşikar diyabetes mellitus ortaya çıkar. Tip 1 DM patogenezinde genetik yatkınlık olmakla birlikte geçirilen viral enfeksiyonların, mevcut beslenme alışkanlıklarının, çevresel faktörlerin ve toksinlerin etkisiyle otoimmunitenin tetiklenmesi sonucu ortaya çıkar. Adacık hücre otoantikörleri, glutamik asit dekarboksilaz 65 (GAD 65) otoantikörleri, tirozin fosfataz IA-1, IA-2 otoantikörleri, insülin otoantikörleri tip 1 dm tanısı alan hastaların çoğunda saptanır. Adacık hücre antikoru tip 1 DM tanı aşamasın yaklaşık %90 üzerinde pozitifdir. Ancak tanıdan 2 yıl sonra negatifleştiği görülür.

Tip 1 diyabetes mellitusun HLA ile bağlantısı DQA ve DQB genleri sebebiyledir (31). Tip 1 DM aşık ar diyabete dönüşme hızı, otoantik orların sayısı, antikorun kanda ilk saptandığı yaş, antikorun özgül lüğü ve titresine bağıdır Klinik diyabete ilerleme hızı, otoantik orların sayısı, antikorun kanda ilk saptandığı yaş, antikorun özgül lüğü ve titresine bağıdır (31). Beta hücre harabiyeti çocukluk ve adolesan çağda hızlı iken yetiskin dönemde daha yavaş seyreder. Bu nedenle tip 1 DM genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar. Tip 1 DM tip 2 diyabetes mellitusa kıyasla daha hızlı gelştiğı için tanıda APG değeri HbA1c değ erinden daha değ erlidir. Tip 1 DM ile Hashimoto tiroiditi, vitiligo, çölyak hastalığı, persiniyöz anemi, addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklar ile birarada bulunabilir (32).

2.2.4.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Fizyopatolojisinde genetik yatkınlığının yanında gebeliğ n 2. ve 3. trimesterinde artan kortizol ve östrojen hormon düzeyine bağı olduğı düşünölmektedir (31). Gebeliğ in herhangi bir döneminde göröleb ilse de sıklıkla 2. Ve 3. trimesterde ortaya çıkar. Gebeliğ in 24-28. Haftalarında tarama ve tanı testleri yapılmaktadır. Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı için tek aşamalı 75 gram glukozlu OGTT veya iki aşamalı önce 50 gram glukozlu OGTT ardından 100 gram glukozlu OGTT uygulanmaktadır (Tablo 11) (31). Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliğı (IADPSG) 2010 yılında Hiperglisemi ve Olumsuz Sonuçları (HAPO) çalışmasına dayanarak tek aşamalı testin iki aşamalı testten daha sensitif olduğunu ortaya koydu (33).

Tablo 10: Gestasyonel diyabetes mellitus tanı kriterleri (31)

	Tek aşamalı test	İki aşamalı test	
	75 g OGTT* (IADPSG kriterleri)	İlk aşama 50 g OGTT**	İkinci aşama 100 g OGTT***
APG	≥ 92 mg/dl	-	≥ 95 mg/dl
1.sa PG	≥ 180 mg/dl	≥ 140 mg/dl	≥ 180 mg/dl
2.sa PG	≥ 153 mg/dl	-	≥ 155 mg/dl
3.sa PG	-	-	≥ 140 mg/dl

(*birpatolojik değ er tanı koydurur. **1.sa PG> 180 mg/dl ise OGTT yapılması gerekli değ ildir, GDM kabul edilmesi önerilir (2). ***en az iki patolojik değ er tanı koydurur.)

2.2.4.3. Yetişkinlerin gizli otoimmün diyabeti (Latent Autoimmune diabetes of adults, LADA)

Genellikle 30 yaşından sonra görülür. Adacık hücre antikoru ve glutamik asit dekarboksilaz 65 (GAD 65) otoantikorundan en az birinde pozitiflik saptanır. Tip 1 DM yavaş ilerleyen formu olarak kabul edilmiştir (31). Tip 1.5 diyabetes mellitus olarak da adlandırılmaktadır. Hastalığın başlangıç evresinde yeterli insülin salgısına yanı beta hücre fonksiyonuna sahiptirler. Hastalık seyri esnasında insülin bağımlı diyabetes mellitus haline gelir.

2.2.4.4. Spesifik Diyabetes Mellitus Tipleri

Bu grup beta hücrefonksiyonunda genetik defekte yol açan mutasyonlar, insülin etkinliğinde genetik mutasyon olması, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasal ajana bağlı, infeksiyonlar, diğer genetik sendromlar olmak üzere yedi ana başlıkta toplanmaktadır (32). Tablo 12’ de ayrıntılı bir şekilde yer verilmiştir.

Tablo 11: Diğer spesifik diyabetes mellitus tipleri (32)

a) Beta hücre fonksiyonunda genetik defekte yol açan mutasyonlar 1. Hepatosit nükleer faktör 4 alfa (HNF 4 alfa) (MODY 1) 2. Glukokinaz (MODY 2) (ikinci en sık) 3. HNF-1alfa (MODY 3) (en sık) 4. İnsülin prometer faktör-1 (IPF-1; MODY 4) 5. HNF -1 beta(MODY 5) 6. Neuro D1 (MODY 6) 7. Mitokondriyal DNA 8. ATP sensitif potasyum kanalı subunitler 9. Proinsülin/insülin
b) İnsülin etkinliğinde genetik mutasyon olması 1. Tip-A insülin rezistans 2. Lipodistrofi sendromu 3. Leprehanizm 4. Rabson Mendenhall sendromu
c) Ekzokrin pankreas hastlıkları: Pankratit, pankreatektomi, kistik fibrozis, neoplazi, hemokromatozis
d) Endokrinopatiler: Akromegali, glukoganoma, feokromasitoma, cushing sendromu, somatostatinoma, aldosteronoma, hipertiroidizm
e) İlaç veya kimyasal ajana bağlı: Glukokortikoid, nikotinik asit, diazoksid, tiyazid, beta adrenerjik agonist, interferon alfa, pentamidine, proteaz inhibitörleri, antipsikotikler
f) İnfeksiyonlar: Konjenital rubella, koksavirüs, sitomegalovirüs,
g) Genetik sendromlar: Wolfram sendromu, Laurence Moon Biedl sendormu, Down sendrom, Turner sendromu, Klinefelter sendromu, , Friederich ataksi, Preder Willi sendormu, Huntigton koresi

(MODY: Maturity onset diabetes of the young, monogenetik diyabet)

Monogenetik diyabet şüphesi olan hastalar genellikle 25 yaş altında, vücut kitle indeksi normal aralıkta, ailede en az 2 kuşak diyabetes mellitus görülen (otozomal dominan geçiş), insülin direnci olmayan ve pankreas beta hücre rezervi yeterli olan kişilerdir. Otoantikoları negatif olan bu hasta grubunda hastalık gelişmesinde etkili etyopatogenez insülin sekresyon bozukluğudur. Klinik olarak MODY şüphesi olan hasta gruplarına genetik test önerilebilir.

2.2.4.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tüm diyabetes mellitus tanılı olguların yaklaşık %95'i tip 2 DM'dir. Çevresel, genetik, beslenme gibi multifaktöriyel etkenler sonucu ortaya çıkar. Tip 2 dm Hiperinsülinemi ve insülin direnci ile başlar ardından insülin sekresyonunda göreceli bozulma ile seyreder. Etyopatogenezinde insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma, inkreatin hormon eksikliği yer almaktadır.

İnsülin direnci hücre-reseptör defekt (post reseptör düzeyinde) sonucu insülinin efektif kullanılamaması ile sonuçlanır. Buna bağlı periferik dokularda glukoz hücre içine alınamaz ve hücre içinde hipoglisemi ortaya çıkar (31). İnsülin direnci yüksek kalorili beslenme şekline bağlı gelişen obezite ve sedanter yaşamın neden olduğu düşünülmektedir.

İnsülin sekresyonunda azalma pankeas beta hücre miktarında ve fonksiyonunda azalma ile meydana gelir. Hiperglisemiye rağmen yeterli insülin sekresyonu olmaz. Hiperglisemi mevcut pankreas hücre harabiyetine katkı sağlar. İnsülin endoplazmik retikulum ribozomunda preproinsülin olarak salgılanır. Preproinsülin proinsülin haline dönüşür. Proinsülin c-peptit ve insülin olarak ayrılır. C-peptit ve insülin birlikte taşınır ve birlikte salgılanır. İnsülin salınımı pulsatildir. Bu pulsatil salınımında bozulma olması beta hücre disfonksiyonun ilk belirtisi olduğu düşünülmektedir (34).

İnkretinler gastrointestinal sistemden tokluk durumunda salınır ve insülin salınımını uyarırlar. İnkreatinler insülin salınımının yaklaşık %60'ını oluşturur. İnkreatin glikoz bağımlı insülinotropik peptid (GİP) ve glukagon like peptid-1

(GLP-1)'dir. İnkreatin hormon eksikliği tip 2 diyabetes mellitusun gelişiminde rol oynar.

2.2.5 DİYABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

Komplikasyonların sebebi hiperglisemi ile geçirilen süreye bağlıdır. Glisemik kontrolü sağlanamamış tüm diyabet tiplerinde bu komplikasyonlar görülebilir. Komplikasyonların ortaya çıkması ve ilerlemesi diyabetin tipine, hiperglisemi ile geçirilen süreye, hastadan hastaya değişir. Tip 2 DM semptomlar sinsi ve yavaş ortaya çıkar. Bu nedenle hastalar tanı konulduktan çok daha önce hiperglisemi maruziyeti vardır. Diyabetes mellitus tanı anında bazı komplikasyonlar mevcut olabilir (35). Akut ve kronik komplikasyonlar şeklinde klinik olarak karşımıza çıkar. Dünya sağlık örgütü küresel sağlık tahminleri araştırmasına göre diyabetes mellitusa bağlı ölümler ilk on ölüm nedeninin dokuzuncusudur (36).

2.2.5.1. Akut komplikasyonlar

Hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperozmolar hiperglisemik durum(HHD), laktik asidoz başlıkları altında incelenir.

2.2.5.1.1. Diyabetik Ketoasidoz(DKA) ve Hiperozmolar Hiperglisemik Durum(HHD)

DKA ve HHD olan ortak tablo ciddi hiperglisemi ve insülin eksikliğidir. Diyabetik ketoasidozda ön planda insülin eksikliği görülürken hiperozmolar hiperglisemik durumda ön planda dehidratasyon vardır. (Tablo 13) Diyabetik ketoasidoza ketozis ve asidoz eşlik eder, HHD bu durumlar gözlenmez. DKA tip 1 DM ilk ilk klinik preentaysonu olabilir. DKA ve HHD gelişmesinin en sık nedeni enfeksiyonlardır. Sıklıkla idrar yolu enfeksiyonu ve pnömonidir. İkinci en sık neden insülin tedavisine uyumsuzluk, insülin tedavisini bırakmadır. Miyokart enfarktüs, serebrovasküler olay, akut pulmoner emboli, mezenter iskemi, yanık, hipotermi, hipertermi gibi birçok hastalık tablosu DKA ve HHD'yi tetikleyebilir.

Tablo 12: Diyabetik ketoasidoz(DKA) ve Hiperozolar hiperglisemik durum(HHD) tanı kriterleri (31)

	DKA			HHD
	Hafif	Orta	Ciddi	
Plazma glukozu (mg/dl)	> 250	> 250	> 250	> 600
Arteriyel pH	7.25-7.30	7.00-7.24	< 7.00	> 7.30
Serum bikarbonat (mEq/l)	15-18	10-15	< 10	> 18
İdrar ketonları	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ketonları	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ozmolalitesi (mOsm/kg)*	Değişken	Değişken	Değişken	> 320
Anyon açığı (mmol/l)**	> 10	> 12	> 12	Değişken
Bilinç durumu	Uyanık	Uyanık/Uykulu	Stupor/koma	Stupor/koma

(DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHD: Hiperozolar hiperglisemik durum)

(* Efektif serum ozmolalitesi = $[2 \times \text{Na (mEq/L)} + \text{Glikoz (mg/dl)}] / 18$), ** Anyon açığı = $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-)$)

DKA tedavisi ilk saat %0.9 NaCl 15-20 ml/kg/sa hidrasyon başlanmalıdır. Oral alımı kesilir. Hastanın idrar ve volüm durumu incelenmelidir. Takip eden 2-4 saatte hidrasyon hızı idrar durumuna göre karar verilir. Hipotansif kardiyojenik şoka meğilli hastalarda %0.9 NaCl aynı dozda devam edilir. Serum sodyum düzeyi hesaplanır.(glisemide her 100 mg/dl artış için na 1.6 düşülür. Hipernatremik ve sodyum düzeyi normal olan hastalarda hidrasyon %0.45 NaCl 150-200 ml/sa şeklindedevam edilir. Hiponatremik hastada %0.9 NaCl 250-500 ml/sa şeklinde devam edilir.

DKA tedavisinde eksik olan insülin infüzyon şeklinde yerine konulur. Regüler (kısa etkili) insülin, 0.10-0.14 IU/kg bolus intravenöz şeklinde uygulanır. Ardından 0.1 IU/kg/sa intravenöz infüzyon başlanır. Eğer başlangıçta bolus insülin verilmemişse 0.14 IU/kg/sa şeklinde intravenöz infüzyon başlanır. Tedavinin ilk saatinde kan şekerinde % 10 düşme sağlanamamışsa infüzyon dozu arttırılır. Kan şekeri 200-250 mg/dl'nin altına düştüğünde %5 dekstroz 150-250 ml/sa hızında

infüzyon başlanır ve insülin infüzyon hızı 0.02-0.05 IU/kg/sa olacak şekilde düşürülür.

DKA düzelinceye (pH >7.3, HCO₃ >15 mmol/l oluncaya) kada insülin infüzyonuna devam edilir. Hasta oral almaya başladığında subkutan insüline geçilir fakat ilk 2 saat insülin infüzyonuna devam edilir.

HHD tedavisinde en önemli unsur verilecek sıvının seçimi ve verilme hızının belirlenmesidir. Serum ozmolarite >320 mOsm/kg olan hastalarda %0.45 NaCl birinci saatte 1000-1500 ml, 2-4 saatte 500-750 ml/sa uygulanır. Serum ozmolarite<320 ise %0.9 NaCl uygulanır. Kan şekeri 250-300 mg/dl'nin altına düştüğünde mevcut sıvı replasmanına %5 dekstroz eklenir (31). DKA tedavisindeki gibi insülin infüzyonu 0.1 IU/kg/sa şeklinde başlanır. Kan şekerinde saate 50-75 mg/dl düşme olmazsa infüzyon hızı iki katına çıkılır. Kan şekeri 250-300 mg/dl'nin altına düştüğünde insülin infüzyon hızı 0.02-0.05 IU/kg/sa düşülür.

2.2.5.1.2. Laktik asidoz

Artmış anyan açıklı metabolik asidozdur. Oksijen kan ile periferde dağılımında ve dokular tarafından kullanımında bozukluk söz konusudur. Bu durumun en sık nedeni septik şoktur. Kardiyojenik şok, karbonoksit zehirlenmes,, ciddi hiposemi, ağır anemi, kanser, karaciğer hastalığı, sepsis gibi ciddi metabolik bozukluklara bağlı görülebilir. Biguanid grubu ilaçlar, etanol, metanol, etilen glikol, salsilat niroprusid gibi toksinlere bağlı da görülebilir. Serum laktat düzeyinin 5 mmol/L üzerinde olması laktik asidoz olarak tanımlanır. Sağlıklı bir bireyde serum laktat düzeyi 0.5 - 1 mmol/l'dir. Serum laktat düzeyinin 2 mmol/l üzerine çıkması hiperlaktatemi olarak tanımlanır (31). Genellikle serum bikarbonat düzeyi 10 mmol/l'nin altındadır. Laktik asidoz tanılı tüm olgular yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavisi yapılmalıdır. Altta yatan nedenin tedavisi yapılmalıdır. Oksijen desteği ciddi asidozda bikarbonat tedavisi verilmelidir. Tedavi başlangıcından 48 saat sonra serum laktat düzeyinin 3 mmol/l'nin altına düşmesi hedeflenir.

2.2.5.1.3. Hipoglisemi

İnsülin tedavisi alan diyabetes mellitus hastaları için hipoglisemi kaçınılmazdır. Hipoglisemi 50 mg/dl altına düşmes olarak atınımlansada diyabetes mellitus hastalarında kan şekeri 70 mg/dl altına düştüğünde hipoglisemi semptomları görülmeye başlar. Bu nedenle Amerikan Endokrin Cemiyeti (The Endocrine Society), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gibi kuruluşlar diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen hastalar için hipoglisemi sınırını 70mg/dl kabul ederler. Hasta ve hasta yakınları hipoglisemi semptomları ve yapılması gerekenlik müdahaleler hakkında gerekli bilgilendirme yapılmalıdır. Akut hipoglisemide titreme, çarpıntı, soğuk terleme, anksiyete, uyşma gibi adrenerjik belirtiler; halsizlik, konfüzyon, baş ağrısı, baş dönemesi, konuşmada güçlük gibi nöroglükopenik semptomlar görülür. Tedavide bilinci açık olan hastaya oral yolla 15-20 mg glukoz içeriği verilir. 4-5 kesme şeker, 150-200 ml meyvesuyu ya da limonata, 3-4 glukoz tablet verilebilir (31). Bilinci kapalı hastanın tedavisinde parenteral yol tervih edildiği için hastane koşulları gereklidir. Tedavide 50-150 ml %20 dekstroz veya 100-250 ml %10 dekstroz kullanılabilir. Tip 1 DM hastalar için glukagan im/sc hasta yakını tarafından uygulanabilir ve hastanın bilinç durumu düzeldiğinde oral alımı sağlanır.

2.2.5.2. Kronik Komplikasyonlar

Komplikasyonlar açısından bilgilendirme, kardivasküler risk değerlendirilmesi, kan şekeri regülasyonu, beslenme planı ve fiziksel aktivite programı açısından hastalar yılda 2-4 kez kapsamlı fizik muayene ve anemnez için poliklinik kotnrolü önerilir. Her yıl göz muayenesi, ayakların inspeksiyon ile ayrıntılı muayenesi, diş muayenesi, spot idrar albumin-kreatin oranı, rutin biyokimya tetkikleri tekrarlanmalıdır. HbA1c 3-6 ayda bir bakılması önerilir. Hastanın her vizitte tansiyon takibi, boy ve kilo ölçümü, vücut kitle indeksi hesaplanması, sigara kullanan hastalarda sigara bırakma danışmanlığı yapılması önerilir. Makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar diyabetes mellitusun kronik komplikasyonlarındanr.

2.2.5.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

DM tanılı bir hasta kardiyovaskler hastalık açısından DM tanısı olmayan bir bireye göre 2-4 kat artmış riske sahiptir. Kardiyovasküler hastalıklar diyabetes mellitus tanılı hastalar için en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. DM tanılı hastaların % 60' dan fazlasının mortalite sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Bu nedenle DM tanısı olan tüm hastalar her yıl kardiyovasküler hastalık açısından değerlendirilmelidirler. DM ile obezite, sigara kullanımı, hiperlipidemi, albüminüri, hipertansiyon durumlarının bir arada bulunması aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırır bu nedenle DM tanılı tüm hastalar bu açıdan her yıl taranmalıdır. Framingham çalışmasına göre DM tanılı erkeklerde DM tanısı olmayan erkeklere göre kardiyovasküler hastalık riski 2 kat artmış, DM tanılı kadınlarda DM tanısı olmayan kadınlara göre kardiyovasküler hastalık riski 3 kat artmıştır (37). Akut koroner sendrom (AKS), serebrovasküler olay (SVO), aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, geçici iskemik atak, stabil ve unstabil angina pectoris, periferik arter hastalığı makrovasküler komplikasyonlardır.

DM tanılı hastalarda oluşabilecek sessiz miyokard enfarktüs ve aritmiler açısından rutin kontrollerde elektrokardiyografi (EKG) çekilmesi önerilir. Bu sayede hastaların bazal EKG' si görülmüş olur. 1-2 yılda bir EKG kontrolü bakılması önerilir (31). Özellikle 40 yaş üstü, 15 yıldan fazla diyabet öyküsü olan 30 yaş üstü hastalar, mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlara sahip hastalar, bir veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörüne sahip olan hastalarda mutlaka EKG takibi yapılmalıdır. DM tanısı olan hastalarda iskemi veya infarktüs düşündüren bazal EKG bulgusu, ağır spor yapma planı , yeni egzersize başlama planı, daha önce SVO veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda stres testi (eforlu EKG) bakılmalıdır. DM tanılı hastalarda nefes darlığı, efor kapasitesinde azalma, anjinal şikayet varlığı, yeni gelişen aritmi görülmesi, EKG' de iskemik değişikliğin görülmesi durumunda ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirilmelidir.

Kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli kabul edilen DM tanılı hastalar Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE inhibitörü) veya anjiyotensin 2 reseptör blokörleri (ARB) başlanmalıdır. Miyokard infarktüs öyküsü olan hastalar en az 3 yıl süre ile beta blokör tedavisi alması önerilir.

2.2.5.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar: Retinopati, nefropati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonlardır.

-Retinopati: 20-74 yaş arası bireylerde en önemli körlük nedenidir. Hastaların çoğu 40 yaşından sonra tanı alır. Retinopati gelişimde hipertansiyon, dislipidemi, gebelik, diyabetik nefropati ve nöropati ek risk faktörü olarak kabul edilir. DM tanılı hastalarda retinopati makula ödemi, neovaskülarizasyon, yeni damarlarda kanama, retina dekolmanı ve glokom nedeni olabilir. Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) olmak üzere ikiye ayrılır. Retinopati muayenesi pupiller dilate edildikten sonra indirekt oftalmoskop ile yapılır.

Retinopati gelişiminde hastalığın süresi, hiperglisemi, anemi, gebelik, dislipidemi, diyabetik nefropati, hipertansiyon ile ilişkilidir. Tip 1 DM tanılı hastalar diyabetes mellitus tanısı konulduktan sonra 5 sene içerisinde, hasta 10 yaşında veya daha büyük olunca ilk retinopati muayenesi yapılır (32). Tip 2 DM tanısı alan hastalar tanı anında ilk retinopati muayenesini olmaları önerilir. İlk muayeneden sonra tip 1 ve tip 2 DM tanılı hastalar yıllık retinopati muayenesi olmaları önerilir. İlk iki yılda eğer retinopatinin kanıtı yoksa glisemik kontrol sağlanmışsa retinopati muayene süresi 1-2 yılda bir yapılabilir. Eğer ilk muayenede retinopati tespit edilirse bir yıldan daha sık takip gereklidir.

DM tanısı olan hastalar gebelik planın gebelik öncesi ve gebelik durumunda ilk 3 aylık sürede ilk muayenelerini olmaları ve her trimesterde kontrol muayenelerini tekrarlamaları önerilir. DM tanılı gebeler hamilelik boyunca ve doğum sonrası 1 yıl yakın takip edilmelidirler. Gebelik önce diyabetik retinopatisi olmayan diyabetik gebelerde gebelik süresinde artmış non proliferatif diyabetik retinopati(NPDR) riski mevcuttur. 20 yıldan uzun süreli tip 1 dm tanısı olan hastaların yaklaşık tamamında, tip 2 dm tanısı olan hastaların yaklaşık %60' ında retinopati mevcuttur (38). Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) HbA1c de %10 luk bir düşüşün retinopati progresyonunda yaklaşık % 40' lık bir azalma sağladığı saptanmıştır. HbA1c' de % 1 düşüş mikrovasküler komplikasyon gelişme riskinde %35 azalma sağlar (39) (40).

Diyabetik retinopati patogeneğinde perisit kaybı, kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller aselülarite, kan-retina bariyerinin bozulması, mikroanevrizma, retinal hemorajiler, sert eksüda, yumuşak eksüda, venöz değişiklikler, intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) vardır. Diyabetik retinopatinin patolojik ilk bulgusu perisit kaybıdır ve en spesifik bulgusudur (41). Perisit kaybı mikrovasküler otoregölasyonda bozulma, hücreler arası bağlantılarda bozulma ve iç kan-retina bariyerinin bozulması ile sonuçlanır. Bu durum klinikte venöz dilataşyon ve venöz tomurcuklanma şeklinde kendini gösterir. Perisit kaybı sonrası hücreler arası bağlantılarda bozulma endotel proliferasyonu ve mikroanevrizma gelişimi ile sonuçlanır (42). Retinal bazal membranda kalınlaşma meydana gelir elektron mikroskopisi ile görülür. Diyabetik retinopatinin ileri evrelerinde retinal kapiller ağır hücresel elementleri tamamen kaybolur. Bu durum tüm nedenlere bağlı mikrovasküler retinopatide görülür. Fundus floresin anjiografi (FFA)'da kanlanma olmayan alanlar olarak görülür. Kan-retina bariyeri bozulur ve maküla ödemi gelişir. Maküla ödemi retinopatinin herhangi bir evresinde görülebilir ve göme keskinliğinde azalmaya neden olur (31). Kan-retina bariyerinin bozulması klinik olarak mikroanevrizmalar oluşmadan önce farkedilir. Fakat retinopatinin erken dönemlerinde bile başlıyor olabilir (43). Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF) kan-retina bariyerinin bozulmasında, neovaskülarizasyonda etkilidir.

Mikroanevrizmalar diyabetik retinopatinin klinik ilk bulgusudur. Işık mikroskopunda iç benzeri veya üzüm benzeri genişlemeler görülür (43). Oftalmoskop ile incelendiğinde küçük kırmızı noktalar şeklinde görülürler. Fundus floresin anjiografi (FFA)'da hiperfloresan noktalar şeklinde görülürler. Mikroanevrizmalar duvarlarının zayıflaması ile rüptüre olur ve retinal hemorajiler ortaya çıkar. Oluşan kronik lokalize ödemin normal retina ile birleşme noktalarındaki lezyona sert eksüda denir. Retina sinir lifi tabakasında iskemi sonucu meydana gelen infarklara yumuşak eksüda denir ve atılmış pamuk görünümü verir. Venöz tomurcuklanma, venöz dilatasyon, venöz lup, venöz tortusite diyabetik retinopatide görülen venöz değişikliklerdir. Retinal arterioller ve venüller arasında oluşan şantlardır ve bu şantlar kapiller yatağı bypass ederler (44).

Diyabetik retinopati non-proliferatif retinopati ve proliferatif retinopati olarak ikiye ayrılır. Non proliferatif retinopatide sert eksudalar, mikroanevrizmalar,

kanamalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) görülür. Proliferatif retinopatide arterioler tıkanalar, yumuşak eksudalar, venöz değişiklikler ve IRMA yoğunluğunda artış görülür. Özellikle preretinal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Proliferatif retinopati tedavisinde lazer fotokoagülasyon yapılır.

Retinopatinin tedavisi ve korunmak için glisemi kontrolü, kan basıncı kontrolü, hiperlipidemi tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleri, egzersiz, tavsiye edilen sürelerde retinopati kontrolünün yapılması gereklidir.

Görmeyi tehdit eden retinopati varlığında anti vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF), panretinal lazer fotokoagülasyon tedavileri uygulanabilir (31).

-Nefropati: Kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığının en önemli nedenlerinden biri diyabetik nefropatidir. Diyabetik nefropatinin tanısında altın standart böbrek biyopsisidir. Fakat klinik, öykü ve laboratuvar sonuçları ile de tanıya gidildiği için çoğu zaman böbrek biyopsisine gerek kalmaz. Erken dönem nefropatinin tanısı koymak için albuminüri e glomerüler filtrasyon hızı (GFH) bakılmalıdır. Albuminüri için sabah ilk idrar albumin/kreatin oranı veya 24 saatlik idrar albumin kullanılabilir (Tablo 14) (31). 3-6 ay içinde yapılmış 3 ölçümden 2'sinin pozitif olması albuminüri tanısı koydurur. Tip 1 DM de tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM' de tanı anında nefropati açısından kontrol edilmeli ve yıllık tarama programına alınmalıdır. Diyabetik böbrek hastalığı tanısı konulan hastalar 3-6 ayda bir albumin/kreatin ölçümü ile GFH hesaplanmalıdır. Hasta idrar tetkiki vermeden 24 saat önce yoğun egzersiz yapmamış olmalı, aktif üriner enfeksiyon olmamalı, akut hipertansiyon, dekompanse kalp yetmezliği, akut hiperglisemi durumlarında olmamalıdır. Diyabetik böbrek hastalığı en az 3 aydır azalmış GFH ve/veya idrarda albuminüri olması olarak tanımlanır (45) (46). Kronik böbrek hastalığı evrelemesi ve diyabetik böbrek hastalığı evrelemesi aynıdır (Tablo 15).

Tablo 13: Albuminüri sınıflaması (45)

	Sabah ilk idrarda albumin/kreatin oranı	24 saatlik idrarda üriner albumin atılımı
Normal	< 30 mg/g	< 30 mg/g
Mikroalbuminüri	30-300 mg/g	30-300 mg/g
Makrolbuminüri	> 300mg/g	> 300mg/g

Tablo 14: KDIGO Kronik böbrek hastalığı evrelemesi (46)

Grade (Evre)	GFH	Açıklama
G1	≥ 90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ciddi derecede azalmış
G4	15-29	Ciddi azalmış
G5	<15	Son dönem böbrek yetmezliği*

(*diyaliz alıyorsa D eklenir.)

Diyabetik nefropatinin en sık tutulum şekli diffüz glomerulosklerozdur. Karakteristik diyabetik nefropati buglusu ise nodüler glomeruloskleroz(Kimmelstiel-Wilson lezyonu) dur.

Tedavide sıkı glisemik kontrol, ACE inhibitörleri ya da ARB tedavisi (Albumin/kreatinin oranı ≥ 300 mg/g ise), Sodyum Glikoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT-2İ) tedavisi, kan basıncı kontrolü (<140/90 mmHg), dislipidemi tedavisi, diyetle protein alımı <0.8 mg/kg/gün kısıtlanmalıdır.

-Nöropati: Kronik komplikasyonlar arasından en sık görülendir. Otonom ve periferik nöropati şeklinde görülebilir. Periferik diyabetik nöropatiler simetrik ve asimetrik olmak üzere iki grupta sınıflandırılır (Tablo 16) (31).

Tablo 15: Diyabetik nöropati sınıflandırması (31)

Simetrik diyabetik nöropati	Asimetrik veya fokal diyabetik nöropati
Distal simetrik sensorial nöropati Diyabetik otonom nöropati Diyabetin tedavi ile uyarılmış nöropatisi Diyabetik küçük lif nöropatisi	Kranial nöropati Turunkal radikülopati Radikülopleksus nöropatisi

Nöropati türleri arasından en sık distal simetrik sensörial nöropati görülür ve diyabetik ayak oluşumuna neden olur.

Otonom diyabetik nöropatiler gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler, otonom sudomotor nöropati, pupiller disfonksiyon olarak gruplandırılır. Mononöropati izole kranial veya periferik sinir tulumu ve mononöritis multiplaks bu gruptadır.

Tip 1 DM de tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM' de tanı anında nefropati açısından kontrol edilmeli ve yıllık tarama programına alınmalıdır. Yıllık kontroller fizik muayene ve klinik testlerle yapılabilir.

2.2.6. Diyabetes Mellitus Tedavisi

Diyabetes mellitus tedavisinde hastaların eğitimi, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi, dislipidemi tedavisi, kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. Tedavi hastaların yaşı, bekene yaşam süresi, eşlik eden hastalıkları ve eşlik eden komplikasyonlara göre değişir. Diyet, egzersiz, ideal kiloya düşme ve koruma, oral antidiyabetik ilaçlar, insülin, dislipidemi tedavisi DM tedavisinde kullanılır.

Diyabetes mellitus tanısı olan HbA1c > 7.5-8.0 olan hastalara farmakolojik tedavi ile birlikte yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. HbA1c < 7.5 olan ve doktor hasta uyumunu sağlayabilecek hastalar 3-6 ay yaşam tarzı değişikliği ile takip edilebilir.

2.2.6.7. Oral Antidiyabetik İlaçlar

Ülkemizde DM tedavisinde onay almayan fakat tip 2 DM tedavisinde kullanılan safra asidi sekestranı kolesevelam, amilin analogu pramlintid ve dopamin 2 agonisti bromokriptin ve hafif glukoz düşürücü ilaçlardır. Gebelikte oral antidiyabetik ilaçların tedavide yeri yoktur.

2.2.6.7.1. Biguanid Grubu İlaçlar

Hastanın kontrendike bir durumu yoksa, tip 2 dm yeni tanılı hastalarda başlangıç tedavisi kabul edilir. Metformin 500 mg tok kullanılacak şekilde başlanır hastanın tolerasyonu ve glisemik kontrol durumuna göre 2000 mg/gün' e çıkılabilir. Gerektiğinde yanına bir başka oral antidiyabetik (OAD) ilaç eklenebilir. Metformin karaciğerde glukoneogenezi inhibe eder, kas hücrelerine glikoz ve yağ asidi alımını artırır, lipit ve kolesterol biyosentezini azaltır, bağırsaktan glukoz emilimini azaltarak glisemi regülasyonunda etkili olur (47).

En sık gastrointestinal yan etkiler görülür. Hastalarda bu nedenle ile intolerans ve tedaviye uyumsuzluk görülebilir. Gastrointestinal yan etkilerin daha az görülmesi için 500 mg ile başlanarak peyderpey doz arttırımı yapılmalıdır. B12 vitamin eksikliği, ishal, şişkinlik, karın ağrısı, bulantı, kusma, laktik asidoz sık görülen yan etkileridir. Hipoglisemi yan etki olarak görülmez. Kilo verme açısından nötr ya da hafif azaltıcı kabul edilir. HbA1c'de % 1-2 düşüş sağlamaktadır. Metformin tedavisi ile kardiyovasküler komplikasyon riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (47). İyotlu kontrast madde ile yapılan görüntüleme işlemlerinde 24 saat önce, major cerrahi girişim yapılacağı gün metformin tedavisi kesilmelidir.

GFH < 30 ml/dk altında olan hastalarda metformin tedavisi kontrendikedir. GFH 30-45 ml/dk olan hastalar metformin kullanıyorsa doz yarıya düşülür, kullanmıyorsa başlanmaz. Kronik alkoliz, laktik asidoz, karaciğer yetmezliği, ketonemi ve ketonüri, sınıf 4 kalp yetmezliği kullanımı kontrendikedir.

2.2.6.7.2. İnsülin Salgılatıcılar

Sulfonilüre grubu ve glinid grubu olmak üzere iki grupta incelenir. Her iki grupta pankreas beta hücrelerinde k atp kanallarını kapatarak etki eder. Sulfonilüre grubu k atp kanallarını uzun süreli kapadığı için etki süresi daha uzundur. Glinid grubu k atp kanallarını kısa süreli kapadığı için etki süresi daha kısadır. Her iki grup etkilerini glukozdan bağımsız olarak gösterir. Sulfonilüreler Hba1C' de %1-2 düşü sağla ve mikrovasküler komplikasyonları azaltır (47) (48).

Glipizid, glimepirid, gliklazid, glibenklamid sulfonilüre grubu insülin salgılatıcılarıdır. Nateglinid, repaglinid glinid grubu insülin salgılatıcılarıdır ve bu gruba meglitidinler de denir. Hipoglisemi en korkulan yan etkisidir. Hepatotoksisite, agranülositoz, kilo artışı beklenen diğer yan etkilerdir. Sulfonilürelere bağlı alerjik reaksiyon, ağır enfeksiyon, DKA ve HHD, tip 1 DM, ciddi hipoglisemiye yatkınlık, cerrahi durum, gebelik durumunda kontrendikedir.

2.2.6.7.3. Tiazolidindion (Glitazon) Grubu İlaçlar

Karaciğer, kas ve yağ dokusuna etki ederek glukoz üretimini azaltıp kullanımını arttırarak etki gösterir. Bu etkisini insülin duyarlılığını arttırarak yapar (49). Hücre düzeyinde etkisini nükleer transkripsiyon faktörü PPAR gama (peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptör- peroxisome proliferator activated receptor- γ) üzerinden yapar. Rosiglitazon ve pioglitazon bu gruptaki ilaçlardır. Ülkemizde pioglitazon preparatları kullanılmaktadır. Hdl kolesterol düzeyinde artış, trigliserit düzeyinde düşme, inülin duyarlılığında artış, aterosklerozda yaptığı iyileşme ile kardiyovasküler komplikasyon riskinde azalma sağlar (50) (51). Hba1c düzeyinde % 0.5-1.4 düşüş sağlar.

Ödem, kilo artışı, hepatotoksisite, postmenopozal kadınlar ve ileri yaş erkeklerde osteoporozla bağlı kırık riskinde artış, konjestif kalp yetmezliği, transaminaz düzeyinde artış gibi yan etkileri mevcuttur. Makula ödemi, gebelik, tip 1 DM, osteoporoz, alanin amino transferaz düzeyi normalin üst sınırında 2.5 kat artış olması, kalp yetmezliği tiazolidindion kullanımını için kontrendikasyon oluşturur.

2.2.6.7.4. Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar

İntestinal sistemde alfa glukozidazı inhibe ederek karbonhidratların emilimini yavaşlatır ve emilimini geciktirir. Postprandial etki gösterir. Reaktif hipoglisemide kullanılır. Bu grupta akarboz ve miglitol bulunur. En sık gastrointestinal yan etkiler görülür. Kilo açısından nötrdür. HbA1c düzeyinde %0.5-0.8 düşüş sağlar. Gebelerde, laktasyon, siroz, inflamatuvar bağırsak hastalığında kontrendikedir. Akarboz GFH 25 ml/dk altında kullanımı kontrendikedir.

2.2.6.7.5. Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri

Glukagon benzeri peptid (GLP-1) ve glikoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) inkretin hormonlardır. Bu hormonlar bağırsaktan besin emilimini pankreastan salınan hormonlar ile ilişkilendirir. Postprandiyal GLP-1 reseptörlerini uyarır ve pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırır, glukagon salınımını baskılar. Karaciğerde glukoz üretimi azaltır. Hipoglisemi yapmazlar. İştahı azaltır, gastrik boşalmayı yavaşlatarak tokluk hissi verir bu sayede kilo vermeyi sağlar. HbA1c düzeyinde ortalama % 0.5-1.0 düşüş sağlar. Tirzepatid GLP-1 ve GIP agonistidir. Tirzepatid HbA1c düzeyinde %2-2.3 düşüş sağlar (52). Tirzepatid, liraglutid, semaglutid kilo vermede daha etkindir. Mide bulantısı en sık yan etki ve akut pankreatite neden olabilir. Liraglutid, semaglutid, eksenatid, dulaglutid, albiglutid bu grup ilaçlardandır. Pankreatit, pankreas kanseri, ailesinde veya kendisinde tiroid medüller karsinom öyküsü, gebelik, laktasyon durumların kontrendikedir.

2.2.6.7.6. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri

Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) enzimi GLP-1 ve GIP' i inaktive eder. Bu grup ilaçlar bu inhibisyonu ortadan kaldırır. Bu sayede GLP-1 enzim etkisinde uzama meydana gelir, insülin artışı ve glukagonda azalma ile sonuçlanır. Hipoglisemi yapmazlar. Alogliptin, linagliptin, sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin bu gruptaki ilaçlardır. HbA1c düzeyinde ortalama % 0.5-0.8 düşüş sağlarlar. Anjioödem, baş

ağrısı, ürtikeryal lezyonlar, eklem ağrısı yan etki olarak görülebilir. Gebelik, ağır böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, laktasyon döneminde kontrendikedir.

2.2.6.7.7. Sodyum Glikoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

Glukoz böbrek tübüllerinde serbest olarak taşınmadığı için bir taşıyıcıya ihtiyaç duyar. Bu taşıyıcı sodyum glikoz ko-transporterdir. Böbrek tubuluslarında iki tür SGLT olsa da SGLT-2 daha baskındır. Glomerülün proksimal tubulus sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibisyonu ile glukozun geri emilimi inhibe edilir ve idrar ile glukoz atılımı attar. Hipoglisemi yapmazlar. Kan basıncında düşme, albuminüride azalma, kilo kaybı, ürik asit seviyelerinde azalma sağlar. Kardiyovasküler olay ve inme sıklığında azalmaya sağlar (53). Empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin bu grupta yer alan ilaçlardır. Ülkemizde empagliflozin ve dapagliflozin kullanılmaktadır. Hba1c düzeyinde ortalama 0.5-0.7 düşüş sağlar (54). DM eşlik eden kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda kardiyovasküler mortalitede azalma sağlar (54). Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde Avrupa Dayanışma Programı (ESC- European Solidarity Corps) 2021 kalp yetmezliği klavuzunda sınıf I olarak tavsiye etmiştir (55). Hipotansiyon, poliüri, genitoüriner enfeksiyonlar, baş ağrısı, dehidratasyon yan etki olarak görülebilir. Major cerrahi girişim öncesi 3-4 gün önce, ciddi enfeksiyon durumunda ilaca ara verilmelidir. Tip 1 DM, gebelik, evre 5 kronik böbrek hastalığında, laktasyonda kullanımı kontrendikedir.

SGLT-2 inhibitörlerinin GFH 45 ml/dk' nın altında glisemik etkileri azalır. Dapagliflozin kalp yetersizliği ve kronik böbrek hastalığı için kullanımın GFH 25-45 ml/dk olana dek kullanılabilir fakat GFH 25 ml/dk altında kullanımı uygun değildir (56). Empagliflozin kalp yetersizliğine kronik böbrek hastalığı için GFH 45-60 ml/dk olana dek kullanılabilir fakat GFH 20 ml/dk altında kullanımı uygun değildir (57).

2.2.6.7.8. İnsülin Tedavisi

Tip1 DM, LADA, gebelik, laktasyon, diyabetin akut komplikasyonları, major cerrahi girişim, ciddi enfeksiyonlar, ciddi karaciğer ve bbrek yetmezliği

durumlarında, tip 2 diyabetes mellitusta glisemik kontrolü sağlamak için insülin tedavisi kullanılır. Ayrıca pankreas yetmezliğine neden olan pankreatit, pankreatektomi sonrası, kistik fibroz durumların insülin tedavisi endikasyonu vardır. Tip 2 DM tanılı hastalarda insülin hedef glisemik kontrolü sağlamak için insülin tedavisine ek olarak oral antidiyabetik ilaçlarda kullanılır. Kilo alımına neden olabilir. HbA1c düzeyinde % 1.5-3.5 düşüş sağlar (54). Tip 2 DM insülin dışı anti hiperglisemik tedaviye rağmen HbA1c \geq %10 ve/veya glisemi \geq 300 mg/dl olan hastalarda insülin tedavisi önerilmektedir.

İnsülin tedavisin 3 farklı yöntem vardır; birincisi orta-kısa etkili bir preerat ile bazal insülin birlikte kullanımı, ikincisi kısa- ve hızlı etkili preperatların prandiyal bolus insülin olarak kullanılması, üçüncüsü kısa ve uzun etkili preperatların karıştırılmış formlarının kullanılması şeklindedir. Hasta uyumu, laboratuvar bulgularına göre gerekli insülin tipi seçilir (Tablo 18) (31).

Hipoglisemi, ödem, lipoatrofi, lipohipertrofi, enjeksiyon yerinde ağrı, hepatomegali yan etki olarak görülebilir.

Tablo 16: İnsülin tipleri ve etki süreleri (31)

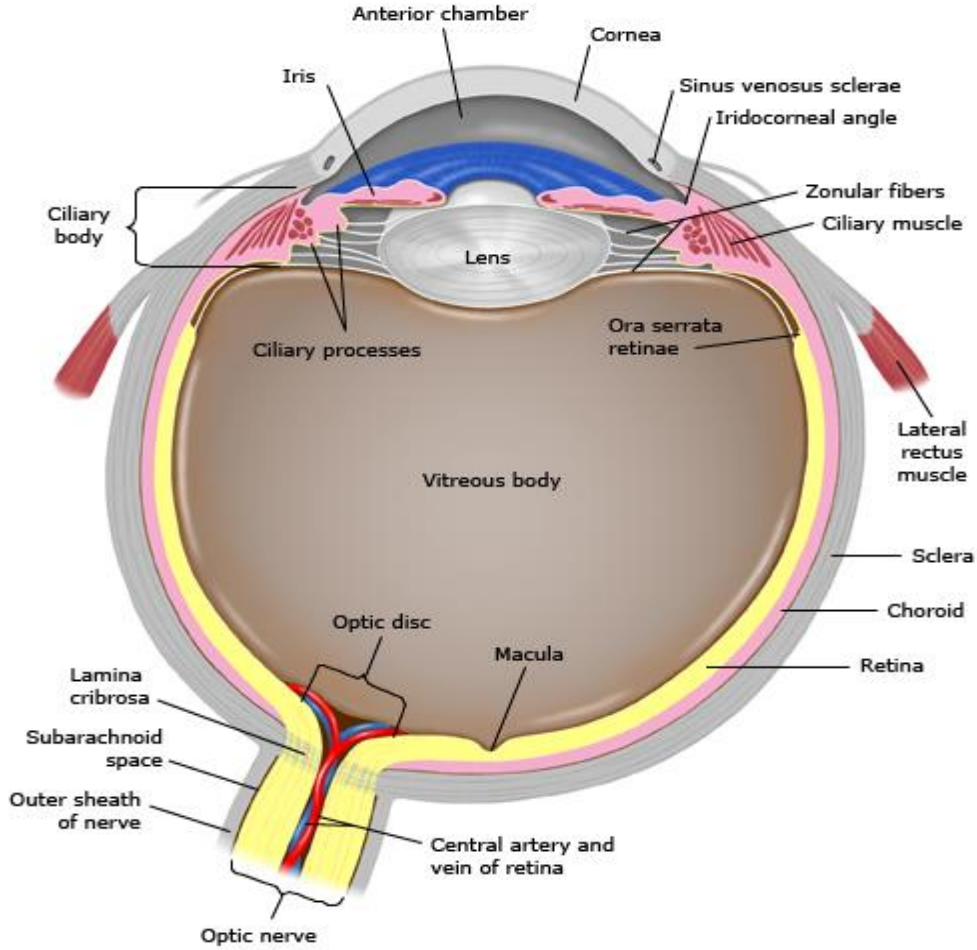
İnsülin Tipi	Etki Başlangıcı	Etkinin Pik Yaptığı Dönem	Etki Süresi
Öğün Üzerine Etkili Prandiyal İnsülinler			
Hızlı Etkili			
Aspart	15 dk	1-3 sa	3-5 sa
Lispro	15-30 dk	30-90 dk	5 sa
Glulisin	15-30 dk	30-60 dk	4 sa
Kısa Etkili			
Regüler	30-60 dk	2-4 sa	5-8 sa
Bazal Etkili İnsülinler			
Orta Etkili			
NPH	1-2 sa	4-10 sa	> 14 sa
Uzun Etkili			
Detemir	3-4 sa	6-8 sa	20-24 sa
Glarjin U100	90 dk	Piksiz	24 sa
GlarjinU300	90 dk	Piksiz	< 36 sa
Degludec U100	30-60 dk	Piksiz	< 42 sa
Dual Etkili İnsülinler			
Karışım İnsülinler			
NPA/Asp 70/30	6-12 dk	1-4 sa	18-24 sa
NPH/Reg 70/30	30 dk	2-4 sa	14-24 sa
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15-30 dk	30-180 dk	14-24 sa
NPL/Lis 75/25	15-30 dk	30-150 dk	14-24 sa
Ko-formülasyon			
Deg/Asp 70/30	14-72 sa	2-3 sa	> 24 sa

(Asp: Aspart, Lis: Lispro, Reg: Regüler, NPH: Nötral protamin Hagedorn, NPA: Nötral protamin aspart, NPL: Nötral protamin lispro)

2.3. GÖZ ANATOMİSİ

Kornea ve skleradan oluşan dış fibröz tabaka; koroid, silier cisim ve iristen oluşan orta damar tabaka; retinadan oluşan iç katman olmak üzere göz üç katmanda incelenir. Palpebra (göz kapakları), göz kasları, glandula lakrimalis (gözyaşı bezi),

konjonktiva yardımcı organları oluşturur. Gözün ön tarafında bulunan yapılar ön kamara, iris ve korneadır. Gözün arka tarafında bulunan yapılar retina, vitreus, koroid, optik sinir bulunur. Gözün ön yapıları ile arka yapıları lens ile birbirinden ayrılır.



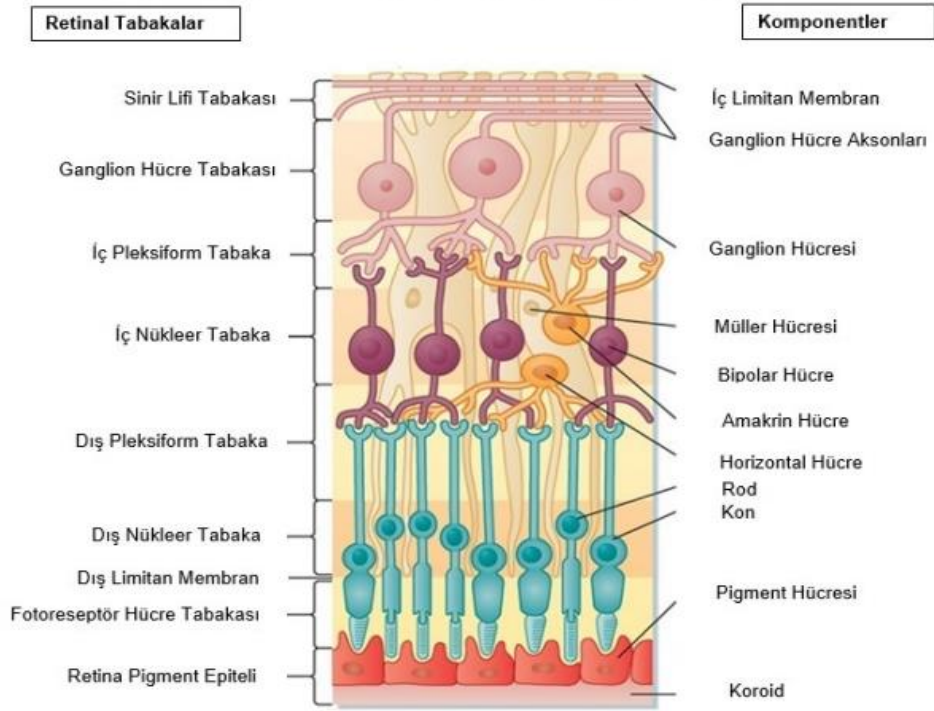
Şekil 1: Gözün anatomisi

Dış retina katmanlarına oksijen ve besin desteği sağlama, ışık absorpsiyonu ve termoregülasyon gibi görevler koroid tarafından yapılır. Koroid ayrıca kan akımının vazomotor kontrolü ve göz içi basıncın düzenlenmesine yardımcı olur. Dış retina ve retina pigment epiteline sağlanan oksijen ve diğer besin içerikleri koroidin zengin vasküler yapısı sayesinde olmaktadır (8). Koroidin iç üçte ikisini santral retinal arter beslerken, dış üçte birini koroid damar sistemi besler (58). Koroid kan akımının yoğun olduğu bölge olması sebebi ile birçok korioretinal hastalığın

patofizyolojisinde yer almaktadır (59). Koroid Bruch membranı, koryokapillaris, Sattler tabakası, Haller tabakası ve suprakoroid olmak üzere beş tabakadan meydana gelir.

Retina nöronlar, vasküler hücreler, glial hücreler (astrozit, Müller, mikroglia) ve epitelyal hücreler (retina pigment epiteli) olmak üzere 4 grup hücreden oluşur. Retina merkez kısmına makula denir. Nöronal üreler; fotoreseptör hücreler, bipolar hücreler, horizontal hücreler, amakrin hücreler ve ganglion hücrelerdir. Retina katmanları:

- Retina pigment epiteli
- Fotoreseptör hücre tabakası (iç segment ve dış segment)
- Dış limitan membran
- Dış nükleer tabaka
- Dış pleksiform tabaka
- İç nükleer tabaka
- İç pleksiform tabaka
- Ganglion hücre tabakası
- Retina sinir lifi tabakası
- İç limitan membran



Şekil 2: Retina katmanları

Retina kan damaları retinanın 2/3 iç kısmını besler, 1/3 dış kısmı koryokapilleristen difüzyon yoluyla beslenir. İnternal karotis arter oftalmik dalı verir. Santral retinal arter oftalmik arterin dalıdır. Santral retinal arter optik sinirden çıkmadan önce superior ve inferior papiller arter dalını, daha sonra da nazal ve temporal arter dalını vermektedir. Oftalmik arterin posterior silier arter dalından çıkan silioretinal arter optik diskin temporal riminden makulaya doğru kanlanma sağlar. Arter ve venler retina sinir lifi tabakasında bulunur.

Vasküler endoteliyal sıkı bağlantılar İç kan-retina bariyerini oluşturur. Vasküler dolaşımdan difüzyon yolu ile geçemeyen makromoleküller ve iyonşar retina kapillerlerinden selektif aktif transport ile retinaya geçer (60). Retina pigment epiteli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar dış kan-retina bariyerini oluşturur.

Makula temporal damar arkları arasında bulunur. Retinanın arka kutbunda yer alır. Santralden perifere doğru umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea olmak üzere makroskopik olarak beş bölüme ayrılır.

2.3.1. Görüntüleme Yöntemleri

Diyabetik retinopati tanısı için en iyi yöntem pupil dilatasyonu sonrası oftalmoskopik muayenedir. Pupil dilatasyonu arka kutbun en iyi şekilde değerlendirilmesi için yapılır. Diyabetik retinopatinin kesin tanısı, ayırıcı tanısı, sınıflaması, evrelemesi, tedavi kararı için ileri inceleme tetkikleri yapılmaktadır. Renkli fundus fotoğrafı, fundus floresein anjiyografi ve optik koherens tomografi ileri görüntüleme yöntemleri olarak kullanılmaktadır.

2.3.1.1. Renkli Fundus Fotografisi

Göz dibine ait yapıların; Optik sinir, makula, retina, kan damarı ve vitreus renkli olarak göstermeye yarayan görüntüleme yöntemidir. Diyabetik maküla ödeminde eksudaların genişliği ve yaygınlığı, retinopatinin derecesi ve derecesine göre var olan lezyonu tanımlamayı sağlar.

2.3.1.2. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

Hastalara intravenöz sodyum floresein uygulanır. Ardından buna uygun filtreli kameralarla fundusun fotoğraf ve video şeklinde görüntülenmesini sağlar. DM tabii hastalarda oftalmoskopik muayenenin yeterli gelmediği görme kayıplarında kullanılır. Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)' nda NPDR ve PDR progresyonunda yol göstericidir. Floresein boya sızıntısı (özellikle diffüz), kapiller dilatasyon ve kapiller kaybı retinopati ciddiyeti ve PDR' ye progresyon yatkınlığının belirteçleridir.

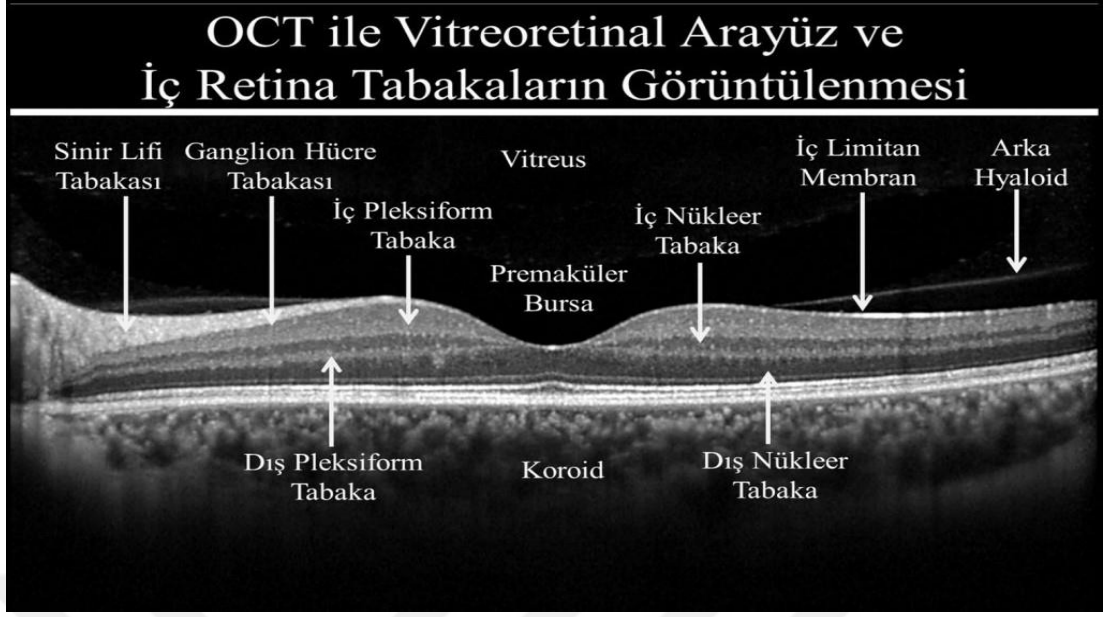
2.3.1.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Oküler yapıların kesitsel görüntülerini almaya yarayan girişimsel olmayan bir tetkiktir. Retinal ve koroidal tüm katmanların incelenmesini sağlar (61). Yansıtılan ve geri saçılan ışıklardan elde edilen görüntüyü verir. Fundusa yaklaşık 830 nm dalga boyunda kızıl ötesi ışık dalgası verilerek doku taraması yapılır. Cihazın içinde başka

ışık dalgası referans olarak bulunmaktadır. Oküler patolojileri ayrıntılı incelemeye olanak tanır. Güvenilir, tekrarlanabilir ve girişimsel olmaması bir avantajdır.

Time Domain (TD) OKT ilk kullanılmaya başlanmıştır fakat görüntü kalitesi düşük ve A-scan görüntü yakalama hızı düşüktü (62). Daha sonra Spektral domain OKT (SD-OKT) kullanılmaya başlanmıştır ve TD-OKT'ye göre daha hızlı A-scan görüntü yakalama hızı mevcuttur. SD-OKT çözünürlüğü daha fazladır. SD-OKT A-scan tarama görüntüleri B-scan tarama görüntüleri ile birleştirilerek üç boyutlu görüntü elde edilebilmektedir (63). SD-OKT retina katmanlarının incelemesi ve segmentasyon haritasının çıkarılmasına olanak sağlar. Fakat farklı cihazlardan alınan sonuçlar farklı olabilmektedir. İntraretinal eksuda, kistoid makula ödemi, vitreomaküler patolojiler, diyabetik retinopatide makula ödemi ve retinal kalınlaşma, subretinal sıvı, hakkında bilgi verir. Diyabetik makula ödeminde tedavi seçimi ve takibinde fayda sağlar. Oftalmoskop ile görülemeyen makula ödemi tespit etmede daha hassastır. Diyabetik retinopati (DR) OKT ile en iyi tespit edilen lezyonlardan biri de intraretinal hiperreflektif noktalar. Şekil 3' de otomatik segmentasyon özelliği olan bir SD-OKT cihazı (Spectralis, Heidelberg) ile çekilmiş görüntüde retinal tabakaların sınırları belirgin gösterilmiştir.

Geliştirilmiş derinlemesine görüntüleme modu (EDI-OKT) koroidal yapılar ayrıntılı görüntülenebilmektedir. Koroidal kalınlık bu sayede hesaplanabilmektedir. Ayrıca diyabetin koroid üzerine etkileri incelenebilmektedir. Koroidal kalınlık ölçümü klinik pratikte yazılımın kumpas aracı kullanılarak retine pigment epitelinin dış sınırı ile skleranın iç sınırını bileştiren bir çizgi çekilerek hesaplanır (58). Bu çizginin foveaya teğet olan çizgiye dik olması gerekir (58). Foveadaki retinal hücrelerin yüksek oksijen ihtiyacını karşılamak için fovea altı koroidal kalınlık en fazladır (58). EDI-OKT çekimi öncesi pupil dilatasyonu gerekli değildir. EDI-OKT, süpürülmüş kaynak (SS) OCT, enface OCT ve OCT anjiyografinin (OCTA) kullanımı ile koroid vasküleritesinin görüntülenmesi teknoloji ile beraber artmıştır (61).



Şekil 3: Segmentasyon uygulanmış retinal kesit görüntüsü

(<https://octclub.org/normal-oct-anatomisi/> sitesinden alınmıştır.)

2.3.1. Koroidal Vasküler İndeks

Koroidal vasküler indeks (CVI) hem lüminal hem de stromal koroid bileşenlerin ölçer. Bu sayede koroid vasküleritesinin analizini sağlar (62). CVI koroidal kalınlığa göre daha değişkenden etkilenir. Bu nedenle koroiddeki vasküler değişiklikleri, değerlendirmek için koroidal kalınlığa göre daha kararlı bir parametre kabul edilir (62). Koroidal kalınlık koroidin tüm koroidal damar sistemini yansıtır, stromal ve luminal vasküler bileşen arasında ayrım yapmaz (61). Koroid vaskülarite indeksi luminal koroidal alan (LCA) değerinin total koroidal alan (TCA) değerine oranlanarak hesaplanır. Subfoveal koroidin yaklaşık üçte ikisi vasküler yapıdan oluşur. Diyabetes mellitus tanılı hastalarda koroidal kalınlıkta bir değişiklik olmasa bile CVI azalma saptanmıştır. Koroid vaskülaritesinde değişiklikler diyabetes mellitus tanılı hastaların erken dönemlerinde diyabetik retinopatinin olmadığı dönemde bile olduğu düşünülmektedir (64).

2.3.2. Retina Tabakalarının SD-OKT ile Analizi

SD-OKT cihazı ile fovea merkezli horizontal tarama teknolojisi sayesinde göz hareketlerinin oluşturduğu artefaktlar en aza indirgenerek retina tabakaların kalınlık haritaları çıkarılır. Retina tabakasının segmentasyon haritasını çıkarmak gözün retina tabakasını ayrıntılı incelememizi sağlar. Her SD-OKT cihazının kendine özgü segmentasyon algoritması mevcuttur. Bu algoritmalar sayesinde kantitatif değerler elde edilebilir. Günümüzde SD-OKT cihazlarında uzun dalga boylu ışınlar kullanılmakta ve koroid hakkında da kantitatif bilgiler edinmemize olanak sağlamaktadır (65), (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' na 22/81 numaralı kayıt numarası ile sunulan tezim 13/10/2022 tarihli 2022/15 sayılı toplantısında 15/46 sayılı kararla onaylanmıştır. Çalışma prospektif olarak planlanmış olup 13/10/2022 ile 30/09/2023 tarihleri arasında Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastaların verileri kullanılmıştır.

3.1. HASTA SEÇİMİ

3.1.2. Dahil Etme Kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olması
- 65 yaşın altında olması
- Sferik değeri + ve -5 diyoptri (D) arasında olması, astigmatizma <1.5 D
- Diyabetik retinopati bulgusu olmaması
- Hb1c değeri 5,7-7,5 arasında olan demir eksikliği anemisi tanısını karşılaması(Prediabet veya tip-2 diyabetes mellitus tanısı olması)

- Ferritin değerinin 20' nin altında,transferrin saturasyonunun %15 in altında,hemoglobin değerinin kadında 11.9, erkekte 13,6 'nın altında olması (Demir eksikliği anemisi tanısı olması) (Grup 1 ve Grup 2)
- Komorbiditesi olmayan kan tetkikleri ve göz muayenesi anormallik saptanmaması (Grup 3: Sağlıklı gönüllüler)
- Sigara kullanmama

3.1.2. Dışlama Kriterleri

- 18 yaşın altındaki hastalar
- 65 yaşın üzerindeki hastalar
- Diyabetes Mellitus dışında ek komorbideleri olan hastalar(Serebrovasküler Olay,Koroner Arter Hastalığı,Periferik Arter Hastalığı,Hipertansiyon vb.)
- Tip 1 Diyabetes Mellitus tanılı hastalar
- Sigara kullanımı
- Romatizmal hastalık,aktif enfeksiyon, nefrit, renal diyaliz, malignite tanısı olan hastalar
- Tromboliz tedavisi alanlar
- Glokom tanısı olan hastalar
- Vitreous-makuler hastalıklar
- Amblyopia < görme 0.2
- Retina laser ya da intraoküler enjeksiyon, katarakt ve korneal refraktif cerrahisi geçirmiş olması
- Dosya taraması için şahsen olur verebilecek psikolojik ve fiziksel engeli olanlar
- Diyabetik retinopati olması
- Refraksiyon kusurunun +5 ve -5 diyoptri (D) değerlerinin dışında olması
- Retinal ven ve arter oklüzyonu

Çalışmamızda iç hastalıkları polikliniğine rutin tetkik ve tedavi için başvuran hastalar arasından dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayanlar seçilmiş ve göz polikliniğine muayene için yönlendirilmiştir. Göz verilerinde her iki gözün dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılaması durumunda hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaptırdığı tetkiklerden glukoz, HbA1c, demir, Total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerleri çalışma için kaydedilmiştir. Göz muayenesinde bakılan göz basıncı, refraksiyon, görme keskinliği, koroidal vasküler indeks (KVI), subfoveal koroidal kalınlık (SFCT), makula total kalınlık (MTK) değerleri çalışmaya alınmıştır. Ayrıca retina katmanları; sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (İPT), iç nükleer tabaka (İNT), dış pleksiform tabaka (DPT), dış nükleer tabaka (DNT), retina pigment epiteli (RPE) tabakası çalışma için kaydedilmiştir. Göz verilerini elde etmek için SD-OKT (Spectralis; Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) cihazı kullanılmıştır. Koroid kalınlığı ölçümü için aynı seansta SD-OKT cihazının (Spectralis; Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya) EDI-OKT modu kullanılarak görüntüler elde edilmiştir.

3.2. İSTATİKTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS V23 analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ve Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan sürekli parametrelerin ilişkisinin incelenmesinde Pearson korelasyon katsayısı ve normal dağılıma uymayan sürekli parametrelerin ilişkisinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Cinsiyet ile göz katmanları arasındaki ilişkinin incelenmesinde Point biserial korelasyon katsayısı kullanıldı. İkili zamanlarda normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Eşli İki Örnek t testi kullanıldı. İkili zamanlarda normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplarda normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Duncan testi ile incelendi. Üç ve üzeri gruplarda normal

dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi. Sağ ve sol göz parametreleri arasında uyumun incelenmesinde Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Analiz sonuçları ortalama \pm s. sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 111 kişi alınmıştır. Çalışma üç gruba incelenmiştir. Birinci grup, demir eksikliği anemisi olan prediyabetik ya da diyabetik 37 hastadan oluşmaktadır. İkinci grup sadece demir eksikliği anemisi olan 38 hastadan oluşmaktadır. Üçüncü grup sağlıklı 36 gönüllüden oluşmaktadır. Birinci grup demir eksikliği ve prediyabet/diyabet açısından tedavi almıştır. İkinci grup demir eksikliği anemisi açısından tedavi almıştır. Üçüncü grup herhangi bir tedavi almamıştır. Gruplar 3 ay boyunca takip edilmiştir.

Tablo 17: Gruplara göre tedavi öncesi zamanındaki parametrelerin karşılaştırılması

	Grup						Test İst.	P
	Demir Eksikliği / Diyabetik		Sadece Demir Eksikliği		Sağlıklı			
	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)		
GLUKOZ-1	99 ± 12,08	96 (84 - 140) ^b	87,24 ± 6,83	87 (69 - 99) ^a	84,72 ± 7,22	86,5 (68 - 99) ^a	39, 431	<0,0 01*
HBA1C-1	6,19 ± 0,46	6 (5,7 - 7,5) ^b	5,29 ± 0,26	5,3 (4,5 - 5,6) ^a	5,21 ± 0,28	5,2 (4,2 - 5,6) ^a	74, 365	<0,0 01*
DEMİR-1	39,95 ± 23,64	33 (16 - 131) ^b	45,66 ± 22,49	42,5 (11 - 94) ^b	80,17 ± 28,9	79,5 (28 - 158) ^a	38, 267	<0,0 01*
TDBK-1	368,3 ± 119,16	422 (124 - 516) ^c	226,89 ± 114,45	197 (58 - 487) ^b	300,83 ± 90,6	301 (39 - 469) ^a	25, 816	<0,0 01*
TRANSFER RİN SAT.-1	12,34 ± 8,2	9,3 (3,6 - 37,5) ^b	22,7 ± 9,67	21,9 (4,4 - 50) ^a	25,45 ± 4,39	25,85 (16 - 37,3) ^a	40, 213	<0,0 01*
FERRİTİN-1	8,05 ± 3,69	7,2 (3 - 19) ^b	8,84 ± 5,72	7,25 (2,2 - 32,1) ^b	40,8 ± 30,3	27 (20 - 148) ^a	70, 195	<0,0 01*
HB-1	10,66 ± 1,1	10,9 (7,7 - 13,3) ^b	10,81 ± 1,3	11,2 (7,2 - 13,6) ^b	13,11 ± 0,78	13,15 (12 - 16) ^a	67, 450	<0,0 01*
MCV-1	75,99 ± 6	76,5 (64,2 - 87,4) ^c	80,28 ± 6,74	81,1 (61,7 - 89,5) ^b	87,66 ± 3,69	87,35 (80 - 94,9) ^a	52, 992	<0,0 01*
RDW-1	15,6 ± 1,31	15,9 (12,4 - 17,9) ^b	15,43 ± 1,95	15,1 (11,8 - 19,1) ^b	13,17 ± 0,71	13,1 (11,9 - 15,1) ^a	61, 061	<0,0 01**

*Kruskal Wallis H testi; ^{a-c}: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur. TDBK:Total demir bağlama kapasitesi HbA1c: Glikozillenmiş Hemogloblin A1c HB:hemogloblin Tranferrin sat:Transferrin satürasyonu MCV:Ortalama eritrosit hacmi RDW: Eritrosit dağılım genişliği

Gruplara göre “Glukoz-1” tedavi öncesi ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). Demir eksikliği anemisi

olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda ‘‘glukoz’’ ortanca değeri 96 , sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 87 iken sağlıklı kontrol grubunda ortanca değeri 86,5 olarak elde edilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir.

Gruplara göre ‘‘HbA1c-1’’ tedavi öncesi ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda HbA1c ortanca değeri 6 , Sadece Demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 5,3 iken sağlıklı kontrol grubunda ortanca değeri 5,2 olarak elde edilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir.

Gruplara göre ‘‘demir-1’’ tedavi öncesi ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda ‘‘demir’’ ortanca değeri 33, sadece Demir Eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 42,5 iken Sağlıklı ortanca değeri 79,5 olarak elde edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir.

Gruplara göre ‘‘TDBK-1’’ tedavi öncesi ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda TDBK ortanca değeri 422, sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 197 iken sağlıklı kontrol grubunda ortanca değeri 301 olarak elde edilmiştir. Tüm gruplar birbirinden farklılık göstermektedir.

Gruplara göre ‘‘transferrin saturasyonu-1’’ tedavi öncesi ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda transferrin saturasyonu ortanca değeri 9,3, sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 21,9 iken sağlıklı kontrol grubunda ortanca değeri 25,85 olarak elde edilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir.

Gruplara göre ‘‘ferritin-1’’ tedavi öncesi ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda ferritin ortanca değeri 7,2 , sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 7,25 iken sağlıklı kontrol grubunda ortanca değeri 27 olarak elde edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir.

Gruplara göre ‘‘HB-1’’ tedavi öncesi ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir Eksikliği / Diyabetik grubunda HB ortanca değeri 10,9 , Sadece Demir Eksikliği ortanca değeri 11,2 iken Sağlıklı ortanca değeri 13,15 olarak elde edilmiştir. Sağlıklı grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir.

Gruplara göre ‘‘MCV-1’’ tedavi öncesi ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda MCV ortanca değeri 76,5 , sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 81,1 iken sağlıklı kontrol grubunda ortanca değeri 87,35 olarak elde edilmiştir. Tüm gruplar birbirinden farklılık göstermektedir.

Gruplara göre ‘‘RDW-1’’ tedavi öncesi ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir Eksikliği / Diyabetik grubunda RDW ortanca değeri 15,6, Sadece Demir Eksikliği ortanca değeri 15,43 iken Sağlıklı ortanca değeri 13,17 olarak elde edilmiştir. Sağlıklı grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir.

Tablo 18: Gruplara göre cinsiyet dağılımları

	Grup		
	Demir Eksikliği Anemisi olan Prediyabetik/Diyabetik	Sadece Demir Eksikliği Anemisi	Sağlıklı
Cinsiyet			
Erkek	1 (2,7)	0 (0)	1 (2,8)
Kadın	36 (97,3)	38 (100)	35 (97,2)

Not: Dağılım uygun olmadığından karşılaştırma yapılmamıştır.

Demir Eksikliği / Diyabetik grubunda erkeklerin oranı %2,7, sadece demir eksikliği grubunda %0 ve sağlıklı grubunda %2,8 olarak elde edilmiştir. Demir Eksikliği / Diyabetik grubunda kadınların oranı %97,3, sadece demir eksikliği grubunda %100 ve sağlıklı grubunda %97,2 olarak elde edilmiştir.

Tablo 19: Gruplara göre tedavi öncesi yaş, görme keskinliği, göz içi basıncı, refraksiyon parametrelerin karşılaştırılması

	Grup						Tes t İst.	p*
	Demir Eksikliği Anemisi olan Prediyabetik/ Diyabetik		Sadece Demir Eksikliği Anemisi		Sağlıklı			
	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min- Mak)	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min- Mak)		
YAŞ	40,32 ± 9,18	41 (20 - 58) ^b	30,89 ± 9,14	29,5 (18 - 47) ^a	27,42 ± 5,2	26 (20 - 48) ^a	30, 074	<0, 00 1
GÖZ İÇİ BASINCI- 1SAĞ	15,16 ± 2,94	15 (10 - 22)	14,82 ± 2,73	15 (10 - 20)	15 ± 1,79	15 (12 - 19)	0,2 62	0,8 77
GÖZ İÇİ BASINCI- 1SOL	15,38 ± 3,11	15 (10 - 24)	14,87 ± 2,73	15 (8 - 21)	15,28 ± 1,8	15,5 (11 - 19)	0,7 45	0,6 89
REFRAKSİY ON-1SAĞ	-0,32 ± 1,21	0 (-4,25 - 2)	-0,68 ± 1,34	0 (-5 - 0,75)	-0,57 ± 1,23	0 (-5 - 0,5)	2,0 15	0,3 65
REFRAKSİY ON-1SOL	-0,33 ± 1,34	0 (-5 - 1,5)	-0,57 ± 1,21	0 (-5 - 0,75)	-0,51 ± 1,02	0 (-4,5 - 0,5)	2,5 28	0,2 82
GÖRME KESKİNLİĞİ- 1SAĞ	0,99 ± 0,06	1 (0,7 - 1,07)	1 ± 0	1 (1 - 1)	1 ± 0	1 (1 - 1)	0,6 79	0,7 12
GÖRME KESKİNLİĞİ- 1SOL	0,98 ± 0,07	1 (0,7 - 1)	1 ± 0	1 (1 - 1)	0,99 ± 0,08	1 (0,5 - 1)	2,0 3	0,3 62

*Kruskal Wallis H testi; ^{a-b}: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Gruplara göre yaş ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p<0,001). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunun yaş ortanca değeri 41, sadece demir eksikliği anemisi olan grubunun 29,5 ve sağlıklı kontrol grubunun 26 olarak elde edilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir. Gruplara göre diğer parametrelerin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir (p>0,050).

Tablo 20: Gruplara Göre Parametreler ve Farklarının Karşılaştırılması

	Grup				Test İst.	P
	Demir Eksikliği / Diyabetik		Sadece Demir Eksikliği			
	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)		
GLUKOZ-1	99 ± 12,08	96 (84 - 140)	87,24 ± 6,83	87 (69 - 99)	235	<0,001 **
GLUKOZ-2	97,14 ± 12,35	95 (74 - 134)	89,37 ± 9,91	88 (73 - 118)	410,5	0,002* *
Glukoz fark (TÖ-TS)	1,86 ± 11,46	1 (-27 - 33)	-2,13 ± 9,51	0 (-29 - 14)	1,646	0,104*
HBA1C-1	6,19 ± 0,46	6 (5,7 - 7,5)	5,29 ± 0,26	5,3 (4,5 - 5,6)	0	<0,001 **
HBA1C-2	5,7 ± 0,39	5,7 (5,1 - 7)	5,25 ± 0,23	5,3 (4,7 - 5,8)	227,5	<0,001 **
HBA1C fark (TÖ-TS)	0,49 ± 0,36	0,4 (-0,2 - 1,2)	0,05 ± 0,25	0,1 (-0,5 - 0,6)	191	<0,001 **
DEMİR-1	39,95 ± 23,64	33 (16 - 131)	45,66 ± 22,49	42,5 (11 - 94)	561,5	0,134* *
DEMİR-2	81,51 ± 93,41	57 (27 - 598)	62,66 ± 32,5	54 (23 - 164)	616	0,356* *
Demir fark (TÖ-TS)	-41,57 ± 95,15	-23 (-555 - 64)	-17 ± 32,55	-15 (-105 - 52)	580	0,192* *
TDBK-1	368,3 ± 119,16	422 (124 - 516)	226,89 ± 114,45	197 (58 - 487)	281,5	<0,001 **
TDBK-2	297,03 ± 114,86	318 (82 - 513)	299,86 ± 106,5	291 (142 - 524)	-0,11	0,913*
TDBK fark (TÖ-TS)	71,27 ± 184,42	56 (-274 - 425)	-69,59 ± 117,99	-79 (-301 - 251)	3,914	<0,001 *
TRANSFERRİN SAT.-1	12,34 ± 8,2	9,3 (3,6 - 37,5)	22,7 ± 9,67	21,9 (4,4 - 50)	273	<0,001 **
TRANSFERRİN SAT.-2	24,16 ± 10,86	23,7 (6,3 - 49,6)	21,16 ± 6,8	20,9 (4,9 - 33,3)	1,422	0,16*
TRANSFERRİN SAT. Fark (TÖ-TS)	-11,82 ± 12,33	-8,9 (-39,5 - 10,7)	1,57 ± 11	1,3 (-28,9 - 24,4)	-4,93	<0,001 *
FERRİTİN-1	8,05 ± 3,69	7,2 (3 - 19)	8,84 ± 5,72	7,25 (2,2 - 32,1)	691,5	0,903* *
FERRİTİN-2	36,06 ± 46,05	18 (5,1 - 188)	22,6 ± 22,78	18,1 (4,9 - 139)	625	0,520* *
FERRİTİN fark (TÖ-TS)	-28,01 ± 45,53	-9 (-180,8 - 1,1)	-13,6 ± 23,32	-6,9 (-133 - 7,7)	594	0,328* *
HB-1	10,66 ± 1,1	10,9 (7,7 - 13,3)	10,81 ± 1,3	11,2 (7,2 - 13,6)	-	0,551
HB-2	12,34 ± 1,07	12,3 (10 - 14,5)	12,4 ± 0,99	12,3 (10,3 - 14,4)	-	0,822* *
HB fark (TÖ-TS)	-1,69 ± 1,32	-1,5 (-4,7 - 0,6)	-1,5 ± 1,39	-1,2 (-5,1 - 0,4)	-	0,561* *
MCV-1	75,99 ± 6	76,5 (64,2 - 87,4)	80,28 ± 6,74	81,1 (61,7 - 89,5)	410	0,002* *
MCV-2	83,03 ± 5,33	84 (70,5 - 93,8)	86,42 ± 5,39	87,1 (72 - 95,9)	421,5	0,004* *
MCV fark (TÖ-TS)	-7,04 ± 5,64	-5,5 (-23,4 - 0,5)	-5,8 ± 5,86	-4,9 (-19,5 - 4,4)	582,5	0,270* *
RDW-1	15,6 ± 1,31	15,9 (12,4 - 17,9)	15,43 ± 1,95	15,1 (11,8 - 19,1)	658	0,633*
RDW-2	15,28 ± 2,12	14,8 (11,9 - 22,5)	14,18 ± 1,59	13,9 (12 - 18)	456	0,013* *
RDW fark (TÖ-TS)	0,32 ± 1,99	0 (-5,7 - 5,4)	1,2 ± 1,77	0,9 (-2,5 - 5,5)	487,5	0,033* *

*Bağımsız İki Örnek t testi; ** Mann Whitney U testi. TDBK: Total demir bağlama kapasitesi
HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobün A1c HB: hemoglobün Tranferrin sat: Transferrin satürasyonu
MCV: Ortalama eritrosit hacmi RDW: Eritrosit dağılım genişliği

Gruplara göre "GLUKOZ-1" ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda GLUKOZ-1 ortanca değeri 96 iken sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 87 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre "GLUKOZ-2" ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,002$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda GLUKOZ-2 ortanca değeri 95 iken sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 88 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası glukoz fark ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,104$).

Gruplara göre "HBA1C-1" ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda HBA1C-1 ortanca değeri 6 iken sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 5,3 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre "HBA1C-2" ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda HBA1C-2 ortanca değeri 5,7 iken sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 5,3 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası HBA1C fark ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda HBA1C fark ortanca değeri 0,4 iken sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 0,1 olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre "demir-1" ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,134$). Gruplara göre "demir-2" ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,356$). Gruplara göre demir fark ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,192$).

Gruplara göre "TDBK-1" ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda TDBK-1 ortanca değeri 422 iken sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 197 olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre ‘‘TDBK-2’’ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,913$). Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası TDBK fark ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda TDBK fark ortanca değeri 56 iken Sadece Demir Eksikliği ortanca değeri -79 olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre ‘‘transferrin saturasyonu-1’’ ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda ‘transferrin saturasyonu-1 ortanca değeri 9,3 iken sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 21,9 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre ‘‘transferrin saturasyonu-2’’ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,16$). Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası transferrin saturasyon fark ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda transferrin saturasyon fark ortalama değeri -11,82 iken sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 1,57 olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre ‘‘ferritin-1’’ ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,903$). Gruplara göre ‘‘ferritin-2’’ ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,52$). Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası ferritin fark ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,328$).

Gruplara göre HB-1 ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,583$). Gruplara göre HB-2 ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,822$). Gruplara göre HB fark ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,561$).

Gruplara göre ‘‘MCV-1’’ ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,002$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda MCV-1 ortanca değeri 76,5 iken sadece demir

eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 81,1 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre ‘‘MCV-2’’ ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,004). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda MCV-2 ortanca değeri 84 iken sadece demir eksikliği anemisi olan grupta ortanca değeri 87,1 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası MCV fark ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,27).

Gruplara göre RDW-1 ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,633). Gruplara göre RDW-2 ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,013). Demir Eksikliği / Diyabetik grubunda RDW-2 ortanca değeri 14,8 iken Sadece Demir Eksikliği ortanca değeri 13,9 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası RDW fark ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,033). Demir Eksikliği / Diyabetik grubunda RDW fark ortalama değeri 0,32 iken Sadece Demir Eksikliği ortalama değeri 1,2 olarak elde edilmiştir.

Tablo 21: Gruplara göre parametrelerin tedavi öncesi değerlerinin karşılaştırılması

	Grup						Test İstatistiği	P
	Demir Eksikliği Anemisi olan Prediyabetik / Diyabetik		Sadece Demir Eksikliği anemisi		Sağlıklı			
	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)		
SFC T-1	343,85 ±41,90	343,50 (223 - 420)	356,46 ± 46,81	355,50 (236 - 451)	347,51 ± 46,56	354,50 (242 - 448)	3,627	0,163 **
MT K-1	262,78 ± 17,89	263 (221 - 301)	261,04 ± 19,41	260,5 (229 - 304)	259,92 ± 16,37	259,5 (232 - 293)	0,474	0,623 *
RSL T-1	12,47 ± 3,5	12 (8 - 31)	15,07 ± 27,98	12 (7 - 255)	11,78 ± 1,77	12 (8 - 15)	0,798	0,671 **
GH T-1	15,47 ± 6,64	14 (8 - 43)	15,33 ± 5,82	14 (8 - 35)	14,79 ± 4,48	14 (9 - 28)	0,011	0,995 **
İPT-1	20,38 ± 4,21	19 (14 - 34)	20,03 ± 4,36	19 (14 - 34)	20 ± 3,57	19 (14 - 30)	0,755	0,686 **
İNT-1	18,42 ± 6,48	17 (11 - 49)	17,11 ± 5,21	16 (9 - 35)	16,46 ± 5,02	16 (8 - 41)	3,239	0,198 **
DPT-1	23,97 ± 6,52	22 (13 - 48)	24,03 ± 6,54	22 (15 - 46)	23,11 ± 4,95	22 (13 - 35)	0,161	0,922 **
DN T-1	86,53 ± 13,52	88 (37 - 108)	85,74 ± 13,5	87 (27 - 114)	87,13 ± 9,4	86 (62 - 112)	0,237	0,79*
RPE-1	15,92 ± 1,96	16 (12 - 21) ^b	17,24 ± 6,85	16 (13 - 74) ^b	17,28 ± 1,66	17 (13 - 21) ^a	20,649	<0,001**
KVİ-1	64,29 ± 2,31 ^b	64,55 (60,88 - 69,52)	65,66 ± 2,78 ^{ab}	66,02 (60,05 - 74,69)	66,14 ± 2,67 ^a	66,04 (60,09 - 71,38)	3,694	0,028 *

*Tek Yönlü Varyans Analizi; **Kruskal Wallis H testi; ^{a-b}: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Gruplara göre tedavi öncesi RPE ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p<0,001). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda RPE ortanca değeri 16, sadece demir eksikliği anemisi grubunda 16 ve sağlıklı grubunda 17 olarak elde edilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda RPE sıra ortalaması değeri 90,64, sadece demir eksikliği anemisi grubunda 107,09 ve sağlıklı grubunda 137,60 olarak elde edilmiştir. Sağlıklı grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir.

Gruplara göre tedavi öncesi KVİ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p=0,028). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda KVİ ortalama değeri 64,29, sadece demir eksikliği anemisi grubunda 65,66 ve sağlıklı grubunda 66,14 olarak elde edilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubu ile sağlıklı grubu birbirinden farklılık göstermektedir. Gruplara göre tedavi öncesindeki diğer

parametrelerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0,050$).

Tablo 22: Gruplara göre parametrelerin tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması

	Grup						Test İstatistiği	p
	Demir Eksikliği Anemisi olan Prediyabetik / Diyabetik		Sadece Demir Eksikliği Anemisi		Sağlıklı			
	Ortalama \pm S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama \pm S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama \pm S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)		
SFC T -2	352,46 \pm 44,95	351 (205 - 484)	361,66 \pm 49,80	358 (246 - 464)	347,51 \pm 46,56	354,50 (242 - 448)	1,721	0,181*
MT K-2	263,89 \pm 22,16	263 (221 - 334)	260,61 \pm 17,75	260 (229 - 304)	259,92 \pm 16,37	259,5 (232 - 293)	0,924	0,398*
RSL T-2	12,19 \pm 3,64	12 (7 - 32)	11,75 \pm 2,14	12 (6 - 18)	11,78 \pm 1,77	12 (8 - 15)	0,007	0,996*
GH T-2	16,12 \pm 8,17	13,5 (7 - 45)	14,77 \pm 5,02	14 (7 - 32)	14,79 \pm 4,48	14 (9 - 28)	0,031	0,584*
İPT-2	20,91 \pm 5,65	19 (14 - 40)	19,63 \pm 3,73	19 (14 - 31)	20 \pm 3,57	19 (14 - 30)	1,157	0,561*
İNT -2	17,91 \pm 6,62	16 (9 - 47)	16,64 \pm 4,38	16 (7 - 29)	16,46 \pm 5,02	16 (8 - 41)	0,833	0,659*
DP T-2	24,57 \pm 6,58	23 (15 - 48)	23,93 \pm 5,89	23 (15 - 48)	23,11 \pm 4,95	22 (13 - 35)	1,598	0,45**
DN T-2	85,77 \pm 15,52	88,5 (17 - 108)	86,8 \pm 11,21	87 (43 - 117)	87,13 \pm 9,4	86 (62 - 112)	0,456	0,796*
RPE -2	16,45 \pm 2,34	16 (12 - 24) ^b	16,29 \pm 1,84	16 (12 - 21) ^b	17,28 \pm 1,66	17 (13 - 21) ^a	14,651	0,001*
KVİ -2	63,68 \pm 1,94 ^b	63,82 (59,12 - 66,77)	64,37 \pm 2,93 ^b	64,55 (58,76 - 72,8)	66,14 \pm 2,67 ^a	66,04 (60,09 - 71,38)	8,089	0,001*

*Tek Yönlü Varyans Analizi; **Kruskal Wallis H testi; ^{a-b}: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Gruplara göre tedavi sonrası RPE ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda RPE ortanca değeri 16, sadece demir eksikliği anemisi grubunda 16 ve Sağlıklı grubunda 17 olarak elde edilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda RPE sıra ortalaması değeri 100,47, Sadece Demir Eksikliği grubunda 98,99 ve Sağlıklı grubunda 134,34 olarak elde edilmiştir. Sıra ortalaması değeri yüksek olan grupta elde edilen değerler daha yüksektir. Sağlıklı grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir.

Gruplara göre tedavi sonrası KVI ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p=0,001). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda KVI ortalama değeri 63,68, sadece demir eksikliği anemisi grubunda 64,37 ve sağlıklı grubunda 66,14 olarak elde edilmiştir. Sağlıklı grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir.

Gruplara göre tedavi sonrasındaki diğer parametrelerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir (p>0,050).

Tablo 23: Grup içi parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması

	Grup			
	Demir Eksikliği Anemisi olan Prediyabetik/ Diyabetik		Sadece Demir Eksikliği Anemisi	
	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)
SFCT-1	343,85 ± 41,90	343,50 (223 - 420)	356,46 ± 46,81	355,50 (236 - 451)
SFCT-2	352,46 ± 44,95	351 (205 - 484)	361,66 ± 49,80	358 (246 - 464)
Test İstatistiği		-2,710		-1,235
p*		0,008		0,221
MTK-1	262,78 ± 17,89	263 (221 - 301)	260,81 ± 19,44	258 (229 - 304)
MTK-2	263,89 ± 22,16	263 (221 - 334)	260,61 ± 17,75	260 (229 - 304)
Test İstatistiği		-0,759		-0,096
p		0,45*		0,924**
RSLT-1	12,47 ± 3,5	12 (8 - 31)	15,08 ± 28,16	12 (7 - 255)
RSLT-2	12,19 ± 3,64	12 (7 - 32)	11,75 ± 2,14	12 (6 - 18)
Test İstatistiği		-1,469		-0,961
p**		0,142		0,337
GHT-1	15,47 ± 6,64	14 (8 - 43)	15,23 ± 5,79	14 (8 - 35)
GHT-2	16,12 ± 8,17	13,5 (7 - 45)	14,77 ± 5,02	14 (7 - 32)
Test İstatistiği		-0,239		-0,958
p**		0,811		0,338
İPT-1	20,38 ± 4,21	19 (14 - 34)	19,95 ± 4,33	19 (14 - 34)
İPT-2	20,91 ± 5,65	19 (14 - 40)	19,63 ± 3,73	19 (14 - 31)
Test İstatistiği		-0,705		-1,098
p**		0,481		0,272
İNT-1	18,42 ± 6,48	17 (11 - 49)	17,15 ± 5,24	16 (9 - 35)
İNT-2	17,91 ± 6,62	16 (9 - 47)	16,64 ± 4,38	16 (7 - 29)
Test İstatistiği		-1,583		-0,942
p**		0,113		0,346

*Eşli İki Örnek t testi; **Wilcoxon testi

Tablo 24: Grup içi parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması (devamı)

	Grup			
	Demir Eksikliği Anemisi olan Prediyabetik/ Diyabetik		Sadece Demir Eksikliği Anemisi	
	Ortalama \pm S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama \pm S.Sapma	Ortanca (Min- Mak)
DPT-1	23,97 \pm 6,52	22 (13 - 48)	24,01 \pm 6,59	22 (15 - 46)
DPT-2	24,57 \pm 6,58	23 (15 - 48)	23,93 \pm 5,89	23 (15 - 48)
Test İstatistiği		-1,508		-0,022
p**		0,131		0,983
DNT-1	86,53 \pm 13,52	88 (37 - 108)	85,75 \pm 13,59	87 (27 - 114)
DNT-2	85,77 \pm 15,52	88,5 (17 - 108)	86,8 \pm 11,21	87 (43 - 117)
Test İstatistiği		-1,191		-0,809
p**		0,234		0,418
RPE-1	15,92 \pm 1,96	16 (12 - 21)	17,27 \pm 6,89	16 (13 - 74)
RPE-2	16,45 \pm 2,34	16 (12 - 24)	16,29 \pm 1,84	16 (12 - 21)
Test İstatistiği		-2,442		-0,854
p**		0,015		0,393
KVİ-1	64,56 \pm 2,45	64,56 (60,88 - 69,52)	65,87 \pm 2,8	66,25 (60,05 - 74,69)
KVİ-2	63,86 \pm 1,52	63,82 (60,69 - 66,13)	64,43 \pm 2,89	64,7 (58,76 - 72,8)
Test İstatistiği		1,175		3,629
p*		0,257		0,001

*Eşli İki Örnek t testi; **Wilcoxon testi

Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda SFCT tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p=0,008). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda tedavi öncesi SFCT ortalaması 343,85 iken sonrasında 352,46 olarak elde edilmiştir.

Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda RPE tedavi öncesi ve sonrası ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p=0,015). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda tedavi öncesi RPE ortancası 16 ve sonrasında da 16 olarak elde edilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda tedavi öncesi RPE negatif sıra sayısı 15, pozitif sıra sayısı 34 olarak

elde edilmiştir. Bu sonuç tedavi sonrasında elde edilen değerlerin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Sadece demir eksikliği anemisi grubunda KVI tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,001$). Sadece demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi KVI ortalaması 65,87 iken sonrasında 64,43 olarak elde edilmiştir.

Diğer parametrelerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0,050$).

Tablo 25: Parametrelerde sağ ve sol değerler arasındaki uyumun incelenmesi

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	ICC (%95 CI)	p*	ICC (%95 CI)	p*
SFCT	0,929 (0,897 - 0,951)	<0,001	0,95 (0,921 - 0,969)	<0,001
MTK	0,910 (0,869 - 0,938)	<0,001	0,907 (0,853 - 0,942)	<0,001
RSLT	0,082 (-0,336 - 0,37)	0,327	0,763 (0,624 - 0,851)	<0,001
GHT	0,823 (0,743 - 0,879)	<0,001	0,826 (0,723 - 0,89)	<0,001
İPT	0,789 (0,693 - 0,855)	<0,001	0,800 (0,682 - 0,874)	<0,001
İNT	0,823 (0,742 - 0,878)	<0,001	0,730 (0,571 - 0,83)	<0,001
DPT	0,674 (0,525 - 0,776)	<0,001	0,777 (0,646 - 0,86)	<0,001
DNT	0,885 (0,833 - 0,921)	<0,001	0,843 (0,751 - 0,901)	<0,001
RPE	0,106 (-0,301 - 0,386)	0,279	0,613 (0,386 - 0,756)	<0,001
KVI	0,781 (0,605 - 0,879)	<0,001	0,652 (0,26 - 0,837)	0,003

*Sınıf içi korelasyon katsayısı

Tedavi öncesi SFCT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC= 0,929, $p<0,001$). Tedavi öncesi MTK sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC=0,910, $p<0,001$). Tedavi öncesi RSLT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum elde edilmemiştir ($p=0,327$). Tedavi öncesi GHT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC=0,823, $p<0,001$). Tedavi öncesi İPT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC=0,789, $p<0,001$). Tedavi öncesi İNT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC=0,823, $p<0,001$). Tedavi öncesi DPT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde uyum elde edilmiştir

(ICC=0,674, $p<0,001$). Tedavi öncesi DNT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC=0,885, $p<0,001$). Tedavi öncesi RPE sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum elde edilmemiştir ($p=0,279$). Tedavi öncesi KVI sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC=0,781, $p<0,001$).

Tedavi sonrası SFCT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC=0,950, $p<0,001$). Tedavi sonrası MTK sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC=0,907, $p<0,001$). Tedavi sonrası RSLT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde uyum olduğunu göstermektedir (ICC=0,763, $p<0,001$). Tedavi sonrası GHT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC=0,826, $p<0,001$). Tedavi sonrası İPT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok iyi düzeyde uyum olduğunu göstermektedir (ICC=0,800, $p<0,001$). Tedavi sonrası İNT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC=0,730, $p<0,001$). Tedavi sonrası DPT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC=0,777, $p<0,001$). Tedavi sonrası DNT sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC=0,843, $p<0,001$). Tedavi sonrası RPE sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde uyum elde edilmiştir (ICC=0,613, $p<0,001$). Tedavi sonrası KVI sağ ve sol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı iyi düzeyde uyum elde edilmiştir. (ICC=0,652, $p=0,003$).

Tablo 26: Gruplara göre kan parametresi tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması

	Grup						Tes t İst.	P
	Demir Eksikliği Anemisi Prediyabetik / Diyabetik		Sadece Demir Eksikliği Anemisi		Sağlıklı			
	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min- Mak)	Ortalama ± S.Sapma	Ortanca (Min- Mak)		
GLUKOZ-2	97,14 ± 12,35	95 (74 - 134) ^b	89,37 ± 9,91	88 (73 - 118) ^a	84,72 ± 7,22	86,5 (68 - 99) ^a	23, 544	<0,0 01* *
HBA1C-2	5,7 ± 0,39	5,7 (5,1 - 7) ^b	5,25 ± 0,23	5,3 (4,7 - 5,8) ^a	5,21 ± 0,28	5,2 (4,2 - 5,6) ^a	37, 232	<0,0 01* *
DEMİR-2	81,51 ± 93,41	57 (27 - 598) ^{ab}	62,66 ± 32,5	54 (23 - 164) ^b	80,17 ± 28,9	79,5 (28 - 158) ^a	8,4 71	0,01 4**
TDBK-2	297,03 ± 114,86	318 (82 - 513)	299,86 ± 106,5	291 (142 - 524)	300,83 ± 90,6	301 (39 - 469)	0,0 13	0,98 7*
TRANSFER RİN SAT.-2	24,16 ± 10,86 ^{ab}	23,7 (6,3 - 49,6)	21,16 ± 6,8 ^b	20,9 (4,9 - 33,3)	25,45 ± 4,39 ^a	25,85 (16 - 37,3)	5,0 85	0,00 9*
FERRİTİN- 2	36,06 ± 46,05	18 (5,1 - 188) ^b	22,6 ± 22,78	18,1 (4,9 - 139) ^b	40,8 ± 30,3	27 (20 - 148) ^a	14, 505	0,00 1**
HB-2	12,34 ± 1,07	12,3 (10 - 14,5) ^b	12,4 ± 0,99	12,3 (10,3 - 14,4) ^b	13,11 ± 0,78	13,15 (12 - 16) ^a	13, 263	0,00 1**
MCV-2	83,03 ± 5,33	84 (70,5 - 93,8) ^b	86,42 ± 5,39	87,1 (72 - 95,9) ^a	87,66 ± 3,69	87,35 (80 - 94,9) ^a	14, 981	0,00 1**
RDW-2	15,28 ± 2,12	14,8 (11,9 - 22,5) ^b	14,18 ± 1,59	13,9 (12 - 18) ^b	13,17 ± 0,71	13,1 (11,9 - 15,1) ^a	27, 91	<0,0 01* *

*Tek Yönlü Varyans Analizi; **Kruskal Wallis H testi; ^{a-b}: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Gruplara göre tedavi sonrası “Glukoz-2” ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda glukoz ortanca değeri 95, sadece demir eksikliği anemisi grubunda 88 ve sağlıklı grubunda 86,5 olarak bulunmuştur. Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubu diğer gruplardan farklılık göstermiştir.

Gruplara göre tedavi sonrası “HbA1c-2” ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p<0,001$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubundaki ortalama HbA1c değeri 5,7, sadece demir eksikliği anemisi grubunda 5,3 ve sağlıklı grupta 5,2 olarak bulunmuştur. Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubu diğer gruplardan farklılık göstermiştir.

Gruplara göre tedavi sonrası ‘‘Demir-2’’ ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p=0,014). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubundaki ortanca demir değeri 57, sadece demir eksikliği anemisi grubunda 54 ve sağlıklı grupta 79,5 olarak bulunmuştur. Sağlıklı ve sadece demir eksikliği grupları birbirinden farklılık göstermiştir.

Gruplara göre tedavi sonrası ‘‘Transferrin saturasyonu-2’’ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p=0,009). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubundaki ortalama transferrin saturasyonu değeri 24,16, sadece demir eksikliği anemisi grubunda 21,16 ve sağlıklı grupta 25,45 olarak bulunmuştur. Sağlıklı ve sadece demir eksikliği anemisi grupları birbirinden farklılık göstermiştir.

Gruplara göre tedavi sonrası ‘‘Ferritin-2’’ ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p=0,001). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubundaki ortanca ferritin değeri 18, sadece demir eksikliği anemisi grubunda 18,1 ve sağlıklı grupta 27 olarak bulunmuştur. Sağlıklı grubu diğer gruplardan farklılık göstermiştir.

Gruplara göre tedavi sonrası ‘‘HB-2’’ ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p=0,001). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubundaki ortanca HB değeri 12,3, sadece demir eksikliği grubunda 12,3 ve sağlıklı grupta 13,15 olarak bulunmuştur. Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubundaki HB sıra ortalaması değeri 47,77, sadece demir eksikliği anemisi grubunda 47,80 ve sağlıklı grupta 71,36 olarak bulunmuştur. Sağlıklı grubu diğer gruplardan farklılık göstermiştir.

Gruplara göre tedavi sonrası ‘‘MCV-2’’ ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p=0,001). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubundaki ortanca MCV değeri 84, sadece demir eksikliği anemisi grubunda 87,1 ve sağlıklı grupta 87,35 olarak bulunmuştur. Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubu diğer gruplardan farklılık göstermiştir.

Gruplara göre tedavi sonrası ‘‘RDW-2’’ ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (p<0,001). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubundaki ortanca RDW değeri 14,8, Sadece Demir Eksikliği grubunda 13,9 ve Sağlıklı grupta 13,1 olarak bulunmuştur. Sağlıklı grubu diğer gruplardan farklılık göstermiştir.

Tablo 27: Yaş ve cinsiyet ile göz parametrelerin ilişkisinin incelenmesi

	Cinsiyet		Yaş	
	r*	p	r**	p
SFCT-1	-0,009	0,889	-0,113	0,094
SFCT-2	-0,050	0,457	-0,004	0,952
MTK-1	0,049	0,465	0,101	0,134
MTK-2	0,043	0,525	0,078	0,246
RSLT-1	0,022	0,748	0,137	0,042
RSLT-2	0,047	0,491	0,072	0,285
GHT-1	0,023	0,737	0,042	0,531
GHT-2	0,011	0,875	0,026	0,703
İPT-1	0,013	0,848	0,094	0,163
İPT-2	0,021	0,759	0,075	0,267
İNT-1	0,092	0,171	0,198	0,003
İNT-2	0,100	0,137	0,218	0,001
DPT-1	0,128	0,057	0,131	0,052
DPT-2	0,125	0,064	0,138	0,040
DNT-1	-0,100	0,137	-0,037	0,583
DNT-2	-0,105	0,121	-0,028	0,674
RPE-1	0,018	0,793	-0,265	<0,001
RPE-2	0,011	0,868	-0,227	0,001
KVİ-1	-0,021	0,814	-0,097	0,273
KVİ-2	0,011	0,903	-0,066	0,463

*Point-biserial; **Spearman’s rho korelasyon katsayısı

Cinsiyet ile göz parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir (p>0,050). RSLT ilk ölçümü ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir (r=0,137; p=0,042). İNT ilk ölçümü ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir (r=0,198; p=0,003). İNT ikinci ölçümü ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir (r=0,218; p=0,001). DPT ikinci ölçümü ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir (r=0,138; p<0,001). RPE ilk ölçümü ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir (r=-0,265; p=0,001). RPE

ikinci ölçümü ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=-0,227$; $p=0,001$).

Tablo 28: Göz parametrelerinin ilk ölçümleri ile laboratuvar değerlerinin ilk ölçümlerinin ilişkisinin incelenmesi

		GLUKOZ-1	HBA1C-1	DEMİR-1	TDBK-1	TRANSFERRİN SAT.-1	FERRİTİN -1	HB-1	MCV-1	RDW-1
SFCT-1	r	-0,038**	-0,051**	0,013**	0,023*	-0,042**	0,033**	0,029*	0,079*	0,046*
	p	0,573	0,454	0,851	0,737	0,530	0,620	0,673	0,243	0,497
MTK-1	r	-0,098**	0,053**	-0,122**	-0,046*	-0,05**	-0,116**	0,136*	0,060*	0,085*
	p	0,146	0,438	0,070	0,494	0,460	0,083	0,043	0,373	0,208
RSLT-1	r*	-0,086	0,04	-0,067	0,084	-0,065	-0,094	-0,087	-0,092	0,069
	p	0,203	0,551	0,32	0,215	0,335	0,162	0,195	0,171	0,303
GHT-1	r*	-0,167	-0,005	-0,077	0,028	-0,034	-0,103	-0,079	-0,102	0,077
	p	0,013	0,947	0,253	0,676	0,609	0,127	0,238	0,131	0,252
İPT-1	r*	-0,127	0,044	-0,051	0,057	-0,046	-0,075	-0,061	-0,061	0,053
	p	0,058	0,519	0,452	0,398	0,492	0,269	0,363	0,366	0,433
İNT-1	r*	-0,048	0,068	-0,166	0,021	-0,109	-0,106	-0,193	-0,117	0,065
	p	0,481	0,313	0,013	0,757	0,105	0,116	0,004	0,083	0,338
DPT-1	r*	-0,128	0,049	-0,077	0,014	-0,051	-0,018	-0,119	-0,062	0,113
	p	0,056	0,466	0,256	0,84	0,451	0,791	0,076	0,358	0,092
DNT-1	r	0,064*	0,003**	-0,021**	0,095*	-0,051**	-0,038**	0,027*	0,05**	0,055*
	p	0,345	0,969	0,753	0,158	0,451	0,576	0,686	0,457	0,419
RPE-1	r*	-0,207	-0,240	0,123	-0,179	0,220	0,222	0,203	0,177	-0,124
	p	0,002	<0,001	0,067	0,007	0,001	0,001	0,002	0,008	0,066
KVİ-1	r	-0,153**	-0,121**	0,144**	0,028*	0,062**	0,181**	0,112*	0,160*	0,170*
	p	0,08	0,172	0,101	0,754	0,485	0,038	0,201	0,068	0,052

*Pearson korelasyon katsayısı; **Spearman's rho korelasyon katsayısı

MTK-1 ile HB arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=-0,136$; $p=0,043$). GHT-1 ile Glukoz arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=-0,167$; $p=0,013$). İNT-1 ile Demir ($r=-0,166$; $p=0,013$), HB ($r=-0,193$; $p=0,004$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir. RPE-1 ile Glukoz ($r=-0,207$; $p=0,002$), HbA1c($r=-0,240$; $p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir. RPE-1 ile TDBK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=-0,179$; $p=0,002$). RPE-1 ile transferrin saturasyonu ($r=0,220$; $p=0,001$), Ferritin ($r=0,222$; $p=0,001$), Hb

($r=0,203$; $p=0,002$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir. RPE-1 ile MCV arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=0,177$; $p=0,008$). KVI-1 ile Ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=0,181$; $p=0,038$).

Tablo 29: Göz parametrelerinin ikinci ölçümleri ile laboratuvar değerlerinin ikinci ölçümlerinin ilişkisinin incelenmesi

		GLUKOZ- 2	HBA1C- 2	DEMİR- 2	TDBK- 2	TRANSFERRİN SAT,-2	FERRİTİN- 2	HB-2	MCV-2	RDW-2
SFCT- 2	r	-0,139**	-0,054**	-0,080**	-0,049*	0,107*	-0,182**	0,086*	0,082**	0,043**
	p	0,090	0,511	0,332	0,558	0,193	0,027	0,301	0,321	0,604
MTK- 2	r	-0,021**	-0,015**	0,008**	-0,068*	0,082*	-0,189**	0,012*	0,027**	0,151**
	p	0,796	0,852	0,924	0,414	0,323	0,022	0,882	0,749	0,068
RSLT- 2	r*	-0,025	-0,014	-0,049	-0,074	-0,034	-0,150	-0,011	-0,102	0,201
	p	0,760	0,863	0,554	0,375	0,681	0,069	0,892	0,219	0,015
GHT-2	r*	-0,057	-0,099	-0,088	-0,062	-0,015	-0,152	-0,007	-0,132	0,146
	p	0,488	0,227	0,286	0,453	0,855	0,066	0,931	0,112	0,078
İPT-2	r*	0,006	-0,013	-0,077	-0,152	0,057	-0,162	0,024	-0,158	0,173
	p	0,938	0,874	0,348	0,066	0,489	0,049	0,77	0,057	0,036
İNT-2	r*	0,079	0,002	-0,127	-0,071	-0,035	-0,205	-0,157	-0,180	0,216
	p	0,336	0,977	0,122	0,395	0,676	0,013	0,058	0,029	0,009
DPT-2	r*	-0,058	0,031	0,061	0,079	0,052	-0,147	-0,129	-0,213	0,082
	p	0,481	0,707	0,458	0,343	0,533	0,075	0,121	0,010	0,323
DNT-2	r	0,062**	0,046**	0,124**	-0,093*	0,235*	-0,026**	0,296*	0,226**	0,110**
	p	0,454	0,573	0,131	0,26	0,004	0,751	<0,001	0,006	0,186
RPE-2	r*	0,106	0,059	-0,071	-0,139	0,017	-0,128	-0,053	0	-0,014
	p	0,200	0,473	0,391	0,092	0,838	0,123	0,524	0,997	0,869
KVI-2	r	0,036**	-0,148**	0,093**	0,073*	0,031*	0,096**	0,038*	0,207**	0,159**
	p	0,752	0,187	0,407	0,522	0,788	0,400	0,738	0,067	0,161

*Pearson korelasyon katsayısı; **Spearman's rho korelasyon katsayısı

SFCT-2 ile Ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=-0,182$; $p=0,027$). MTK-2 ile Ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=-0,189$; $p=0,022$). RSLT-2 ile RDW arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=0,201$; $p=0,015$). İPT-2 ile Ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=-0,162$; $p=0,049$). İPT-2 ile RDW arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki

elde edilmiştir ($r=0,173$; $p=0,036$). İNT-2 ile Ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=-0,205$; $p=0,013$). İNT-2 ile MCV arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=-0,180$; $p=0,029$). İNT-2 ile RDW arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=0,216$; $p=0,009$). DPT-2 ile MCV arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=-0,213$; $p=0,010$). DNT-2 ile transferrin sat. arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=0,235$; $p=0,004$). DNT-2 ile HB arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=0,296$; $p<0,001$). DNT-2 ile MCV arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=0,226$; $p=0,006$).

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda tedavi öncesi sağlıklı grubun demir, ferritin, hemoglobin, rdw ortanca değerleri diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Tedavi öncesi demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda glukoz, HbA1c, transferrin saturasyonu ortanca değerleri sadece demir eksikliği anemisi olan grup ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Gruplara göre demir eksikliği anemisi olan prediyabet/diyabetik hasta grubu ile sadece demir eksikliği anemisi olan grupta tedavi öncesi ve sonrası RDW($p=0,027$), HbA1c($p<0,001$), TDBK($p<0,001$), transferrin saturasyonu($p<0,001$) fark ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Demir eksikliği anemisi olan prediyabet/diyabetik hasta grubu ile sadece demir eksikliği anemisi olan grupta tedavi sonrası RDW ve HbA1c fark ortanca değerinde düşme meydana gelmiştir.

Çalışmamızda olduğu gibi demir eksikliği anemisi tedavisi öncesi ve sonrası 30 tane gebenin 3 aylık takibini yapan Rafat ve arkadaşları tedavi sonrası HbA1c seviyelerinde düşüş olduğu sonucuna varmıştır (67). Çalışmamıza benzer Tarım ve arkadaşlarının 37 tip 1 DM hastası ile yaptığı prospektif bir çalışmada demir eksikliği anemisi olan hastalarda HbA1c seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit etti. Ayrıca 3 ay demir tedavisi verildikten sonra bakılan HbA1c değerlerinin hem demir eksikliği grubunda hem de sağlıklı grupta düştüğü sonucuna varılmıştır (68). Aynı şekilde El-Agouza ve arkadaşları, demir eksikliği anemisi tanısı alan 47 öğrenci ile yaptığı çalışmada 20 hafta demir tedavisi verildikten sonra ölçülen HbA1c değerlerinde düşüş olduğu sonucuna varmıştır (69).

Bhardwaj K ve arkadaşları demir eksikliği anemisi olan 50 hastaya tedavi verilerek 3 ay takip edilmiştir. Tedavi sonrası Hb değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış ve HbA1c değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğunu tespit etmişler (70). Ayrıca demir eksikliği anemisi ile HbA1c arasında ters korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır (70). Bizim çalışmamızda gruplara göre

tedavi öncesi ve sonrası HbA1c fark ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Bu iki grupta HbA1c fark ortanca değerinde düşüş meydana gelmiştir. Madhu ve arkadaşlarının 60 demir eksikliği anemisi olan hasta ile yaptıkları prospektif çalışmadan demir tedavisi sonrası çalışmamızda olduğu gibi HbA1c değerinde düşme olduğu saptanmıştır (71).

Saliman ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış olduğu çalışmada demir eksikliği anemisi gelişmiş DM tanısı olan ve olmayan hastalarda demir tedavisi sonrası HbA1c değerinde düşüş olduğu saptanmıştır (72). 1980 yılında Brooks AP ve arkadaşları demir eksikliği ve HbA1c arasındaki ilişkiyi saptamak için yaptıkları araştırmada literatürdeki diğer çalışmalra benzer şekilde demir tedavisi sonrası HbA1c değerinde düşme olduğunu saptamıştır (73), (74).

Demir eksikliği anemisinin HbA1c deki artış nedenini araştıran çalışmada hemoglobin glikasyon reaksiyonunun geri dönüşümsüz olması, globilin zincirinin glikasyonunun kolaylaşması, hemoglobin protein kompleksinin yapısında değişiklik meydana gelmesi, hücre yaşı arttıkça HbA1c konsantrasyonunun artması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (73).

Bizim çalışmamız ve literatürdeki çoğu çalışmanın aksine Sinha ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada demir eksikliği anemisi olan hastalara demir tedavisi verildikten sonra HbA1c değerinde artış olduğu (75). Oğuz E. Ve arkadaşlarını 2014 yılında yapmış çalışmada demir eksikliği anemisi olan hastalarda HbA1c değerinin kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır (76).

Ohiray ve arkadaşları, demir eksikliği anemisinin glukojenik enzimleri kodyalan genlerin uyarılması ile glukoz seviyelerinin artmasına neden olduğunu bulmuşlardır (77). Bizim yaptığımız çalışmada da demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hastalarda tedavi öncesi glukoz ortanca değeri diğer gruplardan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Demir eksikliği anemisi olan hastalarda oksijen taşınmasında görevli hemoglobin azalması ile birlikte dokularda göreceli hipoksi meydana gelir. Dış retina ve retina pigment epiteline sağlanan oksijen ve diğer besin içerikleri koroidin zengin vasküler yapısı koryokapillaris sayesinde olmaktadır (8) (78). İç retina tabakası

retinal arterin yüzeyel ve derin pleksustan beslenir ve hipoksik değişikliklere oldukça duyarlıdır (79). Yani retinanın ikili dolaşım sistemi bulunmaktadır. Demir eksikliği anemisinde görülen hipoksiden kanlanması oldukça yüksek gözün koroid tabakası ve retina tabakası etkilenir. Koroid oftalmik arter kanının yaklaşık %95'ini alır (9). Koroid ve retina tabakası aralıksız oksijen sunumuna ihtiyaç duyar (11). Koroidin iç üçte ikisini santral retinal arter beslerken, dış üçte birini koroid damar sistemi besler (58). Bu nedenle koroid ve retina tabakalarının demir eksikliği anemisi ve prediyabet/diyabetes mellitustan etkilenmesi beklenmektedir (78). Kaur ve arkadaşları (80) ile Kergoat ve arkadaşlarının (81) yapmış olduğu çalışmalarda retina ganglion hücre tabakasının hipoksi daha duyarlı olduğunu saptamışlardır fakat bizim çalışmamızda tedavi öncesi GHT tabakasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (p=0,995). SFCT ve RPE tabakasının hipoksiye daha duyarlı olduğu için ilk etkilendiği daha sonra GHT etkilendiği düşünöldü.

. Yapılan bir çalışmada diyabetes mellitus tanılı hastaların %10 u aynı zamanda anemik olduğu saptandı (15). Bu hasta grubu aynı anda demir eksikliğine bağlı hipoksemi, oksidatif stres; prediyabet/diyabetes mellitusa bağlı hiperglisemi, inflamasyona ve görece hipoksik bir ortama maruz kalmaktadır. DM hastalarında aneminin diyabetik retinopati (82), kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler komplikasyon (83) gelişmesinde ve progresyonunda etkili olduğu düşünölmektedir (84). Aneminin neden olduğu hipoksi diyabetik retinopatinin gelişmesi ve ilerlemesine vazo-proliferatif faktörlerin salınımının artmasına neden olduğu saptanmıştır (85). Nagaoka ve arkadaşları ise retinopatinin kliniği oluşmadan önce koroid tabakasının kan akımında azalma olduğunu saptadı (86). Koryokapilleriste kan akımının azalmasının retinada hipoksiye neden olarak RPE etkilenmesine neden olur (86), (87). Koryokapilleris DM seyrinde peyderpey hasara uğrar (88). Koryokapillriste meydana gelen bozulma RPE artıklarının uzaklaştırılmamasına ve Brunch membranında birikmesine neden olur (89), (90). Bu nedenle koryokapillriste meydana gelen patolojiler diyabetik retinopati gelişimi ve progresyonunda önem arz eder (91). Mcleod ve arkadaşları diyabetik koroid ve sağlıklı koroidleri karşılaştırdığı çalışmada diyabetik koroidlerde hücre içi adezyon molekölü (ICAM-1) Ve P-selektin molekölünün arttığını tespit etti (92). P-selektin molekölünün artışı polimorfonökleer (PMN) lökositlerin yuvarlanmasını, ICAM-1 molekölünün artması ise PMN

lökositlerin endotele yapışmasını sağlar. PMN lökositler ayrıca oksidatif strese (93) ve endotele zarar verecek preteolitik enzimleri salgılar (94), (95). Bu bulgular gösteriyor ki DM tanılı hastalarda RPE ve fotoreseptör tabakasının görece olarak hipoksik bir ortama maruz kalmaktadır (96). DM koroid bütünlüğünün de bozulmasına neden olur (96). Akeo ve arkadaşları hipoksinin fagositoz bozukluğuna ve RPE hücrelerinde kırılabilirliğe neden olduğu sonucuna varmışlardır (97). DEA ve DM hücre düzeyinde hipoksinin iki ayrı nedenidir. RPE tabakasının esas önemi kan retina bariyerini oluşturması ve retinopatinin erken bulgusu olan makula ödeminde bu bariyerin fonksiyonunun bozulmasıdır (88), (98).

Çalışmamızda gruplara göre tedavi öncesi RPE ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p<0,001$). RPE tabakası tedavi öncesi sağlıklı grup diğer gruplardan farklılık göstermektedir. Tedavi öncesi sağlıklı grup diğer gruplardan daha yüksek RPE ortanca değerine sahiptir. Diyabette göreceli doku hipoksisi nedeni ile geçici ya da kalıcı retina mikro damar ağında dilatasyon meydana gelir (12). Ateroskleroza olmayan bireylerde dahi demir eksikliği anemisi retinokoroidal kan akımı bozduğu tespit edildi (78). Ayrıca Xia ve arkadaşlarının diyabetik retinopatisi olmayan 67 DM tanılı hastanın 67 gözünü 30 sağlıklı göz ile karşılaştırdığı çalışmada RSLT ve GHT tabakasında bir değişiklik olmadan önce RPE fotoreseptör tabakasında lezyon oluşumunun meydana gelebileceğini düşündüler ve RPE fotoreseptör tabakasında kalınlaşma olduğunu buldular (99). Xia ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada DM hastalarının yaş ortalaması $57,20 \pm 13,84$ dır. Bizim Çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunun yaş ortalaması $40,32 \pm 9,18$ dır. Ayrıca Xia ve arkadaşlarının diyabetes mellitus dışında başka komorbideleri olan hastalar çalışmadan dışlanmamıştır. Bu nedenle Xia ve arkadaşları çalışmasında ek komorbidelere bağlı ya da artan yaşla beraber brunch memranında RPE artıklarının uzaklaştırılmaması ve birikmesi nedeni ile RPE kalınlaşma tespit etmiş olabilirler.

Gruplara göre tedavi sonrası RPE ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,001$). Sağlıklı grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir ve daha yüksek değere sahiptir. Muir ve arkadaşları koroid tabakasının kan akımının bozulması diyabetik retinopatinin erken bir patolojik bulgu olabileceği sonucuna varmıştır (100). Koroid damarları RPE ve fotoreseptörlere su,

oksijen, besin taşınmasında görevlidir. Bu nedenle göreceli olarak hipoksik bir ortama maruz kalınması RPE etkilenmesi ile sonuçlanır (101). İto ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir perfüze olan ve olmayan retina alanlarında retina kalınlıkları karşılaştırdığı bir çalışmadan perfüze olmayan alanlarda retinanın anlamlı olarak daha ince olduğunu buldu ve retina kalınlık haritasının perfüzyon durumunu gösteren bir bulgu olabileceği sonucuna vardı (102). Retinopatisi olmayan DM tanılı hastalar üzerinde yapılan dolaşım çalışmalarında oküler kan akımı aralıklı azaldığını gösterilmiştir (103), (104).

Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda RPE tedavi öncesi ve sonrası ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,015$). Tedavi sonrası RPE değerinde yükselme olmuştur.

Bizim çalışmamızda gruplara göre tedavi öncesi RSLT değerinde istatistiksel olarak bir fark yoktur. Çıkmazkara ve Türkyılmaz' ın demir eksikliği anemisi olan çocuklarda yaptığı çalışmalarda retina sinir lifi tabakasının (RSLT) kalınlığında azalma olduğunu saptadı (105), (106). RSLT ile ferritin, hemoglobin, demir arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadı (105). Bizim çalışmamızda HB ortanca değeri demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda 10,9 (7,7 - 13,3)^b, sadece demir eksikliği olan grupta 11,2 (7,2 - 11,6) iken Türkyılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında $9,79 \pm 1,47$ dir. Bu da RPE tabakasındaki incelmenin RSLT tabakasındaki incelmeden daha önce meydana gelebileceğini, ayrıca çocukluk çağında sinir sisteminin gelişiminin devam etmesi ve demir eksikliğine daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Akdoğan ve arkadaşlarının demir eksikliği anemisi olan yetişkin kadınlarda yaptığı çalışmada nazal ve alt kadranlardaki peripapiller RSLT kalınlıklarında azalma tespit etti (107). Demir, merkezi sinir sistem miyelinizasyonu ve nörotransmitter salınımında görev almaktadır (108). RSLT deki azalmayı demir eksikliğine bağlı hipomiyelinizasyona bağlanmıştır (107). Alt kadran RSLT ile hb; nazal kadran RSLT kalınlığı ile demir, ferritin, TDBK arasında korelasyon olduğunu tespit etti (107). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası RSLT değeri ile herhangi bir labaratuvar parametresi arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmada gruplara göre tedavi öncesi SFCT ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ($p=0,163$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda SFCT tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,008$). Demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda tedavi öncesi SFCT ortalaması 343,85 iken sonrasında 352,46 olarak elde edilmiştir. SFCT ortanca değerinde tedavi öncesi ve sonrası değişime bakıldığında sadece demir eksikliği anemisi olan grupta artış bulunmaktadır fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. SFCT koroid vasküler alan ile anlamlı ilişkisi olduğu saptandı (109). Querques ve arkadaşlarının tip 2 DM tanılı hastalarda EDİ-OCT ile yaptığı çalışmada SFCT incelme olduğunu ve bu incelmenin hipoksiye neden olarak VEGF arttıracığı (110), kan retina bariyerinde bozulmaya neden olabileceği sonucuna vardılar (111). Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) artması angiogenezi uyarabilir (112). VEGF artışı koroid damarlarında dilatasyona ve damar geçirgenliğinin artmasına neden olur bu da diyabetik retinopatinin ileri evrelerinde SFCT artışını açıklar (113). Diyabetik retinopatinin bazı evrelerinde SFCT değerinde kalınlaşma angiogenezin başlamasına bağlı olabilir. Diyabetik retinopatide anti-VEGF tedavisi sonrası SFCT azalmaktadır (114). Koroidal neovaskülarizasyon koroidin stromal tabakasında artışa neden olurken koroidal damarlarda vazodilastasyon luminal alan artışına neden olduğu öne sürülmüş (115).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi Çoban ve arkadaşlarının demir eksikliği anemisi olan 35 hastaya parenteral demir tedavisi uygulandıktan 12-16 hafta sonra subfoveal, temporal, nazal, peripapiller temporal ve peripapiller nazal koroid kalınlığında anlamlı bir artış olduğu saptadılar (116). Yumuşak ve arkadaşları demir eksikliği anemisi olan 96 kadını 60 sağlıklı kadın ile karşılaştırdığı çalışmada temporal ve nazal subfoveal alanlarda koroid kalınlığının azaldığını saptadı (10). Şimşek ve arkadaşlarının demir eksikliği anemisi olan çocuklarda yapmış olduğu bir çalışmada demir eksikliği anemisi olan çocuklarda koroidal kalınlıkta azalma olduğunu saptadı (78). Xin ve arkadaşlarının obstruktif uyku apnesi olan hastalarda yapmış olduğu çalışmada aralıklı hipoksi nedeni koroid kalınlığında azalma olduğunu saptadı (117). Hipoksi nedeniyle hipoksi ile indüklenen faktör aktive olur (118), vasküler endotelyal büyüme faktörünün sentezi artar (119). Bunun sonucunda

endotel hasarı, endotel geçirgenliğinde artış ve son olarak koroid tabakasında azalma ile sonuçlanır.

Venkatesh ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada demir eksikliği anemisi olan kişilerde retinal kalınlık ve SFCT değerinde azalma olduğu saptadı (120). Yılmaz ve arkadaşlarının orak hücreli anemi tanılı 30 çocuk ile yaptığı çalışmada SFCT ve RSLT ölçümlerinde azalma olduğunu saptadı (121).

RPE ile Glukoz ($r=-0,207$; $p=0,002$), HbA1c ($r=-0,240$; $p<0,001$), TDBK ($r=-0,179$; $p=0,002$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir. RPE ile HB($r=0,203$; $p=0,002$), MCV($r=0,177$; $p=0,008$), ferritin($r=0,222$; $p=0,001$), transferrin saturasyonu ($r=0,220$; $p=0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki elde edilmiştir. KVI ile Ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=0,181$; $p=0,038$). SFCT-2 ile Ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok zayıf bir ilişki elde edilmiştir ($r=-0,182$; $p=0,027$). Şimşek ve arkadaşları demir, ferritin, mcv ve hemogloblin ile SFCT arasında pozitif korelasyon olduğunu buldu (78). Çalışmamızda SFCT tedavi öncesi değer büyükten küçüğe sağlıklı grup, sadece demir eksikliği anemisi olan grup ve demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubu şeklinde olmasına rağmen herhangi bir labaratuvar değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Gruplara göre tedavi öncesi KVI ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,028$). Tedavi öncesi KVI ortalama değeri en yüksek sağlıklı grupta daha sonra sadece demir eksikliği anemisi grubu ve en düşük ortalama değer demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubuna aittir. Koroidal vasküler indeks koroidal kalınlığa göre daha az faktörden etklenen daha stabil bir koroid kanlanması hakkında bilgi veren bir parametredir (61), (122). Koroidal kalınlık luminal ve stromal koroidal alanı ayırmadan yalnızca total koroidal alanı yansıtır (61). Koroidal vaskülarite indeksi koroidin luminal ve stromal bölümlerini ölçülerek lüminal alanın total koroidal alana bölünmesi ile elde edilir. Agrawal ve arkadaşları KVI kullanarak yaptığı çalışmada koroidin üçte ikisinin vasküler yapıya sahip olduğunu kanıtladılar (109). Agrawal ve arkadaşlarının sağlıklı kişilerde subfoveal olarak hesaplanan ortalama KVI $\%65,61 \pm \%2,33$

(109) iken bizim çalışmamızda sağlıklı kişilerde subfoveal hesaplanan ortalama KVI değeri $66,14 \pm 2,67$ 'dir. OCT anjiyografisinin (OCTA) ile yapılan bir çalışmada KVI değerinin yaş ve retinal vasküler parametreler ile arasında anlamlı korelasyon olmadığını tespit etti (123). Tan ve arkadaşları retinal ve koroidal patolojisi olmayan DM tanılı hastalar ($65,10 \pm 0,20$) üzerinde yaptığı çalışmada kontrol grubuna ($67,20 \pm 0,16$) göre KVI değerinde azalma olduğunu tespit etti ($p < 0,0001$) (124). Kim ve arkadaşları diyabetik retinopati olmasa dahi KVI değerindeki azalmanın diyabette erken değişiklik olabileceğini öne sürdüler (64). Akita fareleri üzerinde yapılan bir deneyde hiperglisemi gelişiminden 2,5 ay sonra koroid kan akışında %20 azalma olurken 7,5 ay sonra koroid kan akımının %27 retina kan akımında %28 azalma olmuştur (100). Yazarlar bu değişikliği diyabetes mellitusa bağlı retinopatide oküler kan akımında azalma erken bir patolojik bulgu olarak yorumladı (100). Diyabetes mellitusta retina damarlarında oklüzyon olduğu gibi koroid damarlarında da oklüzyon ve perfüzyon bozukluğu meydana gelir (125). Diyabetik koroidopatide patoloji tam olarak bilinmemekle beraber polimorfonükleer lökositlerin koroid damarların tıkanmasında rol aldığı düşünülmekte (126). Kısaca koroidal vasküler daralma, kan akışında azalma koroid luminal alanda azalmaya neden olarak KVI değerinde azalmaya neden olur (115).

Bizim çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda tedavi öncesi SFCT ve KVI değerlerinde sağlıklı gruba göre azalma mevcuttu. Ayrıca SFCT ve KVI değerlerindeki azalma sadece demir eksikliği anemisi olan gruptan daha fazlaydı. Literatürde DM hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmalarda SFCT ve KVI değerlerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir (64), (91), (124), (127). Retinopatisi olmayan DM hastalarını sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığı çalışmalarda SFCT değerinde azalma saptanmıştır (122), (128).

Demir eksikliği anemisinde ne KVI değerine bakılan ne de prospektif olarak takip edilen literatürde bir çalışma bulunmamaktadır. Diyabetes mellitus tanılı hastalarda tedavi ile KVI değerindeki değişime bakan bir çalışma da literatürde bulunmamaktadır. Pellegrini ve arkadaşlarının arteritik anterior iskemik optik nöropati ve nonarteritik anterior iskemik optik nöropati tanılı hastalarda KVI değerini incelediler. Arteritik anterior iskemik optik nöropatide KVI değerinin düştüğünü

tespit ettiler (111). KVİ değeri anterior ve non-arteritik iskemik optik nöropati tanısının ayırımının yapılabileceğini öne sürdüler (111). Arteritik anterior iskemik optik nöropatide optik sinir ve koroidde hipoperfüzyon sonucu hipoksi oluştuğunu öne sürdüler (129). Bunun aksine Guduru ve arkadaşlarının non-arteritik iskemik optik nöropatili hastalarda KVİ değerinde azalma olduğunu rapor etti (130). Seo ve arkadaşları ise üçlü damar hastalığı olan hastalarda KVİ değerinde düşme tespit etti ve ciddi koroner arter hastalığı olanlarda KVİ nin bir belirteç olabileceğini öne sürdü (131).

Gruplara göre tedavi sonrası KVİ ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0,001$). Sağlıklı grup diğer gruplardan farklılık göstermektedir. Tedavi sonrası sağlıklı grup diğer gruplardan daha yüksek KVİ değerlerine sahiptir. Tedavi sonrası da KVİ ortalama değeri en yüksek sağlıklı grupta daha sonra sadece demir eksikliği anemisi grubu ve en düşük ortalama değer demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubuna aittir.

Sadece demir eksikliği anemisi olan grupta tedavi öncesi ve sonrası KVİ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir. Tedavi sonrası sadece demir eksikliği anemisi olan grupta KVİ ortalama değerleri tedavi öncesine göre düşmüştür. Bu grupta tedavi sonrası ortalama TDBK değerinde artış, ortalama TS değerinde düşme istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca bu grupta tedavi sonrası ortalama ferritin değeri 22.6 dır. Bu grupta anemi düzelse bile demir eksikliğinin devam etmesi nedeni ile hipoksik etkiler devam etmiş ve KVİ değerinde düşme meydana geldiği düşünülmüştür. Koroid kan damarlarının sayısında ya da çapında artışın KVİ değerinde artışa neden olduğu saptanmıştır (109). Buna binayen KVİ değerindeki azalmaya demir eksikliği anemisi ve prediyabet/diyabetes mellitusun koroid tabakasında iskemiye neden olması olabilir (109). Diyabetes mellitus ve demir eksikliği anemisi seyri sırasında koroid damar kalınlığı ve sayısının azaldığını saptadı (126), (132).

Her iki gözün sınıf içi korelasyon katsayısı analizinde tüm değerler arasında tam bir uyum elde edilmediği için çalışmaya alınan 111 kişinin 222 gözü dahil edilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; çalışma öncesi hastaların ne kadar süredir demir eksikliğine maruz kaldığını bilmiyoruz, bu nedenle SFCT, KVI, RPE ne kadar sürede etkilendi ve ne kadar sürede düzelir bilmiyoruz. Ayrıca gruptaki kişi sayısı artırılarak daha kapsamlı bir çalışma yapılması daha doğru sonuç verecektir. Çalışmamızda elde edilen değerler gösteriyor ki daha uzun süreli bir takipte pek çok parametrede istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilebilir.

6. SONUÇLAR

Diyabetes mellitus tanı hastaların %10 u aynı zamanda anemiktir (15). Bu da diyabetes mellitus hastalarında anemi tedavisinin önemini vurgulamaktadır. Prediyabetik/diyabetik hastalarda HbA1c değerine göre tedavi revizyonu yapılacağı sırada HbA1c' nin birçok değerden etkilenebileceği akılda tutulmalıdır ve hastalar demir eksikliği anemisi açısından araştırılmalıdır. Çünkü sadece demir eksikliği anemisinin tedavisi bile HbA1c değerleri sağlıklı popülasyona yakın bir değere düşmesini sağlamaktadır (70). HbA1c değerine göre prediyabet/diyabetes mellitus tanısı koymadan önce demir eksikliği anemisi tedavi edilmelidir (69). Çalışmamızda demir eksikliği tedavisi sonrası demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda ve sadece demir eksikliği anemisi olan grupta HbA1c değerinde düşüş olmuştur.

Demir eksikliği anemisi olan kişilerde ilerleyen yaşamlarında prediyabet/diyabetes mellitus tanısı almaları durumunda retina ve koroid tabakaları geçmiş hipoksi ve beslenme sorunları nedeni ile retinopati gelişmesi ve progresyonu açısından daha riskli bir grup olacağı düşünüldü. Demir eksikliği anemisi olan hastaların laboratuvar parametreleri düzelse bile koroid ve retina gibi dokularda yaptığı hasar 3 ayda düzelmemektedir. Demir eksikliği anemisi hipoksiye bağlı diğer organlarda da doku düzeyinde hasara neden oluyor olabilir.

Sadece demir eksikliği anemisi olan hastalarda ve demir eksikliği anemisi olan prediyabetik/diyabetik hasta grubunda tedavi öncesi KVI, RPE sağlıklı popülasyona göre azalmaktadır ve 3 ay tedavi sonrası sağlıklı popülasyondaki

değerlere ulaşamamaktadır. Demir eksikliği anemisi ile beraber prediyabet/diyabet tanısı olan hastalarda KVI değeri sadece demir eksikliği olan hastalara göre daha düşük olması iki hastalık tanısını aynı anda bulunduran kişilerde koroid tabakasının daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Tüm bunlar hipoksiye sekonder KVI, SFCT, RPE değerlerinde azalma olduğunu göstermektedir.



KAYNAKLAR

1. GBD 2021 Diabetes Collaborators. *Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021*. basım yeri bilinmiyor : *Lancet*, 2023 Jul 15, Cilt 402(10397):203-234.
2. Dianna J Magliano (Co-chair), Edward J Boyko (Co-chair), Beverley et al. basım yeri bilinmiyor : *IDF Diabetes Atlas, 10th Edition, 2021*.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. *Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. basım yeri bilinmiyor : *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. Erratum in: *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562.
4. *Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. Delpino FM, Figueiredo LM, Bielemann RM, da Silva BGC, Dos Santos FS, Mintem GC et al. basım yeri bilinmiyor : *Int J Epidemiol*, 2022 Aug 10, Cilt 51(4):1120-1141.
5. *The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives*. Chan JCN, Lim LL, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P et al. basım yeri bilinmiyor : *Lancet*. 2021 Dec 19;396(10267):2019-2082. Epub 2020 Nov 12. Erratum in: *Lancet*. 2021 Dec 19;396(10267):1978.
6. Kim, M., Ha, M.J., Choi, S.Y. et al. *Choroidal vascularity index in type-2 diabetes analyzed by swept-source optical coherence tomography*. basım yeri bilinmiyor : *Sci Rep* 8, 70 (2018).
7. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. *Iron and thrombosis*. . basım yeri bilinmiyor : *Ann Hematol.*, 2008 Mar;87(3):167-73.
8. *Metabolic dependence of photoreceptors on the choroid in the normal and detached retina*. Linsenmeier RA, Padnick-Silver L. basım yeri bilinmiyor : *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000 Sep, Cilt 41(10):3117-23. PMID: 10967072.
9. Wei, WB ve ark . *Subfoveal koroid kalınlığı: Pekin Göz Çalışması*. basım yeri bilinmiyor : *Oftalmoloji* 120 , 175–180,, 2013.
10. Yumusak E, Ciftci A, Yalcin S, Sayan CD, Dikel NH, Ornek K. *Changes in the choroidal thickness in reproductive-aged women with iron-deficiency anemia*. basım yeri bilinmiyor : *BMC Ophthalmol.*, 2015 Dec 29;15:186.
11. Çoban F, Kaplan FB, Akkaya S, Okuroğlu N, Açıkalın B. *Evaluation of optical coherence tomography parameters before and after parenteral iron treatment of patients with iron deficiency anemia*. basım yeri bilinmiyor : *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023 Jul 24. Cilt 43:103713.
12. SH, Sinclair. *Macular retinal capillary hemodynamics in diabetic patients*. . basım yeri bilinmiyor : *Ophthalmology*, 1991 Oct. 98(10):1580-6.
13. ERKİN E.F., GULER C.KAYIKÇIOĞLU Ö.R., PIRILDAR T., ÖZDEMİR E. *Diabetik retinopati ile hematolojik parametrelerin ilişkisi*. basım yeri bilinmiyor : *TRDİZİN*, 2001 9(1) 45-49.
14. Carraro MC, Rossetti L, Gerli GC. *Prevalence of retinopathy in patients with anemia or thrombocytopenia*. basım yeri bilinmiyor : *Eur J Haematol*, 2001 Oct. 67(4):238-44.
15. Ranil PK, Raman R, Rachevall SR, Pal SS, Kulothungan V, Lakshmiathy P et al. *Anemia and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus*. basım yeri bilinmiyor : *J Assoc Physicians India* , 2010 Feb. 58:91-4. PMID: 20653149.

16. *Complex Biological Profile of Hematologic Markers across Pediatric, Adult, and Geriatric Ages: Establishment of Robust Pediatric and Adult Reference Intervals on the Basis of the Canadian Health Measures Survey.* Clinica. Adeli K, Raizman JE, Chen Y, et al.
17. *Reference Intervals for a Complete Blood Count Determined on Different Automated Haematology Analysers: Abx Pentra 120 Retic, Coulter Gen-S, Sysmex SE 9500, Abbott Cell Dyn 4000 and Bayer Advia 120.* Van den Bossche J, Devreese K, Malfait R, et al. basım yeri bilinmiyor : Clin Chem Lab Med, 2002, Cilt 40:69.
18. *The oxygen trail: tissue oxygenation.* Singer, A T Nathan and M. 55 (No. 1): 95-108 , Bloomsbury Institute of Intensive Care Medicine, University College London Medical School : British Medical Bulletin 1999, 1999.
19. *Iron deficiency.* Pasricha, Dr Sant-Rayn. December 04,2020, Published.
20. *Valeur diagnostique de la p leur des t guments dans l'an mie chez les femmes enceintes au B nin [Diagnostic value of tegument pallor in anemia in pregnant women in Benin].* Fourn L, Salami L. Sante publique (Vandoeuvre-les-Nancy, France) : yazarı bilinmiyor; 2004, Cilt 16(1):123-32. doi: 10.3917/spub.041.0123.
21. *Iron deficiency anaemia.* Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. basım yeri bilinmiyor : Lancet. 2016 Feb;387(10021):907-16. Epub 2015 Aug 24. . DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
22. *Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC 'si.* B,  lk . basım yeri bilinmiyor : İ.  CerrahpaŐa Tıp Fakültesi Eğitim Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu, 2001.19-20 nisan, Cilt 23-32.
23. *Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis.* Buttarello M, Pajola R, Novello E, et al. 54:1939, basım yeri bilinmiyor : Clin Chem Lab Med, 2016.
24. *İ  CerrahpaŐa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler.*  lk  B. 2001, Cilt 23-32.
25. *Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm.* Auerbach M, Deloughery T. basım yeri bilinmiyor : Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016 Dec 2, Cilt 57-66. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.57. PMID: 27913463; PMCID: PMC6142502..
26. *Demir eksikliği anemisi.*  ipil H, Demircioğlu S. 7(3):34-7, basım yeri bilinmiyor : Turkiye Klinikleri Journal of Family , 2016.
27. *Iron deficiency anemia: evaluation and management.* Short MW, Domagalski JE. basım yeri bilinmiyor : American family physician, 2013, Cilt 87(2):98-104.
28. *So you know how to treat iron deficiency anemia.* SL, Schrier. basım yeri bilinmiyor : Blood, 2015 Oct, Cilt 22;126(17):1971. doi: 10.1182/blood-2015-09-666511. PMID: 26494915..
29. *Treatment of iron deficiency is getting trendy.* Auerbach M, Schrier S. basım yeri bilinmiyor : Lancet Haematol, 2017 Nov, Cilt 4(11):e500-e501. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30194-1. Epub 2017 Oct 9. PMID: 29032958..
30. *TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults.* Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincceg N et al. basım yeri bilinmiyor : Eur J Epidemiol, 2013 Feb, Cilt 28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5. PMID: 23407904; PMCID: PMC3604592..
31. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu .* SALMAN S., ÖZDEMİR D., SATMAN İ., ADAŐ M., PEKKOLAY Z., AKTÜRK M. ve ark. 15.baskı, Ankara : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2022. Temmuz.

32. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Association, American Diabetes, [dü.]. basım yeri bilinmiyor : Diabetes Care , 2014, Cilt 37(Supplement_1):S81–S90.*
33. *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P et al. basım yeri bilinmiyor : Diabetes Care, 2010 Mar, Cilt 33(3):676-82.*
34. *Loss of regular oscillatory insulin secretion in islet cell antibody positive non-diabetic subjects. Bingley PJ, Matthews DR, Williams AJ, Bottazzo GF, Gale EA. basım yeri bilinmiyor : Diabetologia, 1992 Jan, Cilt 35(1):32-8.*
35. *Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. basım yeri bilinmiyor : Diabetes Care, 1992 Jul, Cilt 15(7):815-9.*
36. *WHO Global Health Estimates.*
37. *Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. Kannel WB, McGee DL. 59(1):8-13, basım yeri bilinmiyor : Circulation, 1979 Jan.*
38. *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. basım yeri bilinmiyor : Arch Ophthalmol, 1984 Apr, Cilt 102(4):520-6.*
39. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. basım yeri bilinmiyor : Lancet., 1998 Sep,1998 Nov, Cilt 1998 Sep 12;352(9131):854-65. Erratum in: 7;352(9139):1558. PMID: 9742977..*
40. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Cilt Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: Lancet 1999 Aug 14;354(9178):602. PMID: 9742976.*
41. *Retinal vascular patterns. IV. . Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. basım yeri bilinmiyor : Arch Ophthalmol, 1961, Cilt 66:366-378.*
42. *Diabetic eye disease. Aiello LP, Cavallerano J, Bursell SE. basım yeri bilinmiyor : Endocrinol Metab Clin North Am, 1996 Jun, Cilt 25(2):271-91.*
43. *Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. Cohen SR, Gardner TW. basım yeri bilinmiyor : Dev Ophthalmol, 2016;55:137-46. Epub 2015 Oct 26.*
44. *Diabetic Retinopathy.A Systematic Approach. 7th ed. Philadelphia: Elsevier: Kanski JJ, Bowling B. 520-538, basım yeri bilinmiyor : Clinical Ophthalmology, 2011.*
45. *Diyabetik nefropati. KURT Mevlüt, ATMACA Ayşegül, GÜRLEK Alper. basım yeri bilinmiyor : Acta Medica, 2004, Cilt 35.1: 12-17.*
46. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Stevens PE, Levin A. basım yeri bilinmiyor : Ann Intern Med., 2013 Jun 4, Cilt 158(11):825-30.*
47. *The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. King P, Peacock I, Donnelly R. basım yeri bilinmiyor : Br J Clin Pharmacol, 1999 Nov, Cilt 48(5):643-8.*
48. *Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and*

Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release. basım yeri bilinmiyor : Controlled Evaluation.J Hypertens Suppl, 2001 Nov, Cilt 19(4):S21-8.

49. *Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. JM, Olefsky. basım yeri bilinmiyor : Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists, Cilt 106:467–472,2000.*

50. *Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence. Diamant M, Heine RJ. basım yeri bilinmiyor : Drugs, 2003, Cilt 63(13):1373-405.*

51. *Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, Yamabe K, Katayama M, Mizoguchi S et al. basım yeri bilinmiyor : Am Heart J, 2003 Aug, Cilt 146(2):E5.*

52. *Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L et al. basım yeri bilinmiyor : N Engl J Med., 2021 Aug, Cilt 5;385(6):503-515.*

53. *First-Line Therapy for Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists : A Cost-Effectiveness Study. Choi JG, Winn AN, Skandari MR, Franco MI, Staab EM, Alexander J et al. basım yeri bilinmiyor : Ann Intern Med , Epub 2022 Oct 4. , Cilt 175(10):1392-1400.*

54. *Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. basım yeri bilinmiyor : Diabetes Care , 2009, Cilt 32:193-203.*

55. *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. basım yeri bilinmiyor : N Engl J Med, Epub 2019 Sep 19., Cilt 21;381(21):1995-2008.*

56. *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. basım yeri bilinmiyor : N Engl J Med, Epub 2018 Nov 10.2019 Jan, Cilt 24;380(4):347-357.*

57. *EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes . Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. basım yeri bilinmiyor : N Engl J Med., 2015 Nov.Epub 2015 Sep 17, Cilt 26;373(22):2117-28.*

58. *The Choroid and Optical Coherence Tomography. Sezer T, Altınışık M, Koytak İA, Özdemir MH. basım yeri bilinmiyor : Turk J Ophthalmol, 2016 Jan, Cilt 46(1):30-37.*

59. *Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (Macaca irus): A study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. Alm A., Bill A. basım yeri bilinmiyor : Exp. Eye Res, 1973, Cilt 15:15–29.*

60. *Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. Delaey C, Van De Voorde J. basım yeri bilinmiyor : Ophthalmic Res, 2000 Nov-Dec, Cilt 32(6)249-56.*

61. *Choroidal Vascularity Index: An In-Depth Analysis of This Novel Optical Coherence Tomography Parameter. Iovino C, Pellegrini M, Bernabei F, Borrelli E, Sacconi R, Govetto A et al. basım yeri bilinmiyor : J Clin Med, 2020 Feb.21;9(2):595.*

62. *Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. basım yeri bilinmiyor : Am J Ophthalmol, 2010 Jan, Cilt 149(1):18-31.*

63. *Optical coherence tomography*. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W et al. basım yeri bilinmiyor : *Science*, 1991 Nov, Cilt 22;254(5035):1178-81.
64. *Choroidal vascularity index in type-2 diabetes analyzed by swept-source optical coherence tomography*. Kim M, Ha MJ, Choi SY, Park YH. basım yeri bilinmiyor : *Sci Rep*, 2018 Jan 8, Cilt 8(1):70.
65. *Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography*. basım yeri bilinmiyor : *Am J Ophthalmol.* , 2010 Sep;150(3):325-329.e1.
66. *Chen Y, Burnes DL, de Bruin M, Mujat M, de Boer JF. Three-dimensional pointwise comparison of human retinal optical property at 845 and 1060 nm using optical frequency domain imaging*. basım yeri bilinmiyor : *J Biomed Opt.*, 2009 Mar-Apr;14(2):024016.
67. *Rafat D, Rabbani TK, Ahmad J, Ansari MA. Influence of iron metabolism indices on HbA1c in non-diabetic pregnant women with and without iron-deficiency anemia: effect of iron supplementation*. basım yeri bilinmiyor : *Diabetes Metab Syndr.*, 2012 Apr-Jun. 6(2):102-5.
68. *Tarım O, Küçükerdoğan A, Günay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus*. basım yeri bilinmiyor : *Pediatr Int*, 1999 Aug. 41(4):357-62.
69. *El-Agouza I, Abu Shahla A, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis*. basım yeri bilinmiyor : *Clin Lab Haematology*, 2002 Oct. 24(5):285-9.
70. *Bhardwaj K, Sharma SK, Rajpal N, Sachdev A. Effect of iron deficiency anaemia on haemoglobin A1c levels*. basım yeri bilinmiyor : *Annals of Clinical and Laboratory Research*. 2016;4(4):0.
71. *Madhu SV, Raj A, Gupta S, Giri S, Rusia U. Effect of iron deficiency anemia and iron supplementation on HbA1c levels - Implications for diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus in Asian Indians*. basım yeri bilinmiyor : *Clin Chim Acta*, 2017 May. 468:225-229.
72. *Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Soliman N. Iron deficiency anemia and glucose metabolism*. basım yeri bilinmiyor : *Acta Biomed*, 2017 Apr 28. 88(1):112-118.
73. *Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A*. *Lancet*. 1980 Jul 19. 2(8186):141.
74. *Sluiter WJ, van Essen LH, Reitsma WD, Doorenbos H. Glycosylated haemoglobin and iron deficiency*. basım yeri bilinmiyor : *Lancet*, 1980 Sep 6. 2(8193):531-2.
75. *Sinha N, Mishra TK, Singh T, Gupta N. Effect of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels*. basım yeri bilinmiyor : *Ann Lab Med*, 2012. 32(1):17-22.
76. *Oğuz E, Ercan M, Yılmaz F. Normoglisemik Bireylerde Demir Eksikliği Anemisinin Hemoglobin A1c Düzeylerine Etkisi*. basım yeri bilinmiyor : *Ankara Medical Journal*, 2014. 14(1).
77. *Ohira Y, Chen CS, Hegenauer J, Saltman P. Adaptations of lactate metabolism in iron-deficient rats*. basım yeri bilinmiyor : *Proc Soc Exp Biol Med*, 1983 Jun. 173(2):213-6.
78. *Simsek A, Tekin M, Bilen A, Karadag AS, Bucak IH, Turgut M. Evaluation of Choroidal Thickness in Children With Iron Deficiency Anemia*. basım yeri bilinmiyor : *Invest Ophthalmol Vis Sci.* , 2016 Nov 1;57(14):5940-5944.
79. *Janáky M, Grósz A, Tóth E, Benedek K, Benedek G. Hypobaric hypoxia reduces the amplitude of oscillatory potentials in the human ERG*. basım yeri bilinmiyor : *Doc Ophthalmol*, 2007 Jan;114(1):45-51.

80. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. basım yeri bilinmiyor : *Clin Ophthalmol.* , 2008 Dec;2(4):879-89.
81. Kergoat H, Hérard ME, Lemay M. RGC sensitivity to mild systemic hypoxia. . basım yeri bilinmiyor : *Invest Ophthalmol Vis Sci.* , 2006 Dec;47(12):5423-7.
82. SR, Shorb. Anemia and diabetic retinopathy. basım yeri bilinmiyor : *Am J Ophthalmol*, 1985 Sep 15. 100(3):434-6..
83. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. basım yeri bilinmiyor : *J Am Coll Cardiol*, 2002 Jul 3. 40(1):27-33.
84. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G et al. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. basım yeri bilinmiyor : *Nephrol Dial Transplant*, 2003 Jan. .18(1):141-6.
85. Qiao Q, Keinänen-Kiukaanniemi S, Läärä E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy . basım yeri bilinmiyor : *J Clin Epidemiol.*, 1997. 50:153–8.
86. Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, Yokota H, Mori F, Hikichi T et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. basım yeri bilinmiyor : *Br J Ophthalmol.* , 2004;88:1060–1063.
87. Diabetic choroidopathy . GA., Lutty. basım yeri bilinmiyor : *Vision Res.* , 2017 Oct;139:161-167.
88. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. basım yeri bilinmiyor : *JCI Insight.* , 2017 Jul 20;2(14):e93751.
89. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. Cao J, McLeod S, Merges CA, Lutty GA. basım yeri bilinmiyor : *Arch Ophthalmol.* , 1998 May;116(5):589-97.
90. Bruch's membrane change with age . AC., Bird. basım yeri bilinmiyor : *Br J Ophthalmol.* , 1992 Mar;76(3):166-8.
91. Choroidal structural changes correlate with severity of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. . Wang H, Tao Y. basım yeri bilinmiyor : *BMC Ophthalmol.* , (2019) 19:186. 10.1186/s12886-019-1189-8.
92. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Lutty GA. basım yeri bilinmiyor : *Am J Pathol.*, 1995 Sep;147(3):642-53.
93. Evidence of polymorphonuclear neutrophils (PMN) activation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Siekierka H, Wykretowicz A, Szczepanik A, Klimas R. basım yeri bilinmiyor : *J Leukoc Biol.*, 1987 Nov;42(5):519-23.
94. Acquired abnormalities of polymorphonuclear neutrophil function. Fletcher J, Haynes AP, Crouch SM. basım yeri bilinmiyor : *Blood Rev.* , 1990 Jun;4(2):103-10.
95. Apoptosis of endothelial cells induced by the neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase. Yang JJ, Kettritz R, Falk RJ, Jennette JC, Gaido ML. basım yeri bilinmiyor : *Am J Pathol.* , 1996 Nov;149(5):1617-26. . PMID: 8909251; PMCID: PMC1865283..
96. Nickla D. L., Wallman J. The multifunctional choroid. basım yeri bilinmiyor : *Progress in Retinal and Eye Research.* , 2010;29(2):144–168.

97. Akeo K, Fujiwara T, Yorifuji H, Okisaka S. X-ray microanalysis and phagocytotic activity of cultured retinal pigment epithelial cells in hypoxia. . basım yeri bilinmiyör : *Pigment Cell Res.* , 1997 Oct;10(5):257-64.
98. Cunha-Vaz JG, Goldberg MF, Vygantas C, Noth J. Early detection of retinal involvement in diabetes by vitreous fluorophotometry. basım yeri bilinmiyör : *Ophthalmology*, 1979 Feb;86(2):264-75.
99. Xia Z, Chen H, Zheng S. Alterations of Retinal Pigment Epithelium-Photoreceptor Complex in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus without Diabetic Retinopathy: A Cross-Sectional Study. basım yeri bilinmiyör : *J Diabetes Res.*, 2020 Mar 6;2020:9232157.
100. Muir E. R., Renteria R. C., Duong T. Q. Reduced ocular blood flow as an early indicator of diabetic retinopathy in a mouse model of diabetes. basım yeri bilinmiyör : *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012. 53 (10):6488–6494.
101. Nickla D. L., Wallman J. The multifunctional choroid. basım yeri bilinmiyör : *Progress in Retinal and Eye Research*, 2010. 29(2):144–168.
102. Ito H, Ito Y, Kataoka K, Ueno S, Takeuchi J, Nakano Y. et al. Association Between Retinal Layer Thickness and Perfusion Status in Extramacular Areas in Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol.* basım yeri bilinmiyör : *Am J Ophthalmol.* , 2020 Jul;215:25-36.
103. T, Geyer O Neudorfer M Snir. Pulsatile ocular blood flow in diabetic retinopathy. basım yeri bilinmiyör : *Acta Ophthalmol Scand.* , 1999;77:522–525.
104. Langham ME, Grebe R, Hopkins S, Marcus S, Sebag M. Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. basım yeri bilinmiyör : *Exp Eye Res.* , 1991 Feb;52(2):167-73.
105. Cikmazkara I, Ugurlu SK. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in patients with iron deficiency anemia. . basım yeri bilinmiyör : *Indian J Ophthalmol.* , 2016 Mar;64(3):201-5.
106. Türkyılmaz K, Oner V, Ozkasap S, Sekeryapan B, Dereci S, Durmus M. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with iron deficiency anemia. basım yeri bilinmiyör : *Eur J Ophthalmol.* , 2013 Mar-Apr;23(2):217-22.
107. Akdogan E, Türkyılmaz K, Ayaz T, Tufekci D. Peripapillary retinal nerve fibre layer thickness in women with iron deficiency anaemia. basım yeri bilinmiyör : *J Int Med Res.* , 2015 Feb;43(1):104-9.
108. J., Beard. Iron deficiency alters brain development and functioning. basım yeri bilinmiyör : *J Nutr.* , 2003 May;133(5 Suppl 1):1468S-72S.
109. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study. Agrawal R, Gupta P, Tan KA, Cheung CM, Wong TY, Cheng CY. basım yeri bilinmiyör : *Sci Rep.*, 2016 Feb 12;6:21090.
110. BA, Aiello LP Northrup JM Keyt. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. . basım yeri bilinmiyör : *Arch Ophthalmol.* , 1995;113:1538–1544.
111. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Del Turco C, Forte R, Pierro L at al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. basım yeri bilinmiyör : *Invest Ophthalmol Vis Sci.* , 2012 Sep 7;53(10):6017-24.
112. A2E induces IL-1 β production in retinal pigment epithelial cells via the NLRP3 inflammasome. Anderson OA, Finkelstein A, Shima DT. basım yeri bilinmiyör : *PLoS ONE.* , (2013) 8:e67263. 10.1371/journal.pone.0067263.

113. *Characterisation of choroidal morphological and vascular features in diabetes and diabetic retinopathy.* Gupta P, Thakku SG, Sabanayagam C, Tan G, Agrawal R, Cheung CMG et al. *basım yeri bilinmiyor : Br J Ophthalmol.*, 2017 Aug;101(8):1038-1044.
114. *Choroidal thickness in diabetic retinopathy: the influence of antiangiogenic therapy.* Lains I, Figueira J, Santos AR, Baltar A, Costa M, Nunes S et al. *basım yeri bilinmiyor : Retina.* , 2014 Jun;34(6):1199-207.
115. *Optical coherence tomography evaluation of choroidal structure changes in diabetic retinopathy patients: A systematic review and meta-analysis.* Jiang J, Liu J, Yang J, Jiang B. *basım yeri bilinmiyor : Front Med (Lausanne)*, 2022 Oct 20;9:986209.
116. *Çoban F, Kaplan FB, Akkaya S, Okuroğlu N, Açıklın B. Evaluation of optical coherence tomography parameters before and after parenteral iron treatment of patients with iron deficiency anemia. basım yeri bilinmiyor : Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023 Jul 24. 43:103713.
117. *Xin C, Wang J, Zhang W, Wang L, Peng X. Retinal and choroidal thickness evaluation by SD-OCT in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS). basım yeri bilinmiyor : Eye (Lond)*, 2014 Apr;28(4):415-21. .
118. *Regulation of hypoxia-inducible factor 2alpha signaling by the stress-responsive deacetylase sirtuin 1.* Dioum EM, Chen R, Alexander MS, Zhang Q, Hogg RT, Gerard RD et al. *basım yeri bilinmiyor : Science*, 2009 Jun 5;324(5932):1289-93.
119. *Neuroprotection by hypoxic preconditioning involves oxidative stress-mediated expression of hypoxia-inducible factor and erythropoietin.* Liu J, Narasimhan P, Yu F, Chan PH. *basım yeri bilinmiyor : Stroke*, 2005 Jun;36(6):1264-9.
120. *Venkatesh R, Reddy NG, Cherry JP, Pulipaka RS, Jayadev C, Pereira A et al. Choroidal and retinal thickness variations in anaemia and anaemic retinopathy. . basım yeri bilinmiyor : Clin Exp Optim.* , 2022 Aug;105(6):602-608.
121. *Yılmaz K, Öncül H, Uzel H, Öncel K, Yılmaz ED, Söker M. Evaluation of retinal nerve fiber layer and choroidal thickness with spectral domain optical coherence tomography in children with sickle cell anemia. . basım yeri bilinmiyor : Turk J Pediatr.* , 2021;63(5):875-883.
122. *Choroidal vascular structures in diabetic patients: a meta-analysis.* Kase S, Endo H, Takahashi M, Yokoi M, Ito Y, Saito M, et al. *basım yeri bilinmiyor : Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* , 2021 Dec;259(12):3537-3548.
123. *Oh J., Baik D.J., Ahn J. Inter-relationship between retinal and choroidal vasculatures using optical coherence tomography angiography in normal eyes. basım yeri bilinmiyor : Eur. J. Ophthalmol.* , 2020;30:48–57.
124. *Tan KA, Laude A, Yip V, Loo E, Wong EP, Agrawal R. Choroidal vascularity index - a novel optical coherence tomography parameter for disease monitoring in diabetes mellitus? . basım yeri bilinmiyor : Acta Ophthalmol.* , 2016 Nov;94(7):e612-e616.
125. *Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. . Hidayat AA, Fine BS. basım yeri bilinmiyor : Ophthalmology*, 1985 Apr;92(4):512-22. . PMID: 2582331..
126. *Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid.* Lutty, G. A., Cao, J. & McLeod, D. S. *basım yeri bilinmiyor : The American journal of pathology* , 151, 707–714 (1997).
127. *Association of choroidal thickness with early stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes.* Shen ZJ, Yang XF, Xu J, She CY, Wei WW, Zhu WL et al. *basım yeri bilinmiyor : Int J Ophthalmol.* , 2017 Apr 18;10(4):613-618.

128. *Choroidal Thickness in Diabetic Patients Without Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis.* Endo H, Kase S, Saito M, Yokoi M, Takahashi M, Ishida S et al. basım yeri bilinmiyor : *Am J Ophthalmol.* , 2020 Oct;218:68-77.
129. *Choroidal Vascular Changes in Arteritic and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy.* Pellegrini M., Giannaccare G., Bernabei F., Moscardelli F., Schiavi C., Campos E.C. basım yeri bilinmiyor : *Am. J. Ophthalmol.* , 2019;205:43–49.
130. *Choroidal Vascularity in Non-arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy .* Guduru A., Abdul Rasheed M., Goud A., Ashik M., Kumar V.K., Chhablani J. et al. basım yeri bilinmiyor : *Neuro-Ophthalmol.* , 2019;43:305–309.
131. *Choroidal vascularity index of patients with coronary artery disease.* Seo WW, Yoo HS, Kim YD, Park SP, Kim YK. basım yeri bilinmiyor : *Sci Rep.* , 2022 Feb 22;12(1):3036.
132. *Changes in the diabetic choroidal vasculature: scanning electron microscopy findings.* Fryczkowski AW, Sato SE, Hodes BL. basım yeri bilinmiyor : *Ann Ophthalmol.* , (1988) 20:299–305. .
133. *Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence.* Diamant M, Heine RJ. basım yeri bilinmiyor : *Drugs.* 2003;63(13):1373-405. doi: 10.2165/00003495-200363130-00004. PMID: 12825962., 200.
134. *Yumusak E, Ciftci A, Yalcin S, Sayan CD, Dikel NH, Ornek K. Changes in the choroidal thickness in reproductive-aged women with iron-deficiency anemia.* basım yeri bilinmiyor : *BMC Ophthalmol*, 2015 Dec 29. 15:186.
135. *Muir E. R., Renteria R. C., Duong T. Q. Reduced ocular blood flow as an early indicator of diabetic retinopathy in a mouse model of diabetes.* basım yeri bilinmiyor : *Investigative Ophthalmology & Visual Science.*, 2012;53(10):6488–6494.
136. *Iovino C, Pellegrini M, Bernabei F, Borrelli E, Sacconi R, Govetto A, et al. Choroidal Vascularity Index: An In-Depth Analysis of This Novel Optical Coherence Tomography Parameter.* basım yeri bilinmiyor : *J Clin Med.*, 2020 Feb 21;9(2):595.
137. *Choroidal thickness measured using swept-source optical coherence tomography is reduced in patients with type 2 diabetes.* Abadia B, Suñen I, Calvo P, Bartol F, Verdes G, Ferreras A. basım yeri bilinmiyor : 2018 Feb 2;13(2):e0191977, *PLoS One.* .