



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EğİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN
DİYABETİK RETİNOPATİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Aycan ERKENEKLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2024



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EğİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN
DİYABETİK RETİNOPATİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Aycan ERKENEKLİ

Danışman
Başasistan. Uzm. Dr. Banu AÇMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini ile eğitimime katkıda bulunan, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyip yol gösteren tez danışman hocam aynı zaman da ablam olan

Dr. Banu AÇMAZ'a,

Asistanlığım boyunca eğitimimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini hep arkamda hissettiğim, üzerimdeki emeklerini ödeyemeyeceğim sevgili babam Recep KARABULUT, annem Döne KARABULUT, kardeşlerim Büşra KARABULUT ve Utku KARABULUT'a,

Hayatıma girdiği andan itibaren beni hastane içindeki stresli hayattan çıkaran, nöbetlerimi güzelleştiren, tezime her türlü yardımda bulunan, her zorlukta yanımda olan sevgili eşim Hüseyin Batuhan ERKENEKLİ'ye teşekkür ederim.

Saygılarımla,

Dr. Aycan ERKENEKLİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı	3
2.1.3. Diyabet Sınıflaması	4
2.1.4. Diyabetes Mellitus Fizyopatoloji / Etiyoloji	6
2.1.4.a. Tip 1 Diyabetes Mellitus	7
2.1.4.b. Tip 2 Diyabetes Mellitus	8
2.1.4.c. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	9
2.1.5. Diyabetes Mellitus Tedavisi	10
2.1.5.a. Non-Farmakolojik Tedaviler	10
2.1.5.b. Farmakolojik Tedaviler	11
2.1.5.b.1 İnsülin Dışı Tedaviler	11
2.1.5.b.2 İnsülin tedavisi	16
2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları	16
2.1.6.1. Akut Komplikasyonlar	17
2.1.6.2. Kronik Komplikasyonlar	18
2.1.6.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	18
2.1.6.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	19
2.1.6.2.2.a. Diyabetik Retinopati	19
2.1.6.2.2.a.1. Diyabetik Retinopati Patogenezi ve Diyabetin Retina Üzerine Etkisi	20
2.1.6.2.2.a.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri	22

2.1.6.2.2.a.3. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması	23
2.1.6.2.2.a.4. Diyabetik Retinopati Korunma ve Tedavisi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. OCT Görüntüleme.....	29
3.2. Verilerin Toplanması	29
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	50
KAYNAKLAR.....	51



KISALTMALAR

ACEİİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
A-gls	: Alfa-Glikozidaz İnhibitörleri
Anti-VEGF	: Anti- Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
DBH	: Diyabetik Böbrek Hastalığı
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
DMÖ	: Diyabetik Maküla Ödemi
DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz-4
DR	: Diyabetik Retinopati
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GLP-1 agonisti	: Glukagon Benzeri Peptid-1 Agonisti
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HHH	: Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
IGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktör-1
IGF-2	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktör-2
İVB	: İntravitreal Bevacizumab
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KK	: Koroid Kalınlığı
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokörü
NPDR	: Non Proliferatif Diyabetik Retinopati
OKT	: Optik Koherens Tomografi
Ort.±SD Min-Maks	: Ortalama standart sapma minimum-maksimum
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
PKC	: Protein Kinaz C
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RK	: Retina Kalınlığı

SGLT-2	: Sodyum Glukoz Transporter 2
SGLT-2İ	: Sodyum Glukoz Transporter-2 İnhibitörü
TÖ	: Tedavi Öncesi
TS	: Tedavi Sonrası
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1.	Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	4
Tablo 2.	Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	5
Tablo 3.	Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diyabet Sınıflaması (2019).....	6
Tablo 4.	Diyabetik retinopati sınıflandırma ve oftalmoskopik özellikler	23
Tablo 5.	SGLT-2İ kullanan hastalara ilişkin bulgular (n=151)	31
Tablo 6.	Demografik bulgular ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar	32
Tablo 7.	Kullanılan ilaçlar ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar	33
Tablo 8.	Laboratuvar bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar	34
Tablo 9.	Retina ve koroid kalınlıklarının 2022 ve 2023 yılları arasındaki farklılıkları	35
Tablo 10.	Anti-VEGF kullanımı ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki ilişki	38
Tablo 11.	Retina ve koroid kalınlıkları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar	39
Tablo 12.	HbA1c düzeyi ile sağ ve sol koroid kalınlıkları arasındaki değişimin korelasyonu	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Tip 1 diyabetin klinik evreleri.....	8
Şekil 2.	SGLT 1 ve SGLT 2 Reseptörleri Aracılı Renal Glukoz Reabsorbsiyonu	14
Şekil 3.	Diyabetik Retinopati Patogenezi.....	21
Şekil 4.	Yaş bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar	35
Şekil 5.	Hemoglobin bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar	36
Şekil 6.	Hematokrit bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar	36
Şekil 7.	eGFR bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar	37
Şekil 8.	Potasyum bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar	37
Şekil 9.	Sağ Santral Koroid kalınlığı 1 bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar.....	40
Şekil 10.	Sol Santral Koroid kalınlığı 1 bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar.....	40
Şekil 11.	Sağ Santral Koroid kalınlığı 2 bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar	41
Şekil 12.	Sol Santral Koroid 2 bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar	41
Şekil 13.	Delta (Δ) Sağ Santral Koroid kalınlığı bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar	42
Şekil 14.	Delta (Δ) Sol Santral Koroid kalınlığı bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar.....	42

SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN DİYABETİK RETİNOPATİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Tip 2 Diyabetes Mellitus, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden önemli bir metabolik bozukluktur. Diyabetik retinopati, yetişkinlerde edinilmiş körlüğün başlıca nedenidir ve diyabetin en erken komplikasyonlarından biridir. SGLT-2 inhibitörleri Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler ve böbrek komplikasyonlarını önemli ölçüde azalttıkları bilinmektedir. Bu nedenle SGLT-2 inhibitörlerinin diyabete özgü başka bir mikrovasküler komplikasyon olan diyabetik retinopatiye müdahale etme potansiyeline sahip olabileceğini düşünüyoruz. Ancak diyabetik retinopatiyi önlemedeki potansiyel rollerini vurgulayan insan çalışmalarında literatür sınırlıdır. Bu nedenle, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik retinal değişikliklerin gelişimi üzerindeki etkilerini ve diyabetik retinopati gelişimi açısından koruyucu etkiler gösterip göstermediğini araştırmak için bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Kayseri Şehir Hastanesi İç hastalıkları, Endokrinoloji Kliniği ve Göz hastalıkları retina polikliniğe başvuran ve diyabetik retinopati ile takip edilen SGLT-2 inhibitörü kullanan ve SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hasta grupları alındı. Hasta grubuna diyabet tedavilerinde en az bir yıl SGLT-2 inhibitörü (dapagliflozin veya empagliflozin) kullanan 151 hasta dahil edildi. Kontrol grubu ise, SGLT-2 inhibitörü dışındaki diyabet ilaçlarını (oral antidiyabetikler veya insülin) kullanan 244 hastadan oluşturuldu. İki grup arasında son 1 yıl içinde Anti -Vasküler Endotelial Growth Faktör tedavi sayısı kıyaslandı. Ayrıca son 1 yılda çekilen optik koherans tomografi (OKT) de bakılan tedavi başlangıcında ve sonunda retina kalınlıkları ve koroid kalınlıkları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya diyabetik retinopati nedeni polikliniğe başvuran 151 (%38.2)'i SGLT-2İ kullanan, 244 (%61.8)'ü SGLT-2İ kullanmayan 395 hasta dahil edildi. Hastaların 209'u (%52.9) kadın olup 186'sı (%47.1) erkek olmak üzere yaş ortalamaları 62.1±10.5 yıl idi. En sık eşlik eden ek hastalıklar hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek yetmezliğidir. Hastaların 2023 yılında ölçülen sağ ve sol göz santral

retina ile koroid kalınlarının, 2022 yılındaki ölçümlerine göre daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Hastaların 2022 ve 2023 yıllarındaki fovea altında ölçülen sağ ve sol santral koroid kalınlıklarında (KK) tespit edilen değişimin SGLT-2İ kullanan hastalarda daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı idi (sırasıyla Δ Sağ KK $p=0.012$; Δ Sol KK $p=0.004$) ancak santral retina kalınlıklarında anlamlı bir değişim bulunamadı. SGLT-2İ kullanmayan hastaların 7 ve üzerinde anti VEGF ajanı kullanma sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0.042$). SGLT-2İ kullanan hastalarda hemoglobin, hematokrit ve GFR değerlerinin anlamlı yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik retinopati üzerine etkisini inceledik. Hastaların 2023 yılındaki ölçümdeki fovea altından ölçülen santral sağ ve sol göz retina ile koroid kalınlarının, 2022 yılındaki ölçümlerine göre daha düşük olduğunu tespit ettik. SGLT-2İ kullanan hasta grubunda koroid kalınlığında ki değişim, SGLT-2İ kullanmayan hastalara göre daha fazlaydı. Ancak retina kalınlığında gruplar arasında anlamlı bir değişim olmadı. Hastalardan SGLT-2İ kullanmayanların 7 ve üzerinde anti VEGF ajanı kullanma sıklığının daha yüksek olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: SGLT-2 inhibitörleri, Retinopati, Diyabet, Prognoz

EFFECT OF SGLT-2 INHIBITORS ON DIABETIC RETINOPATHY

ABSTRACT

Aim: Type 2 Diabetes Mellitus is an important metabolic disorder with microvascular and macrovascular complications. Diabetic retinopathy is the leading cause of acquired blindness in adults and one of the earliest complications of diabetes. SGLT-2 inhibitors are known to significantly reduce cardiovascular and renal complications in Type 2 diabetic patients. Therefore, we think that SGLT-2 inhibitors may have the potential to intervene in diabetic retinopathy, another microvascular complication specific to diabetes. However, the literature on human studies highlighting their potential role in preventing diabetic retinopathy is limited. Therefore, we planned this study to investigate the effects of SGLT-2 inhibitors on the development of diabetic retinal changes and whether they show protective effects in terms of the development of diabetic retinopathy.

Materials and Methods: Patient groups who applied to Kayseri City Hospital Internal Medicine, Endocrinology Clinic and Ophthalmology Retina Clinic and were followed up with diabetic retinopathy and who used SGLT-2 inhibitors and those who did not use SGLT-2 inhibitors were included in the study. The patient group included 151 patients who used SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin or empagliflozin) for at least one year in their diabetes treatment. The control group consisted of 244 patients using diabetes medications (oral antidiabetics or insulin) other than SGLT-2 inhibitors. The number of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor treatments in the last year was compared between the two groups. In addition, retinal thicknesses and choroidal thicknesses at the beginning and end of treatment, measured on optical coherence tomography (OCT) taken in the last year, were compared.

Results: The study included 395 patients, 151 (38.2%) of whom used SGLT-2I and 244 (61.8%) of whom did not use SGLT-2I, who applied to the outpatient clinic due to diabetic retinopathy. Of the patients, 209 (52.9%) were female and 186 (47.1%) were male, with an average age of 62.1 ± 10.5 years. The most common comorbidities are hypertension, coronary artery disease and chronic renal failure. It was found statistically significant that the patients' right and left eye retina and choroid thicknesses were lower

in the measurements in 2023 compared to the measurements in 2022. The change in the right and left choroidal thickness of the patients in 2022 and 2023 was statistically significant in patients using SGLT-2I (Δ Right choroidal thickness $p=0.012$; Δ Left choroidal thickness $p=0.004$, respectively), but there was no significant change in retinal thickness. The frequency of using 7 or more anti-VEGF agents in patients who did not use SGLT-2I was found to be significantly higher ($p:0.042$). Hemoglobin, hematocrit and GFR values were found to be significantly higher in patients using SGLT-2I.

Conclusion: In our study, we examined the effect of SGLT-2 inhibitors on diabetic retinopathy. We found that the right and left eye retina and choroid thickness of the patients in the measurements in 2023 were lower than the measurements in 2022. The change in choroidal thickness in the patient group using SGLT-2I was greater than in patients who did not use SGLT-2I. However, there was no significant change in retinal thickness between the groups. It was observed that the frequency of using 7 or more anti-VEGF agents was higher in patients who did not use SGLT-2I.

Keywords: SGLT-2 Inhibitors, Retinopathy, Diabetes, prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM); insülin sekresyonu veya periferik etkisindeki defektlerden kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize, yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasında bozuklukla birlikte seyreden kronik, metabolik bir hastalıktır (1). Diyabetli bir hastanın uzun süre maruz kaldığı kan şekerinin düzensiz olması gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere farklı birçok organda meydana gelen işlev bozukluğu ve hasar ile ilişkilidir (2).

Diyabetin dünya çapında 537 milyon yetişkini etkilediği tahmin edilmektedir. Ulusal Sağlık Görüşme Anketi'nden (2016 ve 2017) elde edilen verilerin analizinde, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinler arasında teşhis edilen tip 2 diyabet prevalansı yüzde 8.5'dir (3). Ülkemizde de durum dünya verileri ile benzerlik göstermekte, diyabetin prevalansı ve hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP-2) çalışmasına göre 12 yılda (1998-2010) ülkemizde diyabet görülme oranı %90 oranında artmıştır ve %7.2 den %13.7 ye yükselmiştir (4).

Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu diyabetik retinopatidir. Diyabetin başlama yaşı, diyabetin süresi ve insüline bağımlı olup olmaması diyabetik retinopatinin görülme sıklığını belirleyen başlıca faktörlerdir. Hayatlarının herhangi bir döneminde diyabetik hastaların %90'ından fazlasında retinopati gelişir. Sağlıklı bireylere göre bu hastalıkta körlük riski 25 kat daha fazladır (5).

Kronik hiperglisemi, diyabetik retinopati gelişiminde doku hasarına neden olan esas problemdir. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda diyabetle ilişkili immün yanıtın bozulması, artmış oksidatif stres ve çeşitli inflamatuvar mediatörlerin artmış ekspresyonunun, DRP oluşumuna zemin hazırladığı öngörülmektedir (6).

Görme kaybını engelleyebilmek için diyabetik retinopati taraması önemlidir. Diyabetik retinopati gelişmiş hastaların çoğunda proliferatif diyabetik retinopati (PDR) veya makula ödemi (ME) ortaya çıkana kadar herhangi bir semptom görülmez. İntraoküler VEGF inhibitör enjeksiyonu ve panretinal lazer foto koagülasyon (PRP), ME veya PDR'ye bağlı görme bozukluklarında etkili olsa da görme keskinliğindeki bozulmayı iyileştirmekten çok görme kaybını önlemede fayda sağlar. Bu

nedenle, diyabetik retinopatiye yönelik zamanında bir belirli periyotlarla düzenli oftalmolojik takip diyabetli bireylerin görmelerini korumalarına yardımcı olabilir (7).

Sodyum-glukoz ortak taşıyıcı 2 (SGLT-2) inhibitörleri, diyabette insülin bağımsız bir mekanizma olan renal proksimal tübülde glukozun geri emilimini bloke eder. SGLT-2 inhibitörleri, glukoz düşürücü etkilerine ek olarak, böbrek hastalığı ve kardiyovasküler olayların gelişmesini önler. SGLT-2 inhibitörlerinin kullanılmasıyla ilişkili ek klinik avantajlar, oksidatif stresin azalması, inflamasyonun azalması ve otofajiye bağlı antifibrotik etkileri mevcuttur. SGLT-2 inhibisyonunda yer alan sayısız ve karmaşık yolları anlamak için çok fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (8).

SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozinin diyabetik retinopati üzerine etkisini ortaya koyan fare deneyinde empagliflozinin diyabetik farelerin retinalarında dallı zincirli amino asitler katabolizmasını ve ilgili sinyalleri düzenleyerek ilişkili apoptozu, enflamasyonu ve neovaskülarizasyonu iyileştirdiği görülmüştür (9).

Empagliflozinin retinanın farklı katmanlarında hem albümin hem de vasküler endotelial büyüme faktörü proteinini azaltmaktadır. Bu nedenle, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik retinopati'yi tedavi etmek için bir terapi olarak kullanılması potansiyeli olduğu görülmektedir (10).

Sodyum glukoz taşıyıcı 2 inhibitörlerinin kardiyovasküler ve nefropati riskini azalttığı gösterilmiştir ancak diyabetik retinopati 'yi önlemedeki potansiyel rollerini vurgulayan insan çalışmaları literatürde sınırlıdır. Bu nedenle, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik retinal değişikliklerin gelişimi üzerindeki etkilerini ve diyabetik retinopati gelişimi açısından koruyucu etkiler gösterip göstermediğini araştırmak için bu çalışmayı planladı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetes Mellitus hiperglisemi ile karakterize, kandaki yüksek glikoz seviyelerinin idrarla atılmasına (glikozüri) ve buna bağlı olarak aşırı idrar yapma (poliüri), aşırı susama (polidipsi) ve açlık hissi gibi belirtilere neden olabilen yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasında bozuklukla birlikte seyreden kronik metabolik bir hastalıktır (11).

Diyabetli bir hastanın uzun süre maruz kaldığı kan şekerinin düzensiz olması gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere farklı birçok organda meydana gelen işlev bozukluğu ve hasar ile ilişkilidir (2).

Diyabetin dünya çapında 537 milyon yetişkini etkilediği tahmin edilmektedir. Ulusal Sağlık Görüşme Anketi'nden (2016 ve 2017) elde edilen verilerin analizinde, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinler arasında teşhis edilen tip 2 diyabet prevalansı yüzde 8.5'dir (3). Ülkemizde de durum dünya verileri ile benzerlik göstermekte, diyabetin prevalansı ve hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP-2) çalışmasına göre 12 yılda (1998-2010) ülkemizde diyabet görülme oranı %90 oranında artmıştır ve %7.2 den %13.7 ye yükselmiştir. Yapılan bu çalışmada diyabet erkekler ile kıyaslandığında kadın cinsiyetinde daha sık görülmektedir (4).

2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı

Diyabetes mellitus tanısında kullanılan kriterler Tablo 1'de özetlenmiştir. Açlık durumunda (8 saat süreyle kalori alınmamış) plazma glukoz seviyesinin 126 mg/dl veya üzerinde olması durumunda, 75 gramlık oral glukoz tolerans testinde; oral glukoz alımı sonrası ikinci saat tokluk plazma kan glukozu 200 mg/dl veya daha yüksek olması durumunda, herhangi bir zamanda diyabet semptomları olan kişinin plazma glukoz konsantrasyonunun (yemekler veya açlık ile ilişkili herhangi bir zamanda belirlenen) 200 mg/dl veya üzerinde olması DM tanısı konulabilir. Ayrıca hemogloblin A1C (HbA1c)

değerinin %6.5 veya daha yüksek olması durumunda da tanı konulabilir. HbA1c, son 3 ay içerisindeki ortalama plazma glukoz düzeyi ilişkili olup eritrositlerdeki glikolize hemoglobin yüzdesini gösterir. Semptom göstermeyen ve glukoz düzeyindeki artışların daha düşük olduğu hastalarda, tanı farklı bir zamanda yeni bir test ile tekrar değerlendirilmelidir (12).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

	Aşikâr DM (mg/dl)	İzole BAG* (mg/dl)	İzole BGT** (mg/dl)	BAG+BGT (mg/dl)	DM riski yüksek	Normal
Açlık plazma glukoz (PG)	≥ 126	100-125	-	100-125		<100
OGTT *** 2.St PG	≥ 200	-	140-199	140-199		<140
Rastgele PG	≥ 200+DM Semptomları					
Hba1c	≥ %6.5				%5.7-6.4	≤ 5.6

*Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ** Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

*** Oral Glukoz tolerans Testi

2.1.3. Diyabet Sınıflaması

2018 yılında Amerikan Diyabet Derneği tarafından yayınlanan ‘Standarts of Medical Care in Diyabetes-2018’ kılavuzuna göre diyabet dört genel sınıfa ayrılabilir;(13)

1. **Tip 1 diyabet** (Genellikle nedeni mutlak insülin eksikliğine neden olan otoimmün beta hücre hasarı mevcuttur.)
2. **Tip 2 diyabet** (Genellikle insülin direncinin zemininde ortaya çıkan; β hücresinden insülin salınım defekti nedeni ile gelişir.)
3. **Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)** (Gebelik öncesinde aşikâr diyabeti olmayan ve ikinci veya üçüncü trimesterde tanı konulan gebelik diyabeti)
4. **Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri:** Ekzokrin pankreas anomalileri (pankreatit, travma,pankreatektomi, hemotokromatozis, kistik fibröz, vs.), β-hücre fonksiyonlarında genetik bir bozukluk - monogenik diyabet sendromları (MODY 3, MODY2, Mitokondriyal DNA vs.), ,endokrinopatiler (Akromegali, Cushing vs.), kullanılan ilaç (Atipik anti-

psikotikler, Anti-viral ilaçlar , β -adrenerjik agonistler vs), diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Alström sendromu, Down sendromu, Friedreich tipi ataksi), kimyasal ilaçlara bağlı görülen diyabet (organ nakli sonrası steroid kullanımı ile ilişkili ya da HIV/AIDS) veya infeksiyonlar (Konjenital rubella, Sitomegalovirus, Koksaki B vs.) Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması Tablo 2’de özetlenmiştir (14).

Tablo 2. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır]	
II. Tip 2 diyabet [İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]	
III. Gestasyonel diabetes mellitus [GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur]	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APL1 (MODY14) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri 	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksit • Fenitoin • Glukokortikoidler • α -İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri [Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar] <p>F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti insülin-reseptör antikortarı • Stiff-man sendromu • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiria • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri <p>H. İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri [adenovirus, kabakulak]

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diyabetes insipidus, dyiabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin

2019 yılında Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan Diyabet Derneği tarafından yayınlanan bu sınıflamadan farklı bir sınıflama yayınladı (15) (Tablo 3).

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diyabet Sınıflaması (2019)

Tip 1 Diyabet
Tip 2 Diyabet
Diyabetin hibrit formları Erişkinde yavaş gelişen immün aracılı diyabet Ketoza meyilli tip 2 diyabet
Diğer Spesifik Tipler Monojenik diyabet β hücre fonksiyonunun monojenik defektleri İnsülin etkisinin monojenik defektleri Egzokrin pankreasın hastalıkları Endokrin hastalıklar İlaç veya kimyasal nedenlerle uyarılan İnfeksiyonlar İmmün aracılı diyabetin sıradışı spesifik formları Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar
Sınıflanmamış Diyabet Bu kategori özellikle diyabet tanısının konulduğu sıralarda, henüz kategorilendirmenin yapılamadığı dönemde geçici olarak kullanılmalıdır
İlk Olarak Gebelikte Tespit Edilen Hiperglisemi Gebelikte diyabet Gestasyonel diyabet

2.1.4. Diyabetes Mellitus Fizyopatoloji / Etiyoloji

Diyabetes mellitusun temel patofizyolojisi genellikle insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği ile ilişkilidir. Bu iki faktör, hastalığın gelişimine ve seyrine katkıda bulunur. Tip 2 diyabet hastalarının çoğunda aile hikayesi vardır. Özellikle Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), genetik yatkınlığa ek olarak obezite ve düşük fiziksel aktivite gibi çevresel faktörlere bağlı olarak gelişebilir (16).

Diyabetes mellitus gelişiminde genetik ve çevresel risk faktörleri, çeşitli patofizyolojik süreçleri etkileyebilir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan inflamasyon, otoimmünite ve metabolik stres gibi durumlar, zamanla pankreasın insülin üreten beta hücrelerinin kütesini ve/veya işlevini etkileyebilir. Bu durum, insülin seviyelerinin yetersiz olması veya hücrelere etkili bir şekilde işlev gösterememesi sonucu hiperglisemiye yol açabilir. Diyabetin patofizyolojisinden bağımsız olarak, uzun süredir olan yüksek kan şekeri seviyeleri, diyabetli bireylerde morbidite ve mortaliteyi artıran

makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla bağlantılıdır. Bu model, β -hücre yıkımını ve/veya işlev bozukluğunu tüm diyabet formları için gerekli ortak faktör konumundadır (17).

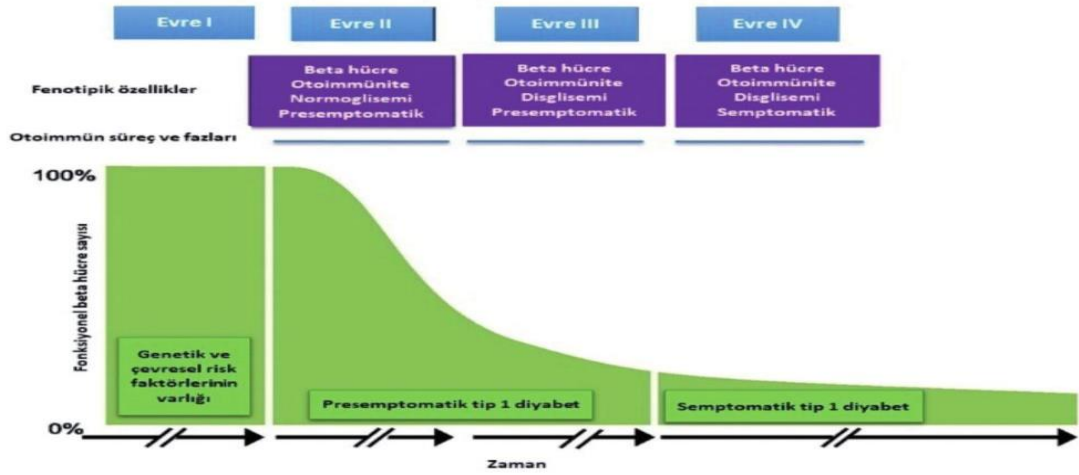
Beta hücre disfonksiyonuna neden olan monojenik defektler (MODY, neonatal diyabet) diyabet hastalarının %5'ten azını oluşturmaktadır (14).

2.1.4.a. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet pankreas β hücrelerinin yıkımının, hiperglisemiye ve ketoasidoza eğilimine yol açan insülin eksikliğine neden olduğu T hücresi aracılı otoimmün hastalıktır. Aşırı yüksek glikoz seviyeleri, günde birkaç kez eksojen insülin enjeksiyonlarına ihtiyaç duymaktadır (18). Tip 1 diyabetli hastalar, diyabetes mellitus tanılı tüm hastaların % 5-10'unu oluşturur, geri kalan hastalar tip 2 diyabet, adacık hücresi hasarı ilişkili diyabet veya monogenik diyabet formlarıdır. Tip 1 diyabet genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkabilmesine rağmen nadir de olsa hastalık yaşamın 8. ve 9. dekatları da dahil her yaşta görülebilir (13). Tip 1 DM hastaları ayrıca otoimmün hepatit, Graves, Hashimoto, addison, gluten enteropatisi, vitiligo, myastenia graves ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün bozukluklara daha yatkındır (19).

β -hücreye karşı otoimmünitenin antikor belirteçleri adacık hücresi otoantikorlar, , glutamik asit dekarboksilaz ,insüline karşı otoantikorlar ya da tirozin fosfotaza karşı otoantikorlar bulunabilir. Tip 1 diyabetes mellitus geliştirecek bireylerin %85-90'ında açlık hiperglisemisinin tespit edildiği anda bu otoantikordardan en az biri ve çoğunlukla birden fazla otoantikor mevcuttur. Hastalığın ilerleyen safhalarında çok az insülin salgılanır. Plazmadaki c-peptid seviyeleri düşüktür (20).

Tip 1 diyabet, pankreasın β hücrelerinin otoimmünite aracılı yıkımına ve β hücre fonksiyonunun kaybına yol açan hem genetik hem de çevresel faktörlerden (virüsler, toksinler, emosyonel stres) kaynaklanmaktadır. Otoimmünitenin başladığı evre 1 ve evre 2 genellikle asemptomatikken, evre 3'de hiperglisemi ve klinik semptomlar belirginleşir. Otoantikorlar evre 1'den itibaren evre 3'ün ilk zamanlarına dek pozitif bulunur, ancak birçok vakada semptomatik hiperglisemiden 1 yıl kadar sonra kaybolmaya başlar. Otoimmün tip 1 diyabetin klinik evreleri şekil 1'de özetlenmiştir (14-19).



Şekil 1. Tip 1 diyabetin klinik evreleri

2.1.4.b. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus vakalarının %90'ından fazlası, pankreastaki adacık hücrelerinin yetersiz insülinin üretiminin olduğu veya insüline duyarlı hücrelerin, insüline karşı direnç geliştirdiği bir durum olan olan **Tip 2 Diyabetes Mellitus** olarak bilinir. İnsülin salınımı ve aktivitesi sıkı bir şekilde düzenlenir. Bu süreçlerde yer alan mekanizmaların herhangi birindeki kusur, hastalığın gelişiminden sorumlu olan metabolik bir dengesizliğe yol açabilir (22).

- **İnsülin Direnci;** Hastalarda, çizgili kas ve yağ dokuları gibi periferik dokularda insülin fizyolojik etkisi olan hücre içine glukoz alımı ve almından sonraki aşamalarına karşı direnç vardır. Yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi, obezite, metabolik sendrom, yüksek kan basıncı, egzersiz, ailede diyabet öyküsü, sigara içimi ve mevcut kalp hastalığı gibi insülin direncini etkileyen çok sayıda değişken vardır. T2DM'de iskelet kasında tirozin kinaz aktivitesinin ve insülin reseptör düzeylerinin azaldığı düşünülmektedir. T2DM'de başlangıçta insülin direncine yanıt olarak plazma glukoz seviyesini dengede tutabilmek için insülin sekresyonu artmaktadır. Ancak, ilerleyen aşamalarda insülin sekresyonu azalmakta ve kan glukozu dengelenememektedir (22). Yaş ve kilo arttıkça, insülin direnci daha şiddetli hale gelmesi ve bu nedenle duyarlı bireylerde β -hücre fonksiyonunda alta

yatan bir bozulma, bozulmuş glukoz toleransına ve sonunda aşikâr hiperglisemiye neden olabilir (23).

- **Bozulmuş İnsulin Sekresyonu;** Kan glukoz düzeyine yanıt olarak pankreas yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır (14). Uzun süreli hiperglisemi de pankreas beta-hücrelerinin işlevlerini bozabilir, bu da insülin direncini artırabilir ve metabolik bozulmaya neden olan kısır döngü başlar (24).
- **İnkretin Hormon Yetersizliği;** İnkretin hormonu olan glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve glukoz düşürücü insülinotropik Peptid (GIP) gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve özellikle gıda alımına yanıt olarak insülin sekresyonunu artıran hormonlardır. Tip 2 diyabetin gelişiminde inkretin hormon yetersizliğinin önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (14-25).

Bunların dışında; pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması, glukoz geri emiliminin artması, nörotransmitter disfonksiyonu ve lipolizin artması patofizyolojide rol oynar (14).

2.1.4.c. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), gebelik sırasında ortaya çıkan ve gebeliğin ikinci yarısında glukoz metabolizmasında bozulmaya neden olan bir durumdur. GDM'nin etiyojisi, mekanik ve epidemiyolojik çalışmalarda yer alan çevresel ve genetik faktörlerle iç içedir. GDM hem anne hem de gelişmekte olan fetus için önemli kısa ve uzun vadeli tehlikeler taşır. Gebelikte en sık görülen metabolik bozukluklardan biridir. Gebeliğe bağlı insülin direnci gebeliğin ilerleyen haftalarında özellikle ikinci veya üçüncü trimesterde artan östrojen ve kortizol düzeyleri sonucunda ortaya çıkabilmektedir (25). Genellikle asemptomatik bir durumdur ve OGTT ile taranarak saptanır. Doğumla birlikte genellikle düzelir, ancak sonraki gebeliklerde tekrar tekrar ortaya çıkabilir. Genel olarak altta yatan bir beta hücre disfonksiyonunun habercisi olup, tipik olarak ilerleyen yıllarda tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür (14).

2.1.5. Diyabetes Mellitus Tedavisi

Diyabet tedavisinin birincil amacı, glisemik kontrol sağlamak ve olası komplikasyonları önlemektir. Diyabet tedavisi tıbbi beslenme, fiziksel aktivite, kan şekeri takibi, oral antidiyabetik veya insülin kullanımı ve diyabet hakkında eğitim dahildir. Diyabet eğitimi, tedavinin en önemli aşamalarından biridir (26).

Diyabetli hastalarda farmakolojik tedavi seçimi, hipergliseminin derecesine, diyabet süresince hipoglisemi riskini azaltacak şekilde ilaçların özelliklerine (etkinliği, gücü, hipoglisemi riski, kardiyovasküler güvenliliği, kontrendikasyonları, maliyeti ve yan etkileri), mevcut diyabet komplikasyonlarına, hastanın yaşam beklentisine, eşlik eden diğer hastalıklara ve hastanın tercihinine bağlı olarak her hasta için bireysel bazda yapılmalıdır (14).

2.1.5.a. Non-Farmakolojik Tedaviler

Diyabetin önlenmesinde, mevcut diyabetin yönetilmesinde ve diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişme hızının önlenmesinde tıbbi beslenme tedavisi (TBT), kilo kontrolün sağlanması, fiziksel aktivite artışının sağlanması ve alkolün azaltılması gibi değişikliklerine uyulması önemlidir (27).

Tıbbi beslenme tedavisi (TBT), diyabet yönetiminin önemli bir bileşenidir. Diyabetli birey, teşhis sırasında ve devam eden takip esnasında beslenme tedavisi için bir diyetisyene yönlendirilmelidir. TBT besin alımını ve yaşam tarzını değiştirerek diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişme hızını önlemek veya en azından yavaşlatmayı hedefler (27).

Diyabet tedavi planının önemli bir parçasını oluşturan fiziksel aktivite ve egzersiz hastanın özelliklerine ve mevcut komplikasyonlarına göre adapte edilerek planlanmış şekilde tüm diyabetli hastalara önerilmektedir. Egzersiz, dokularda insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü kolaylaştırır. Diyabetli bireyde egzersiz trigliserit düzeyini ve kan basıncını düşürür, kilo kontrolüne katkıda bulunur. Ayrıca, kardiyovasküler hastalık ve kronik komplikasyon gelişimini azaltır (28).

2.1.5.b. Farmakolojik Tedaviler

2.1.5.b.1 İnsülin Dışı Tedaviler

Biguanid Grubu İlaçlar

Çoğu ülkede en yaygın oral glikoz düşürücü ilaç bir biguanid olan metformin hidroklorürdür. Metformin, diyet ve diğer yaşam tarzı değişikliklerine rağmen glisemik hedeflerine ulaşamayan bireylerde başlangıç tedavisi olarak çoğu kılavuz ve komite tarafından tercih edilmektedir (29). Fransız leylak bitkisinden elde edilen bir guanidin türevi olan metformin, ilk olarak 1922'de sentezlendi ve Jean Sterne'nin çalışmalarından sonra 1957'de ilaç olarak tanıtıldı (30).

Tip 2 diyabette, karaciğerdeki glukoneogenezi azaltır ve mitokondriyal solunum zinciri kompleksinin geçici inhibisyonu yoluyla lipid ve kolesterol biyosentezini baskılar. Bununla birlikte, kas glukoz uptake 'ini ve yağ asidi oksidasyonunu artırır, bu da insülin direncini azaltır ve insülinin etkilerini artırarak etkisini gösterir. Metformin'in avantajları arasında düşük hipoglisemi riski, düşük maliyet ve kilo aldırmayan etki bulunur. Ayrıca Metformin'in kardiyovasküler olay riskini azalttığı görülmüştür (14).

Metforminin yaygın yan etkileri arasında gastrointestinal sorunlar (şişkinlik, gaz, mide bulantısı, ishal, karın ağrısı, kabızlık) ve vitamin B12 eksikliği bulunabilir. Bu yan etkiler genellikle hafif düzeydedir, geçicidir ve genellikle doza bağlı olarak ortaya çıkar (31).

İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar

Bu grupta, pankreas b-hücrelerinden insülin salınımını artıran ATP duyarlı potasyum kanalına bağlanan sülfonilüre ve etki mekanizması benzer ancak etki süresi daha kısa olan glinid alt grupları yer alır.

Sülfonilüre grubu (II. kuşak SU grubu ilaçlar): Glipizid, Gliklazid, Glimepirid, Glibenklamid, Glibenklamid, Glimepirid, Glikuidon

Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar): Nateglinid, Repaglinid

Başlangıçtaki kan glukoz düşürücü etkilerine rağmen sülfonilürele uzun süre kullanımında, oksidatif stresin artması ve apoptozun hızlanması ile pankreas β hücrelerinin tükenmesi nedeniyle insülin üretme kapasitesinde ilerleyici bir azalma ve zamanla glisemik kontrolün bozulması vardır (32).

Tiazolidindionlar

"Glitazonlar" olarak da bilinen tiazolidindionlar ilk olarak 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde pazara sunuldu. Bu ajanların peroksizom proliferatör-aktive reseptör γ (PPAR- γ) reseptörünü aktive ederek etki gösterir. İskelet kası ve yağ dokusunda İnsülin duyarlılığını arttırma ayrıca hepatik glukoz üretimini azaltarak kan glukoz düzeyinin kontrolünü sağlamaya yöneliktir. Hipoglisemi yapmaması, trigliserid düzeylerini düşürmesi ve HDL kolesterolü yükseltmesi ile avantaj sağlar.

Bu gruptan pioglitazon (PİO) ve rosiglitazon mevcuttur. Her iki ajan da kilo artışı, ödem, sıvı retansiyonu yapması nedeniyle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Transaminazlarda yükselme, LDL kolesterol artışı, kemik kitlesinde azalma ile kırık riskinde artışa yol açması gibi yan etkilerinden dolayı doğru kişilerde tercih edilmesini gerektirir (33).

Alfa-glukozidaz inhibitörleri

Alfa-glukozidaz inhibitörleri, karbonhidatların parçalanmasından sorumlu olan α -glukozidaz enzimlerini ince bağırsağın fırça yüzeyinde inhibe ederek lokal olarak etki gösterir. Bu etkisi ile karbonhidatların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir. Sonuç olarak, postprandiyal glikoz seviyeleri ve açlık glikozu azalır. 1995 yılında FDA tarafından onaylanan akarboz, bu kategorideki ilk ilaçtı. Akarboz'un hipoglisemi riskinin düşük olması, sistemik etkilerinin bulunmaması ve kardiyovasküler olay riskini azaltması önemli bir avantajdır ancak HbA1c %0.5-1.0 düşüşü olması ve gastrointestinal yan etkileri (şişkinlik, gaz, mide bulantısı, ishal, karın ağrısı vs) nedeniyle uzun süreçte tolere edilmeleri zordur (14-33).

GLP-1 Analogları

Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1), ince bağırsakta özellikle yemek alımına yanıt olarak salgılanan bir inkretin hormonudur. GLP-1, pankreas beta hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır (34).

Bu grupta bulunan ilaçlar; Eksenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid, Dulaglutid, Semaglutid, Tirzepatid GLP-1 reseptör agonistleri subkutan uygulanmaktadır, HbA1c düzeyinde %0,5-1'lik azalma ve kilo kaybı ile ilişkilidir. En sık görülen yan etkileri diyare, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal bozukluklardır. Ayrıca bu ilaçların kullanımı sırasında pankreatit vakaları bildirilmiştir (35).

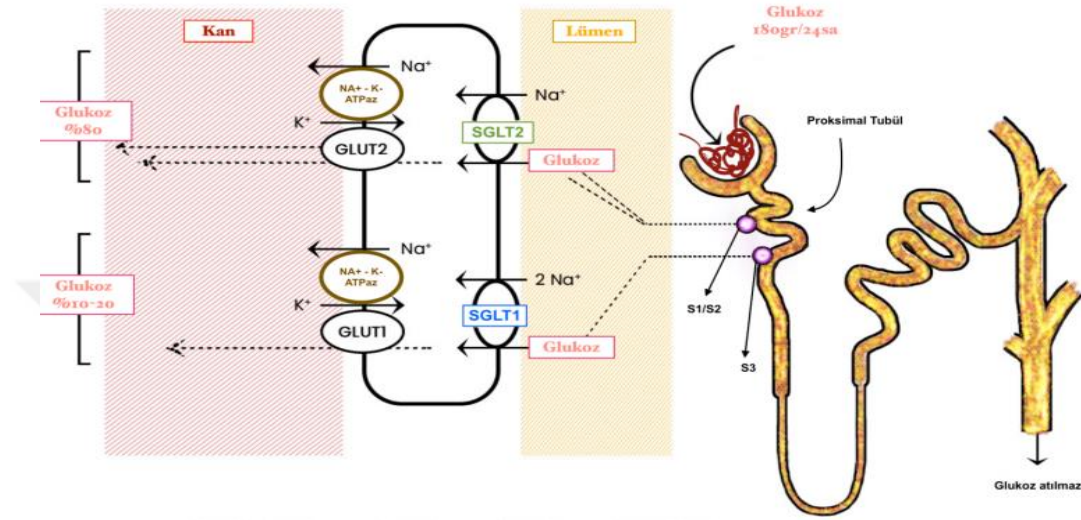
Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4İ)

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımından görevli olan Dipeptidil peptidaz-4(DPP-4) inhibe ederek etkisini gösterir ve GLP-1 ve GİP düzeylerini yükseltir. Glukagon sekresyonunu azaltırlar ve glukoz bağımlı olarak insülin sekresyonunu artırır. Hem açlık hem de postprandiyal glukoz seviyelerini düşürerek glisemik kontrolü iyileştirirler ve HbA1c düzeyinde % 0.8'lik azalma sağlar (36). Bu grupta yer alan DPP4İ; sitagliptin, linagliptin, vildagliptin, saksagliptin ve alogliptin yer alır. Daha az hipoglisemi riski taşıması ve kilo açısından nötr etkili olmaları ve en önemli avantajlarıdır. DPP-4 inhibitörleri kullanan hastalarda bulantı-kusma, şiddetli karın ağrısı, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular doğrultusunda akut pankreatit düşündüren bulgular saptandığında pankreatit açısından dikkatli olunmalıdır. Pankreatit öyküsü olan kişilerde tercihen kullanılmamalıdır (35).

Sodyum glukoz kotransport 2 (SGLT-2) inhibitörleri

Fransız kimyagerler, 1835 yılında elma ağacının kabuğundan bir madde olan phlorizini elde ettiler ve onu "elma ağaçlarından elde edilen glikozit" olarak adlandırdılar (37). "Glukoretikler" veya "gliflozinler" olarak da adlandırılan sodyum-glukoz ortak taşıyıcı 2 (SGLT-2) inhibitörleri, diyabette insülin bağımsız bir mekanizma olan renal proksimal tübülde glukozun geri emilimini azaltarak ve idrarla glukoz atılımını artırarak etki gösterirler. Şekil 2'de SGLT 1 ve SGLT 2 reseptörleri aracılı renal glukoz

reabsorbsiyonu gösterilmiştir (38). Glukozürük etkisi ile kandaki glukoz seviyelerini azaltır. Kandaki glukoz seviyesi azaldıkça atılan glukoz miktarı da azalır. Sonuç olarak, SGLT-2 inhibitörleri kullanan hastalarda hipoglisemi gelişme olasılığı daha düşüktür (39).



Şekil 2. SGLT 1 ve SGLT 2 Reseptörleri Aracılı Renal Glukoz Reabsorbsiyonu(38)

SGLT-2 inhibitörleri, glikoz düşürücü etkilerine ek olarak, böbrek hastalığı ve kardiyovasküler olayların gelişmesini önler. SGLT-2 inhibitörlerinin kullanılmasıyla ilişkili ek klinik avantajlar, oksidatif stresin düzeltilmesi ve inflamasyonun azaltılması, mitokondriyal fonksiyonun yeniden uyum sağlaması ve otofajiye bağlı antifibrotik etkileri mevcuttur (8).

FDA ve Avrupa İlaç Ajansı diyabet tedavisi için dört oral SGLT-2İ; kanagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin ve empagliflozin ajanını onaylamıştır (38). Ülkemizde mevcut olan ilaçlar dapagliflozin ve empagliflozindir (14).

Tip 2 diyabette makrovasküler komplikasyonların ve nefropatinin tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri etkilidir; ancak mikrovasküler retinopati üzerindeki etkileri belirsizdir (40). Diyabet süresi 10 yıldan az olan SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda diyabetik retinopati riskinde azalma gözlenmiştir (41). Diyabet süresi daha kısa olan kişilerde SGLT-2 inhibitörlerinin retinopati sonuçları üzerindeki potansiyel koruyucu etkilerini destekleyen gözlemsel veriler vardır (42).

Proksimal tübül, glukoz emiliminin engellenmesi ile birlikte sodyum atılımını da gerçekleştirir. Böylece SGLT-2 inhibitörlerinin, renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) inhibisyonuna benzer etki mekanizma ile efferent arteiolde vazodilatasyona ve renal hiperfiltrasyona bağlı intraglomerüler basıncı azaltarak nefropati gelişimini veya kötüleşmesini anlamlı şekilde azalttıkları gösterilmiştir (43).

SGLT-2 inhibitörlerini alan hastalarda hba1c'nin %0.5-0.6 azaldığını gösterilmiştir.(33) SGLT-2 inhibitörlerinin başlıca avantajları arasında kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) etkisi bulunmaktadır (44).

Kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olan diyabet, SGLT-2 inhibitörleri tarafından kardiyovasküler sağlığı korumak için glisemik kontrolden başka bir dizi etki mekanizmasına sahiptir. Lipid profiline etkisi, ürik asit düzeyini azaltıcı etkisi, kilo kaybı, sistemik kan basıncını düşürmesi, epikardiyal yağı azaltması, miyokardın keton cisimlerinden daha efektif enerji üretmesi, oksidatif stresin azaltılması, arteriyel sertlik ve vasküler direnç üzerinde olumlu etkileri bu faydalarından bazılarıdır (45). Empagliflozin hem korunmuş hem de azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde kullanılabilirken, dapagliflozin azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde kullanım endikasyonu vardır (14).

SGLT-2 inhibisyonunun en yaygın yan etkisi, idrar veya genital enfeksiyonların artmasıdır (46). Osmotik diürez ve natrireze bağlı olarak hastalarda hipotansiyon, poliüri, dehidratasyon ve baş dönmeleri görülebilir. Nefrotoksik ilaçlar (nonsteroid ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler vs.) ile birlikte kullanılması dehidratasyon nedeniyle böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir (47).

SGLT 2 inhibitörleri oğlisemik ketoasidoz riskini artırır. SGLT 2 inhibitörü kullanan hastalarda hiperglisemi olmasa bile travma, enfeksiyon ve cerrahi gibi kolaylaştırıcı faktörlerin bulunması durumunda hastada bulantı ve kusma gibi semptomların olması halinde ketoasidoz açısından dikkatli olunmalıdır (48).

2.1.5.b.2 İnsülin tedavisi

İnsülinin ana işlevi glikozun hücrelere girişini artırmak, karaciğerde glikozu depolamak, yağ ve protein metabolizmasını da düzenleyerek enerji dengesini kontrol etmektir.

Tip 1 diyabette insülin replasman tedavisi olarak kullanılan insülin, tip 2 diyabette bozulan insülin sekresyonunun düzeltilmesi, gluko-lipotoksisitenin ortadan kaldırılması ve ideal glukoz kontrolünün sağlanması için gereklidir. Hastanın ağırlığına, böbrek fonksiyonları, fiziksel aktivite ve hipoglisemi riski ile birlikte insülin gereksiniminin belirlenmesi gerekir. İnsülin tedavisi prandiyal ve/veya bazal insülin gereksinimini karşılamak üzere planlanır. Kısa, hızlı, çok hızlı etkili insülinler ve inhaler insülinler prandiyal insülin ihtiyacını karşılamaktadır.

Hipoglisemi, insülin tedavisinin en sık görülen ve en önemli yan etkisidir. Hastalar daha iyi glisemik kontrol elde etmeye çalışırken, düşük glikozüri ve sık sık aşırı insülinizasyon hipoglisemi, açlık ve buna bağlı kilo alımı mevcuttur (30). Bunlara ek olarak glikojen depolarının dolmasına bağlı olarak masif hepatomegali; Ozmotik diürezin azalması ve sodyum tutulumuna bağlı olarak ödem; sürekli aynı bölgeye injeksiyon yapılması ve doğru rotasyon yönteminin uygulanmaması sonucu sıklıkla lipohipertrofi; kapiller bölgeye injeksiyon yapılmasına bağlı kanama, sızma ve ağrı olabilir (14).

2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet ilerledikçe vücuttaki çok sayıda organı etkiler ve ciddi sorunlara neden olabilir. Diyabet komplikasyonları genellikle akut ve kronik olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir. Hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma ve laktik asidoz akut komplikasyonlar olarak bilinir.

Diyabetin kronik komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler olarak ayrılmaktadır. İnsülin seviyelerinin sonunda insülin taleplerine yeterince cevap verememesi sonucunda diyabetli kişilerde morbidite ve mortaliteyi artıran mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkar (17).

2.1.6.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen mortalite nedeni olabilmektedir.

Hipoglisemi, diyabetli hastalarda semptomlu veya semptomsuz anormal derecede düşük plazma glukoz seviyeleri olarak tanımlanır. Amerikan Endokrin Cemiyeti (The Endocrine Society), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gibi kuruluşlar diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırının <70 mg/dl olarak kabul edilmesini önermektedirler. Hipoglisemi, diyabet tedavisinin en sık görülen akut komplikasyonudur (49). Hipoglisemi nörojenik (otonomik) ve nöroglükopenik semptomlara neden olur. Nörojenik semptomlar arasında titreme, çarpıntı, anksiyete, bulantı, soğuk terleme, acıkma ve uyuşma bulunur. Nöroglükopenik semptomlar arasında baş ağrısı, baş dönmesi, konsantre olamama, halsizlik, konuşmada güçlük, deliryum, konfüzyon ve daha düşük plazma glukoz konsantrasyonlarında nöbet ve koma bulunur (50).

Tip 1 diyabetli hastalar yılda ortalama iki ila beş şiddetli hipoglisemi atağı (başka bir kişinin yardımını gerektiren ataklar) yaşadıklarını bildirmektedir (49-51). Hipoglisemi korkusu diyabet yönetimine zarar veren davranışlara yol açabilir ve yaşam kalitesini düşürebilir (52). Akut hipoglisemik ataklar hayatı tehdit edici olabilir ve 40 yaşın altındaki tip 1 diyabetli kişilerde ölümlerin yüzde 10'unu oluşturur (53).

Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum diyabetin en ciddi akut komplikasyonlarından ikisidir (30). Patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, iki önemli metabolik bozukluktur. Diyabetik ketoasidozda ön plandaki sorun insülin eksikliğidir. Hiperosmolar hiperglisemik durumda ise asıl sorun dehidratasyondur. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Farklı olarak HHD'de bulunan insülin miktarı lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimleri oluşmaz (14). DKA ve HHD 'nin tedavisi sıvı ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi, insülin uygulaması, tetikleyici ve eşlik eden durumların tanımlanması ve tedavisinin planlanmasıdır (30).

Laktik asidoz nedeni kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur. Laktik asidoz ise daha seyrek görülen bir durumdur, ancak diyabetle birlikte bulunan diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) sağlık sorunları nedeniyle ölüm oranı oldukça yüksektir. Bu nedenle hastalar yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmelidir. Öncelikle hemodinamik stabilizasyon sağlanmalıdır ve sonrasında alta yatan kolaylaştırıcı faktör tedavi edilmelidir (14).

2.1.6.2. Kronik Komplikasyonlar

2.1.6.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin kronik komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye ayrılmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar arasında akut koroner sendrom, stabil veya unstabil angina bulunur (54-55)

Diyabetle ilişkili morbiditenin en büyük iki türü inme ve iskemik kalp hastalığıdır. Diyabeti olan tüm hastalar kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri hipertansiyon, dislipidemi, obezite ya da fazla kilolu olma, sigara, ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü ve albüminüri varlığıdır (14). Diyabetli kişilerde tüm ölümlerin %65'i kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanır (55). Diyabetli kişilerde diyabeti olmayanlara göre kalp hastalığına bağlı ölüm oranı 2-4 kat daha yüksektir (54).

Periferik arter hastalığı, koroner arterler, aorta ve intrakranial arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen durumlar olarak tanımlanır. Diyabetli kişilerde periferik arter hastalığı riski yaş, diyabet süresi ve nöropati varlığı ile artar. Klinik bulgular progresif daralmaya bağlı intermitan klaudikasyon, istirahatle ağrı, ülserasyon ve gangren'dir. Periferik arter hastalığı alt ekstremitte amputasyonu için majör bir risk faktörüdür (54).

Tip 2 diyabetes mellitus tipik olarak hipertansiyon, hiperlipidemi, abdominal obezite sonucunda oksitlenmiş lipitler, arterlerin endotel duvarında hasara ve inflamasyona yanıt olarak birikir ve aterosklerotik lezyon oluşur. Artan pıhtılaşma ve bozulmuş fibrinoliz kombinasyonu, tip 2 diyabette vasküler tıkanıklığa sebep olur (56). Bu risk faktörleri nedeniyle diyabetes mellituslu hastalar, diyabeti olmayanlara kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla iskemik inme riskine sahiptir ve kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (57).

Multifaktöriyel risk faktörlerinin azaltılması (glisemik kontrol, sigarayı bırakma, agresif kan basıncı kontrolü, dislipidemi tedavisi ve günlük aspirin) makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde en etkili yöntem gibi görünmektedir.

2.1.6.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.2.2.a. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, kronik hiperglisemi ve insülin yetersizliği sonucunda retina kapiller damarları, venülleri ve arteriollerinin tutulduğu özel bir mikroanjiyopatidir.

Diyabetik Retinopati prevalansı, diyabet prevalansındaki artışla yakından ilişkilidir (58). Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-74 yaş arası kişiler için körlüğün önde gelen nedenlerinden biri diyabetik retinopati (DR) olarak bilinen diyabetin ciddi bir mikrovasküler komplikasyonudur. Diyabetik retinopati görme bozukluğuna neden olabilir ve bu da fiziksel aktivitenin azalması, günlük yaşam aktivitelerine bağımlılık ve sosyal izolasyon ile ilişkilidir (59).

2010 yılında dünya çapında diyabetik retinopatiden etkilenen yaklaşık 100 milyon kişi vardı ve 2030 yılına kadar bu sayı 190 milyondan fazla olacağı tahmin edilmektedir (60).

Diyabetik retinopatiye bağlı görme kaybı çeşitli nedenlerden kaynaklanır. Makula ödemi veya kılcal damar perfüzyondaki bozulmalar merkezi görmeyi etkiler. PDR'nin yeni kan damarları ve eşlik eden fibröz dokunun kasılması retinayı bozabilir ve retina dekolmanı ile ciddi ve genellikle geri dönüşü olmayan görme kaybına neden olabilir. Ek olarak, yeni oluşan kan damarları kanayabilir ve preretinal veya vitreus kanamasının daha fazla komplikasyonunu eklenebilir. Son olarak, PDR ile ilişkili neovasküler glokom da görme kaybına neden olabilir (61).

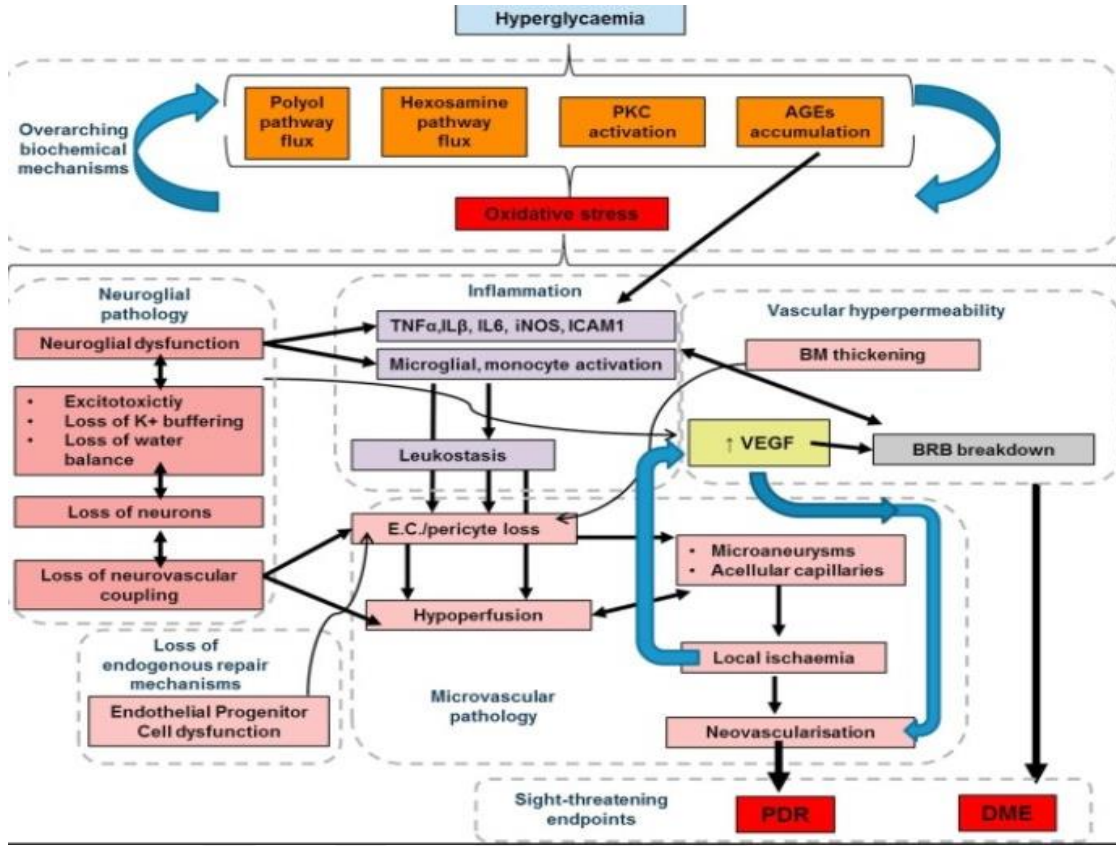
Diyabetin erken evrelerinde, diyabetik retinopatinin büyük ölçüde asemptomatik olması nedeniyle, diyabetli hastaların erken teşhisi ve daha sonra tedavisi için düzenli göz taramaları gereklidir.

2.1.6.2.2.a.1. Diyabetik Retinopati Patogenezi ve Diyabetin Retina Üzerine Etkisi

İnsan retinası, iki pleksiform sinaps tabakası ile aralıklı üç sinir hücre gövdesi katmanından oluşur. Koni ve basil fotoreseptör hücrelerinin gövdeleri dış nükleer tabakada bulunur. İç nükleer tabakada ise bipolar hücreler, Müller hücreleri, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını içerir. İç pleksiform tabaka bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerini ve bunların sinapslarını içerir. Gangliyon hücreleri tabakası ganglion hücrelerinin nükleuslarından oluşur. Sinir lifi tabakası ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur (61).

Diyabetik retinopatının patogenezi multifaktöryeldir. Glukoz toksisitesi, DR için tetikleyici ilk basamaktır. Kronik hiperglisemi, diyabetik retinopati oluşumu ve ilerlemesinde en önemli etkenlerden biridir. Diyabetin erken dönemlerinde, vasküler otoregülasyon kaybı, iç retinanın besin ve oksijen yoksunluğuna yol açar (62). Retina, sürekli oksijen ve besin madde ihtiyacından dolayı yoğun vasküler ağdan beslenir (61). Örneğin, fotoreseptörler çok yüksek oksijen taleplerine sahiptir ve bu nedenle en yüksek oksijenlenme seviyeleri koroidde meydana gelir (63).

Diyabetik ortama uzun süre maruz kalmak, bir dizi birbirine bağlı biyokimyasal yolun aktivasyonuna neden olur. DR patogenezinde yer alan anahtar yollar arasında poliols ve hekzozamin yolları boyunca artan glukoz akışı, plazma kallikreinin (PKK) yolunun aşırı aktivasyonu, protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonu ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) birikimi yer alır (64). Hipergliseminin neden olduğu mitokondriyal süperoksit üretimi, oksidatif stresin ortaya çıkmasına neden olur ve oluşan oksidatif stres tüm anahtar yolları birbirine bağlar. Şekil 3'de diyabetik retinopati patogenezi ve birbirine bağlı süreçler özetlenmiştir (65).



Şekil 3. Diyabetik Retinopati Patogenezi

Kronik hiperglisemi etkisiyle endotel disfonksiyonunun sonucunda kapiller bazal membran hipertrofisi, perisit kaybına ve kan-retina bariyerinde hasar meydana gelir (66). Perisit kaybı DR'nin en erken klinik belirtisi olan mikroanevrizma oluşumu ile ilişkilidir. Perisit kaybına ek olarak, DR patogenezinde endotel hücrelerinin apoptozu ve bazal membranın kalınlaşması da mevcuttur ve bunlar kan-retina bariyerinin bozulmasına neden olur. Ayrıca, perisit ve endotel hücrelerinin belirgin kaybı, kapiller oklüzyon ve iskemi ile sonuçlanır. Retinal iskemi sonucunda hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'in (HIF-1) aktivasyonu meydana gelir ve VEGF düzeyi artar. VEGF artışı retinada yeni damar oluşumuna neden olur (67).

Kapiller vasküler bazal membran hipertrofisi ise endotelin nörovasküler ünitenin diğer bileşenleri ile hücre-hücre iletişimini bozmaktadır ve bu fonksiyon kaybına katkıda bulunur (68).

Diyabetik retinopatinin patogenezinde ayrıca inflamasyon da önemli bir rol oynar. Enflamasyonun tüm özellikleri [artmış kan akımı, artmış vasküler geçirgenlik, doku ödemi, lökostat, mikroglial aktivasyon, makrofajlar ve nötrofil infiltrasyonu, kompleman aktivasyonu ve artmış sitokinler (VEGF, tümör nekroz faktörü - α , interlökin)] hayvan modellerinde ve insan diyabetik retinopatisinde bildirilmiştir (69).

Diyabetik retinopati hafif non-proliferatif anormalliklerle başlar ve bu evrede vasküler geçirgenlikte artma gösterir. Orta ve şiddetli non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) evresinde vasküler oklüzyonlarla karakterizedir. Proliferatif diyabetik retinopatiye ise retina ve posterior vitreus yüzeyinde yeni kan damarlarının gelişmesiyle ilerler. Retinopatinin her aşamasında, sızdıran kan damarlarından retina kalınlaşması ile karakterize edilen makula ödemi gelişebilir. Glisemik kontrol, hipertansiyon, ergenlik, hamilelik ve katarakt cerrahisi bu değişiklikleri hızlandırabilir (70).

2.1.6.2.2.a.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

DR'nin görülme sıklığını belirleyen başlıca faktörler, diyabetin insüline bağımlı olup olmaması, başlangıç yaşı ve süresidir. Diyabetik retinopati, diyabetik hastaların yüzde 90'ından fazlasında hayatlarının herhangi bir döneminde ortaya çıkar. Tip II diyabetes mellitus'lu hastalarda, diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda nadiren diyabetik retinopatiye ait bulgular saptanır. 5-10 yıl arasında %27, 10 yıldan fazla diyabetiklerde %71- 90 oranında diyabetik retinopati görülür. 20-30 yıl arasında insidans % 95'e çıkar ve bunların % 30- 50'si proliferatif diyabetik retinopatidir (71).

Mevcut retinopati ve gelişimi için en iyi bilinen risk faktörlerinden biri diyabet süresidir. Diğer risk faktörleri ise zayıf glisemik kontrol, hipertansiyon, dislipidemi, diyabetle ilişkili nefropati ve nöropati gibi diğer mikrovasküler komplikasyonların varlığı, geçici olarak riski ve ilerlemeyi artıran hamilelik önemli risk faktörlerindedir (72).

Görme kaybını engelleyebilmek için diyabetik retinopati taraması önemlidir. Diyabetik retinopati gelişmiş hastaların çoğunda proliferatif diyabetik retinopati (PDR) veya makula ödemi (ME) ortaya çıkana kadar herhangi bir semptom görülmez.

İntraoküler VEGF inhibitör enjeksiyonu ve panretinal lazer foto koagülasyon (PRP), ME veya PDR'ye bağlı görme bozukluklarında etkili olsa da görme keskinliğindeki bozulmayı iyileştirmekten çok görme kaybını önlemede fayda sağlar. Bu nedenle, diyabetik retinopatiye yönelik zamanında bir belirli periyotlarla düzenli oftalmolojik takip diyabetli bireylerin görmelerini korumalarına yardımcı olabilir (7).

2.1.6.2.2.a.3. Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması

Diyabetik retinopatinin ilk tanısı pratikte bu komplikasyonların klinik özelliklerini gösteren oftalmoskopik muayenede fundusa bakılması ile tanı konur. Bu nedenle, diyabetik retinopati şu anda vasküler lezyonların varlığına ve neovaskülarizasyonun varlığına ve yokluğuna göre kategorize edilmektedir. İki genel kategori vardır:

1.non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve 2. proliferatif diyabetik retinopati (PDR) tablo 4'de sınıflandırma ve oftalmoskopik özellikler görülmektedir (73).NPDR, PDR ve DMÖ diyabetin tüm evrelerinde görülebilir.

Tablo 4. Diyabetik retinopati sınıflandırma ve oftalmoskopik özellikler

Sınıflandırma	Oftalmoskopik özellikler
Retinopati yok	Anormallik yok
Hafif NPDR	Sadece mikroanevrizmalar
Orta NPDR	Aşağıdaki özelliklerden iki veya daha fazlası Mikroanevrizmalar Retina kanamaları Sert eksüdalar
Şiddetli NPDR	Aşağıdaki özelliklerden herhangi biri: Dört kadranın her birinde 20 kanama İki kadranda venöz boncuklanma Bir kadranda retina içi mikrovasküler anomaliler
Çok şiddetli NPDR	Yukarıdaki özelliklerden herhangi ikisi:
PDR	Aşağıdaki özelliklerden biri veya her ikisi: Neovaskülarizasyon Preretinal/ Vitreus kanaması

Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopatinin erken klinik özellikleri arasında mikroanevrizmalar, retina içi kanamaları, yumuşak eksudalar ve retina içi mikrovasküler anomaliler (IRMA'lar) bulunur. Mikroanevrizmalardan kaynaklanan kanamalar sonucunda sıvı sızıntısı ve yeniden emildiğinde retina da sert lipoprotein birikintileri (eksudalar) lokalize ödem ile sonuçlanır. Tıkalı kapiller damar kümelerinden kaynaklanan kanamalar, sıklıkla bozuk aksoplazmik akışın neden olduğu lokalize nöronal enfarktüsler olan yumuşak eksudalar ile birlikte ortaya çıkabilir. İskemi bölgelerinde büyük kalibreli kıvrımlı damarlar olan IRMA'lar, vasküler yeniden şekillenme girişimini gösterir (74).

Non-Proliferatif diyabetik retinopati lezyonların ağırlığına göre hafif, orta, ağır ve şiddetli olmak üzere klinik olarak dört alt grup içerir.

Hafif NPDR Retinopatinin başlangıç dönemidir. Mikroanevrizmalar, az sayıda ufak retinal hemorajiler görülür. Mikroanevrizmaların oluşumu, non-proliferatif diyabetik retinopatinin en erken morfolojik belirtisidir. Mikroanevrizmalar genellikle foveanın temporal tarafında başlar ve asemptomatiktir. Ancak yırtılabilir ve intraretinal noktasal kanamalara neden olabilirler ve sadece oftalmoskopi ile tespit edilebilirler (75).

Orta NPDR mikroanevrizmalar ve/veya retinal hemoraji sayısı artmış, dört retinal kadranın en az birinde yaygın şekilde mevcuttur. Yumuşak eksudalar, venöz boğumlanmalar (venöz boncuklanma) ve intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA) görülmeye başlamıştır.

Ağır NPDR Mikroanevrizmalar, hemorajiler, venöz değişiklikler, İRMA tabloya hakimdir. Yumuşak eksudalar da saptanır. Hemorajiler ve mikroanevrizmalar tüm retinal kadranda, venöz kalibrasyon değişiklikleri en az iki retinal kadranda, İRMA en az bir retinal kadranda saptanabilir düzeydedir.

Şiddetli NPDR Ağır NPDR' nin daha yaygın ve daha yoğun şeklidir. Yaygın arterioller tıkanıklıklar, venöz değişiklikler, yumuşak eksudalar ve özellikle İRMA yoğunluğu ve genişliğinde artış görülür (73).

Orta ila şiddetli NPDR'li hastalar için, tedaviye ne zaman başlanacağını belirlemek için sık göz muayeneleri gereklidir. Bununla birlikte, retinopatisi olmayan veya sadece birkaç mikroanevrizması olan hastalar için, yıllık göz muayenesi önerilmektedir (71).

Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

Retina kapiller yatağındaki hipoperfüzyon daha şiddetli hale geldikçe ve retina bölgesine yayıldıkça, proliferatif diyabetik retinopati gelişir. Retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumu ve birlikte fibröz doku proliferasyonu görülmesi ile karakterizedir (76).

Diyabetik retinopatinin şiddeti arttıkça, kapiller non-perfüzyon retinal iskemiyeye neden olur. Bu, patolojik intraretinal ve intravitreal neovaskülarizasyonu yönlendiren pro-anjijojenik sitokinlerin artışına neden olur. Bu yeni damarlar genellikle retinanın yüzeyinde büyür ve bu yeni damarlar tipik olarak fenestralı ve sızdırmazdır. Burada vitreus kanamasına neden olur. Tekrarlayan vitreus kanaması, gliosis ve fibrovasküler skar oluşumu ile fibröz dokunun kasılması, traksiyonel retina dekolmanı ve ani görme kaybına neden olabilir (74).

PDR, klinik olarak iki dönemde incelenir. Erken PDR: Retinal neovaskülarizasyonlar ve minimal fibröz doku proliferasyonu ile karakterizedir. Yüksek Riskli PDR, Neovaskülarizasyonlar vitreusa doğru ilerlemiş ve beraberindeki fibröz doku belirginleşmiştir. Bunlara preretinal ve vitre içi hemorajiler eşlik eder (77).

Diyabetik Maküler Ödem

Mikroanevrizmalardan, kapillerden ve İRMA'lerden sızan serum lipoproteinleri ve diğer plazma elemanları ekstrasellüler boşlukta birikerek makula ödemeine yol açar. Foveanın 500 µm yakınında retina kalınlaşması ve/veya sert eksüdalar olduğunda veya bir papiller çap mesafesinde papilladan daha büyük bir ödem bölgesi olduğunda maküler ödem olduğu söylenebilir (75).

Diyabetik Maküler ödem(DMÖ) genellikle diyabetik retinopatinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir ve retina kalınlığını ve ödemin ilerlemesini non-invaziv

olarak izlemek için kullanılabilen Optik Koherens Tomografi (OCT) kullanılarak gözlenir ve ölçülür (61).

2.1.6.2.2.a.4. Diyabetik Retinopati Korunma ve Tedavisi

Optimal glisemik kontrolün sağlanması, optimum kan basıncının kontrolünün sağlanması, lipid düzeylerinin kontrol altında tutulması ve düzenli egzersiz diyabetik retinopati riskini azaltır veya retinopati gelişim sürecini yavaşlatır. Kan şekeri seviyesindeki her 1 mmol / L'lik düşüş için, DR riski %21 azalacaktır. Sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg düşüş için diyabetik mikrovasküler komplikasyon riskinin% 13 oranında azaltılabileceğini ve sıkı kan basıncı kontrolünün DR'de körlük riskini% 47 oranında azaltabileceği gösterilmiştir (78).

Proliferatif retinopatide; lazer fotokoagülasyon, vitrektomi ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) gibi tedavileri uygulanmaktadır (14).

Diyabetik makula ödeminde, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), retinal permabilite artışının önemli bir nedenidir. Anti-VEGF ajanların intravitreöz enjeksiyonlarının, 1980'lerden beri diyabetik makula ödeminin standart tedavisi olan makulanın lazer fotokoagülasyonundan daha üstün olduğu gösterilmiştir (79). Yaygın olarak kullanılan üç intravitreöz VEGF inhibitörü bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept diyabetik retinopati tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanmıştır (80). Görme keskinliği 20/50'den daha iyi olduğunda üç ilacın tümü benzer etkinliğe sahiptir ancak başlangıç görme keskinliği 20/50 veya daha kötü olduğunda afliberceptin görme keskinliğine etkisi diğer iki ilaçtan daha üstündür (80). Tedavinin sınırlaması ise Anti-VEGF ajanların kısa yarılanma ömrü nedeniyle, etkisini sürdürmek için aylık veya iki ayda bir enjeksiyonlara ihtiyaç vardır. Bu nedenle maliyetlidir (81).

Diyabetik retinopatinin patogeneğinde inflamasyon önemli bir rol oynaması nedeni ile steroid önemli bir tedavi seçeneğidir (69). Diyabetik makula ödemin de inflamatuvar kaskadında bulunan inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin steroid ile reaksiyonu, steroidlerin diyabetik makula ödeminde faydalı olmasının nedenidir. Anti-VEGF ajanlar ve steroidlerin kombinasyonu, sadece anti-VEGF ajanlarla kontrol

edilmesi zor olan diyabetik makula ödemi olan bazı hastalarda daha etkili olabilmektedir (73).

Lazer fotokoagülasyon tedavisi, anti-VEGF tedavisi ortaya çıkmadan önce proliferatif diyabetik retinopati ve maküler ödem tedavisinde altın standart tedavidir. Lazer tedavisinin amacı santral maküler kalınlığın azaltılması ve yeni damar oluşumunu engellemektir. Yapılan çalışmalarda makula ödemi etkili bir şekilde azalttığı ve özellikle vitreus kanaması gibi yüksek riskli komplikasyonları olan vakalarda görme kaybı riskini azalttığı gösterilmiştir. Lazer tedavisinin retina hücrelerine kalıcı zarar vermesi nedeniyle hafif merkezi görme kaybı ve gece görüşünün azalması olabilir (67).

Lazer ve farmakoterapilere rağmen az sayıda PDR ve diyabetik makula ödemi olan hastalar ameliyat edilmektedir. Traksiyon retina dekolmanı ve rezorbe olmayan vitreus kanaması, PDR'de vitrektomi cerrahisi için iki önemli endikasyondur. Vitrektomi cerrahisi ile ilerlemiş proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda bile en azından temel görmeyi sürdürmek artık mümkündür (73).

Optik Koherans Tomografi (OKT)

Biyolojik dokulardaki iç yapıların optik yansımalarını ölçerek mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik noninvaziv kesitsel tıbbi görüntüleme için optik koherens tomografi (OCT) adı verilen bir teknik geliştirilmiştir (82).

Optik diskin ve makula iç ve dış segmentlerinin anatomik yapılarını incelemesinde ayrıca hem makula hem optik disk patolojilerinin tanı ve takibinde önemli bir yöntemdir(82). Optik koherens tomografi (OCT) ile makula gözlemi, diyabetik retinopati (DR) ile ilgili en önemli gelişmelerden biridir. DR'de makula ödemindeki tanı kalitesi ve yapısal değişiklikleri belirgin bir şekilde gösterebilmesi ile önemli bir yardımcıdır(83). Makula ödemi ve optik sinir bası dejenerasyonunun teşhisi için güncel standart tanı yöntemidir ve intravitreal tedavinin etkisini izlemek için gereklidir (84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif gözlemsel çalışma olup, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (11.07.2023 tarihli ve 868 no'lu kararı ile) alındıktan sonra başlanmıştır.

Çalışmaya, 15.07.2022 ve 15.07.2023 tarihleri arasında Kayseri Şehir Hastanesi İç hastalıkları, Endokrinoloji Kliniği ve Göz hastalıkları retina polikliniğe başvuran 2600 hasta tarandı ve diyabetik retinopati ile takip edilen SGLT-2 inhibitörü kullanan ve SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hasta grupları alındı. Hasta grubuna diyabet tedavilerinde en az bir yıl SGLT-2 inhibitörü (dapagliflozin veya empagliflozin) kullanan 151 hasta dahil edildi. Kontrol grubu ise, SGLT-2 inhibitörü dışındaki diyabet ilaçlarını (oral antidiyabetikler veya insülin) kullanan 244 hastadan oluşturuldu. İki grup arasında son 1 yıl içinde Anti -Vasküler Endotelial Growth Faktör tedavi sayısı kıyaslandı. Ayrıca son 1 yılda çekilen optik koherans tomografi (OKT) de bakılan tedavi başlangıcında ve sonunda retina kalınlıkları ve koroid kalınlıkları karşılaştırıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, kullandığı ilaç ve SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda ilaç kullanım süresi kaydedildi. Hastaların ilaç kullanıp kullanmadığı Med eczaneden sorgulandı. Hastaların kendi doktoru tarafından diyabete yönelik yapılması gereken rutin tetkiklerin sonuçları not edildi. (hemoglobin, hemotokrit,platelet,kan glukozu, HbA1c, kan üre azotu (BUN), kreatinin, eGFR,sodyum,potasyum,fosfor).

Hastaların çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri şu şekilde belirlendi:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaş üstü erişkin hastalar
2. Diyabetik retinopati tanısı ile takipli hastalar
3. 1 yıldan daha uzun süre SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. 1 yıldan daha kısa süre SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalar

2. Diyabetik retinopati için lazer fotokoagülasyon tedavisi alan hastalar
3. Romatolojik hastalıkları, malignitesi ve hipertiroidisi olan hasta
4. Glokom, üveit, katarakt olan hastalar
5. Göz içi cerrahi operasyon geçirmiş hastalar
6. Optik koherans tomografi de hipertansif retinopati bulgusu olanlar

3.1. OCT Görüntüleme

Çalışmamıza uygun hastaların optik diskin ve makulanın patolojilerinin tanı ve takibi için Kayseri Şehir Hastanesinde temmuz 2022 de ve temmuz 2023 yılında çekilen SD-OCT 'leri (Hedilberg Engineering, Germany) kullanıldı. Hastaların OCT'sinden santral retina kalınlığı ve koroid kalınlığı değerlendirildi. Santral koroid kalınlığı 2 farklı hekim tarafından fovea altından ölçüldü.

3.2. Verilerin Toplanması

Diyabetik retinopati tanısı konularak takip ve tedavi edilen 151 SGLT-2İ kullanan, 244 SGLT-2İ kullanmayan 395 diyabet hastası dahil edildi. Hastanın dosyaları incelenerek veriler elde edildi. Hastaların ad-soyadı, cinsiyet ve yaşı kaydedildi.

Laboratuvar verileri olarak müracaat ettiği dönemde bakılmış olan hemoglobin, hematokrit, platelet, kan glukozu, HbA1c, kan üre azotu (BUN), kreatinin, eGFR, sodyum, potasyum, fosfor bilgileri alındı.

Veriler hastane verileri ve hasta dosyalarından toplanarak SPSS paket istatistik programına girilmiştir.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 27.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip

göstermediğini belirlemede Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmalarında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testine başvuruldu. 2022 ve 2023 yıllarında elde edilen ölçümler arasındaki farklılıkların incelenmesinde Wilcoxon sign-rank testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi göstermek için Pearson Korelasyon katsayısı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya diyabetik retinopati nedeni polikliniğe başvuran 151 (%38.2)'i SGLT-2İ kullanan, 244 (%61.8)'ü SGLT-2İ kullanmayan 395 hasta dahil edildi. Hastaların en düşüğü 24, en yükseği 87 yaşında olmak üzere, yaş ortalamaları $62.1 \pm 10,5$ yıl idi. SGLT-2İ kullananlarda yaş ortalaması 60.7 ± 8.7 (min-max: 35-83), kullanmayanlarda ise 63.0 ± 11.3 (min-max:24-87) yıl olarak bulundu ve istatistiksel olarak fark anlamlıydı, yani SGLT-2İ kullananlar daha genç hastalardı (p:0.004). İleri ki analizler için yaş 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstünde olmak üzere 2 gruba kategorize edildi. Hastaların 209'u (%52,9) kadın olup 186'sı (%47.1) erkektir.

Ek hastalık bulgusuna hastaların tamamında tespit edildi. 140 (%35,4) hastada sadece diyabet varlığı saptanırken, 255 (%64.6) hastada DM + diğer ek hastalıkların varlığı gözlemlendi. En sık rastlanan ek hastalıklar 208 (%52,7)'inde hipertansiyon, 65 (%16,5)'inde koroner arter hastalığı, 44 (%11.1)'ünde kronik böbrek yetmezliği bulgularına rastlanıldı.

SGLT-2İ kullanan hastalarda sırasıyla 58 (%38.4)'inde dapagliflozin, 93 (%61.6)'inde empagliflozin, ajanlarının kullanıldığı tespit edildi. SGLT-2İ kullanım süresi hastalarda 27.1 ± 15.3 (min-max: 12-84) ay idi.

SGLT-2İ ajanlarının kullanım süreleri sırasıyla dapagliflozin kullananlarda 28.5 ± 17.3 (min-max:12-84); empagliflozin kullananlarda 26.3 ± 13.9 (min-max:12-72); aydır (Tablo 5).

Tablo 5. SGLT-2İ kullanan hastalara ilişkin bulgular (n=151)

	Sayı (n)	Yüzde (%)
SGLT-2İ		
Dapagliflozin	58	38.4
Empagliflozin	93	61.6
	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
SGLT-2İ Kullanım süresi (ay)	27.1 ± 15.3	21 (12-84)
SGLT-2İ Kullanım Süresi		
Dapagliflozin	28.5 ± 17.3	20.5 (12-84)
Empagliflozin	26.3 ± 13.9	21 (12-72)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

SGLT-2İ kullanan hastalarda kadın oranı daha yüksek idi (p=0.012).

Kronik böbrek yetmezliği ek hastalık bulguları SGLT-2İ kullanan hastalarda daha düşük oranda gözlemlendiği saptandı (p=0.038). SGLT kullanan hastaların yaş ortalamaları daha düşük bulundu (p=0.004) (Tablo 6) (Şekil 4).

Tablo 6. Demografik bulgular ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar

Değişkenler	SGLT-2İ Kullananlar (n=151)	SGLT-2İ Kullanmayanlar (n=244)	p
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Kadın	92 (60.9)	117 (48)	0.012*
Erkek	59 (39.1)	127 (52)	
Yaş grupları			
60 yaş ve altında	76(50.3)	96(39.3)	0.032*
60 yaş üzeri	75(49.7)	148(60.7)	
Ek hastalıklar			
Sadece DM	55 (36.4)	85 (34.8)	0.749
DM+Diğer ek hastalıklar	96 (63.6)	159 (65.2)	
HİPERTANSİYON	76 (50.3)	132 (54.1)	0.466
KORONER ARTER HASTALIĞI	28 (18.5)	37 (15.2)	0.379
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ	11 (7.3)	33 (13.5)	0.038*
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	p
Yaş	60.7±8.7 60 (35-83)	62.9±11.4 64 (24-87)	0004**

*p<0.05, **p<0.01; Ki-kare, Mann Whitney U

SGLT-2İ kullanan hastalarda furosemid ve asetil salisitik asit kullanım oranlarının yüksek (sırasıyla p=0.035; p=0.036); kalsiyum kanal bloker kullanım oranlarının ise düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0.002). Tablo 7’de yer alan diğer kullanılan ilaçlar ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı (p>0.05). SGLT-2İ kullanma durumu ile hastaların kullandıkları ilaç grupları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p>0.05). Ancak SGLT-2İ kullananlarda diğer ilaç kullanma sıklığı bir miktar daha fazla bulundu. (p:0.062).

Tablo 7. Kullanılan ilaçlar ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar

	SGLT-2İ Kullananlar (n=151)	SGLT-2İ Kullanmayanlar (n=244)	p
	n (%)	n (%)	
ACEİ	24 (15.9)	33 (13.5)	0.515
ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRÜ	56 (37.1)	79 (32.4)	0.338
BETA BLOKER	43 (28.5)	53 (21.7)	0.128
KALSİYUM KANAL BLOKÖRÜ	18 (11.9)	61 (25)	0.002**
TAZİD	45 (29.8)	73 (29.9)	0.980
FUROSEMİD	15 (9.9)	11 (4.5)	0.035*
METFORMİN	80 (53)	137 (56.1)	0.539
DDP4İ	82 (54.3)	113 (46.3)	0.123
KISA ETKİLİ İNSÜLİN	59 (39.1)	111 (45.5)	0.211
UZUN ETKİLİ İNSÜLİN	73 (48.3)	139 (57)	0.095
MİX İNSÜLİN	35 (23.2)	46 (18.9)	0.301
STATİN	30(19.9)	34(13.9)	0.120
FENOFİBRAT	7(4.6)	8(3.3)	0.493
ASETİLSALİSİK ASİT	56 (37.1)	68 (27.9)	0.036*
İlaç grupları			
ORAL ANTİDİYABETİK KULLANAN	104(68.9)	164(67.2)	0.731
İNSÜLİN KULLANAN	111(73.5)	188(77.0)	0.425
ANTİHİPERTANSİF KULLANAN	104(68.9)	167(68.4)	0.928
DİĞER İLAÇ KULLANAN	77(51.0)	101(41.4)	<u>0.062</u>

*p<0.05, **p<0.01; Ki-kare

SGLT-2İ kullanan hastalarda hemoglobin, hematokrit ve eGFR değerlerinin yüksek (sırasıyla p=0.001; p<0.001; p=0.005) (Şekil 5-7); Potasyum değerlerinin ise düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0.002) (Şekil 8). Tablo 8’de yer alan diğer laboratuvar bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (p>0.05).

Tablo 8. Laboratuvar bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar

	SGLT-2İ Kullananlar (n=151)	SGLT-2İ Kullanmayanlar (n=244)	p
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
HEMOGLOBİN (g/dL)	13.9±1.7 14.1 (8.5-19.2)	13.2±2.0 13.3 (6.7-18.2)	0.001**
HEMOTOKRİT (%)	41.3±4.5 41.8 (28.4-53)	39.2±5.6 39.7 (21.0-56.3)	<0.001**
PLETALET (10 ³ /μL)	269.4±74.7 260 (90-626)	261.6±77.1 256 (113-577)	0.213
GLUKOZ (mg/dL)	195.4±87.9 173 (62-519)	200±85.5 182 (55-444)	0.449
HbA1c (%)	8.8±1.9 8.4 (5.2-17.1)	8.70±1.9 8.6 (4.9-16.4)	0.603
KREATİNİN (mg/dL)	0.90±0.3 0.87 (0.3-3.3)	1.12±0.8 0.87 (0.2-6.6)	0.081
eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	82.3±21.3 84 (14-129)	74.3±27.7 80 (5-143)	0.005**
BUN (mg/dL)	20.2±14.4 17 (4-140)	21.9±14.1 17 (7-105)	0.518
SODYUM (mmol/L)	138.4±2.9 138 (128-145)	137.8±3.7 138 (127-146)	0.141
POTASYUM (mmol/L)	4.51±0.4 4.5 (3.4-5.5)	4.67±0.5 4.65 (3.2-6.3)	0.002**
FOSFOR (mg/dL)	3.72±0.6 3.8 (2-5.6)	3.82±0.8 3.8 (1.6-9.7)	0.511

*p<0.05 **p<0.01 Mann Whitney U

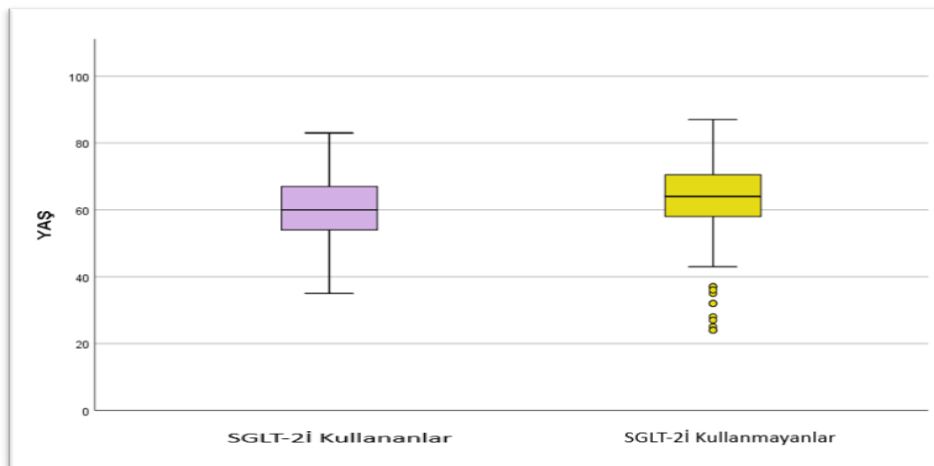
Hastaların ikinci ölçüm sağ ve sol göz santral retina ile koroid kalınlarının, birinci ölçümlerine göre daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Tablo 9) (sırasıyla $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$).

Hastaların 2022 ve 2023 yıllarında ölçülen koroid kalınlığı, retina kalınlığı farklarının hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, diğer ek hastalıkları ile antihipertansif kullanma, oral antidiyabetik, insulin kullanma diğer ilaç kullanma arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

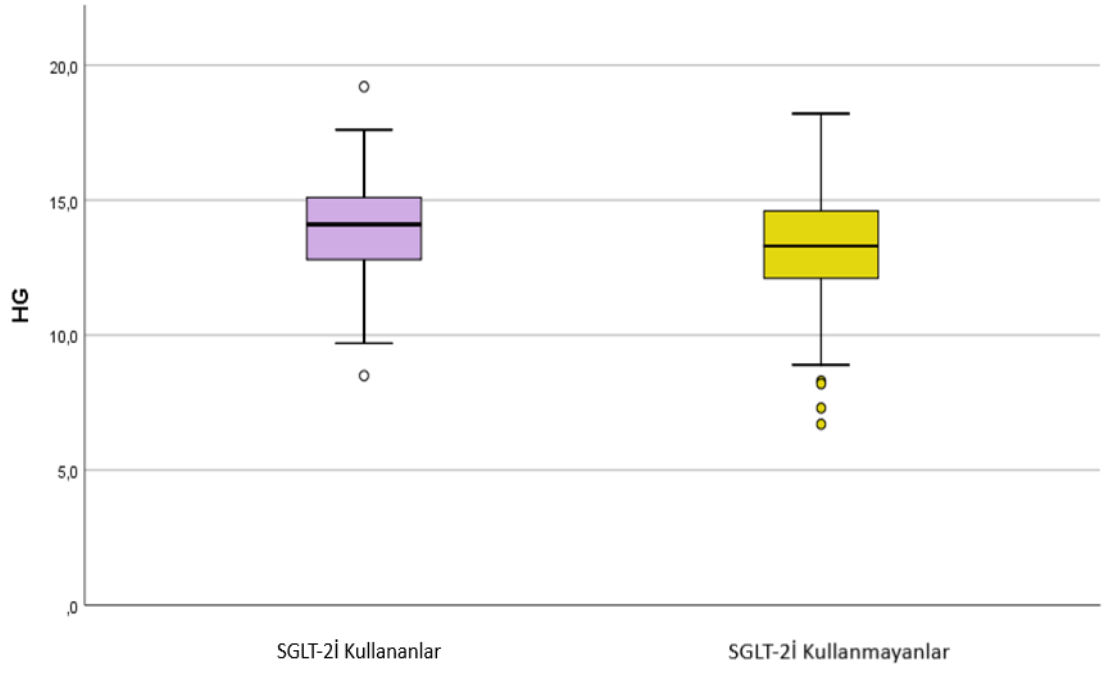
Tablo 9. Retina ve koroid kalınlıklarının 2022 ve 2023 yılları arasındaki farklılıkları

Değişkenler	Birinci Ölçüm	İkinci Ölçüm	p
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
Sağ Santral Retina Kalınlığı (μm)	294.1±120.8 251 (95-783)	272.6±105.9 238 (109-751)	<0.001**
Sağ Santral Koroid Kalınlığı (μm)	241.6±46.1 238 (119-409)	231.7±48.2 227 (109-498)	<0.001**
Sol Santral Retina Kalınlığı (μm)	306.3±135.2 258 (103-932)	279.9±112.9 244.5 (94-838)	<0.001**
Sol Santral Koroid Kalınlığı (μm)	244.9±54.3 238 (110-466)	232.2±47.2 227 (105-401)	<0.001**

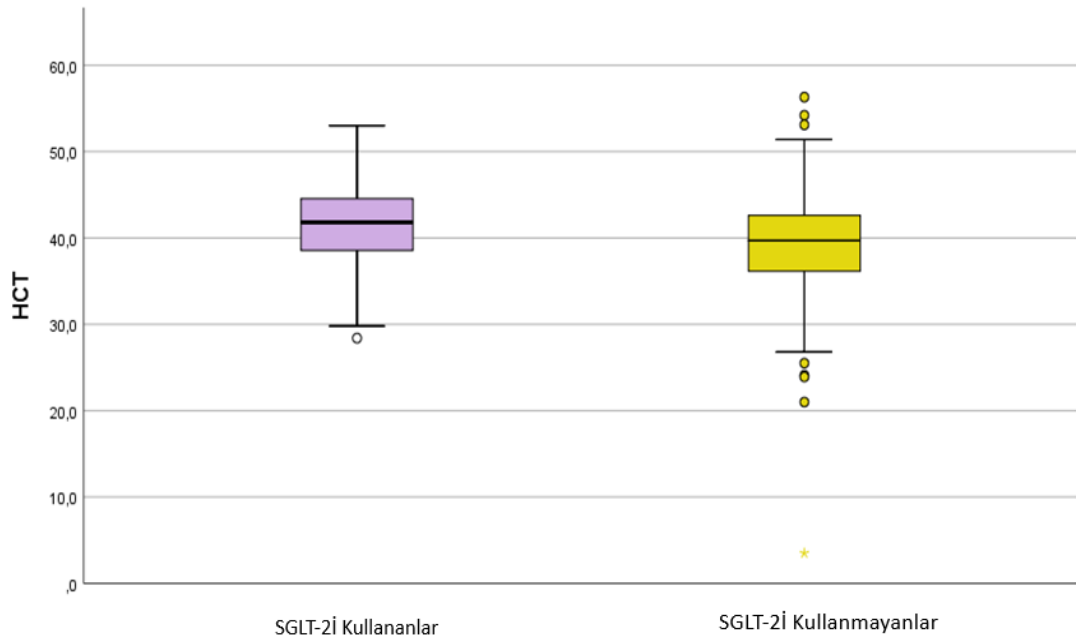
* $p<0.05$ ** $p<0.01$ Birinci ölçüm: 2022 yılında yapılan ölçüm, İkinci ölçüm: 2023 yılında yapılan ölçüm, Wilcoxon sign-rank test



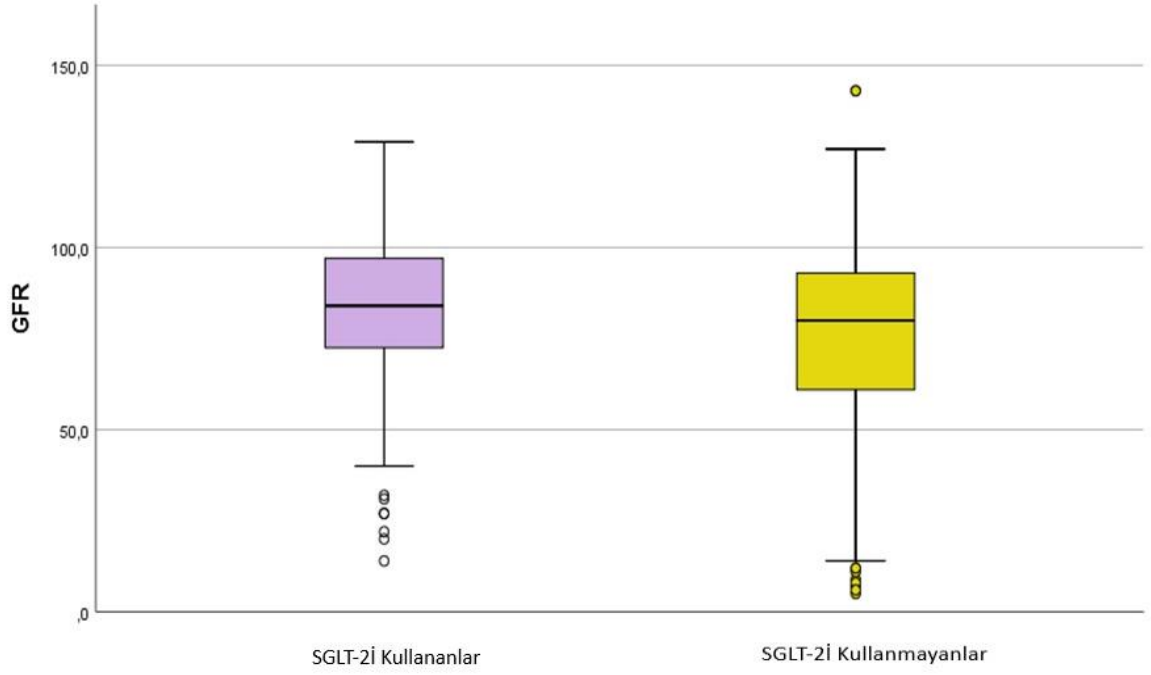
Şekil 4. Yaş bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar



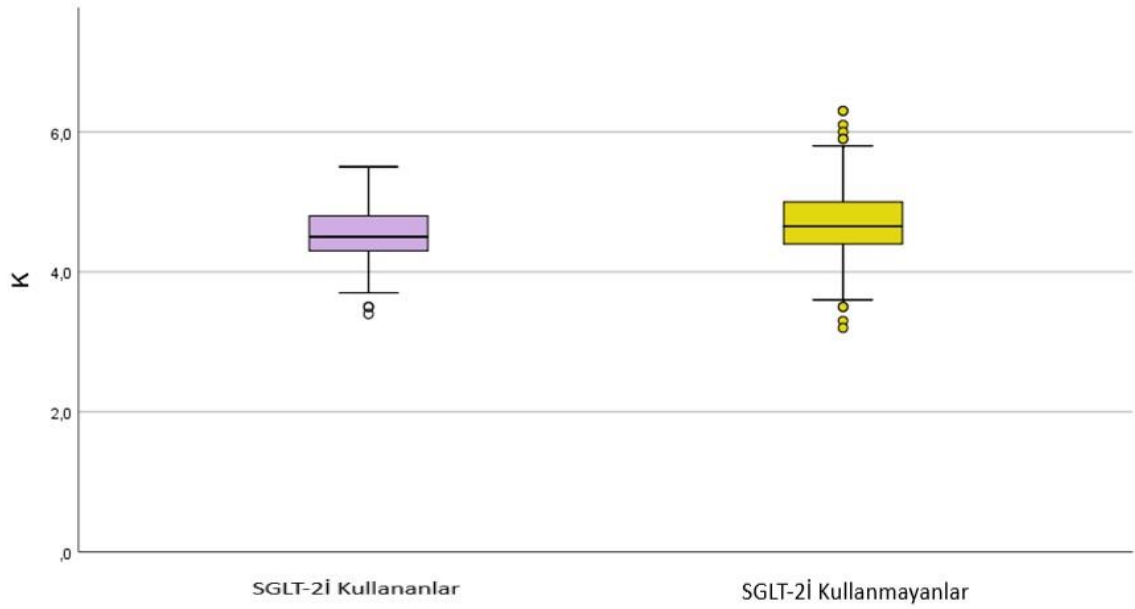
Şekil 5. Hemoglobin bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 6. Hematokrit bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 7. eGFR bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 8. Potasyum bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar

Tablo 10'deki anti-VEGF bulguları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Hastalardan SGLT-2İ kullanmayanların 7 ve üzerinde anti-VEGF ajanı kullanma sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p:0.042$).

Tablo 10. Anti-VEGF kullanımını ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki ilişki

Anti-VEGF ajanlar	SGLT-2İ Kullananlar (n=151)	SGLT-2İ Kullanmayanlar (n=244)	p
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
Bevacizumab (n=335)	2.76±1.6 3 (0-8)	3.15±1.6 3 (0-9)	0.092
Ranizumab (n=45)	3.39±2.4 2.5 (1-10)	2.74±1.9 2 (1-7)	0.361
Aflibercept (n=109)	3.24±1.9 3 (1-8)	3.19±2.2 2.5 (1-10)	0.677
Toplam	3.53±2.2 3 (0-11)	3.93±2.2 3 (0-10)	0.171
Dekzametazon (n=43)	1.79±0.9 1,5 (1-4)	1.38±0.8 1 (1-4)	0.100
Anti-VEGF grupları	n (%)	n (%)	p
0-3 kez alanlar	77(%51.0)	121(%49.6)	0.042*
4-6 kez alanlar	61(%40.4)	81(%33.2)	
7 ve üzeri alanlar	13(%8.6)	42(%17.2)	

* $p<0.05$ ** $p<0.01$ Mann Whitney U

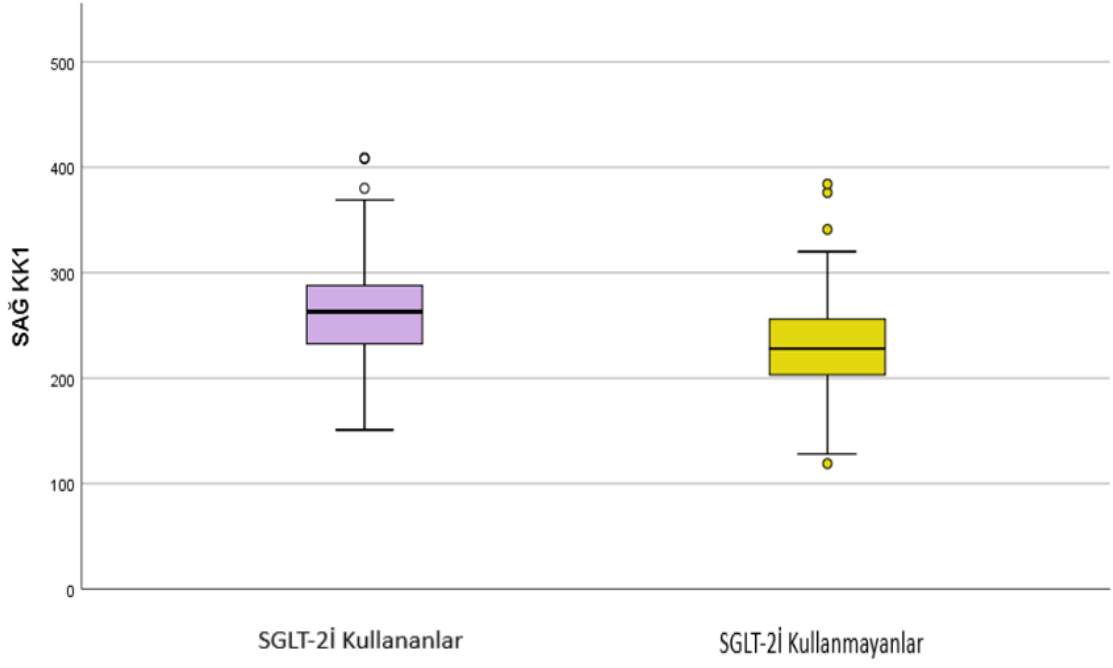
SGLT-2İ kullanan hastaların, SGLT-2İ kullanılmayan hastalara göre Sağ santral koroid kalınlığı 1, Sol santral koroid kalınlığı 1, Sağ santral koroid kalınlığı 2 ve Sol santral koroid kalınlığı 2 değerlerinin daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$) (Şekil 9).

Hastaların 2022 ve 2023 yıllarındaki sağ ve sol santral koroid kalınlıklarında tespit edilen değişimin SGLT kullanan hastalarda daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı idi (sırasıyla Δ Sağ santral KK $p=0.012$; Δ Sol santral KK $p=0.004$) (Şekil 10-11). Tablo 11'de yer alan diğer bulgular ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$).

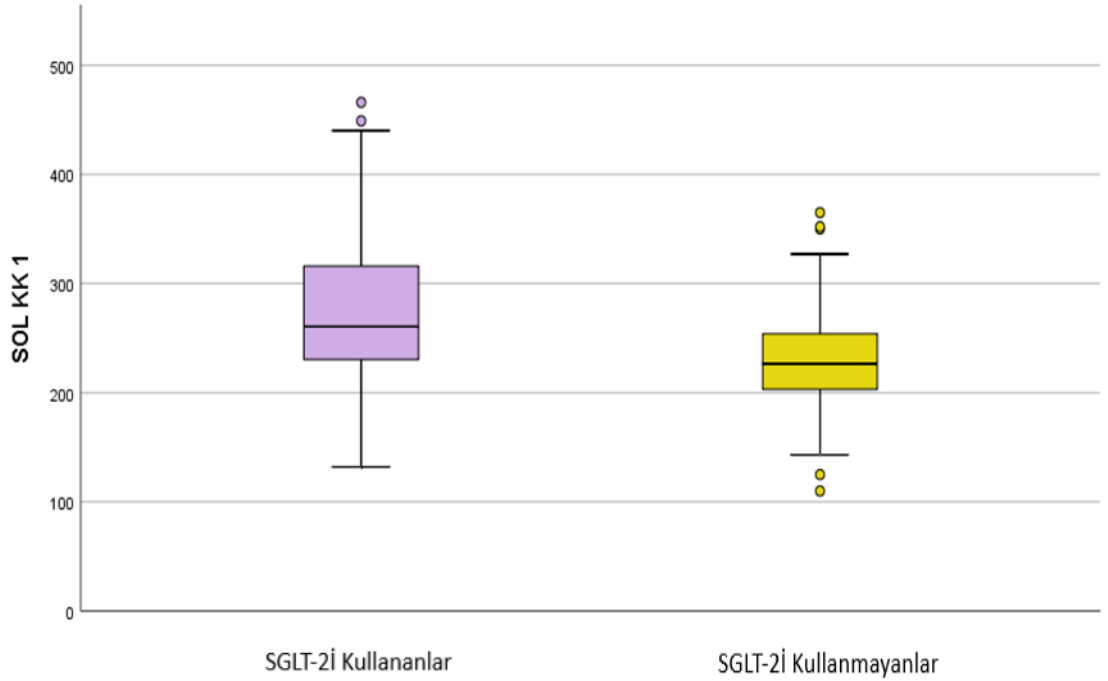
Tablo 11. Retina ve koroid kalınlıkları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar

	SGLT-2İ Kullananlar (n=151)	SGLT-2İ Kullanmayanlar (n=244)	p
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
Sağ Santral Retina Kalınlığı 1 (µm)	285.3±116.9 246 (134-783)	299.3±123.0 254 (95-718)	0.266
Sağ Santral Koroid Kalınlığı (µm)	262.7±46.9 263 (151-409)	229.3±40.8 228 (119-384)	<0.001**
Sol Santral Retina Kalınlığı 1 (µm)	310.9±153.4 251 (103-932)	303.5±123.4 261 (109-839)	0.678
Sol Santral Koroid Kalınlığı 1 (µm)	272.4±63.7 260.5 (132-466)	228.8±40.0 226.5 (110-365)	<0.001**
Sağ Santral Retina Kalınlığı 2 (µm)	264.6±94.2 236 (129-720)	277.3±112.3 239 (109-751)	0.559
Sağ Santral Koroid Kalınlığı 2 (µm)	247.2±46.9 242 (139-454)	222.5±46.7 218 (109-498)	<0.001**
Sol Santral Retina Kalınlığı 2 (µm)	274.9±110.5 237 (94-838)	282.9±114.5 247 (125-776)	0.380
Sol Santral Koroid Kalınlığı 2 (µm)	254.4±53.7 249 (130-401)	219.3±37.3 217 (105-337)	<0.001**
ΔSağ Santral Retina Kalınlığı (µm)	22.3±110.5 4 [(-406)- 485]]	24.8±96.6 8 [(-537)- 413]]	0.562
ΔSağ Santral Koroid Kalınlığı (µm)	15.4±37.3 10[(-127)- 156]]	6.56±32.3 7 [(-220)- 90]]	0.012*
ΔSol Santral Retina Kalınlığı (µm)	36.6±129.6 7 [(-338)- 731]]	21.6±98.1 9.5 [(-372)- 451]]	0.665
ΔSol Santral Koroid Kalınlığı (µm)	17.8±33.8 12.5 [(-63)- 260]]	9.29±24.0 7 [(-70)- 104]]	0.004**

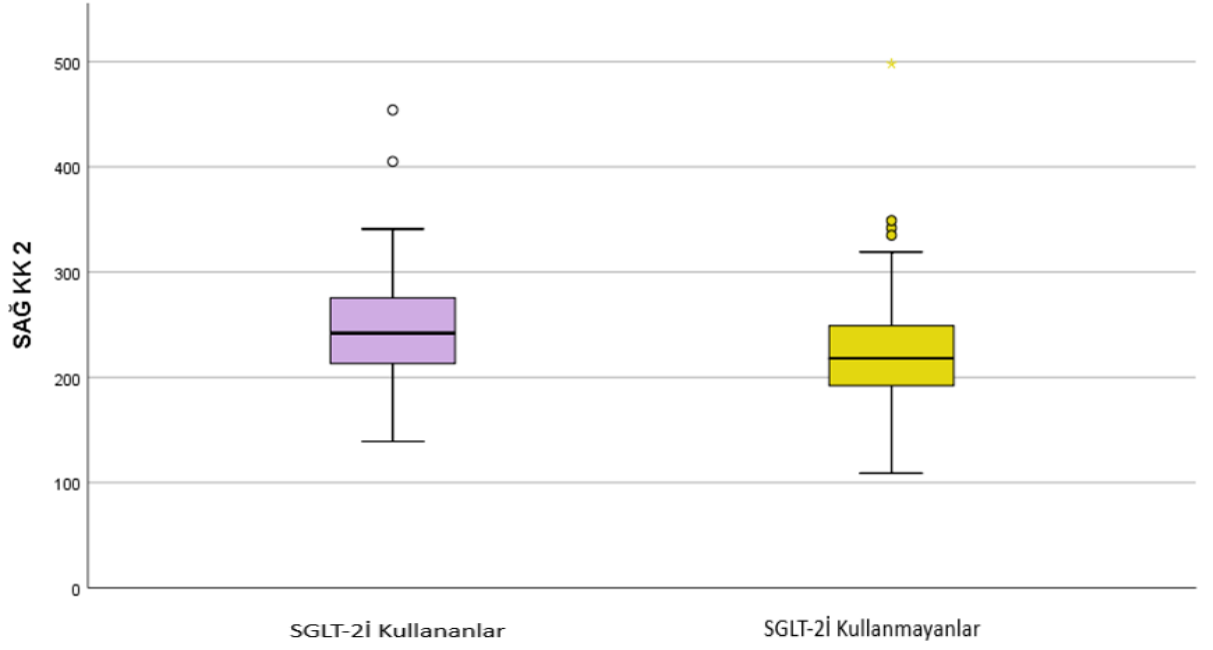
*p<0.05 **p<0.01 Mann Whitney U Δ(Delta): 2022 yılı ölçümleri ile 2023 yılı ölçümleri arasındaki fark



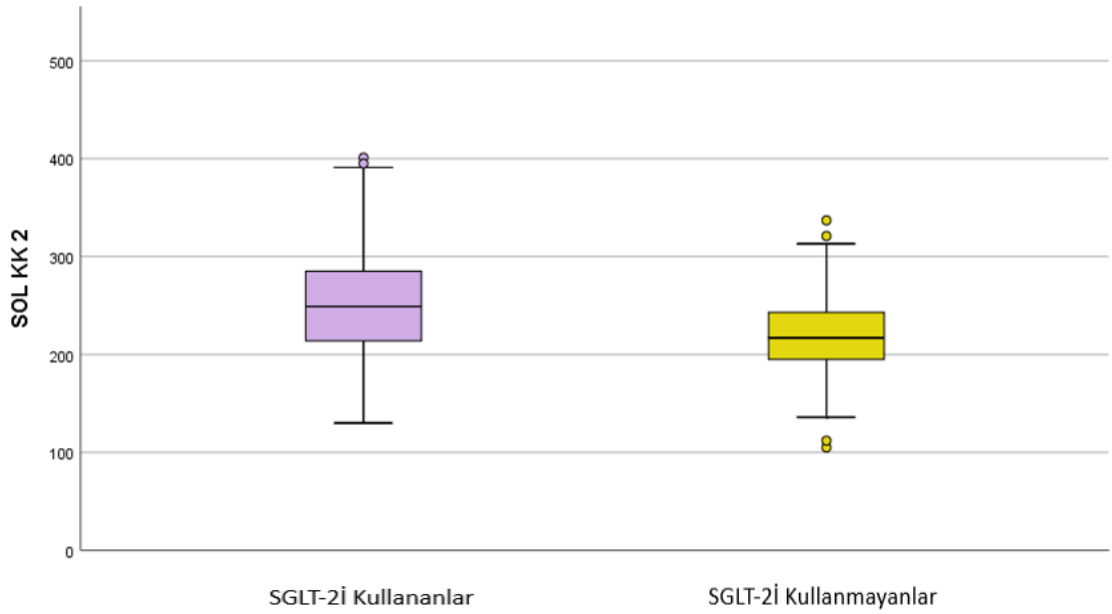
Şekil 9. Sağ Santral Koroid kalınlığı 1 bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar



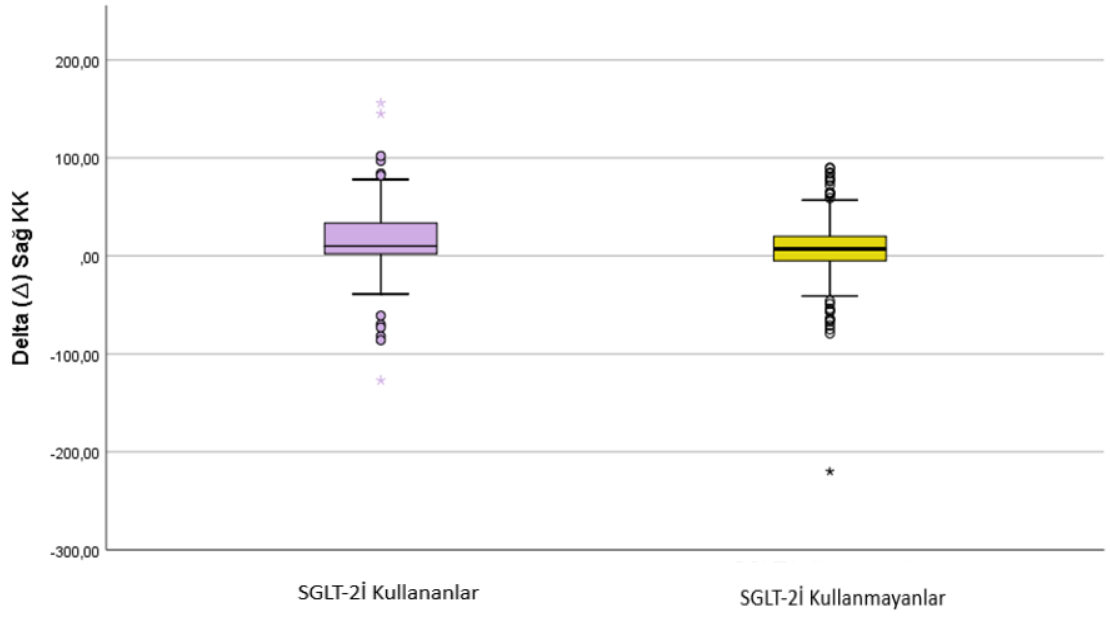
Şekil 10. Sol Santral Koroid kalınlığı 1 bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar



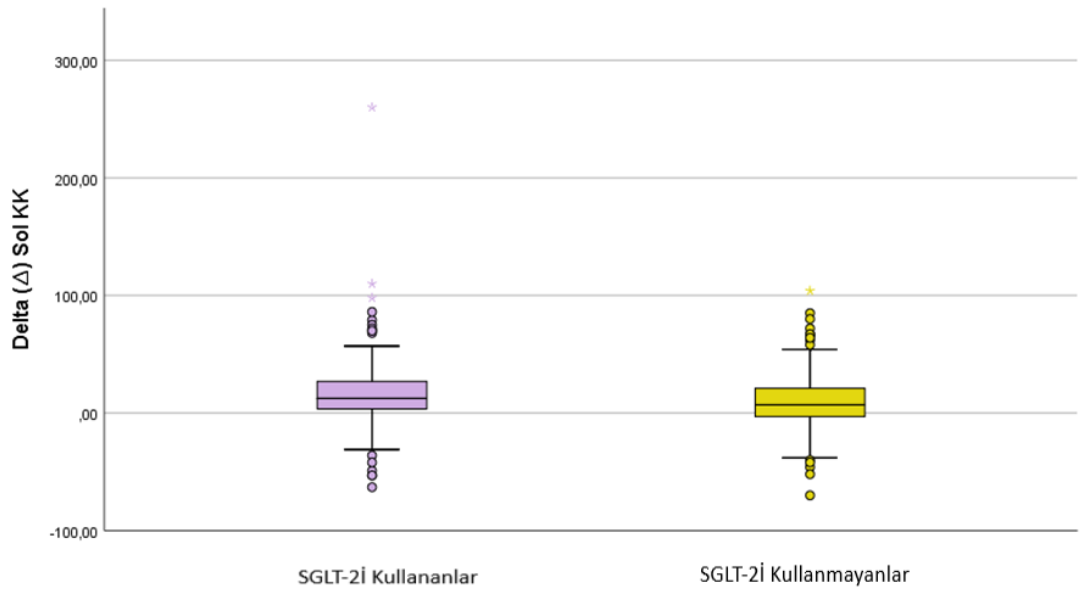
Şekil 11. Sağ Santral Koroid kalınlığı 2 bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 12. Sol Santral Koroid kalınlığı 2 bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 13. Delta (Δ) Sağ Santral Koroid kalınlığı bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 14. Delta (Δ) Sol Santral Koroid kalınlığı bulguları ile SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıklar

Yapılan korelasyon analizine göre Hba1c düzeyi ile retinal kalınlık arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0.05$), ancak sağ ve sol koroid kalınlıkları arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulundu (Tablo 12) (sağ KK $p:0.042$ & sol KK için $p:0.002$).

Tablo 12. Hba1c düzeyi ile sağ ve sol koroid kalınlıkları arasındaki değişimin korelasyonu

Göz bulguları (μm)	Hba1c	
	Korelasyon Katsayısı	p
Δ Sağ Santral Retina Kalınlığı	0.077	0.137
Δ Sağ Santral Koroid Kalınlığı	0.102	0.047*
Δ Sol Santral Retina Kalınlığı	0.008	0.881
Δ Sol Santral Koroid Kalınlığı	0.159	0.002*

5. TARTIŞMA

Diyabet, hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Kronik hiperglisemi, diyabetik retinopati gelişiminde doku hasarına neden olan esas problemdir. Sürekli tıbbi bakım gerektiren bu hastalığın yönetiminde akut ve kronik komplikasyonların gelişim riskini azaltmak için yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Günümüz toplumunda diyabet prevalansı pandemik düzeydedir (5). Diyabetik Retinopati prevalansı, diyabet prevalansındaki artışla yakından ilişkilidir (58). Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-74 yaş arası kişiler için önlenebilir körlüğün önde gelen nedenlerinden biri diyabetik retinopati olarak bilinen diyabetin ciddi bir mikrovasküler komplikasyonudur. Diyabetik retinopati görme bozukluğuna neden olabilir ve bu da fiziksel aktivitenin azalması, günlük yaşam aktivitelerine bağımlılık ve sosyal izolasyon ile bağlantılıdır (59).

Diyabetik Retinopatiye bağlı görme bozukluğunu azaltmakta kullanılan üç ana tedavi; anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonları, panretinal lazer fotokoagülasyon ve vitrektomi bulunmaktadır (67). Anti-VEGF ajanları intravitreal enjeksiyon olarak uygulanmaktadır. Bununla birlikte, tekrar enjeksiyonlarının sıklığının yüksek olması, prosedürün invazivliği ve yüksek maliyeti bu tedavinin dezavantajlarıdır (85). Bu tedaviler her zaman etkili olmadığından ve çeşitli komplikasyonlarla ilişkili olduğundan yeni tedavi yöntemleri aranmaktadır (86). Mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi güncel tedavi yaklaşımlarının ana tedavi hedefidir. Mevcut DR tedavi seçenekleri, hastalığın son evresine odaklanmaktadır ve erken mikrovasküler değişiklikleri ele almamaktadır. Bu nedenle, hastalığın erken aşamalarında, DR'nin ilerlemesini önlemek ve hastanın yaşam kalitesini artırmak için kullanılacak bir tedavi seçeneğine acilen ihtiyaç vardır (87).

Retina boyunca aşırı glikoz taşınması ve retina hücrelerinde yüksek glikoz konsantrasyonları, DR'nin patogeneğinde en önemli nedenidir. SGLT1, bağırsak lümeninden glikozun emilmesinde önemli bir rol oynarken, SGLT-2 esas olarak renal proksimal tübüllerde eksprese edilir. Retinada ve gözde ise hem SGLT1 hem SGLT-2 ekspresyonu vardır ve retina hücrelerine glikoz girişini düzenler (88). SGLT-2'nin insan

retinasında da eksprese edildiğinin bulunması ile birlikte SGLT-2İ'nin kan şekerini düşürürken aynı zaman da diyabetik retinopatinin önlenmesi ve tedavisi için yeni bir araştırma alanı haline gelmiştir (89).

EMPA-REG OUTRESULT çalışmasın da, empagliflozinin plaseboya kıyasla diyabetik retinopati riskinde önemli bir ilişkili olmadığını buldu (90). Chao Li ve ark. tip 2 diyabetli hastalarda SGLT-2 inhibisyonunun oküler olaylar ve retinopati üzerindeki etkisini değerlendirmek için yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmaların sistematik incelemesi ve meta-analizinde SGLT-2 inhibisyonunun oküler olaylarla ilişkili olmadığını da buldular (40).Yapılan başka bir çalışmada ise SGLT-2İ tedavisi ile DR riskinin plasebo ile benzer etkide olduğunu gösterdi, bu da SGLT-2İ'nin DR riskini artırmadığını düşündürdü (91).

Başka bir çalışma da ise elde edilen bulgular, SGLT-2İ'nin T2DM hastalarında kontrollere kıyasla katarakt, glokom, retina hastalığı, vitreus hastalığı, kornea hastalığı, konjonktival hastalık, üvea hastalığı, göz kanaması ve görme sorunları insidansı ile ilişkili olmadığını göstermiştir (92).

Yunke Ma ve ark yaptığı çalışmada SGLT-2İ kullanımı DR insidansı ile ilişkili değildi. Bununla birlikte, diyabet süresi 10 yıldan az olan SGLT-2İ kullanıcılarında DR riskinde azalma gözlenmiştir. SGLT-2İ'nin erken başlatılmasının oküler faydalar sağlama olasılığı daha yüksek olabileceğini ortaya çıkardılar (41).

Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri, β hücre fonksiyonundan bağımsız olarak idrarda glukozürik etkisi ile plazma glukozunun düşmesine yol açan benzersiz bir etki mekanizmasına sahiptir (93). Tip 2 diyabette makrovasküler komplikasyonların ve nefropatinin tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri etkilidir; ancak mikrovasküler retinopati üzerindeki etkileri belirsizdir (40). Diyabet süresi daha kısa olan kişilerde SGLT-2 inhibitörlerinin retinopati sonuçları üzerindeki potansiyel koruyucu etkilerini destekleyen gözlemsel veriler vardır (42).

SGLT-2 inhibitörleri kötü kan şekeri kontrolü, hipertansiyon, hiperlipidemi ve vücut ağırlığı gibi diyabetik retinopati ile sıkı sıkıya bağlı metabolik ve hemodinamik risk faktörlerini önemli ölçüde iyileştirmesi nedeniyle diyabetik retinopatiyi önlemek için

özellikle uygun olabilir. Sempatik ve renin-anjiyotensin sistem aktivitesinin azaltması, DR tedavisinde ilave faydalar sağlayabilir (94). Ayrıca SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi edilen sıçanlarda göz ve retina üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (88).

SGLT-2, retina mikrovasküler bir glikoz sensörü görevi görür. Sodyum bağımlı glikozun hücre içine aşırı girişi, hücrelerin şişmesine neden olabilir ve kasılma fonksiyonunun kaybına, perisitlerin ölümüne ve retinanın aşırı perfüzyonuna yol açar. Hücre dışı matriksin (fibronektin, kollajen IV ve laminin gibi) aşırı ekspresyonu bazal membranın kalınlaşmasına neden olur. Mikrovasküler tıkanıklık ve retina perfüzyonunun azalması ise bazal membran kalınlaşmasının bir sonucudur. SGLT-2 inhibitörlerinin hücre şişmesini ve hücre dışı matriks aşırı ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (89).

Optik sinir, iskemi ve hipoksiye çok duyarlı olan özel bir somatosensoryel sinirdir. Optik sinir hücrelerinin ilerleyici apoptozu, görme fonksiyonunda geri dönüşü olmayan hasarın ana nedenidir. DR'li hastalarda nörodejenerasyon için hücre dışı glutamat birikimi, oksidatif stres ve retina tarafından sentezlenen nöroprotektif faktörlerin azalması en önemli üç ana mekanizmadır. SGLT-2 ekspresyonu ile sempatik sinir sisteminin (SNS) hiperfonksiyonu, obezite ve T2DM'nin bir özelliğidir. SGLT-2 inhibitörleri sempatik sinir inhibisyonuna sahiptir. Bu nedenle, SGLT-2İ, SNS aşırı aktivasyonu ile oluşabilecek zararlı retina değişikliklerini de azaltabilir. Böylece optik sinir hasarını da engeller (89).

Qiaoyun Gong ve arkadaşları, bir SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozinin diyabetik retinopati üzerine etkisini araştırmak için yaptıkları fare deneyinde empagliflozinin diyabetik farelerin retinaların da dallı zincirli amino asitler katabolizmasını ve ilgili sinyalleri düzenleyerek ilişkili apoptozu, enflamasyonu ve neovaskülarizasyonu iyileştirdiğini buldular (9).

Grunwald ve ark. tip 1 diyabetli ve kan şekeri kontrolü kötü olan ve retinopatisi olan hastalarda, retinal toplam hacim kan akımının normalden %23 daha yüksek olduğunu buldular (95). Bu yüksek kan akışı endotel disfonksiyonuna, bazal membran bozulmasına ve hücre dışı matris yeniden şekillenmesine yol açar. SGLT-2 inhibitörleri kan glikoz düzeyini azaltmasına bağlı olarak kan akışının azaltmakta bunun sonucunda

fibrin birikiminin azalmasına, düz kas hücrelerinin değişmesine ve arterioller duvar kalınlaşmasının önlenmesine neden olabilir (96).

Jennifer Matthews arkadaşları SGLT-2 inhibisyonunun diyabetik retinopati gelişimini önleyip önleyemeyeceğini belirlemek için yaptığı çalışmada empagliflozin ile tedavi edilen Akimba farelerini tedaviden 8 hafta sonra değerlendirdiler; Çalışmalarında, empagliflozinin retinanın farklı katmanlarında hem albümin hem de VEGF proteinini azalttığını gösterdiler. Bu nedenle, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik retinopati 'yi tedavi etmek için bir terapi olarak kullanılma potansiyeli olduğunu gösterdiler (10). SGLT-2 inhibitörlerinin uzun süreli etkisi, glukozun neden olduğu vasküler endotel disfonksiyonunun azalması ile ilişkili olabilir.

Dziuba ve ark., SGLT-2 inhibitörlerinin mikrovasküler sonuçlar üzerindeki etkilerini bilgisayar tabanlı bir yöntemle modelleyen bir çalışma yürüttüler. Ancak bu simülasyon çalışması, tedavi etkisinin boyutunu ve önerilen tedavi etkinliğini tahmin etmek için yeterli kanıt sağlamamıştır (97).

Matuszewski ve ark. glisemideki hızlı düşüşün DR'nin ortaya çıkmasına ve gelişmesine yol açacağını göstermiştir. DM hastaları sülfonilüre ve insülin ile tedavi edildiğinde diyabetik retinopati riski en yüksek, SGLT-2İ, GLP-1RA ve dipeptidil-peptidaz-4 inhibitörü kullanılarak tedavi edildiğinde daha düşüktür (98). SGLT-2İ'nin aktif hipoglisemik ajanlara kıyasla retina hastalıklarına karşı daha fazla koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur (92).

Dapagliflozinin retina mikrovasküler sistemi üzerindeki etkisini değerlendiren ilk hasta temelli çalışma, retina kılcal damar akışının azaldığını ve retinal arteriyol değişikliklerini önlediğini gösterdi. Bu çalışmada, plasebo ile tedavi edilen diyabetik grup, retinal vasküler hipertrofinin göstergesi olan duvar-lümen oranında artış gösterirken, dapagliflozin ile tedavi edilen grup, duvar-lümen oranında hiçbir değişiklik göstermedi, bu da dapagliflozinin vasküler hipertrofinin önlenmesinde ve yeniden şekillenmede olumlu etkisini gösterdi (99).

Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü tedavisine ve diğer tedavilere dirençli olan kronik diyabetik maküler ödemi olan diyabet hastası üzerinde yapılan bir çalışmada,

empagliflozin ve dapagliflozin kullandıktan sonra kronik diyabetik maküler ödemin iyileştiğini buldular. SGLT-2İ'nin kesin etki mekanizması açık değildir, ancak sistemik sıvının düzenlenmesi yoluyla diyabetik maküler ödemi iyileştirebilirler (85).

Özetlemek gerekirse, SGLT-2İ diyabetin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, diyabetik komplikasyonlarda, özellikle DR tedavisindeki etkinliklerine ilişkin veriler esas olarak hayvan deneylerinden elde edilmiştir. Biz bu çalışmamız ile klinik verilerden yola çıkarak SGLT-2 inhibitörlerinin retinopati üzerine etkisini ve Anti-VEGF tedavi ihtiyacını nasıl etkilediğini belirlemek için bu araştırma hazırlanmıştır.

Çalışmamıza diyabetik retinopati nedeni ile başvuran 151 SGLT-2İ kullanan, 244 SGLT-2İ kullanmayan 395 hasta dahil edildi

Optik koherens tomografi (OKT), nöroretinanın çok kısa bir süre de histolojik görüntülerle karşılaştırılabilir düzeyde yüksek çözünürlüklü anatomik görüntüler elde etmemizi sağlar. Makula ödemi ve optik sinir başı dejenerasyonunun teşhisi için güncel standart tanı yöntemidir ve intravitreal tedavinin etkisini izlemek için gereklidir.

Çalışmamız da OCT ile 2023 yılında yapılan ölçüm sağ ve sol göz santral koroid kalınlıklarının ve retina kalınlıklarının, 2022 yılında yapılan ölçümlerine göre daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Bu beklediğimiz sonuçlardan birisidir. Çünkü her iki gruptaki hastalar Anti-VEGF tedavisi aldılar.

Anti-VEGF bulguları incelendiğinde ise SGLT-2İ ajanlarından Dapagliflozin kullananlar ile Empagliflozin kullanan hastaların anti VEGF tedavi sayısının benzer olduğu saptandı. Ayrıca SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan gruplar arasında anti VEGF tedavi anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Ancak SGLT-2İ kullanmayan hastaların 7 ve üzerinde anti VEGF ajanı kullanma sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. SGLT-2İ kullanan hastalar tedaviye daha az ihtiyaç duyarken SGLT-2İ kullanmayan hastalar daha sık tedavi almaktadır.

Yaptığımız çalışmada hastaların 2022 ve 2023 yıllarındaki her iki gözde santral koroid kalınlıklarında (KK) tespit edilen değişimin SGLT kullanan hastalarda daha

yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı idi. Proliferatif DRP gelişmiş tedavi alan hastalarda SGLT-2İ kullanması ile tedaviye daha iyi yanıt alınabileceğini gösterdik.

Ancak her iki gözde retina kalınlıkları ile SGLT-2 inhibitörleri kullanan ve kullanmayan grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı.

Çalışmamızın retrospektif olarak tasarlandığı için hastaların bazı tıbbi kayıtlarında eksiklikler mevcuttur. Çalışmamızın diğer kısıtlılığı, diyabetik retinopati hastalığına ve en az 12 ay SGLT-2'i kullanan vaka sayısının azlığıdır. Katılımcıların %43'ünden fazlasının çalışmaya girdikleri sırada tansiyon düşürücü ilaçlar kullanması ve diğer ek hastalıklarının bulunması anti hipertansif ilaçlardaki değişikliklerden retinopati seyri etkilenebilir. Ayrıca kan şekeri yüksek olması yaş grupları retinopatiyi etkileyebilir. Bizim çalışmamızda yaş, hba1c, glukoz, antihipertansif kullanan hastalarda SGLT-2İ kullanan ve kullanmayan hasta gruplarımız benzerdir.

Sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörlerinin hematokrit ve hemoglobin üzerindeki etkisini ve büyüklüğünü ve tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda ilgili kardiyorenal faydaları araştırmak için PubMed, Web of Science, CENTRAL ve EMBASE araştırıldı. Çalışmalarında SGLT-2 inhibitörleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hematokrit ve hemoglobin seviyelerini önemli ölçüde arttırdığını buldular (100). 2020 yılında Bergur V Stefansson ve arkadaşlarının 'tip 2 diyabetli hastalarda dapagliflozin ile aneminin düzeltilmesi' adlı çalışmasında dapagliflozin ile tedavi, tip 2 diyabetli hastalarında anemiyi düzeltebilir ve önleyebilir.4. haftadan sonra hemoglobinde kademeli bir artış, sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibisyonunun eritropoezi uyarıcı bir etkisini gösterilebilir sonucuna ulaştılar (101). Bizim çalışmamızda litaretür ile uyumlu olarak SGLT kullanan hasta grubunda hemoglobin, hematokrit anlamlı olarak yüksek saptandı.

6. SONUÇ

Çalışmaya diyabetik retinopati nedeni ile polikliniğe başvuran 151 SGLT-2İ kullanan, 244 SGLT-2İ kullanmayan 395 diyabet hastası dahil edildi. SGLT 2 inhibitörlerinin retinopati üzerine etkisini inceledik. Her iki gruptaki hastaları 1 yıl ara ile santral retina kalınlığı, koroid kalınlığı ve anti VEGF tedavi sayısını karşılaştırdık.

Çalışmamız tek merkezli olarak yapılması ve kesitsel olması çalışmamızın sınırlamalarındandır.

Hastaların 2023 yılındaki ölçümdeki sağ ve sol göz retina ile koroid kalınlıklarının, 2022 yılındaki ölçümlerine göre daha düşük olduğunu tespit ettik. SGLT-2İ kullanan hasta grubunda santral koroid kalınlığında ki değişim, SGLT-2İ kullanmayan hastalara göre daha fazlaydı. Ancak ancak retina kalınlığında gruplar arasında anlamlı bir değişim olmadı. Hastalardan SGLT-2İ kullanmayanların 7 ve üzerinde anti VEGF ajanı kullanma sıklığının daha yüksek olduğu görüldü. SGLT-2İ kullanan hasta grubunda hemoglobin, hematokrit ve GFR değerlerinin daha yüksek olduğunu da tespit ettik. Diyabetli hastalarda hipertansiyon en sık eşlik eden komorbite olduğunu görmekteyiz.

SGLT-2 inhibitörleri, son yıllarda diyabet tedavisinde öne çıkmış ve diyabetik retinopati gelişimi ve önlenmesindeki rolü klinik olarak henüz bilinmemektedir. Bu çalışma ile, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastaların santral koroid kalınlığı tedaviye daha iyi yanıt verdiğini gösterdik. Ayrıca SGLT-2İ kullanmayanların 7 ve üzerinde anti VEGF ajanı kullanma sıklığının daha yüksek olduğu bulduk. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla klinik çalışma olarak ilk olmakla birlikte SGLT-2İ'in potansiyel retinoprotektif etkilerini belirlemek için bu ilişkileri araştıran daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Rathmann W, Giani G. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030: Response to Wild et al. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2568-9.
2. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement_1): S67-74.
3. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, vd. 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. *The Lancet* [İnternet]. 2023 [a.yer 26 Eylül 2023]; Erişim adresi: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\) 01301-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23) 01301-6/fulltext)
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, vd. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. Şubat 2013;28(2):169-80.
5. Taş A, Bayraktar MZ, Üzeyir E, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri.2005[a.yer26 Eylül 2023]; Erişim adresi: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_32926/GMJ-47-164-En.pdf
6. Du Y, Miller CM, Kern TS. Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. *Free Radic Biol Med*. 2003;35(11):1491-9.
7. Lin K, Hsih W, Lin Y, Wen C, Chang T. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. Ağustos 2021;12(8):1322-5.
8. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, vd. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3651.
9. Gong Q, Zhang R, Wei F, Fang J, Zhang J, Sun J, vd. SGLT2 inhibitor-empagliflozin treatment ameliorates diabetic retinopathy manifestations and exerts protective effects associated with augmenting branched chain amino acids catabolism and transportation in db/db mice. *Biomed Pharmacother*. 2022; 152:113222.

10. Matthews J, Herat L, Rooney J, Rakoczy E, Schlaich M, Matthews VB. Determining the role of SGLT2 inhibition with Empagliflozin in the development of diabetic retinopathy. *Biosci Rep.* 2022;42(3): BSR20212209.
11. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* Nisan 2005;12(2):223-9.
12. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* Mayıs 2019;131(Suppl 1):6-15.
13. 2. Diyabetin Sınıflandırılması ve Teşhisi: Diyabette Tıbbi Bakım Standartları—2018 | Diyabet Bakımı | Amerikan Diyabet Derneği [İnternet]. [A.yer 09 Ocak 2024]. Erişim adresi: https://diabetesjournals.org/care/article/41/Supplement_1/S13/30088/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
14. *Diabetes-mellitus_2022.pdf* [İnternet]. [A.yer 11 Ocak 2024]. Erişim adresi: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf
15. Organization WH. Classification of diabetes mellitus. 2019 [a.yer 11 Ocak 2024]; Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf>
16. Tattersall RB. The History of Diabetes Mellitus. İçinde: *Textbook of Diabetes* [İnternet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [a.yer 11 Ocak 2024]. s. 1-22. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118924853.ch1>
17. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, vd. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes.* Şubat 2017;66(2):241-55.
18. Kahanovitz L, Sluss PM, Russell SJ. Type 1 Diabetes- A Clinical Perspective. *Point Care.* Mart 2017;16(1):37-40.
19. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 24 Kasım 2017;41(Supplement_1): S13-27.
20. Kahanovitz L, Sluss PM, Russell SJ. Type 1 Diabetes – A Clinical Perspective. *Point Care.* Mart 2017;16(1):37-40.

21. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, vd. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRE, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 15 Eylül 2015;38(10):1964-74.
22. Braunwald, E., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Jameson, J. L. (2004). *Harrison iç hastalıkları prensipleri*. Cilt, 1, 90-94.
23. Güncel [İnternet]. [A.yer 11 Ocak 2024]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=tip%20%20diyabet%20patogenez&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
24. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, vd. Induction of Long-term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients Is Associated With Improvement of β -Cell Function. *Diabetes Care*. 01 Kasım 2004; 27(11):2597-602.
25. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab TEM* Kasım 2018;29(11):743-54.
26. Dinçoğlu H. Birinci basamakta Diyabetes Mellitus'da akılcı ilaç kullanımı. *J Turk Fam Physician*. 25 Eylül 2020;11(3):131-40.
27. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 01 Ocak 2008;31(Supplement_1): S61-78.
28. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, vd. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Kasım 2016;39(11):2065-79.
29. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 01 Eylül 2017;60(9):1586-93.
30. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, vd. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 01 Mart 2015;58(3):429-42.

31. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders. *Diabetes Metab.* Nisan 2011;37(2):90-6.
32. Hanefeld M. Pioglitazone and sulfonylureas: effectively treating type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2007;61(s153):20-7.
33. White JR Jr. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectr.* 01 Mayıs 2014;27(2):82-6.
34. Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metab- Clin Exp.* 01 Ocak 2014;63(1):9-19.
35. Quianzon CCL, Cheikh IE. History of current non-insulin medications for diabetes mellitus. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 01 Ocak 2012; 2(3):19081.
36. Tip 2 diyabet tedavisinde dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri: karşılaştırmalı bir inceleme- Deacon - 2011 - Diyabet, Obezite ve Metabolizma - Wiley Online Library [İnternet]. [A.yer 12 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1326.2010.01306.x>
37. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Ronald Kahn C, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(1):31-8.
38. Keller DM, Ahmed N, Tariq H, Walgamage M, Walgamage T, Mohammed A, vd. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure—A Concise Review. *J Clin Med.* Ocak 2022;11(6):1470.
39. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* Mayıs 2009;85(5):513-9.
40. Li C, Zhou Z, Neuen BL, Yu J, Huang Y, Young T, vd. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibition and ocular outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* Ocak 2021;23(1):252-7.
41. Ma Y, Lin C, Cai X, Hu S, Zhu X, Lv F, vd. The association between the use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and the risk of diabetic retinopathy and other eye disorders: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* Temmuz 2022;15(7):877-86.

42. Yen FS, Wei JCC, Yu TS, Hung YT, Hsu CC, Hwu CM. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 01 Aralık 2023;6(12): e2348431.
43. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 06 Eylül 2016;134(10):752-72.
44. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, vd. Effects of Dapagliflozin on Body Weight, Total Fat Mass, and Regional Adipose Tissue Distribution in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Mart 2012;97(3):1020-31.
45. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, vd. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 Kasım 2015;373(22):2117-28.
46. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):457-66.
47. Kasichayanula S, Liu X, Pe Benito M, Yao M, Pfister M, LaCreta FP, vd. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*. Eylül 2013;76(3):432-44.
48. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, vd. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. Eylül 2020;22(9):1619-27.
49. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, vd. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. Mayıs 2013;98(5):1845-59.

50. Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM, Patrick AW, Quinn JD, Fisher BM. Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach. *Diabetes Care*. Kasım 1991;14(11):949-57.
51. Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Reporting Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: Facts and Pitfalls. *Curr Diab Rep*. 28 Ekim 2017;17(12):131.
52. Geelhoed-Duijvestijn PH, Pedersen-Bjergaard U, Weitgasser R, Lahtela J, Jensen MM, Östenson CG. Effects of patient-reported non-severe hypoglycemia on healthcare resource use, work-time loss, and wellbeing in insulin-treated patients with diabetes in seven European countries. *J Med Econ*. Aralık 2013;16(12):1453-61.
53. Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care*. Eylül 2012;35(9):1814-6.
54. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Phys Ther*. Kasım 2008;88(11):1254-64.
55. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. İnsüline bağımlı olmayan diyabette mortalite. İçinde: Harris MI, Cowie CC, Stern MP, et als. Amerika'da Diyabet. 2. baskı. Bethesda, MD: Ulusal Sağlık Enstitüleri, Ulusal Diyabet ve Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü; 1995:233–257. NIH yayını 95-1468.
56. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes*. 01 Nisan 2008;26(2):77-82.
57. Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, Li Y, Arnold SE, Wang Z, vd. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology*. 12 Aralık 2006;67(11):1960-5.
58. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, vd. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 01 Nisan 2018; 138:271-81.
59. Mazhar K, Varma R, Choudhury F, McKean-Cowdin R, Shtir CJ, Azen SP. Severity of diabetic retinopathy and health-related quality of life: the los angeles latino eye study. *Ophthalmology*. Nisan 2011;118(4):649-55.
60. Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(5):428-31.

61. Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res.* 01 Ekim 2017; 139:7-14.
62. Alder VA, Su EN, Yu DY, Cringle SJ, Yu PK Diabetic Retinopathy: Early Functional Changes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997;24(9-10):785-8.
63. Caprara C, Grimm C. From oxygen to erythropoietin: Relevance of hypoxia for retinal development, health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 01 Ocak 2012;31(1):89-119.
64. Stitt AW, Lois N, Medina RJ, Adamson P, Curtis TM. Advances in our understanding of diabetic retinopathy. *Clin Sci.* 13 Mart 2013;125(1):1-17.
65. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S ichi, Matsumura T, Kaneda Y, vd. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* Nisan 2000;404(6779):787-90.
66. Naruse K, Nakamura J, Hamada Y, Nakayama M, Chaya S, Komori T, vd. Aldose reductase inhibition prevents glucose-induced apoptosis in cultured bovine retinal microvascular pericytes. *Exp Eye Res.* Eylül 2000;71(3):309-15.
67. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* 20 Haziran 2018;19(6):1816.
68. Roy: Diyabetiklerde vasküler bazal membran kalınlaşması...- Google Akademik [İnternet]. [A.yer 14 Ocak 2024]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Vascular%20basement%20membrane%20thickening%20in%20diabetic%20retinopathy&publication_year=2010&author=S.%20Roy&author=J.%20Ha&author=K.%20Trudeau&author=E.%20Beglova
69. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, vd. Sustained Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Inserts Provide Benefit for at Least 3 Years in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 01 Ekim 2012;119(10):2125-32.
70. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, vd. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care.* 01 Ocak 2004;27(suppl_1): s84-7.
71. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. Eylül 1994;112(9):1217-28.

72. Kohner EM. Diabetic Retinopathy and High Blood Pressure: Defining the Risk: Am J Hypertens. 01 Eylül 1997;10(S6):181S-183S.
73. Das A, Stroud S, Mehta A, Rangasamy S. New treatments for diabetic retinopathy. Diabetes Obes Metab. 2015;17(3):219-30.
74. Diyabetik hastalarda retinal mikroanevrizma gelişiminin histolojik ve ultrastrüktürel olarak incelenmesi. -PMC [İnternet]. [A.yer 14 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC505103/>
75. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic Retinopathy. Dtsch Arzteblatt Int. Şubat 2010;107(5):75-84.
76. An K, Mw U. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. Dtsch Arzteblatt Int [Internet]. Şubat 2010 [a.yer 15 Ocak 2024];107(5). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20186318/>
77. İnan S. Diyabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi. Kocatepe Tıp Derg.
78. Wang NK, Lai CC, Wang JP, Wu WC, Liu L, Yeh LK, vd. Risk factors associated with the development of retinopathy 10 yr after the diagnosis of juvenile-onset type 1 diabetes in Taiwan: a cohort study from the CGJDES. Pediatr Diabetes. 2016;17(6):407-16.
79. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, vd. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med. 26 Mart 2015;372(13):1193-203.
80. Diyabetik Makula Ödemi için Aflibercept, Bevacizumab veya Ranibizumab | NEJM (NEJM) [İnternet]. [A.yer 13 Ocak 2024]. Erişim adresi: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1414264?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
81. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. 01 Haziran 2010;117(6):1064-1077.e35.
82. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, vd. Optical Coherence Tomography. Science. 22 Kasım 1991;254(5035):1178-81.
83. Horie S, Ohno-Matsui K. Progress of Imaging in Diabetic Retinopathy—From the Past to the Present. Diagnostics. Temmuz 2022;12(7):1684.

84. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, vd. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 01 Ekim 2018;125(10):1608-22.
85. Takatsuna Y, Ishibashi R, Tatsumi T, Koshizaka M, Baba T, Yamamoto S, vd. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Improve Chronic Diabetic Macular Edema. *Case Rep Ophthalmol Med*. 16 Kasım 2020;2020: e8867079.
86. Gross JG, Glassman AR, Liu D, Sun JK, Antoszyk AN, Baker CW, vd. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 01 Ekim 2018;136(10):1138-48.
87. Diyabetik retinopatide potansiyel tedavi seçeneği olarak SGLT2 inhibitörleri nasıl ve neden araştırılmalıdır: klinik kavram ve metodoloji- Marcus May, Theodor Framke, Bernd Junker, Carsten Framme, Amelie Pielen*, Christoph Schindler*, 2019 [İnternet]. [A.yer 17 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2042018819891886>
88. Herat LY, Matthews VB, Rakoczy PE, Carnagarin R, Schlaich M. Focusing on Sodium Glucose Cotransporter-2 and the Sympathetic Nervous System: Potential Impact in Diabetic Retinopathy. *Int J Endocrinol*. 05 Temmuz 2018;2018: e9254126.
89. Sha W, Wen S, Chen L, Xu B, Lei T, Zhou L. The Role of SGLT2 Inhibitor on the Treatment of Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*. 12 Kasım 2020;2020: e8867875.
90. Inzucchi SE, Wanner C, Hehnke U, Zwiener I, Kaspers S, Clark D, vd. Retinopathy Outcomes With Empagliflozin Versus Placebo in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 01 Nisan 2019;42(4): e53-5.
91. Tang H, Li G, Zhao Y, Wang F, Gower EW, Shi L, vd. Comparisons of diabetic retinopathy events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1262-79.
92. Zhou B, Shi Y, Fu R, Ni H, Gu L, Si Y, vd. Relationship Between SGLT-2'i and Ocular Diseases in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of

- Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol* [Internet]. 2022 [a.yer 12 Şubat 2024];13. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.907340>
93. Levine MJ. Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. *Curr Diabetes Rev*. Ağustos 2017;13(4):405-23.
 94. May M, Framke T, Junker B, Framme C, Pielen* A, Schindler* C. How and why SGLT2 inhibitors should be explored as potential treatment option in diabetic retinopathy: clinical concept and methodology. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 01 Ocak 2019; 10:2042018819891886.
 95. Grunwald JE, DuPont J, Riva CE. Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*. Nisan 1996;80(4):327-31.
 96. Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, Li Z, Michel JB. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc Res*. 15 Temmuz 2012;95(2):194-204.
 97. Dziuba J, Alperin P, Racketta J, Iloje U, Goswami D, Hardy E, vd. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(7):628-35.
 98. Matuszewski W, Baranowska-Jurkun A, Stefanowicz-Rutkowska MM, Gontarz-Nowak K, Gałarska E, Bandurska-Stankiewicz E. The Safety of Pharmacological and Surgical Treatment of Diabetes in Patients with Diabetic Retinopathy—A Review. *J Clin Med*. Ocak 2021;10(4):705.
 99. Ott C, Jumar A, Striepe K, Friedrich S, Karg MV, Bramlage P, vd. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol*. 23 Şubat 2017;16(1):26.
 100. Tian Q, Guo K, Deng J, Zhong Y, Yang L. Effects of SGLT2 inhibitors on haematocrit and haemoglobin levels and the associated cardiorenal benefits in T2DM patients: A meta-analysis. *J Cell Mol Med*. Ocak 2022;26(2):540-7.
 101. Stefánsson BV, Heerspink HJL, Wheeler DC, Sjöström CD, Greasley PJ, Sartipy P, vd. Data from a pooled post hoc analysis of 14 placebo-controlled, dapagliflozin treatment studies in patients with type 2 diabetes with and without anemia at baseline. *Data Brief*. 21 Haziran 2021; 37:107237.