



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU ŞEHİR HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİğİ

SODYUM GLUKOZ KOTRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRÜ OLAN
EMPAGLİFLOZİN KULLANIMININ RETİNA VE ÖN
SEGMENT ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

DR. BORA DENİZ ARGON

İSTANBUL/2022



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU ŞEHİR HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**SODYUM GLUKOZ KOTRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRÜ OLAN
EMPAGLİFLOZİN KULLANIMININ RETİNA VE ÖN
SEGMENT ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

DR. BORA DENİZ ARGON

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. AKIN ÇAKIR
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman sorunlarımızı çözmeye çalışan, daha iyi eğitim alabilmemiz için uğraşan değerli hocam ve eğitim sorumlumuz **Prof. Dr. Mustafa Nuri Elçioğlu'na**;

Tez sürecim boyunca yardımını, fikirlerini ve bilgilerini esirgemeyen, GATA geçmişimizin bizi birleştirdiği noktada değerli bir uzmanım olmasının yanında manevi bir abi olarak gördüğüm, çalışma titizliğini ve ahlakını kendime örnek almaya çalıştığım tez danışmanım **Doç. Dr. Akın Çakır'a**;

Asistanlık sürecimin başlarında elinde not defteri ile karşıma çıkan, daha sonrasında asistan olarak aramıza katılmasıyla bütün asistanlık dönemimi keyiflendiren, şen şakrak kahkahalarıyla her anımı renklendirebilen, bin türlü sınava çalışıp yeni ünvanlar alabilmek adına gece gündüz saatlerce uyumadan beyin fırtınası yaptığım, sevincimi, hüznümü, heyecanımı, yorgunluğumu paylaştığım, çalışma arkadaşım olmasının da ötesinde can dostum, kardeşim olan **Dr. Fidan Safalı'ya**;

Asistanlık sürecime katkıda bulunan başta müstakbel **Doç. Dr. Serap Yurttaşer Ocak, Uzm. Dr. Emetullah Feyza Altın, Uzm. Dr. Hatice Karahan, Uzm. Dr. Fatma Saadet Onurlu Yılmaz** başta olmak üzere tüm değerli uzmanlarıma,

Resmi olarak aramızda olmasalar da her zaman hem kliniğimizde hem bende yeri ayrı olan değerli abilerim **Uzm. Dr. Serkan Erdenöz, Doç. Dr. Burak Erden ve Doç. Dr. Selim Bölükbaşı'ya**,

Birlikte birçok anı biriktirdiğim, eğlendiğim, stresli süreçler içinde bir pandemiyi beraber atlattığım, bu süreçte beraber yol aldığım asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık sürem boyunca kahrımı çeken ve hastalarımıyla birebir ilgilenen **Esra Çınar, Mirem Özçınar Türkolu, Naile Şahin Akçadağ, Havva Ulu, Elvan Şengözen Yılmaz, Cemile Sarı Hasanov, Canan Şen Cirit, Kadriye Atar, Ayışığım Ayyıldız** ve diğer tüm hemşire arkadaşlarıma,

Birlikte çok güzel anılar biriktirdiğim, kliniğimizin çiçekleri ve gözbebekleri olan biricik sekreter arkadaşlarım **Funda Boran Derin, Çiğdem Kılınç Çakmakgözlüoğlu, Dilek Duman, Esra Yalçın Yıldız, Merve Kuruçay, Yeşim Kılıç, Deniz Aslan, Büşra Tomakin** ve tüm güzel çiçeklerin arasında tek böcek olarak kalan Trabzonspor'un en büyük taraftarı **Sedat Yaylacı'ya**;

Her konuda her zaman bana destek olan, mesafelerin önemsiz olduğunu bana her daim hissettiren, hayatımdan eksilmesini istemediğim dostlarım **Özlem Avcı, Sinem Uluşan, Anıl Tanki'ye**;

Servisimizin bel kemikleri, nöbet gecelerimin biricikleri **Hatice Yıldırım, Sait Tekneci, Barış Pekdemir ve Semra Konçi'ye**;

Her ne olursa olsun bana doğru bildiğimin, inandığının peşinden koşmayı öğreten, varlıklarını ve desteklerini her daim yüreğimde hissettiğim, sevgisini, fedakarlığını, sabrını, emeğini benim için ortaya döken benim hiçbir şeye değişmeyeceğim, bugün buradaysam onlar sayesinde dediğim çekirdek ailemin eşsiz varlıkları yol ışığım annem **Hülya Ünlü'ye**, ilk kahramanım babam **Nazmi Uğur Argon'a**, en büyük sırdaşım tekno babaannem **Firdes Kutlu Özturan'a** ve güzeller güzeli biricik anneannem **Emel Ünlü'ye**;

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bora Deniz ARGON, FICO, FEBO, MRCSEd

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	Error! Bookmark not defined.
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Semptomlar ve Tanı Kriterleri	4
2.1.3.1. Semptomlar	4
2.1.3.2 Tanı kriterleri.....	5
2.1.4 Sınıflandırılması	7
2.1.4.1. Tip 1 DM.....	7
2.1.4.2. Tip 2 DM.....	9
2.1.4.3. Gestasyonel DM (GDM)	9
2.4.1.4. Başka Nedenlere Bağlı Gelişen Spesifik DM Tipleri	11
2.1.5. Erişkinlerde DM için Glisemik Kontrol Hedefleri.....	11
2.1.6. DM'ye Bağlı Gelişen Komplikasyonlar.....	13
2.1.7. Tedavi.....	14
2.1.7.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	15

2.1.7.1.1. Fiziksel Aktivite	15
2.1.7.1.2. Tıbbi beslenme tedavisi.....	17
2.1.7.2. OAD ve İnsülinomimetik İlaçlar	18
2.1.7.2.1. Biguanidler.	19
2.1.7.2.2. SGLT 2 inhibitörleri.....	20
2.2. Diyabetes Mellitus ve Retina İlişkisi	20
2.2.1. Diyabetik Retinopati	20
2.2.1.1. Risk Faktörleri.....	21
2.2.1.1.1. Diyabet varlığının süresi	21
2.2.1.1.2. Diyabet kontrolünün kötü olması.....	21
2.2.1.1.3. Gebelik	21
2.2.1.1.4. Hipertansiyon.	21
2.2.1.1.5. Nefropati varlığı	21
2.2.1.1.6. Diğer risk faktörleri	21
2.2.1.2. Patogenez	22
2.2.1.3. Sınıflandırma	22
2.2.1.4. Diyabetik Retinopati’de Gelişen Nöral Bozukluklar	23
2.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)	25
2.4. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP)	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI	27
3.2. HASTA SEÇİMİ	27
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	27
3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	28
3.3 YÖNTEM.....	28
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30

4.BULGULAR	31
4.1.Korelasyon Analizleri	43
4.2.Regresyon Analizleri.....	48
4.3.Kovaryans Analizi.....	50
5.TARTIŞMA	52
6.SONUÇLAR	62
7.ÖZGEÇMİŞ.....	75
8.EKLER.....	77



KISALTMALAR

APG: Açlık Plazma Glukozu

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

BKİ: Beden Kitle İndeksi

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diyabetes Mellitus

DMÖ: Diyabetik Maküler Ödem

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri

DRP: Diyabetik Retinopati

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

GİB: Göz İçi Basınç

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1

GLP-1 RA: Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri

HBA1C: Glikolize Hemoglobin

İBBF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

İLM: İç Limitan Membran

IRMA: Intraretinal Mikrovasküler Anormallikler

LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adult

MODY: Maturity Onset Diabetes in Young

NDR: Non Proliferatif Diyabetik Retinopati

OAD: Oral Antidiyabetik

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

OKT: Optik Koherens Tomografi

PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

PG: Plazma Glukozu

RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

SGLT 2: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2

SKK: Santral Kornea Kalınlığı

SMK: Santral Makula Kalınlığı

TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VEP: Görsel Uyarılmış Potansiyel

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diyabetes Mellitus Kesin Tanı Kriterleri	6
Tablo 2. Glukoz Metabolizmasına Ait Bozukluklarda Tanı Kriterleri.....	6
Tablo-3. Tip 1 DM Evrelendirmesi.....	8
Tablo-4. GDM Tanı Kriterleri.....	10
Tablo-5. Gebeler Haricindeki DM Hastalarında Glisemik Kontrol Hedefleri.....	12
Tablo-6. DM'ye Bağlı Gelişen Komplikasyonlar	14
Tablo-7. Tip 2 DM Tedavi Yaklaşımları.....	19
Tablo-8. ETDRS'ye Göre NDR Sınıflandırması	22
Tablo-9. ETDRS'ye Göre PDR Sınıflandırması.....	23
Tablo-10. Tanımlayıcı Özelliklerin Tüm Popülasyon İçinde Dağılımı.....	31
Tablo-11. Grupların Genel Özellikler Açısından Karşılaştırılması.....	32
Tablo-12. Gruplararası EİDGK Düzeylerinin Karşılaştırmalı Değerlendirmesi.....	34
Tablo-13. Gruplararası Göz İçi Basınç Ölçümlerinin Karşılıklı Değerlendirilmesi.....	35
Tablo-14. Her İki Gruba Göre GCC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	36
Tablo-15. Her İki Gruba Göre rsIt Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	38
Tablo-16. Her İki Gruba Göre SMK ve Koroid Kalınlığı Ölçümlerinin.....	40
Tablo-17. Her İki Gruba Göre ÖKD(ACD) ve SKK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	41

Tablo-18. Her İki Gruba Göre VEP N75-P100 Amplitüd ve

VEP P100 Latans Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....41

Tablo-19. Zamanla GCC Değişimi ile İlaç, Başlangıç HbA1c Düzeyi, Başlangıç Mikroalbuminüri Düzeyi, HbA1c Değişimi, Mikroalbuminüri Değişimi, VEP N75-P100 Amplitüd ve VEP P100 Latans Değişimlerinin Korelasyonu.....44

Tablo-20. Zamanla VEP N75-P100 Amplitüd Düzeylerindeki Değişim ile İlaç, Başlangıç HbA1c Düzeyi, Başlangıç Mikroalbuminüri Düzeyi, HbA1c Değişimi, Mikroalbuminüri Değişimi ve VEP P100 Latans Değişimlerinin Korelasyonu.....45

Tablo-21. Zamanla VEP P100 Latans Düzeylerindeki Değişim ile İlaç, Başlangıç HbA1c Düzeyi, Başlangıç Mikroalbuminüri Düzeyi, HbA1c Değişimi ve Mikroalbuminüri Değişimi Korelasyonu.....47

Tablo-22. GCC Değişimi Üzerine Etki Eden Faktörlerin Regresyon Analizi.....48

Tablo-23. VEP N75-P100 Amplitüd Düzeyi Değişimi Üzerine Etki Eden Faktörlerin Regresyon Analizi.....49

Tablo-24. VEP P100 Latans Düzeyi Değişimi Üzerine Etki Eden Faktörlerin Regresyon Analizi.....50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1. Retinal Nörodejenerasyonun Şematik Diyagramı	24
Şekil-2. Gruplara Göre EİDGK Değişimleri	34
Şekil-3. Zamanla Gruplara Göre Her İki Gruptaki HbA1c Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	39
Şekil-4. Zamanla Gruplara Göre İdrarda Mikroalbümin (Mikroalbüminüri) Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	39
Şekil-5. Zamanla Gruplara Göre VEP N75-P100 Amplitüd Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	42
Şekil-6. Zamanla Gruplara Göre VEP P100 Latans Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	42

ÖZET

Amaç: Yeni tanı tip 2 diyabetes mellitusta (DM) empagliflozin ile metformin kombinasyon tedavisi ile sadece metformin tedavisinin retina, optik sinir ve ön segment üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif, gözlemsel ilaç çalışması olarak tasarlanan bu çalışmaya Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Retina Kliniği'ne başvurmuş, yeni tanı tip 2 DM hastası olup Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğince Empagliflozin+Metformin Hidroklorür (5/1000mg) tedavisi ile sadece Metformin Hidroklorür (1000mg) tedavisi başlanan 40 hastanın 80 gözü dahil edilmiştir. Hastalar kullandıkları ilaca göre iki gruba ayrılmışlardır (Grup EM: Empagliflozin+Metformin Hidroklorür (5/1000mg); grup M: Metformin Hidroklorür [1000mg]). Hastaların başlangıç, 3ncü ve 6ncı aydaki detaylı göz muayene bulguları, glikolize hemoglobin (HbA1c), idrar mikroalbümin değerleri, spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile VEP testi ile elde edilmiş verileri kaydedilmiştir. Zaman içindeki değişimleri birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Tüm kadrantlardaki (santral, alt, üst, nazal ve temporal) GCC kalınlıklarındaki zamana bağlı değişim incelendiğinde Grup EM'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış saptanmıştır ($p<0.001$). Her iki grup arasında VEP N75-P100 amplitüdlerindeki zamana bağlı değişim incelendiğinde Grup EM'de istatistiksel olarak anlamlı belirgin artış olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). VEP P100 latans değerlerindeki zamana bağlı değişim incelendiğinde Grup EM'de istatistiksel olarak anlamlı kısalma olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Her iki grup arasında RSLT ortalamasındaki zamana bağlı değişimin Grup EM lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,041$). Bu fark RSLT diğer kadrantlarında (alt nazal, alt temporal, üst nazal, üst temporal, nazal ve temporal) saptanmamıştır ($p=0,138$; $p=0,096$; $p=0,08$; $p=0,120$; $p=0,064$; $p=0,089$, sırasıyla).

Gruplar arasında santral kornea kalınlıkları, ön kamara derinlikleri, santral makula kalınlıkları, koroid kalınlıkları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,755$, $p=0,750$, $p=0,298$, $p=0,895$; sırasıyla).

Sonuç: Yeni tanı Tip 2 DMta kullanılan Empagliflozin+Metformin Hidroklorür kombinasyon tedavisi retina üzerinde nöroprotektif etkiye neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: SGLT 2 inhibitörü, empagliflozin, metformin, gangliyon hücre kompleksi, görsel uyarılmış potansiyel.



ABSTRACT

Aim: It was aimed to compare the effects of empagliflozin and metformin combination therapy and metformin therapy alone on retina, optic nerve and anterior segment in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and Methods: This study was designed as a prospective, observational study. Eighty eyes of 40 patients with newly diagnosed type 2 DM, who applied to Prof Dr Cemil Tascioglu City Hospital Department of Retina, who were newly started on empagliflozin + metformin therapy (5/1000 mg) and metformin therapy alone (1000 mg) by the Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, were included in this study. The patients were divided into two groups according to the drug they received (Group EM: Empagliflozin + Metformin Hydrochloride (5/1000mg); group M: Metformin Hydrochloride [1000mg]). Detailed eye examination findings, glycosylated hemoglobin (HbA1c), urine microalbumin values, spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and VEP test data of the patients at the beginning, 3rd and 6th months were recorded. Their changes over time were compared with each other.

Results: When the time-dependent changes in GCC thickness in all quadrants (central, lower, upper, nasal and temporal) were examined, a statistically significant increase was found in Group EM ($p<0.001$) When the time-dependent change in VEP N75-P100 amplitudes between both groups was examined, it was found that there was a statistically significant significant increase in Group EM ($p<0.001$). When the time-dependent changes in VEP P100 latency values were examined, it was found that there was a statistically significant shortening in Group EM ($p<0.001$).

The time-dependent change in the mean RNFL between the two groups was found to be statistically significant in favor of Group EM ($p=0.041$). This difference was not detected in other quadrants of the RNFL (inferior nasal, inferior temporal, superior nasal, superior temporal, nasal and temporal) ($p=0.138$; $p=0.096$; $p=0.08$; $p=0.120$; $p=0.064$; $p=0.089$, respectively).

There was no significant difference between the groups in terms of central corneal thickness, anterior chamber depths, central macular thickness, and choroidal thickness ($p=0.755$, $p=0.750$, $p=0.298$, $p=0.895$; respectively).

Conclusion: Empagliflozin + Metformin Hydrochloride combination therapy used in newly diagnosed Type 2 DM represents a neuroprotective effect on the retina.

Key words: SGLT 2 inhibitor, empagliflozin, metformin, ganglion cell complex, visual evoked potential



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), heterojen bir metabolik hastalıktır. İnsülin sekresyonundaki azalma veya insülin salınımının hiç olmaması ve/veya insülin hormonunun etki mekanizmasında bir bozulma durumunun oluşması nedeniyle gözlenen hiperglisemi ile karakterize bir hastalık spektrumudur. DM tiplerine göre erken yaşta veya ileri yaşlarda başlayabilir. Kalıtımı multifaktöryel olup, genetik faktör etkisi de yadsınamayacak kadar yüksektir.

DM ömür boyu sürmekle birlikte, birçok sistemi eş zamanlı ya da farklı zamanlarda etkileyerek yaşam kalitesini ciddi ölçüde bozmakta ve kişinin hayat standartlarını kısıtlamaktadır (1). Kan glukoz düzeyinin yüksek seyretmesi sonucu uzun dönemde mikrovasküler sorunlar oluşmakta ve bunun sonucu olarak da üriner sistem, sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve gözlerde ciddi komplikasyonlar gözlenmektedir (2). Hastalarda komplikasyonları önleyebilmek adına erken tanı ve doğru tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri çok büyük önem arz etmektedir.

DM tedavisi için tiplerine göre oral antidiyabetik ajanlar (OAD) ve insülin seçenekleri mevcuttur. Hastanın insülin seviyesine, direncine, HbA1c seviyelerine, açlık plazma glukozu (APG) seviyelerine bakılarak hastaya uygun tedavi başlanmaktadır.

Göz açısından DM'nin en önemli komplikasyonu diyabetik retinopatidir (DRP). Hastalığın süresi ile ve APG seviyeleri ile güçlü bir ilişkisi vardır. Gelişmekte olan ülkelerde 20-74 yaş aralığındaki körlüklerin en sık sebebidir (3).

Optik koherens tomografi (OKT), biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan yeni bir yöntemdir. OKT, oftalmolojide retinanın görüntülenmesi yanında başka dokuların incelenmesinde de kullanılmaktadır. OKT cihazıyla retina ve ön segmentin gerçek zamanlı, non-kontakt kesit görüntülerinin elde edilmesinden dolayı, bu teknoloji oftalmolojide etkin olarak kullanılmaktadır. OKT, retinada optik disk ve makula gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanında;

retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların incelenmesini de sağlar (4, 5).

Uyarılmış potansiyeller, sinir sisteminin farklı uyaranlara karşı elektrofizyolojik tepkisini değerlendirebilen invazif olmayan yöntemlerdir. Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), optik sinirler ve beyinden geçen yolları incelemek için kullanılır. VEP yönteminde, görsel alanlar bir dama tahtası görsel uyarıcısı ile uyarılır ve uyarılan tepki yüzey kayıt elektrotları kullanılarak kaydedilir. Görme yolundaki tek taraflı kusurları kaçırmamak için yetişkinlerde monoküler stimülasyon önerilir. Balta ve ark. DRP'si olmayan DM hastalarında retina ve VEP latanslarının uzamış olduğunu göstermişlerdir (6). Al-Najjar ve ark. DRP'si olan ve olmayan tip 2 DM hastalarında VEP amplitüdlerinin azalmış ve latanslarının uzamış olduğunu belirtmişlerdir (7).

Bu çalışmada, yeni tanı DM nedeniyle Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğince Metformin ile Empagliflozin tedavisi başlanan hastalar ile sadece Metformin tedavisi başlanan hastalar üzerinde başlangıçta, 3 ve 6. aylarda retina ve ön segment üzerine etkilerinin ve nöroprotektif etkilerinin olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Diyabetes Mellitus (DM), heterojen bir metabolik hastalıktır. İnsülin sekresyonundaki azalma veya insülin salınımının hiç olmaması ve/veya insülin hormonunun etki mekanizmasında bir bozulma durumunun oluşması nedeniyle gözlenen hiperglisemi ile karakterize bir hastalık spektrumudur. Bu hastalık, ömür boyu sürmekle birlikte, birçok sistemi eş zamanlı ya da farklı zamanlarda etkileyerek yaşam kalitesini ciddi ölçüde bozmakta ve kişinin hayat standartlarını kısıtlamaktadır (1). Kan glukoz düzeyinin yüksek seyretmesi sonucu uzun dönemde mikrovasküler sorunlar oluşmakta ve bunun sonucu olarak da üriner sistem, sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve gözlerde ciddi komplikasyonlar gözlenmektedir (2). Hastalığın maliyet yükünü azaltmak ve komplikasyonların oluşumunu geciktirmek ve/veya önlemek için hastaların bu konuda bilinçlendirilmesi ve eğitilmesi mutlak gereklilik arz etmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya çapında diyabet sıklığı çok hızlı bir şekilde artmaya devam etmektedir. Diyabet insidansının bu kadar hızlı artmasındaki en önemli etkenler sedanter yaşam, bunun getirdiği kilo artışı, obezite sıklığında artış, yaşlanma ve tabii ki günümüzün en büyük sorunu olan COVID-19 pandemisidir. 2021 yılında dünyada 20-79 yaş aralığında diyabetin prevalansı %10,5 (537 milyon yetişkin) olarak hesaplanmış olup, her 10 kişiden birinin DM hastası olduğu saptanmıştır. Bu oranın 2030 yılında %11,3'e (643 milyon), 2045 yılındaysa %12,2'ye (783 milyon) çıkacağı düşünülmektedir. Şu an tanı konmamış diyabet hastalarının 240 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bir başka deyişle her iki kişiden biri DM hastası olduğunu bilmemektedir. Tanı konmamış diyabet hastalarının %90'ının düşük ve orta gelirli ülkelerde ikamet ettikleri düşünülmektedir. Yine 2021 yılında şehirde yaşayan insanların %12,1'i kırsal kesimde yaşayanların ise %8,3'ü diyabet hastası olarak bulunmuştur. Bu küreselleşen kentleşmenin doğal bir sonucu olarak görülmekte olup

2045 yılında şehirde diyabetik hasta oranının %13,9'a çıkacağı öngörülmektedir. Dünya çapında bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı ise 2021 yılında %10,6 (541 milyon) iken 2045 yılında bu oran %11,4 (730 milyon) şeklinde olacağı beklenmektedir. Bozulmuş açlık glukoz (BAG) oranı ise yine 2021 yılında %6,2 (319 milyon) iken 2045 yılında bu oranında artışı öngörülmekte olup tahmin edilen oran %6,9 (441 milyon) civarındadır. Çocuk ve adolesan çağda Tip 1 DM hastası olanların sayısının 1,2 milyon olduğu ve bunların %54'ünün 15 yaş altı bireyler olduğu bilinmektedir. Ve bu sayılar ne yazık ki her yıl giderek artmaktadır (8, 9).

Ülkemizdeki diyabet sıklığına ait veriler ise, TURDEP-I çalışmasının tekrarı niteliğinde ve tamamen aynı merkezlerde çalışılarak gerçekleştirilmiş olan TURDEP-II çalışması ile elde edilmiştir. TURDEP-I çalışmasıyla 1997-1998 yılları arasında 24788 kişinin taranmasıyla elde edilen %7,2lik DM sıklığının, Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 26499 kişinin taranmasıyla yapılan TURDEP-II çalışmasında %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Bu demek oluyor ki 12 sene içerisinde ülkemizde DM sıklığı açısından %90lık dev bir artış olmuştur. TURDEP-II çalışmasında Türk toplumunun %14,5'i BAG, %7,1'i BGT ve %6,7'si BAG ve BGT'nin birlikte olduğu kombine glukoz tolerans bozukluğuna sahip olarak bulunmuştur (10).

2.1.3. Semptomlar ve Tanı Kriterleri

2.1.3.1. Semptomlar

Diyabet sinsi ilerleyen kronik bir hastalık olarak bilinmekle beraber yine uzun süreler boyu asemptomatik olarak ilerleyebilmektedir. Hastalığın sonucu olarak ortaya çıkan uzun süreli hiperglisemi hedef organlarda da hasara neden olmaktadır. Bu hasar mekanizmaları sonrasında ortaya çıkan semptomlardan en belirgin olanları çok idrara çıkma olarak bilinen poliüri, şiddetli ağız kuruluğu ve buna bağlı olarak bol sıvı tüketilmesi olarak tanımlandırılan polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, nokturidir ve bunlar hastaların diyabet tanıları olduklarını bilmediği dönemlerde en sık hastaneye başvuru nedenlerindendir. Bu semptomlarla kıyaslandığında sıklığı daha az olan semptomlar ise bulanık görme, tekrarlayan mantar

enfeksiyonları, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, kaşıntı, deride kuruma ve dökülmedir.

Hiperglisemiye bağlı komplikasyonlar ise akut ve kronik olarak ikiye ayrılmaktadır. Akut olarak gelişen hiperglisemi hayati tehdit içeren sonuçlar doğurabilmektedir. Bunlar; diyabetik ketoasidoz (DKA) ve non-ketotik hiperosmolar sendromlar olarak bilinirler. Kronik olarak sürekli hiperglisemi maruziyetinde ise tamamen görme kaybı ile sonuçlanabilen diyabetik retinopati (DRP), son dönem böbrek yetmezliğine sebep olabilen diyabetik nefropati, kronikleşen ve iyileşmeyen ayak ülserleri ve buna bağlı amputasyona kadar ilerleyebilme gibi sonuçlar doğuran periferik nöropati, cinsel işlev bozukluğu, genitoüriner, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemlere ait geniş çaplı bozukluklara neden olan otonom nöropati yapabilmektedir. Çocuk ve adolesan çağda karşılaşılan diyabet ise bu komplikasyonlar dışında bu yaş grubuna spesifik olarak büyüme ve gelişme bozukluklarına da neden olabilmektedir (11-13).

2.1.3.2 Tanı kriterleri

Diyabet şüphesi varlığında DM tanısı açlık plazma glukozu (APG), oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak bakılan 2nci saat sonundaki plazma glukozu (PG), Diyabete ilişkin klasik hiperglisemi semptomları veya hiperglisemi krizi olan hastalarda bakılan rastgele PG ve/veya kandaki glikozillenmiş hemoglobin olan HbA1c düzeylerine bakılarak konulabilir. Eğer klinik olarak kesin bir tanı konamıyorsa o zaman tanı kriterleri içinde yer alan iki test ile bu tanının doğrulanması gerekir. Yapılan her iki test birbirleriyle tutarlıysa o zaman tanı kolayca konabilmektedir. Ancak her iki test birbiriyle uyumsuzsa eşik değerin üzerinde çıkan test gecikme olmaksızın tekrar edilmeli ve bu test sonucunda da eşik değerin üstünde çıkması halinde, DM tanısı bu test baz alınarak konabilmektedir (11, 14, 15).

Diyabet tanısı ve prediyabetik glukoz metabolizmasına ait bozukluklara ait kriterler aşağıdaki Tablo-1 ve Tablo-2’de özetlenmiştir.

Tablo-1. Diyabetes Mellitus Kesin Tanı Kriterleri

APG ≥ 126 mg/dL (7mmol/L). (En az 8 saat boyunca kalori alımı olmaması, açlık olarak nitelendirilmektedir.)
Veya
OGTT ile 2nci saatte bakılan PG ≥ 200 mg/dL (11mmol/L) [Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ/WHO) tanımlamasına göre bu testte 75 mg glukoz içeren sıvı tüketilmelidir]
Veya
HbA1c ≥ 6.5 (48mmol/mol)
Veya
Klasik diyabet semptomları ile beraber rastgele PG ≥ 200 mg/dL (11mmol/L)
Tanı için dört kriterden birinin olması yeterlidir.

Tablo-2. Glukoz Metabolizmasına Ait Bozukluklarda Tanı Kriterleri

	APG (En az 8 saat açlık)	OGTT (75 gr glukoz ile)	HbA1c*
İzole BAG	100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)	<140 mg/dL (<7.8 mmol/L)	
İzole BGT	<100 mg/dL (<5.6 mmol/L)	140-199 mg/dL (7.8-11 mmol/L)	
BAG+BGT	100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)	140-199 mg/dL (7.8-11 mmol/L)	
YRG			%5.7-6.4 (39-47mmol/mol)
* HbA1c değeri DM tanısı açısından en güçlü prediktör olarak düşünülmektedir. YRG: Yüksek Risk Grubu			

2.1.4 Sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Birliği'nin (American Diabetes Association-ADA) yaptığı sınıflamaya göre DM 4 ayrı gruba ayrılır (11, 16).

1. Tip 1 DM [pankreas β hücrelerinin otoimmün hasarına bağlı olarak gelişir ve salt insülin eksikliği ile seyreder, erişkinde latent otoimmün diyabet de (latent autoimmune diabetes in adult-LADA) bu gruba dahildir]
2. Tip 2 DM (çoğunlukla insülin direnci zemininde gelişen, yeterli sayıdaki pankreas β hücrelerinde ilerleyici insülin salınım defekti)
3. Başka nedenlere bağlı gelişen spesifik DM tipleri
 - Monogenik diyabet sendromları [Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet sendromları (Maturity-onset diabetes of the young-MODY), neonatal diyabet]
 - Ekzokrin pankreas hastalıkları (Kistik fibrozis, pankreatit)
 - İlaç veya kimyasal maddelerle oluşan diyabet (Pentamidin, nikotinik asit, glukokortikoid kullanımı vs)
4. Gestasyonel DM (Gebelik öncesi aşikar diyabeti olmayıp, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı konan DM)

2.1.4.1. Tip 1 DM

2 tipi olan bu hastalığın ilk tipi; eskiden insülin bağımlı diyabet veya juvenil başlangıçlı diyabet dediğimiz, günümüzde immün aracılı diyabet olarak adlandırılan, kişinin genetik mirasının katkısının büyük rol oynadığı ve bu zeminde gelişen, pankreas β adacık hücrelerinin hücresel aracılı otoimmünite sonucu yıkımı sonucunda insülin eksikliği ile karakterize bir hastalıktır. Bu tip hastaların %95'ini kapsar ve bu hasta grubunun %90'dan fazlasında pankreatik otoantikorlarının pozitif olduğu bilinir. Diğer tipi ise otoantikorların kanda görülmediği, pankreatik kalsifikasyonla beraber görülebilen ve tip 1 DM hastalarının %5lik kısmını oluşturan idiyopatik tip 1 DM'dir (2, 11, 17). Hücre yıkımı çocuk ve adölesanlarda daha fazla görülürken erişkinlerde bu yıkım hızının daha düşük olduğu belirlenmiştir (18). Çocuklarda ilk semptom DKA bile olabilmektedir (19). Yetişkinlerde ise az miktarda kalan hücrelerden üretilen yeterli miktardaki insülin sayesinde DKA başlangıçta daha nadir görülmektedir (20).

Otoimmün aracı tip 1 DM, 3 evreye ayrılır. Evre 1 ve evre 2’de otoimmünite başlamış olup çoğunlukla asemptomatik ilerlerken, evre 3 hastalığın semptomatik hale geçip, belirgin hipergliseminin gözlemlendiği dönemi ifade eder. Evre 3’e kadar kanda otoantikorlar bulunmaktadır. Evre 3’te de ilk 1 yıl otoantikorlar bulunmakla birlikte birinci yılın sonunda kandan kaybolmaya başlarlar. Tablo-3’te karakteristik özellikleri ve tanı kriterleri özetlenmiştir (2, 11).

Tip 1 DM genellikle 30 yaş öncesinde başlama eğilimindedir. Okul öncesi (ortalama 6 yaş), puberte (ortalama 13 yaş) ve geç adölesan dönemde (ortalama 20 yaş) olmak üzere hastalığın üç pik yaptığı dönem görülür. Son 20 yıldır yapılan çalışmalar ve gözlemler sonucu, LADA tipinin, 15 yaş altı yaş grubunda görülen tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir (2).

Hiperglisemiye ikincil olarak ortaya çıkan (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı, yorgunluk vs) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Tip 1 diyabetli bireyler diyabetik ketoasidoza daha yatkındır.

Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci baskın tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve ‘Duble diyabet’, ‘Hibrid diyabet’, ‘Dual diyabet’ veya ‘Tip 3 diyabet’ olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. ‘Duble diyabet’ genellikle Tip 2 Diyabet için genetik yatkınlığı olan Tip 1 diyabetli bireylerde, özellikle insülin tedavisi sonrasında kontrolsüz kilo alımı olunca kendisini belli eder (2, 11).

Tablo-3. Tip 1 DM Evrelendirmesi

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Karakteristik özellikler	√ Otoimmünite √ Normoglisemik √ Preseptomatik	√ Otoimmünite √ Disglisemi √ Preseptomatik	√ Yeni başlamış hiperglisemi √ Semptomatik
Tanı kriterleri	√ Çoklu otoantikor √ BAG ve BGT yok	√ Çoklu otoantikor √ BAG ve/veya BGT √ HbA1C % 5,7-6,4 (39-47 mmol/mol) veya ≥%10 artış	√ Klinik semptomlar √ Standard kriterlere uygun olan diyabet tanısı

2.1.4.2. Tip 2 DM

İnsülin direnci, insülin sekresyonunda azalma ve inkretin hormon yetersizliğinin ayrı ayrı veya birlikte oluşu zemininde gelişir ve tüm diyabetlerin yaklaşık olarak %90-95'ini oluşturur. Eski adlandırmalarıyla “İnsülin bağımlı olmayan diyabet” ve “Erişkin başlangıçlı diyabet” olarak da bilinirler. Tip 2 DM hastalarının büyük bir kısmının ömürleri boyunca insülin tedavisi alması gerekmemektedir.

Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak sedanter yaşamın ve günümüz beslenme alışkanlıklarının hazır gıdalar yönüne kayması nedeniyle obezite oranlarındaki artışın sonucu olarak, son 15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarda alışlagelmişin dışında yüksek bir oranda tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Genetiğin bu hastalığın patofizyolojisinde önemi büyüktür. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Yine de tip 2 DM'nin genetiği hala tam olarak anlaşılmamış olup bu konuda yoğun çalışmalar yürütülmeye devam edilmektedir (2, 11, 21, 22). Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur [beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m²]. Tip 2 DM gelişme riski; obezite, yaşlanma ve fiziksel aktivitenin kısıtlılığı ile doğru orantılıdır (2, 11, 21).

Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir. Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir. Son yıllarda genç-erişkin yaşta DKA ile başlayan tip 2 diyabet vakalarında da artış gözlenmektedir (2, 11).

2.1.4.3. Gestasyonel DM (GDM)

Gebelikte hiperglisemi ile giden durumlar:

- Pre-gestasyonel diyabet: Hamilelikten önce diyabet tanısı almış olanlar
- GDM: Hamilelik esnasında ortaya çıkan ve postpartum dönemde devam etmeyen hiperglisemi durumu

-Gebelikte Diyabet (Diabetes in Pregnancy-DIP): Gebelik esnasında standart DM tanı kriterlerine uymayan ilk tanısını bu dönemde alan hastalar şeklinde sınıflandırılmışlardır (23, 24).

Tanı konabilip doğru sınıfa yerleştirilebilmesi için öncelikle gebe bireylerin standart DM tanı kriterlerini karşılayıp karşılamadığına bakılmalı, eğer karşılamıyorsa daha sonra 24-28nci haftalar arasında OGTT testi ile GDM tanı kriterlerini karşılayıp karşılamadığına bakılmalıdır. Uluslararası Gebelik ve Diyabet Çalışma Grupları Birliği (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group-IADPSG) GDM için tek veya iki basamaklı tanı kriterleri oluşturmuş ve buna göre GDM tanısı konabilmektedir. Tablo-4'te tanı kriterleri ifade edilmiştir (11, 25).

DIP hasta grubu, en iyi ilk trimesterde tanı almaktadır (26). Gebelikte hiperglisemi durumlarının yaklaşık %75-90'ının ise GDM olduğu düşünülmektedir (27).

Tablo-4. GDM Tanı Kriterleri

Tek basamaklı strateji	Gebeliğin 24-28nci haftaları arasında yapılan 75 gr glukoz ile OGTT'nin hemen öncesi ve sonrasındaki 1nci ve 2nci saat plazma glukoz değerleri (en az 8 saat açlık şart) Aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması GDM tanısı koydurur. • Açlık ≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L) • 1nci saat: ≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L) • 2nci saat: ≥ 153mg/dL (8.5 mmol/L)
İki basamaklı strateji	1nci basamak: Aç olma şartı aranmadan 50 g glukoz yükleme testi yapıldıktan sonra 1nci saatte bakılan plazma glukozu ≥ 130 , 135 veya 140 (sırasıyla 7.2, 7.5 veya 7.8 mmol/L) bulunursa ikinci basamak olan 100 g OGTT uygulanır.
	2nci basamak: 100 g OGTT testi hastanın en az 8 saat aç olması durumunda uygulanır. Bu sefer aşağıdaki kriterlerden EN AZ 2 tanesini sağlamak şartıyla GDM tanısı konur. * • Açlık ≥ 95 mg/dL (5.3 mmol/L) • 1nci saat: ≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L) • 2nci saat: ≥ 155mg/dL (8.6 mmol/L) • 3ncü saat: ≥ 140mg/dL (7.8 mmol/L)
*: American College of Obstetricians and Gynecologists ise bir kriterin yeterli olduğunu savunmaktadır (28).	

2.4.1.4. Başka Nedenlere Bağlı Gelişen Spesifik DM Tipleri

Diğer spesifik tipleri kendi içinde kategorileştirecek olursak şu şekilde sıralanabilir.

- B hücre fonksiyonunun genetik defektleri
- İnsülin etkisinde genetik defektler
- Ekzokrin pankreas hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaç ve kimyasal maddelerle oluşan diyabet
- Enfeksiyonlar
- İmmün ilişkili diyabetin sık olmayan formları

B hücre fonksiyonunun genetik defektleri bu gruplar içinde yakın geçmiş ve gelecekte en çok üstüne düşülen ve düşülmeye devam edilecek olan grubu oluşturmaktadır. Bu grupta neonatal diyabet ve MODY yer almaktadır ve bunlar DM hasta grubunun çok küçük bir kısmını oluştururlar (<%5) (29).

MODY grubunu oluşturan hastaların genel özellikleri; 25 yaşından genç olmaları, obez olmamaları, en az 2-3 kuşakta gözlenmesi (otozomal dominant geçiş göstermesi), adacık otoantikorlarının negatif oluşu ve primer defektlerinin insülin sekresyonunda bozukluk olması şeklindedir (11, 30).

2.1.5. Erişkinlerde DM için Glisemik Kontrol Hedefleri

Hemoglobinin glikolize formu olan HbA1c, test öncesi ortalama 3 aylık periyottaki PG düzeyini göstermektedir. Hem komplikasyonlar hem diyabet gelişimi açısından çok büyük önem arz etmektedir. Hem tüm diyabet riski olan hastalarda ilk tanı ve değerlendirme aşamasında hem de diyabetik hastalarda diyabetin kontrolü hakkında verdiği bilgilerin önemi açısından rutin olarak HbA1c testi yapılmaktadır. Test için bireyin açlık durumu ve testin uygulanma saatinin herhangi bir önemi olmayıp, istenilen zamanda yapılabilir (2, 11, 16).

Amerika Birleşik Devletleri’nde tüm laboratuvarların kullandıkları A1C ölçüm yöntemlerinin ‘Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı’ (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır (11, 31). Normal kabul edilebilmesi için ise ≤ 6.0 ($<42\text{mmol/mol}$) olmalıdır (32).

Glisemik hedefler hastaya göre değişkenlik gösterdiğinden bireysel olarak değerlendirilmelidir. Tedaviyi kısıtlayan en önemli faktör hipoglisemidir. Tip 1 ve Tip 2 DM’li hastalarda, hipoglisemi açısından belirgin risk faktörü yoksa, yaşam beklentisini kısıltacak özel bir durum yoksa, özellikle hastalığın erken dönemlerinde mikrovasküler komplikasyonları da azalttığı gösterildiğinden HbA1c hedefinin ≤ 7 (53 mmol/mol) olarak belirlenmesi tercih edilmelidir (33, 34). Hipoglisemi riski düşük olan genç hastalarda, gebelik planlayan veya gebe olan uygun hastalarda HbA1c hedefi ≤ 6.5 (48 mmol/mol) olabilir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden diğer hastalıklar var ise, diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise veya tedavinin hastaya yarardan çok zarar verdiğinin düşünüldüğü durumlarda daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir. Bu durumda HbA1C hedefi 8.0 ’a kadar (69 mmol/mol) olabilir (2, 11, 35-40). Gebe olmayan erişkin hastalarda glisemik kontrol hedefleri Tablo-5’te özetlenmiştir.

Tablo-5. Gebeler Haricindeki DM Hastalarında Glisemik Kontrol Hedefleri

HbA1c düzeyi	≤ 7.0 (53mmol/mol)
Öğün öncesi kapiller PG düzeyi	80-130 mg/dL ($4.4\text{-}7.2\text{ mmol/L}$)
Öğün sonrası pik kapiller PG düzeyi*	$<180\text{ mg/dL}$ (10.0 mmol/L)
Tedavi ve hedefler bireysel olarak değişkenlik gösterebilmektedir. *Öğün sonrası bakılan PG öğünde alınan ilk lokmadan sonraki 1-2nci saatler arasında bakılmalıdır.	

2.1.6. DM'ye Bağlı Gelişen Komplikasyonlar

Dünyada DM prevelansında son dönemde yaşanan pandemi, teknolojinin gelişmesine bağlı olarak artan sedanter yaşam biçimi nedeniyle ciddi bir artış söz konusu olmakta ve bunun bir sonucu olarak da ve günümüzde tedavi seçeneklerinin artmasına karşın diyabete bağlı end-organ hasarlarının görülme oranlarının da eskiyle kıyaslandığında daha fazla olduğu görülmekte ve bu durum diyabetle mücadeleyi daha da zorlaştırmaktadır. DM hastalarında sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldıklarında hayatı tehdit eden, yaşam kalitesini ciddi oranda düşüren ciddi sağlık problemleriyle karşılaşma risklerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Genellikle Tip 2 DM hastalarının takibinde komplikasyonların sık görülmesinin yanında, farkındalık düzeyinin düşük olduğu hasta gruplarında ise tanı anında komplikasyonların çoktan gelişmiş olduğu gösterilmiştir (41-43).

Glisemik kontrolün sağlanamaması ve PG düzeyinin yüksek seyretmesi metabolizma düzeyinde bozukluklara ve bunun sonucunda vasküler yapılar başta olmak üzere birçok dokuya zarar vermektedir (44). Sonuç olarak da mikro-makrovasküler komplikasyonlar (miyokardiyal enfarktüs, inme gibi) sebebiyle mortalitede artışların olduğu gösterilmiştir (44-46).

Yapılan çalışmalarda HbA1c düzeyinin komplikasyonlar açısından güçlü bir prediktör olduğunu ve komplikasyon oluştuktan sonra da komplikasyonun seyrinin hızı açısından da önemli bir izlem faktörü olduğunu vurgulamıştır. DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında DM tip 1 hastalarında HbA1c düzeyinde %1 oranındaki azalmanın; nöropati riskini %30, nefropati riskini %24-44 ve retinopati riskini %35 oranında azalttığı gösterilmiştir (47). UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) grubunun DM tip 2 hastalarında yaptığı çalışmada ise HbA1c düzeyindeki %1 oranındaki düşüşün, tüm nedenlere bağlı mortalitede %7, miyokard infarktüsü riskinde %18, diyabete bağlı ölümden %25 ve makrovasküler komplikasyon riskinde %35 oranında azalma sağladığı vurgulanmıştır (48).

DM'ye bağlı gelişen komplikasyonlar akut, kronik ve diğer komplikasyonlar olarak 3 grupta incelenebilir. Akut komplikasyonlar DKA, laktik asidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum ve hipoglisemidir. Kronik komplikasyonlar ise mikro ve makrovasküler komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılır. Mikrovasiküler olanlar DRP,

diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati iken makrovasküler olanlar koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar olarak ayrılırlar. DM'ye bağlı gelişen komplikasyonlar bir tablo halinde aşağıdaki Tablo-6'da özetlenmiştir.

Tablo-6. DM'ye Bağlı Gelişen Komplikasyonlar

DM'nin Akut Komplikasyonları		➤ Diyabetik Ketoasidoz ➤ Hiperosmolar Hiperglisemik Durum ➤ Laktik Asidoz ➤ Hipoglisemi
DM'nin Kronik Komplikasyonları	Mikrovasküler Komplikasyonlar	➤ Diyabetik Nefropati ➤ Diyabetik Nöropati ➤ Diyabetik Retinopati
	Makrovasküler Komplikasyonlar	➤ Koroner Arter Hastalığı ➤ Periferik Vasküler Hastalık ➤ Serebrovasküler Hastalıklar
Diğer Komplikasyonlar		➤ Glokom ➤ Katarakt ➤ Dermatolojik Hastalıklar ➤ Genitoüriner Sistem Bozuklukları ➤ Gastrointestinal Sistem Hastalıkları ➤ Enfeksiyöz Hastalıklar

2.1.7. Tedavi

Diyabetik hastalarda PG düzeyi kontrolünü sağlamanın tek başına yeterli olmadığı bilinmektedir. Aynı zamanda diyabet patofizyolojisinde ve komplikasyon gelişiminde rol oynayan risk faktörleri de elimine edilmeli ve/veya azaltılmalıdır (sigara, dislipidemi, obezite, sedanter yaşam vb.). Diyabet yönetiminde farmakolojik tedavi ve kan şekeri takibi önemli yer tutmaktadır. Ancak bunun dışında yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme, fiziksel aktivitenin rolü de yadsınamayacak ölçüde geniş yer kaplamaktadır. Diyabet Önleme Programı (The Diabetes Prevention Program- DPP)

bu konuda güçlü kanıtlar sunmuştur. DPP çalışmasında en az %7 kilo kaybı ve haftada en az 150 dakika fiziksel aktivite amaçlanmış ve bunun sonucunda prediyabetiklerde DM gelişimini %58 oranında azalttığı görülmüştür. Farmakolojik tedavi olarak ise oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar ve insülin kullanılmaktadır. Biguanidler (metformin), sülfonilüreler, meglitinid, tiazolidinedion, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT 2) inhibitörleri α -glukosidaz inhibitörleri ve Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) başlıca oral antidiyabetiklerdir (11, 49-50).

2.1.7.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

2.1.7.1.1. Fiziksel Aktivite

Düzenli fiziksel aktivite PG seviyesi kontrolüne büyük katkıda bulunmaktadır. İnsülin direncinin kırılmasına, vücut ağırlığının dengelenmesine ve obezite önlenmesine katkısı yadsınamayacak ölçüdedir. Yüksek riskli kişilerde Tip 2 DM gelişimini önler.

Egzersiz kaybedilen ağırlığın korunmasına, kronik komplikasyon gelişiminin önlenmesine ve insülin kullanan hastalarda günlük insülin ihtiyacının azalmasına yardımcı olur. Yaşam kalitesini artırırken kardiyovasküler hastalık riski, kronik komplikasyon risklerini ve genel mortaliteyi de azaltır (51, 52).

Diyabet hastalarına önerilen egzersizler şu şekilde özetlenebilir (2, 53, 54).

- Diyabetli bireyin egzersiz yapması ve ortalama fiziksel aktivite süresini artırması, PG ve plazma lipid düzeyleri ile tansiyon kontrolünü kolaylaştırır. Egzersiz, kişiye özel olarak belirlenmelidir. Egzersiz süresi ve tipi belirlenirken kişinin performansı, kişisel gereksinimleri ve kişiyi sınırlandırabilecek durumlar, bireysel özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.
- Egzersiz süresini ve kapasitesinin artırılmasının istendiği bir programa bireyi başlatmadan önce, DM tanılı bireyin, egzersizin potansiyel yan etkileri ve kontrendikasyonları açısından detaylı bir şekilde muayene

edilmesi önerilir. Kardiyovasküler hastalık risk potansiyeli yüksek ve sedanter yaşamı benimsemiş olan hastalarda egzersize başlamadan önce mutlaka eforlu EKG yapılmalıdır.

- Egzersiz hafif-orta şiddette başlatılmalı daha sonra yavaş yavaş artırılarak devam edilmelidir.
- Prediyabetik ve DM tanılı bireylerin, haftada toplam en az 150 dakika tempolu yürüme ve/veya buna benzer orta şiddette aerobik fiziksel aktivite (maksimum kalp hızının %60-75'i, yaşlılarda ise %50-70'i kadar) yapmaları gerekmektedir.
- Maksimum kalp hızı egzersiz sırasında mutlaka takip edilmeli ve bunu aşar aşmaz egzersiz sonlandırılmalıdır. Kolay olarak "220-yaş" formülü ile hesaplanabilir ancak hastaların kişisel özelliklerini de değerlendirerek hesaplamada bulunduğu için egzersiz stres testi ile maksimum kalp hızı hesaplanması daha doğru olacaktır.
- Egzersiz programı bir egzersiz uzmanı tarafından, bireye özgü olarak hazırlanmalı ve en azından başlangıçta programı hazırlayan uzman gözetiminde yapılmalıdır.
- Egzersiz programı düzenlenirken aralarında en fazla 2 gün ara olacak ve haftada en az 3 kez olacak şekilde ayarlamalar yapılmalıdır. Kontranedikasyon teşkil eden bir durum yoksa, haftada 2-3 seans aralarında 1 gün boşluk olacak şekilde direnç egzersizi yapmaları da önerilmektedir.
- Öncesi ve sonrasında mutlaka ısınma-soğunma egzersizleri yapılmalıdır.
- Egzersiz öncesi, sonrası ve egzersiz esnasında PG takibi yapılmalıdır. OAD alım zamanı, son öğün zamanı ve insülin yapılma zamanı, egzersiz esnasında hipoglisemi gelişebildiğinden, öncesinde özellikle not edilmelidir. Özellikle kötü kontrollü, hipoinsülinemisi ve idrarda keton pozitifliği olan DM hastalarında (PG>250 mg/dL) PG seviyeleri egzersize sekonder paradoks olarak yükselir. Bu duruma özellikle dikkat edilmelidir.

2.1.7.1.2. Tıbbi beslenme tedavisi: ADA ve Amerikan Diyetisyenler Derneği (Academy of Nutrition and Dietetics- AND) tanı konmuş diyabet hastalarının tanı konduktan sonraki ilk ay içinde özellikle tıbbi beslenme tedavisi (TBT) açısından mutlaka bu konuda özelleşmiş bir diyetisyen tarafından görünmeleri gerektiği savunmaktadır. DPP çalışmasında da diyabet için yüksek riskli, BKİ'ye göre yüksek kilolu ve obez olan hastaların, diyetisyene başvuru sonrası verdikleri kilo kaybının diyabet gelişim oranını düşürdüğünü göstermiştir (49, 50, 55, 56).

TBT ile beslenme öz yönetim eğitimi tanımı izleyen ilk 6 ay içinde tamamlanan, her biri 45-90 dakika süren 3-6 viziti kapsar ve yaşam tarzı değişikliklerinin desteklenmesi ve tedavinin değerlendirilmesi için yıllık en az bir görüşme ile devam eder. Bireysel değerlendirmede saptanan gereksinimlere dayalı olarak ek görüşmeler gerekebilir (57).

TBT ile beslenmesi düzenlenen ve buna harfiyen uyan hastaların ilk 6 aylık sürede HbA1c düzeylerinde DM tip 1 hastalarında %1.0-1.9 oranında DM tip 2 hastalarında da %0.3-2.0 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (58).

Diyabet hastalarına yönelik beslenme önerileri şu şekildedir (2, 53, 59).

- Diyabetli bireylere A1C'nin düşürülmesi için TBT verilmelidir. Beslenme tedavisi diyabet beslenmesinde deneyimli, uzman bir diyetisyen tarafından verilmelidir.
- Fazla kilolu veya obez diyabetli bireyler, sağlıklı vücut ağırlığına ulaşmak ve bu ağırlığı sürdürmek için, günlük enerji alımını azaltmalı ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarını kazanmalıdır.
- Tip 1 diyabetli bireylere Karbonhidrat sayımı ve Karbonhidrat/İnsülin oranının nasıl hesaplanacağı konusunda eğitim verilmeli veya bu mümkün değilse, öğünlerde sabit miktarlarda karbonhidrat almaları önerilmelidir. Hastanın deneyimli bir diyetisyenden eğitim almasının mümkün olmadığı durumlarda 15 g karbonhidrata eşdeğer gelen besinler üzerinden KH sayımının 1. düzeyi hakkında basitçe bilgi verilmelidir.
- Optimal glisemik kontrolün sağlanabilmesi için tip 2 diyabetli bireylere öğün zamanlamasına uygun, düzenli yemek yemeleri önerilmelidir.

- Glisemik kontrolü yeterli olmayan tip 1 ve tip 2 diyabetli bireylere, düşük glisemik indeksli gıdaları, yüksek olanlara tercih etmeleri önerilmelidir.
- Glisemik kontrolü yeterli olan diyabetli bireylerde günlük toplam enerjinin %10'unu aşmayacak şekilde sukroz veya sukroz içeren besin tüketilmesi glukoz ve lipid kontrolünü bozmaz.
- Erişkin diyabetli hastaların doymuş yağ alımları günlük toplam enerji ihtiyacının %7'sini aşmamalı; ayrıca trans yağ asitleri alımı kısıtlanmalıdır.
- Tip 1 diyabetli bireyler, alkol aldıklarında geç hipoglisemi riskinin artacağı konusunda bilgilendirilmelidir. Alkol alımına bağlı hipoglisemi riskini azaltmak için alkol alımının sınırlandırılması, ilave KH alımı, insülin dozunun düşürülmesi ve daha sık glukoz takibi gibi tedbirler alınmalıdır.

2.1.7.2. OAD ve İnsülinomimetik İlaçlar

Yaşam tarzı değişikliği ve beslenme önerilerine ilaveten kullanıma hazır olan ilaçlardır.İlaç grubu olarak, biguanidler, insülin salgılatıcılar (sekretogoglar), tiazolidindionlar, insülinmimetikler (inkretinbazlı ilaçlar), alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler) şeklinde sınıflandırılırlar. Ülkemizde kullanım onayı olmayan; ama dünya genelinde kullanılan bromokriptin (dopamin agonisti), kolesevelam (safra asid sekestranı) ve pramlinitid (amilin analogu) da Tip 2 DM tedavi seçenekleri arasında olup insülinomimetik etkiye sahip olmaları önem teşkil etmektedir.

Gebeler için onaylanan oral antidiyabetik bir ajan bulunmamakta olup, eldeki tek tedavi seçeneği insülin türevleridir.

OAD başlama veya ekleme endikasyonları dışında, tedavi değişimi aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 7. Tip 2 DM Tedavi Yaklaşımları

HbA1c	BETA HÜCRE REZERVİ (C Peptid: ng/ml)	TEDAVİ PLANI	TEDAVİ SEÇENEKLERİ					
<8	YETERLİ	Metformin	Yaşam Tarzı Değişikliği					
8 - 10	YETERLİ	İKİLİ KOMBİNASYON Metformin	Sülfonilüre veya Glinidler	Pioglitazon	DPP4 İnhibitörleri	SGLT2 İnhibitörleri	GLP1 RA	
>10	YETERLİ	ÜÇLÜ KOMBİNASYON Metformin						
	SINIRDA	BAZAL İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin						
	YETERSİZ	ÇOKLU DOZ İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin	Karışım İnsülin kombinasyonları 1'li, 2'li, 3'lü		Bazal/ Bolus, Bazal + plus Koformülasyon insülin		DPP4, SGLT2, GLP1 RA	

2.1.7.2.1. Biguanidler: Bu grupta en önemli ve tek kullanımda olan ajan Metformin'dir. Moleküler düzeyde, metformin karaciğerdeki mitokondriyal solunum zincirini inhibe ederek 5'-adenosine monophosphate (AMP) ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) aktivasyonuna yol açar, insülin duyarlılığını artırır (yağ metabolizması üzerindeki etkiler yoluyla) ve cAMP'yi düşürür, böylece glukoneojenik enzimlerin ekspresyonunu azaltır.

Metforminin klinik yararları arasında düşük hipoglisemi sıklığı, kardiyovasküler olumlu etki, olası antineoplazik etki(klinik çalışmalar devam etmektedir) mevcuttur.

Yan etki profilleri açısından bakıldığında metforminin gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir) kramplar, diyare, ağızda metalik tat, vitamin B12 eksikliği, nadiren; özellikle doku perfüzyonunun bozulduğu durumlarda laktik asidoz gibi istenmeyen durumlar yarattığı bildirilmiştir.

2.1.7.2.2. SGLT 2 inhibitörleri: SGLT-2 inhibitörleri insüline bağımlı olmayan şekilde etki gösterirler. Bu sayede pankreas adacık hücre disfonksiyonundan ötürü etkileri azalmamaktadır. Bu ilaç grubunun en büyük avantajlarından biri budur.

Bu ilaç grubu esas etkilerini böbrek proksimal tübülleri üzerinden gösterirler ve buradaki glukoz reabsorbsiyonunu bloke ederler. Glukoz seviyesiyle doğru orantılı olarak geri emilim blokajı yaptıklarından hipoglisemi yapma olasılıkları diğer OAD'lere kıyasla çok daha düşüktür. Aynı zamanda glukoz geri emilimini azaltırken bir yandan sodyum atılımını ve osmotik diürezi de artırarak kan basıncında azalmaya yardımcı olmaktadır (60-62).

Yapılan çalışmalarda aynı zamanda SGLT 2 İnhibitörlerinin kardiyoprotektif etkisi olduğu da gösterilmiştir (63).

2.2. Diyabetes Mellitus ve Retina İlişkisi

2.2.1. Diyabetik Retinopati

Tip 1 DM tanısından sonra en erken 5 yıl sonra ortaya çıkabiliyorken, tip 2 DM'de tanı anında bile DRP bulgularına rastlamak mümkün olmaktadır. Tip 1 DM'de daha çok gözlenmekle beraber, görmeyi ciddi olarak bozan DRP oranı %10 civarındadır (64).

Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışmasının (WESDR) önemli bir epidemiyolojik bulgusu, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik retinopati prevalansının artması ile daha uzun süreli diyabetin doğrudan ilişkili olduğunun bulunmasıdır. WESDR kohortunda, 20 yıllık diyabetes mellitustan sonra, tip 1 hastalarının yaklaşık %99'u ve tip 2 hastalığı olan hastaların %60'ı bir dereceye kadar diyabetik retinopati göstermiştir (65).

2.2.1.1. Risk Faktörleri

2.2.1.1.1. Diyabet varlığının süresi: En önemli risk faktörüdür. Diyabet tanısını 30 yaş öncesinde alan hastalarda 10 yıl sonra DRP gelişme insidansı %50 30 yıl sonra ise %90'dır (66).

2.2.1.1.2. Diyabet kontrolünün kötü olması: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyon Çalışması (DCCT), sıkı kan şekeri kontrolünün, özellikle erken başlatıldığında, DRP'nin gelişimini veya ilerlemesini önleyebileceğini veya geciktirebileceğini göstermektedir (daha sonra Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması tarafından onaylanmıştır) (48, 67, 68). Yükselen HbA1c, artan proliferatif hastalık riski ile ilişkilidir, bu nedenle hedef HbA1c değeri %6-7 olmalıdır (kırılgan yaşlı hastalarda %8). HbA1c'yi %1 oranında azaltarak mikrovasküler komplikasyonlar üçte bir oranında azaltılabilir.

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) çalışması ve takip (ACCORDION) çalışması, tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik retinopati progresyonunun yavaşlaması için HbA1c düzeylerinin <%6,0'a daha fazla düşürülmesinin bir faydasını göstermiştir; bununla birlikte, bu yoğun rejim genellikle daha fazla ölüm oranıyla ilişkili olduğundan önerilmez (69).

2.2.1.1.3. Gebelik: DRP'nin hızlı progresyonuna neden olduğu bilinmektedir (70).

2.2.1.1.4. Hipertansiyon: Hipertansiyon özellikle tip 2 DM hastalarında çok yaygındır ve sıkı kontrol gerektirir(<140/80 mmHg). Bu şekilde sıkı kontrolün makülopati gelişimini önlemede etkili olduğu bilinmektedir (68).

2.2.1.1.5. Nefropati varlığı: Ciddi nefropati varlığı DRP gelişimini hızlandırmaktadır (71).

2.2.1.1.6. Diğer risk faktörleri: Hiperlipidemi, Sigara kullanımı, katarakt cerrahisi öyküsü, obezite, ileri seviye karotid arter oklüzyonu ve anemi... (71, 72)

2.2.1.2. Patogenez

DRP, ağırlıklı olarak, küçük kan damarlarının yüksek glikoz düzeylerinden kaynaklanan hasara karşı özellikle savunmasız olduğu bir mikroanjiyopatidir. Retina hücreleri üzerindeki doğrudan hiperglisemik etkilerin, inflamasyonun ve nöronal disfonksiyon gelişimlerinin de rol oynadığı bilinmektedir. Birçok anjiyojenik uyarıcı ve inhibitör tanımlanmıştır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), ilk kategoride özellikle önemli görünmektedir (73).

Esas olarak DRP'deki ilk değişiklik hipoperfüzyona sekonder izlenen mikroanevrizmal değişikliklerdir. Bunu izleyen vasküler yapıların dejenerasyonu ve hücre ölümleridir. İnflamatuvar oksidatif strese artışı, artmış glikasyon son ürünleri ve sonuçta endotelial hasara ve perisit kaybına neden olan protein kinaz C yolları hastalığın patofizyolojisinde yatan ek unsurlardır. En önemli mediatör ise VEGF'dir. VEGF endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde stimüle edici bir etkiye sahip olan güçlü anjiogenik bir faktördür (74).

2.2.1.3. Sınıflandırma

Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışma grubunun (ETDRS – modifiye Airline House sınıflandırması) sınıflandırması, uluslararası alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (75). Sınıflandırma Tablo-8 ve Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-8. ETDRS'ye göre NDR sınıflandırması

NDR	
Hafif NDR	≥1 mikroanevrizma
Orta NDR	Kanama ve mikroanevrizma, atılmış pamuk lekesi, venöz boncuklanma ve İntraretinal mikrovasküler anomali (IRMA) (Şiddetli NDR kriterleri olmaksızın)
Şiddetli NDR	4-2-1 kuralı ✓ 4 Kadranda Hemoraji – mikroanevrizma ✓ 2 Kadranda Venöz Boncuklanma ✓ 1 Kadranda İntraretinal mikrovasküler anomali (IRMA)

Tablo-9. ETDRS'ye Göre PDR Sınıflandırması

PDR	
Hafif Orta PDR	Optik disk üzerinde (NVD) veya başka bir lokalizasyonda (NVE) yeni damar oluşumu (Yüksek risk kriterlerini karşılamak için yetersiz olmalı)
Yüksek risk PDR	✓ Vitreus veya preretinal kanaması olan herhangi bir NVD ✓ Vitreus veya preretinal kanama olsun veya olmasın, disk alanının dörtte birine eşit veya daha büyük NVD kapsamı ($\geq$ ETDRS standart fotoğraf 10A) ✓ Vitreus veya preretinal kanama ile birlikte yarım disk alanına eşit veya daha büyük NVE boyutu

2.2.1.4. Diyabetik Retinopati'de Gelişen Nöral Bozukluklar

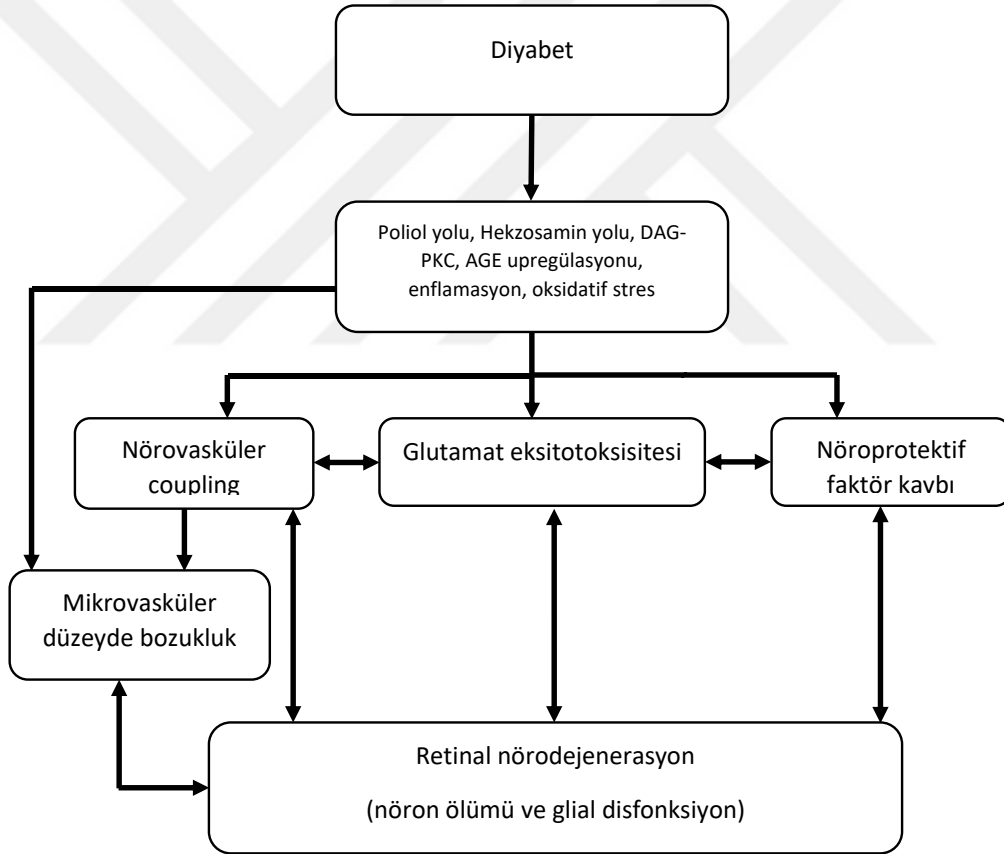
Nöral ünite retina gangliyon hücrelerini (RGC'ler), glial hücreleri ve diğer nöral hücre tiplerini içerir.

RGC'lerin bütünlüğü, retinanın normal işlevini sağlar. Bununla birlikte, hiperglisemi gibi anormal ortam, RGC'lerin yapısını veya işlevini değiştirir ve bu tür RGC'lerin bozulması, sonraki DRP'nin gelişiminde ilerleyicidir.

Retinada üç ana tip glial hücre vardır ve bunlar retina homeostazının korunmasında rol oynar: Müller hücreleri, astrositler ve mikroglia.

DRP, en başından beri esas olarak vasküler bir patoloji olarak düşünülmüş olsa da, son zamanlarda anjiyogenez ve mikrovasküler değişikliklerin retina hasarının tek kaynağı olmadığına, aslında özellikle diyabetik retinopatide geç başvurular olduğu kanısı hakim olmaya başladı ve çalışmaları bu yönde şekillendirdi.

Nörodejenerasyonun artık diyabetik retinopatide çok erken dönemde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Araştırmalar, nörodejenerasyonun hastalığın çok erken evrelerinde meydana geldiğini göstermiştir. Nörodejenerasyonun diyabetik insan retinalarında klinik olarak görünür mikrovasküler anormalliklerin yokluğunda bile yapısal, fonksiyonel ve moleküler seviyelerde mevcut olduğu gösterilmiştir (76, 77). Bu çalışmalar OKT’de iç nükleer tabakanın incelendiğini de ortaya koymuştur. Nörodejenerasyonun mikrovasküler hastalıktan önce meydana geldiği düşünülmekle kalmayıp, hayvan modellerinde gösterildiği gibi buna katkıda bulunduğu da düşünülmektedir (78).



Şekil-1. Retinal Nörodejenerasyonun Şematik Diyagramı

Nöroretinal dejenerasyon bir bakıma nöronal apoptozis, gangliyon hücre azalması, glial reaktivasyon, retinanın iç katmanlarının kalınlığında azalma olarak düşünülebilir (79). Bu bulguların varlığı, elektroretinogram (ERG), kontrast duyarlılık testi, renkli görme testi, OKT ve görme alanı testleriyle desteklenip, altta yatan

durumun vasküler patolojiden ayrı olarak nörodejeneratif bir süreç olduğunu ortaya koymuştur (76, 80-82).

Retina sinir lifi tabakası (RSLT) retinanın en iç tabakası olup retina gangliyon hücre aksonları, destek hücreleri olan astrositler, retinal damarlar ve Müller hücrelerinin uzantıları tarafından oluşturulur. Retinal sinir lifi tabakası kayıpları retinal gangliyon hücre disfonksiyonu ve apoptozis ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda RSLT tip 2 DM hastalarında daha ince bulunmuş olsa da çalışmaların bir kısmında anlamlı fark bulunurken bir kısmında anlamlı fark bulunamamıştır (83).

2.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Işık girişimine dayalı bir optik teknik olan optik koherens tomografi (OKT), biyolojik numuneler içinde 10 µm veya daha az uzamsal çözünürlüğe sahip üç boyutlu kesitsel görüntülemeye izin verir. OKT, dokuya milimetre derinlikte görüntülemeye yüksek uzamsal çözünürlük sağlayan derin ve yüzeysel görüntüleme teknikleri arasında yer alır. OKT, yansıyan ışığın görüntülenmesine dayanmaktadır. Fakat, bir kamera gibi yalnızca iki boyutlu görüntü değil, derinlik boyutunu da elde etmektedir. DM hastalarında ve DRP bulgusu olanlarda yapılan çalışmaların birçoğunda RSLT ve gangliyon hücre tabakası kalınlığında azalma saptanmış olduğu gösterilmiştir (4, 5).

2.4. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP)

VEP terimi, sinyal ortalamasıyla elektroensefalogramdan çıkarılan görsel korteksin üzerinde bulunan kafa derisinden kaydedilen elektrik potansiyellerini ifade eder. Genellikle kayıt elektrotu, başın arkasındaki oksipital kafa derisinin orta hattına yerleştirilir. VEP'ler, optik sinirlerin, beynin görsel korteksine giden yolların ve oksipital korteksin fonksiyonel bütünlüğünü ölçmek için kullanılır. VEP'ler, optik yolların fonksiyonel bütünlüğünü manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi tarama tekniklerinden daha iyi ölçer. Retinayı, görsel yolları veya görsel korteksi etkileyen herhangi bir anormallik VEP'yi etkileyebilir. Örneğin; menenjit veya anoksiye bağlı kortikal körlük, demiyelinizasyonun bir sonucu olarak optik nörit, optik atrofi, felç, optik yolların tümörler tarafından sıkıştırılması, ambliyopi, nörofibromatoz ve retinal, özellikle de maküler, dejenerasyon...

VEP, prekiazmal görme yollarındaki iletimde bir aksaklık veya o bölgede bir patoloji olduğunda, bu durumu ortaya koymada yardımcıdır. 2 tip VEP vardır. Birincisi uyaran olarak ışığı kullanan Flaş VEP diğeri isi dama tahtası şeklinde siyah beyaz karelerden oluşan bir uyanın kullanıldığı patern VEP'tir. Patern VEP, flaş VEP'e göre patolojileri ortaya koymada daha duyarlıdır. Hastanın başına yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla sonra 1-3 saniye aralıklarla siyah beyaz karelerin yer değiştirmesiyle oluşan uyarıya karşı elde edilir. Renklerin değişerek uyarı oluşmasına patern reversal denmektedir. Hastanın en iyi görme keskinliği sağlandıktan sonra teste başlanması testin güvenilirliğini artırmakta ve daha doğru sonuçlar elde edilmesine sebep olmaktadır. Hasta ekranın 1 m mesafesinde ve ekranın tam karşısında olmalı ve ekranın ortasında yer alan fiksasyon noktasına test süresi boyunca gözünü hareket ettirmeden baktırılmalıdır. Tek tek her iki göz monoküler olarak değerlendirilir. Kayıtlamalar genellikle oksipital orta hattan yapılır (Oz). Eğer kiazmal ve retrokiazmal bölgelerin durumu da değerlendirilmek istenirse ek olarak paramedian (O1 ve O2) bölgeye yerleştirilen yüzeyel elektrotlar aracılığıyla kayıt yapılır. Patern VEP'te karelerin boyutları fovea bölgesini ve periferal retinayı uyarması adına iki farklı şekildedir. Küçük olanlar foveayı büyük olanlar ise perifer retinayı uyarırlar.

VEP kayıtlarında genellikle normal kimselerde 3 dalga dikkati çeker. Birinci ve üçüncü dalgalar negatif, ikinci dalga ise pozitifdir (N75, P100, N135). Negatif dalgaların gerek amplitüdü gerekse gecikmesi (latansı) normal bireyler arasında oldukça geniş varyasyonlar gösterir. Bu nedenle klinik uygulamada. VEP'in değerlendirilmesi yalnızca ilk rastlanan, geniş, pozitif dalgayla yapılır. Bu dalga genellikle uyarandan 100 milisaniye sonra ortaya çıktığından P100 veya P2 dalgası olarak adlandırılır. P100 dalgasının amplitüdü de oldukça geniş varyasyonlar gösterebilmektedir. Bu nedenle genellikle değerlendirilen dalganın uyarandan sonra ortaya çıkış süresidir (gecikme: latans). VEP kayıtlarında amplitüd ve latans elde edilmekle beraber yapılan çalışmalar latans değerlerinin amplitüd değerlerine göre daha güvenilir ve daha az değişken olduğunu vurgulamaktadır (6, 84, 85).

Corduneanu ve ark. yaptığı çalışmada DM hastalarında VEP latanslarının uzadığını ve amplitüdlerinin sağlıklı hastalarla kıyaslandığında değişmiş olduğunu vurgulamıştır (86).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Prospektif, gözlemsel ilaç çalışması olarak tasarlanan çalışmamızda arasında Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne başvurmuş hali hazırda tip 2 DM tanısı alıp, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde Metformin ile Empagliflozin tedavisi başlanan hastalar ile sadece Metformin tedavisi başlanan 20şer hasta (40ar göz) incelenmiştir. Araştırma protokolü Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından etik olduğu ve bilimsel olarak uygulanabilir olduğu onayı alınmıştır. Aynı zamanda ilaç çalışması olduğunda T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan da güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğu belirtilerek onay alınmıştır. Her iki hasta grubundan bilgilendirilmiş onam formları alınmış olup Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine ve denek araştırma etik kurallarına uygun davranılmıştır.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne ayaktan başvuran hastaalr bilgilendirilerek çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayanlardan kabul edenler onam formu imzalayarak çalışmaya alındı ve kullandığı OAD etken maddelerine göre kendilerine uygun olan çalışma grubuna dahil edildi.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş ve üzeri hastalar,
2. Yeni Diyabetes Mellitus tanısı alan hastalardan Metforminle beraber SGLT2 inhibitörlerinden biri olan Empagliflozin kullanan hastalar
3. Yeni Diyabetes Mellitus tanısı alan hastalardan sadece Metformin kullanan hastalar
4. HbA1c düzeyi 8,5'in altında olan hastalar kriterlerini sağlayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Gebelik
2. Makulada ödem ya da hasara yol açabilecek diyabetik maküler ödem (DMÖ) dışında hastalıkların mevcudiyeti (yaş tip yaşa bağlı maküla dejeneresansı, retinal ven tıkanıklığı, postoperatif kistoid maküla ödemi, vb.)
3. Görme azalmasına yol açabilecek diğer ek oküler hastalıkların mevcudiyeti, örneğin glokom (katarakt hariç)
4. Tedavi öncesi 6 ay içerisinde göz içi cerrahi geçirilmesi,
5. HbA1c seviyesi 8,5'in üzerinde olanlar veya demir tedavisi alan hastalar,
6. Kronik Böbrek Yetmezliği olanlar
7. Çalışmaya katılmak için onay vermeyenler

çalışmaya dahil edilmedi.

3.3 YÖNTEM

Çalışma için özellikle ilaç başlanmayacak olup Metformin başlama endikasyonları dahilinde (kan şekeri kontrolünde tek başında diyet ve egzersizin yetmediği özellikle fazla kilolu tip 2 diyabetik hastalar) ve SGLT2 inhibitörü olan oral antidiyabetik başlama endikasyonları dahilinde (kontrolsüz diyabet, kardiyoprotektif etkilerinden ötürü ailesinde veya kendisinde iskemik kalp hastalığı öyküsü veya riski, HbA1C yüksekliği) halihazırda rutin şekilde ilaç başlanan ve yeni tanı diyabet olduğu için rutin olarak göz muayenesi için Göz Hastalıkları kliniğine konsulte edilen hastalar çalışmaya alındı. Örneklem sayısı yapılan çalışma güç analizi neticesinde 40 hasta (80 göz) olacak şekilde planlandı. Kırk hastanın 20'si metformin etken maddesi içeren oral antidiyabetik ilaç kullanan hasta grubu (Grup M) olarak belirlenirken diğer 20 hasta metformin ve empagliflozin etken maddelerini bir arada içeren oral antidiyabetik kullanan hasta grubu (Grup EM) olarak belirlenmiştir.

Hastaların Dahiliye/Endokrinoloji poliklinik doktoru tarafından Metformin veya Metformin-Empagliflozin kombinasyonu içeren oral antidiyabetik tedavinin

başlandığı ve Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine ilk göz muayenesi için hastanın yönlendirildiği ve dahil edilme kriterlerine uyan hastalarının çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul ettiği, ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun imzalatıldığı gün (başlangıç), hastaların kimlikleri gizli tutulmakla birlikte her bireye çalışmaya ait bir çalışma kayıt numarası verildi ve bu kodlar hastaların sadece araştırmacı ve ekibi tarafından görülecek şekilde hazırlanan olgu rapor formuna kaydedildi. Katılanların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, mevcut kronik hastalıkları ve sürekli kullandıkları mevcut ilaçları sorgulanıp alınan bilgiler hastaların olgu rapor formlarına kayıt edildi. Her hastaya çalışmanın protokolüne uygun olan göz muayeneleri (Otorefraktometre ölçümleri, non-kontakt havalı tonometre ile yapılan göz içi basınç ölçümleri, düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, ön ve arka segment muayeneleri), Heidelberg Spectralis® OKT cihazı ile alınan OKT ve EDI-OKT ölçümleri (makula, koroid tabakası ve gangliyon hücre kalınlığı), Zeiss® Visucam 524 cihazı ile çekilen retinanın o anki durumunu kayıt altına aldığımız ve daha sonraki kontrollerde de bunu tekrarlayarak öncesi sonrası karşılaştırması yapmamıza ve tedavi etkinliğini görmemizi sağlayan 7 alan fundus fotoğrafları, Zeiss® Cirrus OKT cihazı ile alınan gözün ön segmentine ait yapıların değerlendirilmesi ile Nihon Kohden Neuropack S1® cihazı ile görsel uyartılmış yanıt (VEP) ölçümü yapıldı. Yapılan tüm tetkikler ve sonuçları olgu rapor formuna kaydedildi. Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniği ile korele olarak takip ettiğimiz hastalarımızdan Endokrin ve Metabolizma hekimleri tarafından istenmiş olan, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılan HbA1c ve idrarda mikroalbümin testlerinin sonuçları da ayrı ayrı olgu rapor formlarına kayıt edildi. Aynı işlemler 3ncü ay ve 6ncı ay kontrollerinde tekrarlanarak hepsi teker teker kaydedildi. Bu dönemlerde çalışmadan ayrılmak isteyenler kendi istekleriyle çalışmadan çıkarılarken; başta dahil edilme kriterlerine uyup daha sonra kriterlere uymayan hastalar araştırmacı tarafından çalışmadan çıkarıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı (SPSS, Inc.; Chicago, USA) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak verildi. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Student-t Test ve Mann Whitney U ya da Ki-Kare ve Fisher Exact Test tercih edildi. Zamanla GCC ve VEP N75-P100 amplitüd ve P100 latans değişimine ilacın (grup değişkeni) etkisi tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi kullanılarak incelendi. Sferisite varsayımının sağlanamadığı durumlarda Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanıldı. Farklı parametreler arası ilişkiler normal dağılıma uyup uymamasına göre Pearson / Spearman korelasyon analizi ile araştırıldı. Çok değişkenli bir lineer regresyon modeli kullanılarak farklı prediktörlerin GCC değişimi ve VEP N75-P100 amplitüd ve P100 latans değişimi üzerine bağımsız etkileri incelendi. Model uyumu gerekli rezidüel ve uyum istatistikleri kullanılarak incelendi. GCC, VEP N75-P100 amplitüd ve P100 latans değerlerinde ilaç değişkenine göre görülen değişimleri incelenirken, HbA1c'nin etkisi için ANCOVA testi ile düzeltme uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip 1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

4.BULGULAR

Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne, aynı sağlık merkezinin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bölümü tarafından yönlendirilen 40 hastanın 80 gözü dahil edilerek yapılmıştır. Her göz bir olgu olarak değerlendirilmiştir. Olguların %52,5'i (n=42) erkek, %47,5'i (n=48) kadın olgudur. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımları 38 ile 74 yaş aralığında olup, genel yaş ortalaması $56,82 \pm 8,83$ 'tür. Çalışmaya dahil edilen hastalar başlanan ilaç etken maddelerine göre "Metformin kullananlar (Grup M)" (n=40) ve "Metformin ile beraber Empagliflozin kombinasyonu kullananlar (Grup EM)" (n=40) olarak iki gruba ayrılmıştır. Tüm popülasyonun tanımlayıcı özellikleri Tablo-10'da özetlenmiştir.

Tablo-10. Tanımlayıcı Özelliklerin Tüm Popülasyon İçinde Dağılımı

Yaş	Min-Max (Medyan)	38-74 (56)
	Ort±Ss	56,82±8,83
Cinsiyet	Erkek	42 (%52,5)
	Kadın	38 (%47,5)
Taraf	Sağ	40 (%50)
	Sol	40 (%50)
HbA1c	Min-Max (Medyan)	5,6-8,3 (6,95)
	Ort±Ss	6,95±0,71
İdrarda Mikroalbümin	Min-Max (Medyan)	0-295,2 (39,1)
	Ort±Ss	66,29±74,53
BKİ	Min-Max (Medyan)	22,03-31,14 (26,01)
	Ort±Ss	26,31±2,02
Hipertansiyon	Var	46 (%57,5)
	Yok	34 (%42,5)
Koroner Arter Hastalığı	Var	12 (%15)
	Yok	68 (%85)
Hiperlipidemi	Var	12 (%15)
	Yok	68 (%85)
Lens	Fakik	58 (%72,5)
	Psödo fakik	22 (%27,5)

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların HbA1c düzeyleri incelendiğinde, çalışmaya dahil edildikleri başlangıç 5,6 ile 8,3 değer aralığında olup, $6,95 \pm 0,71$ ortalamaya sahiptir.

Çalışmaya alınan hastaların başlangıçta kronik hastalıkları sorgulandığında, %57,5’inde (n=46) hipertansiyon, %15’inde (n=12) koroner arter hastalığı ve %15’inde (n=12) hiperlipidemi olduğu tespit edilmiştir.

Tablo-11. Grupların Genel Özellikler Açısından Karşılaştırılması

		Grup M (n=40)	Grup EM (n=40)	P
Yaş Ort±Ss		56,15±9,09	57,50±8,62	¹ 0,498
Cinsiyet	Erkek	18 (%45)	24 (%60)	² 0,179
	Kadın	22 (%55)	16 (%40)	
HbA1c Ort±Ss		6,73±0,77	7,18±0,57	¹ 0,040*
İdrarda Mikroalbümin Ort±Ss		52,54±72,86	80,05±74,53	¹ 0,099
BKİ Ort±Ss		26,81±1,96	25,81±1,97	¹ 0,027*
Hipertansiyon	Var	18 (%45)	28 (%70)	² 0,042 *
	Yok	22 (%55)	12 (%30)	
Koroner Arter Hastalığı	Var	0 (%0)	12 (%30)	² 0,001*
	Yok	40 (%100)	28 (%70)	
Lens	Fakik	26 (%65)	32 (%80)	² 0,211
	Psödo-fakik	14 (%35)	8 (%20)	

¹Independent Samples Test

²Ki-Kare Testi

*p<0,05

Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,498$; $p=0,179$; sırasıyla).

Başlangıç HbA1c düzeyi ortalamaları grup M'de, Grup EM'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,040$; $p<0,05$).

Gruplar arasında idrarda mikroalbümin düzeyi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0,099$).

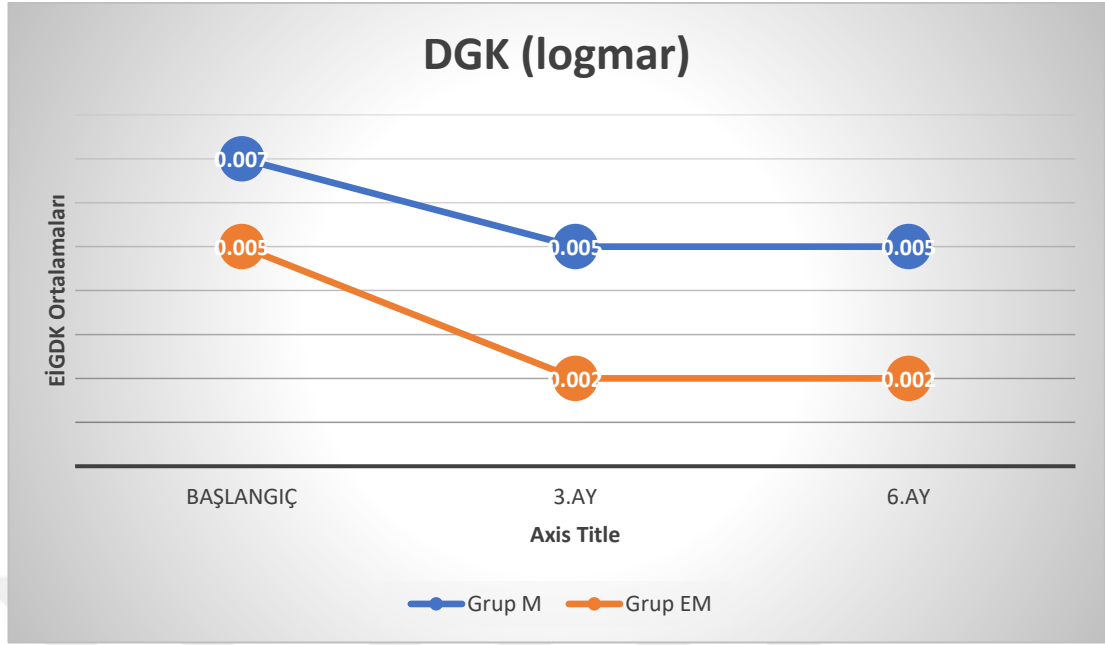
Grup EM'ye dahil edilmiş olan olguların beden kitle indeksleri, Grup M'ye dahil edilmiş olan olguların ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,027$; $p<0,05$).

Grup EM'ye dahil edilmiş olan hasta popülasyonunda koroner arter hastalığı görülme sıklığı (%70), grup M'ye dahil edilmiş hasta popülasyonundan (%0) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,001$; $p<0,01$).

Hipertansiyon görülme oranı Grup EM'ye dahil edilmiş olgularda (%70), grup M'ye dahil edilmiş olgulara göre (%45) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,042$; $p<0,05$).

Çalışmaya dahil edilen olguların 22'si, çalışmaya dahil edilmeden en az 12 ay önce katarakt cerrahisi geçirmiştir. Her iki grup arasında katarakt cerrahisi geçirme oranları açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,211$).

Grupların kendi arasında başlangıç, 3ncü ay ve 6ncı ay EİDGK düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,434$, $p=0,656$; $p=0,656$; sırasıyla).



Şekil-2. Gruplara Göre EİDGK Değişimleri

Tablo-12. Gruplararası EİDGK Düzeylerinin Karşılaştırmalı Değerlendirmesi

		Tüm popülasyon	Grup M	Grup EM	P
EİDGK Başlangıç	Min-Max (Medyan)	0,00-0,2	0,00-0,2	0,00-0,1	¹ 0,413
	Ort±Ss	0,005±0,027	0,007±0,349	0,002±0,015	
EİDGK 3. Ay	Min-Max (Medyan)	0,00-0,2	0,00-0,2	0,00-0,1	¹ 0,656
	Ort±Ss	0,003±0,024	0,005±0,031	0,002±0,015	
EİDGK 6. Ay	Min-Max (Medyan)	0,00-0,2	0,00-0,2	0,00-0,1	¹ 0,656
	Ort±Ss	0,003±0,024	0,005±0,031	0,002±0,15	

¹Independent Samples Test

Olguların dahil edildiği grup M ve Grup EM arasında Başlangıç, 3ncü ay ve 6ncı ay göz içi basınç değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,558, p=0,355, p=0,08; sırasıyla)

Tablo-13. Gruplararası Göz İçi Basınç Ölçümlerinin Karşılıklı Değerlendirilmesi

		Tüm popülasyon	Grup M	Grup EM	P
GİB Başlangıç	Min-Max (Medyan)	10-21	12-20	10-21	¹ 0,558
	Ort±Ss	15,35±2,64	15,25±2,18	15,17±3,06	
GİB 3. Ay	Min-Max (Medyan)	11-20	11-20	11-19	¹ 0,355
	Ort±Ss	14,98±2,28	14,75±2,25	15,22±2,3	
GİB 6. Ay	Min-Max (Medyan)	11-21	11-20	11-21	¹ 0,08
	Ort±Ss	15,3±2,55	14,8±2,42	15,8±2,61	

¹Independent Samples Test

Tablo-14. Her İki Gruba Göre GCC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Parametreler	Kontrol Süresi	Grup M (Ort±Ss)	Grup EM (Ort±Ss)
GCC	Başlangıç	13,80±3,23	13,6±3,44
	3.ay	13,02±3,23	15,32±4,17
	6.ay	12,05±2,68	17,50±4,15
GCC Inf	Başlangıç	51,77±4,25	53,35±3,64
	3.ay	51,60±3,73	53,87±3,91
	6.ay	51,07±3,77	53,65±3,64
GCC Sup	Başlangıç	52,75±4,33	54,22±3,77
	3.ay	52,45±4,50	54,32±3,66
	6.ay	52,10±4,41	54,85±3,73
GCC N	Başlangıç	50,87±4,00	51,57±3,44
	3.ay	50,70±4,09	51,62±3,40
	6.ay	50,50±3,98	51,95±3,49
GCC T	Başlangıç	46,60±3,40	48,25±3,28
	3.ay	46,47±3,16	48,35±3,32
	6.ay	46,17±3,60	48,60±3,31

Repeated Measure Test of ANOVA *p<0,05

GCC, santral GCC kalınlıkları; GCC Inf, inferior GCC kalınlıkları; GCC Sup, superior GCC kalınlıkları; GCC N, nazal GCC kalınlıkları; GCC T, temporal GCC kalınlıkları

Her iki gruba dahil edilen olguların santral GCC kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde santral GCC kalınlıkları Grup EM lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0,01).

Her iki gruba dahil edilen olguların inferior GCC kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde inferior GCC kalınlıkları Grup EM lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0,01).

Her iki gruba dahil edilen olguların superior GCC kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde superior GCC kalınlıkları Grup EM lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Her iki gruba dahil edilen olguların nazal GCC kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde nazal GCC kalınlıkları Grup EM lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Her iki gruba dahil edilen olguların temporal GCC kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde temporal GCC kalınlıkları Grup EM lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Her iki gruba dahil edilen olguların ortalama RSLT kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde ortalama RSLT kalınlıkları Grup EM lehine istatistiksel olarak sınırda anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,41$; $p<0,05$).

Her iki gruba dahil edilen olguların inferonazal RSLT kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,138$; $p>0,05$).

Her iki gruba dahil edilen olguların inferotemporal RSLT kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,096$; $p>0,05$).

Her iki gruba dahil edilen olguların superonazal RSLT kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde iki grup arasında sınırda yüksek bulunsada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,08$; $p>0,05$).

Her iki gruba dahil edilen olguların superotemporal RSLT kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,120$; $p>0,05$).

Her iki gruba dahil edilen olguların nazal RSLT kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,064$; $p>0,05$).

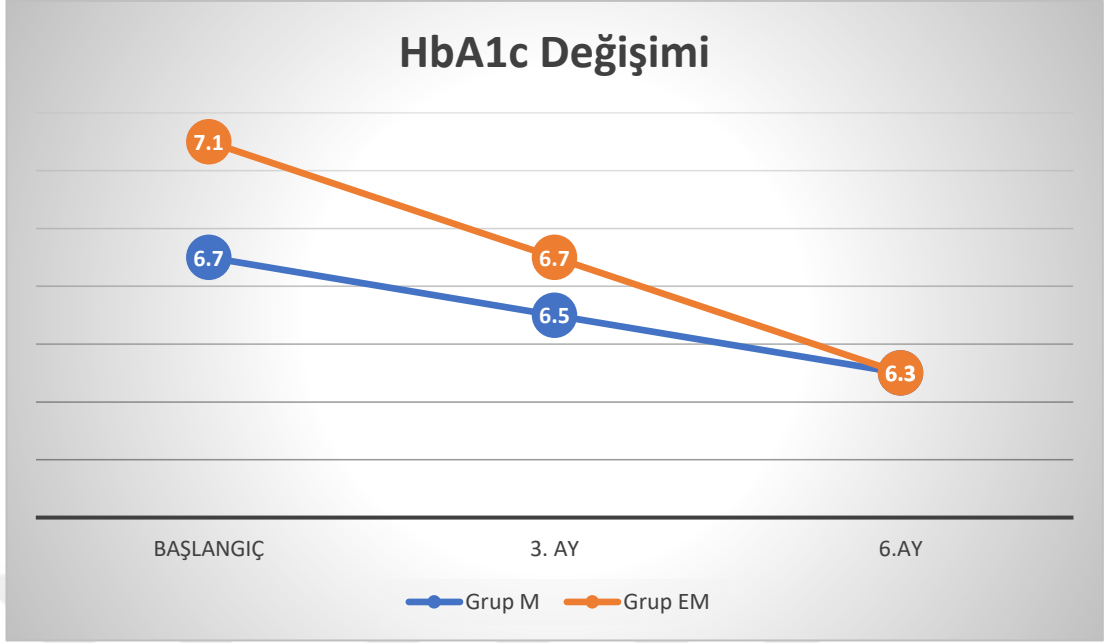
Her iki gruba dahil edilen olguların temporal RSLT kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,089$; $p>0,05$).

Tablo-15. Her İki Gruba Göre RSLT Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Parametreler	Kontrol Süresi	Grup M (Ort±Ss)	Grup EM (Ort±Ss)
RSLT	Başlangıç	99,25±9,38	100,30±5,88
	3.ay	99,40±9,69	101,12±6,06
	6.ay	98,67±9,65	100,72±6,13
RSLT IN	Başlangıç	108,25±20,50	110,42±16,22
	3.ay	108,60±21,02	111,90±16,01
	6.ay	107,70±20,61	111,07±15,86
RSLT IT	Başlangıç	151,70±19,38	148,62±14,22
	3.ay	151,77±19,33	149,82±14,67
	6.ay	151,25±19,55	149,07±13,92
RSLT SN	Başlangıç	109,10±18,12	113,25±13,94
	3.ay	109,70±17,78	114,62±13,94
	6.ay	108,55±18,32	114,55±14,28
RSLT ST	Başlangıç	134,60±20,66	135,90±21,17
	3.ay	134,77±20,50	136,80±22,76
	6.ay	133,30±21,31	136,72±22,41
RSLT N	Başlangıç	74,20±8,68	83,97±8,12
	3.ay	74,40±9,01	84,47±7,51
	6.ay	73,17±8,63	84,17±7,71
RSLT T	Başlangıç	74,15±10,28	68,95±8,72
	3.ay	74,30±10,29	69,57±8,96
	6.ay	73,62±10,87	69,37±9,28

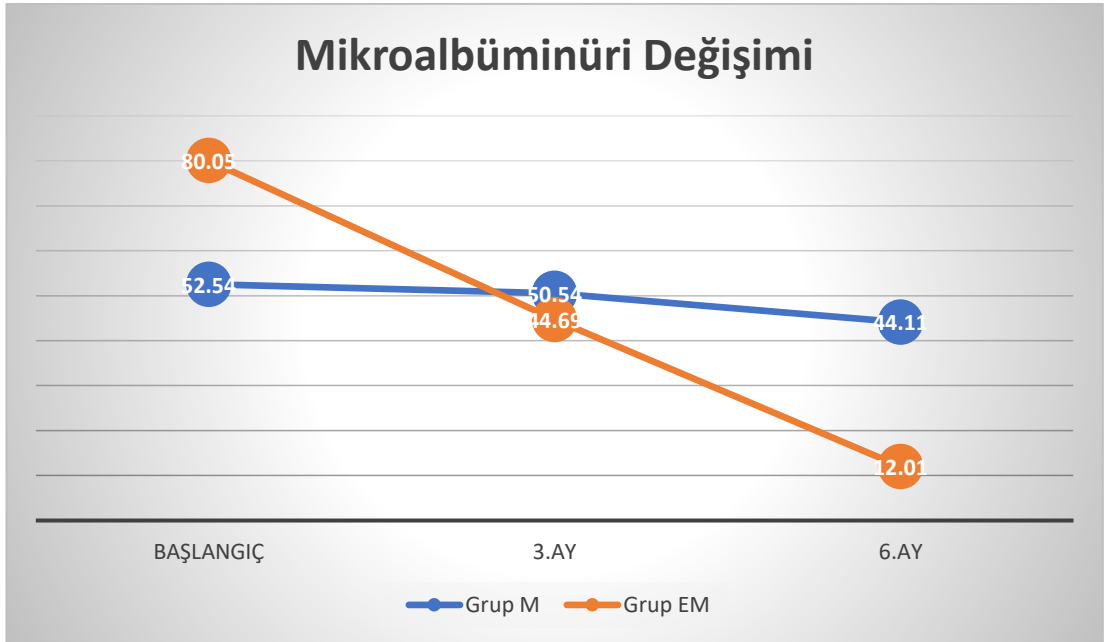
Repeated Measure Test of ANOVA * $p<0,05$

RSLT, ortalama RSLT kalınlıkları; RSLT IN, inferonazal RSLT kalınlıkları; RSLT IT, inferotemporal RSLT kalınlıkları; RSLT SN, superonazal RSLT kalınlıkları; RSLT ST, superotemporal RSLT kalınlıkları; RSLT N, nazal RSLT kalınlıkları; RSLT T, temporal RSLT kalınlıkları



Şekil-3. Zamanla Gruplara Göre Her İki Gruptaki HbA1c Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Her iki gruba ait HbA1c değişimi Şekil-3'te yer alan grafikte belirtilmiş olup, iki grup tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile kıyaslandığında zaman içindeki HbA1c düzeylerindeki düşüş Grup EM lehine istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,01$).



Şekil-4. Zamanla Gruplara Göre İdrarda Mikroalbümin (Mikroalbüminüri) Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Her iki gruba ait idrarda mikroalbümin (mikroalbüminüri) düzeylerindeki değişim Şekil-4'te yer alan grafikte belirtilmiş olup, iki grup tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile kıyaslandığında zaman içindeki mikroalbüminüri düzeylerindeki düşüş Grup EM'de yer alan olgular lehine istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,01$).

Tablo-16. Her İki Gruba Göre SMK ve Koroid Kalınlığı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Parametreler	Kontrol Süresi	Grup M (Ort±Ss)	Grup EM (Ort±Ss)
SMK	Başlangıç	263,97±23,81	279,67±16,23
	3.ay	264,77±24,81	281,45±15,49
	6.ay	264,37±24,45	278,37±17,92
Koroid Kalınlığı	Başlangıç	276,75±26,68	262,85±20,49
	3.ay	277,17±27,26	262,62±16,70
	6.ay	278,55±24,75	264,77±17,25

Repeated Measure Test of ANOVA

* $p<0,05$

Her iki gruba dahil edilen olguların SMK değerleri, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,298$; $p>0,05$).

Her iki gruba dahil edilen olguların koroid kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,895$; $p>0,05$).

Tablo-17. Her İki Gruba Göre ÖKD(ACD) ve SKK Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Parametreler	Kontrol Süresi	Grup M (Ort±Ss)	Grup EM (Ort±Ss)
ÖKD (ACD)	Başlangıç	536,67±38,07	518,02±43,24
	3.ay	530,80±33,04	513,17±42,85
	6.ay	533,90±33,05	525,57±37,23
SKK	Başlangıç	2,65±0,32	2,92±0,35
	3.ay	2,69±0,31	2,94±0,33
	6.ay	2,71±0,31	2,98±0,33

Repeated Measure Test of ANOVA *p<0,05

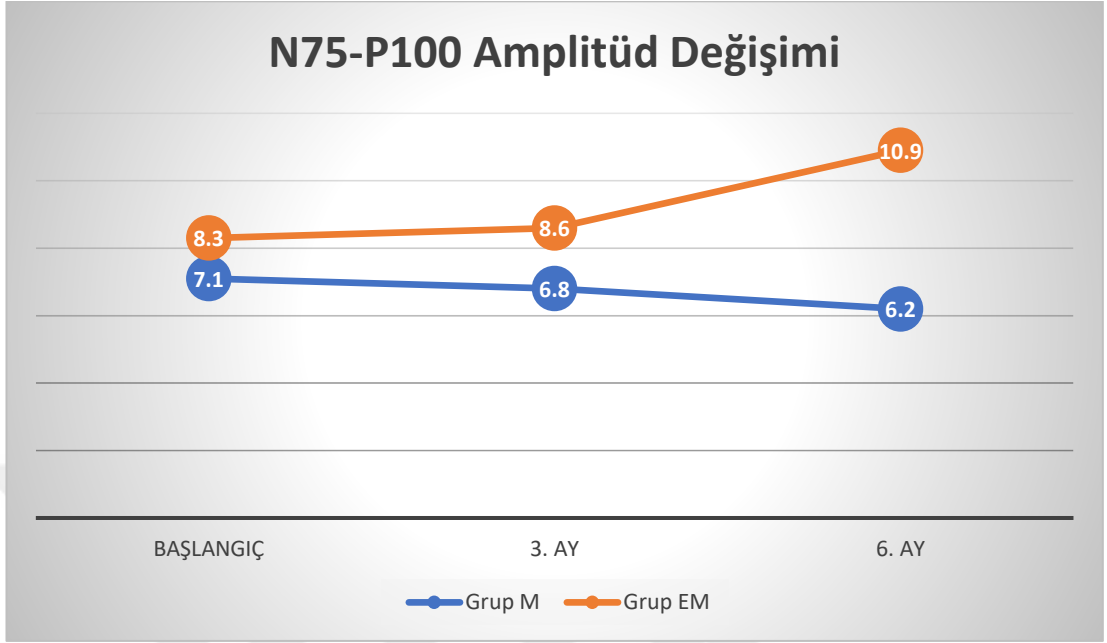
ÖKD, ön kamara derinliği; ACD, anterior chamber depth; SKK, santral kornea kalınlığı

Her iki gruba dahil edilen olguların santral kornea kalınlıkları, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (xp=0,755; p>0,05).

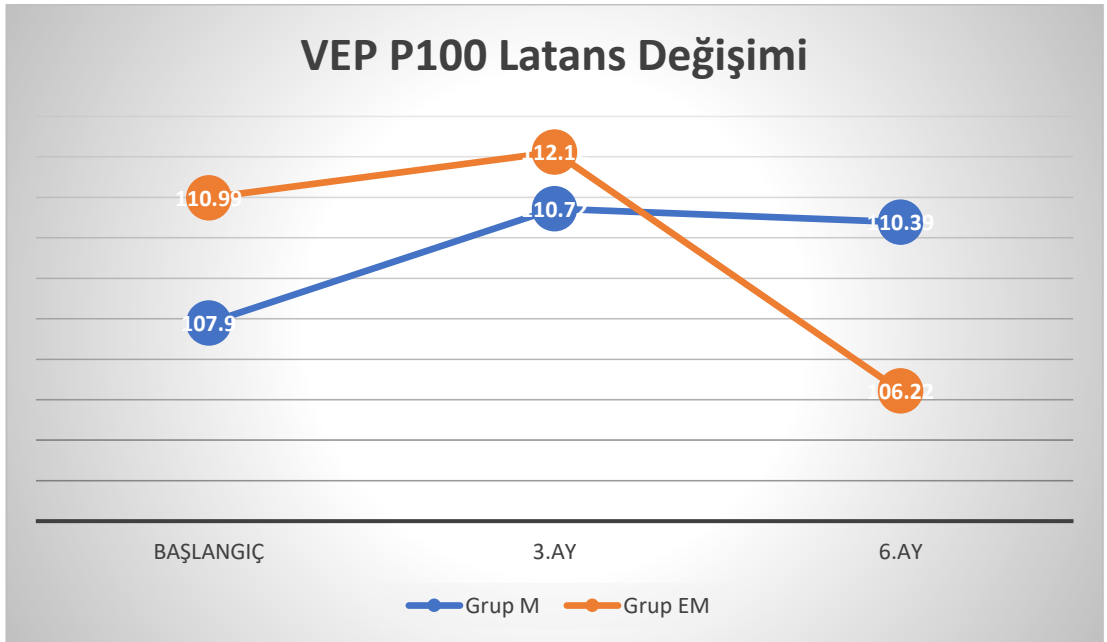
Her iki gruba dahil edilen olguların ön kamara derinlikleri, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,750; p>0,05).

Tablo-18. Her İki Gruba Göre VEP N75-P100 Amplitüd ve VEP P100 Latans Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Parametreler	Kontrol Süresi	Grup M (Ort±Ss)	Grup EM (Ort±Ss)
VEP N75-P100 Amplitüd	Başlangıç	7,17±2,10	8,39±1,99
	3.ay	6,87±2,47	8,69±1,94
	6.ay	6,25±1,94	10,92±2,31
VEP P100 Latans	Başlangıç	107,90±11,80	110,99±7,32
	3.ay	110,72±11,27	112,12±7,40
	6.ay	110,39±12,36	106,22±6,59



Şekil-5. Zamanla Gruplara Göre VEP N75-P100 Amplitüd Ölçümlerinin Değerlendirilmesi



Şekil-6. Zamanla Gruplara Göre VEP P100 Latans Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Her iki gruba dahil edilen olguların VEP N75-P100 amplitüd değerleri, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde VEP N75-P100 amplitüd değerleri Grup EM lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Her iki gruba dahil edilen olguların VEP P100 latans değerleri, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi ile karşılaştırıldığında, zaman içerisinde VEP P100 latans değerleri Grup EM lehine istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0,01$).

4.1.Korelasyon Analizleri

Zamanla gangliyon hücre kompleksi düzeylerinin değişimi ile ilaç arasındaki korelasyon analizi değerlendirildiğinde, Grup EM hastalarının kullandıkları Empagliflozin ve Metformin kombinasyonu ilacın gangliyon hücre kompleksi değişimi üzerine pozitif yönde, yüksek seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmaktadır ($r=0,876$; $p<0,01$).

Zamanla gangliyon hücre kompleksi düzeyinin değişimi ile başlangıç HbA1c düzeyleri arasında sınırda yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($r=0,212$; $p=0,059$; $p>0,05$).

Zamanla gangliyon hücre kompleksi düzeyinin değişimi ile zamanla HbA1c düzeylerindeki değişim arasında negatif yönde, orta seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r= - 0,584$; $p<0,01$).

Zamanla gangliyon hücre kompleksi düzeyinin değişimi ile başlangıç mikroalbuminüri düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,271$; $p<0,01$).

Zamanla gangliyon hücre kompleksi düzeyinin değişimi ile zamanla mikroalbuminüri düzeylerindeki değişim arasında negatif yönde, orta seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r= - 0,521$; $p<0,01$).

Zamanla gangliyon hücre kompleksi düzeyinin değişimi ile VEP amplitüd düzeylerindeki değişim arasında pozitif yönde, yüksek seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,746$; $p<0,01$).

Zamanla gangliyon hücre kompleksi düzeyinin değişimi ile VEP P100 latans düzeylerindeki değişim arasında negatif yönde, yüksek seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r = -0,806$; $p < 0,01$).

Tablo-19. Zamanla GCC Değişimi ile İlaç, Başlangıç HbA1c Düzeyi, Başlangıç Mikroalbuminüri Düzeyi, HbA1c Değişimi, Mikroalbuminüri Değişimi, VEP N75-P100 Amplitüd ve VEP P100 Latans Değişimlerinin Korelasyonu

	GCC Değişimi	
İlaç	r	0,876
	¹ p	$p < 0,01^{**}$
Başlangıç HbA1c Düzeyi	r	0,212
	² p	0,059
Başlangıç Mikroalbuminüri Düzeyi	r	0,271
	¹ p	0,015*
HbA1c Değişimi	r	-0,584
	¹ p	$p < 0,01^{**}$
Mikroalbuminüri Değişimi	r	-0,521
	¹ p	$p < 0,01^{**}$
VEP N75-P100 Amplitüd Değişimi	r	0,746
	¹ p	$p < 0,01^{**}$
VEP P100 Latans Değişimi	r	-0,806
	¹ p	$p < 0,01^{**}$

¹ Pearson korelasyon analizi

² Spearman's rho korelasyon analizi

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Tablo-20. Zamanla VEP N75-P100 Amplitüd Düzeylerindeki Değişim ile İlaç, Başlangıç HbA1c Düzeyi, Başlangıç Mikroalbüminüri Düzeyi, HbA1c Değişimi, Mikroalbüminüri Değişimi ve VEP P100 Latans Değişimlerinin Korelasyonu

		VEP N75-P100 Amplitüd Değişimi
İlaç	r	0,862
	¹ p	p<0,01**
Başlangıç HbA1c Düzeyi	r	0,189
	² p	0,094
Başlangıç Mikroalbüminüri Düzeyi	r	0,368
	¹ p	0,010**
HbA1c Değişimi	r	-0,550
	¹ p	p<0,01**
Mikroalbüminüri Değişimi	r	-0,545
	¹ p	p<0,01**
VEP P100 Latans Değişimi	r	-0,764
	¹ p	p<0,01**

¹ Pearson korelasyon analizi

² Spearman's rho korelasyon analizi

*p<0,05 ** p<0,01

Zamanla VEP N75-P100 amplitüd düzeylerinin değişimi ile ilaç arasındaki korelasyon analizi değerlendirildiğinde, Grup EM hastalarının kullandıkları Empagliflozin ve Metformin kombinasyonu ilacın VEP N75-P100 amplitüd değerleri değişimi üzerine pozitif yönde, yüksek seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmaktadır ($r=0,862$; $p<0,01$).

Zamanla VEP N75-P100 amplitüd düzeylerinin değişimi ile başlangıç HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($r=0,189$; $p=0,094$; $p>0,05$).

Zamanla VEP N75-P100 amplitüd düzeylerinin değişimi ile zamanla HbA1c düzeylerindeki değişim arasında negatif yönde, orta seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r= - 0,550$; $p<0,01$).

Zamanla VEP N75-P100 amplitüd düzeylerinin değişimi ile başlangıç mikroalbuminüri düzeyleri arasında pozitif yönde, orta seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,368$; $p=0,01$; $p<0,05$).

Zamanla VEP N75-P100 amplitüd düzeylerinin değişimi ile zamanla mikroalbuminüri düzeylerindeki değişim arasında negatif yönde, orta seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r= - 0,545$; $p<0,01$).

Zamanla VEP N75-P100 amplitüd düzeylerinin ile VEP P100 latans düzeylerindeki değişim arasında negatif yönde, yüksek seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r= - 0,764$; $p<0,01$).

Zamanla VEP P100 latans düzeylerinin değişimi ile ilaç arasındaki korelasyon analizi değerlendirildiğinde, Grup EM hastalarının kullandıkları Empagliflozin ve Metformin kombinasyonu ilacın VEP P100 latans değerleri değişimi üzerine negatif yönde, yüksek seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmaktadır ($r= - 0,815$; $p<0,01$).

Zamanla VEP P100 latans düzeylerinin değişimi ile başlangıç HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($r= - 0,141$; $p=0,212$; $p>0,05$).

Zamanla VEP P100 latans düzeylerinin değişimi ile zamanla HbA1c düzeylerindeki değişim arasında pozitif yönde, orta seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r= 0,437$; $p<0,01$).

Zamanla VEP P100 latans düzeylerinin değişimi ile zamanla mikroalbüminüri düzeylerindeki değişim arasında pozitif yönde, orta seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r= 0,417$; $p<0,01$).

Tablo-21. Zamanla VEP P100 Latans Düzeylerindeki Değişim ile İlaç, Başlangıç HbA1c Düzeyi, Başlangıç Mikroalbüminüri Düzeyi, HbA1c Değişimi ve Mikroalbüminüri Değişimi Korelasyonu

	VEP P100 Latans Değişimi	
İlaç	r	-0,815
	¹ p	p<0,01**
Başlangıç HbA1c Düzeyi	r	-0,141
	² p	0,212
Başlangıç Mikroalbüminüri Düzeyi	r	-0,258
	¹ p	0,021*
HbA1c Değişimi	r	0,437
	¹ p	p<0,01**
Mikroalbüminüri Değişimi	r	0,417
	¹ p	p<0,01**

¹ Pearson korelasyon analizi

² Spearman's rho korelasyon analizi

*p<0,05 ** p<0,01

4.2.Regresyon Analizleri

Tablo-22. GCC Değişimi Üzerine Etki Eden Faktörlerin Regresyon Analizi

GCC Değişimi Üzerine Etkili Bağımsız Risk Faktörleri	β	P
İlaç	5,654	<0,01
Başlangıç HbA1c Düzeyi	-0,97	0,202
Başlangıç Mikroalbüminüri Düzeyi	-0,002	0,661
HbA1c Değişimi	-0,097	0,874
Mikroalbüminüri Değişimi	-0,003	0,645

Multivaryant Lineer Regresyon Analizi * p<0,01

Multivaryant lineer regresyon analizi ile; ilaç, başlangıç HbA1c düzeyi, başlangıç mikroalbüminüri düzeyi, HbA1c düzeylerindeki değişimler ve mikroalbüminüri düzeylerindeki değişimlerin, GCC değişimi üzerine etkileri incelendiğinde ilaç değişiminin diğer etkenlerden bağımsız olarak GCC kalınlığını belirgin olarak artırdığı tespit edildi ($\beta=5,654$; $p<0,01$).

Multivaryant lineer regresyon analizi ile; ilaç, başlangıç mikroalbüminüri düzeyi, HbA1c düzeylerindeki değişimler, mikroalbüminüri düzeylerindeki değişimler ve VEP P100 latans seviyelerinde değişimlerin, VEP N75-P100 amplitüd değerlerinin değişimi üzerine etkileri incelendiğinde ilaç değişiminin diğer

etkenlerden bağımsız olarak VEP N75-P100 amplitüd değerlerini belirgin olarak artırdığı tespit edildi ($\beta=3,146$; $p<0,01$).

Tablo-23. VEP N75-P100 Amplitüd Düzeyi Değişimi Üzerine Etki Eden Faktörlerin Regresyon Analizi

VEP N75-P100		
Amplitüd Değişimi		
Üzerine Etkili	β	P
Bağımsız Risk		
Faktörleri		
İlaç	3,146	<0,01*
Başlangıç		
Mikroalbüminüri		
Düzeyi	0,00	0,968
HbA1c Değişimi	0,435	0,195
Mikroalbüminüri		
Değişimi	-0,007	0,131
VEP P100 Latans		
Değişimi	-0,21	0,568

Multivaryant Lineer Regresyon Analizi * $p<0,01$

Tablo-24. VEP P100 Latans Düzeyi Değişimi Üzerine Etki Eden Faktörlerin Regresyon Analizi

VEP P100 Latans Değişimi Üzerine Etkili Bağımsız Risk Faktörleri		
	β	p
İlaç	-7,818	<0,01*
Başlangıç Mikroalbüminüri Düzeyi	-0,016	0,130
HbA1c Değişimi	-0,657	0,522
Mikroalbüminüri Değişimi	-0,010	0,444

Multivaryant Lineer Regresyon Analizi * p<0,01

Multivaryant lineer regresyon analizi ile; ilaç, başlangıç mikroalbüminüri düzeyi, HbA1c düzeylerindeki değişimler ve mikroalbüminüri düzeylerindeki değişimlerin, VEP N75-P100 amplitüd değerlerinin değişimi üzerine etkileri incelendiğinde ilaç değişiminin diğer etkenlerden bağımsız olarak VEP P100 latans sürelerini belirgin olarak kısalttığını tespit edildi ($\beta=3,146$; $p<0,01$).

4.3.Kovaryans Analizi

GCC, VEP N75-P100 amplitüd ve P100 latans değerlerinde ilaç değişkenine göre görülen değişimleri incelenirken, HbA1c'nin etkisi için ANCOVA testi ile düzeltme uygulandı. GCC değişimi üzerine başlangıç HbA1c değeri ve HbA1c değerlerindeki değişimin etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunurken ($p=0,200$; $p=0,779$; sırasıyla) ilacın etkisi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Aynı test VEP N75-P100 amplitüd değişimi ve VEP latans değerlerinin zaman içindeki değişimi için de uygulanmıştır. VEP N75-P100 amplitüd değerlerinin zaman içindeki değişimi üzerine başlangıç HbA1c değeri ve HbA1c değerlerindeki değişimin etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunurken ($p=0,091$; $p=0,464$; sırasıyla), ilacın etkisi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

VEP latans değerlerinin zaman içindeki değişiminin üzerine başlangıç HbA1c değeri ve HbA1c değerlerinin zaman içindeki etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunurken ($p=0,160$; $p=0,723$; sırasıyla), ilacın etkisi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

5.TARTIŞMA

Bizim yaptığımız bu çalışmada Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuru sonrası yeni tip 2 DM tanısı konulmuş, metformin başlanan 20 hasta (40 göz) ve metformin ile beraber empagliflozin kombinasyonu başlanan 20 hasta (40 göz) olmak üzere toplamda 40 hastanın (80 göz) başlangıçkü, 3ncü aydaki ve 6ncı aydaki düzeltilmemiş görme keskinlikleri, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, göz içi basınç değerleri, santral kornea kalınlıkları, ön kamara derinlikleri, santral makula kalınlıkları, koroid kalınlıkları, retina sinir lifi tabakasının tüm kadrantlarının ve ortalamalarının kalınlıkları, ganlion hücre tabakasının tüm kadrantları ve santralinin kalınlıkları, görsel uyarılmış potansiyel-VEP P100 latans süreleri ve P100 amplitüd değerleri, HbA1c düzeyleri ve idrarda mikroalbümin değerleri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Çalışmamızda ilaç tipi esas bağımsız faktör olarak ele alındı.

Bu bağlamda çalışmamız bu ilaç grubunun retina üzerinde nöroprotektif etkisi olduğunu ve bu etkiyi insan üzerinde çalışarak ortaya koyan literatürdeki ilk çalışmadır.

Tüm kadrantlardaki (santral, alt, üst, nazal ve temporal) GCC kalınlıklarındaki zamana bağlı değişim incelendiğinde Grup EM’de istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış saptanmıştır. Her iki grup arasında VEP N75-P100 amplitüdlerindeki zamana bağlı değişim incelendiğinde Grup EM’de istatistiksel olarak anlamlı belirgin artış olduğu saptanmıştır. VEP P100 latans değerlerindeki zamana bağlı değişim incelendiğinde Grup EM’de istatistiksel olarak anlamlı kısalma olduğu saptanmıştır.

Her iki grup arasında RSLT ortalamasındaki zamana bağlı değişimin Grup EM lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Diyabetes Mellitus (DM), heterojen bir metabolik hastalıktır. İnsülin sekresyonundaki azalma veya insülin salınımının hiç olmaması ve/veya insülin hormonunun etki mekanizmasında bir bozulma durumunun oluşması nedeniyle gözlenen hiperglisemi ile karakterize bir hastalık spektrumudur (1). Göz açısından DM’nin en önemli komplikasyonu diyabetik retinopatidir (DRP). Hastalığın süresi ile

ve APG seviyeleri ile güçlü bir ilişkisi vardır. Gelişmekte olan ülkelerde 20-74 yaş aralığındaki körlüklerin en sık sebebidir (87).

Çalışmamızda demografik veriler kıyaslandığında metformin başlanan gruptaki 40 hastanın 18'i (%45) erkek, metformin ile empagliflozin başlanan gruptaki 40 hastanın 24'ü (%60) erkektir. Yaş ortalamaları ise Grup M için $56,15 \pm 9,09$; Grup EM için $57,50 \pm 8,62$ 'dir. İki grup arasında yaş ve cinsiyet farkının olmaması gruplar arasında oluşan farklılıkların demografik özelliklerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Hasta sayımızın 80 göz ile sınırlı kalmasının bir diğer nedeni hastaların COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaneye başvuru sayısının azlığı ve gene pandemi nedeniyle hastaların takiplerine gelemeyişi de neden olmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların başlangıç HbA1c düzeyleri Grup M'de $6,73 \pm 0,77$ ike Grup EM'de $7,18 \pm 0,57$ 'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olan bu farkın nedeni kombinasyon türevi ilacın endikasyonları dahilinde HbA1c düzeyi daha yüksek hastalara başlanmasından ötürü olduğu düşünüldü.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular göz önüne alındığında tip 2 DM'ye en sık eşlik eden komorbiditelerin görülme sıklığı sırasıyla hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve hiperlipididemiydi (%57,5; %15; %15; sırasıyla).

Grupları kendi arasında kıyasladığımızda koroner arter hastalığına sahip hasta Grup M'de bulunmazken (%0), Grup EM'ye dahil edilen hastaların 12'sinde (%30) bulunmaktadır. Literatüre bakıldığında sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörü ilaçların kardiyoprotektif olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (88-92). İki grup arasındaki bu farkın ilaçlar arası kardiyoprotektivite faktöründen kaynaklandığı düşünülmüştür.

Optik koherens tomografi, biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan yeni bir yöntemdir. OKT, oftalmolojide retinanın görüntülenmesi yanında başka dokuların incelenmesinde de kullanılmaktadır. OKT cihazıyla retina ve ön segmentin gerçek zamanlı, non-kontakt kesit görüntülerinin elde edilmesinden dolayı, bu teknoloji oftalmolojide etkin olarak kullanılmaktadır. OKT, retinada optik disk ve makula gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanında; retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların

incelenmesini de sağlar. Özellikle RSLT kalınlığı ve kantitatif ölçümleri glokom açısından değerli analizler yapılmasını sağlarken; makula kalınlığı, koroid kalınlığı, gangliyon hücre kompleksi kalınlık ölçümleri ise retinal hastalıkların tanısı, takibi ve patofizyolojisinin anlaşılması açısından önem arz etmektedir (4, 5).

DM'de kullanılan ilaçların retina üzerine etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur. Bu ilaçlar retina üzerine hem HbA1c seviyelerini düşürerek, glisemik kontrolü sağlayarak etki ettikleri gibi, ilacın bizzat kendisine ait bir etki olup olmadığı sorusu hep gündemde olmuştur. Bizim çalışmamız literatürdeki eksiklikler göz önüne alınarak, SGLT 2 inhibitörü olan bu ilaca ait retina çalışmalarının sınırlılığı da düşünülerek, ilacın retina üzerine etkilerini incelemek üzerine dizayn edildi. Bu kadar kısa sürede DRP gelişeceğini düşünmediğimizden ve literatürdeki çalışmaların ışığında nörodejenerasyonun mikrovasküler anormalliklerden önce çıktığı bilindiğinden özellikle sinir tabakasını kantitatif ölçümlerle değerlendirerek ve buna ek olarak VEP'te kantitatif ölçümler yaparak bir fark saptayıp saptayamayacağımızı ve tip 2 DM'nin aynı zamanda ön segment bulgularına etkisi olduğu da bilindiğinden bu etkiler içerisinde ilaç faktörünün bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

SGLT 2 inhibitörü olan ilaçların kardiyoprotektif ve nefroprotektif etkileri yapılan çalışmalarla vurgulanmış; ancak diyabetin etkilediği end organlardan olan retina üzerine olan etkilerini incelemiş olan çalışmalar literatürde çok sınırlıdır. Retina üzerine yapılan çalışmaların çoğunluğunu deneysel hayvan model çalışmaları kapsamaktadır. Gong ve ark. yaptıkları deneysel hayvan çalışmasında, farelere empagliflozin vererek retinadaki değişimleri izlemiş, empagliflozinin diyabetik retinalarda oksidatif stresi ve apoptozisi önemli ölçüde inhibe ettiği ve retina dokusundaki sıkı bağlantıların arttığını göstermişlerdir. Aynı zamanda empagliflozinin diyabetik retinalarda enflamasyonu baskıladığını, DRP patogenezinde önemli rol oynayan IL-6, VEGF gibi moleküllerin yıkımını hızlandırdıklarını ortaya koymuşlar ve bunun empagliflozinin DRP'ye karşı koruyucu etkisi olduğunu düşündüklerini vurgulamışlardır (93). Matthews ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında empagliflozinin retinadaki vasküler sızıntıları azalttığını ve retinadaki patojenik VEGF ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir (94). Hu ve ark. bir diğer SGLT2 inhibitörü olan dapagliflozinin de retina üzerinde diyabet tarafından

indüklenen apoptozisi hem in vivo hem de in vitro olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir (95). Luo ve ark. 2022 yılında yaptıkları hayvan deneyinde ise, tip 2 DM olan farelere verilen dapagliflozinin ERG üzerinde etkilerine bakmışlar ve b-dalgasının amplitüdünün arttığını göstermişler, aynı zamanda retina üzerinde yara iyileşmesini hızlandırdığı, enfamasyonda da azalma gösterdiğinden; hem nöral hem de vasküler disfonksiyonun düzelmesine katkı sağlayabileceğini vurgulamışlardır (96). Bu çalışma bu bağlamda pilot çalışmadır, büyük bir önem taşımakta ve bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Literatür tarandığında tip 2 DM hastalarında santral kornea kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı kalın olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (97, 98). Ancak bunun aksine tip 2 DM ile SKK'nin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığını belirten çalışmalar da vardır (99). Ancak ilaçlar arası farklılığa bakan çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda her iki grup arasında zamanla SKK değişimleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark elde edilmemiştir.

Literatüre baktığımızda ön kamara derinliğinin diyabetle ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur ancak ilaçlar arası farkı araştıran çalışmalara rastlanmamıştır. Saw ve ark. yaptıkları çalışmada DM hastalarında ÖKD'nin sığlaştığını, lensin kalınlaştığını ve bunun da ön kamara açısını daralttığını vurgulamıştır (100, 101). Bizim çalışmamızda her iki ilaç grubuna dahil edilen olgular arasında zamanla ön kamara derinlikleri değişimi kıyaslandığında iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Literatür tarandığında birçok çalışmada retina sinir lifi tabakası kalınlığının tip 2 DM hastalarında incelendiğini gösterdiği görülmektedir. Van Dijk ve ark. yaptıkları çalışmada DRP bulgusu olmayan ya da çok az olan hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında RSLT kalınlıklarını incelediklerinde, tip 2 DM hastalarında RSLT kalınlığının incelendiğini göstermişlerdir (102). Yine Ezhilvendhan ve ark. yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrol grubu, DRP'si olan ve olmayan tip 2 DM hastalarından oluşan üç grubu karşılaştırdığında RSLT kalınlığının DM hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede incelendiğini, kendi aralarında kıyasladığında da DRP'si olan grupta gene istatistiksel olarak anlamlı bir incelmeye olduğunu vurgulamışlardır (103). Arendt Nielsen ve ark. yaptıkları çalışmadan DRPl

olgularda glukagon benzeri-1 (GLP-1) reseptör agonisti grubuna ait olan liraglutidin RSLT üzerine etkilerine bakmışlar ve etki etmediğini ortaya koymuşlardır (104). Chung ve ark. erken tip 2 diyabetik bir fare modelinde, liksisenatid tedavisinin, hiperglisemid en bağımsız olarak retina ve optik sinir başı üzerinde üstün anti-inflamatuar etkileri olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle erken tip 2 diyabetik retinopatide liksisenatid tedavisinin periferik iç nükleer tabakadaki nöroprotektif etkileri olduğu yönünde görüş bildirmiştir (105). Biz de çalışmamıza RSLT ve ilaç ilişkisi üzerine yapılan az sayıda çalışma ve veri olması nedeniyle çalışmamıza RSLT kalınlığı ölçümlerini de dahil ederek ilaç ile etkileşimini ve değişimini inceledik. Çalışmamızda; her iki grup RSLT tabakasının ortalama kalınlıklarının zaman içindeki değişimi karşılaştırıldığında, Grup EM lehine istatistiksel olarak sınırda anlamlı yüksek saptanmıştır. Kadran olarak bakıldığında ise, RSLT kalınlığının sırasıyla inferonazal, inferotemporal, superonazal, supertemporal, nazal ve temporal kadrarlarda izlenen değişimlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

DM hastalarında SMK değerlerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Demir ve ark. yaptığı bir çalışmada DRP bulgusu olmayan tip 2 DM hastalarının SMK değerlerinin ortalaması ile sağlıklı kontrol grubu SMK ortalamasını karşılaştırıp, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Wang ve ark. yaptıkları çalışmada farklı antidiyabetik ajanların (OAD, insülin) SMK üzerine etkilerini araştırmışlar. Tedavi alan 2 grup ve sağlıklı kontrol grubu kendi aralarında kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edememişlerdir (106). Shao ve arkadaşları metformin tedavisi alan ve almayan DRP bulgusu olan ve DMÖ tanısı alan tip 2 DM hastalarının anti-VEGF enjeksiyon tedavisi sonrası SMK değerlerini kıyaslamışlar ve metformin kullanan grubun SMK ortalamasının, metformin kullanmayan gruba kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır (107). Fernandes ve ark. yaptıkları çalışmada, SMK değerlerindeki ilerleyici azalmanın nöroretinal dejenerasyonla ilişkisi olması nedeni, iki OAD olan biri SGLT 2 inhibitörü olan dapagliflozin ve bir sülfonilüre grubu olan glibenklamidin SMK üzerindeki etkilerini araştırmış ve kısa süreli dapagliflozin kullanımının SMK’de glibenklamid kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir kalınlık artışı sağladığını saptamışlardır (108). Biz de çalışmamızda her iki hasta

grubu arasında SMK ortalamalarındaki değişimleri karşılıklı olarak kıyasladık ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını tespit ettik.

Literatüre baktığımızda DM hastalarında koroid kalınlığının azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (109). Kase ve ark. OAD kullanımıyla, tedavi almayan DRP olgularını kıyasladıklarında tedavi almayan grubun koroid kalınlıklarının tedavi alan gruba göre daha ince olduğunu göstermişlerdir (110). Bizim çalışmamızda her iki grup arasında koroid kalınlıkları açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

HbA1c ile ilgili yapılan çalışmaların başında gelen DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında DM tip 1 hastalarında HbA1c düzeyinde %1 oranındaki azalmanın; nöropati riskini %30, nefropati riskini %24-44 ve retinopati riskini %35 oranında azalttığı gösterilmiştir (47). Diğer önemli çalışma UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) grubunun DM tip 2 hastalarında yaptığı çalışmada ise HbA1c düzeyindeki %1 oranındaki düşüşün, tüm nedenlere bağlı mortalitede %7, miyokard infarktüsü riskinde %18, diyabete bağlı ölümden %25 ve mikrovasküler komplikasyon riskinde %35 oranında azalma sağladığı vurgulanmıştır (48). HbA1c seviyelerinin azalması ve glisemik kontrolün retinal nörodejenerasyonu azaltıp GCC ve RSLT tabakasını koruduğunu gösteren hem hayvan hem de insan çalışmaları olduğu gibi aynı zamanda HbA1c seviyelerini görme alanı kaybı veya RSLT ile anlamlı bir ilişki içerisinde bulmayan çalışmalar da literatürde bulunmuştur. Johnson ve ark. yaptıkları çalışmada HbA1c seviyeleriyle GCC arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir (111). Hegazy ve ark. yaptıkları çalışmada ise HbA1c seviyesiyle fokal GCC volüm kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif korelasyona sahip bir ilişki olduğunu vurgulamışlardır (112). Howell ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında iyi ve hatta orta düzey glisemik kontrolün (HbA1c ile takip etmişlerdir) retina gangliyon hücre ölümünü belirgin şekilde azalttığını 5 yıl takip ettikleri prospektif çalışma ile ortaya koymuşlardır (113). Bizim çalışmamızda başlangıç tüm hastaların HbA1c seviyeleri ortalamaları $6,95 \pm 0,71$ iken, gruplara ayrı ayrı baktığımızda Grup M'de ($6,73 \pm 0,77$), Grup EM'ye göre ($7,18 \pm 0,57$) istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk. Zamanla HbA1c değişimlerine baktığımızda ise çalışmamızda Grup EM'ye dahil edilen olguların HbA1c düzeylerindeki azalışın Grup M'ye dahil edilen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğunu saptadık.

Cankurtaran ve ark. yaptıkları çalışmada mikroalbüminüri düzeylerinin DRP'si olmayan DM hastalarında, retinal mikrosirkülasyon değişiklikleri ile ilişkili olduğunu bulmuşlar ve bunun mikrovasküler komplikasyonların tespiti açısından da önemli olduğunu vurgulamışlardır (114). Farias ve ark. mikroalbüminürisi olan tip 2 DM hastalarında DRP'nin klinik bulguları olmadan GCC kalınlığının azaldığını göstermişlerdir (115). Çalışmamızda başlangıç mikroalbüminüri düzeylerine bakıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark elde edilmemiş olup, zamanla mikroalbüminüri düzeylerindeki değişiklik incelendiğinde Grup EM olgularının mikroalbüminüri düzeylerindeki azalmanın Grup M olgularınıninkilerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğunu saptadık.

Literatürde GCC üzerine DM'nin etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına karşın, OAD etkilerini araştıran çalışmalar sınırlıdır. DM'nin her iki tipinde de GCC kalınlığının azaldığı bilinmektedir ve bunu açığa vuran literatürde birçok çalışma vardır (76, 79-82, 96). Seppa ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmada GLP-1 reseptör agonisti olan liraglutidin retina gangliyon hücrelerini ölümden ve optik sinir aksonlarını dejenerasyondan koruduğunu bu sebeple retina üzerinde nöroprotektif etkisi olabileceği yönünde görüş bildirmişlerdir (116). Eltony ve ark. 2021'de gene fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, N-etil-N-nitrözüre ile indüklenmiş fotoreseptör ve gangliyon hücre kaybı oluşturdıkları fareleri iki gruba ayırmış ve bir gruba metformin tedavisi verirken, diğer gruba herhangi bir tedavi vermemiştir. Ve bu iki grubu sağlıklı farelerle kıyaslamışlar; alınan spesimenleri ışık ve elektron mikroskoplarında incelemişlerdir. Metformin verilen grupta fotoreseptör ve gangliyon hücre azalmasının tedavisiz gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduklarını belirtmişler ve metforminin nöroprotektif etkilerinin olabileceğine dair görüş bildirmişlerdir (117). Son yıllarda nöroprotektivite konusu üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Özellikle metformin, GLP-1 reseptör analogları ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörlerinin eksitotoksik yolları inhibe ederek, farklı sinyal yolları üzerinden retinal gangliyon hücre ölümünü azalttığını hayvan deneyleriyle gösteren farklı çalışmalar da mevcuttur; ancak yeterli sayıda insan deneyi bulunmamaktadır (118-121). Çalışmamızda GCC kalınlıklarındaki zamanla değişim her iki grup arasında karşılaştırıldığında santral, inferior, superior, nazal ve temporal kadrantlarda Grup EM lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek

bulunmuştur. Bu durumun Empagliflozin'in retina üzerine nöroprotektif etkileri olduğunu gösterdiğini düşünmekteyiz.

Al-Najjar ve ark. 2020'de yaptıkları çalışmada DRP'si olan ve olmayan tip 2 DM hastalarıyla beraber sağlıklı kontrol grubu da alarak tüm olgulara pattern VEP uygulamış ve DRP'si olsun olmasın tüm tip 2 DM hastalarında kontrol grubuna göre VEP N75-P100 amplitüdlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve P100 latanslarında gene istatistiksel olarak anlamlı uzama olduğunu vurgulamışlardır. Aynı zamanda DRP'si olan ve olmayan tip 2 DM hasta gruplarını kendi aralarında kıyasladıklarında da DRP'si olan gruptaki olgularda DRP'si olmayan gruba göre VEP N75-P100 amplitüdlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük ve P100 latanslarının istatistiksel olarak anlamlı uzamış olduğunu da belirtmişlerdir (7). Balta ve ark. 2017'de DRP bulgusu olmayan DM hastalarıyla sağlıklı kontrol grubunu VEP bulgularını karşılaştırmak adına yaptıkları çalışmada VEP P100 latanslarının DM hastalarında istatistiksel olarak anlamlı uzadığını belirtmektedirler (6). Gene günümüzde özellikle glokom ve optik nörit tablolarında elimizde kuvvetli bir ek tedavi seçeneği olan sitikolinin nöroprotektif etkili olduğunu gösteren hem vaka kontrol hem kohort çalışmaları literatürde mevcuttur. İlk olarak Parisi ve ark. 1999 yılında yaptıkları kohort çalışmasında sitikolin verilen glokom hastalarında VEP parametrelerinin plasebo verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileştiğini vurgulamışlardır (122). Rejdak ve ark. 2003 yılında yaptıkları kohort çalışmasında ise sitikolin verilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası VEP parametreleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında VEP parametrelerinde istatistiksel anlamlı iyileşme saptandığı vurgulanmıştır (123). Parisi 2005 yılında yaptığı 8 yıllık vaka kontrol çalışmasında sitikolin tedavisini alan hastaların VEP parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğunu yeniden vurgulamış, ilaca ara veren hastaların bu elektrofizyolojik iyileşmelerinin korunduğunu ancak tedaviye yeniden başlamaları durumunda elektrofizyolojik parametrelerde istatistiksel olarak daha da anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir (124). OAD ile ilişkili VEP çalışması literatürde bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda VEP parametrelerine bakmamızın esas nedenleri arasında bu eksiklik de yer almaktadır. Çalışmamızda zamanla görülen VEP N75-P100 amplitüd ve VEP P100 latans değerlerindeki değişimler her iki grup arasında kıyasladığımızda VEP N75-P100 amplitüdlere Grup EM olgularında

istatistiksel olarak anlamlı yüksek, VEP P100 latanslarının Grup EM olgularında istatistiksek olarak anlamlı kısalmış olduğunu saptadık.

Glikoregülasyonun sağlanmasıyla VEP P100 latansı uzamasının normale doğru yaklaştığını gösteren çalışmalar da literatür tarandığında mevcuttur (125).

GCC kalınlığındaki zamanla değişimin iki grup arasındaki istatistiksel anlamlı bu farkların sadece ilaca bağlı olup olmadığı, diğer değişkenlerin bir etkisinin olup olmadığını anlayıp net bir yorum yapabilmek için önce GCC kalınlığındaki değişimle buna etki edeceğini düşündüğümüz tüm değişkenler yani ilaç, başlangıç HbA1c düzeyi, başlangıç mikroalbüminüri düzeyi, HbA1c değişimi, mikroalbüminüri değişimi, VEP amplitüd ve VEP P100 latans değişimlerinin arasında korelasyon analizi yaptıktan sonra, istatistiksel olarak anlamlı korele çıkan tüm değişkenlerle beraber multivaryant lineer regresyon analizi yaptıktan sonra GCC değişimi üzerine sadece ilaç değişiminin diğer etkenlerden bağımsız olarak GCC kalınlığını belirgin olarak artırdığı tespit edildi.

VEP N75-P100 amplitüd değerlerinde de zamanla oluşan değişimin aynı GCC kalınlığındaki değişim gibi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmasının sadece ilaç etkisiyle mi yoksa birden çok değişkenin etkisiyle mi olduğunu görmek için önce VEP N75-P100 amplitüd değerlerine etki edebilme olasılığı olduğunu düşündüğümüz değişkenler olan ilaç, başlangıç HbA1c düzeyi, başlangıç mikroalbüminüri düzeyi, HbA1c değişimi, mikroalbüminüri değişimi ve VEP P100 latans değişimleri ile VEP N75-P100 amplitüd değişimi arasında korelasyon analizi yaptıktan sonra, istatistiksel olarak anlamlı korele çıkan tüm değişkenler belirlendi. Daha sonra multivaryant lineer regresyon analizi uygulandı ve VEP N75-P100 amplitüd değişimi üzerine tek etkili bağımsız faktörün ilaç grubu olduğu tespit edildi.

VEP P100 latans değerlerinde zamanla oluşan değişim için de aynı analizler yapıldıktan sonra, bu değişime de bağımsız faktör olarak sadece ilaç grubunun farklılığının etki ettiği saptandı.

Çalışmamızda GCC kalınlık değişimi ile VEP N75-P100 amplitüd değerlerinin pozitif yönde korele ve VEP P100 latansı ile da negatif yönde korele

bulunmuştur. Yani GCC kalınlığının artması bizim çalışmamızda VEP amplitüd düzeylerinde artışa ve VEP P100 latans sürelerinde kısalmayla birlikte görülmekte olduğu sonucuna vardık.

Tüm bu bulguların ve istatistiksel analizlerin sonucunda elde ettiğimiz bilgilere dayanarak metformin ile empagliflozin kombine tedavisinin 6 aylık takip sonucunda GCC kalınlıklarında belirgin derecede artış, VEP P100 latans sürelerinde kısalma ve VEP N75-P100 amplitüdünde artış saptadığımızdan, metformin empagliflozin kombine tedavisinin nöroprotektif etkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmadaki kısıtlılığımız, kontrol grubumuzun olmayışından ötürü sağlıklı bireylerle aralarında herhangi bir fark oluşup oluşmadığını tespit edemeyişimizdir. Aynı zamanda RSLT ortalamasında bulduğumuz sonucun diğer kadrantlarda tespit edilememiş olmasının nedeni hasta popülasyonu yetersizliği veya çalışma süremizin 6 ayla sınırlı kalmasından ötürü olabileceğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇLAR

Her iki grup arasında tüm kadranslardaki (santral, alt, üst, nazal ve temporal) GCC kalınlıklarındaki zamana bağlı değişim incelendiğinde Grup EM’de istatistiksel olarak anlamlı belirgin şekilde artış saptanmıştır.

Her iki grup arasında VEP N75-P100 amplitüdlerindeki zamana bağlı değişim incelendiğinde Grup EM’de istatistiksel olarak anlamlı belirgin artış olduğu saptanmıştır.

Her iki grup arasında VEP P100 latans değerlerindeki zamana bağlı değişim incelendiğinde Grup EM’de istatistiksel olarak anlamlı belirgin kısalma olduğu saptanmıştır.

Her iki grup arasında RSLT ortalamasındaki zamana bağlı değişimin Grup EM lehine sınırda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Her iki grup arasında RSLT kadranslarındaki (inferonazal, inferotemporal, superonazal, superotemporal, nazal, temporal) zamana bağlı değişimde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Her iki grup arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, göz içi basınçları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Her iki grup arasında santral kornea kalınlıkları ve ön kamara derinlikleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Her iki grup arasında santral makula kalınlıkları, koroid kalınlıkları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak SGLT 2 inhibitörü ilaçların, diyabete bağılı komplikasyonların önlenmesi, geciktirilmesi ya da yavaşlatılabilmesinde, kardiyoprotektif etkileri, nörovasküler dejenerasyonu azaltması ve nöroproteksiyonu sayesinde gelecekte çok daha geniş alanda kullanılabileceğini düşünmekteyiz.



7.KAYNAKLAR

1. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
2. Grubu, D.M.Ç.v.E., TEMD Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2020. 2020: p. 16.
3. DiabetesCare 2021;44(Suppl.1):S151–S167 | <https://doi.org/10.2337/dc21-S011>
4. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. Neoplasia, 2000; 2:9-25.
5. Brezinski ME, Tearny GJ, Bouma BE, Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Southern JF, Fujimoto JG. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. Circulation, 1996; 93: 1206-1213.
6. Balta, O., Sungur, G., Yakin, M., Unlu, N., Balta, O. B., & Ornek, F. (2017). Pattern Visual Evoked Potential Changes in Diabetic Patients without Retinopathy. Journal of ophthalmology, 2017, 8597629. <https://doi.org/10.1155/2017/8597629>.
7. Al-Najjar RS, Al-Aubody NM, Al-Asadi SZ, Alabbod M. Pattern-Reversal Visual Evoked Potentials Tests in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus with and without Diabetic Retinopathy. Neurol Res Int. 2020 Aug 24;2020:1014857. doi: 10.1155/2020/1014857. PMID: 32908701; PMCID: PMC7463399.
8. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diab Res Clin Pract. 2021
9. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021: p.1-5.
10. Satman I, Tutuncu Y, Gedik S ve ark. ; Daibetes Epidemic in Turkey: Results of the second populationbased survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). Poster: A-11-2498. 47th EASD Annual Meeting, 12-16 Sept 2011, Lisbon, Portugal. Diabetologia 2011;54 (Suppl.1):P2498.
11. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes2021 Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S15–S33
12. Ramachandran, A., Know the signs and symptoms of diabetes. Indian J Med Res, 2014. 140(5): p. 579-81

13. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JP, Ratner RE. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017 Feb;66(2):241-255. doi: 10.2337/db16-0806. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27980006; PMCID: PMC5384660.
14. 16. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334
15. 19. Chadha C, Pittas AG, Lary CW, et al.; D2d Research Group. Reproducibility of a prediabetes classification in a contemporary population. *Metab Open* 2020;6:100031
16. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet tanı ve tedavi rehberi. 2021. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı: p13-26.
17. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–2479
18. Bogun MM, Bundy BN, Goland RS, Greenbaum CJ. C-Peptide levels in subjects followed longitudinally before and after type 1 diabetes diagnosis in TrialNet. *Diabetes Care* 2020;43:1836–1842
19. Humphreys A, Bravis V, Kaur A, et al. Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12 months following diagnosis of type 1 diabetes: an ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;155: 107789
20. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adultonset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:674–686
21. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEMI): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:477–489
22. Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:1617–1635
23. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf
24. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: A

- pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Oct;131 Suppl 3:S173–211
25. McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA, et al. Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy. *Diabetes Care* 2016;39:53–54 172. Buchanan
 26. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb;103(2):176–85
 27. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014 Jan;37 Suppl 1:S81–90
 28. Committee on Practice BulletinsdObstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131: e49–e64
 29. Carmody D, Støy J, Greeley SA, Bell GI, Philipson LH. A clinical guide to monogenic diabetes. In *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders*. 2nd ed. Weiss RE, Refetoff S, Eds. Philadelphia, PA, Elsevier, 2016
 30. Sanyoura M, Letourneau L, Knight Johnson AE, et al. GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: description of 27 unpublished variants. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;151:231–236
 31. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021: p.11-20.
 32. Steffes, M., et al., Hemoglobin A1c measurements over nearly two decades: sustaining comparable values throughout the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Clin Chem*, 2005. 51(4): p. 753-8.
 33. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019;42: 416–426
 34. LindM, Pivodic A, Svensson A-M, O’lafsdóttir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ* 2019;366: l4894.
 35. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139

36. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572
37. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419–430.
38. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1c for type 1 diabetes: a consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care* 2017;40:1622–1630
39. Hendrieckx C, Ivory N, Singh H, Frier BM, Speight J. Impact of severe hypoglycaemia on psychological outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2019; 36:1082–1091 68.
40. Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO, et al.; HAT Brazil study group. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr* 2018;10:83
41. Spijkerman, A.M., et al., Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care*, 2003. 26(9): p. 2604-8.
42. Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AKF, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care* 2011;34: 2368–2373
43. Lehtinen, J.M., et al., Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes*, 1989. 38(10): p. 1307-13.
44. Forbes, J.M. and M.E. Cooper, Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*, 2013. 93(1): p. 137-88.
45. Klein, R., Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 1995. 18(2): p. 258-68.
46. Diabetes, C., et al., The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993. 329(14): p. 977-86.

47. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
49. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403
50. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): effects of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002;25:2165–2171
51. Mthembu SXH, Mazibuko-Mbeje SE, Ziqubu K, Nyawo TA, Obonye N, Nyambuya TM, Nkambule BB, Silvestri S, Tiano L, Muller CJF, Dlodla PV. Impact of physical exercise and caloric restriction in patients with type 2 diabetes: Skeletal muscle insulin resistance and mitochondrial dysfunction as ideal therapeutic targets. *Life Sci.* 2022 Mar 7;120467. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120467. Epub ahead of print. PMID: 35271881.
52. Blomster JI, Chow CK, Zoungas S, Woodward M, Patel A, Poulter NR, Marre M, Harrap S, Chalmers J, Hillis GS. The influence of physical activity on vascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Nov;15(11):1008-12. doi: 10.1111/dom.12122. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23675676.
53. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020 Feb;43(2):487-493. doi: 10.2337/dci19-0066. Epub 2019 Dec 19. Erratum in: *Diabetes Care.* 2020 Jul;43(7):1670. PMID: 31857443; PMCID: PMC6971782.
54. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic exercise training, resistance exercise, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-69.
55. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2102–2107
56. Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the academy of nutrition and dietetics: interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. *J Acad Nutr Diet* 2016;116:129-47.

57. American Diabetes Association. 5. Facilitating behavior change and wellbeing to improve health outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S53–S72
58. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:1659–1679
59. Davies, M.J., et al., Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2018. 41(12): p. 2669- 2701.
60. Basile J. A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Postgraduate Medicine*. 2011;123(4):38–45. doi: 10.3810/pgm.2011.07.2302.
61. 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*. 2009;85(5):513–9.
62. Scheen A. J. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33–59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y
63. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018;41:356–63
64. Hooper P, Boucher MC, Cruess A, et al. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2012;47(Suppl. 1):S1–S30
65. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, Gangnon RE, Klein BE. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2009;116(10):1937–1942.
66. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology* 1995;102:1170-1176
67. Aiello LP, Sun W, Das A, Gangaputra S, et al; DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1722–1733.
68. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703–713.

69. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(3):233–244.
70. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice ® Pattern Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2016. www.aao.org/ppp.
71. Wang J, Xin X, Luo W, Wang R, Wang X, Si S, Mo M, Shao B, Wang S, Shen Y, Chen X, Yu Y. Anemia and Diabetic Kidney Disease Had Joint Effect on Diabetic Retinopathy Among Patients With Type 2 Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Dec 1;61(14):25. doi: 10.1167/iovs.61.14.25. PMID: 33351059; PMCID: PMC7757636.
72. Namitha D, Nusrath A, Asha Rani N, Dhananjaya SY, Lokanathan TH, Kruthi BN, Vijay Kumar AG. Role of Lipid Indices in the Assessment of Microvascular Risk in Type 2 Diabetic Retinopathy Patients. *Cureus.* 2022 Mar 22;14(3):e23395. doi: 10.7759/cureus.23395. PMID: 35481317; PMCID: PMC9033511.
73. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1227–1239.
74. Sezer SD, Küçük M, Döğer FK, et al. VEGF, PlGF and HIF-1α in placentas of early- and late-onset pre-eclamptic patients. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:797–800.
75. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl): 786–806.
76. Chhablani, J., Sharma, A., Goud, A., Peguda, H. K., Rao, H. L., Begum, V. U., & Barteselli, G. (2015). Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(11), 6333–8.
77. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PH, Jeong W, Demirkaya N, Garmager A, Wit F, Kucukevcilioglu M, van Velthoven ME, DeVries JH, Mullins RF, Kuehn MH, Schlingemann RO, Sonka M, Verbraak FD, Abramoff MD. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016;113:E2655-2664.
78. Feng, Y., Wang, Y., Stock, O., Pfister, F., Tanimoto, N., Seeliger, M. W., ... Hammes, H.-P. (2009). Vasoregression linked to neuronal damage in the rat with defect of polycystin-2. *PloS One*, 4(10), e7328.
79. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1156–63.
80. Bearse MA, Jr., Adams AJ, Han Y, et al. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Prog Retinal Eye Res.* 2006;25:425–448
81. Gualtieri M, Bandeira M, Hamer RD, Damico FM, Moura AL, Ventura DF. Contrast sensitivity mediated by inferred magno and parvocellular pathways in type 2 diabetics with and without nonproliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1151–1155.

82. Verma A, Rani PK, Raman R, et al. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. *Eye*. 2009;23:1824–1830
83. Demir M, Oba E, Sensoz H, Ozdal E. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(6):719-720. doi:10.4103/0301-4738.136234
84. Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Marmor MF, Tormene AP, Holder GE. Visual evoked potentials standart (2004). *Documenta Ophthalmologica*, 2004; 108:115-123.
85. Brigell MG. The visual evoked potential. In: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. Eds. *Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, 41 Optic Nevre and Visual Pathway*, 2nd Ed., Singapore: The Foundation of the American Acamedy of Ophthalmology, 2001: 237-278.
86. Corduneanu A, Chişca V, Ciobanu N, Groppa S. Evaluation of visual pathways using visual evoked potential in patients with diabetic retinopathy. *Rom J Ophthalmol*. 2019 Oct-Dec;63(4):367-371. PMID: 31915735; PMCID: PMC6943291.
87. *DiabetesCare* 2021;44(Suppl.1):S151–S167 | <https://doi.org/10.2337/dc21-S011>
88. Scott, L.J., Empagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2014. 74(15): p. 1769-84.
89. Okada, K., et al., Safety and efficacy of empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A post hoc analysis of data from the SACRA study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021. 23(4): p. 860-869.
90. 67. Foote, C., V. Perkovic, and B. Neal, Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diab Vasc Dis Res*, 2012. 9(2): p. 117-23.
91. Liu, X.Y., et al., Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2years. *J Diabetes Complications*, 2015. 29(8): p. 1295-303.
92. Rhee, J.J., et al., Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPAHF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes Obes Metab*, 2020. 22 Suppl 1: p. 46- 54.
93. Gong Q, Zhang R, Wei F, Fang J, Zhang J, Sun J, Sun Q, Wang H. 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 Jun 4;152:113222. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113222. Epub ahead of print. PMID: 35671581.
94. 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 Mar 31;42(3):BSR20212209. doi: 10.1042/BSR20212209. PMID: 35234250; PMCID: PMC8891593.

95. Hu Y, Xu Q, Li H, Meng Z, Hao M, Ma X, Lin W, Kuang H. Dapagliflozin Reduces Apoptosis of Diabetic Retina and Human Retinal Microvascular Endothelial Cells Through ERK1/2/cPLA2/AA/ROS Pathway Independent of Hypoglycemic. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 24;13:827896. doi: 10.3389/fphar.2022.827896. PMID: 35281932; PMCID: PMC8908030.
96. Luo Q, Leley SP, Bello E, Dhami H, Mathew D, Bhatwadekar AD. Dapagliflozin protects neural and vascular dysfunction of the retina in diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 May;10(3):e002801. doi: 10.1136/bmjdr-2022-002801. PMID: 35577387; PMCID: PMC9114950.
97. Ozdamar Y, Cankaya B, Ozalp S, Acaroglu G, Karakaya J, Ozkan SS. Is there a correlation between diabetes mellitus and central corneal thickness? *J Glaucoma*. 2010;19(9):613-616. doi:10.1097/IJG.0b013e3181ca7c62
98. Toygar O, Sizmaz S, Pelit A, Toygar B, Yabaş Kızıloğlu Ö, Akova Y. Central corneal thickness in type II diabetes mellitus: is it related to the severity of diabetic retinopathy? *Turk J Med Sci*. 2015;45(3):651-654. doi:10.3906/sag-1404-153
99. Soleimanizad R, Nowroozzadeh MH, Ziaei H, Pakravan M, Yaseri M, Katibeh M. The association of central corneal thickness with ocular and general parameters in a community setting: the Yazd Eye Study. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017;12(2):141-150.
100. Saw SM, Wong TY, Ting S, Foong AW, Foster PJ. The relationship between anterior chamber depth and the presence of diabetes in the Tanjong Pagar Survey. *Am. J. Ophthalmol*. 2007; 144(2): 325–326. doi: 10.1016/j.ajo.2007.03.038
101. Suraida AR, Ibrahim M, Zunaina E. Correlation of the anterior ocular segment biometry with HbA1c level in type 2 diabetes mellitus patients. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191134. Published 2018 Jan 11. doi:10.1371/journal.pone.0191134
102. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 2715–2719
103. Ezhilvendhan K, Shenoy A, Rajeshkannan R, Balachandrachari S, Sathiyamoorthy A. Evaluation of Macular Thickness, Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Layer Thickness in Patients among Type 2 Diabetes Mellitus Using Optical Coherence Tomography. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021 Nov;13(Suppl 2):S1055-S1061. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_165_21. Epub 2021 Nov 10. PMID: 35017929; PMCID: PMC8686983.
104. Arendt Nielsen T, Segal R, Uggerhøj Andersen C, Vorum H, Drewes AM, Jakobsen PE, Brock B, Brock C. Liraglutide Treatment Does Not Induce Changes in the Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Diabetic Retinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2022 Jan-Feb;38(1):114-121. doi: 10.1089/jop.2021.0055. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34918951.
105. Chung YW, Lee JH, Lee JY, Ju HH, Lee YJ, Jee DH, Ko SH, A Choi J. The Anti-Inflammatory Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonist Lixisenatide on the Retinal Nuclear and Nerve Fiber Layers in an Animal Model of Early Type 2 Diabetes. *Am J Pathol*. 2020 May;190(5):1080-1094. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.01.011. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32354571.

106. Jing-Bo, WANG; Lin, ZHANG. Effects of different antidiabetic therapies on the macular thickness in diabetes patients without fundus complication. *International Eye Science* ; (12): 1541-1542, 2016.
107. Shao Y, Wang M, Zhu Y, Li X, Liu J. Association of metformin treatment with enhanced effect of anti-VEGF agents in diabetic macular edema patients. *Acta Diabetol.* 2022 Apr;59(4):553-559. doi: 10.1007/s00592-021-01833-4. Epub 2022 Jan 16. Erratum in: *Acta Diabetol.* 2022 Feb 3;: PMID: 35034186.
108. Fernandes VHR, Chaves FRP, Soares AAS, Breder I, Kimura-Medorima ST, Munhoz DB, Cintra RMR, Breder JC, Barreto J, Nadruz W, Carvalho LSF, Quinaglia T, Arieta CEL, Sposito AC; ADDENDA-BHS2 trial investigators. Dapagliflozin increases retinal thickness in type 2 diabetic patients as compared with glibenclamide: A randomized controlled trial. *Diabetes Metab.* 2021 Nov;47(6):101280. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101280. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34537385.
109. Horváth H, Ecsedy M, Kovács I, Sándor GL, Mallár K, Czákó C, Nagy ZZ, Somogyi A. A chorioidea vastagságának változása diabeteses betegekben [Choroidal thickness changes in patients with diabetes]. *Orv Hetil.* 2020 Aug;161(35):1475-1482. Hungarian. doi: 10.1556/650.2020.31805. PMID: 32822326
110. Kase S, Endo H, Yokoi M, Kotani M, Katsuta S, Takahashi M, Kase M. Choroidal thickness in diabetic retinopathy in relation to long-term systemic treatments for diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol.* 2016 Mar-Apr;26(2):158-62. doi: 10.5301/ejo.5000676. Epub 2015 Sep 29. PMID: 26428217.
111. Johnson NA, Jammal AA, Berchuck SI, Medeiros FA. Effect of Diabetes Control on Rates of Structural and Functional Loss in Patients with Glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma.* 2021 Mar-Apr;4(2):216-223. doi: 10.1016/j.ogla.2020.09.013. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32961366.
112. Hegazy AI, Zedan RH, Macky TA, Esmat SM. Retinal ganglion cell complex changes using spectral domain optical coherence tomography in diabetic patients without retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2017 Mar 18;10(3):427-433. doi: 10.18240/ijo.2017.03.16. PMID: 28393035; PMCID: PMC5360779.
113. Howell SJ, Mekhail MN, Azem R, Ward NL, Kern TS. Degeneration of retinal ganglion cells in diabetic dogs and mice: relationship to glycemic control and retinal capillary degeneration. *Mol Vis.* 2013 Jun 27;19:1413-21. PMID: 23825921; PMCID: PMC3695756.
114. Cankurtaran V, Inanc M, Tekin K, Turgut F. Retinal Microcirculation in Predicting Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients without Retinopathy. *Ophthalmologica.* 2020;243(4):271-279. doi: 10.1159/000504943. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31775153.
115. Farias LB, Lavinsky D, Benficia CZ, Lavinsky J, Canani LH. Microalbuminuria Is Associated With Early Retinal Neurodegeneration in Patients With Type 2 Diabetes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2018 Sep 1;49(9):e36-e43. doi: 10.3928/23258160-20180907-05. PMID: 30222817.

116. Seppa K, Toots M, Reimets R, Jagomäe T, Koppel T, Pallase M, Hasselholt S, Krogsbæk Mikkelsen M, Randel Nyengaard J, Vasar E, Terasmaa A, Plaas M. GLP-1 receptor agonist liraglutide has a neuroprotective effect on an aged rat model of Wolfram syndrome. *Sci Rep*. 2019 Oct 31;9(1):15742. doi: 10.1038/s41598-019-52295-2. PMID: 31673100; PMCID: PMC6823542.
117. Eltony SA, Mohaseb HS, Sayed MM, Ahmed AA. Metformin treatment confers protection of the optic nerve following photoreceptor degeneration. *Anat Cell Biol*. 2021;54(2):249-258. doi:10.5115/acb.20.320
118. Mehta K, Behl T, Kumar A, Uddin MS, Zengin G, Arora S. Deciphering the Neuroprotective Role of Glucagon-like Peptide-1 Agonists in Diabetic Neuropathy: Current Perspective and Future Directions. *Curr Protein Pept Sci*. 2021;22(1):4-18. doi: 10.2174/1389203721999201208195901. PMID: 33292149.
119. Watanabe K, Asano D, Ushikubo H, Morita A, Mori A, Sakamoto K, Ishii K, Nakahara T. Metformin Protects against NMDA-Induced Retinal Injury through the MEK/ERK Signaling Pathway in Rats. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 23;22(9):4439. doi: 10.3390/ijms22094439. PMID: 33922757; PMCID: PMC8123037.
120. Kim YS, Kim M, Choi MY, Lee DH, Roh GS, Kim HJ, Kang SS, Cho GJ, Kim SJ, Yoo JM, Choi WS. Metformin protects against retinal cell death in diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Oct 21;492(3):397-403. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.087. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28843855.
121. Liu HL, Hu FY, Xu P, Wu JH. Regulation of mitophagy by metformin improves the structure and function of retinal ganglion cells following excitotoxicity-induced retinal injury. *Exp Eye Res*. 2022 Apr;217:108979. doi: 10.1016/j.exer.2022.108979. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35143835.
122. Parisi V, Manni G, Colacino G, Bucci MG. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1999 Jun;106(6):1126-34. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90269-5. PMID: 10366081.
123. Rejdak R, Toczłowski J, Kurkowski J, Kamiński ML, Rejdak K, Stelmasiak Z, Grieb P. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med Sci Monit*. 2003 Mar;9(3):PI24-8. PMID: 12640353.
124. Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc Ophthalmol*. 2005 Jan;110(1):91-102. doi: 10.1007/s10633-005-7348-7. PMID: 16249960.
125. Verrotti A, Lobefalo L, Trotta D, Della Loggia G, Chiarelli F, Luigi C, Morgese G, Gallenga P. Visual evoked potentials in young persons with newly diagnosed diabetes: a long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol*. 2000 Apr;42(4):240-4. doi: 10.1017/s0012162200000414. PMID: 10795562.