

TC
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
DURSUN ODABAŞ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**SGLT-2 (SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER-2) İNHİBİTÖRÜ KULLANAN
VE KULLANMAYAN DİYABETİK HASTALARIN İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN
VE TİYOL-DİSÜLFİD HOMEOSTAZ DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR MEHMET ALİ AKGÜNDÜZ
TEZ DANIŞMANI: DOÇ DR SALİHA YILDIZ
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

VAN 2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tez çalışmasında her türlü desteği sağlayan, öneri, katkı ve yönlendirmeleriyle çalışmalarımın her noktasında bana yardımını esirgemeyen, anlayışını ve bilgi paylaşımını hiçbir zaman eksik etmeyen saygıdeğer danışman hocam sayın Doç DR Öğretim Üyesi SALİHA YILDIZ'a şükranlarımı sunuyorum.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Ramazan ESEN hocama verdiği katkı ve eğitimleri için teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime sağladıkları katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet ASLAN, Doç. Dr. M. Naci ALDEMİR, Doç. Dr. Saliha YILDIZ, Doç. Dr. Murat ALAY, Doç. Dr. Ali DOĞAN, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Mehmet ERDEM, Doç. Dr. Mesut AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Yaren DİRİK, Dr. Öğretim Üyesi Yasin SEZGİN, Dr. Öğretim Üyesi Müslih ÜRÜN, Dr. Öğretim Üyesi Yonca ÜRÜN, Dr. Öğretim Üyesi Cebail KARACA, Dr. Öğretim Üyesi Cihan URAL'a ve Doç. Dr. Salim Neşelioğlu hocalarıma ayrı ayrı teşekkür edip saygılarımı sunarım.

Beraber çalışmaktan ve dostluklarından mutluluk duyduğum, şu an uzman olan tüm kıdemlilerime, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca her türlü desteğini esirgemeyen ve hayatımın her anında yanımda olan aileme ve bu zorlu süreci beraber sırtladığım sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. MEHMET ALİ AKGÜNDÜZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER	3
TABLolar LİSTESİ.....	5
ŞEKİL LİSTESİ.....	6
KISALTMALAR.....	7
ÖZET.....	8
ABSTRACT.....	10
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2.GENEL BİLGİLER	13
2.1.DİYABETES MELLİTUS.....	13
2.1.1. Epidemiyoloji.....	13
2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanısı	13
2.1.3. Diyabet Sınıflaması.....	15
2.2.TİP 1 DİYABETES MELLİTUS	18
2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Patogenezi.....	18
2.2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri	19
2.2.3.Tip 1 DM Taraması.....	20
2.3. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS	20
2.3.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi.....	20
2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri	22
2.4. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS	22
2.5.DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ.....	23
2.5.1. Non-Farmakolojik Tedaviler	23
2.5.2.Farmakolojik Tedaviler.....	24
2.6. TİP2 DM TEDAVİSİNDE SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ.....	26
2.7.DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI.....	34
2.7.1. Diyabetik Retinopati.....	35
2.7.2. Diyabetik Nöropati	37
2.7.3. Diyabetik Nefropati	37

2.8.DİYABETES MELLİTUS VE ATEROSKLEROZ	38
3. OKSİDATİF STRES VE SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ.....	40
4. DİYABET VE OKSİDATİF STRES.....	44
5.GEREÇ VE YÖNTEM	46
6.BULGULAR.....	48
7.TARTIŞMA	62
8.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	68
9.KAYNAKLAR	69



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo-2: ADA Diyabet Sınıflandırması

Tablo-3: Tip 1 Diyabetes Mellitus Major Risk Faktörleri

Tablo-4: Tip 2 Diyabetes Mellitus Major Risk Faktörleri

Tablo-5: Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo-6: Diyabet İlişkili Komplikasyonlar

Tablo-7: SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Grupların Yaş Ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo-8: SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Grupların Diyabet Süresi HbA1c düzeyi ve Kullanılan İlaç Sayısına Göre Dağılımı

Tablo-9: SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Grupların Sülfanilüre Dpp4 Pioglitazon ve Metformin Kullanımına ve Komplikasyonlara Göre Dağılımı

Tablo 10: SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Grupların Nativ Tiyo Total Tiyo ve Disülfid Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 11: SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Grupların Yaş Gruplarına Göre Nativ Tiyo Total Tiyo ve Disülfid Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 12: SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Grupların Cinsiyet Gruplarına Göre Nativ Tiyo Total Tiyo ve Disülfid Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 13: SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Grupların HbA1c düzeylerine Göre Nativ Tiyo Total Tiyo ve Disülfid Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 14: SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Grupların Tek İlaç Ve Çoklu İlaç Kullanımına Göre Nativ Tiyo Total Tiyo ve Disülfid Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 15: SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Grupların Diyabet Süresine Göre Nativ Tiyo Total Tiyo ve Disülfid Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 16: SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Grupların Komplikasyon Olup Olmamasına Göre Nativ Tiyo Total Tiyo ve Disülfid Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 17: SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Grupların Dpp4 Kullanımına Göre Nativ Tiyo Total Tiyo ve Disülfid Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 18: SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Grupların Metformin Kullanımına Göre Nativ Tiyo Total Tiyo ve Disülfid Düzeylerinin Karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL-1.....	49
ŞEKİL-2.....	50
ŞEKİL-3.....	51
ŞEKİL-4.....	52



KISATMALAR

ADA: American Diabetes Association

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BMI: Body Mass Index

CE: Kolesterol Esteri

DM: Diyabetes Mellitus

DR: Diyabetik Retinopati

DN: Diyabetik Nefropati

FDA: Food and Drug Administration

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HDL: High Density Lipoprotein

HbA1c: Hemoglobin A1c

IDF: International Diabetes Federation

LADA: Latent Autoimmune Diabetes of Adult

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

MHR: Monosit HDL Ratio

NAFLD: Non-alcoholic Fatty Liver Disease

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

PL: Fosfolipid

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

TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi

USA: United States (Amerika Birleşik Devletleri)

ÖZET

SGLT-2 (SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER-2) İNHİBİTÖRÜ KULLANAN VE KULLANMAYAN DİYABETİK HASTALARIN İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN VE TİYOL-DİSÜLFİD HOMEOSTAZ DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç:

Tip 2 diyabetes mellitus toplumda sık görülen ve çok fazla sayıda komplikasyonu olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Amacımız tip 2 diyabetes mellitus hastalarında SGLT-2 inhibitörü kullananlarla kullanmayanlar arasında antioksidan düzeylerini incelemek ve SGLT-2 inhibitörü kullanmanın antioksidan düzeylerini etkileyip etkilemediğini görmektir.

Gereç ve Yöntem:

Şubat 2022 ve Mart 2023 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Diyabet Polikliniğinde TİP2 DM tanısı alan ve takibi yapılan yaşları 18-65 yaş arasında değişen toplam 115 hasta çalışmaya dahil edildi. 53 hasta SGLT-2 inhibitörü kullanan vaka grubu, 62 hasta da kontrol grubu olarak değerlendirildi. Çalışmamız prospektif, kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır.

Bulgular:

SGLT-2 inhibitörü kullanan gruptaki hastaların 30'u (%56,6) erkek, 23'ü (%43,4) kadındı. Kontrol grubunda ise erkek hasta sayısı 29 (%46,8), kadın hasta sayısı da 33 (%53,2) idi. SGLT-2 inhibitörü kullanan vaka grubunda komplikasyonların oranı SGLT-2İ kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. SGLT-2İ alan ve almayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, IMA değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta Disulfide / native thiol SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta Disulfide / total thiol SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta native thiol / total thiol SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$).

Kadın hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta disulfide, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol değeri SGLT-2 kullanmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Native Thiol / Total Thiol oranı ise anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$).

Hba1c > 7 olan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta disulfide, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol değeri SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Native Thiol / Total Thiol oranı ise anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$).

DM Süresi < 10 Yıl olan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda disulfide değeri SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$).

Sonuç:

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü kullanan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında tiyoller azalma eğilimi gösterirken, disülfid düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır.

Anahtar kelimeler: SGLT-2 inhibitörü, tip 2 diyabetes mellitus, tiyol disülfid homeostazisi, iskemi modifiye albümin

ABSTRACT

COMPARISON OF ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN AND THIOL-DISULFIDE HOMEOSTASIS LEVELS OF DIABETIC PATIENTS USING AND NOT USING SGLT-2 (SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER-2) INHIBITORS

Introduction and purpose:

Type 2 diabetes mellitus is an important public health problem that is common in society and has many complications. Our aim is to examine antioxidant levels between those who use sglt2 inhibitors and those who do not use sglt2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus patients and to see whether using sglt inhibitors affects antioxidant levels.

Materials and Methods:

It is planned to be carried out on a total of 115 patients, aged between 18 and 65, who were diagnosed with TIP2 DM and followed up in the ENDOCRINE AND METABOLISM DISEASES DIABETES Polyclinic of Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, between February 2022 and March 2023. 53 patients are using sglt2 inhibitors. While evaluated in the group, 62 patients were evaluated as the control group. Our study was conducted as a prospective and descriptive study.

Results:

In the group using SGLT-2 inhibitors, 30 (56.6%) were male and 23 (43.4%) were female. In the control group, the number of male patients was 29 (46.8%) and the number of female patients was 33 (53.2%). The proportion of case intervals using SGLT-2 inhibitors was significantly ($p < 0.05$) higher than that of SGLT-2I use. There was no significant difference in natural thiol, total thiol, disulphide, and IMA values between the SGLT-2I and outpatient groups ($p > 0.05$). Disulfide / native thiol in the group using SGLT-2 inhibitor was significantly higher than the group using SGLT-2 inhibitor ($p < 0.05$). Disulfide / total thiol in the group using SGLT-2 inhibitor was significantly higher than the group using SGLT-2 inhibitor ($p < 0.05$). Natural thiol / total thiol was significantly lower in the group using SGLT-2 inhibitor than in the group using SGLT-2 inhibitor ($p < 0.05$).

In female patients, the disulfide, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol values in the group using SGLT-2 inhibitors were significantly higher than the group not using SGLT-2 ($p < 0.05$). Native Thiol / Total Thiol ratio was significantly lower ($p < 0.05$).

In the group with Hba1c > 7, disulfide, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol values in the group using SGLT-2 inhibitors were significantly higher than the group not using SGLT-2 inhibitors ($p < 0.05$). Native Thiol / Total Thiol ratio was significantly lower ($p < 0.05$).

In the group with DM Duration < 10 years, the disulfide value in patients using SGLT-2 inhibitors was significantly higher than in the group not using SGLT-2 inhibitors ($p < 0.05$).

Discussion and Conclusion:

In our study, while thiols tended to decrease in type 2 diabetes mellitus patients using SGLT-2 inhibitors, disulfide levels increased statistically significantly.

Key words: sglt-2 inhibitor, type 2 diabetes mellitus, thiol disulfide homeostasis, ischemia modified albumin level

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet Mellitus (DM) dünya üzerinde her geçen gün önemi artan bir toplum sağlığı sorunudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (International Diabetes Federation, IDF) 2019 kayıtlarına göre DM olan kişi sayısı 463 milyondur. Bu rakamın 2045'de 700 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1). Tip 2 DM, mikrovasküler (diyabetik retinopati, diyabetik nöropati, diyabetik nefropati) ve makrovasküler komplikasyonlarla (koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı) seyreden önemli bir metabolik bozukluktur (2). Örneğin diyabetik retinopati, yetişkinlerde edinilmiş körlüğün başlıca nedenidir (1). Gelişmiş ülkelerde körlüğün % 12' sinden sorumlu olduğu düşünülen ve diyabetin en erken komplikasyonlarından biridir (3).

SGLT-2 inhibitörleri, tip 2 diyabeti olan veya olmayan hastalarda böbrek fonksiyonlarını ve kalbi koruyan antihiperglisemik ilaçlardır. İlgili koruyucu mekanizmalar arasında kan glukozuna bağımlı ve bağımsız mekanizmalar yer alır: SGLT-2 inhibitörleri hem hiper hem de hipoglisemiye önler, HbA1c üzerinde beklenen net etkinin çok az olması beklenir. SGLT-2 inhibitörleri glomerüler basıncı ve hiperfiltrasyonu azaltır, böylece filtrasyon bariyeri üzerindeki fiziksel stresi, albüminüriyi ve tübüler yeniden emilim için oksijen talebini azaltır. Bu kortikal oksijenlenmeyi iyileştirir ve daha az tübüler glikotoksisite ile birlikte uzun vadede tübüler fonksiyonu ve glomerüler filtrasyon hızını koruyabilir. SGLT-2 inhibitörleri sistemik hipoksiyi taklit edebilir ve organ oksijen dağıtımını iyileştiren eritropoezi uyarabilir. SGLT-2 inhibitörleri, potansiyel olarak diüretiklere ve atriyal natriüretik peptide karşı direncin üstesinden gelen ve Na-H iyon değiştiricileri ile birlikte sempatik tonusu inhibe ederek hacim tutulmasını ve kan basıncını azaltan, kalp fonksiyonunu koruyan ozmotik diüretiklerdir (4).

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü alan ve almayan Tip2 dm hastalarında oksidatif stresin bazı parametreleri olan tiyol disülfid homeostazisini ve iskemi modifiye albümin düzeylerini inceledik. Amacımız SGLT-2 inhibitörlerinin diyabette artan oksidatif stres düzeyine etkilerini incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Epidemiyoloji

Diyabetes Mellitus, insülinin eksik olması veya insülin direnci sebebiyle ortaya çıkan, birçok sistemin etkilenmesine sebep olan hiperglisemi ile kendini gösteren bir metabolizma sorunudur (5). Obezitenin ve hareketsiz yaşamın artması hastalığın dünya genelinde giderek artmasına neden olmuştur. 2021 yılı verilerine göre dünyada 537 milyon yetişkinin (20-79 yaş) DM tanısı mevcuttur. Avrupa’da her 11 yetişkinden birisi DM hastasıdır. DM ile yaşayan hastaların % 36’sı henüz tanı almamıştır. Sadece 2021 yılında DM hastalarının tedavisi için 189 milyar dolar harcanmıştır. 1997-1998 yıllarında ülkemizde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışmasına göre tip 2 diyabet sıklığı % 7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ise % 6.7 olarak bulunmuştur. 2010 yılındaki TURDEP-II çalışmasında ise 20 ve üzeri yaş grubunda incelenen 26.499 kişide tip 2 diyabetin geçmiş yıllara oranla arttığı ve % 13,7 olduğu görülmüştür. Sonuç olarak Türkiye’de geçen 12 yılda diyabet sıklığı %90 artmıştır (6).

2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanısı

Diyabetes mellitus tanısında kullanılan kriterler Tablo 1’de özetlenmiştir. Açlık kan şekeri seviyesinin 126 mg/dl veya üzerinde olması, herhangi bir zamanda bakılan kan şekeri konsantrasyonunun (yemekler veya açlık ile ilişkili herhangi bir zamanda belirlenen) 200mg/dl veya üzerinde olması, 75 gramlık oral glukoz tolerans testinde ikinci saat tokluk kan şekerinin 200 mg/dl veya üzeri olması durumunda DM tanısı konulabilir. Ayrıca hemoglobin A1c (HbA1c) değerinin %6,5 veya daha yüksek olması durumunda da tanı konulabilir. HbA1c, ortalama glukoz düzeyi ile ilişkili olup eritrositlerdeki glikolize hemoglobin yüzdesini gösterir. HbA1c, son 3 ay içerisindeki ortalama kan glukoz düzeyini yansıtır. HbA1c, eritrositin ömrü boyunca progresif olarak biriktiği için eritrosit yıkım döngüsünün değiştiği (örneğin birçok anemi durumunda) veya hemoglobinin glikolize olma kabiliyetini etkileyen bazı hemoglobinopatilerde yanlış değerler saptanabilir. Kan şekeri veya HbA1c değerinde yükseklik ile birlikte poliüri, polidipsi gibi semptomların olduğu hastalarda tek bir test sonucu ile tanı koyulabilir. Semptom göstermeyen ve glukoz düzeyindeki artışların daha düşük olduğu hastalarda, tanı farklı bir zamanda yeni bir test ile tekrar değerlendirilmelidir (7).

HbA1c değeri %5,7 ile 6,4 arasındaki hastalar prediyabet olarak tanımlanır. Açlık kan şekeri seviyeleri 100-126 mg/dl arasında olan prediyabetik hastalar bozulmuş açlık glukozu olarak sınıflandırılır ve 2 saatlik postprandiyal plazma glukoz seviyeleri 140-199 mg/dl arasında olanlarda bozulmuş glukoz toleransı vardır. Prediyabeti bulunan bir kişinin diyabet tanısı alma riski yıllık olarak ortalama %6'dır.

Tablo-1: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri(7)

ÖLÇÜM	NORMAL	PREDİYABET	DİYABETES MELLİTUS
Plazma Şekeri			
Açlık	<100	100-125 [¥]	≥126
Yükleme sonrası 2 saatlik**	<140	140-199 [₹]	≥200
Rastgele***			≥200
HbA1c	≤ 5.6	5.7-6.4	≥6.5

*Açlık: ≥ 8 saat herhangi bir kalori alımı olmaması

**75 gramlık standart yükleme veya öğün sonrası

***Günün herhangi bir saatinde, öğünden bağımsız

¥Bozulmuş açlık glukozu (BAG)

₹ Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

2.1.3. Diyabet Sınıflaması

Tablo-2: ADA'ya göre Diyabet Sınıflandırması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle β -hücre yıkımının sebep olduğu mutlak insülin eksikliği vardır)
II. Tip 2 diyabet (İnsülin sekresyonunda bozukluk ve insülin direnci ile karakterizedir)
III. Gestasyonel diyabetes mellitus (Gebelikte tespit edilen ve genellikle doğum sonrası düzelen diyabet tipidir)
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) * 20. Kromozom, HNF-4 α (MODY1) * 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) * 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3) * 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) * 17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5) * 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) * 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) * 9. Kromozom, CEL (MODY8) * 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) * 11. Kromozom, INS (MODY10) * 8. Kromozom, BLK (MODY11) * Mitokondriyal DNA * 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) * 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) * 3. Kromozom, APLL1 (MODY14) * Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- * Tip A insülin direnci
- * Lipoatrofik diyabet
- * Leprechaunizm
- * Rabson-Mendenhall sendromu
- * Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- * Pankreatit
- * Hemokromatoz
- * Travma/pankreatektomi
- * Kistik fibroz
- * Fibrokalkülöz pankreatopati
- * Neoplazi
- * Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- * Hipertiroidi
- * Aldosteronoma
- * Somatostatinoma
- * Cushing sendromu
- * Feokromositoma
- * Akromegali
- * Glukagonoma
- * Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

- * Tiroid hormonu
- * β -adrenerjik agonistler
- * Tiyazid grubu diüretikler
- * Diazoksid
- * Vacor
- * Fenitoin
- * α -İnterferon
- * Nikotinik asit
- * Anti-viral ilaçlar
- * Pentamidin
- * Proteaz inhibitörleri
- * Atipik anti-psikotikler
- * Statinler
- * Glukokortikoidler
- * Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları

- * Stiff-man sendromu
- * Anti insülin-reseptör antikorları
- * Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- * Laurence-Moon-Biedl sendromu
- * Alström sendromu
- * Friedreich tipi ataksi
- * Huntington korea
- * Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- * Klinefelter sendromu
- * Miyotonik distrofi* Prader-Willi sendromu * Down sendrom
- * Turner sendromu * Porfıria* Diğerleri

H. İnfeksiyonlar

- * Koksaki B
- * Konjenital rubella
- * Sitomegalovirus
- * Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α , HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly rectifying channel J11, INS: İnsülin

2.2.TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Tip 1 DM 'ta, pankreasın langerhans adacıklarında bulunan beta hücrelerinde yıkım vardır ve insülin tedavisi şarttır (8). DM olgularının %5-10 kadarını oluşturmaktadır. Hastaların %10 kadarında non- otoimmün (idyopatik) ,%90'ında otoimmün (immün aracılı) β -hücre yıkımı vardır (9).

Tip 1 DM çoğunlukla 30 yaş öncesinde başlar. Okul öncesi, puberte ve geç adolesan dönem olmak üzere üç farklı pik görülmektedir. Hiperglisemiye bağlı (açlık hissi, kilo kaybı, polidipsi, poliüri, ağız kuruluğu ve yorgunluk gibi) bulgu ve semptomlar ani olarak meydana gelir. Hastaların büyük bir kısmı zayıf ya da normal kilodadır. Ancak obez bir hasta da tip 1 diyabet tanısı alabilir.

Tip 1 diyabetli bireylerde Çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, Addison hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, vitiligo, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi başka otoimmün sorunlar eşlik edebilir (otoimmün poliglandüler sendrom).

Diyabetik ketoasidoz Tip 1 diyabetli bireylerde daha sık görülmektedir (9).

T1 DM patogenezi üç aşamaya ayrılabilir.

1-Semptom yok, normoglisemi ve beta hücre otoimmünitesi var

2-Semptom yok, disglisemi ve beta hücre otoimmünitesi var

3-Diyabet belirtileri, disglisemi ve beta hücre otoimmünitesi var

Kan şekeri yüksek ve ketoasidoz tablosunda olan, özellikle obez olmayan genç hastalar büyük ihtimalle Tip 1 Diyabetes Mellitus'tur. Tanı insülin, anti-insülin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD veya GAD 65), anti-IA2 (anti-tirozin fosfotaz) antikorları ve klinikle kesinleştirilir. Sonraki dönemde açlık C-peptit düzeyi ölçümü, insülin salgısındaki eksikliği göstermiş olur. C-peptit, vücuttaki insülinüretimi ile orantılı şekilde dolaşımda bulunur ve salınır(10).

2.2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri

Tip 1 Diyabetes Mellitus gelişiminde çevresel faktörlerin etkisi; göç, nüfus ve ikiz çalışmaları ile elde edilmektedir. Kuzey Amerika, Avrupa ve muhtemelen dünya genelinde, özellikle genç yaş grubunda son 10 yılda çocukluk çağı Tip 1 DM artmaktadır (11).

Öte yandan, diyabet ihtimali yüksek genotipi bulunan diyabetik hastaların oranının (DR4-DQ8/DR3-DQ2) azalması ve daha düşük riskli genotipli (DR4-DQ8 /X ve DR3-DQ2 / X) hastaların oranının artması, çevresel faktörlerin rolünün arttığı anlamına gelir (12). Bunun aksine, İtalya'da yaşayan Sardunyalı göçmenlerin atalarının yüksek diyabet insidansını korudukları ve bu da genetiğin hastalıkta güçlü bir rol oynadığını gösterir (13). İkiz çalışmaları, monozigot ikizlerden birinin diyabet olması diğer ikizin 40 yıl içinde %50 olasılıkla diyabet gelişebileceğini gösteriyor (14).

Otoimmün diyabet gelişimindeki tespit edilmiş olan kesin risk faktörleri Tablo 3'de verilmiştir. Fakat Tip 1 DM risk faktörleri üzerine yapılan araştırmalar daha çok çevresel tetikleyiciler ve genetik yatkınlıklar üzerinedir. Tıbbi olarak müdahale edilebilmeyi hedeflemektedir (15).

Tablo-3: Tip 1 DM Major Risk Faktörleri

Prenatal risk faktör	Postnatal risk faktörleri
----------------------	---------------------------

# Aile hikayesi	# Anne sütü ile beslenme
# Genetik	# Kordon kanı / metabolomik /
# Otoimmünite	lipitomik
	# BMI/İnsülin rezistansı/Hızlandırıcı
	hipotez
Maternal risk faktörü	# Enteroviral infeksiyon
# Gebelikte maternal infeksiyonlar	# Hijyen hipotezi
	# Katı gıda/Tahıllar/İnek sütü
	# Vitamin D

2.2.3. Tip 1 DM Taraması

Rutin tarama endikasyonu yoktur. Diyabet bulguları ve semptomları varsa tanı için kanda glukoz ölçülmelidir. Ani başlangıçlı veya kilo kaybı ile prezente olan diyabetlide, zayıf fenotipte ve ailesinde tip 1 diyabet olanlar erişkin dönemde de olsalar tip 1 DM açısından araştırılmalıdır.

Birinci derece akrabasında Tip 1 DM olan nondiyabetik birinde ≥ 2 otoantikorun tespit edilmesi, klinik tip 1 DM riskinin yüksek olduğunu gösterir (9).

2.3. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

2.3.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patogenezi

En yaygın metabolik bozukluklardan biri olan Tip 2 DM' nin, iki ana sebebi:

1-Pankreas β -hücreleri tarafından kusurlu insülin sekresyonu

2-İnsüline duyarlı dokuların insüline uygun şekilde yanıt verememesi

İnsülin salınımı ve aktivitesi sıkı bir şekilde düzenlenir. Bu süreçlerde yer alan mekanizmaların herhangi birindeki kusur, hastalığın gelişiminden sorumlu olan metabolik bir dengesizliğe yol açabilir (16).

İnsülin direnci; insüline hassas dokularda meydana gelen insülin etkisindeki yetersizliktir. İnsülin direnci geliştiğinde kas ve yağ dokusunda glukoz alımı azalır, hepatik glukoz çıkışı artar. Sonuçta hiperglisemi oluşur. Bunu kompanse etmek için pankreasın beta

hücreleri hiperplaziye uğrar ve daha çok miktarda insülin üretilerek dolaşıma salınır. Sonunda diyabet kaçınılmaz olur (17).

Tip 2 DM, ABD ‘deki tüm diyabetlerin %90’dan fazlasını oluşturmaktadır. Tipik olarak yıllarca progresyon gösteren yavaş seyirli bir başlangıcı vardır. Uzun süre kısmi insülin sekresyonu korunduğu için insülin direnci ile birlikte dir. Hastaların büyük bir bölümünde (%80-90) obezite vardır. Tip 2 DM’nin daha yavaş ve sinsi seyirli olması, obezitenin bir risk faktörü olması, daha düşük düzeyde hiperglisemi olması ve genelde ketoasidozun olmaması gibi özellikleri ile Tip 1 DM’den ayırtedilebilir. Eğer erken bir yaşta başlamışsa, hiperglisemi seviyesi, obezite olmaması veya ketoasidoz varlığına bakılarak Tip 1 DM ile ayırt edilmesi açısından klinik şüphe oluşmuşsa otoimmün markerlar (negatif olmalı) ve C-peptit düzeyi (pozitif olmalı) ölçülmelidir (10).

Tip 1 DM veya Tip 2 DM tanımı dışında da birçok diyabet kategorisi vardır. Bu tipler nadirdir (tüm diyabetlerin %1 ile %2’si). Kalıtsal ve otozomal dominant geçişi olan bu hastalar gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY) olarak adlandırılır. Bu hastaların büyük bölümünde klinik özellikler Tip 2 DM’ninkine benzerdir fakat MODY3 olan hastalar (HNF-1 α mutasyonları) özellikle sülfonilürele iyi yanıt verirler. MODY2’de (glukokinaz mutasyonları) hafif, ilerleyici olmayan glukoz yüksekliği vardır ve gebelik dönemi dışında tedavi gerektirmezler. Tüm bu sebeplerden ötürü, erken başlangıçlı diyabeti olan, otoimmün markerları negatif olan ve otozomal dominant kalıtım düşündüren aile hikayesi olan hastalarda MODY geni araştırılması akılda tutulmalıdır (18).

Kronik pankreatit, cerrahi işlem gibi nedenlere sekonder diyabette glukagon üreten alfa hücrelerinin yanında insülin üreten beta hücrelerinin de kaybı söz konusudur. Bu hastalarda glukagonun insülin karşıtı düzenleyici etkileri olmadığından Tip 1 DM hastalarına kıyasla daha yüksek hipoglisemi riski olur. Akromegalide büyüme hormonu veya Cushing sendromunda kortizol gibi insülin karşıtı etkiye sahip endokrinolojik problemlerin diyabete neden olabileceği de düşünölmelidir (10).

Tip 2 DM fizyopatolojisinde inkretinlerin de etkisinin olduğu tespit edilmiştir.İnsülin sekrete ettiren özelliği olan ve salınaninkretinlerin diyabetli kişilerde seviyelerinin düşük olduğu saptanmış ve bu sebeple GLP1 agonistleri diyabet tedavisinde kullanılmıştır (19).

Yağ dokudan salgılanan TNF-alfa, IL-6 ve çevresel faktörler ile santral yağ dokuda artış da Tip 2 DM patogeneğinde etkili faktörlerdir (20).

2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri

Tip 2 diyabet, birçok risk faktörünün sebep olduğu bir hastalıktır. Tip 2 DM değiştirilebilir risk faktörleri için çalışmalar yapılmaktadır (21).

Tablo-4: Tip 2 DM Major Risk Faktörleri

Demografik risk faktörleri
Genetik risk faktörleri
* Gen-çevre etkileşimleri
Davranışsal ve hayat tarzı ile ilişkili risk faktörleri
* Obezite
* Diyet
* Fiziksel inaktivite
* Erken yaşam ortamı
* Sosyoekonomik durum
* Göç ve kültürleşme
* Uyku
* Depresyon ve antidepresif tedavi
* Sigara
Metabolik Faktör ile ilişkili Tip 2 diyabet risk faktörü
* Biomarker
* Metabolik Sendrom

Çoğu popülasyonda, 30 yaşından önce T2DM insidansı düşüktür ancak yaş arttıkça hızla ve sürekli olarak artar. Etnik farklılıklar; obezite prevalansı, davranışsal risk faktörleri ve sosyo-ekonomik durum ile kısmen açıklanabilir (22).

2.4. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebeliğin en sık karşılaşılan metabolik bozukluğudur. Son yıllarda anne obezitesindeki artışla bağlantılı olarak prevalansı artmaktadır. GDM'nin etiyolojisi, mekanik ve epidemiyolojik çalışmalarda yer alan genetik ve çevresel faktörlerle iç içedir. GDM, anne ve gelişmekte olan fetüs için önemli kısa ve uzun vadeli riskler içermektedir (23).

GDM tanısı için kabul edilmiş eşik değerler, gebeliğin herhangi bir zamanında açlık plazma glukozunun 92 mg/dl veya üstü olması ve gebeliğin 24. ile 28. Haftaları arasında yapılan 75 gramlık oral glukoz tolerans testinde açlık 92 mg/dl veya üzeri, yükleme sonrası 1.saatte 180 mg/dl veya üzeri, 2.saatte 153 mg/dl veya üzeri şeklinde olmasıdır. (Tablo-5)

Gebelikte tedavi edilmemiş diyabet, artmış fetal malformasyon, doğumla ilgili sorunlar ve muhtemelen daha sık olarak annede diyabet komplikasyonları ile ilişkilidir (24).

Tablo-5: Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

ÖLÇÜMLER	TANI İÇİN GEREKLİ DEĞER (mg/dl)
Plazma glukozu	
Açlık*	≥92
75 gramlık yükleme sonrası	
1 saat	≥180
2 saat	≥153

*≥ 8 saat kalori alımı yok

2.5.DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

Diyabet tedavisi yapılırken asıl amaç glisemik kontrol ve muhtemel komplikasyonların önüne geçilmesidir. Diyabet tedavisi; fiziksel aktivite, tıbbi beslenme tedavisi (TBT), kan şekeri takibi, insülin/oral antidiyabetik tedavisi ve diyabet eğitimi içermektedir. Tedavideki başlıca basamaklardan birisi; diyabet eğitimidir (25).

2.5.1. Non-Farmakolojik Tedaviler

Diyabetli hastalarda hipergliseminin, mikro ve makrovasküler komplikasyonların, dislipideminin hatta diyabetin engellenmesi ve tedavisinde TBT ve diğer hayat tarzı (kilo kaybı ve fiziksel aktivite artışının sağlanması; kolesterol ve alkolün azaltılması vb.) değişikliklerine uyulması önemlidir.

Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisi, diyabetin kontrolünde önemli bir bileşendir. Son araştırmalar, bu yaklaşımın daha iyi glisemik kontrol, vücut kitle indeksinde azalma ve birçok kardiyovasküler risk faktöründe iyileşmeyi beraberinde getirdiğini göstermektedir (26).

Fizik Aktivite ve Egzersiz

Düzenli egzersiz, kilo vermekten bağımsız olarak diyabetli hastalar için

faydalıdır. İnsüline artan yanıt nedeniyle daha iyi glisemik kontrol sağlar; aynı zamanda bozulmuş glukoz toleransının aşikar diyabete ilerlemesini de geciktirebilir (27). Bu faydalı etkiler doğrudan egzersizden kaynaklanmaktadır, ancak eş zamanlı kilo kaybının da katkısı bulunmaktadır (28).

Diyabetliler arasında yürüme, fiziksel aktiviteler arasında en popüler olanıdır. Hastaya göre bireyselleştirilmiş bir program dahilinde yapılan programlı fizik aktivite diyabetli hastalara önerilir (29).

2.5.2.Farmakolojik Tedaviler

2.5.2a. İnsülin Dışı Tedaviler

İnsülin Duyarlastırıcılar

Glisemik etkinlik, kilo alımı ve hipoglisemi olmaması, genel tolere edilebilirlik ve uygun maliyet nedeniyle tip 2 diyabetli çoğu hasta için başlangıç farmakolojik tedavisi olarak kabul edilir (30). Ayrıca bunlara ek olarak plazma lipid ve fibrinolizis üzerinde pozitif yönde etkilidir. Gastrointestinal sistemde karın ağrısı, bulantı, ishal yapabilir. En önemli yan etkilerinden birisi laktik asidozdur (31).

Tiazolidindionlar, glukoz kullanımını artırmak için kas ve yağ dokuda hareket edip insülin duyarlılığını arttırır. Az miktarda karaciğerden glukoz üretimini azaltır. PPAR-gamaya bağlanarak etki ederler (32).

İnsülin Salgılatıcılar

Sülfonilüreler insülin sekresyonunu artırıp, tokluk kan şekerini düşürür, karaciğerde glukoz üretimini azaltıp açlık şekerini düşürür. Fakat zamanla pankreasta β -hücrelerinde insülin üretiminde azalma ve glisemik kontrolde bozulma oluşabilir. Bunun sebebi, uzun vadede oksidatif stres ve apoptozun hızlanmasıyla β hücrelerinin azalması ve duyarsızlaşmasıdır (33).

Alfa-glukozidaz inhibitörleri

Alfa-glukozidaz inhibitörleri, bağırsaktan karbonhidratların emilimini azaltarak kan şekerini düşürür. Yemekle birlikte alınırlar. Hipoglisemi riski yoktur (34). Glukoz düşürücü etkileri sulfonilüreler ve metforminden daha azdır (35).

GLP-1 Analogları

GLP-1 analogları yemek sonrası glukozu karşı insülini artırır ve glukagonu azaltır. Gastrik boşalmanın yavaşlamasıyla tokluk hissini, yeme isteğini regüle eder, pankreasta beta hücrelerinin proliferasyonu ile glukagonu azaltır. Tip 2 diyabette tokluk kan şekerini azaltıcı etkisi vardır (36).

DPP-4 İnhibitörleri

GLP-1 asıl etkisini pankreas adacıklarından glukozu bağımlı insülin salınımını uyarak gösterir. Ek olarak mide boşalmasını geciktirir ve yemek sonrası glukagon salınımını engeller (37)(38).

SGLT-2 İnhibitörleri (bkz 2.6)

2.5.2b Diyabette İnsülin Tedavisi

Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta replasman için kullanılan insülin, tip 2 diyabette ise glukotoksisitenin ve bozulmuş insülin salınımının düzeltilmesi, glukoz kontrolü sağlanması için gereklidir. (9)

Hastanın insülin ihtiyacı ağırlık, fiziksel aktivite, böbrek fonksiyonları,,hipoglisemi riskini arttıran durumlar da göz önünde bulundurularak belirlenmekle beraber genelde diyabetli bireyler için idame insülin tedavisi şöyle belirlenir:

-Tip 1 diyabette 0.4-1.0 IU/kg/gün

-Tip 2 diyabette 0.3-1.2 IU/kg/gün

Dörtlü insülin tedavisinde, günlük dozun yaklaşık yarısı bazal, diğer yarısı bolus olarak hesaplanır.

İnsülin Çeşitleri ve Etki Mekanizmaları

İnsülin salınımı vücutta bazal ve prandial olarak pulsatil şekildedir. Gün boyu üretilen insülinin yarısını bazal insülin, diğer bölümünü ise prandial insülin oluşturmaktadır. Bu mekanizmayla benzer olarak öğünlerle beraber kısa etkili insülinler ve bazal insülin ihtiyacı için de uzun etkili insülinler bulunmaktadır.

Hızlı etkili insülin analogları: Lispro, Aspart, Glulisin

Orta etkili İnsülin: (NPH)

Uzun etkili analoglar: Glarjin, Detemir

Ultra uzun etkili insülin: Degludec

Karışım insülinler: Ülkemizde kısa etkili regüler insülin ve NPH, çok kısa etkili insülin lispro ve bunun orta etkili formu NPL, insülin aspart ve bunun orta etkili formu olan NPA karışımı, ultra uzun etkili degludec ve aspart karışımları kullanılmaktadır (39).

2.6 TİP2 DM TEDAVİSİNDE SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ

Tip 2 diyabet için mevcut tedaviler, insülin kullanılabilirliğini arttırmaya (doğrudan insülin uygulaması veya insülin sekresyonunu teşvik eden ajanlar yoluyla), insülin duyarlılığını iyileştirmeye, karbonhidratın gastrointestinal sistemden dağılımını ve emilimini geciktirmeye veya idrarla glikoz atılımını artırmaya odaklanmıştır. SGLT-2 inhibitörleri idrarla glukoz atılımını artırarak kan glukozunu azaltır.

2.6.1 ETKİ MEKANİZMASI

SGLT-2 proksimal tübülde eksprese edilir ve filtrelenen glukoz yükünün yaklaşık yüzde 90'ının yeniden emilmesine aracılık eder. SGLT-2 inhibitörleri, glukozun böbreklerden atılımını teşvik eder ve böylece tip 2 diyabetli hastalarda yüksek kan şekeri seviyelerini orta derecede azaltır. Kan şekeri ve glikozillenmiş hemogloblin (A1c) seviyelerini düşürme yeteneği, filtrelenmiş glukoz yükü ve bu tedavinin neden olduğu ozmotik diürez nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca, hâlihazırda geliştirilen SGLT-2 inhibitörleri proksimal tübüler glukoz yeniden emilimini neredeyse tamamen bloke etse de, ölçülen inhibisyon, idrarla glukoz atılımına dayalı olarak yüzde 50'den azdır.

SGLT-2 inhibitörleri, plazma seviyeleri düştükçe azalan filtrelenmiş glukozun yeniden emilimini bloke ederek yalnızca plazma glukoz seviyelerini düşürür. Bu nedenle, hipoglisemiye neden olan tedavilerin yokluğunda genellikle hipoglisemiye neden olmazlar. SGLT-2 inhibitörleri kan basıncını ve ağırlığı orta derecede azaltır (40).

2.6.2 SGLT2İ KULLANIMI İÇİN ÖNERİLEN YAKLAŞIM

Eşlik eden kardiyovasküler veya böbrek hastalığı olan hastalarda, birçok SGLT-2 inhibitörünün kardiyovasküler ve böbrek sonuçları açısından fayda sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, SGLT-2 inhibitörleri glisemide yalnızca orta düzeyde bir iyileşme sağlar, maliyetlidir ve uzun süreli glukozürinin etkilerine ilişkin uzun vadeli güvenlik verileri eksiktir. Ayrıca, diyabeti olan ancak belirgin kardiyovasküler veya böbrek hastalığı olmayan bireylerde kardiyovasküler sonuçlara ilişkin yeterli veri yoktur. Monoterapi başarısızlığında kombinasyon tedavisi düşünülürken bu faktörlerin tümü dikkate alınmalıdır.

SGLT-2 inhibitörleri aşağıdaki durumlarda terapötik kullanıma sahiptir (listelenen spesifik ilaçların, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda önemli yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir):

- Metformin ve yaşam tarzı değişiklikleri (empagliflozin, canagliflozin ancak dapagliflozin, ertugliflozin değil) ile glisemik hedeflere ulaşamayan belirgin aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (CVD) olan hastalarda,
- Metformin ve yaşam tarzı değişiklikleri (empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin ve ertugliflozin) ile glisemik hedeflere ulaşamayan kalp yetmezliği olan hastalarda.
- eGFR <90 mL/dak/1,73 m² olan hastalarda tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki (eGFR) düşüşü azaltmak için (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin (41)
- Herhangi bir nedenle metformin ve insülin kombinasyonunun terapötik bir seçenek olmaması durumunda, iki oral ajan (örn. metformin ve sülfonilüre) ile glisemik hedefleri karşılayamayan hastalarda üçüncü basamak ajan olarak,
- Metformin ve insülin tedavisiyle glisemik hedefleri karşılayamayan, glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) reseptör agonistlerinin kontrendike olduğu ve artan insülin dozunun kilo alımına yol açabileceği hastalarda üçüncü basamak ajan olarak,
- Metformin ile yetersiz glisemik kontrolü olan, enjeksiyon tedavisini istemeyen ve kilo alımı veya hipoglisemi riskinin önemli bir sorun olduğu hastalarda ikinci ajan olarak kullanılabilir (42-46).

2.6.3 KONTRENDİKASYONLAR VE ÖNLEMLER

SGLT-2 inhibitörleri, aşağıdaki durumlarda hipergliseminin tedavisi için özel olarak kullanılmamalıdır:

- Tip 1 diyabet
- Tip 2 diyabet ve eGFR <45 mL/dak/1,73 m² (ertugliflozin) veya <25 mL/dak/1,73 m² (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, bexagliflozin)
- Daha önce geçirilmiş diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Genitoüriner sistem bakteriyel ve mantar enfeksiyonları.
- Kemik kaybı ve kırılması. SGLT-2 inhibitörleri, tüm çalışmalarda olmasa da bazı çalışmalarda kırık riskiyle ilişkilendirilmiştir. Kırık riski, iskelet fizyolojisi üzerinde doğrudan bir etkiden ziyade, SGLT-2 inhibitörünün aracılık ettiği kan basıncındaki azalmalarla ilişkili düşmelerin bir sonucu olabilir. SGLT-2 inhibitörleri düşme ve kırık riski taşıyanlarda dikkatli kullanılmalıdır (47).
- Hafif hacim kaybı. Hastalar hacim kaybına bağlı olası yan etkiler (örn. baş dönmesi, mide bulantısı) konusunda dikkatli olmalıdır. Kan basıncı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir. SGLT-2 inhibitörünün başlatılmasından önce kan basıncı ilaçlarının proaktif modifikasyonu düşünülmelidir. Hacim kaybı veya hipoperfüzyon (ishal, sepsis) zamanlarında SGLT-2 inhibitörlerine ara verilmeli ve yalnızca hasta iyileştikten sonra yeniden başlanmalıdır (48).
- Alt ekstremitte enfeksiyonu ve amputasyon. SGLT-2 inhibitörleri küçük bir alt ekstremitte enfeksiyonu ve amputasyon riski ile ilişkilidir. Ayak ülserasyonu için risk faktörleri olan hastalarda (örn. nöropati, ayak deformitesi, damar hastalığı ve/veya daha önce ayak ülseri öyküsü) dikkatli kullanılmalıdır. Hastalara günlük ayak muayenesi yapmaları talimatı verilmeli ve sağlayıcıları tarafından rutin muayeneye tabi tutulmalıdır (49).
- Atipik diyabetik ketoasidoz. SGLT-2 inhibitörleri DKA riskini artırır. Hastalara DKA semptomları ve idrarda keton takibinin ne zaman yapılması gerektiği konusunda danışmanlık verilmelidir. DKA riskinin arttığı zamanlarda (örn. enfeksiyon, hastaneye yatış veya ameliyat) SGLT-2 inhibitörlerine ara verilmeli ve yalnızca hasta iyileştikten sonra yeniden başlanmalıdır. Tedavinin yararları ve riskleri, DKA'ya yatkınlık oluşturan faktörler (örn ketoza eğilimli tip 2 diyabet, pankreas yetmezliği, ilaç veya alkol kötüye kullanımı, ketojenik diyetler) bulunan bireylerde dikkatle değerlendirilmeli ve diyabetik

ketoasidoz öyküsü olan diyabetli bireylerde SGLT-2 inhibitörlerinden kaçınılmalıdır (50).

2.6.4 TEDAVİ SEÇİMİ

Bir SGLT-2 inhibitörünün kullanılmasına karar verildiğinde kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin ve bexagliflozin mevcut seçeneklerdir.

Tip 2 diyabetli ve daha önce aterosklerotik KVH öyküsü olan bir hastada bir SGLT-2 inhibitörünün kullanılmasına karar verildiğinde, başka bir SGLT-2 inhibitörü yerine empagliflozin önerilir. Bu öneri empagliflozin ve kardiyovasküler sonuçlar çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır (51). Her ne kadar kanagliflozin kardiyovasküler faydalar gösterse de, kanagliflozin ile tedavi edilen hastalarda alt ekstremitte amputasyonları ve kırık riskinde empagliflozin veya dapagliflozin çalışmalarında gözlenmeyen bir artış vardır (52).

Tip 2 diyabet ve kalp yetmezliği veya böbrek hastalığı olan hastalarda, tüm SGLT-2 inhibitörleri yararlı etkiler göstermiştir; ajan seçimi öncelikle değişen derecelerde böbrek fonksiyonu tarafından belirlenir (53).

Bir SGLT-2 inhibitörüne başlamadan önce hacim durumu ve böbrek fonksiyonu (eGFR ile serum kreatinin) değerlendirilmelidir. SGLT-2 inhibitörüne başlanmadan önce hipovolemi düzeltilmelidir. Diüretikler ve tansiyon ilaçları, SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımından önce doz ayarlaması gerektirebilir. Kanagliflozin veya dapagliflozin tedavisine başlamadan önce karaciğer fonksiyonu değerlendirilmelidir. Düşme ve kırılma riski taşıyan hastalar kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinden fayda görebilir (48,54,47).

Hipoglisemi riskini azaltmak için insülin veya insülin salgılatıcı ilaçlar (sülfonilüreler, glinidler) kullanan hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin başlanmasıyla birlikte dozun azaltılması gerekebilir.

2.6.5 SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN KLİNİK ETKİLERİ

2.6.5.1 Glisemik Etkinlik

SGLT-2 inhibitörleri göreceli olarak zayıf glukoz düşürücü ajanlardır; A1c'deki ortalama azalmalar, plaseboya kıyasla başlangıç hiperglisemi seviyesine bağlı olarak yüzde 0,4 ila 1,1 arasındadır. Monoterapi olarak ve metformin, sülfonilüreler, pioglitazon, sitagliptin ve

insülin ile kombinasyon halinde incelenmiştir (40,55). Dapagliflozin, kanagliflozin, ertugliflozin ve empagliflozin Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcuttur (56-59).

SGLT-2 inhibitörlerini plasebo veya aktif ilaçlarla (metformin, sülfanilüre, dipeptidil peptidaz 4 [DPP-4] inhibitörleri, insülin) karşılaştıran klinik çalışmaların meta-analizinde, plaseboyla karşılaştırıldığında SGLT-2 inhibitörleri A1c'yi yaklaşık yüzde 0,5 ila 0,7 puan azalttığı saptanmıştır (56,60-62).

2.6.5.2 Kardiyovasküler Etkiler

Empagliflozin ve kanagliflozinin, tip 2 diyabeti ve açık KVVH'sı olan hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (44,45). Dapagliflozin daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiş katılımcılarla sınırlı olan birincil çalışmanın bir alt analizinde kardiyovasküler sonuçları azaltmıştır (63).

Bir sınıf olarak SGLT-2 inhibitörleri, diyabetli yetişkinlerde kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskini ve önceden kalp yetmezliği tanısı konulmasına bakılmaksızın majör KVVH riskini azaltır (64-67).

Şimdiye kadarki kardiyovasküler çalışmalar nispeten kısa bir sürede tamamlanmak amacıyla çok yüksek riskli popülasyonlarda gerçekleştirilmiştir. Empagliflozin ve kanagliflozin çalışmalarıyla karşılaştırıldığında dapagliflozin çalışmasında, kanıtlanmış KVVH'li katılımcı fraksiyonunun daha düşük olduğu ve KVVH için birden fazla risk faktörüne sahip hastaların daha büyük bir oranının olduğu dikkate değerdir. Bununla birlikte, ertugliflozin kardiyovasküler çalışması yalnızca KVVH'si kanıtlanmış hastaları içermiş ve bileşik sonuçlar (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme) açısından üstün bir fayda göstermemiştir (68). Hasta popülasyonlarındaki bu farklılıklar muhtemelen SGLT-2 inhibitörlerinin denemeler boyunca aterosklerotik KVVH sonuçları üzerindeki farklı etkilerine katkıda bulunmaktadır. Bexagliflozinin kardiyovasküler etkileri en az bilinenlerdir ve kardiyovasküler sonuçlarla ilgili bir çalışmanın sonuçları beklenmektedir (69). SGLT-2 inhibitörlerinin bir sınıf olarak kardiyovasküler etkilerini daha iyi belirlemek için çeşitli meta-analizler yapılmıştır (64-66,70).

2.6.5.3 Mikrovasküler Etkiler

Böbrek Etkileri

Bir sınıf olarak SGLT-2 inhibitörleri böbrek hastalığının ilerleme riskini azaltır (53,67). Üç ana KVH sonuç çalışmasının meta-analizinde, empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesini azaltmıştır; benzer bir etki, yerleşik aterosklerotik KVH veya KVH için çoklu risk faktörleri olan hastalarda da gözlemlendi (70).

Retinopatiye Etkileri

SGLT-2 inhibitör tedavisinin retinopati sonuçları üzerindeki etkisi belirsizliğini koruyor. Tip 2 diyabetli 7020 katılımcıyla yapılan bir kardiyovasküler sonuç çalışmasının post hoc analizinde, empagliflozin tedavisi alan katılımcılarda, plasebo alanlarla karşılaştırıldığında kompozit retinopati sonucu açısından önemli ölçüde risk düşüşü saptanmamıştır (71).

Klinik deney verilerinin daha sonraki meta-analizlerinde, SGLT-2 inhibitörlerinin genel olarak oküler sonuçlara hiçbir zararı olmadığı ve diyabet süresi daha kısa olan (<10 yıl) bireyler için olası bir fayda olduğu gösterilmiştir (72,73). Başka bir meta-analizde empagliflozin ve ertugliflozin kontrollere (plasebo veya aktif karşılaştırıcı) kıyasla sırasıyla retinopati ve retina hastalığı riskini azaltırken, kanagliflozin plaseboya kıyasla vitreus hastalığı riskini artırdı (74).

2.6.5.4 Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite

SGLT-2 inhibitörlerinin, diyabetli ve kanıtlanmış KVH veya çoklu KVH risk faktörleri olan kişilerde genel mortaliteyi azalttığı görülmektedir (66,67). Diyabetli ve KVH'lı kişilerde bir SGLT-2 inhibitörünü (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) plaseboyla karşılaştıran beş çalışmanın meta-analizinde, SGLT-2 inhibitörlerinin tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir (65).

2.6.5.5 Kilo Kaybı Etkileri

SGLT-2 inhibitörleri vücut ağırlığını azaltır (40,75). Kilo kaybının zamanla devam ettiği görülmektedir. SGLT-2 inhibitörlerini plaseboyla karşılaştıran uzun vadeli (bir ila iki yıl) çalışmaların meta-analizinde, SGLT-2 inhibitörleri plaseboya kıyasla vücut ağırlığını azaltmıştır (iki yılda ortalama fark -2,99 kg) (62).

2.6.6 YAN ETKİLERİ

Genitoüriner sistem Enfeksiyonları

Klinik çalışmalarda, SGLT-2 inhibitörleri, kadınların yüzde 10 ila 15'inde rapor edilen vulvovajinal kandidiyazis insidansını yaklaşık iki ila dört kat arttırmıştır (76,77). Benzer şekilde, çalışmaların meta-analizlerinde, SGLT-2 inhibitörü kullanımı daha yüksek oranda vulvovajinal kandida enfeksiyonlarına yol açmıştır (örneğin, kontrol gruplarında yüzde 9,5'e karşılık yüzde 2,6) (40,55,78). SGLT-2 inhibitörleri idrar yolu enfeksiyonlarının oranını artırır (yüzde 8,8'e karşı yüzde 6,1) (40,55). Ayrıca, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) potansiyel olarak ölümcül olabilecek raporlar almıştır:

- Urosepsis ve piyelonefrit (79)
- Perinenin nekrotizan fasiiti (Fournier kangreni) (80-82)

Mesane Kanseri

Klinik çalışmalarda, dapagliflozin kullanıcıları arasında 10 mesane kanseri vakası teşhis edildi; bunların beşi dapagliflozin tedavisinin ilk altı ayında meydana geldi; dapagliflozinin tümör oluşumunu teşvik etmesi durumu beklenenden çok daha kısa bir zaman aralığıydı. Ancak bu bulgular FDA'yı pazarlama sonrası gözetim çalışmaları yapmaya sevketmiştir (56,83). Kronik glikozürinin idrar yolu üzerindeki etkilerine ilişkin uzun vadeli güvenlik verileri mevcut değildir.

Hipotansiyon

SGLT-2 inhibitörleri osmotik diüreze ve intravasküler hacim daralmasına neden olur. Yaşlı hastalarda veya diüretik, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB'ler) alan hastalarda, SGLT-2 inhibitörleri semptomatik hipotansiyona neden olabilir (84,85). Hastalarda ortostatik semptomlar sorgulanmalı ve SGLT-2 inhibitörünün başlatılması sırasında mümkünse kan basıncını izlemeleri talimatı verilmelidir. Hipertansiyon ilaçlarının hipotansiyon riskini azaltmak için doz ayarlaması gerektirebilir.

Akut Böbrek Hasarı

Kanagliflozin veya dapagliflozin alan hastalarda akut böbrek hasarına (bazıları hastaneye yatmayı ve diyaliz gerektiren) ilişkin pazarlama sonrası raporlar mevcuttur (86,87). FDA'ya bildirilen 101 olası SGLT-2 ile ilişkili akut böbrek hasarı vakasının yaklaşık yarısı ilaca başlandıktan sonraki bir ay içinde meydana gelmiş ve çoğu hasta ilaç kesildikten sonra

iyileşmiştir. Akut böbrek hasarı olan bazı hastalarda intravasküler volüm azalması, hipotansif veya böbrekleri etkileyebilecek başka ilaç kullanımı önemlidir. Bu raporlardaki hastalardan herhangi birinin önceden kronik böbrek hastalığı olup olmadığı açık değildir.

İki farklı kohorttaki SGLT-2İ kullanıcıları olan ve olmayanlar üzerinde yapılan daha sonraki bir analizde, SGLT2 inhibitörü kullanımıyla akut böbrek hasarı riski artmamıştır (88).

İskelet Kırılganlığı

Bazı çalışmalarda, kanagliflozin alan hastalarda kırık insidansı daha yüksektir. Örnek olarak bir analizde 100 mg ve 300 mg kanagliflozin maruziyeti başına yılda 100 hastada sırasıyla 1,4 ve 1,5 kemik kırığı mevcutken, karşılaştırma (plasebo veya aktif) grubunda bu oran yılda 100 hastada 1,1 olmuştur (89,47). İlacın başlamasından 12 hafta sonra bile minör travma kırıkları rapor edilmiştir. Ancak diğer çalışmalarda SGLT-2 inhibitörleriyle kırık riskinin arttığı saptanmamıştır (46,52,74,90).

Her ne kadar varsayılan mekanizmalara göre kırıkların yalnızca kanagliflozin alan hastalarda daha sık meydana geldiği bildirilmiş olsa da diğer SGLT-2 inhibitörleri de kemik kütlelerini azaltabilir ve kemik kırığı riskini artırabilir. Güvenlik sonuçlarını değerlendiren çalışmaların meta-analizi, dapagliflozin veya empagliflozin ile kırık riskinde artış göstermemiştir (91).

Diyabetik ketoasidoz

SGLT-2 inhibitörleri, DKA riskinin artmasıyla ilişkilidir (66,50). Tip 2 diyabet için ilaç tedavilerini değerlendiren 36 çalışmanın meta-analizinde, yalnızca SGLT-2 inhibitörleri için artmış DKA riski bulunmuştur (67). SGLT-2 inhibitörleri, DKA riskinin artmasıyla ilişkilidir (66,50). Tip 2 diyabet için ilaç tedavilerini değerlendiren 36 çalışmanın meta-analizinde, yalnızca SGLT-2 inhibitörleri için artmış DKA riski bulunmuştur (67). Benzer şekilde, Kanada ve Birleşik Krallık'ta yapılan popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında (350.000'den fazla hasta ve 500 DKA olayı), SGLT-2 inhibitörleri (empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin), dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleriyle karşılaştırıldığında, DKA riskinde artış görülmüştür (92). Üç SGLT-2 inhibitörü arasında kanagliflozin en yüksek riskle ilişkilendirilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda, tip 2 diyabetli hastalarda "öglisemik" (genellikle plazma glukozu <250 mg/dL anlamına gelir) DKA rapor edilmiştir (93-95). Bu bireylerde önemli derecede hipergliseminin olmaması, hem hastalar hem de klinisyenler tarafından problemin fark

edilmesini geciktirir. SGLT-2 inhibitörleri alırken bulantı, kusma veya halsizlik yaşayan herhangi bir hastada serum ketonları ölçülmeli ve hastalara semptomlar düzelene kadar tedaviyi durdurmaları tavsiye edilmelidir. Asidoz doğrulanırsa SGLT-2 inhibitörleri kesilmelidir (96).

Amputasyonlar

Diğer oral ve enjekte edilebilir diyabet ajanlarıyla karşılaştırıldığında, SGLT-2 inhibitörleri, özellikle de kanagliflozin, artan amputasyon riski ile ilişkilidir (67,95,49,52).

2.7.DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

DM komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum ve laktikasidozdan oluşur.

Diyabetin kronik komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler olarak ayrılmaktadır. Diyabetes mellitus tüm damarları tutan vasküler bir hastalık sebebidir. Hastalardaki morbidite ve mortalitenin çoğuna vasküler komplikasyonlar sebep olmaktadır (97).

Tablo 6: Diyabet İlişkili Komplikasyonlar

AKUT KOMPLİKASYONLAR	KRONİK KOMPLİKASYONLAR
*Diyabetik Ketoasidoz *Hiperglisemik Hiperosmolar Durum *Hipoglisemi *Laktik Asidoz	Mikrovasküler Komplikasyonlar *Retinopati *Nöropati *Nefropati

	Makrovasküler Komplikasyonlar *Koroner Arter Hastalığı *Periferik Damar Hastalığı *Serebrovasküler Hastalık
--	---

2.7.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), dünya üzerinde görme kaybının en büyük sebeplerinden bir tanesidir. Ayrıca 25-74 yaş aralığında görme bozukluğunun başlıca sebebidir. Ek risk faktörleri; hipertansiyon, dislipidemi, gebelik, diyabet ilişkili nöropati ve nefropati varlığıdır (98).

Patogeneizde asıl sorumlu mikroanjyopatidir. Kan şekerinin yüksek seyretmesi, glikolizasyon ürünleri ve serbest radikaller aracılığıyla kapiller yatakta değişiklikler oluşur. Damar endotelinde bozulma, bazal membranda kalınlaşma, trombosit agregasyonunda artış ve vazooklüzyon ardından da retinal iskemiye sebep olur. Perisitlerdeki azalma, iskemiye sekonder gelişen akut inflamatuvar mediatörlerin artışı ile damar geçirgenliğini artırır. Böylece retinal iskeminin artması inflamatuvar mediatörleri artırır. Damar geçirgenliğinin artmasıyla diyabetik makular ödem gelişir ve görme keskinliği azalır. Retinal iskemi devam ederse neovasküler dokular oluşur, DR proliferatif faza geçer. Fibroblastik aktivite sonrası oluşan preretinal proliferatifbrotik membranlar neovasküler membranlar ile beraber traksiyonel retina dekolmanına ve son evre olan burn-out evreye ilerler, ışık hissi kaybedilir (99).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; hiperglisemide hücre içi sorbitol artar, devamında çok sayıda hücrede protein kinaz C aktivitesi artar ve Na-K ATPazaktivitesi azalır. Sonuçta reaktif ara ve son ürünler artar. Nitrik oksit sentezinde azalma, prostaglandin metabolizmasında bozukluk, kanın hücresel elemanlarında fonksiyonel farklılaşmalar gibi diyabetin mikroanjyopatik komplikasyonlarına yol açabilecek bozukluklar gelişmektedir (100).

Diyabetteki kronik enflamasyonun DR patogenezinde önemli bir yeri vardır. 1991'de Schröder ve ark. ilk olarak streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik sıçanlarda

monositler ve granülositler tarafından retinal mikrovaskülatürün tıklandığını bildirmiştir. Buradan yola çıkarak lökostatın DR'nin erken evresinde rolü olduğu düşünülmüştür (101).

Bir diğer sebep ise retinal nörodejenerasyondur. Retinal nöronların apoptozisi, diyabetik sıçanlarda diyabetin indüklenmesinden sonra bir ay gibi erken bir tarihte gözlemlenmiştir (102).

Tarama

Tip 1 diyabetlilerde tarama, tanıdan 3- 5 yıl sonra başlayıp her yıl bir defa yapılmalıdır.

Tip 2 diyabetlilerde, tanı anında retinopati taraması yapılmalıdır. İlk muayenede retinopatisi bulunmayan ya da minimal düzeyde retinopatisi olan hastalar yılda bir, ileri evre hastalar 3-6 ay aralıklarla kontrol edilmelidir. Tanı anında göz bulguları normalse, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular tekrar normal ise takipler iki yılda bir yapılabilir.

Gebe olan veya gebelik planlayan diyabetlilerde, kapsamlı bir biçimde göz dibi ve görme kontrolü yapılmalıdır. Muayene her 3 ayda bir tekrarlanmalıdır. Retinopatinin düzeyine göre doğum sonrasında da en az bir yıl takip edilmelidir. GDM kadınlarda; gebelik esnasında göz muayenesi gerekli değildir (9).

Klinik değerlendirme

Diyabetik retinopati 2 kısımda incelenir:

1. Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizma, kanama, sert eksüda, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)

2. Proliferatif retinopati: Patolojik preretinal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Neovaskülarizasyon olurken hemoraji ve retina dekolmanı riski artmaktadır.

Makula ödemi diyabetik retinopatinin önemli bir bulgusudur. Kan-retina bariyerinde bozulma sebebiyle makülada diffüz veya fokal vasküler sızma oluşmasıdır. Bunun sonucunda anormal retinal kalınlık ve çoğunlukla makülada ödem oluşur. Görme keskinliğinde azalmayla sonuçlanan bu durum diyabetik retinopatinin herhangi bir döneminde oluşabilir.

Diyabetik retinopatide neovasküler glokom, makula ödemi ve proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı en önemli görme kaybı nedenleridir (9).

Korunma ve Tedavi

Glisemik kontrol, hiperlipideminin önlenmesi ve kan basıncı kontrolü ve yaşam tarzı değişikliklerini içermektedir (103–105).

2.7.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, ağrı ve ciddi morbidite ile karakterize olan alt ekstremitte distalinden başlayan duyuşal fonksiyon kaybıdır. Zaman içerisinde DM tanılı bireylerin en az %50'sinde görülür. Glikoz kontrolü, tip 1 diabetes mellituslu hastalarda diyabetik nöropatinin ilerlemesini etkili bir şekilde durdururken tip 2 diabetes mellituslu hastalar için aynı durum söz konusu değildir (106).

Diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri diyabetik nöropatinin başlıca belirleyicileridir (107). Diyabetik nöropati, diğer sebepler dışlanması sonrasında diyabetli hastalarda periferik sinir disfonksiyonu semptom ve/veya bulgularının varlığıdır. Hastaların büyük çoğunluğu için diyabetik nöropati tanısı yalnızca öykü ve muayeneye dayanır ve ek test gerekmez (108). Diyabetik nöropatinin semptomları uyuşma, karıncalanma, ağrı ve dengesizlik olup, distalden başlayıp proksimale yayılır. Genelde diyabetik nöropatinin erken evrelerinde veya prediyabet teşhisi konduğunda ağırlıklı olarak küçük lifli nöropati vardır. İstirahatte daha fazla olan distal ağırlı yanma, delici donma ağrısı olur. Büyük lif yaralanması genellikle daha sonra ortaya çıkar (109).

2.7.3. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN), diyabetli hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili, sık görülen ve ciddi bir komplikasyondur (110). DN, son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenlerindendir. Kronik hiperglisemi ve yüksek tansiyon, DN gelişimi için ana risk faktörleridir (111).

Renal Patoloji Derneği'nin araştırma komitesi tarafından tip 1 ve tip 2 diyabetik böbrek hastalığı sınıflandırması geliştirilmiştir (112);

- Sınıf I - İzole edilmiş glomerüler taban zarı kalınlaşması
- Sınıf II - Hafif (Sınıf IIa) veya şiddetli (Sınıf IIb) mezanjiyal genişleme

- Sınıf III - Biyopside en az bir Kimmelstiel-Wilson lezyonu (nodüler interkapiller glomerüloskleroz) ve yüzde 50 küresel glomerüloskleroz
- Sınıf IV - İleri diyabetik glomerüloskleroz

ADA tavsiyelerine göre, tip 2 diyabetlilerde tanı anında ve daha sonrasında yılda bir böbrek fonksiyonu ve albüminüri ölçülerek tarama yapılır; tip 1 diyabetlilerde ise tarama tanı konulduktan 5 yıl sonra başlar (113). Basitçe söylemek gerekirse DN, DM hastalarında 3-6 ay içinde 3 incelemeden 2'sinde kalıcı albüminüri (>300 mg/gün veya >200 μ g/dk), GFR'de progresif azalma ve hipertansiyon ile beraber görülür (114). DN, proteinürinin ortaya çıkması ve ardından böbrek fonksiyonunda ilerleyici bir düşüş ile karakterizedir. Bununla birlikte, bazı diyabetik hastalarda, proteinürik olmayan DN olarak bilinen böbrek fonksiyon bozukluğu olur ve vasküler komplikasyonlar gelişir (115). Hiperglisemi, erkek cinsiyet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, sigara, ırk, yaş ve genetik faktörler, DN' nin ortaya çıkması ve progresyonu için ana risk faktörleridir (116) DN hastaları genellikle daha yaşlıdır, diyabet süresi daha uzundur ve daha sıklıkla komorbiditeleri vardır, bu nedenle DN olan hastalarda sıkı glisemik kontrol, RAAS inhibitörleri kullanılarak kan basıncı kontrolü, lipid düşürücü ajanlar, protein kısıtlaması ve sigarayı bırakmak tedavide önemlidir. Pek çok diyabet hastasında SDBY gelişir (111).

2.8.DİYABETES MELLİTUS VE ATEROSKLEROZ

Diyabetes mellitus ve ateroskleroz, çeşitli patolojik yollarla bağlantılı görünmektedir. Diyabetik hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda artmış risk ve ateroskleroz gelişiminin hızlandığı gösterilmiştir. Birkaç çalışma, tip 1 diyabetli ergenlerde ve çocuklarda erken ateroskleroz gelişimini bildirmiştir (117). Bu hızlanmayı açıklayan faktörler arasında, aterojenik LDL'nin yüksek seviyeleri ile dislipidemi, hiperglisemi, oksidatif stres ve artmış inflamasyon öne sürülmüştür (118).

Diyabet ve ateroskleroz arasındaki en çok çalışılan bağlantılardan biri, aterosklerozun bilinen bir risk faktörü olan düşük yoğunluklu LDL (sdLDL) seviyesidir. sdLDL partikülleri, azalan antioksidan içeriği ve değişen lipit bileşimi nedeniyle oksidasyona daha duyarlıdır. Böylece ateroskleroza yatkınlık oluşturur (119).

Ateroskleroz gelişimde bir diğer mekanizma da kan şekeri yüksekliğine bağlı ortaya çıkan ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumudur. Bu bileşikler kolayca metabolize

edilmezler ve uzun süredir yetersiz kan şekeri kontrolü olan hastalarda birikirler. Bu birikim diyabetik hastalarda vasküler hastalığın ilerlemesini hızlandırabilir. Çok sayıda çalışma, yetersiz kontrol edilen kan şekeri seviyesi ile böbrek ve retinal semptomlar gibi diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasındaki bağlantıyı kurmuştur. Yüksek glikozun öncelikle karaciğer veya adipoz doku dahil olmak üzere dokular üzerinde etkili olması ve aterosklerotik lezyon hücreleri üzerindeki etkinin bu dokulardan gelen değiştirilmiş sinyaller aracılığıyla gerçekleşmesi olasıdır. Artmış hücre içi glikoz seviyesi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimine neden olabilecek mitokondriyal elektron taşıma sistemi gibi hücresel metabolik yollardaki akışı artırır. Ayrıca glukoz metabolitleri, protein kinaz C-beta ve aldoz redüktazın aktivasyonu yoluyla proinflamatuvar yanıtları indükleyebilir (120).

Protein kinaz C (PKC), sitokinlere, büyüme faktörlerine ve diğer haberci moleküllere yanıt veren hücresel sinyal yolağına aracılık eden anahtar protein kinazlardan biridir. Vasküler hücreler tarafından artan glukoz alımı, PKC' nin bir aktivatörü olan diaçilgliserol sentezinin artmasına neden olur. Bu da oksidatif strese yanıtla sonuçlanabilir. Geliştirilmiş PKC sinyalinin, azalmış NO üretimi ve bozulmuş vazodilatasyon, endotel disfonksiyonu ve artan geçirgenlik; artan sitokin ve hücre dışı matriks üretimi dahil olmak üzere çok sayıda pro-aterojenik etkisi vardır (118).

Kronik inflamasyon, hem ateroskleroz hem de diabetes mellitus için ortak olan bilinen bir özelliktir. Ateroskleroz şu anda kronik bir inflamatuvar durum olarak kabul edilmektedir. T2D'li hastalarda, artmış proinflamatuvar sitokinler interlökin (IL)-1 β ve IL-18 ile birlikte artmış enflamasyon aktivitesi ve yüksek nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptör 3 (NLRP3) seviyeleri gösterilmiştir. Doğal olarak, son yıllarda diyabetik hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilecek antiinflamatuvar ilaçlar için aktif bir araştırma yapılmıştır (121). Diyabetik hastalarda ateroskleroza azaltan etkili anti-inflamatuvar tedaviler için araştırma devam etmektedir (122).

3. OKSİDATİF STRES VE SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Dış kabuğundaki bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip olan moleküller serbest radikal olarak adlandırılırlar. Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulundurdıklarından

dolayı başka maddelerle kolaylıkla reaksiyon oluşturabilirler. Elektronlarını eşlenik halde bulunduran moleküller daha kararlı bir yapıya sahip oldukları için, başka moleküllerle reaksiyona girme eğilimleri o kadar yüksek değildir. Radikaller, reaktiviteleri daha güçlü olmasına rağmen, radikal olmayan türlere göre daha az kararlıdır (123, 124).

Serbest radikaller nitrojen veya oksijen kaynaklı olabilir. Oksijen kaynaklı olanlar reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak adlandırılırlar. Reaktif oksijen türleri arasında süperoksit (O_2^-), Hidroksil (OH^-), peroksil (ROO^-), alkoksil (RO^-) ve lipid peroksil (LOO^-) radikalleri serbest oksijen radikalleri sayılabilirler. Çeşitli metabolik ve biyokimyasal reaksiyonlar esnasında üretilen ROS, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına sebep olarak çeşitli dejeneratif ve otoimmün hastalıklara yol açan çok yönlü etkilere sahiptir (124, 125).

Genellikle oksidanlar olarak adlandırılan Ozon (O_3), hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen (1O_2), nitrik asit (HNO_2), hipokloröz asit ($HOCl$), peroksinitrit ($ONOO^-$), lipid peroksit ($LOOH$) ve dinitrojentrioksit (N_2O_3) ise fizyolojik ve patolojik durumlar altında canlılar tarafından üretilirler ve canlıda kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlara neden olabilirler. Organizmadaki serbest radikaller hem eksojen hem de endojen kaynaklar tarafından meydana getirilebilirler. Serbest radikaller hücrede ve çevrede sürekli olarak üretilirler (126, 127).

3.1. Endojen ROS kaynakları

- Mitokondride aerobik solunum sırasında elektron transport sistemi tarafından katalize edilen oksijenler serbest radikalleri yan ürün olarak üretir.

- İnflamasyon halinde sitokinlerin salınımı ve bunun sonucunda nötrofiller ve makrofajlar serbest radikalleri üretmeye başlar.

- Serbest radikaller lipid peroksidasyonu, ksantin oksidaz ve mitokondriyel sitokromoksidaz gibi çeşitli kaynaklardan oluşabilirler.

- Düz kas hücreleri ve plateletler araziidonik asit metabolizması aracılığı ile serbest radikaller üretirler.

- Otooksidasyon reaksiyonları esnasında, ksantinoksidaz (XO) ile nikotinamadenin dinükleotid fosfat dehidrogenaz (NADPH) gibi enzimler aracılığı ile endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde oluşan elektron kaçaklarından oluşabilir.

- İmmun sistem hücreleri patojenlere yanıt olarak ROS ve oksî-radikaller üretebilirler (125).

3.2. Ekzojen ROS kaynakları

- Ultraviyole ışınlar, gamma ışınları, X-ışınları, mikrodalga ışınları,
- Alkol ve sigara kullanımı, sigara dumanı, egzoz dumanı,
- Orman yangınları, volkanik faaliyetler,
- Asbest, benzen, karbon monoksit, formaldehit, ozon ve toluen gibi hava kirleticiler, temizlik ürünleri, tutkal, boya, tiner, parfümler ve böcek ilaçları gibi kimyasallar,
- Kloroform ve diğer trihalometanlar gibi su kirletici maddeler ekzojen olarak serbest radikal üretimine katkıda bulunabilirler (128).

3.3. Antioksidan Sistemler

Vücutta serbest radikal seviyelerini normal sınırlarda tutmak ve meydana getirebilecekleri hasarları engellemek için bazı savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Serbest radikalleri reaktif olmayan hale dönüştüren, serbest radikal oluşumunu engelleyen, serbest radikalleri ortamdan uzaklaştıran veya ortadan kaldıran sistem antioksidan sistem olarak adlandırılır. Bu özelliklere sahip maddeler de antioksidan maddeler olarak adlandırılırlar. Hücrelerde birçok antioksidan sistem ve maddeler bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (128).

Endojen antioksidanlar

Enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzimatik olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyontransferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz enzim sistemleridir. Non-Enzimatik olanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin, tiyoller ve glutatyon gibi maddelerdir.

Ekzojen antioksidanlar

Allopurinol, folik asit, B12, B2, B5, C vitamini, E vitamini, flavonoidler, asetilsistein, mannitol, adenosin, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir. Antioksidanlar ayrıca birincil, ikincil ve üçüncül olarak da sınıflandırılmaktadır. Birincil antioksidanlar; yeni serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlardır. Örnek olarak süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin örnek verilebilir. İkincil antioksidanlar; oluşan serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, beta karoten, ürik asit ve albümin gibi maddeler bu grupta yer alırlarlar. Üçüncül antioksidanlar; serbest radikaller tarafından hasara uğrayan biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler de bu grupta yer almaktadırlar. Methioninsülfoksit redüktaz ve DNA onarım enzimleri üçüncül antioksidanlardır (129).

Bir başka sınıflandırma da hücre içi, hücre dışı ve zar antioksidanları şeklinde olan sınıflandırmadır. Hücre içi antioksidanlar; süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinden oluşmaktadır.

3.4. Tiyo/Disülfid Homeostazi

Cıvaya bağlandıkları için merkaptanlar olarak da adlandırılan tiyoller karbon atomuna sülfür (S) ve hidrojen (H) atomunun bağlanması ile oluşan sülfidril(-SH) grubunu içeren organik bileşiklerdir. Plazma tiyol havuzunu esas olarak, albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda da düşük molekül ağırlıklı tiyoller (sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein, gama glutamilsistein) oluşturur (130,131).

Herhangi bir intraselüler veya ekstraselüler oksidatif stres sonucu ortaya çıkan ve yıkıcı etkiye sahip olan oksidan ajanlar tiyoller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilmektedirler. Reaksiyon sonucunda serbest disülfid bağlar (-S-S-) ortaya çıkmaktadır. Sonrasında serbest disülfid bağlar hidrojen atomuyla bağlanarak nativ tiyole tekrar redükte olabilir ve bu şekilde TDH sağlanmaktadır (132).

Dinamik TDH antioksidan koruma, detoksifikasyon, protein yapılarının stabilizasyonu, sinyal iletimi, reseptör yapısı, apoptozisin düzenlenmesi, enzimatik aktivitenin regülasyonu, transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi ve hücrel sinyal mekanizmaları gibi kritik rollere sahiptir (133).

Dinamik TDH zamanla birçok rahatsızlıkla daha güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Ayrıca diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi (FRDA), multipl skleroz, amiyotropik lateral skleroz ve karaciğer bozuklukları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde anormal TDH düzeyleri rol oynamaktadır. Bu nedenle, dinamik TDH'nın belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (134).

Hayati öneme sahip olan TDH'da, Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni otomatik ölçüm yöntemiyle her iki değişken düzeyi, ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir. Geliştirdikleri bu tetkik yöntemi, kolay, ucuz, pratik, tam otomatik ve aynı zamanda opsiyonel olarak manuel spektrofotometrik bir tahlil olarak kullanılmış ve plazma TDH'yı göstermiştir.

Bu yeni yöntemle;

- Nativ tiyol (-SH)
- Dinamik Disülfid (-S-S-) bu iki parametrenin ölçümü yapılmakta,
- Total Tiyol: NativeTiyol (-SH) + Dinamik Disülfid (-S-S-)
- Dinamik Homeostaz: $\text{Dinamik Disülfid (-S-S-) / Nativ tiyol (-SH)} \text{düzeyleri}$ hesaplanabilmektedir.

3.5. İskemi Modifiye Albümin Homeostazi

İskemi modifiye albümin (İMA), hipoksinin neden olduğu hücresel boyuttaki farklılıkların albüminin N-terminal bölgesinin bakır, kobalt ve nikel için bağlanma kabiliyetini azaltması sonucu ortaya çıkar. Bu fizyolojik süreç, hipoksi ile oluşan patolojik durumlarda İMA seviyesindeki değişikliklerin araştırılmasına sebep olmuştur.

İnme ve serebrovasküler olay, mezenterik iskemi, miyokardiyal iskemi ve kas-iskelet iskemisi gibi birçok durumda kullanılabilecek bir göstergedir (135).

4. DİYABET VE OKSİDATİF STRES

DM'den kaynaklanan hiperglisemi protein kinaz C (PKC) yoluyla mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine yol açar ve bu da yüksek glukoz ile majör olumsuz vasküler sonuçlar arasında nedensel bir bağlantı görevi görür (136). Aktive PKC, hücrel geçirgenlik, inflamasyon, anjiyogenez, hücre büyümesi, hücre dışı matriks genişlemesi ve apoptozdaki değişiklikler dahil olmak üzere damar sisteminde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar (137).

Sağlıklı kan damarlarında endotel hücreleri, trombosit aktivasyonunu ve vasküler düz kas hücre göçünü inhibe eden güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksidi (NO) sentezler (138). Diyabetik hiperglisemi, NO biyoyararlanımı ile reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi arasında bir dengesizliğe neden olur ve bu da vasküler sağlığın bozulmasına yol açar (136,139-141). Diyabetteki endotel disfonksiyonu aynı zamanda vazokonstriktörlerin ve prostanooidlerin artan sentezinin bir sonucudur (140). Mitokondriyal ROS üretimi aynı zamanda ileri glikasyon son ürünü (AGE) ve AGE reseptörü (RAGE) sinyalini de artırır (136,142), bunun sonucunda endotel disfonksiyonunu ve vasküler homeostazisi daha da indükleyen ROS'a duyarlı biyokimyasal yolları aktive eder (142,143).

Artan protein kinaz C (PKC) aktivitesi aynı zamanda endotelin-1 (ET-1) üretiminin artmasına yol açarak vazokonstriksiyonun ve trombosit agregasyonunun artmasına yol açar (137). Özellikle endojen ET-1, tip 2 DM'li hastalarda vasküler aktiviteyi arttırmıştır (144). Diyabetik hiperglisemi ortamında, artan PKC aktivitesi NO sinyalini değiştirir ve periferik arter hastalığı patogenezinde önemli iki süreç olan vazokonstriksiyonu artırır (136) .

DM hastalarında insülin direnci ve hiperglisemi, artan trombosit aktivasyonu ve pıhtılaşma ile karakterize edilen protrombotik duruma katkıda bulunur (145,146).

Sonuç olarak, trombosit hiperreaktivitesinin DM'li hastalarda makrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı ile büyük bir ilişkisi vardır. DM'de trombosit disfonksiyonu ve hiperreaktivitesine bir takım mekanizmalar katkıda bulunur (136). Bunların birçoğu aynı zamanda periferik arter hastalığının patogenezinde de rol oynayabilir (147).

Hücrelere giren glikoz, aldoz redüktaz enzimi yoluyla kısmen sorbitole metabolize edilir; Sorbitol daha sonra nispeten yavaş bir süreç olan fruktoza metabolize edilir (148). Sorbitol üretimi sırasında NADPH' nin kullanılması, NADPH' dan NADP' ye akış ve oksidatif

streste bir değişikliğe yol açabilir (149). Ardından gelen sorbitol birikimi, Na/K-ATPase aktivitesinde değişikliğe, fosfatidilinositol metabolizmasında bozulmaya, prostaglandin üretiminde artışa, protein kinaz C izoformlarının aktivitesinde değişikliklere neden olabilir. Protein kinaz C, diyabetik retinopatinin patogeneğinde önemlidir; hem VEGF aktivitesine aracılık edebilir hem de vasküler geçirgenliği etkileyerek sorbitolün daha fazla birikmesine neden olabilir (150).

Kronik hiperglisemide fazla glikozun bir kısmı serbest amino asitler veya serum- doku proteinleri ile birleşir. Bu enzimatik olmayan süreç, bir Amadori yeniden düzenlemesi yoluyla başlangıçta geri dönüşümlü erken glikasyon ürünlerini ve daha sonra geri dönüşü olmayan ileri glikasyon son ürünlerini (AGE'ler) oluşturur (151).

Diyabetli hastalarda serum AGE konsantrasyonları yüksektir; bu değişiklik, kollajenle çapraz bağlanabilen AGE'lerin dokuda birikmesine yol açarak mikrovasküler komplikasyonları başlatabilir. Ek olarak, AGE'ler ve bunların reseptörleri (RAGE) arasındaki etkileşim, reaktif oksijen türlerini ve ardından vasküler inflamasyonu üretir (152).

Ayrıca renin-anjiyotensin sisteminin bir anjiyotensin II reseptör blokleri (ARB) ile in vitro inhibisyonunun, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu baskılayarak endotel hücrelerinde AGE ile uyarılan inflamatuvar reaksiyonları inhibe edebildiğine dair kanıtlar vardır (153).

5.GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Fakültesi Etik Kurulunda 18.01.2023 tarihinde alınan 05 No.lu onay sonrası başlandı. Çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Diyabet Polikliniğinde TİP2 DM tanısı alan ve takibi yapılan yaşları 18-65 yaş arasında değişen toplam 115 hasta üzerinde yapıldı.

Vaka grubu olarak SGLT-2 inhibitörü kullanan Tıp 2 DM tanılı 53 hasta ve kontrol grubu olarak da SGLT-2 inhibitörü kullanmayan Tıp2 DM tanısı olan 62 hasta dahil edildi.

Her iki çalışma grubu bireylerden biyokimya tüplerine 1 ml periferik kan alındı. Kan örneklerinin alındığı gün -80°C'ye kaldırılarak saklandı. Saklanan kan örnekleri vaka grubunda 43 sayısına ulaşıncaya biyokimya çalışma sürecine geçildi.

Tiyol düzeyi ölçümü: TT ve -SH ölçümünde kullanılacak birincil reaktifler [(TT hesaplaması için reaktif 1 (R1), -SH hesaplaması için reaktif 1' (R1')] değişik iken, diğer iki reaktif benzerdi. R1, 378 mg sodyum borohidrat (NaBH_4) son düzeyi 10 mM olacak şekilde, 1000 ml su-metanol solüsyonu (1/1 volüm oranında) içinde eritilerek taze olarak hazırlandı. R1', son düzeyi 10 mM olacak şekilde 585 mg sodyum klorür (NaCl), 1000 ml su-metanol solüsyonu (1/1 volüm oranında) içinde eritilerek hazırlandı. Reaktif 2 (R2), hem TT hem de -SH hesaplamasında kullanıldı. 0.5 ml formaldehit (son düzeyi 6.715 mM) ve 3.8 gr EDTA (son düzeyi 10 mM), 1000 ml Tris tamponda, 100 mM ve pH 8.2'de eritilerek hazırlandı. Reaktif 3 (R3)'de hem TT hem de -SH hesaplamasında kullanıldı ve 3.963 gr 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB), 1000 ml metanol içinde eritilerek DTNB'nin son düzeyi 10 mM olacak şekilde hazırlanarak hazır olarak kullanıldı.

Total ve serbest tiyol hesaplama kriterleri: TT hesaplaması için 10 µl R1 (-SH hesaplaması için 10 µl R1' kullanılır) ile 10 µl örnek karıştırıldı. İşlem sonrasında R2 ve R3 eklenerek ilk absorbans (A1) okuması 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak yapıldı. (İkinci absorbans (A2) okuması ise tepkimenin plato yaptığı 10. dakikada aynı dalga boyunda gerçekleştirildi. A2-A1 absorbans farkı elde edilerek ölçüm tamamlandı. TT ve -SH düzeylerinin hesaplanmasında 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in molar ekstinksiyon katsayısı olan 14.100 $\text{mol/L}^{-1} \text{cm}^{-1}$ kullanıldı. -S-S düzeyi, (total disülfid-serbestdisülfid)/2 formülünden ölçüldü. Tüm sonuçlar litrede mikromol ($\mu\text{mol/L}$) olarak dökümente edildi (154,155).

İskemi modifiye albümin tayini: 200 µl serum 1 g/l kobalt klorür solüsyonundan 50 µl ilave edildi, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 1, 5 g/l DTT solüsyonundan 50 µl ilave edildi ve karıştırıldı. Oda sıcaklığında 2 dakika daha inkübe edildi. NaCl'ün 9.0 g/l solüsyonundan 1 ml ilave edildi. Örnek körleri de aynı şekilde DTT ilave edilmeden hazırlandı. Test karışımlarının absorbansları 470 nm'de raporlandı. Sonuçlar, absorbans ünitelerinde incelendi. Her hastanın ve sağlıklı kontrol gruplarının İMA ve albüminine göre Düzeltilmiş-İMA (D-İMA) düzeyleri [$D-İMA = IMA \times (Albümin / Grubun\ Albümin\ Ortancası)$] formülü ile hesaplanarak, absorbans birimi (ABSU) olarak dökümanite edildi.

Total Sülfidril Gruplarının Tayini (TSH): Metod ELLMAN reaktifinin (DTNB) sülfidril grupları ile redükte olarak 2-nitro-5-merkaptobenzoik asit oluşturma ilkesine dayanmaktadır. Nitro merkaptobenzoik asit anyonu açık sarı renktedir ve plazmadaki sülfidril gruplarının spektrofotometrik olarak ölçülmesine istinat edilir. Standart olarak redükte (indirgenmiş) glutatyon kullanılır.

Bu amaçla;

- 1-Santrifüj tüplerine 0,5 ml serum konuldu.
- 2-İçine 1,5 ml 0,2 M Tris tamponu (pH:8,2) eklendi.
- 3-Üzerine 0,1 ml 0,01 M DTNB eklendi.
- 4-Daha sonra tüpler vortekslenerek iyice karışması sağlandı.
- 5-İçine 7,9 ml metanol eklendi.
- 6-Solüsyon 15 dakika dinlendirilerek renk oluşması sağlandı. Solüsyon oda sıcaklığında 10 dakika 4500 rpm'de santrifüj edildi.
- 7-412 nm'de köre karşı okundu.
- 8-Köre serum yerine disodyum EDTA, DTNB yerine distile su eklendi.

5.2. Verilerin İstatiksel Analizi

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test ve bağımsız örneklem t test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

6. BULGULAR

Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 57 idi. 56 kadın ve 59 erkek hastadan oluştu. Hastalarımızın cinsiyet dağılım oranları birbirine yakındı. Diyabet süreleri 1 ile 23 yıl arasında değişiyordu. HbA1c düzeyleri 5.4 ile 11.5 arasındaydı. Hastalar 1 ila 5 ilaç arasında oral antidiyabetik kullanıyorlardı. (Tablo-1)

Tablo-7

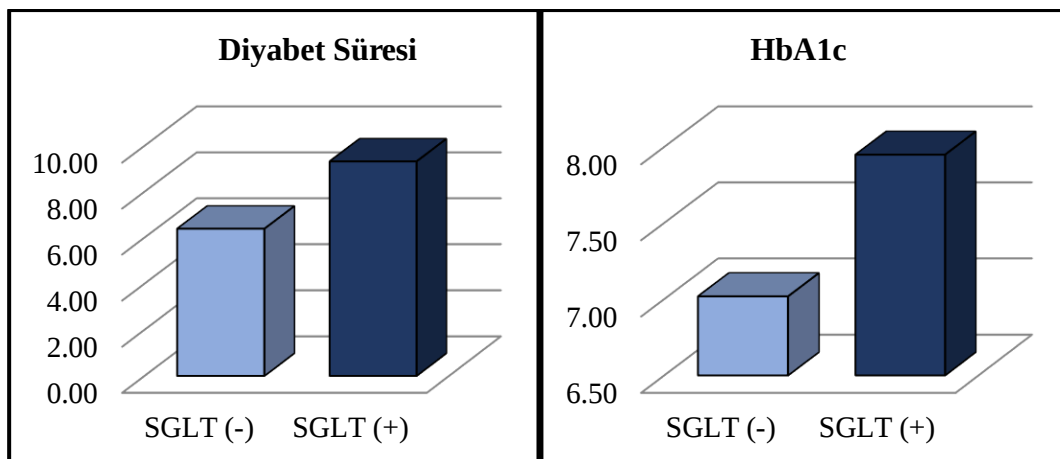
		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		29.00 - 65.00	57.00	54.57 ± 7.94
Cinsiyet	Kadın			56 48.7%
	Erkek			59 51.3%
Diyabet Süresi		1.00 - 23.00	6.00	7.74 ± 5.64
HbA1c		5.40 - 11.50	7.20	7.45 ± 1.31
Kullanılan İlaç Sayısı		1.00 - 5.00	2.00	2.17 ± 0.98
Sülfanilüre	(-)			84 73.0%
	(+)			31 27.0%
DPP4	(-)			55 47.8%
	(+)			60 52.2%
Pioglitazon	(-)			105 91.3%
	(+)			10 8.7%
Metformin	(-)			21 18.3%
	(+)			94 81.7%
Komplikasyonlar	(-)			62 53.9%
	(+)			53 46.1%
Native Thiol		275.6 - 636.2	452.6	454.2 ± 69.12
Total Thiol		315.4 - 665.8	492.3	492.8 ± 69.17
Disulfide		3.16 - 32.91	19.50	19.29 ± 7.83
Disulfide / Native Thiol		0.65 - 9.98	4.05	4.39 ± 2.00
Disulfide / Total Thiol		0.64 - 8.32	3.74	3.97 ± 1.68
Native Thiol / Total Thiol		83.36 - 98.73	92.51	92.06 ± 3.35

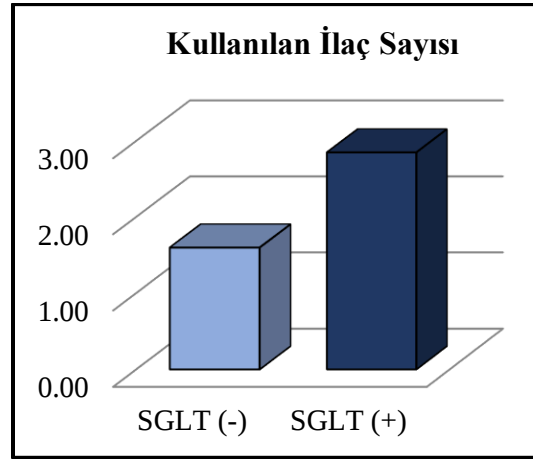
SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında cinsiyetlerin dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta diyabet süresi kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta HbA1c SGLT-2 kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 2)

Tablo-8

		SGLT (-)		SGLT (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		54.66 ± 8.22	57.00	54.47 ± 7.67	56.00	0.772 ^m
Cinsiyet	Kadın	33	53.2%	23	43.4%	0.293 ^{x²}
	Erkek	29	46.8%	30	56.6%	
Diyabet Süresi		6.39 ± 4.73	5.00	9.32 ± 6.22	7.00	0.009 ^m
HbA1c		7.02 ± 1.15	6.65	7.95 ± 1.31	7.70	0.000 ^m
Kullanılan İlaç Sayısı		1.60 ± 0.64	2.00	2.85 ± 0.86	3.00	0.000 ^m

^{x²} Ki-kare test / ^m Mann-whitney u test



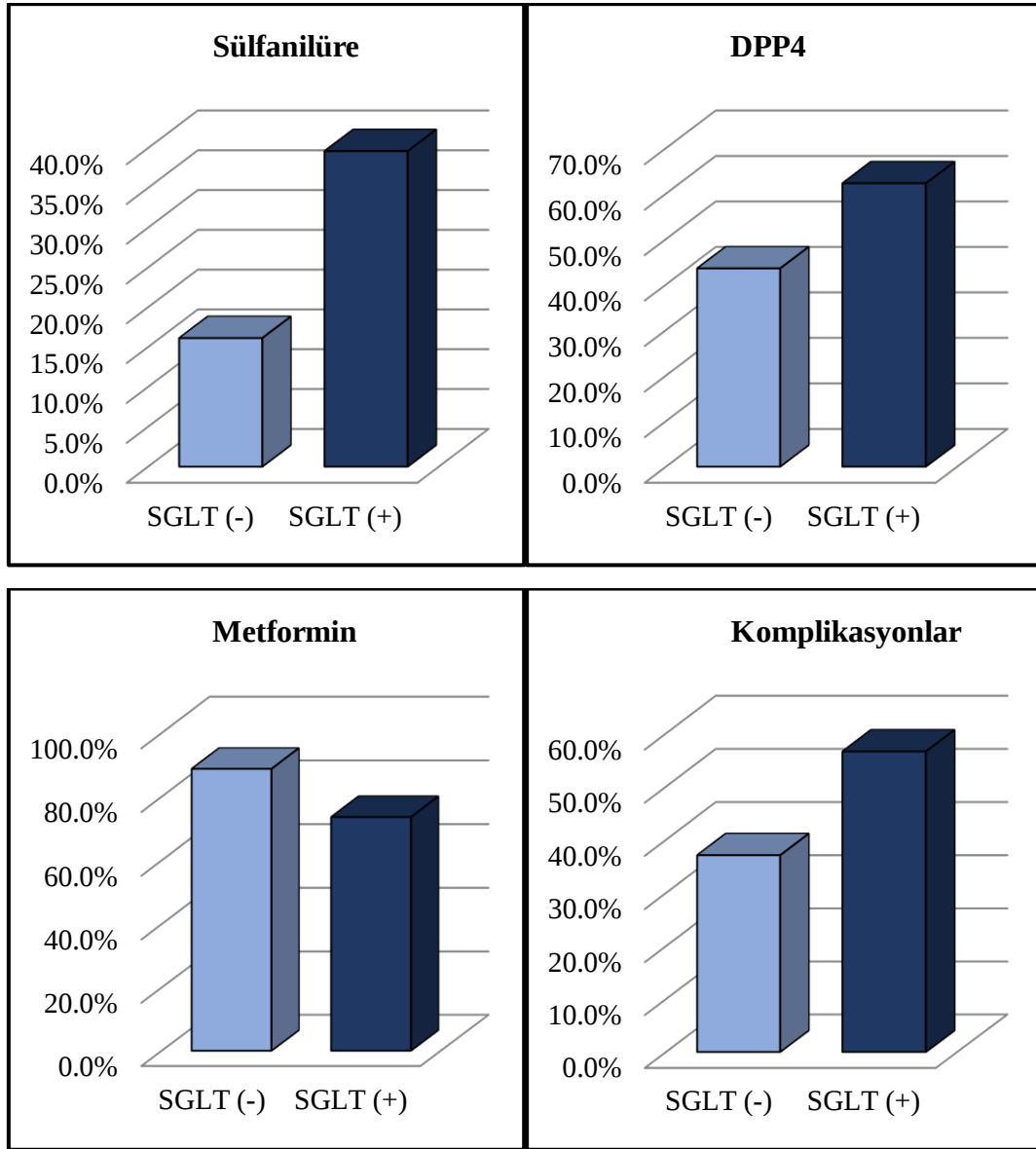


SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta sülfanilüre kullanma oranı SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta DPP4 kullanma oranı SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında Pioglitazon kullanma oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta metformin kullanma oranı SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta komplikasyon oranı SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 3)

Tablo-9

		SGLT (-)		SGLT (+)		p
		n	%	n	%	
Sülfanilüre	(-)	52	83.9%	32	60.4%	0.005 ^{X²}
	(+)	10	16.1%	21	39.6%	
DPP4	(-)	35	56.5%	20	37.7%	0.045 ^{X²}
	(+)	27	43.5%	33	62.3%	
PPAR gama Pioglitazon	(-)	56	90.3%	49	92.5%	0.686 ^{X²}
	(+)	6	9.7%	4	7.5%	
Metformin	(-)	7	11.3%	14	26.4%	0.036 ^{X²}
	(+)	55	88.7%	39	73.6%	
Komplikasyon	(-)	39	62.9%	23	43.4%	0.036 ^{X²}
	(+)	23	37.1%	30	56.6%	

^{X²} Ki-kare test

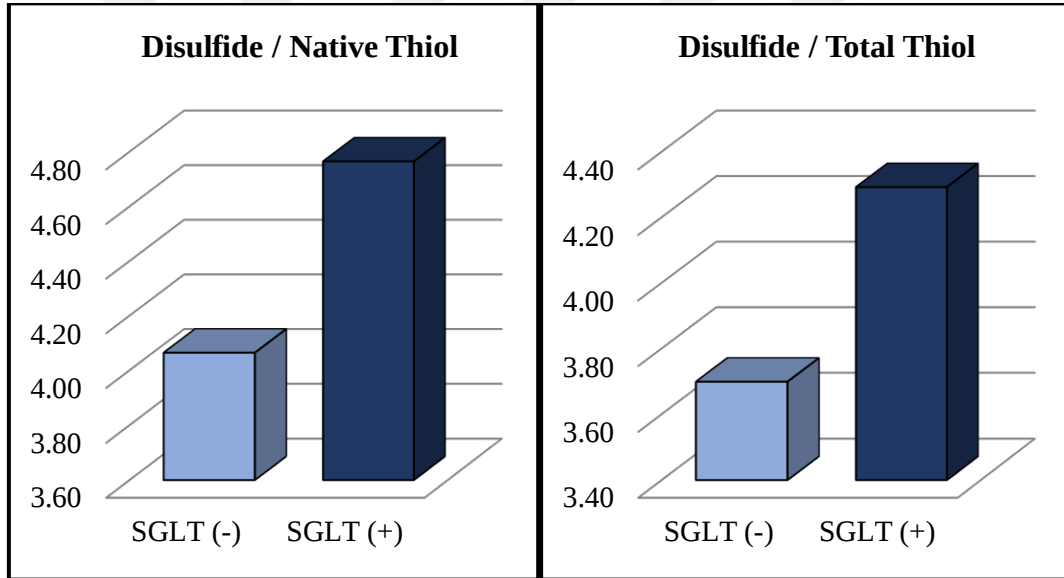


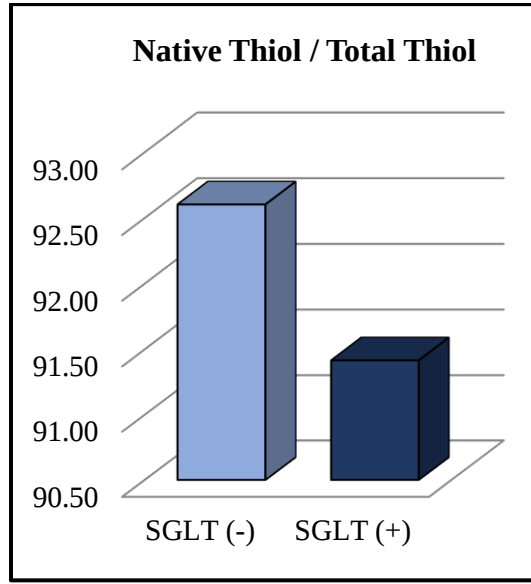
Tablo-10

	SGLT2İ (-) (N:53)		SGLT2İ (+) (N:62)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Native Thiol	455.9 ± 63.38	464.1	452.2 ± 75.86	449.5	0.775 ^t
Total Thiol	492.0 ± 64.17	492.0	493.7 ± 75.20	493.1	0.694 ^m
Disulfide	18.04 ± 7.88	15.64	20.76 ± 7.58	21.37	0.056 ^m
Disulfide / Native Thiol	4.06 ± 1.99	3.50	4.76 ± 1.97	4.67	0.038 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.70 ± 1.66	3.28	4.29 ± 1.65	4.27	0.038 ^m
Native Thiol / Total Thiol	92.60 ± 3.33	93.45	91.42 ± 3.29	91.46	0.038 ^m
IMA	0.72 ± 0.22	0.72	0.75 ± 0.26	0.73	0.511 ^t

^m Mann-whitney u test / ^t Bağımsız Örneklem t test

SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, IMA değerleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta Disulfide / native thiol düzeyi, kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta Disulfide / Total Thiol düzeyi, kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta Native Thiol / TotalThiol düzeyi, kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 4)





Yaş ≤49 olan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

Yaş ≥50 olan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

Tablo-11

	SGLT (-)		SGLT (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Yaş ≤49	N:17		N:17		
Native Thiol	512.1 ± 49.3	504.7	470.8 ± 82.5	477.7	0.121 ^m
Total Thiol	545.8 ± 52.6	537.0	512.5 ± 81.8	527.6	0.296 ^m
Disulfide	16.9 ± 8.9	16.7	20.8 ± 8.3	21.4	0.155 ^m
Disulfide / Native Thiol	3.3 ± 1.8	3.1	4.6 ± 2.0	4.8	0.072 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.1 ± 1.6	2.9	4.2 ± 1.7	4.4	0.072 ^m
Native Thiol / Total Thiol	93.9 ± 3.2	94.2	91.7 ± 3.4	91.3	0.072 ^m
IMA	0.80 ± 0.23	0.83	0.73 ± 0.25	0.69	0.313 ^m
Yaş ≥50	N:45		N:36		
Native Thiol	436.4 ± 55.9	438.6	443.4 ± 72.1	442.1	0.611 ^m
Total Thiol	473.3 ± 57.2	473.8	484.8 ± 71.3	481.4	0.385 ^m
Disulfide	18.4 ± 7.6	15.6	20.7 ± 7.4	21.1	0.148 ^m
Disulfide / Native Thiol	4.3 ± 2.0	3.6	4.8 ± 2.0	4.5	0.188 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.9 ± 1.6	3.3	4.4 ± 1.6	4.1	0.188 ^m
Native Thiol / Total Thiol	92.2 ± 3.3	93.3	91.3 ± 3.3	91.8	0.188 ^m
IMA	0.69 ± 0.21	0.71	0.76 ± 0.27	0.74	0.178 ^m

^m Mann-whitney u test

Kadın hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol değeri kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti, native thiol/ total thiol değeri ise anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 6)

Erkek hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Tablo-12

	SGLT (-)		SGLT (+)		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Kadın	N:33		N:23		
Native Thiol	466.9 ± 58.4	473.4	447.9 ± 71.5	450.0	0.532 ^m
Total Thiol	500.9 ± 59.2	495.7	492.2 ± 70.2	494.7	0.954 ^m
Disulfide	17.0 ± 8.4	15.4	22.1 ± 7.0	21.4	0.021 ^m
Disulfide / Native Thiol	3.7 ± 2.0	3.4	5.1 ± 1.9	4.8	0.011 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.4 ± 1.7	3.2	4.6 ± 1.6	4.4	0.011 ^m
Native Thiol / Total Thiol	93.2 ± 3.4	93.6	90.8 ± 3.2	91.3	0.011 ^m
IMA	0.74 ± 0.23	0.78	0.81 ± 0.26	0.72	0.419 ^m
Erkek	N:29		N:30		
Native Thiol	443.4 ± 67.4	436.1	455.4 ± 80.1	448.4	0.570 ^m
Total Thiol	481.9 ± 69.0	473.8	494.8 ± 80.0	492.7	0.495 ^m
Disulfide	19.3 ± 7.2	19.1	19.7 ± 7.9	20.5	0.750 ^m
Disulfide / Native Thiol	4.5 ± 2.0	3.9	4.5 ± 2.0	4.2	0.739 ^m
Disulfide / Total Thiol	4.0 ± 1.6	3.6	4.1 ± 1.7	3.9	0.739 ^m
Native Thiol / Total Thiol	91.9 ± 3.2	92.8	91.9 ± 3.4	92.3	0.739 ^m
IMA	0.70 ± 0.22	0.67	0.71 ± 0.26	0.74	0.688 ^m

^m Mann-whitney u test

HbA1c < 7 olan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

HbA1c ≥ 7 olan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermezken SGLT-2 inhibitörü

kullanan grupta disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol değeri kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti, native thiol/ total thiol oranı anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 7)

Tablo-13

	SGLT (-)		SGLT (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
<i>Hba1c < 7</i>		N: 35		N: 15	
Native Thiol	449.2 ± 68.4	450.6	462.1 ± 75.5	446.6	0.531 ^m
Total Thiol	486.3 ± 68.3	484.7	502.6 ± 76.8	495.0	0.437 ^m
Disulfide	18.6 ± 8.0	19.5	20.2 ± 8.7	20.7	0.560 ^m
Disulfide / Native Thiol	4.3 ± 2.0	3.8	4.5 ± 2.1	4.4	0.730 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.9 ± 1.7	3.5	4.1 ± 1.8	4.0	0.730 ^m
Native Thiol / Total Thiol	92.3 ± 3.4	93.0	91.9 ± 3.5	91.9	0.730 ^m
IMA	0.69 ± 0.23	0.69	0.75 ± 0.22	0.75	0.387 ^m
<i>Hba1c ≥ 7(7 ve üzeri)</i>		N:27		N:38	
Native Thiol	465.2 ± 55.6	471.4	448.6 ± 76.7	449.5	0.373 ^m
Total Thiol	499.8 ± 58.4	495.6	490.5 ± 75.4	492.3	0.678 ^m
Disulfide	17.3 ± 7.8	15.4	20.9 ± 7.2	21.4	0.040 ^m
Disulfide / Native Thiol	3.8 ± 1.9	3.4	4.9 ± 1.9	4.7	0.015 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.5 ± 1.6	3.2	4.4 ± 1.6	4.3	0.015 ^m
Native Thiol / Total Thiol	93.1 ± 3.2	93.7	91.3 ± 3.2	91.5	0.015 ^m
IMA	0.77 ± 0.21	0.81	0.75 ± 0.28	0.72	0.794 ^m

^m Mann-whitney u test

Tek İlaç Kullanımı olan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

İki ve Üstü İlaç Kullanımı olan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Tablo-14

	SGLT (-)		SGLT (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
<i>Tek İlaç Kullanımı</i>		N:30		N:2	
Native Thiol	463.7 ± 67.9	469.1	437.0 ± 8.8	437.0	0.392 ^m
Total Thiol	500.1 ± 68.0	497.7	485.7 ± 9.3	485.7	0.755 ^m
Disulfide	18.2 ± 8.7	15.6	24.3 ± 9.1	24.3	0.276 ^m
Disulfide / Native Thiol	4.0 ± 2.1	3.5	5.6 ± 2.2	5.6	0.243 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.7 ± 1.8	3.3	5.0 ± 1.8	5.0	0.243 ^m
Native Thiol / Total Thiol	92.6 ± 3.6	93.5	90.0 ± 3.5	90.0	0.243 ^m
IMA	0.71 ± 0.25	0.72	0.53 ± 0.29	0.53	0.370 ^m
<i>İki Üstü İlaç Kullanımı</i>		N:32		N:51	
Native Thiol	448.6 ± 59.0	457.6	452.8 ± 77.3	450.0	0.670 ^m
Total Thiol	484.4 ± 60.4	492.0	494.0 ± 76.7	494.7	0.449 ^m
Disulfide	17.9 ± 7.2	17.1	20.6 ± 7.6	21.4	0.088 ^m
Disulfide / Native Thiol	4.1 ± 1.9	3.5	4.7 ± 2.0	4.7	0.092 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.7 ± 1.6	3.3	4.3 ± 1.7	4.3	0.092 ^m
Native Thiol / Total Thiol	92.6 ± 3.1	93.4	91.5 ± 3.3	91.5	0.092 ^m
IMA	0.73 ± 0.19	0.76	0.76 ± 0.26	0.74	0.670 ^m

^m Mann-whitney u test

DM Süresi < 10 Yıl olan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta disulfide değeri SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 9)

DM Süresi ≥ 10 Yıl olan grupta SGLT-2 inhibitörü kullananve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

Tablo-15

	SGLT (-)		SGLT (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
DM Süresi < 10 Yıl		N:47		N:29	
Native Thiol	455.2 ± 67.3	464.7	465.5 ± 77.2	458.1	0.562 ^m
Total Thiol	491.0 ± 69.0	493.4	508.3 ± 76.2	511.6	0.235 ^m
Disulfide	17.9 ± 8.3	15.5	21.4 ± 6.7	21.5	0.048 ^m
Disulfide / Native Thiol	4.0 ± 2.1	3.4	4.8 ± 1.8	4.8	0.054 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.7 ± 1.7	3.2	4.3 ± 1.5	4.3	0.054 ^m
Native Thiol / Total Thiol	92.7 ± 3.5	93.6	91.4 ± 3.0	91.3	0.054 ^m
IMA	0.71 ± 0.22	0.72	0.73 ± 0.26	0.71	0.817 ^m
DM Süresi ≥ 10 Yıl		N:15		N:24	
Native Thiol	458.5 ± 49.5	441.7	431.9 ± 70.7	423.7	0.312 ^m
Total Thiol	495.5 ± 45.6	476.3	471.4 ± 69.5	477.8	0.522 ^m
Disulfide	18.5 ± 6.4	19.6	19.7 ± 8.9	20.4	0.590 ^m
Disulfide / Native Thiol	4.1 ± 1.7	3.8	4.7 ± 2.3	4.3	0.439 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.8 ± 1.4	3.5	4.3 ± 1.9	4.0	0.439 ^m
Native Thiol / Total Thiol	92.4 ± 2.9	92.9	91.5 ± 3.8	92.1	0.439 ^m
IMA	0.75 ± 0.24	0.76	0.78 ± 0.26	0.75	0.637 ^m

^m Mann-whitney u test

Komplikasyon olmayan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol değeri SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 10)

Komplikasyon olan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

Tablo-16

	SGLT (-)		SGLT (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Komplikasyon (-)	N:39		N:23		
Native Thiol	463.8 ± 61.4	473.4	436.3 ± 79.8	450.0	0.221 ^m
Total Thiol	499.7 ± 63.0	505.9	481.4 ± 82.4	495.3	0.555 ^m
Disulfide	17.9 ± 8.7	15.1	22.6 ± 7.2	23.1	0.033 ^m
Disulfide / Native Thiol	4.0 ± 2.2	3.4	5.3 ± 1.8	5.7	0.008 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.6 ± 1.8	3.2	4.8 ± 1.5	5.1	0.008 ^m
Native Thiol / Total Thiol	92.8 ± 3.6	93.6	90.5 ± 3.0	89.7	0.008 ^m
IMA	0.73 ± 0.21	0.78	0.77 ± 0.29	0.75	0.630 ^m
Komplikasyon (+)	N:23		N:30		
Native Thiol	442.5 ± 65.8	436.1	464.4 ± 71.6	445.3	0.243 ^m
Total Thiol	479.0 ± 65.4	478.7	503.1 ± 69.2	492.7	0.243 ^m
Disulfide	18.3 ± 6.5	20.2	19.4 ± 7.7	19.3	0.693 ^m
Disulfide / Native Thiol	4.2 ± 1.7	4.5	4.3 ± 2.0	3.9	0.971 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.9 ± 1.4	4.1	3.9 ± 1.7	3.6	0.971 ^m
Native Thiol / Total Thiol	92.3 ± 2.8	91.7	92.1 ± 3.4	92.8	0.971 ^m
IMA	0.71 ± 0.25	0.67	0.73 ± 0.24	0.73	0.495 ^m

^m Mann-whitney u test

DPP4 (-) olmayan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

DPP4 (+) olan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol değeri SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti, Native thiol/Total Thiol oranı ise anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). (Tablo11)

Tablo-17

	SGLT (-)		SGLT (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
DPP4 (-)		N:35		N:20	
Native Thiol	466.3 ± 65.7	473.4	439.8 ± 65.3	445.3	0.126 ^m
Total Thiol	504.8 ± 64.8	509.1	479.6 ± 67.2	492.7	0.372 ^m
Disulfide	19.2 ± 8.5	19.1	19.9 ± 8.0	19.8	0.740 ^m
Disulfide / Native Thiol	4.3 ± 2.2	3.7	4.6 ± 1.9	4.8	0.411 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.9 ± 1.8	3.5	4.2 ± 1.6	4.3	0.411 ^m
Native Thiol / Total Thiol	92.3 ± 3.6	93.1	91.6 ± 3.2	91.3	0.411 ^m
IMA	0.72 ± 0.22	0.73	0.74 ± 0.25	0.70	1.000 ^m
DPP4 (+)		N:27		N:33	
Native Thiol	442.5 ± 58.8	436.1	459.7 ± 81.6	454.6	0.316 ^m
Total Thiol	475.4 ± 60.5	474.8	502.2 ± 79.4	518.9	0.156 ^m
Disulfide	16.5 ± 6.9	14.8	21.3 ± 7.4	21.7	0.011 ^m
Disulfide / Native Thiol	3.8 ± 1.7	3.3	4.8 ± 2.0	4.3	0.032 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.5 ± 1.4	3.1	4.4 ± 1.7	4.0	0.032 ^m
Native Thiol / Total Thiol	93.0 ± 2.9	93.7	91.3 ± 3.4	92.1	0.032 ^m
IMA	0.73 ± 0.22	0.71	0.75 ± 0.27	0.76	0.462 ^m

^m Mann-whitney u test

Metformin (-) olmayan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

Metformin (+) olmayan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

Tablo-18

	SGLT (-)		SGLT (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Metformin (-)		N:7		N:14	
Native Thiol	422.3 ± 82.4	438.7	453.3 ± 60.9	448.7	0.412 ^m
Total Thiol	450.3 ± 76.6	470.2	496.4 ± 61.5	491.9	0.179 ^m
Disulfide	14.0 ± 7.8	10.2	21.5 ± 7.2	20.0	0.086 ^m
Disulfide / Native Thiol	3.6 ± 2.4	3.2	4.9 ± 1.8	4.7	0.179 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.3 ± 2.0	3.0	4.4 ± 1.5	4.3	0.179 ^m
Native Thiol / Total Thiol	93.5 ± 4.1	93.9	91.2 ± 2.9	91.5	0.179 ^m
IMA	0.89 ± 0.25	0.95	0.75 ± 0.35	0.73	0.391 ^m
Metformin (+)		N:55		N:39	
Native Thiol	460.2 ± 60.1	464.6	451.8 ± 81.3	449.5	0.676 ^m
Total Thiol	497.3 ± 61.2	494.5	492.7 ± 80.3	494.7	0.985 ^m
Disulfide	18.6 ± 7.8	18.6	20.5 ± 7.8	21.7	0.200 ^m
Disulfide / Native Thiol	4.1 ± 1.9	3.6	4.7 ± 2.1	4.7	0.111 ^m
Disulfide / Total Thiol	3.8 ± 1.6	3.3	4.3 ± 1.7	4.3	0.111 ^m
Native Thiol / Total Thiol	92.5 ± 3.2	93.3	91.5 ± 3.4	91.5	0.111 ^m
IMA	0.70 ± 0.21	0.72	0.75 ± 0.23	0.74	0.305 ^m

^m Mann-whitney u test

7. TARTIŞMA

Oksidatif stres çeşitli transkripsiyon faktörlerini aktive eder, bu da büyüme faktörleri, enflamatuar sitokinler- mediatörler, hücre siklus düzenleyici moleküller ve anti-enflamatuar moleküller dahil olmak üzere beşyüzden fazla değişik genin ekspresyonuna sebep olur. Son yıllarda yapılan detaylı araştırmalar, sürekli olan oksidatif stresin kronik enflamasyona neden olduğunu bildirmektedir, bunun da kanser, diyabet, kardiyovasküler, nörolojik ve akciğer hastalıkları dahil olmak üzere çoğu kronik hastalığın etyolojisindeki yeri bilimektedir. (156).

Diyabette artmış hücre içi glikoz seviyesi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimine neden olabilecek mitokondriyal elektron taşıma sistemi gibi hücrel metabolik yollardaki akışı artırır. Ayrıca glukoz metabolitleri, protein kinaz C-beta ve aldoz redüktazın aktivasyonu yoluyla proinflamatuar yanıtları indükleyebilir (120). Protein kinaz C (PKC), sitokinlere, büyüme faktörlerine ve diğer haberci moleküllere yanıt veren hücrel sinyal yolağına aracılık eden anahtar protein kinazlardan biridir. Vasküler hücreler tarafından artan glukoz alımı, PKC' nin bir aktivatörü olan diaçilgliserol sentezinin artmasına neden olur. Bu da oksidatif strese yanıtla sonuçlanabilir. (118)

DM'den kaynaklanan hiperglisemi protein kinaz C (PKC) yoluyla mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine yol açar ve bu da yüksek glukoz ile majör olumsuz vasküler sonuçlar arasında nedensel bir bağlantı görevi görür (136). Sağlıklı kan damarlarında endotel hücreleri, trombosit aktivasyonunu ve vasküler düz kas hücre göçünü inhibe eden güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksidi (NO) sentezler (138). Diyabetik hiperglisemi, NO biyoyararlanımı ile reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi arasında bir dengesizliğe neden olur ve bu da vasküler sağlığın bozulmasına yol açar (136,139-141).

Ayrıca diyabetli hastalarda serum glikozilasyon son ürünleri konsantrasyonları yüksektir; glikozilasyon son ürünleri ve bunların reseptörleri (RAGE) arasındaki etkileşim, reaktif oksijen türlerini ve ardından vasküler inflamasyonu üretir (152).

Herhangi bir intraselüler veya ekstraselüler oksidatif stres sonucu ortaya çıkan ve yıkıcı etkiye sahip olan oksidan ajanlar tiyoller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilmektedirler. Reaksiyon sonucunda serbest disülfid bağlar (-S-S-) ortaya çıkmaktadır. Sonrasında serbest disülfid bağlar hidrojen atomuyla bağlanarak nativ tiyole tekrar redükte olabilir ve bu şekilde TDH sağlanmaktadır (132). Organik bileşikler olan dinamik tiyol-disülfid homeostazı (TDH), üzerinde birçok çalışma yapılan yeni bir alandır.

Tiyol grupları antioksidan savunma sistemini, disülfid bağları ise oksidan dengeyi destekler. Vücuttaki antioksidanlar, disülfid zincirlerini indirgeyip oksidatif hasarı azaltmaya çalışırlar. Oksidatif stres ile birlikte tiyol-disülfid dengesi disülfid lehine kayar, tiyoller azalır (154).

Sağlıklı bireylerde TDH belirli bir aralıkta tutulur. Aralığın dışında bulunan dinamik TDH seviyeleri, etiyolojisi bilinmeyen çeşitli bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. TDH bozukluğunun diabetes mellitus, hipertansiyon, birçok organ kanseri, romatolojik hastalıklar, hematolojik hastalıklar, meslek hastalıkları ve obstetrik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda yer aldığını gösteren artan sayıda çalışma vardır. Neticede, TDH' nin stabilitesi insan için büyük önem taşımaktadır (134).

İskemi modifiye albümin (İMA), hipoksinin neden olduğu hücresel boyuttaki farklılıkların albüminin N-terminal bölgesinin bakır, kobalt ve nikel için bağlanma kabiliyetini azaltması sonucu ortaya çıkar. Bu fizyolojik süreç, hipoksi ile oluşan patolojik durumlarda İMA seviyesindeki değişikliklerin araştırılmasına sebep olmuştur. İnme ve serebrovasküler olay, mezenterik iskemi, miyokardiyal iskemi ve kas-iskelet iskemisi gibi birçok durumda kullanılabilecek bir göstergedir (135).

Yaşar Durmuş S. ve arkadaşlarının 30 tip 1 diyabet hastası olan 18 yaş altı çocuk ve 30 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada; T1DM hastalarında kontrollere göre disülfide/nativ tiyol ve disülfide/toplam tiyol oranları anlamlı derecede yüksek iken, nativ tiyol düzeyi ve nativ tiyol/toplam tiyol oranı anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, T1DM' li çocuklarda dinamik tiyol/disülfide homeostazisinin disülfide yönüne doğru kaydığını bildiren ilk çalışmadır (157).

Cindoğlu Ç. ve arkadaşları çalışmalarında neuregulin 4 ün gestasyonel diyabet etyopatogeneziindeki rolünü ve tiyol/disülfid homeostazisini değerlendirmiş. Çalışmaya 34 diyabetli kadın ve 34 sağlıklı gebe dahil edilmiş. Diyabet grubunda disülfid düzeyleri ile disülfide/nativ tiyol, disülfid/total tiyol bulunmuştur. Disülfide düzeyi ve disülfide/nativ tiyol ve disülfide/total tiyol oranları kontrol grubuna göre diyabet grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (tümü $p < 0,001$)(158).

Kalaycı M. ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise T2DM hastalarında diyabetik makula ödemi (DME) gelişiminde tiyol-disülfid homeostazisi ve iskemi modifiye

albümin (İMA) düzeyinin rolü değerlendirilmiştir. Bu çalışma 43 diyabetik maküla ödemi olan ve 23 göz tutulumu olmayan tip2 dm hastası üzerinde yapılmış. Diyabetik makula ödemi olan grupta total ve nativ tiyol düzeyleri ile disülfid düzeyleri makula ödemi olmayan gruba göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,025$, $p < 0,001$ ve $p = 0,013$). Disülfide/nativ tiyol, disülfide/total tiyol oranları ve nativ tiyol/total tiyol oranları gruplar arasında benzer bulunmuş. Kontrol grubuna kıyasla vaka grubunda toplam antioksidan düzeyi (TAL) azalırken toplam oksidan düzeyi (TOL) artmış bulunmuş (sırasıyla $p = 0,001$, $p = 0,002$). Kontrol grubuna göre vaka grubunda albümin düzeyi azalırken, İMA düzeyi artmış bulunmuştur (her ikisi için de $p < 0,001$).Tiyol/disülfide homeostazisindeki bozulmanın, artan İMA ve oksidatif stres diyabetik maküla ödemi gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur (159). Yine Otal Y. ve arkadaşları diyabetik ketoasidozda (DKA) oksidatif stres belirteci olarak dinamik tiyol/disülfide homeostazisini araştırmıştır. Çalışma 32 DKA'lı hasta ve 45 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmıştır. Total tiyol ($P < 0.001$) ve nativ tiyol ($p < 0.001$) seviyeleri DKA'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Disülfide düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p = 0,388$). İMA düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). DKA da total tiyol, nativ tiyol ve disülfide düzeylerinin oksidatif stres lehine azalmakta olduğu sonucuna varılmıştır (160).

Eren M.A. ve arkadaşları çalışmalarını 26 sağlıklı gönüllü (grup 1), 17 normal albüminürik (grup 2), 24 orta albüminürik (grup 3), 20 şiddetli proteinürik (grup 4) tip 2 diyabet hastası üzerinde yapmıştır. Nativ tiyol düzeyleri diyabetli gruplarda sağlıklı gruba göre (grup 1 ve 2 arasında $p = 0,013$, diğerleri için $p < 0,001$) ve grup 3 ve 4'te grup 2'ye göre (her ikisi için $p = 0,001$) anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Total tiyol düzeyi grup 3 ve 4'te grup 1 ve 2'ye göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (grup 1 ile diğer ikisi arasında $p < 0,001$, grup 2 ile 3 arasında $p = 0,002$, grup 2 ile 4 arasında $p = 0,004$). Disülfide/nativ tiyol ve disülfide/total tiyol oranları diyabetli gruplarda grup 1'e göre ve grup 4'te grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş (disülfide/nativ tiyol için grup 1 ve 2 arasında $p = 0,019$, disülfide/total tiyol için grup 1 ve 2 arasında $p = 0,007$,disülfide/nativ tiyol için grup 2 ve 4, disülfide/total tiyol için grup 2 ve 4 arasında $p = 0,028$ ve her iki parametre için grup 1 ile diğer ikisi arasında $p < 0,001$). Tip 2 diyabetli hastalarda nefropatinin derecesi arttıkça nativ ve total tiyol düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı ve dengenin disülfide lehine dolayısı ile oksidatif stres yönünde bozulduğu görülmüştür. Bozulan tiyol/disülfide dengesinin, diyabetin neden olduğu

nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli faktörlerden biri olabileceği öne sürülmüştür (161).

Mertoğlu C. ve arkadaşları diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde protein oksidasyonunun rolünü araştırmıştır. Toplamda 266 katılımcı: Grup 1; en az 10 yıldır komplikasyonsuz diyabet, Grup 2; diyabetik nefropati, Grup 3; diyabetik nöropati, Grup 4; diyabetik retinopati ve Grup 5; kontrol grubu olacak şekilde 5 gruba ayrılmış. Serumda tiyol, disülfide, ferroksozidaz ve IMA seviyeleri analiz edilmiştir. Nativ tiyol, total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol Grup 4'te Grup 1, 3 ve 5'e göre daha düşük bulunmuş ($p < 0,001$). Ancak disülfide/nativ tiyol ve disülfide/total tiyol Grup 4'te diğer tüm gruplara göre daha yüksek bulunmuş ($p < 0,001$). IMA düzeyi Grup 3 ve 4'te diğer tüm gruplara göre daha yüksek bulunmuş ($p < 0,001$). Tiyol-disülfid homeostazisinin disülfide lehine bozulmasının diyabetik retinopatinin ilerlemesinde rol oynayabileceği iddia edilmiştir. Ayrıca IMA düzeylerindeki bozulmaların da diyabetik retinopati ve nöropatinin gelişmesine neden olabileceği öne sürülmüştür (162).

Bu çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta diyabet süresini SGLT-2İ kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptadık. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta HbA1c düzeyini, SGLT-2İ kullanmayan gruptakinden anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptadık. Dolayısı ile SGLT-2 İ kullanan hastaların diyabet sürelerinin daha uzun ve kontrollerinin daha kötü olduğunu söyleyebiliriz. Buna rağmen SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native tiyol, total tiyol, disülfide, IMA değerlerinin anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermediğini saptadık. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta disülfide / native tiyol ve disülfide / total tiyol düzeyi SGLT-2İ kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta native tiyol / total tiyol SGLT-2İ kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında tiyol ve disülfid değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olmakla birlikte disülfide-tiyol oranlarının anlamlı olarak disülfid lehine kaydığını saptadık. Bu durum SGLT-2 inhibitörü kullanan grubun hem diyabet sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olmasına hem de vaka grubunun kontrol grubuna göre HbA1c düzeyinin daha yüksek olmasına ve bu ilaçların diyabet süresi uzayıp gidişatın kötüleşmesi ile başlanmasına bağlandı. Bu durumda antioksidan aktivite ihtiyacının artmış olabileceği ve oluşan disülfid oransal artışın bunun bir sonucu olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Yine de çalışmada toplam oksidan ve antioksidan aktivite ölçülemeinden bu konuda net bir şey söylemek mümkün değildir.

Bu çalışmanın alt grup analizinde komplikasyon gelişen ve gelişmeyen iki grup oluşturuldu. Komplikasyon gelişmeyen hasta grubundan SGLT-2 inhibitörü kullananların Disulfide, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol değerleri SGLT-2 inhibitörü kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Bu analiz sonucunu, komplikasyon gelişmeden dolayısı ile daha erken dönemde SGLT-2 inhibitörü kullanımının oksidan antioksidan mekanizmada değişikliğe neden olduğu şeklinde yorumlamak mümkün.

Çalışmanın cinsiyet alt grup analizinde kadın hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, IMA değeri anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Yine kadın cinsiyet grubunda SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda, thiol değerlerinde anlamlı bir fark olmamakla birlikte disulfide, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol, değeri kullanmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek, Native Thiol / Total Thiol ise anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 6). Erkek grupta böyle bir anlamlı fark saptanmadı. Kadın cinsiyette SGLT-2 kullanımıyla bağlı TDH etkilenmesinin olduğunu söyleyebiliriz. Ancak bunun oksidan veya antioksidan yönde olduğunu söylemek mümkün değildir.

HbA1c alt analizinde HbA1c düzeyi ≥ 7 olan grupta; SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermezken SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda disulfide, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol değerlerini kullanmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek iken Native Thiol / Total Thiol ise anlamlı olarak daha düşük saptandı (tümü için $p < 0.05$) (Tablo 7). Erken evrede komplikasyonlar gelişmeden HbA1c düzeyi 7 ve daha yüksek hastalarda HbA1c 7 nin altında saptanan hastalara göre SGLT-2 inhibitörü kullanımının TDH üzerinde daha çok etkilenmeye neden olduğunu saptadık.

Klinik deney verilerinin meta-analizlerinde, SGLT-2 inhibitörlerinin genel olarak oküler sonuçlara hiçbir zararı olmadığı ve diyabet süresi daha kısa olan (<10 yıl) bireyler için olası bir fayda olduğunu göstermiştir (154,155). Çalışmamızda da diyabet süresi 10 yıl ve daha uzun olan kişilerde; SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 9). Diyabet süresi 10 yıldan kısa süreli olanlarda da SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Ancak diyabet süresi 10 yıldan kısa olan

hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta disulfide değeri SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 9). Her ne kadar bu çalışmada anlamlı disülfide artışı ve anlama yakın ($p:0.054$) Native Thiol/Total Thiol oranında azalma saptadıysak da yine de bu metaanaliz ile çalışma sonucunu birleştirdiğimizde hastalık süresi 10 yıldan kısa olan diyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımının oksidan-antioksidan mekanizmada sonuç antioksidan lehine olacak şekilde bir değişiklik yapıyor olabilir diye yorumlayabiliriz.

DPP4 inhibitörleri kullanan ve kullanmayan hasta alt analizinde DPP4 inhibitörü kullanmayan grupta; SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, disulfide, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol, Native Thiol / Total Thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11). DPP4 kullanan grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında native thiol, total thiol, IMA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. Fakat aynı grupta SGLT-2 inhibitörü kullanan hastaların disulfide, Disulfide / native thiol, Disulfide / Total Thiol değeri SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo11). Bu sonuç SGLT-2 inhibitörü ile DPP4 inhibitörünü birlikte kullanmanın oksidan-antioksidan mekanizma üzerinde harekete geçirici bir etkisi olabileceğini gösterebilir.

Literatürde oksidatif stres ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak SGLT-2İ kullanımının bu mekanizma üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya biz rastlamadık. Bizim çalışmamız bu konuda bir ilktir. Bununla birlikte çalışmanın kesitsel olması, vaka sayısının kısıtlı olması, ilgili ilaç kullanımının ekonomik nedenlerle belli vakalara sınırlı olması, total oksidan düzey ve total antioksidan düzeylerin ölçülmemiş olması çalışmamızı zayıflatan yönleridir.

SglT inhibitörlerinin klinik olarak faydalı olduğunu gösteren birçok çalışma olmasına rağmen, biz bu çalışmamızda toplam oksidan ve antioksidan düzeylerine bakamadığımızdan bulduğumuz oranların SGLT inhibitörlerinin klinik olarak fayda ya da zararı hakkında bir yorumda bulunamamaktayız.

TDH diyabet patogeneğinde önemlidir. Diyabet hastalarında biyobelirteç olması için çalışmalar sürmektedir. Diyabet tedavisi ile bağlantısını çalışan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bundan dolayı bu çalışma literatürde yerini alacaktır ve ancak bu konuda daha çok ve nativ vakayı içeren uzun dönem prospektif geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda Disulfide / native thiol düzeyini, sgl-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulduk. SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda Disulfide / Total Thiol düzeyini, kullanmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulduk. SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda Native Thiol / Total thiol düzeyini, kullanmayan hastalardan anlamlı olarak daha düşük bulduk.

HbA1c ≥ 7 olan SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol değeri kullanmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulduk, native thiol/ total thiol oranını ise anlamlı olarak daha düşük bulduk.

Kadın cinsiyette SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol değerini kullanmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulduk, native thiol/ total thiol değerini ise anlamlı olarak daha düşük bulduk.

DPP4 kullanıp da SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda disulfide, Disulfide / Native Thiol, Disulfide / Total Thiol değeri SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulduk, Native thiol/Total Thiol oranını ise anlamlı olarak daha düşük bulduk.

Bu bulduğumuz verilerin ışığında mevcut hasta gruplarında tiyol disülfid homeostazisinin etkilenmiş olabileceğini göstermektedir.

9.KAYNAKLAR

1. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov 1;128(11):1580–91.
2. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*[Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2022 Aug 31];26(2):77–82. Available from: <https://diabetesjournals.org/clinical/article/26/2/77/1823/Microvascular-and-Macrovascular-Complications-of>
3. Khalil H. Diabetes microvascular complications—A clinical update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017 Nov 1;11:S133–9.
4. *Annu Rev Physiol*. 10 Şubat 2021; 83: 503–528.
5. Yetişkinlerde diabetes mellitusun klinik sunumu, teşhisi ve ilk değerlendirmesi - UpToDate[Internet].[cited 2022 Sep 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults?search=diabetes%20mellitus&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
6. Satman İ, Grup T. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II) Sonuçları. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme JMA, Amar IB, Kaplanova A, editors. *Uniwersytet Łódzki* [Internet]. 2013 [cited 2022 Sep 3];343-
7. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Oct 8];131(Suppl 1):615. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980151/>
8. Epstein FH, Atkinson MA, Maclaren NK. The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. <https://doi.org/10.1056/NEJM199411243312107> [Internet]. 1994 Nov 24 [cited 2022 Sep 3];331(21):1428–
9. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [Internet]. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.temd.org.tr/>
10. Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit Care Nurs Q* [Internet]. 2004 [cited 2022 Oct 8];27(2):113–

11. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2016 Jun4[cited2022Sep8];387(10035):2331–9.
Availablefrom:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27302272/>
12. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* [Internet].2016Jun4[cited2022Sep8];387(10035):2340–8.
Availablefrom:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27302273/>
13. Muntoni S, Fonte MT, Stoduto S, Marietti G, Bizzarri C, Crinò A, et al. Incidence of insulindependent diabetes mellitus among Sardinian-heritage children born in Lazio region, Italy.*Lancet* [Internet]. 1997 Jan 18 [cited2022Sep8];349(9046):160–2.
Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9111539/>
14. Redondo MJ, Yu L, Hawa M, Mackenzie T, Pyke DA, Eisenbarth GS, et al. Heterogeneity of type I diabetes: analysis of monozygotic twins in Great Britain and the United States.*Diabetologia* [Internet]. 2001 [cited 2022 Sep 8];44(3):354–62. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11317668/>
15. Gillespie KM, Gale EAM, Bingley PJ. High familial risk and genetic susceptibility in earlyonset childhood diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2002 [cited 2022 Sep 8];51(1):210–4.
Availablefrom:https://www.researchgate.net/publication/11601975_High_Familial_Risk_and_Genetic_Susceptibility_in_Early_Onset_Childhood_Diabetes
16. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 6275 [Internet]. 2020 Aug 30 [cited 2022 Sep 8];21(17):6275. Availablefrom: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6275/html>
17. Fernández-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes.*Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2022 Sep 8];19(1):10–6. Availablefrom: <http://www.cell.com/article/S1043276007001981/fulltext>
18. Valkovicova T, Skopkova M, Stanik J, Gasperikova D. Novel insights into genetics and clinics of the HNF1A-MODY. *Endocr Regul* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Oct8];53(2):110–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31517624/>
19. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* [Internet]. 2013 Jun 4 [cited 2022 Oct 8];17(6):819–37. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684623/>
20. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin

- resistanceand hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2001 [cited 2022Oct8];86(5):1930–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11344187/>
21. Type 2 diabetes in adults - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice [Internet]. [cited 2022Oct8]. Available from: https://bestpractice.bmj.com/topics/engb/24?utm_source=google&utm_medium=search&utm_campaign=usage&utm_term=type_2_diabetes_in_adults&utm_content=bp_usage_campaign&gclid=CjwKCAjwv4SaBhBPEiwA9YzZvDbrY80I4yFHgYTU8N-RoPcdJh7UO-TQ376t73aox_9--2MIQEju6hoC3AoQAvD_BwE
 22. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. J Cardiovasc Nurs [Internet]. 2002 [cited 2022 Oct 8];16(2):486. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11800065/>
 23. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. Trends Endocrinol Metab [Internet]. 2018Nov1[cited 2022 Oct 8];29(11):743–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30297319/>
 24. Szmuiłowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Oct 8];48(3):479. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30297319/>
 25. Bilimleri Üniversitesi S, Hekimliği Ana Bilim A, Dinçoğlu H. Birinci basamakta Diyabetes Mellitus’da akılcı ilaç kullanımı. The Journal of Turkish Family Physician [Internet]. 2020Sep 25 [cited 2022 Oct 8];11(3):131–40. Available from: www.turkishfamilyphysician.com
 26. Hamdy O, Barakatun-Nisak MY. Nutrition in Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Oct 8];45(4):799–817. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27823606/>
 27. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA [Internet]. 2011 May 4 [cited 2022Oct 8];305(17):1790–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21540423/>
 28. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care [Internet]. 2007 Mar [cited 2022Oct8];30(3):744–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17327354/>

29. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [cited 2022 Oct 8]; Available from: www.bayt.com.tr
30. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2016 Jun 7 [cited 2022 Oct 8]; 164(11):740–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27088241/>
31. Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Oct 8]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/metformin-in-the-treatment-of-adults-with-type-2-diabetes-mellitus?search=metformin&source=search_result&selectedTitle=4~148&usage_type=default_&display_rank=1#H1145085961
32. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Sep 9 [cited 2022 Oct 8]; 351(11):1106–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15356308/>
33. Cernea S, Buzzetti R, Pozzilli P. β -Cell Protection and Therapy for Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 [cited 2022 Oct 8]; 32(Suppl 2):S246. Available from: [/pmc/articles/PMC2811444/](http://pmc/articles/PMC2811444/)
34. Alpha-glucosidase inhibitors for treatment of diabetes mellitus - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Oct 8]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/alpha-glucosidase-inhibitors-for-treatment-of-diabetes-mellitus?search=acarbose&source=search_result&selectedTitle=3~26&usage_type=default&display_rank=1
35. Coniff RF, Shapiro JA, Robbins D, Kleinfeld R, Seaton TB, Beisswenger P, et al. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* [Internet]. 1995 [cited 2022 Oct 8]; 18(6):817–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7555508/>
36. Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism* [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Oct 8]; 63(1):9–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24140094/>
37. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Ørskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in

- healthyhumans. Am J Physiol [Internet]. 1997 [cited 2022 Oct 8];273(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9374685/>
38. Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Ther [Internet]. 2011 May [cited 2022 Oct 8];2(2):101–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22127804/>
39. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Oct 8]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-insulin-therapy-in-diabetes-mellitus?search=ins%C3%B4Clin&source=search_result&selectedTitle=2~147&usage_type=default&display_rank=1
40. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Tip 2 diyabette ikili veya üçlü tedavide SGLT2 reseptör inhibitörlerinin sistematik incelemesi. BMJ Açık 2012; 2.
41. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, ve diğerleri. Tip 2 diyabetli hastalarda ertugliflozinin böbrek kompozit sonuçları, böbrek fonksiyonu ve albüminüri üzerindeki etkileri: randomize VERTIS CV çalışmasından bir analiz. Diabetologia 2021; 64:1256.
42. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, ve diğerleri. Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Dapagliflozin. N Engl J Med 2020; 383:1436.
43. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, ve diğerleri. Tip 2 Diyabette Dapagliflozin ve Kardiyovasküler Sonuçlar. N Engl J Med 2019; 380:347.
44. Zinman B, Wanner C, Laçin JM, vd. Empagliflozin, Tip 2 Diyabette Kardiyovasküler Sonuçlar ve Ölüm. N Engl J Med 2015; 373:2117.
45. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, ve diğerleri. Tip 2 Diyabette Canagliflozin ve Kardiyovasküler ve Böbrek Olayları. N Engl J Med 2017; 377:644.
46. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B ve diğerleri. Tip 2 Diyabet ve Nefropatide Canagliflozin ve Böbrek Sonuçları. N Engl J Med 2019; 380:2295.
47. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, ve diğerleri. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Canagliflozin'in Kırık Riski Üzerine Etkileri. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:157.
48. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, ve diğerleri. Tip 2 diyabetli hastalarda kanagliflozinin kan basıncı ve ozmotik diürez ve azalmış intravasküler hacim ile ilişkili yan etkiler üzerine etkisi. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014; 16:875.
49. Chang HY, Singh S, Mansour O, ve diğerleri. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Sodyum-Glikoz Kotransporter 2 İnhibitörleri ile Alt Ekstremitte Ampütasyonu Arasındaki İlişki. JAMA Stajyer Med 2018; 178:1190.

50. Liu J, Li L, Li S ve diğerleri. Sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2 inhibitörleri ve tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik ketoasidoz riski: Randomize kontrollü çalışmaların sistematik bir incelemesi ve meta-analizi. *Diyabet Obes Metab* 2020; 22:1619.
51. Zinman B, Wanner C, Laçın JM, vd. Empagliflozin, Tip 2 Diyabette Kardiyovasküler Sonuçlar ve Ölüm. *N Engl J Med* 2015; 373:2117.
52. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, ve diğerleri. ABD çapındaki üç veri tabanında yaş ve kardiyovasküler risk kategorileri genelinde canagliflozin ile amputasyon riski: kohort çalışması. *BMJ* 2020; 370:m2812.
53. Nuffield Nüfus Sağlığı Departmanı Böbrek Çalışmaları Grubu, SGLT2 inhibitörü Meta-Analiz Kardiyo-Böbrek Araştırma Uzmanları Konsorsiyumu. Diyabetin, sodyum glikoz ortak taşıyıcı-2 inhibitörlerinin böbrek sonuçları üzerindeki etkileri üzerindeki etkisi: büyük plasebo kontrollü çalışmaların işbirlikçi meta-analizi. *Lancet* 2022; 400:1788.
54. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>
55. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Tip 2 diyabette hiperglisemiyi kontrol etmek için yeni bir yaklaşım: sodyum glikoz birlikte taşıma (SGLT) inhibitörleri: randomize çalışmaların sistematik incelemesi ve meta-analizi. *Ann Med* 2012; 44:375.
56. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm380829.htm>
57. ABD Gıda ve İlaç İdaresi. FDA Haber Bülteni: FDA, tip 2 diyabet tedavisi için Invokana'yı onayladı, Mart 2013.
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm345848.htm>
58. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm407637.htm>
59. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=209803>
60. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, ve diğerleri. Tip 2 diyabet için sodyum-glikoz kotransporter 2 inhibitörleri: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Ann Stajyer Med* 2013; 159:262.
61. Sun YN, Zhou Y, Chen X ve diğerleri. Tip 2 diyabet tedavisinde hipoglisemik ilaçlarla kombine dapagliflozinin etkinliği: randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi. *BMJ Açık* 2014; 4:e004619.
62. Liu XY, Zhang N, Chen R, ve diğerleri. Tip 2 diyabette sodyum-glikoz kotransporter 2 inhibitörlerinin etkinliği ve güvenliği: 1 ila 2 yıl boyunca randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi. *J Diyabet Komplikasyonları* 2015; 29:1295.

63. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, ve diğerleri. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Geçirilmiş Miyokard İnfarktüsü Olan Hastalarda Dapagliflozin ve Kardiyovasküler Sonuçlar. Tiraj 2019; 139:2516.
64. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, ve diğerleri. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta Başlıca Olumsuz Kardiyovasküler ve Böbrek Sonuçlarının Önlenmesinde Glukagon Benzeri Peptid Reseptör Agonistleri ve Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörlerinin Etkilerinin Karşılaştırılması. Tiraj 2019; 139:2022.
65. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, ve diğerleri. Kardiyovasküler hastalığı olan kişiler için dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonistleri ve sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2 inhibitörleri: bir ağ meta-analizi. Cochrane Veritabanı Sistemi Rev 2021; 10:CD013650.
66. Marilly E, Cottin J, Cabrera N, ve diğerleri. Tip 2 diyabette SGLT2 inhibitörleri: risklerini ve faydalarını dengeleyen kardiyovasküler sonuç çalışmalarının sistematik bir incelemesi ve meta-analizi. Diabetologia 2022; 65:2000.
67. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, ve diğerleri. Tip 2 diyabet için ilaç tedavisinin yararları ve zararları: randomize kontrollü çalışmaların sistematik incelemesi ve ağ meta-analizi. BMJ 2023; 381:e074068.
68. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, ve diğerleri. Tip 2 Diyabette Ertugliflozin ile Kardiyovasküler Sonuçlar. N Engl J Med 2020; 383:1425.
69. Bexagliflozin etkililik ve güvenlik denemesi (BEST). Şu adresten ulaşılabilir: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02558296>
70. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, ve diğerleri. Tip 2 diyabette kardiyovasküler ve renal sonuçların birincil ve ikincil önlenmesi için SGLT2 inhibitörleri: kardiyovasküler sonuç çalışmalarının sistematik bir incelemesi ve meta-analizi. Lancet 2019; 393:31.
71. Inzucchi SE, Wanner C, Hehnke U ve diğerleri. EMPA-REG OUTCOME Çalışmasında Empagliflozin ile Plaseboya Karşı Retinopati Sonuçları. Diyabet Bakımı 2019; 42:e53.
72. Li C, Zhou Z, Neuen BL ve diğerleri. Tip 2 diyabetli hastalarda sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2 inhibisyonu ve oküler sonuçlar: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz. Diyabet Obes Metab 2021; 23:252.
73. Ma Y, Lin C, Cai X ve diğerleri. Sodyum glukoz taşıyıcı 2 inhibitörünün kullanımı ile diyabetik retinopati ve diğer göz bozuklukları riski arasındaki ilişki: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. Uzman Rev Clin Pharmacol 2022; 15:877.

74. Zhou B, Shi Y, Fu R ve diğerleri. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda SGLT-2i ile Oküler Hastalıklar Arasındaki İlişki: Randomize Kontrollü Çalışmaların Meta-Analizi. Ön Endocrinol (Lozan) 2022; 13:907340.
75. Foote C, Perkovic V, Neal B. SGLT2 inhibitörlerinin kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkileri. Diab Vasc Dis Res 2012; 9:117.
76. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Bir sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörü olan canagliflozin ile tedavi edilen tip 2 diyabetli kadınlarda vulvovajinal semptomların ve Candida kolonizasyonunun değerlendirilmesi. Curr Med Res Görüşü 2012; 28:1173.
77. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, ve diğerleri. Metformin ile yetersiz kontrol edilen tip 2 diyabette metformine Dapagliflozin eklenmesi: randomize, çift kör, plasebo kontrollü 102 haftalık bir çalışma. BMC Med 2013; 11:43.
78. Li D, Wang T, Shen S ve diğerleri. Sodyum-glikoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörleriyle tedavi edilen tip 2 diyabetli hastalarda idrar yolu ve genital enfeksiyonlar: Randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizi. Diyabet Obes Metab 2017; 19:348.
79. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm475553.htm>
80. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm617360.htm>
81. Kumar S, Costello AJ, Colman PG. Tip 2 diyabet tedavisi için empagliflozin kullanan bir erkekte Fournier kangreni. Diyabet Med 2017; 34:1646.
82. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, ve diğerleri. Sodyum-Glikoz Eş Taşıyıcı-2 İnhibitörleriyle İlişkili Fournier Kangreni: Spontan Pazarlama Sonrası Vakaların Gözden Geçirilmesi. Ann Stajyer Med 2019; 170:764.
83. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, ve diğerleri. SGLT-2 inhibitörleri ve diyabet tedavisindeki potansiyelleri. Diyabet Metab Sendromu Obes 2013; 6:453.
84. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, ve diğerleri. Tip 2 diyabetli hastalarda kanagliflozinin kan basıncı ve ozmotik diürez ve azalmış intravasküler hacim ile ilişkili yan etkiler üzerine etkisi. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014; 16:875.
85. <https://www.invokanahcp.com/prescribing-information.pdf>
86. Invokana (canagliflozin). ABD FDA onaylı ürün bilgileri; Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; Mayıs 2016.
87. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>
88. Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, ve diğerleri. SGLT2 İnhibitörleri Kullanan Hastalarda Akut Böbrek Hasarı: Eğilim Eşleştirmeli Bir Analiz. Diyabet Bakımı 2017; 40:1479.

89. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>
90. Wang X, Zhang F, Zhang Y ve diğerleri. Tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin kırıklar, BMD ve kemik metabolizması belirteçleri üzerindeki etkisi: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. Osteoporoz Uluslararası 2023; 34:2013.
91. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, ve diğerleri. Sodyum-glikoz ortak taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörlerinin tip 2 diyabet hastalarında kırık riski üzerindeki zararlı etkisine dair kanıt eksikliği: randomize kontrollü çalışmaların ağı ve kümülatif meta-analizi. Diyabet Obes Metab 2016; 18:1199.
92. Douros A, Lix LM, Fralick M, ve diğerleri. Sodyum-Glikoz Birlikte Taşıyıcı-2 İnhibitörleri ve Diyabetik Ketoasidoz Riski: Çok Merkezli Bir Kohort Çalışması. Ann Stajyer Med 2020; 173:417.
93. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, vd. Öglisemik Diyabetik Ketoasidoz: Sodyum-Glikoz Kotransporter 2 İnhibisyonu ile Tedavinin Potansiyel Bir Komplikasyonu. Diyabet Bakımı 2015; 38:1687.
94. Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI, Weir MR. Diyabetik ketoasidoz, sodyum glukoz taşıyıcı-2 inhibitörleri ve böbrek. J Diyabet Komplikasyonları 2016; 30:1162.
95. Ueda P, Svanström H, Melbye M, ve diğerleri. Sodyum glukoz taşıyıcı 2 inhibitörleri ve ciddi yan etki riski: ülke çapında kayıt bazlı kohort çalışması. BMJ 2018; 363:k4365.
96. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>
97. DM N, S G, J L, P C, O C, M D, 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 [Internet]. 1993 Sep 30 [cited 2022 Nov 12];329(14):977–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8366922/>
98. Willis JR, Doan Q v., Gleeson M, Haskova Z, Ramulu P, Morse L, et al. Vision-Related Functional Burden of Diabetic Retinopathy Across Severity Levels in the United States. JAMA Ophthalmol [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Nov 12];135(9):926–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28750122/>
99. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. Jpn J Physiol [Internet]. 1996 [cited 2022 Dec 10];46(1):15–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8743715/>
100. Tarihi G, Marmara ÖÜ, Sağlık Ü, Fakültesi B, Hastalıkları İ, Dalı HA. YAŞLILIKTADİYABETİN DİĞER BİR YÜZÜ: DİYABETİK RETİNOPATİ ve DÜŞMELER. Izmir Democracy University Health Sciences Journal [Internet]. 2018

Sep28[cited2022Dec10];1(2):13–22.

Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/duhes/issue/39436/465096>

101. Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* [Internet]. 1991 [cited2022Nov26];139(1):81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1886150/>?report=abstract
102. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* [Internet]. 1998 Aug 15 [cited 2022 Nov 26];102(4):783–91. Available from: <http://www.jci.org>
103. Chung YR, Park SW, Choi SY, Kim SW, Moon KY, Kim JH, et al. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2017 Jan 7 [cited 2022 Nov 12];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28061854/>
104. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2007 Aug 22 [cited 2022 Nov 12];298(8):902–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17712074/>
105. DM N, S G, J L, P C, O C, M D, 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* [Internet]. 1993 Sep 30 [cited 2022 Nov 12];329(14):977–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8366922/>
106. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2022 Nov 16];5(1):42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/317096070/>
107. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032782> [Internet]. 2005 Jan 27 [cited 2022 Nov 16];352(4):341–50. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa032782>
108. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Nov 16];40(1):136–54. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/40/1/136/37160/Diabetic-Neuropathy-A-Position-Statement-by-the>

109. Divisova S, Vlckova E, Hnojckikova M, Skorna M, Nemec M, Dubovy P, et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. *Journal of the Peripheral Nervous System* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2022 Nov 16];17(3):341–50.
Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1529-8027.2012.00420.x>
110. Valencia WM, Florez H. How to prevent the microvascular complications of type 2 diabetes beyond glucose control. *BMJ* [Internet]. 2017 Jan 17 [cited 2022 Nov 16];356. Available from: <https://www.bmj.com/content/356/bmj.i6505>
111. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2021;2021.7
112. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Terence Cook H, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Dec 10];21(4):556–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20167701/>
113. Stephenson JM, Fuller JH. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. *J Diabetes Complications*. 1994 Jul 1;8(3):166–73.
114. Satirapoj B, Hostpital P. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. Article in *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* [Internet]. 2010 [cited 2022 Nov 17]; Available from: <http://www.mat.or.th/journal>
115. Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes* [Internet]. 2019 May 5 [cited 2022 Nov 18];10(5):269. Available from: <https://pmc/articles/PMC6522757/>
116. Shestakova M v., Koshel L v., Vagodin VA, Dedov II. [Risk factors of diabetic nephropathy progression in patients with a long history of diabetic mellitus as shown by a retrospective analysis]. *Ter Arkh* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2022 Nov 18];78(5):60–4. Available from: <https://europepmc.org/article/med/16889052>
117. Dahl-Jørgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: Early disease, early treatment? *Diabetologia* [Internet]. 2005 Jun 22 [cited 2022 Nov 15];48(8):1445–53. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-005-1832-1>
118. Poznyak A, Grechko A v., Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose

- Metabolism and Chronic Inflammation. International Journal of Molecular Sciences 2020, Vol 21, Page 1835 [Internet]. 2020 Mar 6 [cited 2022 Nov 15];21(5):1835. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/5/1835/html>
119. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko A v., Orekhov AN. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
 120. Tabit CE, Shenouda SM, Holbrook M, Fetterman JL, Kiani S, Frame AA, et al. Protein kinase C- β contributes to impaired endothelial insulin signaling in humans with diabetes mellitus. *Circulation* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2022 Nov 15];127(1):86–95. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.127514>
 121. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi SI, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000 404:6779 [Internet]. 2000 Apr 13 [cited 2022 Nov 15];404(6779):787–90. Available from: <https://www.nature.com/articles/35008121>
 122. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, Thuren T, Pais P, Nicolau JC, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 May 29 [cited 2022 Nov 15];71(21):2392–401. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2018.03.002>
 123. Valko M, Leibfriz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
 124. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in enzymology*. 1990;186:1-85.
 125. Temizsoylu DJAD. MEHMETAKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ. 2016;4(41).
 126. Fang Y-Z, Yang S, Wu GJN. Free radicals, antioxidants, and nutrition. 2002;18(10):872-9.
 127. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy CJI jobs I. Free radicals, antioxidants in disease and health. 2008;4(2):89.
 128. Özkan A, Fışkın KJTHOD. Serbest oksijen radikalleri, karsinogenez ve antioksidant enzimler. 2004;14:52-60.
 129. Makarov V, Makarova M, Selezneva AJVP. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. 2005;74(1):10-3.

130. Sen CK, Packer LJTAjocn. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. 2000;72(2):653S-69S.
131. Turell L, Radi R, Alvarez BJFRB, Medicine. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. 2013;65:244-53.
132. Cremers CM, Jakob UJJoBC. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. 2013;288(37):26489-96. 72
133. Biswas S, Chida AS, Rahman IJBp. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. 2006;71(5):551-64.
134. Erel O, Neselioglu SJCb. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. 2014;47(18):326-32.
135. Şahinarslan A. İskemi modifiye albümin, miyokart perfüzyon sintigrafisinin tanısal gücünü artırabilir mi? [Can ischemia modified albumin increase diagnostic power of myocardial perfusion scintigraphy?]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2016 Jul;44(5):361-2
136. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diyabet ve damar hastalığı: patofizyoloji, klinik sonuçlar ve tıbbi tedavi: bölüm I. Eur Heart J 2013; 34:2436.
137. Gerald P, Kral GL. Protein kinaz C izoformlarının aktivasyonu ve bunun diyabetik komplikasyonlar üzerindeki etkisi. Circ Res 2010; 106:1319.
138. Marso SP, Hiatt WR. Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığı. J Am Coll Cardiol 2006; 47:921.
139. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diyabet ve damar hastalığı: patofizyoloji, klinik sonuçlar ve tıbbi tedavi: Bölüm I. Dolaşım 2003; 108:1527.
140. Hink U, Li H, Mollnau H, ve diğerleri. Diabetes Mellitus'ta endotel disfonksiyonunun altında yatan mekanizmalar. Circ Res 2001; 88:E14.
141. Allen JD, Giordano T, Kevil CG. Periferik arter hastalığında nitrit ve nitrik oksit metabolizması. Nitrik Oksit 2012; 26:217.
142. Giacco F, Brownlee M. Oksidatif stres ve diyabetik komplikasyonlar. Circ Res 2010; 107:1058.
143. Brownlee M. Diyabetik komplikasyonların biyokimyası ve moleküler hücre biyolojisi. Doğa 2001; 414:813.
144. Cardillo C, Campia U, Bryant MB, Panza JA. Tip II diyabetli hastalarda endojen endotelinin artan aktivitesi. Dolaşım 2002; 106:1783.
145. Grant PJ'i. Protrombotik bir durum olarak diyabet. J Stajyer Med 2007; 262:157.

146. Vazzana N, Ranalli P, Cuccurullo C, Davi G. Diyabet ve tromboz. *Thromb Res* 2012; 129:371.
147. Zeiger F, Stephan S, Hoheisel G, ve diğerleri. Periferik arter hastalığında P-Selektin ekspresyonu, trombosit agregatları ve trombosit kaynaklı mikropartikül oluşumu artar. *Kan Pıhtılaşması Fibrinolizi* 2000; 11:723.
148. Ko BC, Lam KS, Wat NM, Chung SS. Aldoz redüktaz geninin 5' ucundaki bir (AC)n dinükleotid tekrar polimorfik işaretleyicisi, NIDDM hastalarında erken başlangıçlı diyabetik retinopati ile ilişkilidir. *Diyabet* 1995; 44:727.
149. Nyengaard JR, Ido Y, Kilo C, Williamson JR. Hiperglisemi ve hipoksi arasındaki etkileşimler: diyabetik retinopatinin etkileri. *Diyabet* 2004; 53:2931.
150. Koya D, Kral GL. Protein kinaz C aktivasyonu ve diyabetik komplikasyonların gelişimi. *Diyabet* 1998; 47:859.
151. Brownlee M. Lilly Ders 1993. Glikasyon ve diyabetik komplikasyonlar. *Diyabet* 1994; 43:836.
152. Yeh PT, Yang CM, Huang JS, ve diğerleri. Proliferatif diyabetik retinopatide vitreus reaktif oksijen türlerinin seviyeleri. *Oftalmoloji* 2008; 115:734.
153. Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, ve diğerleri. Olmesartan, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu baskılayarak endotel hücrelerinde ileri glikasyon son ürünleri tarafından uyarılan inflamatuvar reaksiyonları bloke eder. *Oftalmik Res* 2008; 40:10.
154. Ozcan E, Salim N. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014; 47: 326-332.
155. George E, Hiro L. A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups. *Anal Biochem* 1979; 93: 98-102.
156. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010 Dec 1;49(11):1603-16.
157. Diyabet Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları Cilt 149, Mart 2019 , Sayfa 64-68
158. Avrupa Kadın Hastalıkları ve Doğum ve Üreme Biyolojisi Dergisi Cilt 285, Haziran 2023 , Sayfa 105-109
159. Güncel Göz Araştırmaları Cilt 46, 2021 - Sayı 5 Sayfalar 683-688
160. Türk tıp bilimleri dergisi Cilt. 51 (2021) > Sayı 2 Sayfalar 743-748
161. Diyabet Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları Cilt 148, Şubat 2019 , Sayfa 249-253