



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA SGLT 2 İNHİBİTÖRÜ  
KULLANIMININ POLİSİTEMİ İLE İLİşKİSİ VE  
TROMBOEMBOLİK OLAY GELİşİM ORANLARININ  
RETROSPEKTİF OLARAK DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elif DANIşMAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2023





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA SGLT 2 İNHİBİTÖRÜ  
KULLANIMININ POLİSİTEMİ İLE İLİşKİSİ VE  
TROMBOEMBOLİK OLAY GELİşİM ORANLARININ  
RETROSPEKTİF OLARAK DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elif DANIşMAN**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa Kemal KILIÇ  
Yardımcı Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hikmetullah BATđİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2023

## TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca desteğini ve güvenini her zaman hissettiğim hocam sayın Prof. Dr. Gül GÜRSOY'a,

Bilgili ve donanımlı hekimler olabilmemiz için eğitimimiz boyunca emek veren, bizzat hekimliği ile örnek olan, tez çalışmamda özverili bir şekilde her türlü desteği gösteren, fikirleri, önerileri ve eleştirileriyle yoluma ışık olan değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mustafa Kemal KLIÇ 'a,

Tez sürecimin fikir aşamasından diğer aşamalarına desteğini ve yardımını esirgemeyen yardımcı tez danışmanım sayın Doç. Dr. Hikmetullah BATGI'ye,

Asistanlık eğitim dönemimde her mesleki bilgi ve tecrübeleri ile hekimliğimize katkı sağlayan bütün yan dal hocalarımıza, yan dal uzmanlarımıza ve yan dal asistanlarımıza,

Asistanlık süresince zorlukları birlikte aştığımız, tecrübelerimizi paylaştığımız, desteklerini esirgemeyen uzmanlığını almış olan ve halen eğitim süreci devam eden tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatın her anında her daim desteklerini hissettiğim, üzerimde sonsuz emekleri olan canım anneme, canım babama ve canım kardeşime,

Her zaman tecrübeleri ile yolumu aydınlatan ve rol modelim biricik ablama teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Elif Danışman**

**Ankara, 2023**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                 |      |
|-----------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                                   | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                               | ii   |
| KISALTMALAR .....                                               | iv   |
| TABLO LİSTESİ .....                                             | vi   |
| ÖZET .....                                                      | viii |
| ABSTRACT.....                                                   | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                          | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                          | 3    |
| 2.1. DİABETES MELLİTUS .....                                    | 3    |
| 2.1.1. Tanım .....                                              | 3    |
| 2.1.2. Epidemiyoloji .....                                      | 3    |
| 2.1.3. Semptomları.....                                         | 3    |
| 2.1.4. Tanı Kriterleri .....                                    | 3    |
| 2.1.5. Prediyabet .....                                         | 4    |
| 2.1.6. Etiyolojik Sınıflaması ve Tipleri.....                   | 5    |
| 2.1.6.1. Tip 1 Diyabet.....                                     | 5    |
| 2.1.6.2. Tip 2 Diyabet.....                                     | 5    |
| 2.1.7. Tarama Endikasyonları .....                              | 8    |
| 2.1.8. Glisemik Kontrol Hedefleri .....                         | 9    |
| 2.1.9. Komplikasyonları .....                                   | 9    |
| 2.1.9.1. Akut Komplikasyonları.....                             | 9    |
| 2.1.9.2. Kronik Komplikasyonları .....                          | 11   |
| 2.1.10. Tedavi.....                                             | 15   |
| 2.1.10.1. SGLT 2 İnhibitörleri.....                             | 18   |
| 2.2. POLİSİTEMİ .....                                           | 19   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                        | 21   |
| 3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ .....                                    | 21   |
| 3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ .....       | 21   |
| 3.3. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA<br>GEREÇLERİ..... | 22   |

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| 3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....                                       | 23 |
| 3.5. ETİK KURUL ONAYI VE ETİK ÖNGÖRÜ.....                            | 23 |
| 4. BULGULAR.....                                                     | 25 |
| 5. SONUÇ VE TARTIŞMA .....                                           | 38 |
| 6. KAYNAKÇA .....                                                    | 46 |
| 7. ÖZGEÇMİŞ .....                                                    | 62 |
| 8. EKLER.....                                                        | 64 |
| EK-1. SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Onayı..... | 64 |
| EK-2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tez Onay Belgesi .....           | 68 |



## KISALTMALAR

|                         |                                                                                                                       |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACEI</b>             | : Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü                                                                            |
| <b>ALT</b>              | : Alanin aminotransferaz                                                                                              |
| <b>AMPK</b>             | : Adenozin mono fosfat ile aktive olan kinaz                                                                          |
| <b>APG</b>              | : Açlık plazma glukozu                                                                                                |
| <b>ARB</b>              | : Anjiyotensin reseptör blokörü                                                                                       |
| <b>AST</b>              | : Aspartat aminotransferaz                                                                                            |
| <b>BAG</b>              | : Bozulmuş açlık glukozu                                                                                              |
| <b>BGT</b>              | : Bozulmuş glukoz toleransı                                                                                           |
| <b>DM</b>               | : Diyabetes mellitus                                                                                                  |
| <b>DPP-4</b>            | : Dipeptidil peptidase 4                                                                                              |
| <b>DIDMOAD sendromu</b> | : Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu) |
| <b>DKA</b>              | : Diyabetik ketoasidoz                                                                                                |
| <b>eGFR</b>             | : Estimated glomerular filtration rate                                                                                |
| <b>EPO</b>              | : Eritropoietin                                                                                                       |
| <b>GAD</b>              | : Glutamik asit dekarboksilaz                                                                                         |
| <b>GIP</b>              | : Glukoza bağlı insülinotropik polipeptit                                                                             |
| <b>GLP</b>              | : Glukagon benzeri peptit                                                                                             |
| <b>HbA1c</b>            | : Glikozile hemoglobin A1c                                                                                            |
| <b>HDL</b>              | : Yüksek yoğunluklu lipoprotein                                                                                       |
| <b>HHD</b>              | : Hiperosmolar hiperglisemik durum                                                                                    |
| <b>HIF</b>              | : Hypoxia Inducible Factor                                                                                            |
| <b>HIV</b>              | : İnsan immun yetmezlik virüsü                                                                                        |
| <b>HNF</b>              | : Hepatosit nükleer faktör                                                                                            |

|                                  |                                                    |
|----------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>ICA</b>                       | : Adacık hücre antikorları                         |
| <b>IGF</b>                       | : İnsülin benzeri büyüme faktörü                   |
| <b>KCNJ11</b>                    | : Potassium inwardly-rectifying channel J11        |
| <b>KLF11</b>                     | : Kruppel like factor 11                           |
| <b>KVH</b>                       | : Kardiyovasküler hastalık                         |
| <b>LADA</b>                      | : Yetişkinlerin Latent Otoimmün Diyabeti           |
| <b>LDL</b>                       | : Düşük yoğunluklu lipoprotein                     |
| <b>MEN</b>                       | : Multiple endokrin neoplazi                       |
| <b>MI</b>                        | : Miyokard infarktüsü                              |
| <b>MODY</b>                      | : Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti           |
| <b>NeuroD1</b>                   | : Nörojenik diferansiyasyon 1                      |
| <b>NSAİİ</b>                     | : Non-steroid anti-inflamatuar ilaç                |
| <b>OAD</b>                       | : Oral antidiyabetik                               |
| <b>OGTT</b>                      | : Oral glukoz tolerans testi                       |
| <b>PAH</b>                       | : Periferik arter hastalığı                        |
| <b>PAI-1</b>                     | : Plazminojen aktivatör inhibitörü-1               |
| <b>PAX 4</b>                     | : Paired box 4                                     |
| <b>PDGF</b>                      | : Platelet kökenli büyüme faktörü 4                |
| <b>PPAR- <math>\gamma</math></b> | : Peroxisome proliferator activated receptor-gamma |
| <b>SGLT 2</b>                    | : Sodyum-glukoz kotransporter 2                    |
| <b>SIRT1</b>                     | : Sirtuin1                                         |
| <b>SVO</b>                       | : Serebrovasküler olay                             |
| <b>TIA</b>                       | : Geçici iskemik atak                              |
| <b>TNF<math>\alpha</math></b>    | : Tümör nekroz faktörü-alfa                        |
| <b>VEGF</b>                      | : Vasküler endotelyal büyüme faktörü               |



## TABLO LİSTESİ

|                  |                                                                                                                                                                                                             |    |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b>  | Diyabet tanı kriterleri.....                                                                                                                                                                                | 4  |
| <b>Tablo 2:</b>  | Prediyabet tanı kriterleri .....                                                                                                                                                                            | 4  |
| <b>Tablo 3:</b>  | Tip 1 diyabetin evreleri (19). ....                                                                                                                                                                         | 5  |
| <b>Tablo 4:</b>  | Diabetes mellitus etiyolojik sınıflaması (11, 19). ....                                                                                                                                                     | 7  |
| <b>Tablo 5:</b>  | DKA ve HHD tanı kriterleri ve laboratuvar değerleri (11). ....                                                                                                                                              | 10 |
| <b>Tablo 6:</b>  | Diyabetik nefropatinin albuminüriye göre sınıflaması .....                                                                                                                                                  | 12 |
| <b>Tablo 7:</b>  | Kronik böbrek hastalığı evrelemesi (53). ....                                                                                                                                                               | 13 |
| <b>Tablo 8:</b>  | Çalışma grubuna (n=280) ait demografik veriler .....                                                                                                                                                        | 26 |
| <b>Tablo 9:</b>  | Çalışma grubunda (n=280) ölçülen laboratuvar değerlerinin<br>değişimi (Bazal ve 6. ay) .....                                                                                                                | 27 |
| <b>Tablo 10:</b> | Çalışma grubunda (n=280) ölçülen laboratuvar değerlerinin<br>değişimi (Bazal ve 12. ay) .....                                                                                                               | 28 |
| <b>Tablo 11:</b> | SGLT2 inhibitörü alan hastalarda (n=140) ölçülen laboratuvar<br>değerlerinin değişimi (Bazal ve 6. ay) .....                                                                                                | 29 |
| <b>Tablo 12:</b> | SGLT2 inhibitörü alan hastalarda (n=140) ölçülen laboratuvar<br>değerlerinin değişimi (Bazal ve 12. ay) .....                                                                                               | 30 |
| <b>Tablo 13:</b> | Yeni gelişen arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunan faktörler<br>(bazal laboratuvar verileri ve demografik veriler) .....                                                                              | 31 |
| <b>Tablo 14:</b> | Yeni gelişen arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunan faktörler (6.<br>ay laboratuvar verileri ve demografik veriler) .....                                                                              | 33 |
| <b>Tablo 15:</b> | Yeni gelişen arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunan faktörler<br>(12. ay laboratuvar verileri ve demografik veriler).....                                                                              | 34 |
| <b>Tablo 16:</b> | Yeni gelişen arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunan faktörler<br>içerisinde çok değişkenli regresyon analizinde anlamlı ilişkili<br>bulunanlar (bazal laboratuvar verileri ve demografik veriler)..... | 36 |
| <b>Tablo 17:</b> | Yeni gelişen arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunan faktörler<br>içerisinde çok değişkenli regresyon analizinde anlamlı ilişkili<br>bulunanlar (6. ay laboratuvar verileri ve demografik veriler)..... | 36 |

|                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 18:</b> Yeni gelişen arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunan faktörler<br>içerisinde çok değişkenli regresyon analizinde anlamlı ilişkili<br>bulunanlar (12. ay laboratuvar verileri ve demografik veriler)..... | 37 |
| <b>Tablo 19:</b> Cinsiyet eşik değerlerine göre belirlenen polisitemi sıklığının<br>zaman içerisindeki değişimi.....                                                                                                          | 37 |



## ÖZET

**Danışman E. Tip 2 Diyabetli Hastalarda SGLT 2 İnhibitörü Kullanımının Polisitemi ile İlişkisi ve Tromboembolik Olay Gelişim Oranlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık Tezi, 2023.**

**Giriş ve Amaç:** Diyabet dünya genelinde görülme sıklığı giderek artan kronik bir metabolizma hastalığıdır. Uzun dönemde böbrekleri, sinirleri, gözleri, kardiyovasküler ve serebrovasküler sistemi, arterleri etkileyerek morbidite ve mortalitede artışa sebep olmaktadır. Bu durum erken tanı ve tedaviyi önemli hale getirmektedir. SGLT 2 inhibitörleri diyabet tedavisinde kullanılan yeni grup ilaçlardır. Literatürde SGLT 2 inhibitörlerinin hemoglobin/hematokrit değerlerinde artış yaptığını gösteren araştırmalar mevcuttur. Bu çalışma ile hastanemizde takipli diyabetik SGLT 2 inhibitörü kullanan hastalarda; SGLT-2 inhibitörlerinin (empagliflozin, dapagliflozin) hematokrit ve eritrosit değerleri üzerine etkisi, polisitemi sıklığı ve ilaca başlandıktan sonra gelişen tromboembolik olay riski hakkında bilgi edinerek SGLT 2 inhibitörlerinin demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları farklı hasta gruplarında güvenle kullanılıp kullanılamayacağı hakkında bilgi edinmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma tip 2 diyabet tanılı SGLT 2 inhibitörü kullanan (monoterapi ya da diğer oral antidiyabetiklere ek olarak) 140 ve SGLT 2 inhibitörü dışında diğer oral antidiyabetik ilaçları kullanan 140 olmak üzere toplam 280 hasta ile yürütüldü. Hastaların hastane bilgi sistemindeki tıbbi öykü, ilaç raporları ve tetkik sonuçları retrospektif olarak incelenerek; cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sigara öyküleri, eşlik eden diğer hastalıkları ve kullandığı ilaçları not edildi. SGLT 2 inhibitörü başlamadan önceki, başladıktan 6 ay ve 1 yıl sonraki laboratuvar değerleri (tam kan sayımı, glukoz, HbA1c, üre/kreatinin, GFR, albümin, AST/ALT, lipid paneli); ilaç başlanmadan önceki ve başlandıktan sonra gelişen arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar (inme, miyokard infarktusü, periferik arteriyel tromboz, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli) değerlendirildi.

**Bulgular:** SGLT 2 inhibitörü kullanan grupta hastaların hemoglobin ortanca değeri bazalde 14,3 gr/dL (13-16), 6. ayda 14,8 gr/dL (13-18) ve 12. ayda 14,8±1,3 gr/dL olup 6. ay ve 12. ay hemoglobin değişimi anlamlı saptandı ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). Rbc ortanca değeri bazalde  $5 \times 10^6/\text{mm}^3$  (4-6), 6. ayda  $5,1 \times 10^6/\text{mm}^3$  (4-6) ve 12. ayda  $5,2 \times 10^6/\text{mm}^3$  (4-6) olup 6. ay ve 12. ay rbc artışı istatistiksel anlamlı saptandı ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). Bazalde tüm hasta grubunda ( $n=280$ ) 1 (%0,4), 6. ayda 20 (%7,1) ve 12. ayda ise 23 (%8,2) hastanın hemoglobin değerinin polisitemi eşiğini aştığı görüldü.  $P<0,001$  olup bazale göre polisitemi sınırına giren hasta sayısında anlamlı fark tespit edildi. Tüm hastaların 78'inde (%27,8) tromboembolik olay öyküsü mevcuttu ve 1 yıl içinde 18 hastada yeni arteriyel trombotik olay gelişti. Yeni trombotik olay görülen 18 hastanın 9'u SGLT 2 inhibitörü kullanırken, yeni trombotik olay görülmeyen 262 hastanın 131'i SGLT 2 inhibitörü kullanmaktaydı. SGLT 2 inhibitörü ve diğer oral antidiyabetikleri kullanan grup arasında yeni trombotik olay sıklığı farklı saptanmadı ( $p=0,24$ ). Yeni trombotik olay gelişen ( $n=18$ ) ve gelişmeyen grupta ( $n=262$ ) 6. ve 12. ay hemoglobin değerleri ve polisitemi durumları farklı saptanmadı (hemoglobin için  $p=0,3$  ve  $p=0,55$ , polisitemi için  $p=0,63$  ve  $p=1$ ).

**Sonuç ve Tartışma:** SGLT 2 inhibitörü kullanan diyabetik hastalarda saptanan hemoglobin/hematokrit artışının anlamlı düzeyde polisitemi sınırına girmekte olduğu; ancak polisitemi sıklığındaki artışın yeni arteriyel trombotik olay gelişimi üzerine etkisi olmadığı görüldü. Elde edilen bu sonuçlar polisitemisi veya polisitemiyi kolaylaştırabilecek ilaç kullanımı, ek hastalığı ve durumu olan hastaların SGLT 2 inhibitörü kullanımı sırasında gelişebilecek şiddetli eritrositoz açısından yakın izlenmesinin faydalı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte literatürde SGLT 2 inhibitörlerinin hemoglobin/hematokrit değerleri üzerine etkisi kardiyovasküler mortalitede ve kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatışta azalma ile ilişkilendirilmiş olup tedaviye devam edilmesinin faydalı olduğu düşünülmektedir. Bu konuda çok merkezli, prospektif olarak tasarlanmış, daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Eritrositoz, Polisitemi, SGLT2 İnhibitörleri, Tromboemboli, Trombotik Olay.

## ABSTRACT

**Danışman E. The Relationship between SGLT 2 Inhibitor Use and Polycythemia in Patients with Type 2 Diabetes and Retrospective Evaluation of the Rates of Thromboembolic Events. University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine. 2023.**

**Introduction and Aim:** Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease with an increasing prevalence worldwide. In the long term, it causes an increase in morbidity and mortality by affecting the kidneys, nerves, eyes, cardiovascular and cerebrovascular systems and arteries. This makes early diagnosis and treatment important. SGLT 2 inhibitors are a new group of drugs used in the treatment of diabetes. Studies in the literature showing that SGLT 2 inhibitors increase hemoglobin/hematocrit values are available. In this study, among diabetic patients using SGLT 2 inhibitor followed up in our hospital; we aimed to obtain information about the effect of SGLT 2 inhibitors (empagliflozin, dapagliflozin) on hemoglobin/hematocrit and erythrocyte values, the frequency of polycythemia, the risk of thromboembolic events after initiation of the drug and whether the drug can be used safely in different patient groups with demographic characteristics and comorbidities.

**Materials and Methods:** The study was conducted with a total of 280 patients diagnosed with type 2 diabetes, 140 of whom were using SGLT 2 inhibitors (as monotherapy or add-on to other oral antidiabetics) and 140 were using oral antidiabetic drugs other than SGLT 2 inhibitors. By retrospectively examining the medical history, drug reports and laboratory results of the patients in the hospital information system; gender, age, height, weight, body mass index, smoking history, other concomitant diseases and medications used were noted. Laboratory values (complete blood count, glucose, HbA1c, urea/creatinine, GFR, albumin, AST/ALT, lipid panel) before starting SGLT 2 inhibitor, 6 months after and 1 year after initiation, arterial and venous thromboembolic events (stroke, myocardial infarction, peripheral arterial thrombosis, deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism) before and after the drug was started were evaluated.

**Results:** The median hemoglobin value of the patients in the SGLT 2 inhibitor group was 14,3 g/dL (13-16) at baseline, 14,8 g/dL (13-18) at the sixth

month and  $14,8 \pm 1.3$  g/dL at the twelfth month. Hemoglobin changes were statistically significant in the sixth and twelfth months compared to baseline ( $p < 0,001$  and  $p < 0,001$ ). The median rbc value was  $5 \times 10^6/\text{mm}^3$  (4-6) at baseline,  $5,1 \times 10^6/\text{mm}^3$  (4-6) at sixth months and  $5,2 \times 10^6/\text{mm}^3$  (4-6) at twelfth months. Increase in rbc were statistically significant in sixth and twelfth months compared to baseline ( $p < 0,001$  and  $p < 0,001$ ). It was observed that hemoglobin values exceeded the polycythemia threshold in the whole patient group ( $n=280$ ), 1 (0,4%) patient at baseline, 20 (7,1%) patients at sixth month and 23 (8,2%) patients at twelfth month. A statistically significant difference was found in the number of patients who were polycythemic compared to baseline ( $p < 0,001$ ). There was a history of thromboembolic events in 78 (27,8%) of all patients and new arterial thrombotic events developed in 18 patients within 1 year. 9 of 18 patients with new thrombotic events were using SGLT 2 inhibitors, while 131 of 262 patients without new thrombotic events were using SGLT 2 inhibitors. There was no difference in the frequency of new thrombotic events between the group using SGLT 2 inhibitor and other oral antidiabetics ( $p=0,24$ ). Hemoglobin values and polycythemia status at 6th and 12th months were not different between the groups with ( $n=18$ ) and without ( $n=262$ ) new onset thrombosis ( $p=0,3$  and  $p=0,55$  for hemoglobin,  $p=0,63$  and  $p=1$  for polycythemia).

**Conclusion:** The increase in hemoglobin/hematocrit within the limit of polycythemia in diabetic patients using SGLT 2 inhibitors is at a significant level; however, it was observed that the increase in the frequency of polycythemia had no effect on the development of new arterial thrombotic events. These results show that it is beneficial to closely monitor patients with polycythemia or drug use that may facilitate polycythemia, comorbidities and conditions, in terms of severe erythrocytosis that may develop during the use of SGLT 2 inhibitors. However, in the literature, the effect of SGLT 2 inhibitors on hemoglobin/hematocrit values has been associated with a decrease in cardiovascular mortality and hospitalization due to heart failure and it is considered beneficial to continue treatment. Further multi-centered, prospectively designed studies with larger participation are needed on this subject.

**Key words:** Erythrocytosis, Polycythemia, SGLT2 Inhibitors, Thromboembolism, Thrombotic Event.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM); insülinin yokluğu ve/veya eksikliği nedeniyle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormalliklerle seyreden ve birçok sistemi etkileyebilen toplumda yaygın olarak görülen kronik bir hastalıktır (1).

Tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus, gestasyonel diabetes mellitus ve gençlerde görülen erişkin tip diyabet (MODY) gibi spesifik tipleri olmakla beraber en yaygın olanı tip 2 diyabettir. Tip 2 diyabet çoğunlukla yetişkinlerde, pankreastan yeterli miktarda insülin üretilmediğinde ya da direnç gelişmesi nedeniyle insülinin etkisi azaldığında ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde ve dünyada tip 2 diyabet görülme sıklığı giderek artmaktadır.

Türkiye’de diyabet ve prediyabet prevalansını araştırmak için 11 Ocak-15 Haziran 2010 yılları arasında farklı merkezlerden 24.499 kişinin dahil edilmesiyle yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-2’ye göre açlık plazma glukozu (APG) ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile diyabet prevalansı %13,7 tespit edilmiş olup, 1997-1998 yılları arasında 12 yıl önce yapılan TURDEP-I çalışması ile kıyaslandığında DM prevalansının %90 arttığı anlaşılmıştır (2). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre ise dünya genelinde 422 milyon kişinin diyabetik olduğu bilinmektedir.

Diyabet uzun dönemde retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler ve koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, hipertansiyon gibi makrovasküler komplikasyonlara sebep olarak birçok hayati organ ve sistemi etkilemektedir. Bu durum diyabetin erken tanınmasını, glisemik kontrolün sağlanarak komplikasyonların önlenmesini gerekli hale getirmektedir.

Dünya genelinde tip-2 diyabet prevalansının giderek artmasıyla birlikte tedavisinde kullanılan oral antidiyabetiklerin yanında yeni ilaçlar da kullanıma girmektedir. SGLT 2 (sodyum-glukoz kotransporter-2) molekülünü inhibe eden ilaçlar bunlardan bazılarıdır. Bu ilaçlar böbrek proksimal tübüllerindeki sodyum-glukoz kanallarını inhibe ederek glukozun idrar yolu ile atılımına neden olmaktadır (3). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda SGLT 2 inhibitörlerinin glisemik kontrolü geliştirdiği, aynı zamanda kardiyoprotektif ve renoprotektif etkiler sağladığı

görölmüş olup düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde, kronik böbrek hastalığında da faydaları nedeniyle kullanım sıklıkları giderek artmaktadır (4).

Literatürde SGLT 2 inhibitörlerinin çeşitli mekanizmalar ile hemoglobin ve hematokriti artırarak polisitemi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Diüretik etkileri nedeniyle hemokonsantrasyon yapmalarının yanında, moleküler düzeyde HIF (hipoksi ile indüklenen faktör) aktivasyonu ve hepsidin aracılı demir metabolizması üzerinden EPO (eritropoetin) üretimini artırarak hemoglobin ve hematokrit artışıyla ilişkilendirilmiştir (5). Hematokrit artışı sayesinde de kardiyovasküler mortalitede ve kalp yetmezliğinde hospitalizasyonda azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (6).

Polisitemi çoğunlukla miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay gibi majör arteriyel trombozla ilişkili olmakla beraber, venöz trombotik komplikasyonları da olabilmesi nedeniyle klinik olarak önemlidir (7).

Bu çalışma ile hastanemizde takipli diyabetik SGLT 2 inhibitörü kullanan hastalarda; SGLT 2 inhibitörlerinin (ölkemizde kullanılmakta olanlardan empagliflozin ve dapagliflozin) hematokrit ve eritrosit değerleri üzerine etkisi, polisitemi sıklığı ve ilaca başladıktan sonra gelişen tromboembolik olay riski hakkında bilgi edinerek SGLT 2 inhibitörlerinin demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi gibi) ve komorbid hastalıkları farklı hasta gruplarında güvenle kullanılıp kullanılamayacağı hakkında bilgi edinmeyi amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. DİABETES MELLİTUS**

#### **2.1.1. Tanım**

Diabetes Mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk olması nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize, organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı kronik bir metabolizma hastalığıdır (8, 9). Uzun dönemde gözlere, böbreklere, sinirlere, kalbe, damarlara zarar vererek organ yetmezliklerine sebep olabilmektedir.

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Diabet prevalansı ülkemizde ve dünya genelinde giderek artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun verilerine göre Türkiye'de 20-70 yaş arası yetişkinlerde diyabet prevalansı 2021 yılında %14,5 iken, güncel veriler ışığında 2030 yılında %17 olması tahmin edilmektedir. Dünya genelindeyse 2045 yılında her 8 kişiden birinin (783 milyon kişinin) diyabetik olması öngörülmektedir. Tüm diyabet hastalarının %90'ından fazlasını tip 2 diyabet oluşturmaktadır. Bunda obezite, aşırı kilo alımı, sedanter yaşam, sosyoekonomik durum, yaşlanma, çevresel ve genetik faktörlerin katkısı büyüktür (10).

#### **2.1.3. Semptomları**

Klasik semptomları halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, iştahsızlık, polifaji, polidipsi, poliüri ve noktüridir. Bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı ve tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı daha az görülen diyabet semptomlarıdır (11).

#### **2.1.4. Tanı Kriterleri**

Diyabetik hastalar ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri, noktüri gibi aşikâr diyabet semptomlarıyla sağlık merkezlerine başvurabildikleri gibi asemptomatik olanlar

tarama testlerinde de diyabet tanısı alabilmektedir. Güncel diyabet tanı kriterleri Tablo-1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Diyabet tanı kriterleri

|                                                                        |                  |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Açlık Plazma Glukozu<br>(en az 8 saat açlıkta)                         | $\geq 126$ mg/dl |
| Rastlantısal Plazma Glukozu+diyabet<br>semptomları                     | $\geq 200$ mg/dl |
| Oral Glukoz Tolerans Testi 2.saat plazma<br>glukozu (75 gr glukoz ile) | $\geq 200$ mg/dl |
| HbA1c                                                                  | $\geq \%6,5$     |

4 kriterden bir tanesinin varlığı tanı için yeterlidir. HbA1c ise uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir (12).

#### 2.1.5. Prediyabet

Diyabet tanı kriterlerini karşılamayan ancak normalden yüksek plazma glukoz değerleri prediyabet olarak ifade edilmektedir. Bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya BAG+BGT şeklinde görülebilmektedir (13). Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı laboratuvar değerleri tablo-2’ de belirtilmiştir.

**Tablo 2:** Prediyabet tanı kriterleri

| Riskli grup                        | Açlık plazma glukozu<br>(mg/dl) | Tokluk plazma glukozu<br>(75 gr glukozlu OGTT 2.<br>saat mg/dl) |
|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Bozulmuş açlık glukozu<br>(BAG)    | 100-125                         | -                                                               |
| Bozulmuş glukoz toleransı<br>(BGT) | -                               | 140-199                                                         |
| HbA1c%                             | $\%5,7 - 6,4$                   | -                                                               |

Prediyabeti olan kişiler ileride aşikâr diyabet gelişimi ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadır (13-15). Erken tanınarak hastanın

bilinçlendirilmesi ve yakın izlem ile diyabet gelişiminin önüne geçilmesi bakımından önemlidir.

### 2.1.6. Etiyolojik Sınıflaması ve Tipleri

#### 2.1.6.1. Tip 1 Diyabet

Pankreas beta hücre harabiyeti nedeniyle insülin yetersizliğine ya da yokluğuna bağlı ortaya çıkan diyabettir. Diyabet tipleri arasında sıklığı %5-10 civarındadır. Bu harabiyet çoğunlukla otoimmün aracılı olmaktadır (tip 1A). Adacık hücre antikoru, glutamik asit dekarboksilaz antikoru (anti GAD), anti-tirozin fosfataz ve anti-fogrin antikoru (IA-2 ve IA-2 beta) ve beta hücrelerinde çinko taşımada görevli antijene (ZnT8) karşı gelişen antikorlar otoimmün hasara neden olmaktadır (16, 17). Fareler ile yapılan çalışmalar insülin ve proinsülinin de otoantikorlar için hedef olabileceğini göstermektedir (18). Bununla birlikte idiopatik (tip 1B) otoantikor pozitifliği olmadan da mutlak insülin yokluğu ile seyreden diyabet hastaları bulunmaktadır. LADA ise daha ileri yaşlarda erişkin dönemde ortaya çıkabilen otoimmün diyabeti tanımlamaktadır.

**Tablo 3:** Tip 1 diyabetin evreleri (19).

| Özellikler      | Otoimmünite<br>Normoglisemi<br>Preseptomatik | Otoantikorlar<br>Disglisemi<br>Preseptomatik | Hiperglisemi<br>Semptomatik             |
|-----------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Tanı Kriterleri | Çoklu otoantikor+<br>BGT ve BAG yok          | Çoklu otoantikor +<br>BAG/BGT mevcut         | Diyabetin bilinen<br>klinik semptomları |

#### 2.1.6.2. Tip 2 Diyabet

İnsülin direnciyle birlikte insülin etki mekanizmasında bozulma ve ilerleyici insülin sekresyonunda azalma ile karakterizedir. Etiyopatogenezinde çevresel ve genetik faktörler birlikte rol oynamaktadır.

Günümüzde artan oranlardaki obezite ve sedanter yaşam tarzının yaygınlaşması gibi çevresel faktörlere bağlı olarak tip 2 diyabet sıklığı giderek artmaktadır (10, 20). Yaşlanma, genetik, aşırı ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları,

hareketsiz ve sedanter yaşam tarzı sonucunda fazla kilo alma ve obezite sıklığındaki artış insülin direncine sebep olmaktadır. İnsülin direnci de bozulmuş glukoz toleransı ile birlikte hiperglisemiye neden olarak beta hücrelerinden insülin sekresyonunda azalmaya yol açmaktadır (21). Obezitenin insülin direncine sebep olma mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte yağ dokudaki adipositlerden salgılanan leptin, adipoektin, resistin, retinol bağlayıcı protein 4 gibi maddelerin insülin direncindeki rolü üzerine çalışmalar mevcuttur (22-24). Ayrıca obezite inflamasyon aracılı olarak hem diyabet hem de ateroskleroz patogenezi ile ilişkilendirilmektedir. C reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1), tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF alfa) gibi inflamasyon belirteçleri seviyelerindeki artış, yağ dokudan salınan adipokinler inflamatuvar aktiviteyi artırarak insülin direnci ve diyabet insidansı ile ilişkilendirilmiştir (25, 26). Bununla birlikte bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda ciddi yaşam tarzı değişiklikleriyle bahsi geçen diyabete ait inflamatuvar belirteçlerin gerilediği gösterilmiştir (27).

Yapılan çalışmalar çevresel faktörlerle birlikte genetik faktörlerin de tip 2 diyabet gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %39'unun en az bir ebeveyninde de hastalığın olması (28), başka bir çalışmada monozigotik ikizi diyabetik olan başlangıçta diyabeti olmayan kardeşlerde yaklaşık %90 oranında sonradan diyabet görülmesi (29) bu genetik zemini desteklemektedir. Tip 2 diyabetli bir hastanın birinci derece yakını için yaşam boyu diyabet olma riski, ailede diyabet öyküsü olmayan yaş ve kilo açısından benzer özellikleri olan bireylere göre 5 ila 10 kat daha fazla bulunmuştur (30).

**Tablo 4:** Diabetes mellitus etiyolojik sınıflaması (11, 19).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. Tip 1 DM</b> (mutlak insülin yokluğuna neden olan beta hücre yıkımı) A. İmmün aracılı B. İdiyopatik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>II. Tip 2 DM</b> (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>III. Gestasyonel diabetes mellitus</b> (GDM)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>IV. Diğer spesifik DM tipleri</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>A. Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)</li><li>• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li><li>• 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)</li><li>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li><li>• 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)</li><li>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li><li>• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</li><li>• 9. Kromozom, CEL (MODY8)</li><li>• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</li><li>• 11. Kromozom, INS (MODY10)</li><li>• 8. Kromozom, BLK (MODY11)</li><li>• Mitokondriyal DNA</li><li>• 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)</li><li>• 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)</li><li>• 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)</li><li>• Diğerleri</li></ul> | <b>E. İlaç-kimyasal ile indüklenen DM</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Glukokortikoidler</li><li>• Tiroid hormonu</li><li>• Statinler</li><li>• Vacor</li><li>• Pentamidin</li><li>• Nikotinik asit</li><li>• Diazoksit</li><li>• <math>\beta</math>-adrenerjik agonistler</li><li>• Tiyazid diüretikler</li><li>• Kalsinörin ve mTOR inhibitörleri</li><li>• Hidantoinler</li><li>• Asparaginaz</li><li>• <math>\alpha</math>-interferon</li><li>• Proteaz inhibitörleri</li><li>• Antipsikotikler (atipikler ve diğerleri)</li><li>• Epinefrin</li><li>• Antiviral ilaçlar</li><li>• Fenitoin</li><li>• Diğerleri (transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)</li></ul> |
| <b>B. İnsülin etkisindeki genetik bozukluklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leprechaunizm</li><li>• Lipoatrofik diyabet</li><li>• Rabson-Mendenhall sendromu</li><li>• Tip A insülin direnci</li><li>• Diğerleri</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>F. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li><li>• Down sendromu</li><li>• Klinefelter sendromu</li><li>• Turner sendromu</li><li>• Friedreich tipi ataksi</li><li>• Huntington koresi</li><li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li><li>• Miyotonik distrofi</li><li>• Porfiri</li><li>• Prader-Willi sendromu</li><li>• Alström Sendromu</li><li>• Diğerleri</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>C. Ekzokrin pankreas hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li><li>• Hemokromatoz</li><li>• Kistik fibroz</li><li>• Neoplazi</li><li>• Pankreatit</li><li>• Travma/pankreatektomi</li><li>• Karboksil ester lipazdaki mutasyonlar</li><li>• Diğerleri</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>G. Enfeksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Konjenital kızamıkçık</li><li>• Sitomegalovirüs</li><li>• Koksaki virüs B</li><li>• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>D. Endokrinopatiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akromegali</li><li>• Cushing sendromu</li><li>• Glukagonoma</li><li>• Feokromositoma</li><li>• Hipertiroidizm</li><li>• Somatostatinoma</li><li>• Aldosteronoma</li><li>• Diğerleri</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>H. İmmün aracılı nadir DM formları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Stiff-man Sendromu</li><li>• Anti insülin reseptör antikorları</li><li>• Diğerleri</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**MODY1-11:** Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1- 11), **HNF-4a:** Hepatosit nükleer faktör-4a, **HNF-1a:** Hepatosit nükleer faktör-1a, **IPF-1:** İnsülin promotör faktör-1, **HNF-1b:** Hepatosit nükleer faktör-1b, **NeuroD1:** Nörojenik diferansiyasyon 1, **BLK:** Beta lenfosit-spesifik kinaz, **DNA:** Deoksiribonükleik asit, **HIV:** İnsan immün yetmezlik 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..

Tip 2 diyabetin hipertansiyon, dislipidemi (yüksek trigliserit ve düşük hdl kolestrol), santral obezite ile birlikteliği metabolik sendrom olarak adlandırılır ve kardiyovasküler komplikasyonların görülmesinde önemli rol oynar (31).

Diyabetin iki majör tipinden detaylı olarak bahsedilmiş olup etiyolojik sınıflaması ve diğer diyabet tipleri tablo 4’te özet olarak verilmiştir.

#### **2.1.7. Tarama Endikasyonları**

Tip 1 diyabet için rutin tarama yapılmamakla birlikte tip 1 diyabetli hastaların birinci dereceden yakınlarına otoantikör paneli riskin belirlenmesi amacıyla bakılabilir. Klasik diyabet semptomları olan hastalarda tanı amaçlı kan glukozu ölçülmelidir. Asemptomatik bireylerde ise tarama kriterleri şöyledir:

1. Ülkemizde diyabet sıklığının %10’un üzerinde olması nedeniyle 40 yaş üzeri herkes kilosundan bağımsız olarak 3 yılda bir
2. Beden Kütle İndeksi (BKİ)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  olanlar ve aşağıdaki ek risk faktörü olanlar yaşları kaç olursa olsun taranmalıdır (11, 13).

-Fiziksel inaktivite

-Birinci dereceden akrabalarda diyabet olması

-Yüksek riskli ırklar/etnisite (Afrika kökenli Amerikalılar, Latin ırk gibi)

- $\geq 4 \text{ kg}$  bebek doğuranlar ve daha önce gestasyonel diyabet tanısı alanlar

-Düşük doğum ağırlıklı doğan kişiler

-Hipertansiyon ( $\geq 140/90 \text{ mmHg}$  ya da hipertansiyon tedavisi alanlar)

-Trigliserit düzeyi  $>250 \text{ mg/dL}$  HDL-kolesterol  $<35 \text{ mg/dL}$  olanlar

-İnsülin rezistansının klinik bulguları

-Polikistik Over Sendromu ‘PCOS’ olanlar

-Daha önceki değerlendirmelerde BAG veya BGT olması

-Koroner, periferik ve serebral vasküler hastalık varlığı

-Kronik dejeneratif beyin hastalığı olan veya antipsikotik ilaç kullananlar

-Solid organ nakli yapılmış hastalar

-Uzun süreli kortikosteroid ve antiretroviral kullananlar

Sonuçlar normal gelirse 3 yılda bir, anormal gelmesi durumunda daha sık aralıklarla takip edilmelidir. Taramada açlık plazma glukozu, uluslararası standardize edilmiş HbA1c bakılabilir. Diyabet tanı kriterlerini karşılamayan bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda 75 gram glukozla OGTT yapılabilir (Tablo 1 ve 2).

#### **2.1.8. Glisemik Kontrol Hedefleri**

Glisemik kontrol hedefleri kişinin yaşı, yaşam beklentisi, diyabet süresi, hipoglisemi riski, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları, komorbid hastalıkları dikkate alınarak bireye özel planlanmalıdır. Yaşam beklentisi 15 yıldan uzun olanlar için HbA1c<%7, 5 yıldan kısa olanlar için ise HbA1c %8-8,5 hedeflenebilir. Açlık plazma glukozu 80-130 mg/dL arası, 2. saat tokluk plazma glukozu 160 mg/dl'nin altında hedeflenmelidir (32). Uzun süredir kontrolsüz diyabete bağlı komplikasyonları ve komorbid hastalıkları bulunanlarda, 10 yıldan kısa yaşam beklentisi olan ileri yaşlı diyabetiklerde sıkı glisemik kontrolün hipoglisemi ile ilişkili kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir (33, 34). Yaşlı diyabetik hastalar arasında komorbid hastalıkları ve fonksiyonel bozukluğu olan hastalarda yoğun glukoz kontrolünün beklenen faydalarının azalmasının tek başına yaşa göre daha önemli bir gösterge olduğu anlaşılmıştır (34). Gebelikte ise HbA1c %6-6,5, açlık plazma glukozu 95 mg/dl'nin altında, 1. saat tokluk plazma glukozu ise 140 mg/dl altında hedeflenmelidir.

#### **2.1.9. Komplikasyonları**

Diyabet akut komplikasyonları ve uzun dönemde görülen kronik komplikasyonları nedeniyle artmış bir morbidite ve mortalite sebebidir.

##### **2.1.9.1. Akut Komplikasyonları**

Diyabetin akut komplikasyonları tedavi ve takipteki gelişmelere rağmen mortalite sebebi olabileceğinden diyabetin acillerindendir. Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) ve hipoglisemi başlıcalarıdır.

DKA ve HHD insülin eksikliği ve hiperglisemi nedeniyle ortaya çıkar ve tedavileri benzerdir. Diyabetik ketoasidozda temel problem insülin eksikliği iken hiperosmolar hiperglisemik durumda dehidratasyondur. DKA’da mutlak insülin eksikliğine bağlı lipoliz baskılanamadığından ketonüri olurken, HHD’da lipolizi baskılamaya yetecek kadar insülin mevcuttur. Her ikisini de enfeksiyon, insülin tedavisinin kesilmesi ya da yetersiz olması tetikleyebilir (35). Özellikle HHD, altta yatan klinik durumu nedeniyle oral sıvı alımı kısıtlı olan dehidrate yaşlılarda sık görülür (36). DKA ve HHD’nin tanı kriterleri ve laboratuvar değerleri tablo-5’te özetlenmiştir. DKA ve HHD’de sıvı elektrolit dengesi sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi ve eşlik eden hastalık durumlarının tedavisi amaçlanır.

**Tablo 5:** DKA ve HHD tanı kriterleri ve laboratuvar değerleri (11).

|                              | DKA       |               |               | HHD         |
|------------------------------|-----------|---------------|---------------|-------------|
|                              | Hafif     | Orta          | Şiddetli      |             |
| Plazma glukozu (mg/dL)       | >250      | >250          | >250          | >600        |
| Arteriyel pH                 | 7,25-7,30 | 7-7,24        | <7            | >7,30       |
| Serum bikarbonatı (meq/l)    | 15-18     | 10-15         | <10           | >18         |
| İdrar ketonu                 | Pozitif   | Pozitif       | Pozitif       | Az          |
| Serum osmolaritesi (mosm/kg) | Değişken  | Değişken      | Değişken      | >320        |
| Anyon açığı                  | >10       | >10           | >12           | Değişken    |
| Bilinç durumu                | Uyanık    | Uyanık/uykulu | Uykulu/stupor | Stupor/koma |

Hipoglisemi özellikle insülin ve insülin salınımını artıran ilaçları kullanan hastalarda sıklıkla görülebilmekte ve zaman zaman sıkı glisemik kontrol sağlamayı zorlaştırmaktadır. Diyabetik hastalarda hipoglisemi sınırı 70 mg/dl olarak kabul edilmektedir (37). Hipogliseminin nöroadrenerjik (titreme, terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma) ve nöroglikopenik (halsizlik, konsantre olmada ve konuşmada güçlük, konfüzyon, baş dönmesi ve baş ağrısı) semptomları



olabilmektedir (38). Hasta ve yakınına hipoglisemi belirtileri, nasıl önleneceği ve tedavisi konusunda mutlaka eğitim verilmelidir.

#### **2.1.9.2. Kronik Komplikasyonları**

Tip 2 diyabet insülin direnci ve hipergliseminin yol açtığı çeşitli patogenezlere makrovasküler komplikasyonlara sebep olmaktadır (39). Kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, karotis arter hastalığı ve periferik arter hastalığı diyabetin başlıca makrovasküler komplikasyonlarıdır.

698.782 kişiyi içeren 102 prospektif çalışmanın meta-analizinde diyabet inne ve kardiyovasküler hastalık mortalitesinde yaklaşık iki kat risk artışı ile ilişkili bulunmuştur (40). Diyabet sıklıkla dislipidemi, hipertansiyon gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle birlikte bulunabildiği gibi onlardan bağımsız olarak da tek başına kardiyovasküler hastalık riskinde artış yapmaktadır (41). Kardiyovasküler hastalıkları önlemeye dönük Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) de katkısıyla hazırlanan kılavuzda diyabet kardiyovasküler hastalıklar için en yüksek risk kategorisinde sayılmıştır (41). Diyabetik hastalarda da kardiyovasküler hastalıklar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Bu nedenle diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı riskini azaltmak için glisemik kontrol sağlamanın yanında yaşam tarzı değişikliği, lipid ve kan basıncı kontrolü, sigara gibi zararlı alışkanlıklardan uzak durmak gibi diğer koroner arter hastalığı risk faktörlerine de dönük bir yaklaşım gereklidir.

İskemik inne riski de diyabeti olanlarda yaklaşık 2 kat artmıştır (42, 43). Dislipidemi, endotel disfonksiyonu ve trombosit ve pıhtılaşma anormallikleri, diyabetiklerde karotid ateroskleroz gelişimini artırabilmektedir. Bozulmuş açlık glukozu ve prediyabetin de karotid arter plağı için risk artışı yaptığı gösterilmiştir (44, 45). İskemik inneli veya TİA'lı hastalar için Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnne Derneği (AHA/ASA) kılavuzları diabetes mellitus taraması yapılmasını önermektedir (46).

Diyabet alt ekstremitte arterlerinde aterosklerozun sebep olduğu periferik arter hastalığı için ciddi bir risk faktörüdür (46, 47). 3834 katılımcı ile yapılan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında (UKPDS 59) diyabet süresi ile periferik

arter hastalığı prevalansının arttığı ve HbA1c’de her %1’lik artışın takipte periferik arter hastalığı prevalansını %30 artırdığı gösterilmiştir (48). Bu durum sakatlığa ve uzuv kaybına sebep olabildiği için diyabetli hastalarda yılda bir semptom değerlendirmesi, nöropati muayenesi ve periferik arter hastalığı açısından ayak bileği-kol indeksi (ABI) taraması 2020 Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC)/Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzlarında da önerilmektedir (49).

Diyabetik nefropati (diyabetik böbrek hastalığı) böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ile seyreden diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Dünya genelinde son dönem böbrek hastalığının en önemli nedenlerinden biridir (50). Hipertansiyon, proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında kayıp ile prezente olabildiği gibi erken dönemde asemptomatik olabilmektedir. Bu nedenle taranarak erken tanınması önemlidir. Diyabetik nefropati taramasının tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra başlanarak, tip 2 diyabette tanı anından itibaren yıllık spot idrar albümin/kreatinin oranı, serum kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) hesabı ile yapılması önerilmektedir (51).

**Tablo 6:** Diyabetik nefropatinin albuminüriye göre sınıflaması

| Klinik durum                                 | Spot idrarda albumin kreatin oranı (miligram/gram) |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Normoalbuminüri                              | <30 mg/g kreatinin                                 |
| Mikroalbuminüri (İlımlı Artmış Albüminüri)   | 30-300 mg/g kreatinin                              |
| Makroalbuminüri (Şiddetli Artmış Albüminüri) | >300 mg/g kreatinin                                |

İdrarda albumin atılımı ateş, enfeksiyon, son 24 saatte yapılan egzersiz durumu, ciddi hiperglisemi, ciddi hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği durumlarında geçici yüksek çıkabileceğinden albuminüri tespit edilen hastalarda farklı zamanlarda bakılan idrar testleri ile tanı doğrulanır (52). Albuminüri ve tahmini glomerüler filtrasyon hızına göre diyabetik böbrek hastalığının sınıflaması ve evrelemesi tablo 5 ve tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 7:** Kronik böbrek hastalığı evrelemesi (53).

| Evre | Tanım                                     | Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> vücut yüzeyi için) |
|------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | Normal veya artmış tGFH ile böbrek hasarı | ≥ 90                                                                             |
| 2    | Hafif azalmış tGFH ile böbrek hasarı      | 60-89                                                                            |
| 3    | Orta derecede azalmış tGFH                | 30-59                                                                            |
| 4    | Ciddi derecede azalmış tGFH               | 15-29                                                                            |
| 5    | Son dönem böbrek yetmezliği               | <15 ya da renal replasman tedavisi                                               |

ACCORD ve UKPDS çalışmalarında yoğun glisemik kontrol başta retinopati ve nefropati olmak üzere mikrovasküler komplikasyonlarda azalma ile ilişkili bulunmuştur (54,55). Diyabetik böbrek hastalığının önlenmesi ve ilerlemesinin geciktirilmesi optimal glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü ile mümkündür. HbA1c <7 ve kan basıncı <130/80 mmHg hedeflenmektedir. Kullanım sıklıkları giderek artan diğer antidiyabetik tedavilere göre daha yakın zamanda kullanıma giren SGLT 2 inhibitörleri (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin) ve GLP 1 analogları (liraglutid, semaglutid) gibi antidiyabetik ajanların glisemik kontrole katkılarının yanında böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (4, 56-58). Kardiyovasküler riski ve kronik böbrek yetersizliğini azalttıkları için bazı SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 analogları hafif-orta düzey diyabetik nefropatide önerilmektedir. Renin-anjiyotensin sistemi blokajı yapan ACE inhibitörü ve ARB grubu ilaçlar kan basıncını düşürmelerinin yanında intraglomerüler basıncı azaltarak proteinüriyi ve renal hasarlanmayı azaltmaktadır (59, 60).

Diyabetik retinopati görme kaybının dünya genelinde başlıca nedenlerindendir. Görme kaybı makula ödemine, oluşan yeni damarlardan kanamaya, glokoma ve retina dekolmanına bağlı olabilmektedir (61, 62). Retinopatisi olan hastalarda, retinopatisi olmayanlara kıyasla miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış gözlenmiştir (63). Başka çalışmalarda diyabetik retinopatinin varlığı, bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan tip 2 diyabetli hastalarda özellikle artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (64-66).

Temel olarak retinada yeni vasküler yapıların oluşup oluşmamasına göre proliferatif ve non-proliferatif olarak ikiye ayrılır (67). Yeni oluşan vasküler yapılar daha fragil olup gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir. Makula ödemi ise diyabetik retinopatinin her evresinde görülebilir.

Diyabetik retinopati ilerleyene kadar asemptomatik olabileceğinden önlenmesi ve ilerleme hızının yavaşlatılabilmesi için taranarak erken tanınması önemlidir. Tip 1 diyabetli hastalarda taramaya tanıdan 5 yıl sonra başlanması, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anında taramaya başlanması önerilmektedir (68).

Glisemik kontrol tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik retinopatinin şiddetini ve sıklığını azaltmaktadır (54, 69, 70). Kan basıncı kontrolü de retinopatiye bağlı ciddi görme kaybı riskini azaltmaktadır (68). Anti-VEGF ajanlar, fokal ve panretinal fotokoagülasyon, intravitreal glukokortikoid, vitrektomi bunlarla birlikte kullanılan diğer tedavi seçenekleridir (71-74).

Diyabetik nöropati ise hastaların yaklaşık %50'sinde görülebilen diyabetin en sık komplikasyonudur (75-77). Birleşik krallıkta yapılan bir çalışmada genel prevalansı %28 iken, 70-79 yaş arası hastalarda %44'e çıkmaktadır (78). Hastalık süresi uzadıkça görülme sıklığı artmaktadır. Yüksek diyabetik nöropati oranı, tekrarlayan alt ekstremitte enfeksiyonları, ülserler, diyabetik ayak ve amputasyonlar dahil önemli morbidite ile sonuçlanır.

Polinöropatiler içinde periferik distal simetrik sensörimotor olanı en sık görülenidir (79) ve ilerleyicidir. El ve ayaklarda distalden başlayarak proksimale ilerleyen “eldiven-çorap” tarzı duyu kaybı bu bozuklukta tipiktir. Uyuşma, karıncalanma, yanma, ağrı gibi semptomlar yapabilir (80). Mononöropatiler ise daha hızlı başlayıp spontan gerileyebilmektedir. Kraniyal mononöropati (en sık 3. kraniyal sinir etkilenir), periferik mononöropati, radikulopati, pleksopati bazılarıdır (81).

Otonom nöropati ise dışlama tanısı olup istirahat taşikardisi, hipogliseminin farkında olmama, postüral hipotansiyon, kalp hızı değişkenliğinin azalması, sessiz miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm, enteropati, gastroparezi, nörojen mesane, erektil disfonksiyon, sudomotor disfonksiyon (terlemede azalma veya artma) şeklinde görülebilir.

Diyabetik hastalarda asemptomatik olabileceğinden nöropati için de tarama önerilmektedir. Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde tanı anında başlanarak nöropati muayenesi yapılmalıdır. Periferik nöropati taraması monofilaman testi (10 gr basınç) ve vibrasyon duyusunu (128 Hz diyapazon ile) değerlendirerek yapılmalıdır.

Diyabetik nöropatinin başlamasını ve ilerlemesini önlemek için sigara ve aşırı alkol kullanımı gibi zararlı alışkanlıklardan kaçınma, glisemik kontrol, kan basıncı ve lipid hedeflerine ulaşma, diyet ve egzersiz önerilmektedir (82, 83). Farmakolojik ajanlardan antidepresanlar (duloksetin, venlafaksin, amitriptilin), pregabalın, gabapentin ağırlı diyabetik nöropati tedavisinde kullanılmaktadır (84, 85).

#### **2.1.10. Tedavi**

Diyabet tanısı konan her hastaya öncelikli olarak beslenme, fiziksel aktivite ve egzersiz, metabolik kontrolü sağlama ve diyabet komplikasyonlarını önlemeye dönük kapsamlı bir diyabet eğitimi verilmelidir. Bunların yanı sıra obez ve fazla kilolu hastalarda kilo verme, kan basıncı kontrolü, dislipidemi tedavisi, sigara içen hastaların sigarayı bırakması sağlanarak kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması da hedeflenmelidir. Riskin azaltılması glisemik kontrolü iyileştirerek, mikrovasküler komplikasyonlarını önlemektedir (86, 87). Tüm bu yaşam tarzı değişiklikleri ve davranışsal modifikasyonlara rağmen hedeflenen değerlere ulaşamayan hastalarda ilave olarak farmakolojik tedaviye başlanması gerekir.

Farmakolojik tedavi kişinin yaşı, kilosu, eşlik eden komorbid hastalıkları (böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği) gibi bireysel özelliklerine göre düzenlenmelidir.

Diyabet tedavisinde kullanılan başlıca antidiyabetik ilaç grupları biguanidler (metformin), alfa glukozidaz inhibitörleri (akarboz, miglitol), tiazolidindionlar (pioglitazon, rosiglitazon), dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP-4 inhibitörleri; linagliptin, vildagliptin, sitagliptin, saksagliptin), glukagon like peptid 1 analogları (GLP-1 analogları; eksenatid, liksisenatid, liraglutid, semaglutid, dulaglutid, albiglutid), sekretogoglar (sülfonilüreler; glipizid, gliklazid, glibenklamid, glimepirid ve meglitinidler (nateglinid, repaglinid), sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri

(SGLT 2 inhibitörleri; empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin) ve insülinlerdir (hızlı-kısa-orta ve uzun etkili).

Metformin asemptomatik olan ve yeni tanı diyabetlerde, spesifik kontrendikasyonu olmaması durumunda ilk tercih edilen ajandır. Hipoglisemi riskinin düşük olması, iyi tolere edilebilmesi, düşük maliyetli olması nedeniyle başlangıç tedavisinde verilir. Kardiyovasküler olay riskini azalttığı da gösterilmiştir (88, 89). Karında şişkinlik, diyare, ağızda metalik tat, vitamin B12 eksikliği, laktik asidoz bazı yan etkileridir.

Sülfonilüreler pankreas beta hücrelerindeki reseptörlerine bağlanarak insülin sekresyonunu uyarır (90). Meglitinidler de benzer etkiyle insülin sekresyonunu artırır, ancak etki süresi daha kısadır. İkisi de tokluk plazma glukozunu daha etkin düşürmekte olup öğünden hemen önce aç karnına alınmalıdır. Sülfonilüreler metforminin kontrendike olduğu durumlarda, ciddi hiperglisemilerde (89, 91), bazı MODY tiplerinde (92), kombinasyon tedavilerinde tercih edilir. Hipoglisemi, kilo artışı, hepatotoksisite, alerji, agranülositoz yan etkilerindendir.

Pioglitazon karaciğerde ve kas dokuda insülin duyarlılığını artırır. Karaciğerde glukoz üretimini azaltır (93). Bu etkilerini peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gamma'yı (PPAR- $\gamma$ ) aktive ederek yapar (94). Monoterapi başarısızlığında 2. veya 3. basamak tedavide kullanılır (95). Pioglitazon HDL kolesterolü yükseltir, trigliseriti düşürür (96). Ödem, sıvı retansiyonu, özellikle yoğun insülin ile birlikte kullanıldığında konjestif kalp yetmezliği ve kilo artışı yapar (97, 98). Postmenopozal kadın ve ileri yaş erkeklerde kırık riskinde artış yan etkilerindendir (99).

Alfa glukozidaz inhibitörleri ise intestinal alfa glukozidazı inhibe ederek karbonhidratların sindirim ve emilimini azaltır. Tokluk kan glukozunu düşürür, hipoglisemi riski düşüktür (100).

GLP 1 reseptör agonistleri intestinal L hücrelerinden salgılanır ve pankreas beta hücrelerinde glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır (101). Pankreas alfa hücrelerinden glukagon salınımını azaltır, gastrik boşalmayı yavaşlatır ve doyma hissini artırır (102, 103). Endojen GLP dakikalar içinde DPP-4 tarafından parçalanırken, sentetik GLP 1 reseptör agonistleri parçalanmaya dirençlidir.

GLP 1 reseptör agonistleri, tip 2 diyabetli hastaların çoğunluğu için başlangıç tedavisi olarak önerilmez ancak kardiyovasküler hastalığı ve/veya böbrek hastalığı olan seçilmiş hastalarda bu ajanların tedaviye daha erken eklenmesi tavsiye edilir (104). Bir miktar kilo kaybı sağlamaları da enjektabl ve pahalı tedaviler olmalarına rağmen tercih sebebidir (105).

Eksenatid ve liksisenatid kısa etkili olması nedeniyle günlük uygulanırken, semaglutid ve dulaglutid uzun etki süreleri nedeniyle haftalık uygulanmaktadır. Kısa etkili olanlar mide boşalması ve postprandiyal kan şekeri üzerine daha etkilidir (106)

GLP 1 reseptör agonistlerinin tamamı HbA1c'yi azaltmada oldukça etkilidir (107). GLP 1 reseptör agonistleri tip 2 diyabetli mevcut kardiyovasküler hastalığı olan ya da riski yüksek olan hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi azaltır (108). Diyabetik kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde yapılan çalışmalarda; liraglutid, semaglutidin haftalık uygulanan formu ve dulaglutidin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı görülmüştür (109-111).

Bulantı, kusma, diyare, daha az sıklıkla konstipasyon ve karın ağrısı yapabilmektedir (112, 113). GLP 1 reseptör agonisti kullanımına bağlı akut pankreatit vakaları bildirilmiştir (104). Klinik şüphe halinde ilaç kesilmeli ve yeniden başlanmamalıdır. Kolesistit ve kolelitiazis sıklığında artış gözlenmiştir (114). Deneysel çalışmalarda tiroid bezinde c hücre hiperplazisi tespit edilmiş olup tiroid meduller kanseri açısından dikkatli olunmalıdır.

DPP-4 inhibitörleri dipeptidil peptidazı inhibe ederek endojen inkretinlerin (GLP ve GİP) yemek sonrası yıkımını geciktirir ve düzeylerini artırır. Böylece GLP-1 reseptör agonistleriyle aynı etki mekanizması üzerinden etkilidir. Oral olarak kullanılırlar. Hipoglisemi yapmaz ve kilo üzerine nötr etkilidir.

DPP-4 inhibitörü kullanan bazı hastalarda boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı gibi üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri gözlenmiştir (115, 116). Sitagliptin ve vildagliptin kullanan bazı hastalarda şiddetli eklem ağrıları görülebilmektedir. Bu ağrıların ilaç kesildikten sonraki bir ay içerisinde geçmesi beklenmektedir (117, 118). Bazı hastalarda ciltte aşırı duyarlılık reaksiyonları, kutanöz vaskülit, büllöz pemfigoid izlenmektedir (119). Nadiren pankreatit vakaları görüldü. Akut pankreatit şüphesi durumunda kesilmelidir ve daha önce pankreatit geçirmiş olanlarda tercihen

başlanmamalıdır (120, 121). DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı, diğer diyabet ilaçları ile karşılaştırıldığında artmış inflamatuvar barsak hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir (122).

Tek başına kullanımda HbA1c'de %0,6-0,75 gibi ılımlı bir düşüş yaptığından glisemik kontrolün sağlanmasında genelde kombine kullanımı tercih edilir (123).

Linagliptin enterohepatik yolla elimine edildiği için kronik böbrek hastalarında verilebilir, GFR'ye göre doz ayarı gerekmez (124). Tip 2 diyabeti ve yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan kişilerde yapılan kardiyovasküler sonlanım çalışmalarında, DPP-4 inhibitörlerinin majör kardiyovasküler veya serebrovasküler olay riskinde artış ya da azalma yapmadığı gösterilmiştir (125-127). Saksagliptin ve alogliptin ile tedavinin kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskini artırdığı gösterilmiştir (125, 128), ancak tüm nedenlere bağlı ölüm üzerine etkisi görülmemiştir (129).

#### **2.1.10.1. SGLT 2 İnhibitörleri**

SGLT 2 inhibitörleri; böbrek proksimal tübülünde eksprese edilen sodyum glukoz kotransporter 2'yi inhibe ederek idrar yoluyla glukoz atılımını sağlar. Hipoglisemi riski düşüktür. SGLT 2 inhibitörleri kan basıncını düşürür ve bir miktar kilo kaybı sağlar (130). SGLT 2 inhibitörleri çoğu tip 2 diyabetik hastada ilk basamak tedavi olarak kabul edilmez ancak kombinasyon tedavilerinde tercih edilir. Aşağıda belirtilen durumlarda SGLT 2 inhibitörlerinin terapötik faydaları gösterilmiştir:

- Yaşam tarzı değişikliği ve metformin kullanımına rağmen glisemik kontrol sağlanamayan aterosklerotik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda (131, 132).
- Kronik böbrek hastalarında GFR düşüş hızını azaltmak için tercih edilebilir ancak başlangıçta EGFR<30 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda glisemik kontrolü sağlamak amacıyla başlanması önerilmez (empagliflozin, dapagliflozin, bexagliflozin, canagliflozin) (133, 134).



- Metformin ile glisemik kontrolün yetersiz olduğu, herhangi bir sebeple enjektabl tedavileri alamayan, kilo alımının veya hipoglisemi riskinin önemli bir sorun olduğu hastalarda ikinci ajan olarak
- Metformin ve insülin ile glisemik kontrol sağlanamayan, GLP 1 reseptör agonisti kontrendike olan, insülin doz artışının kilo alımına sebep olacağı hastalarda üçüncü basamak ajan olarak

Tip 1 diyabette, tip 2 diyabetlilerde GFR<30 olanlarda (ertugliflozin için GFR<45) ve diyabetik ketoasidozu olanlarda kullanılmamalıdır. Sık genitoüriner sistem enfeksiyonu geçirenlerde, ayak ülseri öyküsü olanlarda ve diyabetik ketoasidoza yatkınlığı olanlarda kullanımından kaçınılmalıdır. SGLT 2 inhibitörleri diüretik etkisi nedeniyle hafif dehidratasyona neden olabileceğinden, akut böbrek hasarına yol açabilecek ACE inhibitörleri, ARB, NSAİİ, diüretik grubu ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Empagliflozin kullanılarak yapılan EMPAREG ve canagliflozin kullanılarak yapılan CANVAS çalışmalarında kardiyovasküler hastalık, kardiyovasküler ölüm ve herhangi bir nedene bağlı ölüm riskinde azalma görülmüştür (131,135). Dapagliflozin kullanılarak yapılan DECLARE-TIMI çalışmasında ise dapagliflozinin kardiyovasküler ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir (132). Yapılan meta analizlerde SGLT 2 inhibitörlerinin kardiyovasküler olayları, mortalite riskini ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiştir (108, 136, 137). Empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozin diyabetik böbrek hastalığının gelişme hızını yavaşlatmaktadır (4). SGLT 2 inhibitörü kullananların %10-15'inde vulvovajinal kandidiyazis görülmektedir ve idrar yolu enfeksiyonu sıklığı artmıştır (138). SGLT 2 inhibitörü kullananlarda ürosepsis, piyelonefrit ve Fournier gangreni vakaları da raporlanmıştır (139). Özellikle canagliflozin olmak üzere artmış amputasyon riski ile ilişkilendirilmiştir (140, 141). SGLT 2 inhibitörleri diyabetik ketoasidoz sıklığını artırmaktadır ve öglisemik ketoasidoza sebep olabilmektedir (142, 143).

## 2.2. POLİSİTEMI

Polisitemi (eritrositoz) kanda hemoglobin ve hematokritin anormal yüksekliğidir. WHO polisitemi için hemoglobin/hematokrit (%) eşik değerlerini

erkeklerde 16,5 g/dL/%49, kadınlarda 16g/dL/%48 olarak belirlemiştir. Rölatif polisitemi plazma volümündeki azalmaya bağlı hemoglobindeki yükseklik nedeniyle görülebilir. Primer polisitemi eritrosit progenitör hücrelerinde rbc üretiminde artışa sebep olan kazanılmış ya da kalıtsal bir mutasyondan kaynaklanır. Polisitemia vera ve edinilmiş bir myeloproliferatif neoplazm primer polisitemi nedenidir (7). Sekonder polisitemide ise EPO düzeyinin yükselmesi ile rbc'de artış olur. Kronik akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, siyanotik kalp hastalığı, yüksek rakımda yaşama gibi hipoksi yapabilecek durum ve hastalıklarda, EPO üreten tümörlere bağlı (hepatoselüler karsinom, hemanjiyoblastom, renal hücreli karsinom gibi) ve sigara, androjen, steroid kullanımı durumunda sekonder polisitemi görülebilir. Baş ağrısı, baş dönmesi, kaşıntı, eritromelalji, erken doyma gibi semptomlar ve etiyolojiye dönük hastalık ile ilgili belirti ve bulguları olabilir.

Polisitemia vera genellikle SVO, MI gibi majör arteriyel ve daha az sıklıkla venöz tromboembolik komplikasyonlara sebep olabilmektedir (164,165). Polisitemia vera dışındaki eritrositoz durumlarında tromboembolik olay riskindeki artış tartışmalı olmakla birlikte destekleyen çalışmalar mevcuttur (166).

Tedavi yaklaşımı hastanın semptomları ve tromboembolik riskine göre belirlenmektedir. Kan basıncı kontrolü, fiziksel aktivite, kilo kontrolü ile kardiyovasküler risk faktörlerinin optimizasyonu önerilmektedir. Polisitemia vera'da terapötik flebotomi, düşük doz aspirin, yüksek riskli hastalarda sitoredüktif ajanlardan ilk sırada hidroksiüre, özel ve dirençli durumlarda busulfan, interferon ve ruxolitinib başlanmaktadır (167). Sekonder polisitemide ise semptom kontrolünde gerekli durumlarda terapötik flebotomi önerilirken sitoredüktif tedavi önerilmemektedir (168).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ**

Tek merkezli, retrospektif ve kesitsel olarak planlanmıştır.

#### **3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ**

Dahil edilme kriterleri;

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine 2018-2022 yılları arasında başvuran 18 yaş üzeri, tip 2 diyabet tanılı, SGLT-2 inhibitörü ve diğer oral antidiyabetik ilaçları kullanan elektronik verileri yeterli olan hastalar dahil edildi.

Dahil edilmeme kriterleri;

- 1) 18 yaşından küçük olmak
- 2) Tip 1 diyabet tanılı hastalar
- 3) Hamile veya emziriyor olmak
- 4) İlaç başlandıktan sonra takibi başka hastanede yapılan hastalar
- 5) İlaç başlanmadan önce polisitemisi/anemisi olan hastalar
- 6) Bilinen sekonder polisitemi yapabilecek aşağıda belirtilen durum ve hastalığı olanlar
  - aktif sigara kullanımı
  - eritropoetin, androjen, diüretik grubu vb. polisitemi yaptığı bilinen ilaç kullananlar
  - uyku apne ve hipoventilasyon sendromu olanlar
  - kronik akciğer hastalığı olanlar
  - siyanotik kalp hastalığı, kardiyak şant, ileri evre kalp yetmezliği olanlar
  - kronik böbrek yetmezliği, böbrek tümörü, renal arter stenozu olanlar
  - kronik karaciğer hastalığı olanlar

- 7) Bilinen malignensi, immobilizasyon gibi protrombotik durum varlığı
- 8) Bilinen antifosfolipid sendromu, faktor 5 leiden mutasyonu, protein c-s eksikliği gibi trombofilik hastalığı olanlar

### **3.3. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ**

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniklerine 2018-2022 yılları arasında başvuran, 18 yaş üzeri ve tip 2 diyabet tanılı SGLT 2 inhibitörü kullanan (monoterapi ya da diğer oral antidiyabetiklere ek olarak) 140 ve SGLT 2 inhibitörü dışında diğer oral antidiyabetik ilaçları kullanan 140 hasta araştırmaya dahil edildi. Hastaların Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi bilgi sistemindeki tıbbi öykü, ilaç raporları ve tetkik sonuçları retrospektif olarak incelendi. SGLT 2 inhibitörü ve SGLT 2 inhibitörü dışında diğer oral antidiyabetik ilaçları en az 12 ay kullanmaya devam etmiş olan hastalar taranarak; bu ilaçlara başlamadan önce, başladıktan 6 ay sonra ve 1 yıl sonra takibi olan ve sistem üzerinde aradığımız verilerin kayıtlı bulunduğu hastalar çalışmaya alındı. İlaç başladıktan sonra takipten çıkan hastalar ve/veya verileri tam olmayanlar çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi, cinsiyet, yaş, sigara kullanım durumları, diyabet süreleri, eşlik eden diğer hastalıkları (astım, koah, ht, hiperlipidemi, obstrüktif uyku apnesi, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, ileri evre kalp yetmezliği, tromboza yatkınlık oluşturan durum, trombofili ve aktif malignite varlığı, immobilizasyon, ilaç başlanmadan önce olan ve başladıktan sonra gelişen arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar (inme, miyokard infarktüsü, periferik arteriyel trombüs, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli) not edildi. Hastaların SGLT 2 inhibitörü başlanmadan önce ve başladıktan sonra statin kullanıp kullanmadıkları, hangi SGLT 2 inhibitörünün kullanıldığı ve dozu, kullandığı diğer ilaçları not edildi. SGLT 2 inhibitörü ve diğer oral antidiyabetik ilaçlar başlanmadan önce, başladıktan sonra 6. ve 12. ayda bakılan laboratuvar sonuçlarındaki hemoglobin, hematokrit, rbc trombosit, lökosit, açlık kan şekeri, HbA1c, üre, kreatinin, GFR, albümin, AST, ALT, lipit paneli (HDL Kolesterol, LDL Kolesterol, Total Kolesterol, trigliserid) ile görüntülemelerden

ekstremit ve karotis arter doppler ultrasonografi, beyin MR (Manyetik rezonans görüntüleme), pulmoner BT anjiyografi (bilgisayarlı tomografi) gibi tromboembolik olaylara yönelik yapılmış olan radyolojik tetkik raporları incelendi. Yeterli veriye ulaşamayan bazı hastalar aranarak tıbbi öykülerine dönük bilgi alındı.

### **3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 15.0 kullanıldı. Kategorik veriler sayı (yüzde) olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov, histogram ve detrended plot testleriyle sınıandı. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama± standart sapma şeklinde, çarpık dağılan sürekli değişkenlerse ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Laboratuvar verilerinde bazal-6. ay ve bazal-12. ay kıyaslamaları bağımlı gruplarda t-testi veya Wilcoxon testlerinden uygun olan ile gerçekleştirildi. Çalışma sonunda yeni gelişen venöz tromboz olayı olmadığı için bu açıdan bir değerlendirme yapılamadı. Ancak yeni gelişen arteriyel tromboz ile potansiyel ilişkili demografik ve laboratuvar parametrelerin kıyaslanmasında ki-kare, Fisher'in kesin testi, Mann-Whitney U ve bağımsız gruplarda t-testi içerisinde uygun olanlar kullanıldı. Polisitemik birey oranının bazal duruma göre sırasıyla 6. ve 12. aylardaki oranlarının kıyaslanmasında Mc Nemar testi kullanıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler Model 1 ( $p<0,05$  düzeyinde anlamlı olanlar) ve Model 2 ( $p<0,2$  düzeyinde anlamlı olanlar) oluşturularak çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi. Backward LR metodu kullanıldı. Model uyumluluğu Hosmer-Lemeshow testiyle değerlendirildi. Multikolinearitenin önlenmesi için korelasyon matrisinden yararlanıldı.

### **3.5. ETİK KURUL ONAYI VE ETİK ÖNGÖRÜ**

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 12/08/2022 tarihinde E-93471371-514.99-13800 sayılı belge ile etik kurul onayı (Ek-1) ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu tarafından 09/02/2023 tarihinde E-86241737-100--215591 numaralı sayı ile tez onayı alındı (Ek-2).

Çalışmamız Helsinki deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yürütüldü.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 209 kadın (%74,6) ve 71 erkek (%25,4) olmak üzere toplam 280 tip 2 diyabetli hastanın verileri dahil edildi. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortancası 58 (32-91), vücut kitle indeksi ortancası 29,1 kg/m<sup>2</sup> (23-54) idi. Bu hastalardan 140'ı SGLT 2 inhibitörü kullanmaktayken, 140'ı diğer diğer antidiyabetik ilaçları (metformin, sülfonilüre, DPP 4 inhibitörü, pioglitazon, GLP 1 reseptör agonisti vb.) tek başına ya da birkaçını birlikte kullanmaktaydı. SGLT 2 inhibitörü kullanan grupta hastaların 67'si (%23,9) dapagliflozin 10 mg/gün, 36'sı (%12,9) empagliflozin 10 mg/gün ve 37'si (%13,2) empagliflozin 25 mg/gün kullanmaktaydı. Tüm hastaların 192'sinin (%68,6) 5 yıldan uzun süredir tip 2 diyabeti varken, 88 (%31,4) hastanın diyabet süresi 5 yıldan kısaydı. Aktif sigara içen hasta yoktu. Hastaların 225'i (%80,4) hiç sigara kullanmamış, 27'si (%9,6) en az 15 yıldır ex-smoker, 28'i (%10) son 15 yıl içinde sigarayı bırakan hastalardan oluşmaktaydı. Hipertansiyon tanımlı hastaların oranı %57,1 idi. Tüm hastaların 2'sinde venöz tromboz (derin ven trombozu), 76'sında arteriyel tromboembolik olay (miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı) öyküsü mevcuttu.

Çalışma grubundaki (n=280) hastaların ilaç başlanmadan önce bazal, ilaç başlandıktan sonraki 6. ay ve 12. ay laboratuvar değerlerindeki değişim tablo-9 ve tablo-10'da görülmektedir. Tüm hastaların bazal hemoglobin değeri ortancası 14 gr/dL (13-16) iken SGLT 2 inhibitörü kullanan grupta (n=140) bazal hemoglobin değeri ortancası 14,3 gr/dL (13-16) idi. 6. ayda ve 12. ayda tüm hasta grubunda (n=280) hemoglobin değerleri ortancası sırasıyla 14,2 gr/dL (13-18) ve 14,2 gr/dL (12-19), (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001) artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. SGLT 2 inhibitörü kullanan grupta 6. ayda ve 12. ayda hemoglobin ortalama değerleri sırasıyla 14,8 (13-18) gr/dl ve 14,8±1,3 gr/dl, (p<0,001 ve p<0,001) olup hemoglobin artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hematokrit ortalama değerleri tüm çalışma grubunda; bazal %42,4 (36-51), 6. ayda ortalama %43,5±3,3 ve 12. ayda ortalama %43,1 (37-55) iken, SGLT 2 inhibitörü kullanan grupta (n=140); bazal %43±3,1, 6. Ayda %44,8±3,2 ve 12. ayda %44,6±3,5 olarak görüldü. Her iki grupta da bazale göre 6. ve 12. ay değişimi için sırasıyla p<0,001 ve p<0,001 olup artış anlamlı saptandı. Rbc tüm çalışma grubunda (n=280); bazal

4,9x10<sup>6</sup> (4-6x10<sup>6</sup>), 6. ayda 5 x10<sup>6</sup> (4-6x10<sup>6</sup>) ve 12. ayda 5x10<sup>6</sup>(4-6x10<sup>6</sup>) iken, SGLT 2 inhibitörü kullanan grupta; bazal 5x10<sup>6</sup> (4-6 x10<sup>6</sup>), 6. ayda 5,1x10<sup>6</sup> (4-6 x10<sup>6</sup>) ve 12. ayda 5,2x10<sup>6</sup> (4-6 x10<sup>6</sup>) olup iki grupta da bazale göre 6. ve 12. ay değişimi için sırasıyla p<0,001 ve p<0,001 olup rbc’de anlamlı artış tespit edildi.

**Tablo 8:** Çalışma grubuna (n=280) ait demografik veriler

| Parametreler                                                                     | Veriler       |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Cinsiyet</b>                                                                  |               |
| <i>Kadın</i>                                                                     | 209 (74,6)    |
| <i>Erkek</i>                                                                     | 71 (25,4)     |
| <b>Yaş, yıl</b>                                                                  | 58 (32-91)    |
| <b>Boy, metre</b>                                                                | 1,6 (1,4-1,8) |
| <b>Vücut ağırlığı, kg</b>                                                        | 76 (58-147)   |
| <b>Beden kitle indeksi, kg/m<sup>2</sup></b>                                     | 29,1 (23-54)  |
| <b>Sigara alışkanlığı</b>                                                        |               |
| <i>İçmemiş</i>                                                                   | 225 (80,4)    |
| <i>Son 15 yılda bırakmış</i>                                                     | 28 (10)       |
| <i>15 yıldan uzun süre önce bırakmış</i>                                         | 27 (9,6)      |
| <b>Dişabet süresi</b>                                                            |               |
| <i>&lt;5 yıl</i>                                                                 | 88 (31,4)     |
| <i>5-15 yıl</i>                                                                  | 137 (48,9)    |
| <i>&gt;15 yıl</i>                                                                | 55 (19,6)     |
| <b>Hipertansiyon</b>                                                             | 160 (57,1)    |
| <b>Venöz tromboz öyküsü</b>                                                      | 2 (0,7)       |
| <b>Arteriyel tromboz öyküsü</b>                                                  | 76 (27,1)     |
| <b>Statin kullanım durumu</b>                                                    |               |
| <i>SGLT2 inhibitörü kullanımı öncesinde ve sonrasında statin almakta olanlar</i> | 123 (43,9)    |
| <i>SGLT2 inhibitörü başlanırken statin başlananlar</i>                           | 59 (21,1)     |
| <i>Statin başlanmayanlar</i>                                                     | 98 (35)       |
| <b>SGLT2 inhibitörü kullanım durumu</b>                                          |               |
| <i>Kullanmıyor</i>                                                               | 140 (50)      |
| <i>Dapagliflozin 10mg/gün</i>                                                    | 67 (23,9)     |
| <i>Empagliflozin 10mg/gün</i>                                                    | 36 (12,9)     |
| <i>Empagliflozin 25mg/gün</i>                                                    | 37 (13,2)     |

Platelet ortanca değeri ise tüm çalışma grubunda bazalde 281.000 (101.000-544.000), 6. ayda 284.000 (104.000-482.000) olup bazale göre 6. ay değişimi için p=0,83’tür. SGLT 2 inhibitörü kullanan grupta platelet bazalde 275.000 (132.000-544.000), 6. ayda 283.500 (171.000-485.000) olup (p=0,03) artış anlamlı bulunmuştur. Bazal-12. ay platelet sayısı değişimi ise çalışma ve SGLT 2 grubunda anlamlı farklı bulunmadı (p=0,83 ve p=0,13). Açlık plazma glukozu (mg/dL) ve HbA1c ortanca değeri sırasıyla tüm çalışma grubunda (n=280); bazalde 158 ve %8,3 (5,6-10), 6. ayda 141,5 ve %7,3 (5,1-11), 12. ayda 136 ve %7’dir (5-11). Bazal-6. ay



ve bazal-12. ay değişimleri için sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.001$  olup anlamlı fark saptanmıştır. SGLT 2 inhibitörü kullanan grupta ( $n=140$ ) açlık plazma glukozu (mg/dL) ve HbA1c ortanca değerleri sırasıyla; bazalde 167,5 ve %8,6 (5,6-10), 6. ayda 146 ve %7,7 (5,1-11), 12. ayda 144,5 ve % 7,2 (5,4-11) olup bazal-6. ay ve bazal-12. ay değişimleri için (sırasıyla  $p<0.001$ ve  $p<0.001$ ) düşüş anlamlı saptandı.

**Tablo 9:** Çalışma grubunda ( $n=280$ ) ölçülen laboratuvar değerlerinin değişimi (Bazal ve 6. ay)

| Parametreler                          | Bazal laboratuvar verileri   | 6. ay laboratuvar verileri   | P değeri         |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------|
| Hemoglobin, gr/dL                     | 14 (13-16)                   | 14,2 (13-18)                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Hematokrit, %                         | 42,4 (36-51)                 | 43,5 $\pm$ 3,3               | <b>&lt;0,001</b> |
| RBC x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> | 4,9 (4-6)                    | 5 (4-6)                      | <b>&lt;0,001</b> |
| PLT, /mm <sup>3</sup>                 | 281.000<br>(101.000-544.000) | 286.500<br>(133.000-522.000) | <b>0,04</b>      |
| WBC, /mm <sup>3</sup>                 | 8.265 (4.300-18.460)         | 8.185 (4.100-19.250)         | 0,77             |
| Açlık glukoz, mg/dL                   | 158 (81-371)                 | 141,5 (75-326)               | <b>&lt;0,001</b> |
| HbA1c, %                              | 8,3 (5,6-10)                 | 7,3 (5,1-11)                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Üre, mg/dL                            | 28 (10-65)                   | 28 (10-75)                   | 0,93             |
| Kreatinin, mg/dL                      | 0,7 (0,4-2)                  | 0,7 (0,4-2)                  | 0,8              |
| Na, mEq/L                             | 139 (130-145)                | 140 (131-145)                | <b>&lt;0,001</b> |
| K, mEq/L                              | 4,3 (4-6)                    | 4,3 (4-5)                    | 0,58             |
| GFH, mL/dk/1,73m <sup>2</sup>         | 95 (58-129)                  | 94 (50-131)                  | <b>0,03</b>      |
| ALT, U/L                              | 19 (4-143)                   | 19 (2-194)                   | 0,24             |
| AST, U/L                              | 18 (5-97)                    | 17,5 (7-48)                  | 0,36             |
| Kolesterol, mg/dL                     | 192 (94-419)                 | 186,5 (77-359)               | 0,77             |
| HDL, mg/dL                            | 45 (11-92)                   | 47 (16-95)                   | <b>0,009</b>     |
| LDL, mg/dL                            | 106 (30-290)                 | 105 (20-260)                 | 0,29             |
| Trigliserid, mg/dL                    | 166 (39-706)                 | 157 (44-1167)                | <b>0,07</b>      |
| Albumin, gr/dL                        | 4,4 (3,5-5,1)                | 4,4 (3,6-5,3)                | 0,45             |

**Tablo 10:** Çalışma grubunda (n=280) ölçülen laboratuvar değerlerinin değişimi (Bazal ve 12. ay)

| Parametreler                          | Bazal laboratuvar verileri   | 12. ay laboratuvar verileri  | P değeri |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
| Hemoglobin, gr/dL                     | 14 (13-16)                   | 14,2 (12-19)                 | <0,001   |
| Hematokrit, %                         | 42,4 (36-51)                 | 43,1 (37-55)                 | <0,001   |
| RBC x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> | 4,9 (4-6)                    | 5 (4-6)                      | <0,001   |
| PLT, /mm <sup>3</sup>                 | 281.000<br>(101.000-544.000) | 284.000<br>(104.000-482.000) | 0,83     |
| WBC, /mm <sup>3</sup>                 | 8.265 (4.300-18.460)         | 8.090 (4.050-16.640)         | 0,07     |
| Açlık glukoz, mg/dL                   | 158 (81-371)                 | 136 (72-340)                 | <0,001   |
| HbA1c, %                              | 8,3 (5,6-10)                 | 7 (5-11)                     | <0,001   |
| Üre, mg/dL                            | 28 (10-65)                   | 28 (10-138)                  | 0,61     |
| Kreatinin, mg/dL                      | 0,7 (0,4-2)                  | 0,7 (0,4-1)                  | 0,58     |
| Na, mEq/L                             | 139 (130-145)                | 139 (131-150)                | <0,001   |
| K, mEq/L                              | 4,3 (4-6)                    | 4,3 (3-5)                    | 0,49     |
| GFH, mL/dk/1,73m <sup>2</sup>         | 95 (58-129)                  | 94,5 (37-126)                | 0,02     |
| ALT, U/L                              | 19 (4-143)                   | 19 (2-54)                    | 0,01     |
| AST, U/L                              | 18 (5-97)                    | 17 (8-41)                    | 0,15     |
| Kolesterol, mg/dL                     | 192 (94-419)                 | 179,5 (92-413)               | <0,001   |
| HDL, mg/dL                            | 45 (11-92)                   | 47 (14-93)                   | <0,001   |
| LDL, mg/dL                            | 106 (30-290)                 | 98 (31-227)                  | <0,001   |
| Trigliserid, mg/dL                    | 166 (39-706)                 | 144,5 (45-1463)              | <0,001   |
| Albumin, gr/dL                        | 4,4 (3,5-5,1)                | 4,4 (3,6-5)                  | 0,53     |

Üre ve kreatinin ortanca değerleri SGLT 2 grubunda sırasıyla; bazalde 28 mg/dL ve 0,7 mg/dL, 6. ayda 31 mg/dL ve 0,7 mg/dL, 12. ayda 29 mg/dL ve 0,7 mg/dL'dir. 6. ay üre değişimi için p=0,02 olup üre artışıdaki fark anlamlıdır. Glomerüler filtrasyon hızı (mL/dk/1,73m<sup>2</sup>) SGLT 2 kullanan grupta; bazalde 96, 6. ayda 94,5, 12. ayda 95 olup 6. aydaki değişim için p=0,008 saptanmıştır. Sodyum (mEq/L) ortanca değerleri çalışma grubunda (n=280); bazalde 139 (130-145), 6. ayda 140 (131-145) ve 12. ayda 139 (131-150), SGLT 2 grubunda (n=140); bazalde 139 (130-142), 6. ayda 140 (132-145) ve 12. ayda 139 (131-146) olup her iki grupta da p<0,001 olup artış anlamlıdır. SGLT 2 inhibitörü kullanan hasta grubunda bazal-6.ay ve bazal-12.ay laboratuvar değerlerinin değişimi tablo-11 ve tablo-12'de gösterilmiştir.

HDL (mg/dL), LDL (mg/dL) ve trigliserid (mg/dL) ortanca değerleri sırasıyla tüm hasta grubunda (n=280); bazalde 45 (11-92), 106 (30-290) ve 166 (39-706), 6. ayda 47 (16-95), 105 (20-260) ve 157 (44-1167), 12. ayda 47 (14-93), 98 (31-227) ve 144,5 (45-1463)'dir. HDL 0-6. ay değişimi için p<0,009 olup anlamlı farklıdır. 0-12.ay değişimi için her üç değerde p<0,001'dir. HDL (mg/dl), LDL (mg/dl) ve trigliserid (mg/dl) sırasıyla SGLT 2 inhibitörü kullanan hasta grubunda (n=140);

bazalde 45 (11-87), 104 (30-200) ve 168,5 (39-706), 6. ayda 47 (19-95), 101 (20-260) ve 161,5(50-1167), 12. ayda 46 (14-88), 96,5 (31-227) ve 150'dir (54-1363). 0-6. ay HDL değişimi için p=0,02, 0-12. ay HDL değişimi için p=0,19, LDL için 0,048, trigliserid için p=0,002'dir. Albumin (gr/dl) değişimi için tüm hasta grubunda ve SGLT 2 inhibitörü kullanan hasta grubunda fark saptanmamıştır (p>0,05).

**Tablo 11:** SGLT2 inhibitörü alan hastalarda (n=140) ölçülen laboratuvar değerlerinin değişimi (Bazal ve 6. ay)

| Parametreler                          | Bazal laboratuvar verileri   | 6. ay laboratuvar verileri   | P değeri |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
| Hemoglobin, gr/dL                     | 14,3 (13-16)                 | 14,8 (13-18)                 | <0,001   |
| Hematokrit, %                         | 43±3,1                       | 44,8±3,2                     | <0,001   |
| RBC x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> | 5 (4-6)                      | 5,1 (4-6)                    | <0,001   |
| PLT, /mm <sup>3</sup>                 | 275.000<br>(132.000-544.000) | 283.500<br>(171.000-485.000) | 0,03     |
| WBC, /mm <sup>3</sup>                 | 8.395 (4.300-18.460)         | 8.465 (4.430-19.250)         | 0,4      |
| Açlık glukoz, mg/dL                   | 167,5 (81-371)               | 146 (83-272)                 | <0,001   |
| HbA1c, %                              | 8,6 (5,6-10)                 | 7,7 (5,1-11)                 | <0,001   |
| Üre, mg/dL                            | 28 (12-65)                   | 31 (12-56)                   | 0,02     |
| Kreatinin, mg/dL                      | 0,7 (0,4-2)                  | 0,7 (0,4-2)                  | 0,8      |
| Na, mEq/L                             | 139 (130-142)                | 140 (132-145)                | <0,001   |
| K, mEq/L                              | 4,3 (4-6)                    | 4,4 (4-5)                    | 0,29     |
| GFH, mL/dk/1,73m <sup>2</sup>         | 96 (58-129)                  | 94,5 (55-131)                | 0,008    |
| ALT, U/L                              | 20,5 (4-98)                  | 19 (2-194)                   | 0,07     |
| AST, U/L                              | 18 (8-97)                    | 17 (9-48)                    | 0,61     |
| Kolesterol, mg/dL                     | 189 (95-316)                 | 185,5 (77-359)               | 0,95     |
| HDL, mg/dL                            | 45 (11-87)                   | 47 (19-95)                   | 0,02     |
| LDL, mg/dL                            | 104 (30-200)                 | 101 (20-260)                 | 0,4      |
| Trigliserid, mg/dL                    | 168,5 (39-706)               | 161,5(50-1167)               | 0,93     |
| Albumin, gr/dL                        | 4,3 (3,5-5,1)                | 4,3 (3,9-5,3)                | 0,36     |

**Tablo 12:** SGLT2 inhibitörü alan hastalarda (n=140) ölçülen laboratuvar değerlerinin değişimi (Bazal ve 12. ay)

| Parametreler                          | Bazal laboratuvar verileri   | 12. ay laboratuvar verileri  | P değeri |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
| Hemoglobin, gr/dL                     | 14,3 (13-16)                 | 14,8±1,3                     | <0,001   |
| Hematokrit, %                         | 43±3,1                       | 44,6±3,5                     | <0,001   |
| RBC x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> | 5 (4-6)                      | 5,2 (4-6)                    | <0,001   |
| PLT, /mm <sup>3</sup>                 | 275.000<br>(132.000-544.000) | 285.000<br>(155.000-482.000) | 0,13     |
| WBC, /mm <sup>3</sup>                 | 8.395 (4.300-18.460)         | 8.205 (4.250-16.640)         | 0,53     |
| Açlık glukoz, mg/dL                   | 167,5 (81-371)               | 144,5 (88-340)               | <0,001   |
| HbA1c, %                              | 8,6 (5,6-10)                 | 7,2 (5,4-11)                 | <0,001   |
| Üre, mg/dL                            | 28 (12-65)                   | 29 (16-59)                   | 0,19     |
| Kreatinin, mg/dL                      | 0,7 (0,4-2)                  | 0,7 (0,4-1)                  | 0,22     |
| Na, mEq/L                             | 139 (130-142)                | 139 (131-146)                | <0,001   |
| K, mEq/L                              | 4,3 (4-6)                    | 4,4 (4-5)                    | 0,41     |
| GFH, mL/dk/1,73m <sup>2</sup>         | 96 (58-129)                  | 95 (45-126)                  | 0,1      |
| ALT, U/L                              | 20,5 (4-98)                  | 19 (2-54)                    | 0,008    |
| AST, U/L                              | 18 (8-97)                    | 18 (10-40)                   | 0,35     |
| Kolesterol, mg/dL                     | 189 (95-316)                 | 177 (92-413)                 | 0,008    |
| HDL, mg/dL                            | 45 (11-87)                   | 46 (14-88)                   | 0,19     |
| LDL, mg/dL                            | 104 (30-200)                 | 96,5 (31-227)                | 0,048    |
| Trigliserid, mg/dL                    | 168,5 (39-706)               | 150 (54-1363)                | 0,002    |
| Albumin, gr/dL                        | 4,3 (3,5-5,1)                | 4,3 (3,8-5)                  | 0,77     |

İlaç başlandıktan sonra arteriyel tromboembolik olay (koroner arter hastalığı-miyokard infarktüs, inme ve periferik arter hastalığı) gelişen hasta sayısı 18'dir, yeni venöz trombotik olay gelişen hasta olmamıştır. 262 hastada ise yeni trombotik olay görülmemiştir. Yeni arteriyel trombotik olay görülen 18 hastanın 10'u (%55,6) erkek, 8'i (44,4) kadındır, gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımında fark saptanmadı (p=0,09). Yeni arteriyel trombotik olay gelişen grubun (n=18) yaş ortancası 62,5 (54-75), gelişmeyen grubun (n=262) yaş ortancası 57,5 (32-91) olup p=0,004 yaş farkı anlamlıdır. Sigarayı hiç kullanmayanların sayısı yeni arteriyel trombotik olay gelişmeyen grupta (n=262) 214 (81,7), gelişen grupta (n=18) ise 11 (61,1) olup oran olarak farklı olsa da anlamlı fark saptanmamıştır (0,054). Hipertansiyon tanısı olan hasta sayısı yeni trombotik olay gelişen grupta (n=18) 16 (88,9) iken, yeni trombotik olay gelişmeyen grupta (n=262) 144 (55) olup fark anlamlı saptandı (p=0,005).

**Tablo 13:** Yeni gelişen arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunan faktörler (bazal laboratuvar verileri ve demografik veriler)

| Parametreler                                                                     | Yeni gelişen arteriyel trombotik olay |                              | P değeri     |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|--------------|
|                                                                                  | Evet (n=18)                           | Hayır (n=262)                |              |
| <b>Cinsiyet</b>                                                                  |                                       |                              |              |
| <i>Kadın</i>                                                                     | 10 (55,6)                             | 199 (76)                     | 0,09         |
| <i>Erkek</i>                                                                     | 8 (44,4)                              | 63 (24)                      |              |
| <b>Yaş, yıl</b>                                                                  | 62,5 (54-75)                          | 57,5 (32-91)                 | <b>0,004</b> |
| <b>Boy, metre</b>                                                                | 1,62 (1,5-1,8)                        | 1,6 (1,4-1,8)                | 0,3          |
| <b>Vücut ağırlığı, kg</b>                                                        | 76 (68-104)                           | 76 (58-147)                  | 0,73         |
| <b>Beden kitle indeksi, kg/m<sup>2</sup></b>                                     | 28,9 (25-45)                          | 29,1 (23-54)                 | 0,85         |
| <b>Sigara alışkanlığı</b>                                                        |                                       |                              |              |
| <i>İçmemiş</i>                                                                   | 11 (61,1)                             | 214 (81,7)                   | 0,054        |
| <i>Son 15 yılda bırakmış</i>                                                     | 3 (16,7)                              | 25 (9,5)                     |              |
| <i>15 yıldan uzun süre önce bırakmış</i>                                         | 4 (22,2)                              | 23 (8,8)                     |              |
| <b>Dişabet süresi</b>                                                            |                                       |                              |              |
| <i>&lt;5 yıl</i>                                                                 | 4 (22,2)                              | 84 (32,1)                    | 0,55         |
| <i>5-15 yıl</i>                                                                  | 11 (61,1)                             | 126 (48,1)                   |              |
| <i>&gt;15 yıl</i>                                                                | 3 (16,7)                              | 52 (19,8)                    |              |
| <b>Hipertansiyon</b>                                                             | 16 (88,9)                             | 144 (55)                     | <b>0,005</b> |
| <b>Venöz tromboz öyküsü</b>                                                      | 0                                     | 2 (0,8)                      | 1            |
| <b>Arteriyel tromboz öyküsü</b>                                                  | 11 (61,1)                             | 65 (24,8)                    | <b>0,002</b> |
| <b>Hemoglobin, gr/dL</b>                                                         | 14 (13-16)                            | 14 (13-16)                   | 0,83         |
| <b>Hematokrit, %</b>                                                             | 43,1 (37-47)                          | 42,3 (36-51)                 | 0,49         |
| <b>RBC x10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup></b>                                        | 4,95 (4-6)                            | 4,9 (4-6)                    | 0,4          |
| <b>PLT, /mm<sup>3</sup></b>                                                      | 268.500<br>(101.000-389000)           | 281.000<br>(132.000-544.000) | 0,34         |
| <b>WBC, /mm<sup>3</sup></b>                                                      | 10.345 (6.210-14.000)                 | 8.225 (4.300-18.460)         | <b>0,004</b> |
| <b>Açlık glukoz, mg/dL</b>                                                       | 151,5 (99-259)                        | 158 (81-371)                 | 0,6          |
| <b>HbA1c, %</b>                                                                  | 8,8 (6,8-10)                          | 8,2 (5,6-10)                 | 0,2          |
| <b>Üre, mg/dL</b>                                                                | 32 (14-51)                            | 28 (10-65)                   | 0,15         |
| <b>Kreatinin, mg/dL</b>                                                          | 0,7 (0,4-1)                           | 0,7 (0,4-2)                  | 0,92         |
| <b>Na, mEq/L</b>                                                                 | 139 (132-142)                         | 139 (130-145)                | 0,11         |
| <b>K, mEq/L</b>                                                                  | 4,2 (4-5)                             | 4,3 (4-6)                    | 0,86         |
| <b>GFH, mL/dk/1,73m<sup>2</sup></b>                                              | 94 (70-113)                           | 95 (58-129)                  | 0,61         |
| <b>ALT, U/L</b>                                                                  | 20 (4-36)                             | 19 (6-143)                   | 0,43         |
| <b>AST, U/L</b>                                                                  | 15 (8-34)                             | 18 (5-97)                    | 0,11         |
| <b>Kolesterol, mg/dL</b>                                                         | 193,5 (134-316)                       | 192 (94-419)                 | 0,99         |
| <b>HDL, mg/dL</b>                                                                | 42 (11-70)                            | 45 (28-92)                   | 0,09         |
| <b>LDL, mg/dL</b>                                                                | 107 (63-165)                          | 130 (30-290)                 | 0,78         |
| <b>Trigliserid, mg/dL</b>                                                        | 150 (73-595)                          | 166,5 (39-706)               | 0,96         |
| <b>Albumin, gr/dL</b>                                                            | 42,5 (38-49)                          | 44 (35-51)                   | 0,5          |
| <b>Statin kullanım durumu</b>                                                    |                                       |                              |              |
| <i>SGLT2 inhibitörü kullanımı öncesinde ve sonrasında statin almakta olanlar</i> | 12 (66,7)                             | 111 (42,4)                   | <b>0,02</b>  |
| <i>SGLT2 inhibitörü başlanırken statin başlananlar</i>                           | 5 (27,8)                              | 54 (20,6)                    |              |
| <i>Statin başlanmayanlar</i>                                                     | 1 (5,6)                               | 97 (37)                      |              |
| <b>SGLT2 inhibitörü kullanım durumu</b>                                          |                                       |                              |              |
| <i>Kullanmıyor</i>                                                               | 9 (50)                                | 131 (50)                     | 0,24         |
| <i>Dapagliflozin 10mg/gün</i>                                                    | 5 (27,8)                              | 62 (23,7)                    |              |
| <i>Empagliflozin 10mg/gün</i>                                                    | 0                                     | 36 (13,7)                    |              |
| <i>Empagliflozin 25mg/gün</i>                                                    | 4 (22,2)                              | 33 (12,6)                    |              |
| <b>Bazal hemoglobin değerine göre polisitemi durumu</b>                          |                                       |                              |              |
| <i>Polisitemik</i>                                                               | 0                                     | 1 (0,4)                      | 1            |
| <i>Polisitemik değil</i>                                                         | 18 (100)                              | 261 (99,6)                   |              |

Yeni arteriyel tromboembolik olay gelişen grupta (n=18) bazalde arteriyel trombotik olay öyküsü olan hasta sayısı 11 (61,1), gelişmeyen grupta (n=262) bazalde arteriyel olay öyküsü olan hasta sayısı 65'tir (24,8).  $P=0,002$  olup bazalde arteriyel trombotik olay öyküsü olması yeni arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunmuştur. Lökosit ortanca değeri yeni trombotik olay gelişen grupta (n=18) bazalde 10.345 (6.210-14.000), gelişmeyen grupta (n=262) 8.225 (4.300-18.460) saptanmıştır.  $P=0,004$  olup anlamlı farklı bulunmuştur ancak bazale göre 6. ay ve 12. ay lökosit değişimi için p değerleri sırasıyla 0,76 ve 0,22 olup anlamlı fark saptanmamıştır.

Lipit düşürücü tedavi (statin) kullanımına bakıldığında yeni arteriyel trombotik olay gelişen grupta (n=18) hastaların 17'si (%95,4) önceden statin kullanmaktayken, yeni trombotik olay gelişmeyen grupta (n=262) hastaların 165'inin (%63) statin kullandığı saptanmıştır.  $P=0,02$  olup aradaki fark anlamlıdır. Yeni gelişen arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunan faktörler (demografik veriler, bazal, 6.ay ve 12. ay laboratuvar değerleri) sırasıyla Tablo-13, Tablo-14 ve tablo-15'te gösterilmiştir.

Yeni arteriyel trombotik olay gelişen grupta (n=18) hastaların; 9'u (%50) SGLT 2 inhibitörü kullanmazken, 5'i (%27,8) dapagliflozin 10 mg/gün, 4'ü (%22,2) empagliflozin 25 mg/gün kullanmaktaydı. Yeni arteriyel olay gelişmeyen grupta (n=262) ise hastaların 131'i (%50) SGLT 2 inhibitörü kullanmazken, 62'si (%23,7) dapagliflozin 10 mg/gün, 36'sı (%13,7) empagliflozin 10 mg/gün ve 33'ü (%12,6) empagliflozin 25 mg/gün kullanmaktaydı. SGLT 2 inhibitörü kullanım durumu iki grup arasında anlamlı farklı bulunmadı ( $p=0,24$ ).

**Tablo 14:** Yeni gelişen arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunan faktörler (6. ay laboratuvar verileri ve demografik veriler)

| Parametreler                                            | Yeni gelişen arteriyel trombotik olay |                      | P değeri     |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|--------------|
|                                                         | Evet (n=18)                           | Hayır (n=262)        |              |
| <b>Cinsiyet</b>                                         |                                       |                      |              |
| <i>Kadın</i>                                            | 10 (55,6)                             | 199 (76)             | 0,09         |
| <i>Erkek</i>                                            | 8 (44,4)                              | 63 (24)              |              |
| <b>Yaş, yıl</b>                                         | 62,5 (54-75)                          | 57,5 (32-91)         | <b>0,004</b> |
| <b>Boy, metre</b>                                       | 1,62 (1,5-1,8)                        | 1,6 (1,4-1,8)        | 0,3          |
| <b>Vücut ağırlığı, kg</b>                               | 76 (68-104)                           | 76 (58-147)          | 0,73         |
| <b>Beden kitle indeksi, kg/m<sup>2</sup></b>            | 28,9 (25-45)                          | 29,1 (23-54)         | 0,85         |
| <b>Sigara alışkanlığı</b>                               |                                       |                      |              |
| <i>İçmemiş</i>                                          | 11 (61,1)                             | 214 (81,7)           | 0,054        |
| <i>Son 15 yılda bırakmış</i>                            | 3 (16,7)                              | 25 (9,5)             |              |
| <i>15 yıldan uzun süre önce bırakmış</i>                | 4 (22,2)                              | 23 (8,8)             |              |
| <b>Dişabet süresi</b>                                   |                                       |                      |              |
| <i>&lt;5 yıl</i>                                        | 4 (22,2)                              | 84 (32,1)            | 0,55         |
| <i>5-15 yıl</i>                                         | 11 (61,1)                             | 126 (48,1)           |              |
| <i>&gt;15 yıl</i>                                       | 3 (16,7)                              | 52 (19,8)            |              |
| <b>Hipertansiyon</b>                                    | 16 (88,9)                             | 144 (55)             | <b>0,005</b> |
| <b>Venöz tromboz öyküsü</b>                             | 0                                     | 2 (0,8)              | 1            |
| <b>Arteriyel tromboz öyküsü</b>                         | 11 (61,1)                             | 65 (24,8)            | <b>0,002</b> |
| <b>Hemoglobin, gr/dL</b>                                | 14,5 (13-16)                          | 14,2 (13-18)         | 0,3          |
| <b>Hematokrit, %</b>                                    | 43,9±2,9                              | 43,5±3,3             | 0,57         |
| <b>RBC x10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup></b>               | 5,2 (4-6)                             | 5 (4-6)              | 0,18         |
| <b>PLT, /mm<sup>3</sup></b>                             | 253.500                               | 288.500              | <b>0,045</b> |
|                                                         | (194.000-371.000)                     | (133.000-522.000)    |              |
| <b>WBC, /mm<sup>3</sup></b>                             | 8.465 (5.210-12.950)                  | 8.155 (4.100-19.250) | 0,76         |
| <b>Açlık glukoz, mg/dL</b>                              | 140,5 (83-220)                        | 141,5 (75-326)       | 0,8          |
| <b>HbA1c, %</b>                                         | 7,8 (6,4-9,1)                         | 7,2 (5,1-11)         | 0,15         |
| <b>Üre, mg/dL</b>                                       | 31,5 (21-56)                          | 28 (10-75)           | 0,3          |
| <b>Kreatinin, mg/dL</b>                                 | 0,75 (0,5-1)                          | 0,7 (0,4-2)          | 0,28         |
| <b>Na, mEq/L</b>                                        | 139,5 (133-145)                       | 140 (131-145)        | 0,78         |
| <b>K, mEq/L</b>                                         | 4,35 (4-5)                            | 4,3 (4-5)            | 0,7          |
| <b>GFH, mL/dk/1,73m<sup>2</sup></b>                     | 92 (54-110)                           | 94 (50-131)          | 0,36         |
| <b>ALT, U/L</b>                                         | 17 (5-44)                             | 19 (2-194)           | 0,2          |
| <b>AST, U/L</b>                                         | 17,5 (10-38)                          | 17,5 (7-48)          | 0,88         |
| <b>Kolesterol, mg/dL</b>                                | 186 (120-262)                         | 186,5 (77-359)       | 0,96         |
| <b>HDL, mg/dL</b>                                       | 43 (19-72)                            | 47 (16-95)           | 0,11         |
| <b>LDL, mg/dL</b>                                       | 100 (47-191)                          | 105 (20-260)         | 0,84         |
| <b>Trigliserid, mg/dL</b>                               | 182,5 (82-335)                        | 156 (44-1167)        | 0,2          |
| <b>Albumin, gr/dL</b>                                   | 44 (37-49)                            | 44 (36-53)           | 0,94         |
| <b>Statin kullanım durumu</b>                           |                                       |                      |              |
| <i>SGLT2 inhibitörü kullanımı</i>                       | 12 (66,7)                             | 111 (42,4)           | <b>0,02</b>  |
| <i>öncesinde ve sonrasında statin almakta olanlar</i>   |                                       |                      |              |
| <i>SGLT2 inhibitörü başlanırken statin başlananlar</i>  | 5 (27,8)                              | 54 (20,6)            |              |
| <i>Statin başlanmayanlar</i>                            | 1 (5,6)                               | 97 (37)              |              |
| <b>SGLT2 inhibitörü kullanım durumu</b>                 |                                       |                      |              |
| <i>Kullanmıyor</i>                                      | 9 (50)                                | 131 (50)             | 0,24         |
| <i>Dapagliflozin 10mg/gün</i>                           | 5 (27,8)                              | 62 (23,7)            |              |
| <i>Empagliflozin 10mg/gün</i>                           | 0                                     | 36 (13,7)            |              |
| <i>Empagliflozin 25mg/gün</i>                           | 4 (22,2)                              | 33 (12,6)            |              |
| <b>6. ay hemoglobin değerine göre polistemik durumu</b> |                                       |                      |              |
| <i>Polistemik</i>                                       | 0                                     | 20 (7,6)             | 0,63         |
| <i>Polistemik değil</i>                                 | 18 (100)                              | 242 (92,4)           |              |

**Tablo 15:** Yeni gelişen arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunan faktörler (12. ay laboratuvar verileri ve demografik veriler)

| Parametreler                                                                     | Yeni gelişen arteriyel trombotik olay |                           | P değeri     |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------|
|                                                                                  | Evet (n=18)                           | Hayır (n=262)             |              |
| <b>Cinsiyet</b>                                                                  |                                       |                           |              |
| <i>Kadın</i>                                                                     | 10 (55,6)                             | 199 (76)                  | 0,09         |
| <i>Erkek</i>                                                                     | 8 (44,4)                              | 63 (24)                   |              |
| <b>Yaş, yıl</b>                                                                  | 62,5 (54-75)                          | 57,5 (32-91)              | <b>0,004</b> |
| <b>Boy, metre</b>                                                                | 1,62 (1,5-1,8)                        | 1,6 (1,4-1,8)             | 0,3          |
| <b>Vücut ağırlığı, kg</b>                                                        | 76 (68-104)                           | 76 (58-147)               | 0,73         |
| <b>Beden kitle indeksi, kg/m<sup>2</sup></b>                                     | 28,9 (25-45)                          | 29,1 (23-54)              | 0,85         |
| <b>Sigara alışkanlığı</b>                                                        |                                       |                           |              |
| <i>İçmemiş</i>                                                                   | 11 (61,1)                             | 214 (81,7)                | 0,054        |
| <i>Son 15 yılda bırakmış</i>                                                     | 3 (16,7)                              | 25 (9,5)                  |              |
| <i>15 yıldan uzun süre önce bırakmış</i>                                         | 4 (22,2)                              | 23 (8,8)                  |              |
| <b>Diyabet süresi</b>                                                            |                                       |                           |              |
| <i>&lt;5 yıl</i>                                                                 | 4 (22,2)                              | 84 (32,1)                 | 0,55         |
| <i>5-15 yıl</i>                                                                  | 11 (61,1)                             | 126 (48,1)                |              |
| <i>&gt;15 yıl</i>                                                                | 3 (16,7)                              | 52 (19,8)                 |              |
| <b>Hipertansiyon</b>                                                             | 16 (88,9)                             | 144 (55)                  | <b>0,005</b> |
| <b>Venöz tromboz öyküsü</b>                                                      | 0                                     | 2 (0,8)                   | 1            |
| <b>Arteriyel tromboz öyküsü</b>                                                  | 11 (61,1)                             | 65 (24,8)                 | <b>0,002</b> |
| <b>Hemoglobin, gr/dL</b>                                                         | 14,4 (13-17)                          | 14,2 (12-19)              | 0,55         |
| <b>Hematokrit, %</b>                                                             | 44,2 (38-51)                          | 43 (37-55)                | 0,48         |
| <b>RBC x10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup></b>                                        | 5,1 (4-6)                             | 5 (4-6)                   | 0,26         |
| <b>PLT, /mm<sup>3</sup></b>                                                      | 248.000 (199.000-356.000)             | 284.000 (104.000-482.000) | 0,26         |
| <b>WBC, /mm<sup>3</sup></b>                                                      | 8.610 (5.550-11.710)                  | 8.075 (4.050-16.640)      | 0,22         |
| <b>Açlık glukoz, mg/dL</b>                                                       | 139 (96-340)                          | 136 (72-281)              | 0,75         |
| <b>HbA1c, %</b>                                                                  | 7,25 (6,1-11)                         | 7 (5-10)                  | 0,12         |
| <b>Üre, mg/dL</b>                                                                | 32 (22-58)                            | 28 (10-138)               | <b>0,02</b>  |
| <b>Kreatinin, mg/dL</b>                                                          | 0,8 (0,4-1)                           | 0,7 (0,4-1)               | 0,39         |
| <b>Na, mEq/L</b>                                                                 | 139 (131-143)                         | 139 (133-150)             | 0,74         |
| <b>K, mEq/L</b>                                                                  | 4,3 (4-5)                             | 4,4 (3-5)                 | 0,27         |
| <b>GFH, mL/dk/1,73m<sup>2</sup></b>                                              | 90 (58-114)                           | 95 (37-126)               | 0,28         |
| <b>ALT, U/L</b>                                                                  | 17 (7-32)                             | 19 (2-54)                 | 0,23         |
| <b>AST, U/L</b>                                                                  | 16,5 (8-27)                           | 18 (10-41)                | 0,33         |
| <b>Kolesterol, mg/dL</b>                                                         | 175 (115-236)                         | 180 (92-413)              | 0,38         |
| <b>HDL, mg/dL</b>                                                                | 45,5 (14-76)                          | 47 (23-93)                | 0,11         |
| <b>LDL, mg/dL</b>                                                                | 101,5 (47-154)                        | 98 (31-227)               | 0,88         |
| <b>Trigliserid, mg/dL</b>                                                        | 150 (71-555)                          | 144 (45-1363)             | 0,6          |
| <b>Albumin, gr/dL</b>                                                            | 44,5 (39-50)                          | 44 (36-50)                | 0,77         |
| <b>Statin kullanım durumu</b>                                                    |                                       |                           |              |
| <i>SGLT2 inhibitörü kullanımı öncesinde ve sonrasında statin almakta olanlar</i> | 12 (66,7)                             | 111 (42,4)                | <b>0,02</b>  |
| <i>SGLT2 inhibitörü başlanırken statin başlananlar</i>                           | 5 (27,8)                              | 54 (20,6)                 |              |
| <i>Statin başlanmayanlar</i>                                                     | 1 (5,6)                               | 97 (37)                   |              |
| <b>SGLT2 inhibitörü kullanım durumu</b>                                          |                                       |                           |              |
| <i>Kullanmıyor</i>                                                               | 9 (50)                                | 131 (50)                  | 0,24         |
| <i>Dapagliflozin 10mg/gün</i>                                                    | 5 (27,8)                              | 62 (23,7)                 |              |
| <i>Empagliflozin 10mg/gün</i>                                                    | 0                                     | 36 (13,7)                 |              |
| <i>Empagliflozin 25mg/gün</i>                                                    | 4 (22,2)                              | 33 (12,6)                 |              |
| <b>12. ay hemoglobin değerine göre polistemi durumu</b>                          |                                       |                           |              |
| <i>Polistemik</i>                                                                | 1 (5,6)                               | 22 (8,4)                  | 1            |
| <i>Polistemik değil</i>                                                          | 17 (94,4)                             | 240 (91,6)                |              |



Yeni arteriyel trombotik olay gelişen grupta 12. ay üre (mg/dl) ortanca değeri 32 (22-58), gelişmeyen grupta ise 28 (10-138) olup  $p=0,02$ 'dir. Ancak çok değişkenli regresyon analizi yapıldığında anlamlı ilişki bulunmamıştır (tablo-18). İki grupta 6. ay üre değerleri karşılaştırıldığında  $p=0,3$  olup anlamlı fark saptanmamıştır. Yine iki grupta cinsiyete göre hemoglobin değerlerinin polisitemik olup olmadığı karşılaştırıldığında bazal, 6. ay ve 12. ayda anlamlı fark gösterilmemiştir (sırasıyla  $p=1$ ,  $p=0,63$  ve  $p=1$ ).

Yeni gelişen arteriyel tromboembolik olayla ilişkili tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler Model 1 ( $p<0,05$  düzeyinde anlamlı olanlar) ve Model 2 ( $p<0,2$  düzeyinde anlamlı olanlar) oluşturularak çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirildi. Bazal, 6. ay ve 12. ay verileri tablo-16, tablo-17 ve tablo-18'de gösterilmiştir. Yeni arteriyel trombotik olayla ilişkili faktörler ve bazal laboratuvar değerlerine bakıldığında yaş için odds oranı (OR) 1,096, %95 güven aralığı (GA) 1,023-1,174 ve  $p=0,009$  saptanmış olup daha ileri yaş arteriyel tromboembolik olay olasılığını %96 artırmaktadır. SGLT 2 inhibitörü kullanan hastalardan hiperlipidemi nedeniyle SGLT 2 inhibitörü öncesinde başlanıp devam edilen lipit düşürücü tedavi (statin) kullanmakta olan hastalara bakıldığında odds oranı 9,878 (%95 GA 1,113-87,683) ve  $p=0,04$ 'tür. Bu da SGLT 2 inhibitörü kullanan gruptaki hastalarda hiperlipidemi varlığının yeni arteriyel tromboembolik olay olasılığını artırdığını göstermektedir. Yeni gelişen arteriyel tromboembolik olayla ilişkili faktörlerden bazal lökosit sayısı için çok değişkenli regresyon analizinde odds oranı 1 (%95 GA 1-1,001) ve  $p=0,001$ 'dir. Hipertansiyon varlığı çok değişkenli regresyon analizinde incelendiğinde odds oranı 4,99 (%95 GA 1,081-23,058) ve  $p=0,04$  olup yeni gelişen arteriyel trombotik olay olasılığını artırdığı gösterilmiştir (tablo-18).

**Tablo 16:** Yeni gelişen arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunan faktörler içerisinde çok değişkenli regresyon analizinde anlamlı ilişkili bulunanlar (bazal laboratuvar verileri ve demografik veriler)

| Parametreler                                                               | OR     | %95 güven aralığı | P değeri     |
|----------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------|--------------|
| <b>Model 1</b>                                                             |        |                   |              |
| Yaş, yıl                                                                   | 1,096  | 1,023-1,174       | <b>0,009</b> |
| WBC, /mm <sup>3</sup>                                                      | 1      | 1-1,001           | <b>0,002</b> |
| SGLT2 inhibitörü başlanırken statin başlanması                             | 10,052 | 1,028-98,281      | <b>0,047</b> |
| <b>Model 2</b>                                                             |        |                   |              |
| Yaş, yıl                                                                   | 1,088  | 1,015-1,167       | <b>0,018</b> |
| SGLT2 inhibitörü başlanırken statin başlanması                             | 11,732 | 1,133-121,441     | <b>0,04</b>  |
| SGLT2 inhibitörü kullanımı öncesinde ve sonrasında statin kullanıyor olmak | 9,878  | 1,113-87,683      | <b>0,04</b>  |
| WBC, /mm <sup>3</sup>                                                      | 1      | 1-1,001           | <b>0,001</b> |

Model 1: Yaş, hipertansiyon, arteriyel tromboz öyküsü, bazal WBC ve statin kullanım durumu parametreleri analize dâhil edilmiştir.

Model 2: Yaş, hipertansiyon, arteriyel tromboz öyküsü, bazal WBC ve statin kullanım durumuna ek olarak cinsiyet, sigara kullanımı, HbA1c, üre, Na, AST, HDL analize dâhil edilmiştir.

**Tablo 17:** Yeni gelişen arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunan faktörler içerisinde çok değişkenli regresyon analizinde anlamlı ilişkili bulunanlar (6. ay laboratuvar verileri ve demografik veriler)

| Parametreler   | OR    | %95 güven aralığı | P değeri     |
|----------------|-------|-------------------|--------------|
| <b>Model 1</b> |       |                   |              |
| Yaş, yıl       | 1,073 | 1,010-1,139       | <b>0,023</b> |
| <b>Model 2</b> |       |                   |              |
| Yaş, yıl       | 1,073 | 1,010-1,139       | <b>0,023</b> |

Model 1: Yaş, hipertansiyon, arteriyel tromboz öyküsü, 6. ay PLT ve statin kullanım durumu parametreleri analize dâhil edilmiştir.

Model 2: Yaş, hipertansiyon, arteriyel tromboz öyküsü, 6. ay PLT ve statin kullanım durumuna ek olarak 6. ay TG, HDL, ALT, HbA1c, RBC, sigara kullanımı, cinsiyet parametreleri analize dâhil edilmiştir.

**Tablo 18:** Yeni gelişen arteriyel trombotik olayla ilişkili bulunan faktörler içerisinde çok değişkenli regresyon analizinde anlamlı ilişkili bulunanlar (12. ay laboratuvar verileri ve demografik veriler)

| Parametreler         | OR          | %95 güven aralığı   | P değeri     |
|----------------------|-------------|---------------------|--------------|
| <b>Model 1</b>       |             |                     |              |
| Yaş, yıl             | 1,073       | 1,010-1,139         | <b>0,023</b> |
| <b>Model 2</b>       |             |                     |              |
| Yaş, yıl             | 1,074       | 1,011-1,141         | <b>0,02</b>  |
| <b>Hipertansiyon</b> | <b>4,99</b> | <b>1,081-23,058</b> | <b>0,04</b>  |

Model 1: Yaş, hipertansiyon, arteriyel tromboz öyküsü, 12. ay üre ve statin kullanım durumu parametreleri analize dâhil edilmiştir.

Model 2: Yaş, hipertansiyon, arteriyel tromboz öyküsü, 12. ay üre ve statin kullanım durumuna ek olarak cinsiyet, sigara kullanımı, 12. ay HbA1c ve HDL parametreleri analize dâhil edilmiştir.

**Tablo 19:** Cinsiyet eşik değerlerine göre belirlenen polisitemi sıklığının zaman içerisindeki değişimi

| Bazal hemoglobine göre polistemik bireyler<br>N (%) | 6. aydaki hemoglobine göre polistemik bireyler<br>N(%) | 12. aydaki hemoglobine göre polistemik bireyler<br>N (%) | P değeri*        |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------|
| 1 (0,4)                                             | 20 (7,1)                                               | 23 (8,2)                                                 | <b>&lt;0,001</b> |

\*Bazal hemoglobine göre sırasıyla 6. ve 12. ay hemoglobin kategorilerinin Mc Nemar testiyle kıyaslanması sonucunda elde edilmiştir. Erkeklerde  $Hb \geq 16,5$  gr/dl ve kadınlarda  $Hb \geq 16$  gr/dl polisitemi kabul edilmiştir.

SGLT 2 inhibitörü kullanan grupta (n=140) ve tüm çalışma grubunda (n=280) bazale göre 6.ay ve 12.ay hemoglobin artışı anlamlı saptanmıştır (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ). Tüm hasta grubunda (n=280) bazalde 1 (%0,4) hastanın, 6. ayda 20 (%7,1) hastanın, 12. ayda ise 23 (%8,2) hastanın hemoglobin değeri cinsiyete göre polisitemik saptanmıştır ve istatistiksel anlamlıdır (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ) (tablo-19); ancak yeni gelişen arteriyel tromboembolik olayı olan (n=18) ve olmayan (n=262) hasta gruplarına bakıldığında 6. ay ve 12. ay hemoglobin değerleri ve hemoglobin değerlerine göre polisitemik olma durumu arasındaki fark anlamlı saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,3$ ,  $p=0,55$  ve  $p=0,63$ ,  $p=1$  ). Yani SGLT 2 inhibitörü kullanan hastalarda; polisitemik değerlere varan hemoglobin artışı olmasına rağmen ilaç başlandıktan sonra yeni arteriyel trombotik olay geçiren ve geçirmeyen hastaların hemoglobin düzeyleri ve polisitemi durumları arasında anlamlı fark saptanmadı.

## 5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışma diyabetik hastalarda SGLT 2 inhibitörlerinin hemoglobin/hematokrit değerleri ve polisitemi ile ilişkisini inceleyerek bu durumun tromboembolik olay sıklığında artışa neden olup olmadığını araştırmak amacıyla gerçekleştirildi. Bu amaçla tez çalışmamıza hastane veri sistemimiz taranarak çalışma başlangıcında belirlenen kriterlere uyan tip 2 diyabeti olan toplam 240 hasta dahil edildi. Hastaların 140'ı SGLT 2 inhibitörü kullanmaktayken, 140'ı diğer antidiyabetik ilaçları (metformin, sülfonilüre, pioglitazon, DPP 4 inhibitörü) monoterapi ya da çoklu olarak kullanmaktaydı. Tüm çalışma grubundaki hastaların yaş ortancası 58'di. Empagliflozin ve dapagliflozinin kardiyovasküler etkilerinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde hastaların 55-65 yaş arasında olduğu görülmektedir (131,133,136,137). Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların cinsiyet dağılımına baktığımızda %25,4'ü erkek, %74,6'sı kadındı. Empagliflozin ve dapagliflozin ile yapılan çalışmalarda kadın oranının %35-45 olduğu görülmektedir. Literatürdeki çalışmaların aksine bizim çalışmamızda kadın cinsiyet oranı daha yüksekti. Bu durumun Türkiye'de sigara kullanımının erkeklerde kadınlardan daha sık olması ve polisitemi yapabilmesi nedeniyle aktif sigara içen hastaların çalışmaya dahil edilmemesinden kaynaklandığı düşünüldü (144). Çalışmaya dahil edilen hastaların beden kitle indeksi ortancası 29,1 kg/m<sup>2</sup>'dir. Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda hastane bilgi sisteminde bulunan boy/kilo verilerinin yetersiz olması nedeniyle ilaç başladıktan sonraki 6. ay ve 12. ay beden kitle indeksi verilerine yer verilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %80,3'ünün 15 yıldan kısa süredir tip 2 diyabeti vardı.

Çalışma grubundaki hastaların kan basıncı değerleri ile ilgili kayıtlar yetersiz olduğu için bilinmemektedir. Bu nedenle hastalar hipertansiyon tanısı varlığı/yokluğu açısından değerlendirildi. Tüm hastaların %57,1'inin hipertansiyonu vardı. Hemoglobin/hematokrit değerlerini etkileyebileceğinden antihipertansif amaçlı ya da başka bir nedenden diüretik/diüretik kombinasyon tedavisi (spironolakton, furosemid, tiyazid ve indapamid vb.) alan hastalar çalışmadan hariç tutuldu. Çalışmamızda hastaların %65'i hiperlipidemisi nedeniyle lipid düşürücü ilaç almaktayken EMPAREG (empagliflozin) ve DECLARE TIMI 58 (dapagliflozin)

çalışmalarında statin/ezetimib kullanan hasta oranları %70-%78 arasındaydı. EMPAREG çalışmasında LDL ve HDL'de düşük artışlar görülmüş olup literatürde LDL değişimi ile ilgili tutarsız sonuçlar mevcuttur. Çalışmamızda SGLT 2 inhibitörü kullanan grupta hastaların bazale göre 12. ay total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeylerinde düşüş izlenmiştir (sırasıyla  $p=0,008$ ,  $p=0,002$  ve  $p=0,048$ ). 2020 yılında empagliflozinin hepatosteatoz üzerine etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada hastaların hepatosteatoz ve fibrozis parametrelerinde gerileme görülmüş, ayrıca AST ve ALT'de düşüş izlenmiş. Çalışmamızda da hastaların bazale göre 12. ay ALT değerlerinde anlamlı düşüş gösterildi ( $p=0,008$ ). Hepatosteatozdaki gerilemeye bağlı ALT'de azalma olabileceği düşünüldü.

Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan hastaların başlangıç açlık kan glukozu ortancası 167,5 mg/dL 6. ayda 146 mg/dL ve 12. ayda 144,5 mg/dL olup bazale göre değişim istatistiksel anlamlı saptandı ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). HbA1c değerleri ortancası ilaç başlanmadan önce %8,6, 6. ayda %7,7 ve 12. ayda %7,2 olup düşüş istatistiksel anlamlı bulundu ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). Literatür tarandığında empagliflozin ve dapagliflozinin 6. ayda ortalama %0,5-0,9, bir yıllık kullanımda %0,8-1,3 düzeyinde HbA1c'yi azalttığı görüldü (162,163). SGLT 2 inhibitörü alan hastaların üre ve GFR ( $\text{mL/dk/1,73 m}^2$ ) ortancaları sırasıyla bazalde 28 mg/dL ve 96, 6. ayda 32 mg/dL ve 94,5 olup bazal-6.ay değişimi anlamlı saptandı (üre için  $p=0,02$  ve GFR için  $p=0,008$ ). Kohan ve ark. 2018 yılında yaptığı çalışmada dapagliflozin kullanan kronik böbrek hastalığı olan diyabetlilerde GFR'de ilk bir haftadaki hızlı düşüşün 24. haftaya kadar azalarak başlangıç seviyesine yaklaştığı gösterilmiş (173). Çalışmamızdaki bazale göre 6. ay üre artışı ve GFR'daki azalma literatürle uyumluydu ve SGLT 2 inhibitörlerinin osmotik diürez yaparak plazma volüm konsantrasyonunu artırmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. 12 aylık takipte ise bazale göre anlamlı üre ve GFR değişikliği saptanmadı (sırasıyla  $p=0,19$  ve  $p=0,1$ ). Bu durum ise hastaların bazal renal fonksiyonlarının oldukça iyi olmasıyla ilişkilendirildi. SGLT 2 inhibitörü alan hastaların özellikle prerenal akut böbrek yetmezliği yaşamamaları için gerekli hidrasyon sağlanmalı, böbrek yetmezliğini kolaylaştırıcı durum varlığında ve diüretik, ACEI/ARB, NSAİİ gibi ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalı ve böbrek fonksiyonları yakın izlenmelidir.

Literatürde SGLT 2 inhibitörü kullanan hastaların hemoglobin, hematokrit ve rbc değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir. Yale ve arkadaşlarının 2013’de yaptıkları çalışmada eGFR’ si 30-50 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan diyabetik kronik böbrek hastalarında canagliflozin 100 mg kullanan (n=69) ve canagliflozin 300 mg kullanan (n=76) hastaların 26 haftalık tedavi sonrası hemoglobin (g/L)/hematokrit (%) değişimleri plasebo (n=62) grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda sırasıyla; canagliflozin 100 mg/gün kullanan grupta 5,3±7,4/6±7,6, canagliflozin 300 mg/gün kullanan grupta 3,1±5,9/4,8±6,9 saptandı. Plaseboya göre hemoglobin ve hematokrit değerlerinde anlamlı artış izlendi. Yine Yale ve arkadaşlarının 2014’de yaptıkları bir çalışmada canagliflozin 100 mg/gün (n=62) ve canagliflozin 300 mg/gün (n=70) kullanan hastaların 52 hafta tedavi sonrası hemoglobin (g/L)/hematokrit (%) değişimleri sırasıyla 6,5±7,9/6,6±8,5 ve 4,2±9,6/5,9±10,9 plasebo grubuna göre artış anlamlı farklıydı (145,146).

Wanner ve arkadaşlarının 2017 yılında diyabetik ve evre-3 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yaptığı bir araştırmada empagliflozin 10 mg/gün kullanan (n=605) ve empagliflozin 25 mg/gün (n=607) kullanan hastaların değerleri plasebo grubu (n=607) ile karşılaştırıldığında; tedavi başladıktan 12 hafta sonra hemoglobin (g/L) değişimi sırasıyla 5,7±7,4 ve 6,3±7,4 iken tedavi başlangıcından 164 hafta sonraki değişim 6,2±14,8 ve 5,4±14,8, plasebo grubunda ise hemoglobin 12. ve 164. hafta değişimleri -0,5±7,4 ve -2±14,8 olarak izlendi (147). Takashima ve arkadaşlarının 2018’de yaptıkları bir çalışmada eGFR’si 45-60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan canagliflozin 100 mg/gün kullanan 21 diyabet hastasının ve diğer antidiyabetik tedavileri alan 21 diyabet hastasının 52 hafta sonra bazale göre hemoglobin değişimleri (g/dL) 0,8±0,6 ve -0,2±0,3 olarak izlendi (148). 2021 yılında yukarıda bahsedilen 4 randomize kontrollü çalışmanın meta analizi yapılmış olup, sonuç olarak SGLT 2 inhibitörleri ile tedavi sırasında bazale göre hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (standart ortalama fark = 0,70, %95 GA, 0,59-0,82, p<0,0001) (149).

Çin’de, Mart 2021’de Qi ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde 36.669 hastanın dahil edildiği 78 çalışmanın verileri incelenerek, SGLT 2 inhibitörlerinin hemoglobin ve hematokrit değerlerine etkisi ve ilgili kardiyorenal faydaları araştırılmıştır (150). SGLT 2 inhibitörleri (empagliflozin, dapagliflozin,

canagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin, bexagliflozin, luseogliflozin) kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında hemoglobin ve hematokrit seviyelerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Tüm çalışma grubunda sırasıyla hematokrit ve hemoglobin değişimi için ortalama farklılıkların bağıl değeri (WMD) %2,27 (%95 GA 2,08-2,47) ve 6,20 g/L (%95 GA 5,68-6,73)'dir. Aynı meta analizde toplamda 7.357 hastanın dahil olduğu 3 randomize kontrollü çalışmanın verilerinden yararlanılarak SGLT 2 inhibitörü kullananlarda eritrosit sayısı değişiminin de istatistiksel anlamlı olduğu gösterilmiş. Yine bu meta analize dahil edilen 3 randomize kontrollü çalışmada SGLT 2 inhibitörü sonrası EPO (IU/L) düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur, total WMD 2,55 IU/L (%95 GA 0,80-4,29,  $p=0,004$ ) (151,152). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak empagliflozin ve dapagliflozin kullanmakta olan grupta ( $n=140$ ) hemoglobin, hematokrit ve rbc değerlerinin bazale göre 6. ve 12. aydaki artışı istatistiksel anlamlıdır (sırasıyla 6. ve 12. ay değişimleri; hemoglobin için  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ , hematokrit için  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ , rbc için  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). EPO değeri ise ilgili verilerin yetersiz olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

SGLT 2 inhibitörlerinin hemoglobin ve hematokrit artışını nasıl yaptıkları net olarak bilinmemektedir ve olası farklı mekanizmalarla açıklanmaktadır. SGLT 2 inhibitörlerinin natriürez ve osmotik diürez yaparak plazma volüm kontraksiyonu ve hemokonsantrasyon yapmaları bu duruma katkı sağlar. Canagliflozin ile yapılan bir araştırmada ilk haftada idrar volümünün ılımlı arttığı ancak 12. haftada volümdeki artışın azalarak bazale döndüğü gösterilmiştir (153). SGLT 2 inhibitörlerinin diüretiklerle karşılaştırmalı çalışmalarında, diüretikler daha kuvvetli diürez yapmalarına rağmen hemoglobin ve hematokritte sürekli artış saptanmamıştır (151,154). CREDENCE çalışmasının Oshima ve arkadaşları tarafından yapılan bir analizinde, plazma volüm durumunu değerlendirmede bakılabilecek belirteçlerden albuminin hemoglobin ve hematokritle birlikte artmadığı saptanmıştır (155). Bizim çalışmamızda plazma volüm durumunu değerlendirmek için eş zamanlı bakılan albumin değerlerinde anlamlı artış olmamıştır ( $p=0,36$  ve  $p=0,77$ ). Kırmızı küre ile birlikte diğer hematolojik serilerin değişimine bakıldığında beyaz küre değişiminin bazale göre 6. ayda ve 12. ayda anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p=0,4$ ,  $p=0,53$ ). Platelet değişimi için 0-6. ay  $p=0,03$ , 0-12. ay  $p=0,13$  olup platelet sayısındaki hafif

anlamli artişin sürekli olmadığı saptanmıştır. Yani SGLT 2 inhibitörlerinin osmotik diürez yaparak hemokonsantrasyon yapıcı etkisi tek başına hemoglobin ve hematokrit artışını açıklamamaktadır. Bir diğer mekanizma SGLT 2 inhibitörü kullananlarda EPO sekresyonundaki artışın eritrositozu uyarmasıdır, EPO sentezinin 1-2 haftada pik yapıp azalmaya başladığı gösterilmiştir (151). SGLT 2 inhibitörleri proksimal tübülde glukoz geri emiliminin oluşturduğu iş yüküne bağlı artan renal tübüler oksidatif stresi ve hipoksiyi azaltıp, AMPK ve SIRT1 regülasyonu ile HIF-1 alfa'yı inhibe edip HIF-2 alfa'yı aktive ederek fibroblastlardan EPO sentezini ve eritropoezi uyarır (156-158). Ayrıca hepsidini inhibe ederek de eritrositozu kolaylaştırdığı belirtilmiştir (159).

Literatürde birçok çalışmada SGLT 2 inhibitörü kullanımının hemoglobin ve hematokrit düzeyinde anlamli artışa sebep olduğu gösterilmiştir ancak polisitemik düzeyde artış olup olmadığı ve bu artışla ilişkili trombotik olay gelişiminin araştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır. Amerika'da Gangat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SGLT 2 inhibitörlerinin JAK mutasyonu negatif eritrositozla ilişkisi araştırılmıştır (2). 2015-2021 yılları arasında SGLT 2 inhibitörünün indüklediği polisitemi nedeniyle takip edilen, öncesinde polistemia veranın JAK2 mutasyonu çalışılarak dışlandığı toplam 30 hasta dahil edilmiştir. Hemoglobinin pik yaptığı değerler tedavinin ortalama 11,5. ayında (1-57 ay) ölçülmüştür. Pik hemoglobin ve hematokrit değerleri erkeklerde (n=20) 18,3 g/dL (16,5-19,8) ve %54,4 (50,7-60,1), kadınlarda (n=10) ise 16,9 g/dL (15,3-18) ve %51,2 (48-52,8) saptanmıştır. Hastaların 3'ünde SGLT 2 inhibitörüne eritrositoz nedeniyle ara verilmiştir. Hastaların 2'sinde tedavi sırasında yeni gelişen major arteriyel tromboz izlenmiştir.

2023 yılında yine Gangat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya 2015-2022 yılları arasında SGLT 2 inhibitörü kullanan polisitemik olan 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tamamında JAK2 (V617F) mutasyon analizi ile polisitemia vera dışlanırken, 61 hastada sekonder eritrositoz ile ilişkili durum saptanmıştır. Hastaların bazal hemoglobin ve hematokrit ortalamaları 15,5 g/dL (12-17,9) ve %45,7 (36,7-49), takipte ölçülen pik hemoglobin ve hematokrit değerleri ortalaması 18 g/dL (15,1-21) %53,3 (48-61,1) olup ortalama 2,5 g/dL (0,4-7,3) hemoglobin ve %7,5 (1,8-21,1) hematokrit artışı izlenmiştir. EPO bakılmış olan 91 hastanın EPO düzeyleri uygunsuz normal ya da artmış bulunmuş. SGLT 2 inhibitörü



başlandıktan sonra ortalama 24 aylık (2-75 ay) takip süresince 7 hastada arteriyel trombotik olay, 3 hastada ise venöz trombotik olay geliştiği belirlenmiştir. Bazal, pik ve trombotik olay geliştiği sıradaki ortalama hemoglobin/hematokrit değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Sigara öyküsü veya eritrositoz yapabilecek ek durumu olanlarda da trombotik olay sıklığında fark tespit edilmemiştir (169).

2020 yılında Hindistan'dan Gupta ve arkadaşları tarafından SGLT 2 inhibitörü kullanımı ile ilişkili şiddetli eritrositoz görülen 2 vaka bildirilmiştir. Olgulardan birisi Canagliflozin 100 mg ve diğeri empagliflozin 25 mg kullanmaktayken eritrositoz gelişmesi üzerine bakılan EPO normal, polisitemia vera açısından bakılan JAK2 V617F, JAK2 exon 12-14, CALR, MPL negatif görülmüştür. Sekonder polisitemiye yol açacak durum ve komorbiditeleri olmayan, sigara kullanmayan hastaların hemoglobin değerlerinin flebotomi sonrası SGLT 2 inhibitörüne ara verilmesiyle normal aralığa indiği gözlenmiştir (160). 2019 yılında Motta ve arkadaşları tarafından testosteron replasman tedavisi ve SGLT 2 inhibitörünün birlikte kullanımı ile görülen eritrositoz vakaları bildirilmiştir (161).

Gosmanov ve arkadaşları tarafından 2013-2022 yılları arasında Amerika'da SGLT 2 inhibitörü ve/veya testosteron replasman tedavisi alan diyabetik, eritrositoz öyküsü olmayan, toplam 53.075 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada polisitemi durumu araştırılmıştır (171). Sadece SGLT 2 inhibitörü kullanan hastaların ( $n=9.402$ ) altı aylık takiplerinde ortalama %1,74 hematokrit artışı ve 61 hastada polisitemi saptanmıştır (hematokrit>%54). Eritrositoz görülme sıklığı SGLT 2 inhibitörüyle eş zamanlı testosteron replasman tedavisi alan hasta grubunda sadece SGLT 2 inhibitörü ve sadece testosteron replasmanı grubuna göre anlamlı farklı bulunmuştur (OR 3,86, %95 GA (2,35-6,12) ve OR 2,05, %95 GA (1,29-3,09)).

2019'da Das ve arkadaşları tarafından SGLT 2 kullanımıyla aşıkâr olan polisitemia vera vakası saptanmış; 51 yaşında canagliflozin kullanan bir hastada polisitemi gelişmesiyle bakılan JAK mutasyonu pozitif tespit edilmiştir (170). Gangat ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında 2018-2023 yılları arasında SGLT 2 inhibitörü başlandıktan sonra eritrositoz gelişen 9 hastada JAK 2 mutasyonu pozitif myeloproliferatif neoplazi saptanmıştır (172).

Bizim çalışmamızda ise hemoglobin/hematokrit bazal değerine göre 6. ve 12. ayda polisitemi sınırına giren hasta sayısında anlamlı düzeyde artış saptandı ( $p=0,001$ ). Yani SGLT 2 inhibitörleri sekonder polisitemiye sebep olabileceğinden, polisitemik olanlarda ve polisitemi yapabilecek kronik akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, siyanotik kalp hastalığı gibi komorbiditeleri olan hastalarda, aktif sigara içenlerde, polisitemiyi kolaylaştırabilecek (androjen, steroid, diüretik gibi) ilaç kullanan hasta gruplarında SGLT 2 inhibitörü kullanımı sırasında görülebilecek şiddetli polisitemi açısından dikkatli olunmalıdır.

Tromboembolik olay (SVO ve MI) gelişiminin eritrositoz ile ilişkisine bakıldığında ise yeni arteriyel olay görülen hasta grubu ( $n=18$ ) ve görülmeyen hasta grubu ( $n=262$ ) arasındaki 6. ve 12. ay hemoglobin değerleri ve polisitemi durumları istatistiksel farklı saptanmadı (hemoglobin için  $p=0,3$  ve  $p=0,55$ , polisitemi için  $p=0,63$  ve  $p=1$ ). Bu durum literatürdeki çalışmalarla uyumluydu. Kardiyovasküler riski artırdığı bilinen ileri yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi ve tromboembolik olay öyküsü yeni gelişen trombotik olay görülen grupta görülmeyen gruba göre anlamlı fazla saptandı (sırasıyla  $p=0,004$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,02$ ,  $p=0,002$ ).

Sonuç olarak SGLT 2 inhibitörü kullanan diyabetik hastalarda saptanan hemoglobin/hematokrit artışının anlamlı düzeyde polisitemi sınırına girmekte olduğu; ancak polisitemi sıklığındaki artışın yeni arteriyel trombotik olay gelişimi üzerine etkisi olmadığı görüldü. Elde edilen bu sonuçlar polisitemisi veya polisitemiyi kolaylaştırabilecek ilaç kullanımı, ek hastalığı ve durumu olan hastaların SGLT 2 inhibitörü kullanımı sırasında gelişebilecek şiddetli eritrositoz açısından yakın izlenmesinin faydalı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte literatürde SGLT 2 inhibitörlerinin hemoglobin/hematokrit değerleri üzerine etkisi kardiyovasküler mortalite ve kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatışta azalma ile ilişkilendirilmiş olup tedaviye devam edilmesinin faydalı olduğu düşünülmektedir (6). Çalışmaya SGLT 2 inhibitörü başlanmadan önce polisitemisi olan ve sekonder polisitemi yapabilecek KOAH, obstrüktif uyku apnesi, siyanotik kalp hastalığı gibi komorbiditeleri olan, sigara kullanan, polisitemiyi kolaylaştırabilecek testosteron, steroid, diüretik gibi ilaçları kullanan hastalar dahil edilmedi; ancak çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hasta tıbbi öykülerinin hastane bilgi sistemindeki verilerle sınırlı olması, hastaların hipoksi ve volüm durum değerlendirmelerine

yönelik fizik muayenelerinin, laboratuvar testlerinin, primer ve sekonder polisitemi ayırımına dönük EPO tetkiki, JAK 2 mutasyon analizi, abdomen görüntülemesinin yapılamaması çalışmanın kısıtlı yönlerindendir. Literatürde SGLT 2 inhibitörü ilişkili polisitemi ve tromboembolik olay gelişiminin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcut olup bu konuda geniş merkezli prospektif araştırmalara ihtiyaç vardır.



## 6. KAYNAKÇA

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74.
2. Satman İ, Grubu T-İÇ. TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması: Türk toplumuna özgü normal referans değerleri: TSH, FT4, IGF1, IGFBP3, Vitamin D ve eGFR.
3. Davidson JA, Kuritzky L. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and their mechanism for improving glycemia in patients with type 2 diabetes. Postgrad Med. 2014;126(6):33-48.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393(10166):31-9.
5. Gangat N, Szuber N, Alkhateeb H, Al-Kali A, Pardanani A, Tefferi A. JAK2 wild-type erythrocytosis associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy. Blood. 2021;138(26):2886-9.
6. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. Circulation. 2019;139(17):1985-7.
7. İpek YH, Fatma S. Polycythemia vera: Update on pathogenesis, diagnosis and management. Journal of Istanbul Faculty of Medicine. 2015;78(3):83-91.
8. Organization WH. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World health organization; 1999.
9. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
10. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:109119.

11. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama. In: Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2022:15-31 2022.
12. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1327-34.
13. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(Supplement\_1):S19-S40.
14. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet. 2012;379(9833):2279-90.
15. Ceyhan K, Altunkaş F. [Prediabetes, becoming the equivalent of coronary artery disease]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2012;40(5):458-65.
16. Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, Babaya N, Liu E, Miao D, et al. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. Nature. 2005;435(7039):220-3.
17. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1994;331(21):1428-36.
18. Krishnamurthy B, Dudek NL, McKenzie MD, Purcell AW, Brooks AG, Gellert S, et al. Responses against islet antigens in NOD mice are prevented by tolerance to proinsulin but not IGRP. J Clin Invest. 2006;116(12):3258-65.
19. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S17-s38.
20. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, et al. The evolving diabetes burden in the United States. Ann Intern Med. 2004;140(11):945-50.
21. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Diabetes Care. 2004;27(11):2597-602.
22. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Jama. 2009;302(2):179-88.

23. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2552-63.
24. Emamalipour M, Seidi K, Jahanban-Esfahlan A, Jahanban-Esfahlan R. Implications of resistin in type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: Impairing insulin function and inducing pro-inflammatory cytokines. *J Cell Physiol.* 2019;234(12):21758-69.
25. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):272-8.
26. Jaganathan R, Ravindran R, Dhanasekaran S. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Can J Diabetes.* 2018;42(4):446-56.e1.
27. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2005;54(5):1566-72.
28. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care.* 1996;19(8):827-30.
29. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia.* 1981;20(2):87-93.
30. Bennett PEodm. Bennett, PH. Epidemiology of diabetes mellitus. In: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus, Rifkin, H, Porte, D Jr (Eds), Elsevier, New York 1990. p.363. Bennett PEodmIEaRsDM, Rifkin, H, Porte, D Jr (Eds), Elsevier, New York 1990. p.363, editor1990.
31. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
32. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S97-s110.
33. Goff Jr DC, Gerstein HC, Ginsberg HN, Cushman WC, Margolis KL, Byington RP, et al. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current

- knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *The American journal of cardiology*. 2007;99(12):S4-S20.
34. Huang ES, Zhang Q, Gandra N, Chin MH, Meltzer DO. The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: a decision analysis. *Ann Intern Med*. 2008;149(1):11-9.
  35. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med*. 1991;6(6):495-502.
  36. Wachtel TJ. The diabetic hyperosmolar state. *Clin Geriatr Med*. 1990;6(4):797-806.
  37. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1845-59.
  38. Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM, Patrick AW, Quinn JD, Fisher BM. Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach. *Diabetes Care*. 1991;14(11):949-57.
  39. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):110-6.
  40. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
  41. Carson AP, Tanner RM, Yun H, Glasser SP, Woolley JM, Thacker EL, et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol*. 2014;24(8):581-7.
  42. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2012;11(3):261-71.
  43. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383(9933):1973-80.

44. Vitelli LL, Shahar E, Heiss G, McGovern PG, Brancati FL, Eckfeldt JH, et al. Glycosylated hemoglobin level and carotid intimal-medial thickening in nondiabetic individuals. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 1997;20(9):1454-8.
45. Jørgensen L, Jenssen T, Joakimsen O, Heuch I, Ingebretsen OC, Jacobsen BK. Glycated hemoglobin level is strongly related to the prevalence of carotid artery plaques with high echogenicity in nondiabetic individuals: the Tromsø study. *Circulation*. 2004;110(4):466-70.
46. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-e467.
47. Shah B, Rockman CB, Guo Y, Chesner J, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, et al. Diabetes and vascular disease in different arterial territories. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1636-42.
48. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):894-9.
49. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):921-9.
50. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-81.
51. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1497449.
52. Imam AA, Saadeh SA. Evaluation of Proteinuria and Hematuria in Ambulatory Setting. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69(6):1037-49.
53. Türkiye Diyabet Vakfı UDKG Dm tsvii DTvTR. Türkiye Diyabet Vakfı, Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. Diabetes mellitus tanı sınıflama ve izlem ilkeleri. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2021 türkiye2021 [
54. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.



55. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-30.
56. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.
57. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):368-75.
58. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-48.
59. Fliser D, Wagner KK, Loos A, Tsikas D, Haller H. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1135-40.
60. Anderson S, Rennke HG, Garcia DL, Brenner BM. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int*. 1989;36(4):526-36.
61. Willis JR, Doan QV, 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*. 2017;135(9):926-32.
62. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1643-9.
63. Targher G, Bertolini L, Zenari L, Lippi G, Pichiri I, Zoppini G, et al. Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2008;25(1):45-50.
64. Klein BE, Klein R, McBride PE, Cruickshanks KJ, Palta M, Knudtson MD, et al. Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med*. 2004;164(17):1917-24.
65. van Hecke MV, Dekker JM, Stehouwer CD, Polak BC, Fuller JH, Sjolie AK, et al. Diabetic retinopathy is associated with mortality and cardiovascular disease incidence: the EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1383-9.

66. Rajala U, Pajunpää H, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. High cardiovascular disease mortality in subjects with visual impairment caused by diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2000;23(7):957-61.
67. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(1):48-58.
68. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2005;112(5):799-805.
69. LeCaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2013;36(3):631-7.
70. Vallance JH, Wilson PJ, Leese GP, McAlpine R, MacEwen CJ, Ellis JD. Diabetic retinopathy: more patients, less laser: a longitudinal population-based study in Tayside, Scotland. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1126-31.
71. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1447-9, 9.e1-10.
72. Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E. Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(5):795-801.
73. Jhaveri CD, Glassman AR, Ferris FL, 3rd, Liu D, Maguire MG, Allen JB, et al. Aflibercept Monotherapy or Bevacizumab First for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2022;387(8):692-703.
74. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-203.
75. Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, Savelieff MG, Viswanathan V, Callaghan BC, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol*. 2022;21(10):922-36.
76. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology*. 1995;45(6):1115-21.

77. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008;120(1):1-34.
78. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36(2):150-4.
79. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):41.
80. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *Jama.* 2015;314(20):2172-81.
81. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817-24.
82. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-54.
83. Bönhof GJ, Herder C, Strom A, Papanas N, Roden M, Ziegler D. Emerging Biomarkers, Tools, and Treatments for Diabetic Polyneuropathy. *Endocr Rev.* 2019;40(1):153-92.
84. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2011;76(20):1758-65.
85. Majdinasab N, Kaveyani H, Azizi M. A comparative double-blind randomized study on the effectiveness of Duloxetine and Gabapentin on painful diabetic peripheral polyneuropathy. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1985-92.
86. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633-44.
87. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(5):383-93.

88. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffelé MG, Donker AJ, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):616-25.
89. 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*. 2016;164(11):740-51.
90. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JPt, Boyd AE, 3rd, González G, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*. 1995;268(5209):423-6.
91. Davidson MB. Successful treatment of markedly symptomatic patients with type II diabetes mellitus using high doses of sulfonylurea agents. *West J Med*. 1992;157(2):199-200.
92. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med*. 2009;26(4):437-41.
93. Petersen KF, Krssak M, Inzucchi S, Cline GW, Dufour S, Shulman GI. Mechanism of troglitazone action in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49(5):827-31.
94. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18 Suppl 2:S10-5.
95. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S98-s110.
96. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1547-54.
97. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):280-8.
98. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373(9681):2125-35.
99. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):820-5.

100. Alssema M, Ruijgrok C, Blaak EE, Egli L, Dussort P, Vinoy S, et al. Effects of alpha-glucosidase-inhibiting drugs on acute postprandial glucose and insulin responses: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes*. 2021;11(1):11.
101. Guyton J, Jeon M, Brooks A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 1 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(21):1739-48.
102. Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2011;2(2):101-21.
103. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol*. 1997;273(5):E981-8.
104. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141(1):150-6.
105. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(10):Cd006423.
106. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(7):642-9.
107. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):524-36.
108. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2023;381:e074068.
109. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
110. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.

111. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30.
112. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45 Suppl 1(Suppl 1):43-60.
113. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2018;319(15):1580-91.
114. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2022;182(5):513-9.
115. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2007;298(2):194-206.
116. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):258-67.
117. Tarapués M, Cereza G, Figueras A. Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: review of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(10):1115-8.
118. Chaicha-Brom T, Yasmeeen T. DPP-IV inhibitor-associated arthralgias. *Endocr Pract*. 2013;19(2):377.
119. Liu SD, Chen WT, Chi CC. Association Between Medication Use and Bullous Pemphigoid: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):891-900.
120. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):48-56.
121. Thomsen RW, Pedersen L, Møller N, Kahlert J, Beck-Nielsen H, Sørensen HT. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1089-98.

122. Abrahami D, Douros A, Yin H, Yu OHY, Renoux C, Bitton A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *Bmj*. 2018;360:k872.
123. Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther*. 2014;5(1):1-41.
124. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(2):237-44.
125. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
126. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(1):69-79.
127. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;322(12):1155-66.
128. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067-76.
129. Liu J, Li L, Deng K, Xu C, Busse JW, Vandvik PO, et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2017;357:j2499.
130. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2years. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1295-303.
131. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

132. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
133. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
134. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
135. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
136. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, Suzuki T, Yoneoka D, Nishikawa Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10):Cd013650.
137. Marilly E, Cottin J, Cabrera N, Cornu C, Boussageon R, Moulin P, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. *Diabetologia*. 2022;65(12):2000-10.
138. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(7):1173-8.
139. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med*. 2019;170(11):764-9.
140. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Everett BM, Glynn RJ, Patomo E. Risk of amputation with canagliflozin across categories of age and cardiovascular risk in three US nationwide databases: cohort study. *Bmj*. 2020;370:m2812.
141. Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association Between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1190-8.
142. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687-93.



143. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2300-2.
144. Elbek O, Kılınç O, Salepçi B, Bostan P, Çetinkaya P, Arpaz S, et al. Tobacco Control in Turkey in the Light of the Global Adult Tobacco Survey. *Turk Thorac J*. 2021; **22**(1): 90-92.
145. Yale J. F., Bakris G., Cariou B., Yue D., David-Neto E., Xi L., et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15, 463–473.
146. Yale J. F., Bakris G., Cariou B., Nieto J., David-Neto E., Yue D., et al. (2014). Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes. Metab.* 16, 1016–1027.
147. Wanner C., Lachin J. M., Inzucchi S. E., Fitchett D., Mattheus M., George J., et al. (2018). Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 137, 119–129.
148. Takashima H., Yoshida Y., Nagura C., Furukawa T., Tei R., Maruyama T., et al. (2018). Renoprotective effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: a randomized open-label prospective trial. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 15, 469–472.
149. Qu W, Yao L, Liu X, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on hemoglobin levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2021; 12:630820.
150. Tian Q, Guo K, Deng J, Zhong Y, Yang L. Effects of SGLT2 inhibitors on haematocrit and haemoglobin levels and the associated cardiorenal benefits in T2DM patients: A meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2022; 26:540– 547.
151. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:853-862.
152. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease, *Circulation*. 2020 Feb 25;141(8):704-707.
153. S Sha, D Polidori, T Heise, J Natarajan, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus, 2014 Nov;16(11):1087-95.

154. Kimura T, Sanada J, Shimoda M, et al. Switching from low-dose thiazide diuretics to sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor improves various metabolic parameters without affecting blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Diabetes Investig.* 2018;9:875-881.
155. Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:903-914.
156. Swe M. T., Thongnak L., Jaikumkao K., Pongchaidecha A., Chatsudthipong V., Lungkaphin A. (2019). Dapagliflozin not only improves hepatic injury and pancreatic endoplasmic reticulum stress, but also induces hepatic gluconeogenic enzymes expression in obese rats. *Clin. Sci. (Lond)* 133, 2415–2430.
157. Dioum E. M., Chen R., Alexander M. S., Zhang Q., Hogg R. T., Gerard R. D., et al. (2009). Regulation of hypoxia-inducible factor 2alpha signaling by the stress-responsive deacetylase sirtuin 1. *Science* 324, 1289–1293.
158. Eckardt K. U., Kurtz A. (2005). Regulation of erythropoietin production. *Eur. J. Clin. Invest.* 35 Suppl 3, 13–19.
159. Ghanim H., Abuaysheh S., Hejna J., Green K., Batra M., Makdissi A., et al. (2020). Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 105, dgaa057.
160. Gupta R, Gupta A, Shrikhande M, Tyagi K, Ghosh A, Misra A. Marked erythrocytosis during treatment with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors-report of two cases. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162: 108127.
161. Motta G, Zavattaro M, Romeo F, Lanfranco F, Broglio F. Risk of erythrocytosis during concomitant testosterone and SGLT2-inhibitor treatment: a warning from two clinical cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(3):819-822.
162. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156:405.
163. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37:1815.

164. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB, Hematocrit and the risk of cardiovascular disease, the Framingham study: a 34-year follow-up, *Am Heart J* 127(3) (1994) 674–82.
165. Barbui T, Carobbio A, Rumi E, et al. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. *Blood* 2014; 124:3021.
166. Hultcrantz M, Modlitba A, K Vasan S, Sjölander A, et al. Hemoglobin concentration and risk of arterial and venous thrombosis in 1.5 million Swedish and Danish blood donors, *Thromb Res.* 2020 Feb; 186: 86–92
167. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020 Dec;95(12):1599-1613.
168. Gangat N, Szuber N, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 Update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2023 Jun;98(6):965-981.
169. Gangat N, Abdallah M, Szuber N, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and JAK2 unmutated erythrocytosis in 100 consecutive cases. *Am J Hematol.* 2023;98(7):E165-E167.
170. Das L, Bhansali A, Walia R. Unmasking and aggravation of polycythemia vera by canagliflozin. *Diabet Med* 2018;35(11):1613-6. <https://doi.org/10.1111/dme.13706>
171. A Gosmanov, D Gemoets, Increased risk of erythrocytosis in men with type 2 diabetes treated with combined sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and testosterone replacement therapy. *Endocrine Abstracts*, 2023 - [endocrine-abstracts.org](https://endocrine-abstracts.org).
172. Gangat N, Alkhateeb H, Reichard K, Tefferi A. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor therapy and unmasking of JAK2-mutated myeloproliferative neoplasm: A Mayo Clinic series of nine consecutive cases.. *American Journal of Hematology* 2023; 10:1002.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

### I- Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı: Elif DANIŞMAN

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu:

Medeni durumu:

Adresi:

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili:

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi / İç Hastalıkları 2019-Halen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2012-2018

Hasan Ali Yücel Anadolu Öğretmen Lisesi 2008-2012

Çocuk Sevenler İlköğretim Okulu 2001-2008

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Tabip 2018-2019

Asistan Tabip 2019- Halen

### IV- Mesleki Deneyimi

Akdağmadeni İlçe Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim, Yozgat, Nisan 2019 –

Ağustos 2019

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Araştırma Görevlisi

Doktor, Ankara 27.08.2019 - Halen

### V- Katıldığı Seminer, Eğitim, Sempozyum ve Kongreler

- Ankara Şehir İç Hastalıkları Vakalarla Endokrin Günü Bilkent Şehir Hastanesi,

Ankara, 25 Aralık 2022 (Katılımcı)

- Ankara Şehir İç Hastalıkları Vakalarla Gastroenteroloji ve Hepatoloji Günü  
Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara, 14 Ocak 2023 (Katılımcı)
- Ankara Şehir İç Hastalıkları Vakalarla Nefroloji Günü Etlik Şehir Hastanesi, Ankara,  
18 Şubat 2023 (Katılımcı)
- Ankara Şehir İç Hastalıkları Vakalarla Romatoloji Günü Bilkent Şehir Hastanesi,  
Ankara, 4 Mart 2023 (Katılımcı)
- Dahili Aciller Kursu ATUDER ve Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 28  
Aralık 2019 (Katılımcı)
- Vakalarla Multidisipliner Tıp Akademisi, KKTC, 30 Nisan-03 Mayıs 2023 (Katılımcı)



## 8. EKLER

### EK-1. SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Onayı



T.C.  
ANKARA VALİLİĞİ  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : E-93471371-514.99  
Konu : E.Kurul – E-22-1058- Etik Kurul  
Kararı

1058 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nden **"Tip 2 Diyabetli Hastalarda SGLT-2 İnhibitörü Kullanımının Polisitemi İle İlişkisi ve Tromboembolik Olay Gelişim Oranlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi"** konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

11/08/2022  
Prof. Dr. Uğur KOÇER  
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 15769a3f675c4b6a98208a9261740b95 — Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys>  
SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Etik Kurul Birimi, Hacettepe Mah.  
Ulucanlar Cad. No:89 Altındag / ANKARA  
Telefon: Faks No: 0312 363-33 96  
e-Posta: ayse.ozkul1@saglik.gov.tr İnternet Adresi: ayse.ozkul1@saglik.gov.tr  
Bilgi için: Ayşe ÖZKUL  
TIBBİ SEKRETER  
Telefon No: (0 312) 595 31 89



# KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                  |                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            |                  | Tip 2 Diyabetli Hastalarda SGLT-2 İnhibitörü Kullanımının Polisitemi İle İlişkisi ve Tromboembolik Olay Gelişim Oranlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                  | -                                                                                                                                                                 |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ             | ETİK KURULUN ADI | SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                                                                                             |
|                                  | AÇIK ADRESİ:     | Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad.No:89 Altındağ/Ankara                                                                                          |
|                                  | TELEFON          | 0312 598 36 00                                                                                                                                                    |
|                                  | FAKS             | 0312 363-33 96                                                                                                                                                    |
|                                  | E-POSTA          | aeahetikkurul06@gmail.com                                                                                                                                         |

|                                                                                |                                                                                        |                                                |                                        |                                       |  |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ                                                              | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Doç. Dr. Mustafa Kemal KILIÇ                   |                                        |                                       |  |
|                                                                                | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | İç Hastalıkları                                |                                        |                                       |  |
|                                                                                | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi          |                                        |                                       |  |
|                                                                                | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                  | -                                              |                                        |                                       |  |
|                                                                                | DESTEKLEYİCİ                                                                           | -                                              |                                        |                                       |  |
|                                                                                | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | -                                              |                                        |                                       |  |
|                                                                                | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                       | -                                              |                                        |                                       |  |
|                                                                                | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                              | Gözlemsel ilaç çalışması                       | <input type="checkbox"/>               |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | Gözlemsel Çalışma                              | a- <input type="checkbox"/>            |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | a-)Prospektif Gözlemsel(Olgu Kontrol,Kesitsel) | b- <input type="checkbox"/>            |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | b-)Prospektif Çalışma                          | c- <input checked="" type="checkbox"/> |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | c-)Retrospektif Çalışma                        |                                        |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | FAZ 1                                          |                                        |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | FAZ 2                                          | <input type="checkbox"/>               |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | FAZ 3                                          | <input type="checkbox"/>               |                                       |  |
| FAZ 4                                                                          |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                       |                                        |                                       |  |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                 |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                       |                                        |                                       |  |
| İlaç dışı klinik araştırma                                                     | <input type="checkbox"/>                                                               |                                                |                                        |                                       |  |
| In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/>                                                               |                                                |                                        |                                       |  |
| Diğer ise belirtiniz:                                                          |                                                                                        |                                                |                                        |                                       |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                  | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                         | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>          | ULUSAL <input type="checkbox"/>        | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |  |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER  
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                   |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tip 2 Diyabetli Hastalarda SGLT-2 İnhibitörü Kullanımının Polisitemi İle İlişkisi ve Tromboembolik Olay Gelişim Oranlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -                                                                                                                                                                 |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER               | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tarihi                                                                                                                                                            | Versiyon Numarası                                                | Dili                                                                                                         |                                                       |
|                                        | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                   |                                                                  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |                                                       |
|                                        | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                   |                                                                  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |                                                       |
|                                        | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                   |                                                                  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |                                                       |
|                                        | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                   |                                                                  | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |                                                       |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER         | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Açıklama                                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
|                                        | SIGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
|                                        | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                               |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
|                                        | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
|                                        | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
|                                        | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
|                                        | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
|                                        | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
| KARAR BİLGİLERİ                        | Karar No: 1058/2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tarih: 11/08/2022                                                                                                                                                 |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
|                                        | Yukarıda bilgileri verilen SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği'nden Doç. Dr. Mustafa Kemal KILIÇ, Uzm. Dr. Hikmetullah BATGI tarafından yapılması planlanan ve Dr. Elif DANIŞMAN'ın Tez çalışması olan "Tip 2 Diyabetli Hastalarda SGLT-2 İnhibitörü Kullanımının Polisitemi İle İlişkisi ve Tromboembolik Olay Gelişim Oranlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |                                                                                                                                                                   |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
| <b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                   |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu                                                            |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Prof. Dr. Uğur KOÇER                                                                                                                                              |                                                                  |                                                                                                              |                                                       |
| Unvanı/Adı/Soyadı                      | Uzmanlık Alanı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Kurumu                                                                                                                                                            | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişkisi                                                                                       | Katılım *                                             |
| Prof. Dr. Uğur KOÇER                   | Plastik,Rekonstrüktif ve Estetik Cerrah                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                          | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>                                             | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Burcu DUYUR ÇAKIT            | Fizik Tıp ve Rehabilitasyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                          | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>                                             | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Hülya BAŞAR                  | Anestezi ve Reanimasyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                          | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>                                             | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Hatice ÇELİK                 | Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ağzı Yüz ve Çene Cerrahisi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                          | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>                                             | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Güray SOYDAN                  | Farmakoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi                                                                                                                             | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>                                             | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN           | Radyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                          | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>                                             | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Uzm. Dr. Yunus Emre BULUT              | Halk Sağlığı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ankara Halk Sağlığı Müdürlüğü                                                                                                                                     | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>                                             | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Öğr. Grv.Dr. Seyhan DEMİR KARABULUT    | Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi                                                                                                                               | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>                                             | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |



# KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                               |                                                                                                                                                                   |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |  |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            |                               | Tip 2 Diyabetli Hastalarda SGLT-2 İnhibitörü Kullanımının Polisitemi İle İlişkisi ve Tromboembolik Olay Gelişim Oranlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |  |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                               | -                                                                                                                                                                 |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |  |
|                                  |                               |                                                                                                                                                                   |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |  |
| Prof. Dr. Nurten ÜNLÜ            | Göz Hastalıkları              | S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                         | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Rukiye ÜNSAL SAÇ        | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                         | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Aziz Mutlu BARLAS       | Genel Cerrahi                 | S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                         | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Av. Fatma Handenur HENDEK        | Avukat                        | Ankara Barosu/Serbest Avukat                                                                                                                                      | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Müh. Alperen ORHAN               | Biyomedikal Mühendisi         | S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                                                         | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |
| Öğr. Mustafa Sıddık ÖZCAN        | Öğretmen                      | Ankara Kız Anadolu İmam- Hatip Lisesi                                                                                                                             | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |

## EK-2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tez Onay Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 17.02.2023-215591



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--215591  
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

17.02.2023

### DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 09.02.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 87 (seksen yedi) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZLER  
Dekan V.

Ek: Karar

Dağıtım:  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına  
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına  
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına  
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına  
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığına  
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına  
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile onaylanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : \*BJSR5MRE82B\* Pin Kodu : 66352

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-cbys>

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Enrah Mah. 0618

Etilik/Keçiören/ANKARA

Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90

Web: <http://sbu.edu.tr>

Kep Adresi: [sbu@is01.kep.tr](mailto:sbu@is01.kep.tr)

Bilgi için: Levent YILDIRIM

Unvanı: Uzman



|     |                               |                                  |                                                                                                                                                                                                       |               |
|-----|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|     |                               | SUAM                             | dijital sağlıklı diyet okuryazarlığı ile                                                                                                                                                              |               |
| 55. | Dr. Rüştü Deniz ZEYREK        | GTF Nükleer Tıp AD. Bşk.lığı     | Meme Kanseri Hastalarında Neoadjuvan Kemoterapi Yanıtını Öngöremede F 18 FDG PET/BT Radiomics Bulgularının ve Makine Öğrenmesinin Katkısı                                                             | Kabul edildi. |
| 56. | Dr. Servet TURGUT             | Ankara SUAM Şehir                | Mitral kapak cerrahisi uygulanan hastalarda preoperatif pulmoner arter basıncının postoperatif sonuçlara ve mortaliteye etkisi "                                                                      | Kabul edildi. |
| 57. | Dr. Merve ASLAN               | Ankara SUAM Şehir                | Akut Kolanjit Tanılı Hastalarda Maligniteyi Öngöremede Mucin 5AC'nin Rolü                                                                                                                             | Kabul edildi. |
| 58. | Dr. Edanur SAVAŞ              | Ankara SAUM Şehir                | Akut Kolanjit Tanılı Hastalarda Serum Amiloid A (SAA) Düzeyinin Hastalığın Şiddeti ve Klinik Prognoz ile ilişkisi"                                                                                    | Kabul edildi. |
| 59. | Dr. Hüsnü Mutlu TURAN         | Ankara SUAM Şehir                | Tüm ekzom dizi analizi (TED) normal olarak sonuçlanan hastaların verilerinin güncel literatür ve veri tabanları eşliğinde yeniden analizi"                                                            | Kabul edildi. |
| 60. | Dr. Emrah YALVAÇ              | Ankara SUAM Sağlık               | Pakikoroïd pigment epitelyopati hastaların uzun dönem takiplerinde retina ve koroid tabakalarındaki anatomik ve fonksiyonel değişiklikler                                                             | Kabul edildi. |
| 61. | Dr. Şeyma CEYLAN              | Ankara SUAM Sağlık               | Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği veya Getat poliniklerinde bel ağrısı şikayeti olan hastaların uyguladıkları tedavi yöntemlerinin duyyu durumlarıyla ilişkisinin değerlendirilmesi | Kabul edildi. |
| 62. | Dr. Kübra Dilşad SÖNMEZ       | GTF Kadın Doğ.ve Hst AD.Bşk.lığı | Açıklanamayan infortil çiftlerde depresyon anksiyete ve bilişsel esneklik düzeylerinin gebelik oranlarına etkisi nedir?                                                                               | Kabul edildi. |
| 63. | Dr. Merve Hanım ERTİLAV MUCUK | Ankara SUAM Şehir                | Ankara Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatışı yapılan 22- 26 hafta arasında doğan prematur bebeklerde retrospektif olarak mortalite ve morbiditenin değerlendirilmesi" t            | Kabul edildi. |
| 64. | Dr.Doğucan Nuri UĞUR          | GTF AD.Bşk.lığı                  | Üretra darlığı hastalarında intenal üretrotomi operasyonu sonrası üretral kateterin kalma süresinin üretra darlığı rekürrensi üzerine etkisi.                                                         | Kabul edildi. |
| 65. | Dr. Şifa KOÇ                  | Ankara SUAM Şehir                | Akut kolanjit ile takip edilen hastalarda interlökim-6'nın hastalığının şiddeti ve prognozu ile ilişkisi"                                                                                             | Kabul edildi. |
| 66. | Dr.Hafetur ÖNER SOY           | GTF Kadın Hst ve Doğ.AD.Bşk.lığı | Tubaovaryan Abseli Hastalarda Cerrahi Müdahale Gereksiniminin Klinik Öngörütleri ve Risk skorlaması                                                                                                   | Kabul edildi. |
| 67. | Dr.Furkan Mert BİLGİN         | GTF Kadın Hst ve Doğ.AD.Bşk.lığı | Adenomyozisin,endometrium kanserlerinde myometrial invazyon,tenf nodu metastazi ve genel sağ kalım üzerine etkisi.                                                                                    | Kabul edildi. |
| 68. | Dr.Kevser ESKİCİOĞLU          | GTF Kadın Hst ve Doğ.AD.Bşk.lığı | Endometrioïd adenokanserlerde tümör çapının lenf nodu metastazını belirlemedeki etkisi                                                                                                                | Kabul edildi. |
| 69. | Dr.Ozan KÖKSAL                | GTF Kardiyoloji AD.Bşk.lığı      | Dişabetik Hastalarda Atriyal Fibrilasyon ile proteinüri arasındaki ilişki                                                                                                                             | Kabul edildi. |
| 70. | Dr. Elif DANIŞMAN             | Ankara SUAM Sağlık               | Tip 2 dişabetli hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımının polisitemi ile ilişkisi ve tromboembolik olay gelişim oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi                                     | Kabul edildi. |
| 71. | Dr. Ali AMCA                  | Ankara SUAM Şehir                | Polipli ve polipsiz kronik rinosinüzit tanılı hasta gruplarında serum inflamatuvar biyobelirteçlerin koku fonksiyonlarıyla ilişkisi"                                                                  | Kabul edildi. |
| 72. | Dr. Ayşe Merve AKÇAY          | GTF Ruh Sağ ve Hst AD.Bşk.lığı   | Majör depresif bozukluk tanılı hastalarda rumınasyon ve üstbiliş özelliklerinin incelenmesi                                                                                                           | Kabul edildi. |
| 73. | Dr. Tuba AKKURT               | Ankara SUAM Şehir                | Asit saptanan olgularda etiyolojik tanı ve klinik sonlanım                                                                                                                                            | Kabul edildi. |
| 74. | Dr. Emin ÇAĞIL                | Ankara SUAM Şehir                | Beyin Tümörlerinde Glenfatik Disfonksiyonun Değerlendirilmesi"                                                                                                                                        | Kabul edildi. |