



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN
HASTALARDA KILAVUZLARDA ÖNERİLEN
NEFROPROTEKTİF AJANLARIN GERÇEK
YAŞAMDA KULLANIM DURUMU**

Dr. Banu YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mayıs, 2023

İSTANBUL



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN
HASTALARDA KILAVUZLARDA ÖNERİLEN
NEFROPROTEKTİF AJANLARIN GERÇEK
YAŞAMDA KULLANIM DURUMU**

Dr. Banu YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aytekin OĞUZ

TEZ DANIŞMANI YARDIMCISI

Doç. Dr. Miraç Vural KESKİNLER

Mayıs, 2023

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Banu Yılmaz'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN HASTALARDA KILAVUZLARDA ÖNERİLEN NEFROPROTEKTİF AJANLARIN GERÇEK YAŞAMDA KULLANIM DURUMU” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. AYTEKİN OĞUZ

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

Prof. Dr. Banu MESÇİ

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Sabahat Alışır ECDER

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 24/05/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN HASTALARDA KILAVUZLARDA ÖNERİLEN NEFROPROTEKTİF AJANLARIN GERÇEK YAŞAMDA KULLANIM DURUMU” isimli uzmanlık tezinde Dr. Banu YILMAZ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mayıs, 2023

Dr. Banu YILMAZ

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkisi yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Banu YILMAZ



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimlik değerleri ile örnek edindiğim, her aşamada yardımları ve desteğiyle yanımda olan, benim için yeri hep ayrı olacak sayın hocam Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a,

Duruşu ile hep örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerinden ilgiyle faydalandığım, sayın hocam Prof. Dr. Sabahat Alışır ECDER'e,

Beraber hem servis ortamında hem poliklinik ortamında zevkle çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Banu MESÇİ, Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU ve üzerimde emeği olan tüm yandal hocalarıma,

Enerjisi ve pozitif bakışı ile bana örnek olan, medikal bilgi aktarımı dışında ablalığı ile her zaman yanımda olan, tez süresince de başım sıkıştığında hep yanına koştuğum Doç. Dr. Miraç Vural KESKINLER'e,

MARVARD'da başlayıp asistanlıkta devam eden sonrasında da hiç ayrılmadan devam etmek istediğim, iyi kötü her günümde yanımda olan, yol arkadaşım Dr. Beyza KABAYUKA'ya, beraber çalışmaktan memnuniyet duyduğum, bu süreçte bana çok destek olan, Göztepe SSK'nın bana kattığına çok memnun olduğum ömürlük dostlarım Dr. Cansu YÜCEL KADIRLI ve Dr. Ece ARBABI'ye,

Eğitimim süresince tanımaktan mutlu olduğum başta dahiliyedeki tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer sevgili meslektaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, başarılı olmam için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, desteklerini ve sevgilerini asla esirgemeyen canım anne babam Zuhal ÇELİK ve Salih ÇELİK'e, kardeşlerim Zeynep Betül ÇELİK ve Said ÇELİK'e,

Tez yazım sürecimde patilerini bilgisayarımdan ayırmayan Fiko ve Chen'e,

Son olarak hayatımın her anında olduğu gibi bu sürecin bütün zorluklarını benimle paylaşan, her türlü fedakarlığı gözünü kırpmadan yapan, elimi hiç bırakmayan canım eşim Mehmet Nadir YILMAZ'a

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Banu YILMAZ

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	10
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DİABETES MELLİTUS.....	2
2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı.....	2
2.1.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi.....	2
2.1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	3
2.1.4. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması	3
2.1.5. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	4
2.2. DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI TANI.....	6
2.2.1. Diyabetik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri	6
2.2.2. Diyabetik Böbrek Hastalığı Tarama ve Tanı Algoritması	8
2.2.3. Diyabetik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi	9
2.2.3.1. Glomerüler Hemodinami	10
2.2.3.2. Doğal Bağışıklık, Oksidatif Stres ve İnflamasyon	11
2.2.3.3. İnterstisyel Fibroz ve Tübüler Atrofi.....	12
2.2.4. Diyabetik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi	13
2.2.5. Diyabetik Böbrek Hastalığı Seyri	13
2.2.5.1. Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Yüksek eGFR.....	14

2.2.5.2. Albüminüride İlerleme veya Gerileme	14
2.2.5.3. Böbrek Fonksiyonlarında Gerileme ve SDBH	14
2.2.5.4. Albüminürik Olmayan Diyabetik Böbrek Hastalığı	14
2.2.5.5. Kardiyovasküler Olaylar ve Ölüm.....	15
2.2.6. Diyabetik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri.....	15
2.2.7. Diyabetik Böbrek Hastalığı Tedavisi	17
2.2.8. Diyabetik Böbrek Hastalığında Nefroprotektif Tedaviler	18
2.2.8.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri	18
2.2.8.2. Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 İnhibitörleri.....	20
2.2.8.3. Steroid Olmayan Selektif Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti	22
2.2.8.4. Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörü Agonistleri	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	24
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	24
3.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	24
3.2. ÇALIŞMA.....	25
3.3. TANIMLAR.....	25
3.4. ÇALIŞMANIN BİRİNCİL VE İKİNCİL SONLANIM NOKTALARI.....	26
3.5. İSTATİSTİK YÖNTEMLER	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	46
KAYNAKLAR	47
EKLER	52
EK-1: BENZERLİK RAPORU	52
EK-2: ETİK KURUL ONAYI	53

KISALTMALAR

ACEi	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADA.....	American Diabetes Association
ADVANCE.....	Action in Diabetes and Vascular Disease
AMPK.....	AMP ile Aktive Olan Protein Kinaz
ANGPT	Anjiyopoietinler
AntiVEGF	Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
ASKVH.....	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
BENEDICT.....	BERgamo NEphrologic DIabetes Complications
CREDIT	A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy
DAPA-CKD.....	Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease
DCR	Diabetes Collaborative Registry
DM.....	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
Egfr	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EMPA-KIDNEY.....	Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
FIDELIO-DKD	Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes
FIGARO DKD.....	Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes
FSGS.....	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GLP-1 RA	Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonisti
HbA1c.....	Hemoglobin A1c

ICD 10.....	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
IDF	The International Diabetes Federation
IDNT	Irbesartan Diabetic Nephropathy
KAH.....	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO.....	The Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LEADER.....	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
MODY	Maturity-onset Diabetes of the Young
NCSS	Number Cruncher Statistical System
OAD.....	Oral antidiyabetik
PAI-1.....	Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
RAAS.....	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RCGP RSC	Royal College of Practitioners Research and Surveillance Center
RENAAL	The Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan
REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
ROADMAP	Olmesartan in the Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention
SDBH.....	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SGLT1	Sodyum Glukoz Ko-Transporter 1
SGLT2	Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2
SGLT2-İ.....	Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörü
SUSTAIN-6	Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes
TGF-beta.....	Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
UACR	Urine Albumin-Creatinine Ratio
UKPDS	The UK Prospective Diabetes Study
VA NEPHRON-D.....	Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Study
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	3
Tablo 2.2:	Albüminüri ve Proteinüri Kategorileri Arasındaki İlişkiler	7
Tablo 2.3:	eGFR ve Albüminüriye Göre KBH Evrelemesi	7
Tablo 4.1:	Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri	28
Tablo 4.2:	Hastaların Nefroprotektif Tedavi Kullanım Durumları.....	29
Tablo 4.3:	Diyabetik Böbrek Hastalığı Olanlarda Albüminüri ve eGFR Kategorileri	30
Tablo 4.4:	Diyabetik Böbrek Hastalığı Gruplarına Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi	31
Tablo 4.5:	Albüminüri Gruplarına Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi	33
Tablo 4.6:	Diyabetik Böbrek Hastalığı Gruplarına Göre Nefroprotektif İlaç Kullanım Durumlarının Değerlendirilmesi	34
Tablo 4.7:	Albüminüri Gruplarına Göre Nefroprotektif İlaç Kullanım Durumlarının Değerlendirilmesi	35
Tablo 4.8:	Diyabetik Böbrek Hastalığı ve KAH Gruplarına Göre Nefroprotektif İlaç Kullanım Durumlarının Değerlendirilmesi	36
Tablo 4.9:	Diyabetik Böbrek Hastalığına Göre İlaç Birlikteliklerinin Değerlendirilmesi	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:	Diyabetik Böbrek Hastalığı Tanı Algoritması.....	8
Şekil 2.2:	Diyabetik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi.....	9
Şekil 2.3:	Diyabetik Böbrek Hastalığında Hiperfiltrasyon Mekanizması	11
Şekil 4.1:	Diyabetik böbrek Hastalığına Göre Dağılımlar.....	30
Şekil 4.2:	Diyabetik Böbrek Hastalığı Durumuna Göre Kullanılan İlaçların Dağılım...	35
Şekil 4.3:	Diyabetik Böbrek Hastalığı ve Koroner Arter Hastalığı Gruplarına Göre Kullanılan Nefroprotektif İlaçların Dağılımı.....	36
Şekil 4.4:	Diyabetik Böbrek Hastalığına Göre İlaç Birlikteliklerinin Değerlendirilmesi	37

ÖZET

DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN HASTALARDA KILAVUZLARDA ÖNERİLEN NEFROPROTEKTİF AJANLARIN GERÇEK YAŞAMDA KULLANIM DURUMU

Diyabetik böbrek hastalığı diabetes mellitusun (DM) önemli komplikasyonlarından olup son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önde gelen nedenlerindendir. Kılavuzlar diyabetik böbrek hastalığının önlenmesinde etkinlikleri klinik çalışmalarla kanıtlanmış ilaçların kullanımını güçlü öneri düzeyleri ile önermektedir. Çalışmamızda diyabetik böbrek hastalığı olan tip 2 DM hastalarında böbrek yetersizliğinin ilerleyişini azaltmak amacıyla güncel kılavuzlar tarafından önerilen farmakolojik ajanların gerçek hayatta ne ölçüde uygulanmakta olduğunu ortaya çıkarmayı amaçladık.

Bu retrospektif tek merkezli çalışmada 01.01.2021 ile 30.09.2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi iç hastalıkları diyabet hipertansiyon polikliniği ve diyabet hipertansiyon ve kolesterol polikliniğine başvuran tip 2 DM tanılı olan hastaların yaş, cinsiyet, diyabet yaşı, kullanmış oldukları ilaç, hemoglobin A1c (HbA1c), tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), albüminüri verileri kaydedildi. Hastalar diyabetik böbrek hastalığı olan ve olmayan olarak iki grupta incelendi. Bu hastaların almış olduğu Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörü (SGLT2i), Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonisti (GLP1-RA), ACEi veya ARB “renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokeri” grubu ilaçların kullanımı özellikleri belirlenerek istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 1040 hastadan 580’i (%55,8) kadındı, yaş dağılımı 18 ile 90 yaş arasındaydı. Yaş ortalaması 61’di. Hastaların ortalama diyabet süresi 12,56±8,03 yıldır. Hastaların 609’unda (%59) diyabetik böbrek hastalığı mevcut idi. Diyabetik böbrek hastalığı olmayan hastaların HbA1c ortalaması (%7,57±1,89) diyabetik böbrek hastalığı olan hastalardan (%8,08±2,08) daha yüksek saptandı (p=0,001). Diyabetik böbrek hastalığı olan hasta grubunda hipertansiyon görülme oranı (%76,0) olmayanlara (%61,3) göre daha yüksek idi (p=0,001). Diyabetik böbrek hastalığı olan hastaların %58’inin SGLT2i

kullanımı, %4,8'inde GLP-1 RA kullanımı, %63,1'inde RAAS blokeri kullanımı olduğu saptandı. Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda ilk basamakta önerilen iki nefroprotektif ajan olan SGLT2i ve RAAS blokerinin beraber kullanım durumu %36,1 olarak bulundu. Diyabetik böbrek hastalığı ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) birlikteliği olan hastalarımızda ise SGLT2i kullanım oranı %61,3, GLP-1 RA kullanım oranı %1,3, RAAS blokeri kullanım oranı ise %71,9 olarak görüldü.

Diyabetik böbrek hastalığını ve komplikasyonlarını önlemek için kılavuzların önermiş olduğu nefroprotektif ajanların gerçek hayatta kullanım oranı beklenin çok altındadır. Bu sonuçlar, hastaların kanıta dayalı tıp önerilerine uygun tedavi almalarını sağlayacak uygulama ve politikaların geciktirilmeden hayata geçirilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık, Diyabetik Böbrek Hastalığı, Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonisti, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Blokeri, Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörü

ABSTRACT

REAL LIFE USAGE OF NEPHROPROTECTIVE AGENTS RECOMMENDED IN THE GUIDELINES IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

Diabetic kidney disease is one of the major complications of diabetes mellitus (DM) and this is one of the leading causes of end-stage renal disease. In prevention of diabetic kidney disease guidelines recommend the use of the drugs with strong recommendation levels whose efficiency has been proved in clinical studies. In this study, it is aimed to reveal that the degree to which pharmacological agents recommended by the up-to-date guidelines are applied in real life for the purpose of reducing the progression of kidney failure in type 2 DM patients with diabetic kidney disease.

In this single-centered retrospective study, age, gender, diabetic age, medications they currently used, hemoglobin A1c (HbA1c), estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria data of patients with a diagnosis of type 2 DM who applied to internal diseases diabetes hypertension and diabetes hypertension and cholesterol polyclinics of Istanbul Medeniyet University Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hospital in between 01.01.2021 and 30.09.2022, were recorded. The patients were divided into two groups as patients with diabetic kidney disease and patients without diabetic kidney disease. The use of group sodium glucose co-transporter inhibitor (SGLT2i), glucagon like peptide analogue-1 receptor agonist (GLP1-RA), ACEi or ARB “renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade” medications taken by these patients is evaluated statistically by determining their characteristics.

1040 patients whose included in the study, 580 of them (55.8%) were women and the age distribution was in between 18 and 90 years old. The average age of these patients was 61. The mean duration of diabetes of these patients was $12,56 \pm 8,03$ years. Diabetic kidney disease was existed in 609 patients (59%). It is found that the mean of HbA1c of patients with absence of diabetic kidney disease ($7.57 \pm 1.89\%$) is higher than patients with the presence of diabetic kidney disease ($p=0.001$). The rate of incidence of hypertension is found to be higher in the group of patients with presence of diabetic kidney disease (%76) than those with the absence of diabetic kidney disease (%61,3) ($p=0.001$). It was detected

that 58% of patients with diabetic kidney disease utilized SGLT2i, 4.8% utilized GLP-1 and 63.1% utilized RAAS blockers. Furthermore, it is found that the use of SGLT2i with RAAS blockers which are the two nephroprotective agents recommended in the first step for the patients with diabetic kidney disease, is found to be 36.1%. Besides, it was detected that 61.3% of patients who both have diabetic kidney disease and atherosclerotic cardiovascular disease (ASKVH) utilized SGLT2i, 1.3% utilized GLP-1 and 71.9% utilized RAAS blockers.

Consequently, the rate of utilization of nephroprotective agents recommended by the guidelines to prevent diabetic kidney disease and its complications in real life is far below the expectations. These outcomes reveal the necessity of practices and policies that will enable patients to receive treatment in accordance with evidence-based medicine recommendations without loss of time.

Keywords: Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Diabetic Kidney Disease, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blocker, Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetik böbrek hastalığı ve diyabetik nefropati, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önde gelen nedenlerindendir. Diabetes mellitusun (DM) en majör komplikasyonlarından olan diyabetik böbrek hastalığı varlığı idrar albümin atılımının artışı ve tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki (eGFR) azalma ile söylenmektedir. Diyabetik böbrek hastalığının spesifik tedavisi 4 ana bölümde incelenmektedir. Bunlar kardiyovasküler risk azaltma, glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokajı olarak sayılabilir. Kılavuzlar diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesini önlemek amacı ile önerileri güncellemiştir. Son yıllarda kullanıma giren bazı antidiyabetik ajanların diyabetli hastalarda hiperglisemi kontrolü ötesinde renal fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu kanıtlar ışığında Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 inhibitörleri (SGLT2i) grubu ilaçlar ve Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 RA) grubundaki bazı ilaçlar nefropatiyi yavaşlatmak amacı ile Sınıf I kanıt A düzeyinde önerilmektedir.

Bu çalışmanın amacı diyabetik böbrek hastalığı olan tip 2 DM hastalarında böbrek yetersizliğinin ilerleyişini azaltmak amacıyla güncel kılavuzlar tarafından belirlenen antidiyabetik ilaç tedavi önerilerinin gerçek hayatta ne ölçüde uygulanmakta olduğunu ortaya çıkarmaktır. Primer sonlanım noktası diyabetik nefropatinin önlenmesi amacıyla kılavuzların önerdiği antidiyabetik tedavi kullanım oranlarını belirlemektir. Sekonder sonlanım noktası antidiyabetik ilaçlar dışında kılavuzların önerdiği nefropati önleyici diğer ilaçların kullanım oranını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı

DM, hiperglisemi ile prezante olan genetik ve çevresel birçok faktörün patogeneğinde rol oynadığı anormal karbonhidrat metabolizması hastalıklarının bütünüdür. İnsülin sekresyonunda göreceli veya mutlak bir bozulma ile meydana gelen, insülinin etkisine karşı oluşan periferik direnç ile ilişkilidir. DM, 2017'ye oranla %50'den fazla artış göstererek 2045 yılına kadar 693 milyon yetişkini etkileyeceği öngörülen dünya çapında en yaygın ve en hızlı büyüyen hastalıklardan biridir [1]. Diyabetli kişilerde, yaşam kalitesinde düşüş, morbidite ve mortalitede artış ve bunların sonucu olarak daha yüksek tıbbi bakım maliyetlerine neden olan, yaşamı tehdit eden birçok ciddi sağlık sorunu geliştirme riski yüksektir [2].

2.1.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Erişkinlerde diyabet ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı gün geçtikçe artmaktadır [3]. Hızla gelişen kentleşme ve yaşam tarzının hareketsizlik üzerine kurulması birçok ülke ve bölgede diyabet prevalansındaki değişim hızını arttırmıştır [4].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre, 1980'de diyabeti olan 108 milyon yetişkin mevcut idi ve bu sayı 2014 tahminlerinde yaklaşık dört kat artış gösterdi [5]. Uluslararası Diyabet Federasyonu, diyabetin küresel prevalansını 2000'de 151 milyon, 2003'te 194 milyon, 2006'da 246 milyon, 2009'da 285 milyon 2011'de 366 milyon, 2013'te 382 milyon ve 2015'te 415 milyon olarak belirlemiştir [6]. The International Diabetes Federation (IDF) Diyabet Atlas'ına göre 2021 yılında 20 ila 79 yaşları arasında 537 milyon yetişkin diyabet hastası bulunmaktadır. Bu sayının 2045 yılına kadar 783 milyona çıkacağı tahmin ediliyor [7].

Türkiye'de diyabet sıklığını ortaya koymak amacı ile 1997–1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP)-I çalışmasında ülkemizde yetişkin toplumda diyabet sıklığı %7,2 olarak saptanmıştır [8]. 2010 yılında yapılan TURDEP-II

çalışmasında ise yetişkin toplumunda diyabet sıklığı %13,7 olarak saptanmıştır [9]. İki çalışma arasında ülkemizde diyabet sıklığında %90 artış görülmüştür. Artan diyabet sıklığının ülkemizde ve tüm dünyada gözden kaçmaması gereken bir halk sağlığı problemi olduğu ortadadır.

2.1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo 2.1: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

AKŞ ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Açlık, en az 8 saat boyunca kalori alımının olmaması olarak tanımlanır.*
VEYA
OGTT sırasında 2 saatlik PG ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Test, suda çözülmüş 75 g glukoz eşdeğerini içeren bir glukoz yükü kullanılarak, DSÖ tarafından açıklandığı şekilde yapılmalıdır.*
VEYA
HbA1C $\geq$ %6,5 (48 mmol/mol). Test, NGSP onaylı ve DCCT testine göre standardize edilmiş bir yöntem kullanılarak bir laboratuvarda gerçekleştirilmelidir.*
VEYA
Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada, rastgele bir plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

DCCT, Diyabet Kontrolü ve Komplikasyon Çalışması; APG, açlık plazma glukozu; OGTT, oral glukoz tolerans testi; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; 2 saatlik PG, 2 saatlik plazma glukozu. Hemogloblin A1c (HbA1c)

*Kesin hipergliseminin yokluğunda, teşhis için aynı numuneden veya iki ayrı test numunesinden alınan iki anormal test sonucu

Diyabet tanısı için güncel kriterler Tablo 1 de gösterilmiştir. APG, 75 g OGTT sırasında 2 saatlik PG ve HbA1C, tanısal tarama amacıyla eşit derecede uygundur [10]. Ancak HbA1c tanı testi anemi, hemoglobinopatiler, gebelik, hemodiyaliz, HIV tedavisi, yaş,ırk/etnik köken, genetik geçiş gibi faktörlerden etkilenebilmektedir ve bu durum gözden kaçırılmadan değerlendirme yapılmalıdır [10].

2.1.4. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması

- I. Tip 1 diyabet (β -hücre yıkımı sonucundan oluşan mutlak insülin yokluğu ile ortaya çıkar.)
 - A. İmmün aracılıklı
 - B. İdiopatik
- II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde gelişmektedir ve ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)

III. Diğer spesifik diyabet tipleri

- A. B-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) HNF-1 α (MODY3), Glukokinaz (MODY2), HNF-4 α (MODY1), IPF-1 (MODY4), HNF-1 β (MODY5), NeuroD1 (MODY6), KLF11 (MODY7), CEL (MODY8), Mitokondriyal DNA, vb.
- B. İnsulinin etkisindeki genetik defektler Tip A insülin direnci, Lipoatrofik diyabet, Rabson-Mendenhall sendr., Leprechaunism, vb.
- C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları Pankreatit, Pankreatektomi, Travma, Neoplazi, Hemokromatozis, Kistik fibroz, vb.
- D. Endokrinopatiler Cushing sendr., Feokromositoma, Glukagonoma, Hipertiroidi, Aldosteronoma, Akromegali, Somatostatinoma vb.
- E. İlaç veya kimyasal ajanlar Pentamidin, Nikotinik asit, Glukokortikoidler, Tiroid hormonu, Diazoksid, Tiyazidler, β -adrenerjik agonistler, Dilantin, α -interferon, Atipik antipsikotikler, Antiviral ilaçlar vb.
- F. Enfeksiyonlar Koksaki B, Sitomegalovirus, Konjenital Rubella, vb.
- G. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları Stiff-man sendr, Anti-insülin reseptör antikorları, vb.
- H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları.) Down sendr., Klinefelter sendr., Turner sendr., Porfiriya, Wolfram (DIDMOAD) sendr., Friedreich tipi ataksi, Huntington korea, Laurence-Moon-Biedl sendr., Miyotonik distrofi, Prader-Willi sendr., Alstrom sendr. vb.

IV. Gestasyonel DM

2.1.5. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabetin akut ve kronik olmak üzere birçok komplikasyonu bulunmaktadır. Diyabetin akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemi olarak sayılabilir.

Diyabetin kronik komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak iki grupta incelenmektedir. Makrovasküler komplikasyonlar aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) ve periferik arter hastalığıdır. Bu komplikasyonların temelinde ateroskleroz bulunmaktadır. Akut koroner sendrom,

miyokard infarktüsü öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık, ASKVH olarak kabul edilmektedir. ASKVH diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Tip 2 diyabetli kişilerde, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski diyabetik olmayan bireylere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetik bireylerde ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, birden çok segment tutulumu olarak prezante olur ve daha yaygındır. Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabeti olan tüm hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından yılda en az bir kez değerlendirilmeli ve gerektiğinde8 tedavi edilmelidir. Bu risk faktörleri hipertansiyon, dislipidemi, obezite/fazla kilolu olma, sigara, ailede erken KAH öyküsü ve albüminüri varlığıdır [11].

Mikrovasküler komplikasyonlar arasında nöropati, retinopati ve diyabetik böbrek hastalığı bulunmaktadır. Diyabet sinir sisteminde çeşitli bölgeleri tutabilmektedir. Tip 1 diyabetli hastalarda tanı anından 5 yıl sonra, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anında taramaya başlanmalıdır. Taramaların yıllık olarak yapılması önerilmektedir. Simetrik diyabetik nöropatiler; distal simetrik sensorial nöropati, diyabetik küçük lif nöropatisi, diyabetik otonom nöropati, diyabetin tedavi ile uyarılmış nöropatisi olarak sınıflandırılırken; Asimetrik veya fokal diyabetik nöropatiler kranial nöropati, turunkal radikülopati, radikülopleksus nöropatisi olarak sınıflandırılmıştır [11]. Diyabetik nöropati tedavisi glisemik kontrolün sağlanması, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi eşlik eden diğer metabolik sendrom elementlerinin kontrolü, ayak bakımı, nöropati eğitimi ve ağrı giderilmesinden oluşan bir bütündür.

Diyabetik retinopati, dünya çapında görme kaybının en önemli nedenlerinden olup 25 ile 74 yaş arasındaki hastalarda görme bozukluğunun başlıca nedenidir [12]. Tip 1 diyabetli hastalarda tanı anından 3-5 yıl sonra, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anında taramaya başlanmalıdır. Tarama aralıkları hasta bazlı olarak değerlendirilmelidir. Gebelikte diyabetik retinopati gelişme ve ilerleme riskindeki artış nedeni ile izlem daha sık yapılmalıdır [13]. Klinik olarak non-proliferatif retinopati ve proliferatif retinopati olarak iki evrede incelenmektedir. Diyabetik retinopatini herhangi bir evresinde makula ödemi gelişebilmektedir. Diyabetik retinopatide en önemli görme kaybı nedenleri arasında makula ödemi, proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom sıralanabilmektedir [11]. Diyabetik retinopati tedavisinde ve önlemede sıkı glisemik kontrolün sağlanması, dislipideminin kombine tedaviler ile kontrolü ve

hipertansiyon kontrolü önemli rol oynamaktadır [14]. Proliferatif retinopatide; lazer fotokoagülasyon, vitrektomi ve anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) gibi tedaviler uygulanmalıdır. Non-proliferatif retinopatide; anti-VEGF tedavisi, retinal vaskülarizasyon gelişimini azaltmıştır. Ancak, görme ile ilişkili sonuçlarda iyileşme olmadığı gösterilmiştir. Diyabetik makula ödemin tedavisinde, anti-VEGF ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bu sebeple, makula ödemi olan diyabetli hastalarda, monoterapi ya da lazer ile kombine intravitreal anti-VEGF kullanılması standart tedavi olarak önerilmektedir. Fovea santralini etkileyen diyabetik makula ödemi tedavisinde kullanılan anti-VEGF'ler; bevacizumab, ranibizumab, ve aflibercepttir [15].

Diyabetik böbrek hastalığı, kronik böbrek hastalığının (KBH) ülkemizde ve tüm dünyada en önemli sebepleri arasında sayılmaktadır. Amerika toplumunda KBH sıklığı %15 olup diyabetik böbrek hastalığı böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Tip 1 DM hastalarının %30'u ve tip 2 DM hastalarının %40'ında diyabetik böbrek hastalığı görülmektedir [16]. Kronik böbrek hasarının getirmiş olduğu morbidite ve mortalite nedeni göz önünde bulundurularak diyabetik böbrek hastalığını tanımak ve ilerleyişini önlemek önemlidir.

2.2. DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI TANI

2.2.1. Diyabetik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri

Diyabetik böbrek hastalığı klinik olarak albüminüri ve ilerleyici kronik böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Tespit edilebilen herhangi bir albüminüri (orta derecede artmış albüminüri eşiğinin altında bile) diyabetli hastalarda gelişebilecek böbrek hastalığı ve kardiyovasküler olaylar için önemli bir risk faktörüdür; bu nedenle, bu tür düşük dereceli albüminürinin varlığı, özellikle kalıcıysa mutlaka takip edilmeli ve önemsenmelidir. Albüminüri seviyesindeki artış ile eGFR'nin kötüleşmesi, SDBH ve kardiyovasküler olayların riski ciddi şekilde artmaktadır [17]. 1000 mg/g veya üzerindeki seviyeler daha da yüksek risk ile ilişkili saptanmıştır [18].

Tablo 2.2: Albüminüri ve Proteinüri Kategorileri Arasındaki İlişkiler

Ölçüt	Normal – hafif artmış (A1)	Orta derecede artmış (A2)	İleri derecede artmış (A3)
AIH (mg/24 saat)	<30	30 – 300	>300
PIH (mg/24 saat)	<150	150 – 500	>500
AKO (mg/mmol)	<3	3 – 30	>30
(mg/g)	<30	30 – 300	>300
PKO (mg/mmol)	<15	15 – 50	>50
(mg/g)	<150	150 – 500	>500
İdrar şeridi	Negatif – çok düşük	Çok düşük – 1 pozitif	1 pozitif – daha yüksek

AIH: Albümin ıtrah hızı; **PIH:** Protein ıtrah hızı; **AKO:** Albümin/kreatinin oranı **PKO:** Protein/kreatinin oranı; **A1, A2 ve A3:** Albüminüri kategorileri.

*Kronik Böbrek Hastalığı Konusunda Tıbbi Laboratuvar Hizmetine Yönelik Kısa Klavuz, Türk Biyokimya Derneği

Normal eGFR değeri genellikle 90 ml/dk/1,73 m²'nin üzerinde olduğu kabul edilir. Ancak bireyler ve durumlar arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Klinik uygulamada, eGFR, eGFR'nin <60 ml/dk/1,73 m² olduğu durumlar dışında yeterince doğru olmayan denklemler kullanılarak tahmin edilmektedir; bu nedenle, "azalmış eGFR" nin kabul edilen tanımı bu eşikte olup, eGFR'si 60 ila 90 ml/dk/1,73 m² olan bireyleri, böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın klinik anlamı açısından sınıflandırılmamış halde bırakılmaktadır.

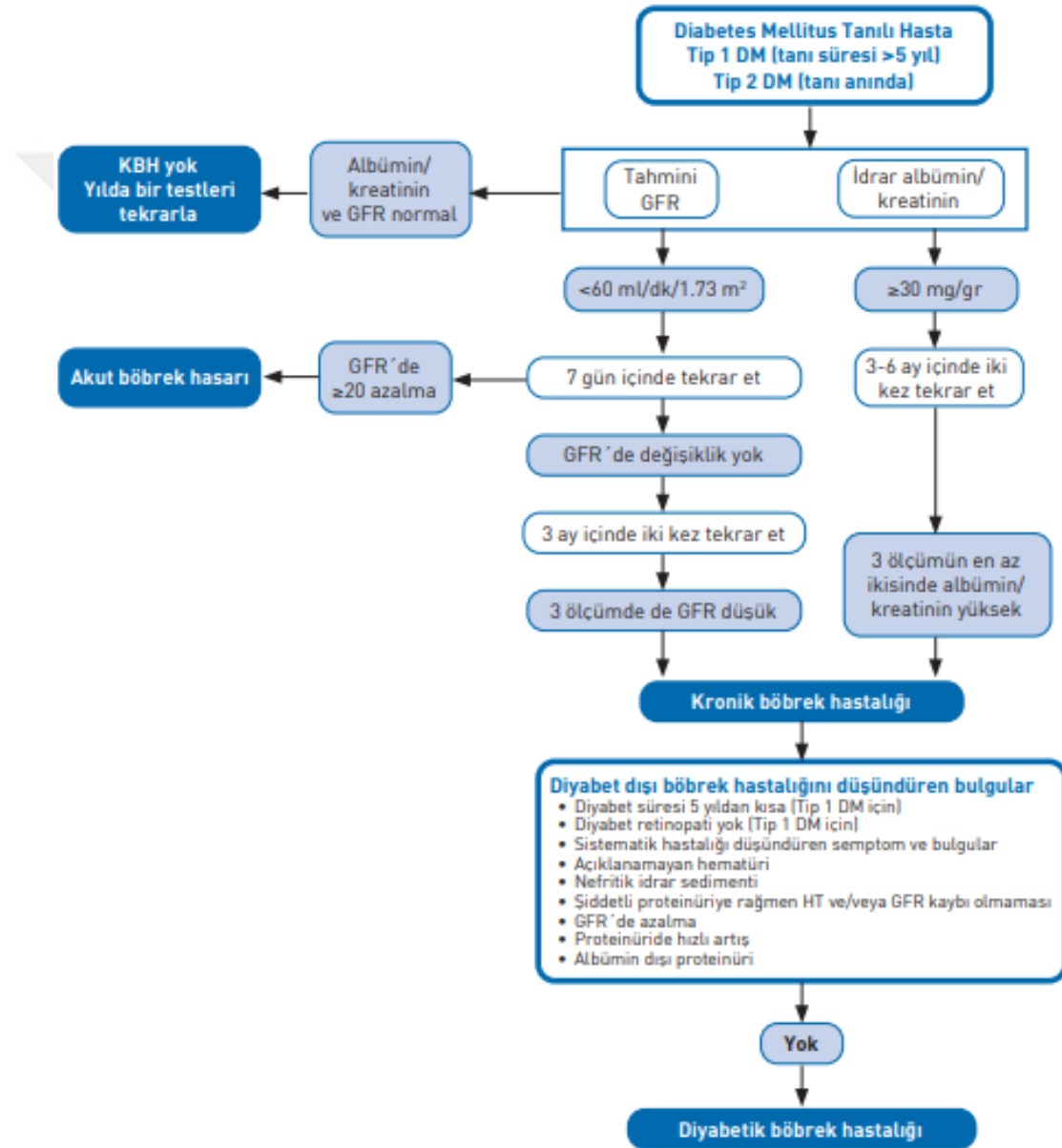
Tablo 2.3: eGFR ve Albüminüriye Göre KBH Evrelemesi

				Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/gr <3 mg/mmol	30-300 mg/gr 3-30 mg/mmol	>300 mg/gr >30 mg/mmol
GFR Kategorileri (ml/dk/1.73 m ²)	Evre 1	Normal veya yüksek	≥90			
	Evre 2	Hafif azalmış	60-89			
	Evre 3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	Evre 3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	Evre 4	Şiddetli azalmış	15-29			
	Evre 5	Böbrek yetmezliği	<15			

(Yeşil: Düşük risk, Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek Risk, Kırmızı: Çok yüksek risk).

2.2.2. Diyabetik Böbrek Hastalığı Tarama ve Tanı Algoritması

Diyabetik böbrek hastalığı tarama ve tanı algoritması American Diabetes Association (ADA) ve the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzlarının önerileri Şekil 2.1’de gösterildiği gibidir. Tanı genellikle klinik ve laboratuvar testler ile konulabilmektedir ve biyopsi gerekmemektedir. Eğer diyabetik olmayan böbrek hastalığı kuşkusu yüksek ve tanımız net değil ise biyopsi yapılabilmektedir.



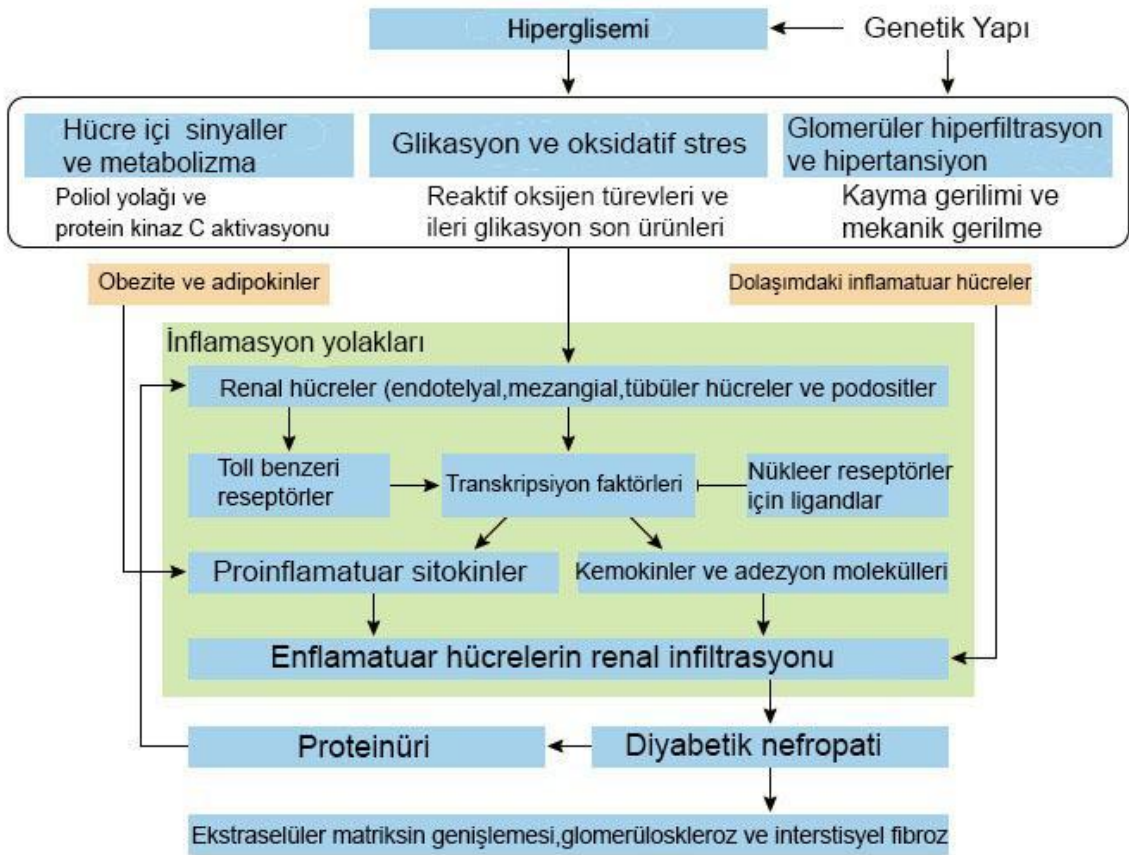
Şekil 2.1: Diyabetik Böbrek Hastalığı Tanı Algoritması

Albüminüriye veya eGFR düşüklüğüne sebep olabilecek diğer nedenler (kontROLSÜZ hipertansiyon, üriner infeksiyon, hipovolemi, son 24 saatte yoğun egzersiz, yüksek ateş,

belirgin hiperglisemi, dekompanse kalp yetersizliği vb.) her zaman akılda bulundurulmalı, bu faktörler düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır.

2.2.3. Diyabetik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi

Diyabetik böbrek hastalığı birçok faktörün etkisinin birleşimi ile oluşmuş kompleks bir patofizyolojiye sahiptir. Temel olarak glomerüler filtrasyon bariyerinde hiperfiltrasyon hasarı, glomerüler mezangiumun genişlemesi ve oksidatif stres olarak üç ana başlıkta incelenebilmektedir. Bu sebeplerden ötürü diyabetik böbrek hastalığının hemodinamik, metabolik ve immün patolojiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [16].



Şekil 2.2: Diyabetik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi

Hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünlerinin ve reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olur. Bu anormal metabolik ürünler, proinflammatuar ve profibrotik gen ekspresyonu ile hücre hasar için bir dizi mediatörün üretimi için gerekli olan intraselüler sinyal yollarını aktive eder [19, 20].

Sonuç olarak, glomerüler hemodinamide meydana gelen değişiklikler, enflamasyon ve fibröz, böbrek hasarının nedenleridir, ancak bu mekanizmaların göreceli katkısı

muhtemelen bireyler arasında ve diyabetik böbrek hastalığının doğal seyri boyunca değişmektedir.

2.2.3.1. Glomerüler Hemodinami

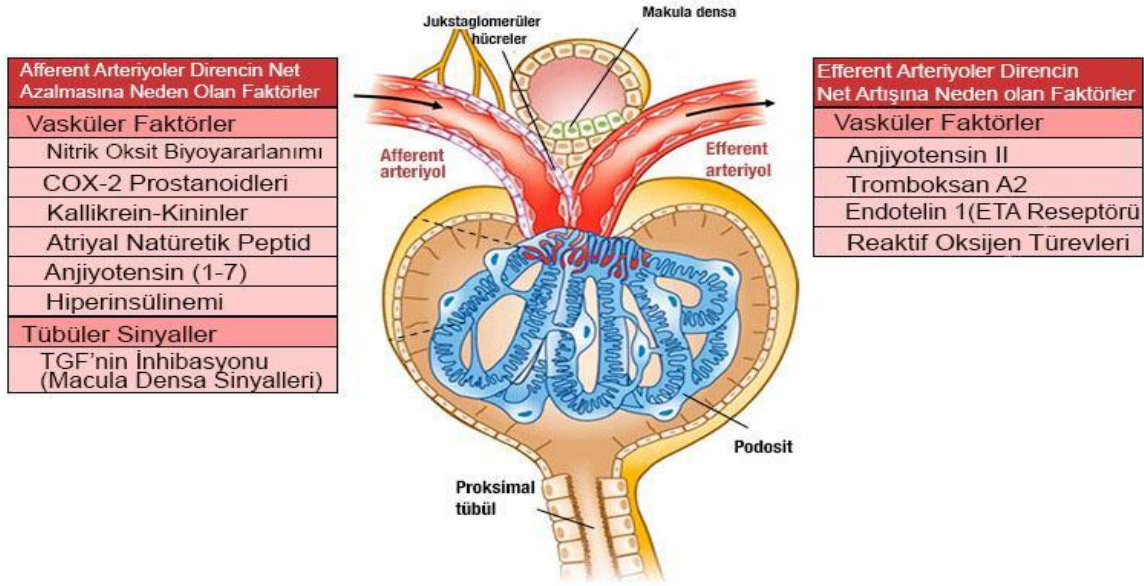
Diyabetik ortam, RAAS'yi ve çok sayıda diğer mediatörleri aktive ederek böbrek hipertrofisini, artan renal plazma akışını ve artan filtrasyon fraksiyonunu tetikleyerek birlikte anormal derecede artmış eGFR'ye neden olur [21]. Diyabetin erken evrelerinde glomerüler hiperfiltrasyon olarak adlandırılan "tüm böbrek eGFR'si" ve "tek nefron eGFR'sinde" yükselme gözlenir [22].

Atrial natriüretik peptit, nitrik oksit ve prostanoidler gibi dolaşımdaki vazodilatörlerin artması ve insülin salınımındaki kısmi eksikli veya insülin direnci, afferent arteriyol direncini azaltıcı bir etkiye sahiptir [22, 23]. Diğer taraftan, anjiyotensin II, tromboksan ve endotelin 1 gibi dolaşımdaki vazokonstriktörlerdeki bir artışın, efferent arteriyol direncini artırmak için daha büyük bir etkisi vardır. Afferent ve efferent arteriyoller arasındaki bu dengesizlik, zamanla diyabetik böbrek hastalığında sklerotik yanıtı tetikleyen intraglomerüler basıncı artırır [21].

Tübüloglomerüler feedback aracılığı ile tübüler fonksiyonlarında glomerüler hemodinami üzerinde etkisi mevcuttur. Diyabet makula densaya gelen sodyum miktarında azalmaya sebep olur. Bu Sodyum Glukoz Ko-Transporter 1 (SGLT1) ve Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2' deki (SGLT2) upregülasyon ve proksimal tübül hipertrofisi nedeni ile diyabetin erken evrelerinde gerçekleşmektedir. Görece ılımlı dereceli hiperglisemide (>180 mg/dl) glikoz ve sodyumun geri emilimi artar, bu da distal tübülün makula densa kısmına sodyum klorür iletiminin azalmasıyla sonuçlanır. Sonuç olarak, afferent arteriolar tonus daha da azalır ve böylece renal plazma akışı, filtrasyon fraksiyonu ve eGFR'de artışlar meydana gelir. Tübüler fonksiyonun diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesi üzerindeki etkisi, SGLT2 inhibisyonunun başlangıçta eGFR'de kısa vadeli bir düşüşe, ancak böbrek hastalığının ilerlemesinde uzun vadeli bir gecikmeye yol açtığı bulgularıyla daha da vurgulanmaktadır [24-28]. Bu etki, muhtemelen sırasıyla, proksimal nefronda sodyum ve glikozun geri emiliminin azalmasına, sodyumun makula densaya distal iletiminin artmasına, tübüloglomerüler geri beslemenin restorasyonuna ve glomerüler hiperfiltrasyonda azalmaya bağlıdır [26]. SGLT2 inhibisyonundan sonra eGFR'deki ilk düşüş, tahmini eGFR'si <45 mL/dk/1.73 m² olanlar arasında değişken bir şekilde

gözlenmiştir. İlk başta oluşan eGFR düşüşünden bağımsız olarak, SGLT2i'leri diyabetik hastalardaki KBH ilerlemesini yavaşlatır [29-31].

Diyabetik hastalarda glomerüler hiperfiltrasyonun daha fazla alevlenmesi, afferent arteriyollerin kan basıncındaki dalgalanmalara normal otonöregülatuar yanıt verememeleri nedeniyle ortaya çıkar [32]. Normalde artmış kan basıncına karşı koruyucu olarak oluşan vasküler tonustaki glomerüler kılcal damarlar boyunca iletilir. Bu anormal vasküler değişiklikler, artmış intraglomerüler basınç ve artmış tek nefron glomerüler basınç ile sonuçlanarak, kılcal duvarlar, podositler ve mezangium üzerinde fiziksel strese neden olur ve sonuçta bir profibrotik yanıtı tetikler. Glomerüller skleroza gittikçe ve tüm böbrek eGFR'si düştükçe, renal plazma akışı kalan canlı glomerüllere şantlanarak daha az hasarlı glomerüllerin tek nefron glomerüler basıncında daha fazla artışa neden olur. Tip 1 ve tip 2 diyabette yapılan çalışmalarda, yükselmiş eGFR ile kötüleşen albüminüri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [22], ancak hiperfiltrasyon ile kötüleşen eGFR arasında doğrudan bir bağlantı henüz gösterilmemiştir.



Şekil 2.3: Diyabetik Böbrek Hastalığında Hiperfiltrasyon Mekanizması

2.2.3.2. Doğal Bağışıklık, Oksidatif Stres ve İnflamasyon

Diyabetik böbrek hastalığı patogeneğinde gün geçtikçe doğal bağışıklığın etkisinin bilinenden daha fazla olduğu görülmektedir. Hiperglisemi ileri glikasyon ürünleri oluşumunu arttırmaktadır. Bu ileri glikasyon ürünleri böbrek hücresi üzerindeki reseptörlerine bağlandıktan sonra NF-kappa B gibi nükleer transkripsiyon faktörleri aracılığı ile tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 6, interlökin-1 beta gibi sitokinlerin

oluşumuna neden olur [33]. Hiperglisemiye ve hasarlı hücrel bileşenlere maruz kalınca toll-like reseptörler aracılığı ile de benzer bir sinyal yolağı oluşmaktadır. Oksidatif stres ve inflamasyon bu yolların temelinde bir süreklilik arz etmektedir [34, 35].

Makrofaj infiltrasyonun diyabetik böbrek hastalığının kötüleşmesi ile olan ilişkisi diyabetik böbrek hastalığının ayırt edici özelliğidir [36, 37]. Makrofajlar, hiperglisemik stres, anjiyotensin II, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinler, ileri glikasyon ürünleri ve böbrek hasar molekülü 1 tarafından toplanarak aktive edilebilir [38]. Bu durum artmış oksidatif stres ile transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-beta) ve trombosit türevli büyüme faktörü dahil olmak üzere artmış sitokinlerin üretimi olarak sonuçlanmaktadır. Makrofajlar aynı zamanda zengin bir TNF-alfa kaynağıdır. TNF-alfa renal hipertrofi, podosit ve tübüler epitel hücre zedelenmesi ve diğer sitokin kaskadlarının aktive olması ile sonuçlanan pleiotropik bir sitokindir [36, 39].

Diyabetik glomerülosklerozun ayırt edici özellikleri olan mezengial hücre hipertrofisi ve matriks birikimi, TGF-beta sistemi tarafından düzenlenmektedir [40]. Hiperglisemik bir ortam ve anjiyotensin II mezengial hücre tarafından TGF-beta üretimini arttırmaktadır. TGF-beta hem glomerüler hücre dışı mezengial matriks üretimini tetiklemektedir hem de hücre dışı matriksi bozunma yoluyla kontrol altında tutmaktan sorumlu olan matriks metaloproteinazların üretimini de azaltmaktadır [41].

Diyabetik böbrek hastalığında vasküler proliferasyon ve endotelial geçirgenlik Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) aracılığı ile artmaktadır [42]. Anjiyopoietinler (ANGPT), endoteli stabilize eden ANGPT1 ile endotel proliferasyonunu destekleyen ANGPT2 arasında bir dengeyi zorunlu kılan endotel fonksiyonunun önemli düzenleyicileridir. ANGPT2'nin ANGPT1'e oranı, hem diyabetik böbrek hastalığının deneysel modellerinde hem de insan diyabetik glomerülopatiden alınan doku örneklerinde sürekli olarak yükselmektedir [43].

2.2.3.3. İnterstisyel Fibroz ve Tübüler Atrofi

Diyabetik böbrek hastalığı ilerledikçe, interstisyel fibröz ve tübüler atrofinin derecesi ile eGFR'deki düşüş arasında net bir ilişki vardır [44]. Hiperglisemi, glikozun heksosamin yolağına geçişine ve bununla birlikte TGF-beta ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) üretiminin artışına sebep olmaktadır [45]. Proksimal tübüler hücreler de ileri glikasyon ürünleri, anjiyotensin II ve albüminüriden kaynaklanan hasar aynı zamanda artan TGF-beta ile sonuç olarak perisitlerin miyofibroblastlara dönüşmesine (epitelyalden

mezenkimal transformasyona), makrofajların infiltrasyonuna ve aşırı kollajen ve fibronektin birikimine neden olmaktadır [46, 47].

2.2.4. Diyabetik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi

KBH ve diyabete bağlı böbrek hastalığının gerçek insidansını ve prevalansını saptamak, diyabetik böbrek hastalığının teşhisinde altın standart olan böbrek biyopsisinin diyabete bağlı KBH düşünülen hastalarda nadiren yapılmasından ötürü çok zordur.

Diyabetik hastaların yaklaşık üçte birinde, 15 yıllık hastalık süresinden sonra albüminüri gelişmektedir ve yarısından azında gerçek nefropati gelişmektedir. Diyabetin süresi 10 yıldan kısa ise diyabetik böbrek hastalığı nadir görülmektedir. Diyabet süresi 10 ila 20 yıl arasındaki kişilerde diyabetik böbrek hastalığı oranı yıllık %3 ile en yüksektir. 20 yıllık diyabet süresinden sonra nefropati oranı azalır. 20 ila 25 yıldır diyabetik böbrek hastalığının klinik belirtileri olmayan diyabetik bir hastanın böyle bir komplikasyon geliştirme şansın yaklaşık yıllık %1 olarak belirtilmektedir. Diyabetik böbrek hastalığı, Afrikalı-Amerikalılar, Asyalı-Amerikalılar ve Yerli Amerikalılarda daha sık görülür. Progresif böbrek hastalığı beyaz ırkta tip 1 diyabetli hastalarda tip 2 DM'ye göre daha sık görülür, ancak diyabetik popülasyondaki genel prevalansı tip 2 DM'li hastalarda daha yüksektir [48].

The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında 5000'den fazla yeni tanı tip 2 diyabetli katılımcıyı ortalama 15 yıl boyunca takip etmiştir. Katılımcıların %38'inde mikroalbüminüri ve katılımcıların %29'unda eGFR'nin azaldığı saptanmıştır [49].

2.2.5. Diyabetik Böbrek Hastalığı Seyri

Diyabetik böbrek hastalığının seyrinin normal ya da yüksek eGFR ile başladığına; daha sonrasında geliştiği düşünülen orta derecede artmış albüminürinin, klinik olarak saptanabilen en erken biyobelirteç olduğuna inanılıyordu. eGFR'deki 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşüşün, orta ve ileri derecede artmış albüminüri gelişimi sonrasında oluştuğuna inanılıyordu. Çalışmalar albüminürinin hastalığın herhangi bir evresinde başlayabileceğini veya gerileyebileceğini göstermiştir. eGFR düşüşü albüminüri olmaksızın ya da albüminüri derecesinden bağımsız bir şekilde gelişebilmektedir. Bu durum hızlı eGFR düşüşünün albüminüriden prognostik olarak daha önemli olduğunu düşündürmektedir [50].

2.2.5.1. Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Yüksek eGFR

Hastalık seyrinin başlangıcında genel olarak hiperfiltrasyona bağlı olarak paradoksal bir eGFR yüksekliği beklenmektedir. eGFR yüksekliği daha genç bireylerde 120 ila 140 mL/dk/1,73 m² olarak, yaşlı erişkinlerde 100 ila 120 mL/dk/1,73 m² olarak ifade edilebilmektedir. Hiperfiltrasyon, albüminüri ilerlemesi ve böbrek fonksiyonu düşüşü riskleri ile ilişkilendirilmektedir. RAAS blokerleri ve SGLT2i'lerinin böbrek koruyucu etkilerine, en azından kısmen, glomerüler hiperfiltrasyondaki azalmalar aracılık ettiği düşünülmektedir [51, 52].

2.2.5.2. Albüminüride İlerleme veya Gerileme

Özellikle tip 1 diyabetli hastalarda, orta derecede artmış albüminüriden normoalbüminüriye gerileme yaygındır. Bu durum daha az olsa da tip 2 diyabette de görülebilmektedir. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette ileri şekilde artmış albüminürinin orta derecede artmış albüminüriye gerilemesi gözlenebilmektedir [53]. Nefrotik düzeydeki proteinürinin remisyonu da bildirilmiştir [54].

Albüminürinin gerilemesi olumlu bir prognostik göstergedir. Çok sayıda kohort ve yaklaşık 700.000 hastanın geniş bir meta-analizinde, albüminüride yüzde 30'luk bir gerileme, SDBH'nin göreceli riskinde yüzde 22'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir [55].

2.2.5.3. Böbrek Fonksiyonlarında Gerileme ve SDBH

Sağlıklı bireylerde böbreğin yaşa bağlı yaşlanmasına bağlı olarak eGFR'deki yıllık ortalama düşüş oranı yılda 0.5 ila 1 mL/dk/1.73 m²'dir. Özellikle uzun süreli diyabet (> 10 yıl), ileri şekilde artmış albüminüri veya düşük başlangıç eGFR'si (<60 mL/dk/1,73 m²) olan diyabetik bireylerde eGFR düşüş hızı değişmekle birlikte diyabetik olmayanlara göre daha hızlıdır (>3 mL/dk/1,73 m²/yıl).

SDBH'ye ilerleme riski, diyabet tipi, sağlık hizmetine erişim, gerekli tedavilerin kullanımı ve diğer risk faktörleri dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır.

2.2.5.4. Albüminürik Olmayan Diyabetik Böbrek Hastalığı

Albüminürik olmayan diyabetik böbrek hastalığı risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, RAAS inhibisyonu, hipertansiyon, dislipidemi ve sigara sayılabilir [56]. Diyabet

tipinden bağımsız olarak, albüminürik olmayan hastalığı olan hastalarda diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesi daha yavaş görünmektedir [57].

2.2.5.5. Kardiyovasküler Olaylar ve Ölüm

Özellikle urine albumin-creatinine ratio (uACR) <1000 mg/g veya eGFR 45 ml/dk/1.73 m²'nin üzerinde olan hastalarda, ilerlemiş KBH ve SDBH'ye ilerleme ne kadar önemli olsa da kardiyovasküler olaylar ve ölüm, böbrek replasman tedavisi ihtiyacından daha sık meydana gelmektedir [17, 18, 58]. Daha yüksek albüminüri seviyeleri (hatta 30 mg/g'nin altında) ve daha düşük eGFR seviyeleri, kardiyovasküler olaylar ve ölüm riskini arttırmaktadır [59, 60]. Yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastalarda, kardiyovasküler olay insidansı, idrar albümin atılımındaki her 10 katlık artış için yaklaşık 2,5 kat ve eGFR'nin her yarılanması için yaklaşık iki kat daha yüksektir [59].

2.2.6. Diyabetik Böbrek Hastalığı Risk Faktörleri

Diyabetik böbrek hastalığı için güçlü bir genetik temel ve buna ek olarak hem değiştirilebilir hem de değiştirilemez çevresel risk faktörlerinin etkisi bulunmaktadır.

Yaş: Artan yaş ile düşük eGFR (<60mL/dk/1.72 m²), ile giden diyabetik böbrek hastalığının prevalansı ile doğrudan ilişki mevcut olup 5. dekatta oran yüzde 8, 6. dekatta yüzde 19 ve 7. dekatta bu oran yüzde 35'e yükselmektedir. Diyabetik son döneme böbrek yetmezliği insidansı <45, 45-64, 65-74 ve ≥75 yaşındaki diyabetik kişilerde 100.000'de sırasıyla 142, 274, 368 ve 329'dur [61].

Etnik köken: Beyaz popülasyon ile karşılaştırıldığında, Afro-Amerikan, Hispanik Amerikalı ve Amerikan Kızılderili popülasyonlarında daha yüksek albüminüri, azalmış eGFR ve SDBH oranları mevcuttur [62].

Cinsiyet: Hem genel KBH hem de diyabetik böbrek hastalığı kadınlarda daha yaygındır. Ancak erkeklerde kadınlara göre ileri evre KBH'dan SDBH'ye ilerleme riski anlamlı olarak daha yüksektir [63]. Kadınlarda daha yüksek KBH prevalansı olmasına karşın erkeklerde daha yüksek progresyon riskinin nedenleri tam olarak belirlenememiştir, ancak genetik yapı, seks hormonuna maruz kalma, vücut kompozisyonu (örn. kas kütlesi) ve yaşam tarzı faktörlerindeki (örn. sigara, obezite, fiziksel aktivite) farklılıklar ve diyet gibi ek faktörlerin sebep olabildiği düşünülmektedir.

Düşük sosyoekonomik düzey: Diyabetik böbrek hastalığına sahip hastalarda albüminüri ve düşük eGFR (<60mL/dk/1.72 m²), sosyodemografik ve klinik faktörlerin

değerlendirilmesi sonrası düşük eğitim düzeyine sahip bireylerde daha yaygın saptanmıştır [64]. Yapılan bir çalışmada SDBH insidansı, toplumun yüzde 25'ten fazlasının yoksulluk seviyesinin altında yaşadığı popülasyonlarda, yüzde 5'ten daha azının yoksulluk seviyesinin altında yaşadığı popülasyonlara kıyasla 4,5 kat daha yüksek saptanmıştır [65]. Sağlık sigorta kapsamı nedeni ile sağlık hizmetine erişim sorunu, tıbbi maliyetlerin büyüklüğü, dil ve okuryazarlık becerilerindeki yetersizlik, kişisel inançlar, tıbbi hizmet sağlayıcılara güvensizlik, çevresel maruziyetler (kurşunlu boya veya kirli su), sağlıksız beslenme, obezite ve sağlıksız davranışlar (sigara, alkol, yasa dışı madde kullanımı) bu duruma neden olan faktörler arasında sayılabilir.

Obezite: Obezite diyabet olmaksızın, "obezite ile ilişkili glomerülopati " olarak adlandırılan bir tür sekonder fokal segmental glomerüloskleroza (FSGS) yol açabilmektedir. Bu hastaların yaklaşık yüzde 40'ında diyabet olmaksızın bile diyabetik böbrek hastalığının özellikleri (mezengial genişleme, glomerüler bazal membran kalınlaşması ve nodüler glomerüloskleroz) saptanabilmektedir [66]. Obezite ve tip 2 diyabet birlikteliği göz önünde bulundurulunca ORG ve diyabetik böbrek hastalığı sıklıkla bir arada bulunduğu görülmektedir. Glomerüler hiperfiltrasyon, ilerleyici albüminüri, podosit hasarı ve FSGS gibi birçok klinik ve patojenik özellik aynı anda saptanmaktadır.

Obezite, RAAS aktivasyonu ile sonuçlanarak sodyum tutulmasının artmasına, sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna ve artmış intraglomerüler kapiller basınca neden olarak diyabetin neden olduğu süreçleri şiddetlendirir ve bu süreç glomerüloskleroz ile sonuçlanmaktadır [21]. Obez bireylerde adipositlerden adiponektin üretimi azalışı AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivasyonunun azalmasına ve oksidatif stresin ve podosit hasarının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca obez bireylerde TNF-alfa, IL-6 ve leptin üretimindeki artış daha fazla TGF-beta üretimi ile sonuçlanmaktadır [67].

Sigara: Sigara diyabet olmaksızın, diyabetik glomerüloskleroza benzer nodüler skleroza neden olabilmektedir. Sigara içmek diyabetik böbrek hastalığının patogeneğinde önemli rolü olan endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamasyon gibi yolların birçoğunu tetiklemektedir.

Hiperglisemi: İyi glisemik kontrolün diyabetik böbrek hastalığının gelişmesini ve ilerleyişini önlemede çok önemli olduğuna dair çok güçlü kanıtlar bulunmaktadır [68, 69].

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetle ilgili yapılan çalışmalar, düşük HbA1c düzeylerinin hiperfiltrasyonun tersine çevrilmesi [70], albüminürinin azalması, hızlı eGFR düşüşü [71] ve evre 3 KBH gelişimi [72] ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İleri

derecede artmış albüminüri (uACR ≥ 300 mg/g) ve eGFR < 60 ml/dk/1,73 m² dahil olmak üzere diyabetik böbrek hastalığının sonraki aşamalarında bile bu tür gelişmeler gözlemlenebilmektedir [72].

Hipertansiyon: Artmış kan basıncı ile kötü renal sonuçlar arasında doğrusal bir ilişki vardır. 140 mmHg'den daha yüksek bir sistolik kan basıncının, sürekli olarak ileri şekilde artmış albüminüri ve evre 3 KBH gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir [73].

Genetik: Diyabetik böbrek hastalığında genetik faktörlerin etkisi bilinmektedir ve bu konunun tam aydınlatılması amacı ile çalışmalar sürmektedir.

Akut böbrek yetmezliği: Diyabetik böbrek hastaları akut böbrek yetmezliği açısından normal popülasyona göre artmış risk altındadır. Ayrıca bu hastalardaki onarım mekanizmalarının düzgün çalışmaması nedeni ile akut durumun kronikleşmesi açısından da artmış bir risk bulunmaktadır.

UKPDS çalışmasında; kadın cinsiyet, ileri yaş, insülin direnci eGFR düşüşü açısından risk faktörü olarak saptanmış iken, erkek cinsiyet, obezite, hiperglisemi ve hiperlipidemi mikroalbüminüri açısından risk faktörü olarak saptanmıştır. Hipertansiyon hem eGFR düşüşü hem de mikroalbüminüri açısından risk faktörü olarak saptanmıştır.

2.2.7. Diyabetik Böbrek Hastalığı Tedavisi

Diyabetik böbrek hastalığı tedavisinin temelini kan basıncı kontrolü, iyi glisemik kontrol, hiperlipidemi tedavisi, sigaranın bırakılması, kilo kaybı ve fiziksel aktivite gibi hayat tarzı değişiklikleri oluşturmaktadır.

Hayat Tarzı Değişiklikleri: Diyabetik böbrek hastalığından bağımsız olarak düzenli sağlıklı beslenme, egzersiz, kilo verme ve sigarayı bırakma ciddi önem arz etmektedir.

Hiperlipidemi Tedavisi: Kardiyovasküler risk hesaplaması yapılarak gerekirse statin tedavisi başlanmalıdır. Atorvastatin ve fluvastatin eGFR'ye göre doz ayarı gerektirmediğinden diyabetik böbrek hastalığının tüm evrelerinde güvenle kullanılabilir. SDBH olan hastalarda kardiyovasküler olay veya mortalite riskini azalttığı gösterilmemesi nedeni ile kullanımı önerilmemektedir.

Kan Basıncı Kontrolü: Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda yoğun kan basıncı kontrolü önerilmektedir. Bu hastalarda yoğun kan basıncı kontrolü, mortaliteyi

azaltmak ve kardiyovasküler morbiditeyi önlemektedir. Ayrıca, ileri derece albüminüri olan hastalarda daha yoğun kan basıncı kontrolü, SDBH'ye gidişatı önleyebilir.

Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda antihipertansif tedavinin temelini anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) ya da anjiyotensin reseptör blokerinden (ARB) oluşturmaktadır. Kombinasyon tedavi gerektiği durumlarda dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri kombinasyonu sıklıkla tercih edilmekte olup ileri derecede albüminüri olan hastalarda dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri yerine non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri veya diüretik tercih edilmelidir.

Glisemik kontrol: Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda HbA1c hedefi, ideal olarak yüzde 7 ve altıdır. Ancak hipoglisemi riski ve kişisel faktörler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Hipoglisemi riski, düşük eGFR olan hastalarda daha fazladır [74]. SGLT2i ve GLP-1 RA grubu ilaçların kullanımı önerilmektedir.

2.2.8. Diyabetik Böbrek Hastalığında Nefroprotektif Tedaviler

2.2.8.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

İleri derecede artmış albüminüri olan hastalar ACEi veya bir ARB ile tedavi edilmelidir. Klinik uygulamada hipertansiyonu ve ileri olmayan albüminüri olan hastalarda da albüminüri konusunda net bir fayda sağlamamasına rağmen, ACEi veya ARB kullanılmaktadır.

Tip 2 diyabette, RAAS inhibisyonunu başka bir antihipertansif ilaçla karşılaştıran kanıtlar, Irbesartan Diabetic Nephropathy Çalışmasından (IDNT) gelmektedir [75]. IDNT'de tip 2 diyabet, hipertansiyon, idrarda protein atılımı $\geq 0,9$ g/gün ve ortalama serum kreatinin değeri 1,7 mg/dL olan 30 ila 70 yaşları arasındaki 1715 katılımcı rastgele olarak irbesartana (75 ila 300 mg günde bir kez), amlodipin (günde bir kez 2,5 ila 10 mg) veya plasebo koluna dağıtılmıştır. Hedef sistolik kan basıncı ≤ 135 mmHg veya taramada saptanan değerden 10 mmHg daha düşük (eğer taramadaki sistolik kan basıncı ≥ 145 mmHg ise) ve hedef diyastolik kan basıncı ≤ 85 mmHg idi. 2,6 yıllık takipte, serum kreatinin düzeyinin ikiye katlanma olasılığı, amlodipin (%25) ve plaseboya (%24) kıyasla irbesartan (%17) tedavisi alan hastalarda daha düşük saptanmıştır. Irbesartan tedavisinin, SDBH insidansını anlamlı olmayan bir şekilde azalttığı (amlodipin ve plasebo ile yüzde 14'e karşı yüzde 18) görülmüştür. Kardiyovasküler sonlanım noktaları veya ölüm açısından

gruplar arasında fark saptanmamıştır. Plasebo kolunda takip edilen hastaların kan basıncı, çalışma boyunca irbesartan tedavisi alanlara göre daha yüksek seyretmişti; ancak, irbesartan ve amlodipin kolundaki hastaların kan basıncı benzer saptanmıştır ve bu nedenle irbesartanın yararları, ulaşılan kan basıncından bağımsız olarak saptanmıştır.

The Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent DM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) çalışmasında tip 2 diyabetli, uACR >300 mg/gün (medyan uACR yaklaşık 1250 mg/g) ve ortalama serum kreatinin 1,9 mg/dl olan 1513 hastaya randomize olarak losartan (50 mg 100 mg a titre edilmiştir) veya plasebo verilmiştir. Hastaların tedavilerine hedef kan basıncına ulaşmaları amacı ile RAAS blokeri olmayan diğer antihipertansif ajanlar eklenmiştir. 3.4 yıllık takipte, SDBH insidansı losartan ile daha düşük saptanmıştır (yüzde 20'ye karşı yüzde 26) [76]. IDNT'den farklı olarak, çalışma boyunca ortalama kan basıncı, losartan verilenler arasında daha düşük saptanmıştır.

Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) çalışması ve diğer büyük birkaç çalışmada anjiyotensin inhibisyonunun, normal-hafif artmış albüminüriden orta derecede artmış albüminüriye, ve orta derecede artmış albüminüriden ileri derecede artmış albüminüriye ilerleme riskini azalttığını göstermektedir [77, 78]. Yapılan hiçbir büyük araştırmada albüminürik olmayan diyabetik böbrek hastalarında, bu ilaçların diğer antihipertansif ilaçlarla karşılaştırıldığında, SDBH'ını önlediğini bulunamamıştır [78].

Diyabetli hastalar veya daha geniş popülasyonlar arasında yapılan çalışmalarda ACEi'lerini ARB'ler ile karşılaştıran sonuçlarda kanıtlanmış bir fark saptanmamıştır [79-81]. Bu nedenle, diyabetik böbrek hastalığının tedavisinde her iki ajan da kullanılabilir. ACEi ve ARB kombinasyonu, her iki ajanın tek başına kullanımıyla karşılaştırıldığında albüminüriyi azaltsa da kombinasyon tedavisi böbrek hastalığının ilerlemesini veya ölümü önlememektedir. Ayrıca ciddi yan etki oranını artmaktadır. Bu nedenle, ACEi ve ARB ile kombinasyon tedavisi, diyabetik böbrek hastalığı tedavisinde kullanılmamalıdır. Diyabetik böbrek hastalığı ([eGFR], 54 ml/dk/1,73 m²; ortalama uACR, 852 mg/g)) olan 1448 erkek hasta üzerinde gerçekleştirilen randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma olan Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes study (VA NEPHRON-D) hastalara 100 mg/gün losartan tedavisine ek olarak rastgele plasebo veya lisinopril (tolere edildiği sürece 10 ila 40 mg/gün) tedavisi verilmiştir. Birincil sonlanım noktası, eGFR de yüzde 50'lik düşüş, SDBH veya ölüm olarak belirlenmişti. Çalışma, güvenlik endişeleri nedeniyle ortalama 2,2 yıl sonra erken

durdurulmuştur. Kombinasyon tedavisi ve monoterapi grupları benzer bir birincil olay oranına sahip saptanmıştır (yüzde 18,2'ye karşı yüzde 21). Buna karşın, hastaneye yatış gerektiren veya hastanede yatış sırasında ortaya çıkan akut böbrek hasarı (yüzde 18'e karşı yüzde 11), şiddetli hiperkalemi (yüzde 9,9'a karşı yüzde 4,4) kombinasyon tedavisiyle çok daha sık saptanmıştır [82]. ONTARGET çalışmasında da diyaliz gerektiren akut böbrek hasarı oranları daha yüksek saptanmıştır.

2.2.8.2. Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 İnhibitörleri

Albüminürik diyabetik böbrek hastalarında ACEi veya ARB kullanımına ek olarak glisemik kontrolün derecesine bakılmaksızın SGLT2i kullanımı önerilmektedir [83].

SGLT2i'leri, proksimal tübülde glukozun SGLT2 yoluyla geri emilimini bloke eder, bu da renal glukoz eşiğini düşürür ve önemli miktarda glukozüriye yol açar. Glukozüri, renal fonksiyonlara bağlıdır. Bu nedenle glukozüri ve kan glukozunun düşürülmesinin derecesi, böbrek fonksiyonu azalmış kişilerde daha sınırlıdır. SGLT2i'lerinin glisemik kontrol dışında ek renal etkileri mevcuttur. Ko-transporter blokajına bağlı olarak, tübüler glukoz yükünden dolayı artan sodyum geri emilimini azaltırlar. Bu da natriürez, intravasküler hacim ve kan basıncında azalma olarak sonuçlanır. Aynı zamanda makula densaya sodyum iletimini de artırır. Makula densaya artan sodyum iletimi, tübüloglomerüler feedbacki normalleştirir ve böylece anormal şekilde genişlemiş afferent arteriyolün daralması aracılığıyla intraglomerüler basıncı azaltarak glomerüler hiperfiltrasyonu azaltır [84]. Glomerüler hiperfiltrasyondaki bu azalmanın, böbrek hastalığının ilerleme hızını yavaşlattığı düşünülmektedir [51].

SGLT2i'leri, SDBH dahil olmak üzere önemli renal kötü sonuçları önleyebilmekte [83, 85] ve kardiyovasküler hastalık insidansını azaltmaktadır [85]. İleri derecede albüminüri olan ve olmayan hastalar arasında böbrek yetmezliğinin göreceli risk azalması benzer olsa da ciddi şekilde artmış albüminüri olanlarda kötü renal sonuçları açısından mutlak risk azalması daha fazla saptanmaktadır.

Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) çalışmasında, eGFR 25 ila 75 ml/dk/1,73 m² ve idrar uACR 200 ila 5000 mg/g (medyan 950 mg/g) olan 4304 kişi dapagliflozin (günde bir kez 10 mg) veya plasebo koluna rastgele dağıtılmıştır. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde tip 2 diyabet mevcuttu; yüzde 98'i bir ACEi veya ARB alıyordu. 2,4 yıllık takip sonucunda, dapagliflozinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi (yüzde 4,7'ye karşı yüzde 6,8), SDBH insidansını (yüzde 5,1'e karşı yüzde 7,5),

eGFR'de yüzde 50 veya daha fazla düşüş riskini (yüzde 5,2'ye karşı yüzde 9,3) azalttığı saptanmıştır. Dapagliflozinin yararlı etkisi, diyabetik böbrek hastalığı ve diğer böbrek hastalıkları arasında benzer saptanmıştır. Bu da etkilerin glisemik kontrolden bağımsız olduğu düşüncesini güçlendirmektedir. Majör yan etkiler açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır [86].

Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (EMPA-KIDNEY) çalışmasında, eGFR 20 ila 44 ml/dk/1,73 m² (albüminüriye bakılmaksızın) veya 45 ila 89 ml/dk/1,73 m² (uACR en az 200 mg/g) olan 6609 hasta empagliflozin 10 mg/gün veya plasebo koluna ya rastgele dağıtılmıştır. Hastaların yarısından azında (yüzde 46) diyabet mevcut idi. İki yıllık takipte, empagliflozin, SDBH insidansını (yüzde 3,3'e karşı yüzde 4,8), eGFR'de <10 ml/dk/1,73 m² sürekli düşüş insidansını (yüzde 3,5'e karşı yüzde 5,1) ve eGFR'de yüzde 40 veya daha fazla sürekli azalma insidansını (yüzde 10,9'a karşı yüzde 14,3) azaltmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölüm ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların riskleri gruplar arasında benzer saptanmıştır. Etkiler, diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda benzer saptanmıştır ve bu etki çalışmanın başlangıcındaki eGFR'den bağımsızdır. Empagliflozinden elde edilen fayda uACR $\geq$ 300 mg/g olan hastalarda daha yüksek olup ve albümin atılımı düşük olan hastalarda önemli ölçüde daha az saptanmıştır [87].

Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (CREDENCE) çalışmasında ACEi veya ARB alınmasına rağmen idrar uACR'si >300 mg olan ve eGFR'si 30 ila 89 mL/dak/1,73 m² olan 4401 diyabetik hastada canagliflozin (günde bir kez 100 mg) ile plasebo karşılaştırılmıştır. 2,6 yıllık takipte canagliflozin, SDBH insidansını (%5,3'e karşı %7,5), serum kreatinin düzeyinin ikiye katlanışını (%5,4'e karşı %8,5), kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışları (%4,0'a karşı %6,4), kardiyovasküler ölümü (%5,0'a karşı %6,4) ve tüm nedenlere bağlı ölümü (yüzde 7,6'ya karşı yüzde 9,1) azaltmıştır. Ancak kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm üzerindeki etkiler ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir [88].

Daha öncesinde KBH olan ve olmayan (CREDENCE, DAPA-KBH ve EMPA-KIDNEY çalışmaları dahil) 13 çalışmanın ve 90.000'den fazla katılımcının bir meta-analizi, SGLT2i'lerinin böbrek hastalığının ilerlemesi üzerindeki etkisini incelemiştir. Böbrek hastalığındaki ilerleme eGFR'de sürekli olarak yüzde 50 veya daha fazla düşüş, diyaliz ihtiyacı, böbrek nakli veya eGFR'de <10 ila 15 ml/dk/1,73 m²'lik sürekli düşüş olarak tanımlanmış. Plasebo ile karşılaştırıldığında, SGLT2i'lerinin diyabetik hastalarda

önceden var olan diyabetik böbrek hastalığından bağımsız olarak böbrek hastalığının ilerleme oranını azalttığı saptanmıştır (yüzde 1,8'e karşı yüzde 3,8). Önceden diyabetik böbrek hastalığı olanlar arasında, SGLT2i'leri böbrek yetmezliği oranını plaseboya kıyasla düşürmüştür (5,2 yüzde 7,6'ya karşı) [89].

SGLT2i, diyabetik böbrek hastalığı olup olmadığına bakılmaksızın, yerleşik ASKVH olan hastalarda majör kardiyovasküler olay oranlarını da azaltmaktadır [85, 90].

SGLT2i'leri kullanımından eGFR'si <20 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda kaçınılmalıdır. Halihazırda SGLT2i tedavisi alırken eGFR'si 20 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşen hastalarda ise güvenli bir şekilde devam edilebilmektedir [29].

SGLT2i'leri, vulvovajinal kandidiyaz başta olmak üzere genital enfeksiyon riskini iki ila dört kat artırmaktadır. Nadir olarak Fournier gangreni görülebilmektedir. SGLT2i'lerinin kullanımı sırasında tip 1 diyabette (nadiren tip 2 diyabette) "öglisemik" diyabetik ketoasidoz görülebilmektedir.

2.2.8.3. Steroid Olmayan Selektif Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti

Mineralokortikoid reseptörünün aktivasyonu, inflamatuvar ve fibrotik kaskadları uyarak kardiyovasküler hastalıklar ve böbrek hastalığı ile ilişkilendirilmektedir [91]. ACEi veya ARB'ye ek olarak SGLT2i tedavisine rağmen uACR ≥ 30 mg/gün olan hastalara steroid yapıda olmayan mineralokortikoid reseptör antagonisti (özellikle finerenon) ile tedavi önerilmektedir (serum potasyumu $\leq 4,8$ mEq/L ve eGFR ≥ 25 ml/dk/1,73 m² olmak koşulları ile). Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes (FIDELIO-DKD) ve Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes (FIGARO DKD) çalışmalarında finerenone tedavisinin, tip 2 diyabet ve diyabetik böbrek hastalarında, böbrek fonksiyon bozukluğunun ve kardiyovasküler olayların ilerlemesini ve albüminüriyi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca finerenone tedavisinin ciddi kan basıncı düşüşlerine ve hiperkalemiye sebep olmadığı gösterilmiştir [92, 93]

2.2.8.4. Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörü Agonistleri

SGLT2i'lerinin, özellikle azalmış eGFR'si olan hastalarda glukoz düşürücü etkisi sınırlıdır. Bu nedenle HbA1c hedefte olmayan hastalar ek antihiperglisemik tedaviye ihtiyaç duyabilmektedir. SGLT2i dışında, kardiyovasküler veya böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler ve böbrek sonuçları üzerinde en güçlü kanıta sahip glikoz

düşürücü ilaçlar, GLP-1 RA grubu ilaçlardır [83]. Tip 2 diyabetli ve diyabetik böbrek hastalığı olan, temel başlangıç tedavisi ve SGLT2i kullanımına rağmen glisemik kontrol sağlanamıyorsa bir GLP-1 RA eklenmelidir.

GLP-1 RA grubundan liraglutid, tip 2 diyabetli hastalarda yapılan geniş bir çalışmada birleşik renal sonlanım noktası insidansını azaltmıştır (yeni başlangıçlı >300 mg/gün albüminüri, serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması, SDBH veya böbrek ölümü) [83]. Etkisi en çok yeni başlayan albüminüride bir azalma olarak ortaya çıkmıştır. Diğer bir GLP-1 RA grubundan dulaglutide, KBH olan ve olmayan tip 2 diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda eGFR'deki düşüş hızını yavaşlatmıştır ve albüminürinin kötüleşmesini önlemiştir [94, 95]. GLP-1 RA grubu ilaçlar kardiyovasküler hastalık oranlarını da azaltmaktadır [83].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu retrospektif tek merkezli çalışmada 01.01.2021 ile 30.09.2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi iç hastalıkları diyabet hipertansiyon polikliniği ve diyabet hipertansiyon ve kolesterol polikliniğine başvuran tip 2 DM tanılı olan hastaların, otomasyon sisteminden verileri taranarak tüm hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), tıbbi öyküleri(kullandığı ilaç, diyabet yaşı, hangi tedavileri aldığı) ve kan biyokimya değerleri (HbA1c, eGFR, albüminüri) incelendi. Hastalar diyabetik böbrek hastalığı olan ve olmayan olarak iki grupta incelendi. Bu hastaların almış olduğu tedaviler elektronik kayıtlarından alınarak SGLT2i, GLP-1 RA, ACEi, ARB grubu ilaçların kullanımı özellikleri belirlendi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmış olup, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından tarihinde onaylanmıştır (Karar no:2022/0585)

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- İstanbul Medeniyet Üniversitesi İç Hastalıkları Diyabet Hipertansiyon polikliniği ya da Diyabet Hipertansiyon Kolesterol polikliniğine en az 1 kere başvurmuş olmak
- Tip 2 DM tanısı almış olmak
- Diyabetik böbrek hastalığı varlığı taranmış olması

3.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Diyabet tanısının, tip 1 diyabet, maturity-onset diabetes of the young (MODY) gibi monogenik diyabet sendromlarından herhangi birine sahip olmak
- Hastalarda diyabet dışında herhangi bir sebebe bağlanmış böbrek hastalığı olması
- Tam idrar tahlilinde lökositüri, eritrositüri saptanmış olması

- Dosya verilerinde değerlendirme için bakılan parametrelerin eksik olması

3.2. ÇALIŞMA

Çalışmamız için Uluslararası Hastalık Sınıflamasına (ICD 10) göre tanı kodu E10-E14 DM olan 3000 hasta tarandı. 350 hasta; tanısı tip 2 DM dışındaki diyabet türleri olması nedeni ile çalışmaya dahil edilemedi. 980 hasta albüminüri/proteinüri sonucunu etkileyecek ikincil faktörler nedeni ile çalışmamıza dahil edilemedi. 330 hasta diyabet dışı böbrek hastalığı olması nedeni ile çalışmamıza dahil edilemedi. 300 hasta tanı kodu ve sahip olduğu tanı uyumsuzluğu nedeni ile çalışmaya dahil edilemedi. 250 hasta hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından verilerine ulaşamaması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamız çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan, 1040 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Bu hastaların yaş, cinsiyet, diyabet süresi, ek hastalıklarının olup olmadığı, diyabete yönelik aldığı tedavi, diyabetik böbrek hastalığına yönelik tedavileri alıp almadıkları ve biyokimyasal verileri hasta diyabet takip formlarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Diyabetik böbrek hastalığı olan hastaları saptamak için hastaların albümin/kreatinin, protein/kreatinin ve eGFR değerleri incelendi. Hastalar diyabetik böbrek hastalığı olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırıldı. Diyabetik böbrek hastalığına yönelik tedaviler antidiyabetik ilaç olanlar ve olmayanlar olarak iki grupta incelendi. Antidiyabetik olan diyabetik böbrek hastalığı tedavileri arasında SGLT2i ve GLP-1 RA grubu ilaçlar; antidiyabetik olmayan diyabetik böbrek hastalığı tedavileri arasında ACEi ve ARB grubu ilaçlar incelendi.

3.3. TANIMLAR

Hastaların eGFR değeri elimizdeki biyokimyasal verilere dayanarak MDRD e-GFR formülü ile değerlendirildi.

$$\text{MDRD e-GFR} = 186 \times (\text{Kreatinin})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} [\times (0.742 \text{ hasta kadınsa})]$$

Hastaların hesaplanan eGFR düzeyine göre 15 ml/dk altı, 15 ila 30 ml/dk arası, 30 ila 44 ml/dk arası 45 ila 59 ml/dk arası, 60 ila 90 ml/dk arası ve 90 ml/dk üzerinde olmak üzere altı gruba ayrılarak analizler bu şekilde yapıldı.

Albüminüri; uACR 30 mg/g 'ın üzerinde ve protein/kreatinin oranı 150 mg/g 'ın üzerinde olarak tanımlandı. uACR 30 mg/g ila 300 mg/g arasına veya protein/kreatinin oranı 150 mg/g ila 500 mg/g arasındaki değerlere orta derecede albüminüri; uACR 300

mg/g ‘ın üzerinde veya ve protein/kreatinin oranı 500 mg/g ‘ın üzerindeki değerler ileri derecede albüminüri olarak sınıflandırıldı.

Diyabetik böbrek hastalığı eGFR si 60 ml/dk ‘nın altında olan veya uACR 30 mg/g ‘ın üzerinde olan veya protein/kreatinin oranı 150 mg/g ‘ın üzerinde olan hastaları kapsayacak şekilde tanımlandı.

Diyabet tanısı hastanın takip altında olduğu klinikteki hekimin kayıtları esas alınarak değerlendirildi.

3.4. ÇALIŞMANIN BİRİNCİL VE İKİNCİL SONLANIM NOKTALARI

Diyabetik böbrek hastalığı olan tip 2 DM’li hastalarda böbrek yetersizliğinin ilerleyişini azaltmak amacıyla güncel kılavuzlar tarafından ACEi, ARB, SGLT2i VE GLP-1 RA kullanımı önerilmektedir. Ancak kılavuz öneri ile gerçek yaşam verileri her zaman uyuşmamaktadır. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası diyabetik nefropatinin önlenmesi amacıyla kılavuzların önerdiği antidiyabetik tedaviler olan SGLT2i ve GLP-1 RA grubu ilaçların kullanım oranlarını belirlemektir. Sekonder sonlanım noktası antidiyabetik ilaçlar dışında kılavuzların önerdiği nefropati önleyici ACEi ve ARB grubu ilaçların kullanım oranını belirlemektir. Ayrıca, son çalışmalarda finerenon tedavisinin böbrek yetmezliğindeki ilerlemeyi yavaşlattığı, kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Ancak ülkemizde ruhsatlı olmadığından çalışmamızda bu ilaçla ilgili veri bulunamamaktadır.

3.5. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı.

Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test; üç grup ve üzerindeki karşılaştırmalarında Oneway Anova test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni test kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test; üç grup ve üzeri karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn test kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışma 01.01.2021 ile 30.09.2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Hastanesi'nde takip edilen %55,8'i (n:580) kadın, %44,2'si (n:460) erkek olmak üzere toplam 1040 hasta ile yapılmıştır. Hastaların yaşları 18 ile 90 arasında değişmekte olup, ortalama $61,03 \pm 10,60$ yaş olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	580 (55,8)
	Erkek	460 (44,2)
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	$61,03 \pm 10,60$
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	61 (10-90)
DM süresi (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	$12,56 \pm 8,03$
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11 (0,3-46)
Hipertansiyon	Yok	313 (30,1)
	Var	727 (69,9)
Dislipidemi	Yok	194 (18,7)
	Var	846 (81,3)
Koroner Arter Hastalığı	Yok	784 (75,4)
	Var	256 (24,6)
Serebrovasküler Hastalık	Yok	994 (95,6)
	Var	46 (4,4)
KBH	Yok	604 (58,1)
	Var	436 (41,9)
KBH Evre	Evre 1	3 (0,7)
	Evre 2	305 (69,5)
	Evre 3A	75 (17,1)
	Evre 3B	43 (9,8)
	Evre 4	12 (2,7)
	Evre 5	1 (0,2)
DM Tedavisi	İnsülin	34 (3,3)
	OAD	644 (62,2)
	OAD+İnsülin	358 (34,6)
Protetin/ kreatinin (mg/g)	<i>Ort±Ss</i>	$275,76 \pm 679,88$
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	118 (31-10296)
Albümin/ kreatinin (mg/g)	<i>Ort±Ss</i>	$595,42 \pm 1505,62$
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	128 (0-13649)
eGFR (ml/dk/1.73 m²)	<i>Ort±Ss</i>	$86,70 \pm 20,95$
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	92,3 (11,8-139,7)
HbA1c	<i>Ort±Ss</i>	$7,87 \pm 2,02$

Hastaların DM süreleri 3 ay ile 46 yıl arasında değişmekte olup, ortalama süre $12,56 \pm 8,03$ yıl olarak belirlenmiştir.

Hastaların %69,9'unda (n:727) hipertansiyon mevcuttur.

Hastaların %81,3'ünde (n:846) dislipidemi olduğu görülmüştür.

Hastaların %24,6'sında (n:256) KAH olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların %4,4'ünde (n:46) serebrovasküler hastalık mevcuttur.

Çalışmaya katılan hastaların %42,2'sinde (n:436) KBH mevcuttur. KBH saptanan hastaların %0,7'sinin (n:3) KBH evreleri 1, %69,5'inin (n:305) evre 2, %17,1'inin (n:75) evre 3A, %9,8'inin (n:43) evre 3B, %2,7'sinin (n:12) evre 4, %0,2'sinin (n:1) evre 5 olduğu saptanmıştır.

Hastaların diyabet tedavisi amacı ile kullandıkları ilaçlar incelendiğinde, hastaların %3,3'ünde (n:34) sadece insülin kullanımı, %62,2'sinde (n:644) sadece oral antidiyabetik (OAD) kullanımı, %34,6'sında (n:358) OAD+insülin kullanımı olduğu görülmüştür.

Çalışmaya katılan hastaların protein/kreatinin oranları 31 ile 10296 mg/g değerleri arasında değişmekte olup, ortalama $275,76 \pm 679,88$ mg/g; uACR 4 ile 13649 mg/g değerleri arasında değişmekte olup, ortalama $595,42 \pm 1505,62$ mg/g idi.

Hastaların eGFR ölçümleri 11,8 ile 139,7 ml/dk/1.73 m² değerleri arasında değişmekte olup, ortalama değer $86,70 \pm 20,95$ ml/dk/1.73 m² olarak bulunmuştur.

Hastaların HbA1c ölçümleri 5 ile 17,8 değerleri arasında değişmekte olup, ortalama değer $7,87 \pm 2,02$ olarak saptanmıştır.

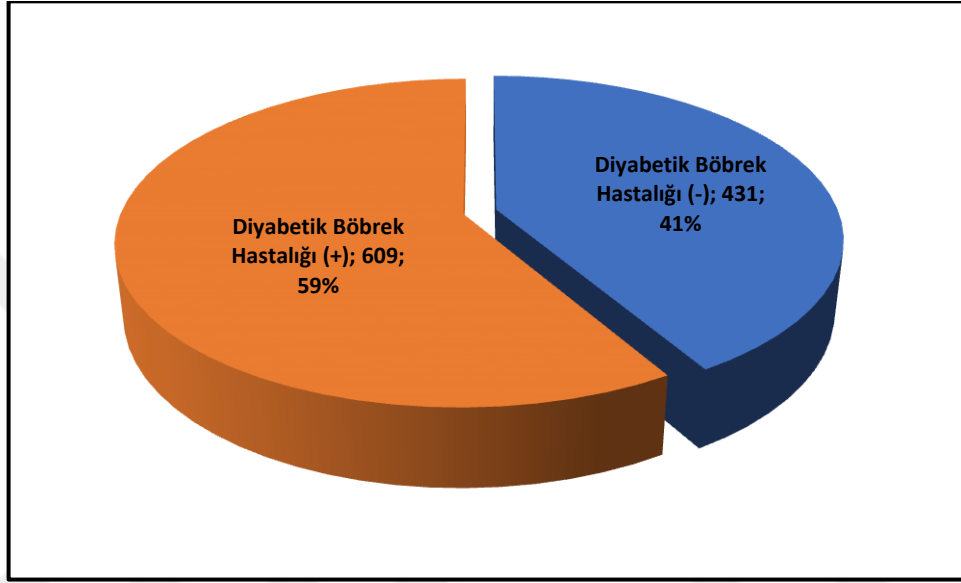
Tablo 4.2: Hastaların Nefroprotektif Tedavi Kullanım Durumları

		n (%)
SGLT2i kullanımı	Yok	458 (44,0)
	Var	582 (56,0)
GLP-1 RA kullanımı	Yok	996 (95,8)
	Var	44 (4,2)
ACEi kullanımı	Yok	720 (69,2)
	Var	320 (30,8)
ARB kullanımı	Yok	737 (70,8)
	Var	303 (29,2)
RAAS Blokeri kullanımı	Yok	471 (39,1)
	Var	623 (59,9)

Çalışmaya katılan hastaların %56'sında (n:582) SGLT2i kullanımı olduğu görülmektedir.

Çalışmaya katılan hastaların %4,2'sinde (n:44) GLP-1 RA kullanımı saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların %30,8'inde (n:320) ACEi kullanımı, %29,2'sinde (n:303) ARB kullanımı; ACEi ve ARB grubu ilaçların dahil olduğu RAAS blokeri kullanımının çalışmaya katılan hastaların %59,9'unda (n:623) olduğu görülmektedir.



Şekil 4.1: Diyabetik böbrek Hastalığına Göre Dağılımlar

eGFR'nin 60 ml/dk'nın altında ve/veya uACR'nin 30 mg/g ve üzerinde ve/veya protein/kreatinin oranının 150 mg/g ve üzerinde olması olarak tanımlanan diyabetik böbrek hastalığı çalışmaya katılan 1040 hastanın %59 unda (n:609) saptanmıştır.

Tablo 4.3: Diyabetik Böbrek Hastalığı Olanlarda Albüminüri ve eGFR Kategorileri

Protetin/ kreatinin (mg/g)	<i>Ort±Ss</i>	421,28±883,90
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	92 (31-149)
	Albüminüri Yok	183 (34,3)
	Orta Derece Artmış	268 (50,3)
	İleri Derece Artmış	82 (15,4)
Albümin/kreatinin (mg/g) (n:304)	<i>Ort±Ss</i>	640,80±1554,29
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	14 (0-28)
	Albüminüri Yok	5 (1,8)
	Orta Derece Artmış	192 (68,1)
	İleri Derece Artmış	85 (30,1)

Tablo 4.3 (Devamı): Diyabetik Böbrek Hastalığı Olanlarda Albüminüri ve eGFR Kategorileri

Protetin/ kreatinin& Albümin/ kreatinin	Albüminüri Yok	51 (8,4)
	Orta Derece Artmış	405 (66,5)
	Albüminüri İleri Derece Artmış	153 (25,1)
eGFR	Albüminüri	
	<i>Ort±Ss</i>	82,52±23,92
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	95 (60,3-126,3)
	<60	134 (22,1)
KBH Evre	≥60	473 (77,9)
	Evre 1	0 (0,0)
	Evre 2	168 (56,4)
	Evre 3A	74 (24,8)
	Evre 3B	43 (14,4)
	Evre 4	12 (4,0)
	Evre 5	1 (0,3)

Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda protein/kreatinin oranları incelendiğinde; %34,3 (n:183) albüminüri görülmezken; %50,3'ünde (n:268) orta derece, %15,4'ünde (n:82) ileri derece albüminüri saptanmıştır.

Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda albümin/kreatinin oranları incelendiğinde; %1,8 (n:5) albüminüri görülmezken; %68,1'inde (n:192) orta derece, %30,1'inde (n:85) ileri derece albüminüri saptanmıştır.

Protein/kreatinin ve albümin/kreatinin sınıflamalarından elde edilen ortak sınıflamada ise diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda %8,4 (n:51) albüminüri görülmezken; %66,5'inde (n:405) orta derece, %25,1'inde (n:153) ileri derece albüminüri saptanmıştır. Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda eGFR ölçümleri 60'ın altında olma oranı %22,1 (n:134) dür.

Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarının KBH evrelerine göre sınıflandırılması %56,4 (n:168) evre 2, %24,8 (n:74) evre 3A, %14,4 (n:43) evre 3B, %4 (n:12), %0,3 (n:1) evre 5 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.4: Diyabetik Böbrek Hastalığı Gruplarına Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Diyabetik Böbrek Hastalığı Olmayan (n:431)	Diyabetik Böbrek Hastalığı Olan (n:609)	p
Cinsiyet	Kadın	241 (55,9)	339 (55,7)	^a0,936
	Erkek	190 (44,1)	270 (44,3)	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	59,44±9,91	62,16±10,92	^c0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	59 (34-90)	59 (34-90)	

Tablo 4.4 (Devamı): Diyabetik Böbrek Hastalığı Gruplarına Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Diyabetik Böbrek Hastalığı Olmayan (n:431)	Diyabetik Böbrek Hastalığı Olan (n:609)	p
DM süresi (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	11,61±7,31	13,23±8,45	^d 0,006**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	10 (0,3-40)	10 (0,3-40)	
Hipertansiyon	Yok	167 (38,7)	146 (24,0)	^a 0,001**
	Var	264 (61,3)	463 (76,0)	
Dislipidemi	Yok	95 (22,0)	99 (16,3)	^a 0,018*
	Var	336 (78,0)	510 (83,7)	
Koroner Arter Hastalığı	Yok	335 (77,7)	449 (73,7)	^a 0,140
	Var	96 (22,3)	160 (26,3)	
Serebrovasküler Hastalık	Yok	421 (97,7)	573 (94,1)	^a 0,006**
	Var	10 (2,3)	36 (5,9)	
DM Tedavisi	İnsülin	10 (2,3)	24 (4,0)	^b 0,001**
	OAD	313 (72,6)	331 (54,7)	
	OAD+İnsülin	108 (25,1)	250 (41,3)	
HbA1c	<i>Ort±Ss</i>	7,57±1,89	8,08±2,08	^d 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7 (5-16,8)	7 (5-16,8)	
	≥7,0	219 (50,8)	392 (64,4)	

^aPearson Chi Square Test^bFisher Freeman Halton Test^cStudent T Test^dMann Whitney U Test

*p<0,05

**p<0,01

Diyabetik böbrek hastalığı olan hastaların yaşları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Diyabetik böbrek hastalığı olan hastaların DM süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Diyabetik böbrek hastalığı olan hasta grubundakilerde hipertansiyon görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek görülmüştür (p=0,001; p<0,01). Hipertansiyonu olan hastalarda Diyabetik böbrek hastalığı riski ODDS 2,006 (%95 CI:1,533-2,624) kat fazladır.

Diyabetik böbrek hastalığı olan hasta grubundakilerde dislipidemi görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek idi (p=0,018; p<0,05). Dislipidemisi olan hastalarda diyabetik böbrek hastalığı riski ODDS 1,457 (%95 CI:1,065-1,993) kat fazladır.

Diyabetik böbrek hastalığı olan hasta grubundakilerde serebrovasküler hastalık görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,006; p<0,01).

Diyabetik böbrek hastalığı gruplarına göre olgularda KAH görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Diyabetik böbrek hastalığı gruplarına göre olguların DM tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,001; p<0,01). Diyabetik böbrek hastalığı olmayan hastalarda sadece OAD kullanımı diyabetik böbrek hastalığı olanlardan daha yüksekken, OAD+insülin kullanımı daha düşüktür.

Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda HbA1c ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Tablo 4.5: Albüminüri Gruplarına Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Albüminüri Yok (n:482)	Orta Derece Albüminüri (n:405)	İleri Derece Albüminüri (+) (n:153)	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	265 (55,0)	237 (58,5)	78 (51,0)	^{aa} 0,248
	Erkek	217 (45,0)	168 (41,5)	75 (49,0)	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	60,50±10,19	61,24±10,86	62,15±11,09	^{cc} 0,214
	<i>Medyan</i>	61 (34-90)	61 (10-89)	62 (11-90)	
	<i>(Min-Maks)</i>				
DM süresi (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	12,09±7,58	12,89±8,47	13,12±8,19	^{cc} 0,220
	<i>Medyan</i>	11 (0,3-40)	11 (0,3-40)	12 (0,3-46)	
	<i>(Min-Maks)</i>				
Hipertansiyon	Yok	171 (35,5)	110 (27,2)	32 (20,9)	^a 0,001**
	Var	311 (64,5)	295 (72,8)	121 (79,1)	
Dislipidemi	Yok	104 (21,6)	66 (16,3)	24 (15,7)	^a 0,079
	Var	378 (78,4)	339 (83,7)	129 (84,3)	
Koroner Arter Hastalığı	Yok	369 (76,6)	306 (75,6)	109 (71,2)	^a 0,411
	Var	113 (23,4)	99 (24,4)	44 (28,8)	
Serebrovasküler Hastalık	Yok	468 (97,1)	379 (93,6)	147 (96,1)	^a 0,038*
	Var	14 (2,9)	26 (6,4)	6 (3,9)	
DM tedavi	İnsülin	13 (2,7)	15 (3,7)	6 (3,9)	^b 0,001**
	OAD	339 (70,3)	226 (56,2)	79 (52,0)	
	OAD+İnsülin	130 (27,0)	161 (40,0)	67 (44,1)	
HbA1c	≥7,0	241 (50,0)	263 (64,9)	107 (69,9)	^d 0,001**

^aPearson Chi Square Test

^bFisher Freeman Halton Test

^{cc}Oneway ANOVA test

^{dd}Kruskall WallisTest

*p<0,05

**p<0,01

Albüminüri sınıflamasına göre olguların cinsiyet dağılımları, yaşları ve DM süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Hipertansiyon görülme oranları ise albüminüri gruplarına göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,01$); orta ve ileri derece albüminüri vakalarında anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Albüminüri sınıflamasına göre olguların dislipidemi ve KAH görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Serebrovasküler hastalık görülme oranları ise albüminüri gruplarına göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,05$); orta derece albüminüri vakalarında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

DM ilaç kullanımları görülme oranları ise albüminüri gruplarına göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,01$); OAD+insülin olguların orta ve ileri albüminüri oranları anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

HbA1c 7 ve üzerinde görülme oranları da albüminüri gruplarına göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,01$); albüminüri şiddeti arttıkça oranda yükselmiştir.

Tablo 4.6: Diyabetik Böbrek Hastalığı Gruplarına Göre Nefroprotektif İlaç Kullanım Durumlarının Değerlendirilmesi

		Diyabetik Böbrek Hastalığı Olmayan (n:431)	Diyabetik Böbrek Hastalığı Olan (n:609)	p
		n (%)	n (%)	
SGLT2i kullanımı	Yok	202 (46,9)	256 (42,0)	^a 0,122
	Var	229 (53,1)	353 (58,0)	
Kullanım süresi	1 yıl ve altı	65 (28,4)	131 (37,1)	^b 0,092
	2-3 yıl	98 (42,8)	133 (37,7)	
	4 yıl ve üzeri	66 (28,8)	89 (25,2)	
GLP-1 RA kullanımı	Yok	416 (96,5)	580 (95,2)	^a 0,312
	Var	15 (3,5)	29 (4,8)	
Kullanım süresi	1 yıl ve altı	7 (46,7)	13 (44,8)	^b 0,245
	2-3 yıl	4 (26,7)	13 (44,8)	
	4 yıl ve üzeri	4 (26,7)	3 (10,3)	
ACEi kullanımı	Yok	303 (70,3)	417 (68,5)	^a 0,529
	Var	128 (29,7)	192 (31,5)	
ARB kullanımı	Yok	323 (75,1)	413 (67,8)	^a 0,011*
	Var	107 (24,9)	196 (32,2)	
RAAS blokeri kullanımı	Yok	197 (45,7)	225 (36,9)	^a 0,005**
	Var	234 (54,3)	384 (63,1)	

^aPearson Chi Square Test

^bFisher Freeman Halton Test

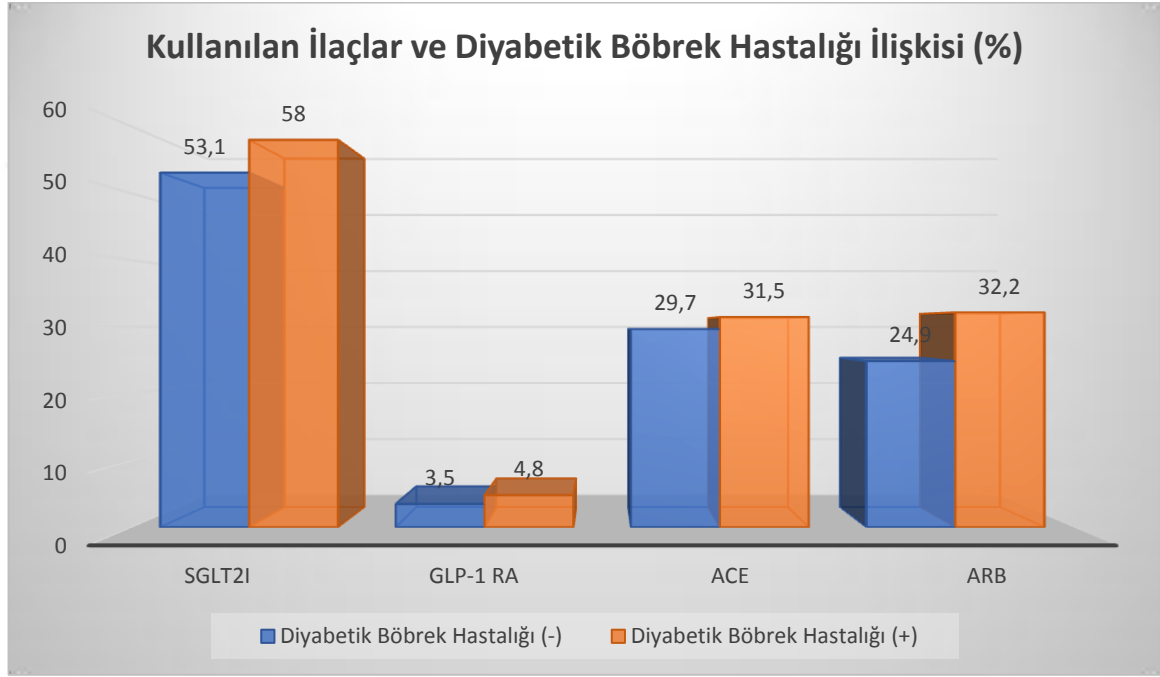
* $p<0,05$

** $p<0,01$

Diyabetik böbrek hastalığı gruplarına göre olgularda SGLT2i kullanımı, SGLT2i kullanım süreleri, GLP-1 RA kullanımı, GLP-1 RA kullanım süreleri ve ACEi kullanımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda ARB kullanım oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,011$; $p<0,05$).

Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda RAAS blokeri kullanımı oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,005$; $p<0,01$).



Şekil 4.2: Diyabetik Böbrek Hastalığı Durumuna Göre Kullanılan İlaçların Dağılımı

Tablo 4.7: Albüminüri Gruplarına Göre Nefroprotektif İlaç Kullanım Durumlarının Değerlendirilmesi

		Albüminüri Yok (n:482)	Orta Derece Albüminüri (n:405)	İleri Derece Albüminüri (n:153)	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
SGLT2i kullanımı	Yok	233 (48,3)	165 (40,7)	60 (39,2)	<i>0,033*</i>
	Var	249 (51,7)	240 (59,3)	93 (60,8)	
GLP-1 RA kullanımı	Yok	464 (96,3)	383 (94,6)	149 (97,4)	<i>0,256</i>
	Var	18 (3,7)	22 (5,4)	4 (2,6)	
ACEi kullanımı	Yok	336 (69,7)	284 (70,1)	100 (65,4)	<i>0,527</i>
	Var	146 (30,3)	121 (29,8)	53 (34,6)	
ARB kullanımı	Yok	353 (73,4)	280 (69,1)	103 (67,3)	<i>0,223</i>
	Var	128 (26,6)	125 (30,9)	50 (32,7)	
RAAS blokeri kullanımı	Yok	209 (43,4)	161 (39,8)	52 (34,0)	<i>0,110</i>
	Var	273 (56,6)	244 (60,2)	101 (66,0)	

^aPearson Chi Square Test

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

SGLT2i kullanımı görülme oranları ise abüminüri gruplarına göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,05$); orta ve artmış albüminüri vakalarında anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Albüminüri sınıflamasına göre olguların GLP-1 RA, ACEi, ARB ve RAAS blokleri kullanımı görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

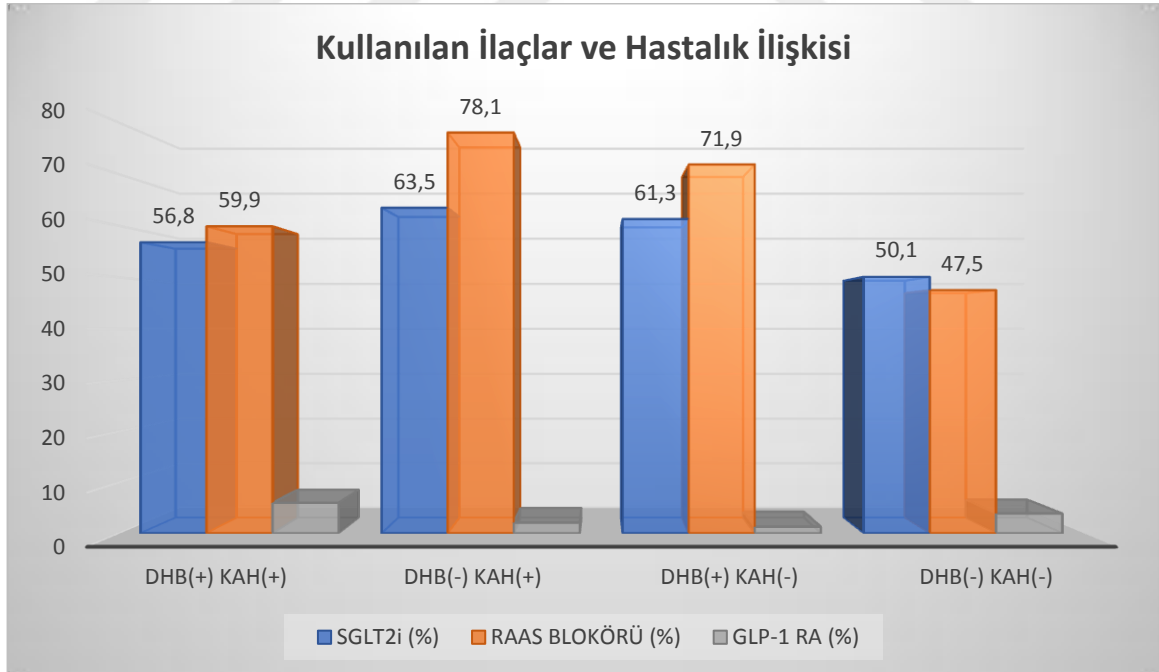
Tablo 4.8: Diyabetik Börek Hastalığı ve KAH Gruplarına Göre Nefroprotektif İlaç Kullanım Durumlarının Değerlendirilmesi

		DBH (+) KAH (-) n:449	DBH (-) KAH (+) (n:96)	DBH (+) KAH (+) (n:160)	DBH (-) KAH (-) (n:335)	p
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
SGLT2i	Yok	194 (43,2)	35 (36,5)	62 (38,8)	167 (49,9)	^a0,032*
	Var	255 (56,8)	61 (63,5)	98 (61,3)	168 (50,1)	
GLP-1 RA	Yok	422 (94,0)	94 (97,9)	158 (98,8)	322 (96,1)	^a0,042*
	Var	27 (6,0)	2 (2,1)	2 (1,3)	13 (3,9)	
RAAS blokleri	Yok	180 (40,1)	21 (21,9)	45 (28,1)	176 (52,5)	^a0,001**
	Var	269 (59,9)	75 (78,1)	115 (71,9)	159 (47,5)	

^aPearson Chi Square Test

* $p<0,05$

** $p<0,01$



Şekil 4.3: Diyabetik Börek Hastalığı ve Koroner Arter Hastalığı Gruplarına Göre Kullanılan Nefroprotektif İlaçların Dağılımı

SGLT2i kullanımı görülme oranları diyabetik börek hastalığı ile KAH gruplarına göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,05$); diyabetik börek hastalığı olmayıp KAH

olan ve her iki hastalığın da olduğu gruplarda SGLT2i kullanımı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

GLP-1 RA kullanımı görülme oranları ise diyabetik böbrek hastalığı ile KAH gruplarına göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,05$); diyabetik böbrek hastalığı olup KAH olmayan grupta GLP-1 RA kullanımı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

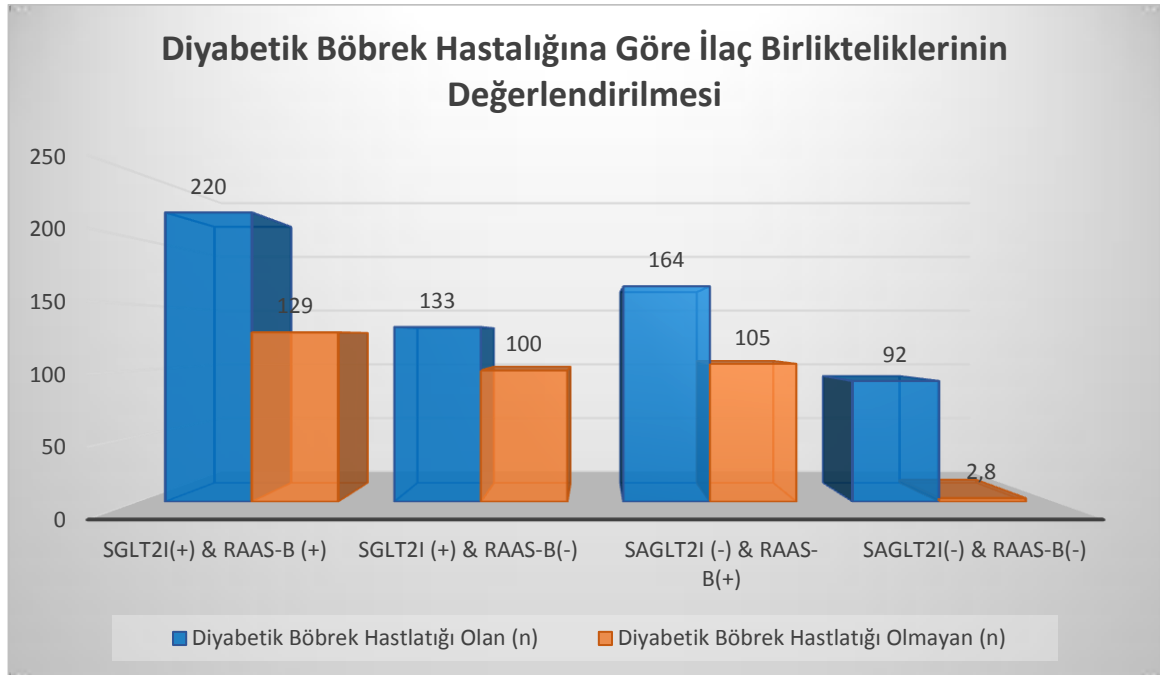
RAAS blokeri kullanımı görülme oranları da diyabetik böbrek hastalığı ile KAH gruplarına göre anlamlı farklılık göstermiş olup ($p<0,01$); diyabetik böbrek hastalığı olmayıp KAH olan ve her iki hastalığın da olduğu gruplarda RAAS blokeri kullanım oranı anlamlı düzeyde yüksek görülmüştür.

Tablo 4.9: Diyabetik Böbrek Hastalığına Göre İlaç Birlikteliklerinin Değerlendirilmesi

	Diyabetik Böbrek Hastalığı Olmayan (n:431)	Diyabetik Böbrek Hastalığı Olan (n:609)	P
	n (%)	n (%)	
SGLT2i(+),RAAS-B(+)	129 (29,9)	220 (36,1)	^b 0,010*
SGLT2i(+),RAAS-B(-)	100 (23,2)	133 (21,8)	
SGLT2i(-),RAAS-B(+)	105 (24,4)	164 (26,9)	
SGLT2i(-),RAAS-B(-)	97 (22,5)	92 (15,1)	

^aPearson Chi Square Test

* $p<0,05$



Şekil 4.4: Diyabetik Böbrek Hastalığına Göre İlaç Birlikteliklerinin Değerlendirilmesi

SGLT2i ve RAAS blokeri ilaç kullanımlarının birlikteliği gruplaması diyabetik böbrek hastalıklarına göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Diyabetik böbrek hastalarında SGLT2i ile RAAS blokerinin beraber kullanım oranı yüksek iken, diyabetik böbrek hastalığı olmayan vakalarda SGLT2i ile RAAS blokeri ikisinin de kullanılmama oranı yüksektir.



5. TARTIŞMA

Diyabetik böbrek hastalığında kılavuzlarda önerilen nefroprotektif ajanların güncel hayatta kullanım oranlarını belirlemek amacı ile 1040 tip 2 DM hastasında yaptığımız bu çalışmada; diyabetik böbrek hastalığı olduğunu saptadığımız 609 hastanın %58'inin SGLT2i kullanımı, %4,8'inde GLP-1 RA kullanımı, %63,1'inde RAAS blokeri kullanımı olduğu saptanmıştır. Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda ilk basamakta önerilen iki nefroprotektif ajan olan SGLT2i ve RAAS blokerinin beraber kullanım durumu %36,1 olarak görülmüştür. Diyabetik böbrek hastalığı ve ASKVH birlikteliği olan hastalarımızda ise SGLT2i kullanım oranı %61,3, GLP-1 RA kullanım oranı 1,3, RAAS blokeri kullanım oranı ise %71,9 olarak bulunmuştur.

Dünyanın çeşitli ülkelerinde farklı çalışmalarda %80'lere varan diyabetik böbrek hastalığı prevalansı oranları bildirilmiştir. Bailey ve arkadaşlarının 1999-2012 arasında yapmış olduğu çalışmada diyabetik böbrek hastalığı prevalansı %43,5 olup 65 yaş üzerinde bu oran %61,0 olarak saptanmıştır. Guo ve meslektaşlarının 2005-2012 yılları arasında Çin'de yapmış olduğu çalışmada hastaların %29,5'inde orta derecede albüminüri, %18,9'unda ileri derecede albüminüri görülmüştür [96]. Ocak 1980-Ekim 2019 tarihleri arasında Çin'deki tip 2 diyabet hastaları arasında diyabetik böbrek hastalığı prevalansı ile ilgili çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde 79.364 hastada %21,8 olarak bulunmuştur [97].

2010 yılında yayınlanan 10.748 hastanın dahil olduğu A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT) çalışmasında, Türk toplumunda diyabet hastalarında KBH prevalansı %32,4 olarak saptanmıştır. Bu oran, diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre 2,5 kat daha yüksek bulunmuştur. Hastaların %5,2 sinin eGFR'sinin $<60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olduğu, %10,2'sinde orta derecede artmış albüminüri, %2'sinde ileri derecede artmış albüminüri saptanmıştır [98]. Bizim çalışmamız diyabetik hastalardaki diyabetik böbrek hastalığı prevalansı %59 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda diyabetik böbrek hastalığı olan hastaların %22,1'sinde $\% \text{ eGFR'nin } <60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olduğu, %66,5'inde orta derece, %25,1'inde ileri derece albüminüri olduğu görülmüştür. Bizim hastanemiz nefroloji kliniği de olan multidisipliner bir klinik olduğu

için diyabetik hastalardaki diyabetik böbrek hastalığı prevalansının daha yüksek saptanmış olduğu düşünülebilmektedir. Bizim çalışmamızın CREDIT çalışmasından 12 yıl sonra yapılmış olması göz önünde bulundurulur ise artan diyabet prevalansının da diyabetik böbrek hastalığının daha yüksek oranda saptanmış olmasında etkisi olduğu düşünülmektedir.

Sabuncu ve arkadaşlarının yapmış olduğu ülkemizdeki 37 şehrin üçüncü basamak hastanelerinin endokrinoloji polikliniklerinde takip edilen 4756 diyabetik hastanın dahil edildiği Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with DM (TEMED Hypertension Study) çalışmasında hipertansiyonu olan hastaların yüzdesi %67,5 olarak saptanmıştır [99]. Colosia ve arkadaşları tarafından dünya çapında 36 ülkeden tip 2 DM'li hastalarda hipertansiyon ve obezite prevalansını araştıran sistematik bir literatür taramasında incelenen çalışmaların çoğunda tip 2 DM'li hastaların hipertansiyon oranlarını %60'ın üzerinde bildirilmiştir. Ulusal diyabet raporlarında Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabetik hastalardaki hipertansiyon sıklığı %70 civarında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tip 2 DM hastalarında hipertansiyon oranı dünya verilerine benzer olarak %69,9 olarak saptandı.

T Baba ve arkadaşlarının yapmış olduğu 374 diyabetik hastanın dahil olduğu çalışmada, proteinürisi olan hastaların %71'inde hipertansiyon olduğu bildirilmiştir [100]. Bizim çalışmamızda diyabetik böbrek hastalığı olmayanlarda hipertansiyon görülme sıklığı %61,3 iken, diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarımızda bu sıklık %76 olarak saptanmıştır. Hipertansiyonu olan hastalarda diyabetik böbrek hastalığı riski yaklaşık 2 kat fazla olduğu görülmüştür.

ASKVH ve kalp yetmezliği diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesine katkıda bulunurken; diyabetik böbrek hastalığı, bu hastalıkların tedavisini güçleştirir ve mortalitenin artmasına sebep olmaktadır. Mann ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada uACR'deki her 1 mg/mmol artışı için miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler nedenler ile ölümü içeren birincil sonlanım noktasında %15 'lik artışa sebep olduğu saptanmıştır [101]. Bizim çalışmamızda diyabetik böbrek hastalığı olmayanlarda ASKVH sıklığı %22,3 iken, diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarımızda bu sıklık %26,3 olarak saptanmıştır. Orta derecede artmış albüminürisi olan hastalarda ASKVH sıklığı %24,4 iken, ileri derece artmış albüminürisi olan hastalarda %28,8 olarak saptanmıştır.

ADA ve KDIGO'nun 2022 yılında yayınladığı ortak uzlaşi raporuna göre; KBH'nin ilerleyişini ve kardiyovasküler olay gelişimini önlemek amacı ile eGFR $\geq$ 20

ml/dk/1,73 m² ve uACR $\geq$ 200 mg/g olan diyabetik böbrek hastalarında SGLT2i kullanılması önerilmektedir [102]. Ayrıca; SGLT2i'nin Diyabetik böbrek hastalığı ile ASKVH olan hastalarda da kardiyovasküler olay prevalansını ve kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatış oranlarını azaltmak amacıyla mevcut kardiyovasküler tedavinin bir parçası olarak kullanılması önerilmiştir.

DAPA-CKD çalışması kapsamında uACR 200-500mg/g ve eGFR >25-75 ml/dk/1,73 m² olan diyabetik ve diyabetik olmayan böbrek hastalarının dapagliflozin tedavisi sonucunda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi, SDBH insidansını, eGFR'de düşüş riskini, kardiyovasküler nedenli ölümleri ve kalp yetmezliği nedenli hastane yatışlarını azalttığı saptanmıştır. CREDENCE çalışması kapsamında ise; uACR'si >300 mg olan ve eGFR'si 30 ila 89 mL/dak/1,73 m² olan hastalar dahil edilmiş ve canagliflozin tedavisi sonucunda SDBH insidansını, serum kreatinin düzeyinin artışını, kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışlarını, kardiyovasküler nedenli ölümleri ve tüm nedenlere bağlı ölümün azaldığı bildirilmiştir.

EMPA-KIDNEY çalışmasında ise; albüminüriden bağımsız olarak eGFR 20 ila 44 ml/dk/1,73 m² veya uACR en az 200 mg/g olup eGFR 45 ila 89 ml/dk/1,73 m² olan 6609 hastanın dahil edilmiş ve empagliflozin tedavisinin albüminürisi olan ve olmayan hastalarda SDBH insidansını, eGFR'de düşüşü, tüm nedenlere bağlı ölüm ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olayları azalttığı saptanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda saptanan tüm bu etkileri nedeniyle; kılavuzlarda HbA1c hedef aralıkta olsa bile glisemik kontrolden bağımsız olarak SGLT2i'nin kullanılması önerilmektedir [102].

Literatürde yer alan çeşitli çalışmalarda diyabetik böbrek hastalığı olan hastaların SGLT2i kullanım yüzdeleri farklılık göstermektedir.

Allen Yan Lun Liu ve ark. 2015-2020 yılları arasında SGLT2i'lerinin diyabetik böbrek hastalığının seyrine etkisini değerlendirmek amacıyla 4446 katılımcı ile yürüttüğü çalışmada SGLT2i kullanım oranı %35,9 olarak saptanmıştır. Bu çalışmayı destekler nitelikte Su Jin Jeong ve ark. yürütmüş olduğu çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışma kapsamında; 2019-2020 yılları arasında 3703 hasta değerlendirilmiş ve diyabetik böbrek hastalığı olan hastaların yalnızca %32,9'unda SGLT2i kullandığı tespit edilmiştir.

Suzanne V Arnold ve ark. 2017 yılında ABD merkezli kardiyoloji, endokrinoloji ve birinci basamak poliklinikleri içeren 313 merkezden 182.525 tip 2 diyabetli hastanın

SGLT2i ve GLP-1 RA kullanımı için uygunluk kriterlerini değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında; katılımcıların %26,2'sinin SGLT2i kullanımı için “Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 DM Patients (EMPA-REG OUTCOME)” çalışmasında belirtilen majör uygunluk kriterlerini sağlamasına rağmen yalnızca %5,2'sinin SGLT2i kullandığı tespit edilmiştir.

Royal College of Practitioners Research and Surveillance Center (RCGP RSC) veri tabanında yer alan 60.327 tip 2 DM'li hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada; hastaların %15,7'sinin yüksek kardiyovasküler hastalık riskine sahipken sadece %2,7'sinin SGLT2i kullandığı saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise; diyabetik böbrek hastalığı olan hastaların %58'inin SGLT2i kullandığı gözlemlenmiştir. Diyabetik böbrek hastalığı olmayan hastalarımızda ise SGLT2i kullanım oranı %53,1 olarak saptanmıştır. Hasta gruplarımızı diyabetik böbrek hastalığı ve KAH açısından tekrar incelediğimizde ise; diyabetik böbrek hastalığı ve KAH olduğu bilinen grupta SGLT2i kullanımı %61,3 olarak bulunmuştur. Diyabetik böbrek hastalığı olup KAH olmayanlarda SGLT2i kullanımı oranı %56,8; diyabetik böbrek hastalığı olmayıp KAH olan hastalarda %63,5; her iki hastalığın da olmadığı diyabetik hastalarda ise bu oran %50,1 olarak saptanmıştır. Kılavuzlarda SGLT2i kullanımını diyabetik böbrek hastalığı ve KAH olanlarda önceliklendirilmiştir. Bu oranlar değerlendirildiğinde bizim hastalarımızda diyabetik böbrek hastalığı varlığının SGLT2i kullanımı açısından çok büyük bir fark oluşturmadığını, öncelikli olarak SGLT2i kullanımının diyabet tedavisi açısından seçildiğini düşündürmektedir. Diyabetik böbrek hastalığı ve koroner arter hastalığının beraber bulunduğu durumda ise SGLT2i kullanımının bir miktar daha önceliklendirildiği görülmektedir.

Diğer çalışmalara kıyasla bizim çalışmamızda SGLT2i kullanan hasta oranı daha yüksek saptanmış olup diyabetik böbrek hastalığı ve ASKVH öyküsü olan tüm hastaların bir kontrendikasyonu yok ise SGLT2i kullanımı sağlanmalıdır.

Çalışmamızda gerçek hayat verilerinde kılavuz önerilerine göre daha az oranda SGLT2i kullanımının sebepleri araştırılmamış olmakla birlikte, muhtemelen hekimlerin öglisemik ketoasidozdan, eGFR'deki geçici düşüşten ve özellikle yaşlı hastalarda azalmış hijyen nedenli oluşabilecek genital enfeksiyonlardan çekinmesi, herhangi bir geçici yan etki nedeni ile ara verilmiş olmasına rağmen SGLT2i kullanımına geri başlanılmaması, her ne kadar kılavuzlarda $eGFR \geq 20$ ml/dk/1,73 m²'nin üzerinde başlanması önerilse de ülkemizdeki geri ödeme koşulları nedeni ile tedavi başlanmasındaki kısıtlılıklar olabilir.

SGLT2i kullanımına engel olan nedenler arasında hastaların KBH'nin evresi de düşünülebilmektedir. Kılavuzlarda da evre 5 KBH'de SGLT2i kullanımı önerilmemektedir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların yalnızca 1'i evre 5 kronik böbrek hastasıdır. Evre 4 hastalığa sahip olan hastamız ise 12 kişidir. Hastalarımızın çoğunda evre 2, evre 3A ve evre 3B KBH mevcuttur. Bu da hastalarımızın çoğunun SGLT2i kullanımında böbrek fonksiyon değerlerindeki kaybının etkisi olmadığını göstermektedir. Çalışmamızdaki KBH sınıflamasına bakılarak SGLT2i kullanım oranının daha yüksek olması beklenmekte idi.

DM hastalarında, diyabetik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde SGLT2i gibi GLP-1 RA grubu ilaçlar da önemli bir yere sahiptir. ADA ve KDIGO'nun 2022 yılında yayınladığı ortak uzlaşma raporuna göre; metformin ve SGLT2i tedavisi ile hedef glisemik etkinin sağlanamadığı durumlarda tedaviye GLP-1-RA eklenmesi önerilmiştir. GLP-1 RA tedavisinin albüminüriyi azalttığı, eGFR düşüşünü yavaşlattığı ve majör kardiyovasküler olay gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir.

Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) çalışması sonucunda kardiyovasküler riski yüksek olan tip 2 DM'li hastalarda liraglutid tedavisinin majör kardiyovasküler olaylarda ve kardiyovasküler nedenli ölümden azalma göstermiş ayrıca; ileri derecede artmış albüminüri gelişimini, kreatinin artışını, renal replasman tedavisi ihtiyacını ve renal nedenlere bağlı ölümleri azalttığı saptanmıştır.

Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) çalışmasında semaglutid ve Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) çalışmasında da dulaglutide tedavisinin de benzer şekilde önemli renal ve kardiyovasküler yararları olduğu bildirilmiştir.

ABD'de kardiyoji, endokrinoloji ve birinci basamak polikliniklerini içeren 313 merkezin tip 2 diyabetli bireylerinin kaydedildiği Diabetes Collaborative Registry (DCR) sistemindeki 182.525 hasta incelenmiştir. LEADER çalışmasının kriterlerine uygun olan 87.601 hastanın sadece %6'sının GLP-1 RA kullanımı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda diyabetik böbrek hastalığı olan hastaların %6'sında, diyabetik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalığı olan hastaların %1,3'ünde GLP-1 RA kullanımı saptanmıştır. Buna karşın diyabetik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalığı olmayan diyabetik grupta GLP-1 RA kullanımının %3,9 oranında olduğu görülmüştür. Bu durum GLP-1 RA

grubu ilaçların ülkemizde obezite tedavisinde kullanılabilen nadir ilaçlardan biri olması ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda gerçek hayat verilerinde kılavuz önerilerine göre daha az oranda GLP-1 RA kullanımının sebepleri araştırılmamış olmakla birlikte GLP-1 RA kullanımının beklenenden düşük bulunmasının sebepleri; GLP-1 RA tedavisinin metformin ve SGLT2i ile kontrol altına alınamamış diyabetik böbrek hastalarında önerilmiş olması, ülkemizdeki geri ödeme koşulları nedeni ile iç hastalıkları hekimleri tarafından bu tedavilere başlanamaması, hastaların ciddi GIS yan etkiler nedeni ile ilacı tolere edememeleri olabilir.

Diyabetik böbrek hastalığı tedavisinde hipertansiyonun tedavi edilmesi ve albümin atılımının azaltılması hem renal hem de kardiyovasküler sonuçlar açısından büyük önem taşımaktadır. Yapılan birçok çalışmada hipertansiyon ve albüminüri kontrolünde RAAS blokajı önerilmektedir. ADVANCE çalışmasında perindoprilin albüminüriyi gerilettiği, BERGAMO Nephrologic DIabetes Complications (BENEDICT) çalışmasında trandoprilin albüminüri gelişimini geciktirdiği kanıtlanmıştır [78, 103]. IDNT çalışmasında irbesartan, RENAAL çalışmasında da losartan, Olmesartan in the Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) çalışmasında ise olmesartan tedavisinin albüminüriyi azalttığı ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlattığı kanıtlanmıştır [76, 77, 104].

Diyabetik böbrek hastalığı ve KAH olmayan hastalarımızda RAAS blokeri kullanımı %47,5, diyabetik böbrek hastalığı olan KAH olmayan hastalarımızda %59,9, diyabetik böbrek hastalığı olmayıp KAH olan hasta grubumuzda %78,1, her iki hastalığın olduğu hastalarımızda bu oran %71,9 şeklinde saptanmıştır. Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarımızda hipertansiyon oranı %76 iken, diyabetik böbrek hastalığı olmayan hastalarımızda %61,3 oranında saptanmıştır. Diyabetik böbrek hastalarında RAAS blokeri kullanımı daha fazla görülmüştür. Ancak diyabetik böbrek hastalarımızda hipertansiyon oranının da yüksek olması nedeni ile RAAS blokeri kullanımının diyabetik böbrek hastalığında nefroprotektif tedavi amacıyla mı hipertansiyon tedavisi amacıyla mı kullanıldığını anlamak güçtür. Bu durum karıştırıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. KAH olup diyabetik böbrek hastalığı olmayan hastalardaki kullanım oranının, diyabetik böbrek hastalığı olup kardiyovasküler hastalığı olmayan hasta grubuna göre daha fazla olması RAAS blokeri grubu ilaç kullanımının kardiyoprotektif amaç ile kullanımındaki farkındalığın daha fazla olduğu göstermektedir.

Çalışmamızda RAAS blokeri tedavisinin kılavuz verilerine oranla daha az kullanım sebepleri araştırılmamakla beraber; RAAS blokeri kullanımının beklenenden düşük bulunmasının sebepleri, RAAS blokeri tedavisi ile eGFR 'de oluşan geçici düşüş ve hiperkalemi durumu ve bu durumun takibi konusundaki hekimin çekinceleri, özellikle ACEi kullanımı ile gelişen ve ARB kullanımında da olabilen kuru öksürük nedeni ile hastaların ilacı bırakması, bazı hastalarda tedavi altında gelişen hipotansiyon nedeni ile ilacın devam edilmesindeki zorluk olabilir.

Diyabetik böbrek hastalığı tedavisinde kılavuzlarda ilk basamakta önerilen iki nefroprotektif ajan olan SGLT2i ve RAAS blokerinin beraber kullanım durumu yalnızca %36,1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarımızdan %15,1'inin bu iki ajandan birinin dahi kullanmadığı görülmüştür. Bu oran diyabetik böbrek hastalığı olmayan grupta %22,5 olarak saptanmıştır. Diyabetik böbrek hastalığı varlığında kılavuzların tedavinin temelinde önermiş olduğu SGLT2i ve/veya RAAS blokeri kullanımında ciddi bir farklılık yaratmasını bekledik. Bu da bizim hastalarımızdaki tedavi seçiminde diyabetik böbrek hastalığının tedavisinde kılavuz önerilerinin gerçek yaşamda uygulamaya geçişte eksiklikler olduğunu göstermektedir.

Güncel tedavilerin yer aldığı kılavuzlar ile gerçek yaşamda uygulanmasında sık sık sorunlar yaşandığı bilinmektedir. Keskinler ve arkadaşlarının yapmış olduğu tip 2 diyabetli hastaların lipid profillerinin kılavuzlar ve gerçek yaşam verilerinin karşılaştırıldığı çalışmada hastaların %82'sinin hedef değerlere ulaşacak şekilde tedavi almadığı bildirilmiştir [105]. Bae ve arkadaşları Amerika Birleşik Devletleri'nde tip 2 diyabetli hastaların diyabet kılavuzlarına göre tedavi durumunu araştırmış. Çalışmada hastalar ASKVH, KBH, kalp yetersizliği, obezite ve hipoglisemi açısından klinik durumlarına göre sınıflandırılmış. Bu sınıflandırmaların hiçbirinde kılavuzların önerdiği tedaviye uyumun %40'ı geçmediği saptanmış. Çalışmada yer alan iki ayrı kohortta KBH gruplarında diyabet tedavilerin kılavuz uyumu %39 ve %19 olarak saptanmış [106]. Bizim çalışmamızda da kılavuzların diyabetik böbrek hastalığında önerdiği nefroprotektif tedavilerin kullanımının yetersiz kaldığı saptanmıştır.

Çalışmamızın tek merkezli retrospektif olması bazı kısıtlılıklara neden olmuş olabilir. Kılavuzlarda diyabetik böbrek hastalığı tedavisinde önerilen ancak ülkemizde ruhsatlı olmayan finerenon tedavisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılan birden fazla merkezin katıldığı büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Diyabetik böbrek hastalığı tedavisinde kılavuz önerilerine uyum, diyabetik böbrek hastalığının seyrini yavaşlatmak, kronik böbrek hastalığının komplikasyonlarını önlemek, son dönem böbrek yetersizliğinin sonucu olarak gelişen renal replasman tedavilerinin gereksinimini azaltmak, sağlık harcamalarının azaltılması açısından büyük öneme sahiptir.

Çalışmamızda diyabetik böbrek hastalığı tedavisinde kılavuzların önermiş olduğu nefroprotektif ajanların kullanımının yetersiz olduğunu saptanmıştır. Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda nefroprotektif olarak kılavuzların önerdiği SGLT2i ve RAAS blokerlerinin gerçek hayatta her 3 hastanın 2'sinde kullanılmadığı görülmüştür. Daha da ötesi hem diyabetik böbrek hastalığı hem de ASKVH birlikteliği olan hastalarımızın %40'ına yakının bu ilaçları kullanmadığı görülmektedir. Diyabetik böbrek hastalığının tanısının zamanında konulması, tedaviye başlangıçta geç kalınmaması ve hastaları özelliklerine göre değerlendirerek doğru ve tam tedaviye ulaşmalarını sağlamak gerekmektedir. Öncelikle hastaların uygun tarama yöntemleri ile uygun zaman aralıklarında diyabetik böbrek hastalığı açısından taranması gerekmektedir. Ülkemizdeki geri ödeme koşullarının kılavuzdaki ile paralel olarak düzenlenmesi yapılmalıdır. İç hastalıkları hekimlerinin diyabetik böbrek hastalığı koruma ve ilerleyişini önlemedeki ilaçları reçetelendirmede önlerindeki engeller kaldırılmalıdır. Kılavuzlarda önerilen tedavilerinin yan etkilerinden çekinmeden uygun hastaya uygun tedaviler reçete edilmeli, yan etki açısından izlem yapılması ve hastaların bu tedavileri kullanması desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Cho, N.H., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*. Diabetes Res Clin Pract, 2018. **138**: p. 271-281.
2. Organization, W.H., *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. 2009: World Health Organization.
3. Shaw, J.E., et al., *Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030*. 2010. **87**(1): p. 4-14.
4. Blas, E. and A.S. Kurup, *Equity, social determinants and public health programmes*. 2010: World Health Organization.
5. Collaboration, N.R.F., *Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants*. Lancet. NCD Risk Factor Collaboration. Open Access article distributed under the terms of CC BY; 2016; **387**: 1513–1530.
6. Federation, I., *IDF Diabetes Atlas, 9th edn*. 2019.
7. Federation, I.J.I.D., *IDF Diabetes Atlas, tenth*. 2021.
8. Satman, I., et al., *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP)*. Diabetes Care, 2002. **25**(9): p. 1551-6.
9. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults*. Eur J Epidemiol, 2013. **28**(2): p. 169-80.
10. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. Diabetes Care, 2021. **44**(Suppl 1): p. S15-s33.
11. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diyabetin Kronik Komplikasyonları*. 2022 Erişim Tarihi: 09 Ocak 2023]; Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf.
12. Leasher, J.L., 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): p. 1643-9.
13. Moloney, J.B. and M.I. Drury, *The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy*. Am J Ophthalmol, 1982. **93**(6): p. 745-56.
14. Chew, E.Y., et al., *Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2010. **363**(3): p. 233-44.
15. Solomon, S.D., et al., *Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care, 2017. **40**(3): p. 412-418.
16. Bonner, R., et al., *Diabetic Kidney Disease*. Prim Care, 2020. **47**(4): p. 645-659.
17. Adler, A.I., et al., *Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)*. Kidney Int, 2003. **63**(1): p. 225-32.
18. Packham, D.K., et al., *Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database*. Am J Kidney Dis, 2012. **59**(1): p. 75-83.
19. Pichler, R., et al., *Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets*. Am J Physiol Renal Physiol, 2017. **312**(4): p. F716-f731.
20. Sheetz, M.J. and G.L. King, *Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications*. Jama, 2002. **288**(20): p. 2579-88.
21. Hostetter, T.H., *Hyperfiltration and glomerulosclerosis*. Semin Nephrol, 2003. **23**(2): p. 194-9.

22. Tonneijck, L., et al., *Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment*. J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(4): p. 1023-1039.
23. Helal, I., et al., *Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications*. Nat Rev Nephrol, 2012. **8**(5): p. 293-300.
24. Wiviott, S.D., et al., *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. New England Journal of Medicine, 2019. **380**(4): p. 347-357.
25. Wanner, C., et al., *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes*. New England Journal of Medicine, 2016. **375**(4): p. 323-334.
26. van Bommel, E.J.M., et al., *Renal hemodynamic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in hyperfiltering people with type 1 diabetes and people with type 2 diabetes and normal kidney function*. Kidney Int, 2020. **97**(4): p. 631-635.
27. Perkovic, V., et al., *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy*. New England Journal of Medicine, 2019. **380**(24): p. 2295-2306.
28. Neal, B., et al., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(7): p. 644-657.
29. Dekkers, C.C.J., et al., *Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2018. **33**(11): p. 2005-2011.
30. Bakris, G.L., *Major Advancements in Slowing Diabetic Kidney Disease Progression: Focus on SGLT2 Inhibitors*. Am J Kidney Dis, 2019. **74**(5): p. 573-575.
31. Kraus, B.J., et al., *Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial*. Kidney Int, 2021. **99**(3): p. 750-762.
32. Hill, J.V., et al., *Renal autoregulation and passive pressure-flow relationships in diabetes and hypertension*. Am J Physiol Renal Physiol, 2010. **299**(4): p. F837-44.
33. Tang, S.C.W. and W.H. Yiu, *Innate immunity in diabetic kidney disease*. Nature Reviews Nephrology, 2020. **16**(4): p. 206-222.
34. Pichler, R., et al., *Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets*. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2017. **312**(4): p. F716-F731.
35. Hojs, R., et al., *Markers of Inflammation and Oxidative Stress in the Development and Progression of Renal Disease in Diabetic Patients*. Nephron, 2016. **133**(3): p. 159-162.
36. Tesch, G.H., *Macrophages and diabetic nephropathy*. Semin Nephrol, 2010. **30**(3): p. 290-301.
37. Nguyen, D., et al., *Macrophage accumulation in human progressive diabetic nephropathy*. Nephrology (Carlton), 2006. **11**(3): p. 226-31.
38. Humphreys, B.D., et al., *Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis*. J Clin Invest, 2013. **123**(9): p. 4023-35.
39. Awad, A.S., et al., *Macrophage-derived tumor necrosis factor- α mediates diabetic renal injury*. Kidney Int, 2015. **88**(4): p. 722-33.
40. Ziyadeh, F.N., et al., *Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(14): p. 8015-20.
41. Border, W.A., D. Brees, and N.A. Noble, *Transforming growth factor-beta and extracellular matrix deposition in the kidney*. Contrib Nephrol, 1994. **107**: p. 140-5.
42. Cooper, M.E., et al., *Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in experimental diabetes*. Diabetes, 1999. **48**(11): p. 2229-39.
43. Gnudi, L., *Angiopietins and diabetic nephropathy*. Diabetologia, 2016. **59**(8): p. 1616-20.
44. An, Y., et al., *Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy*. Nephrol Dial Transplant, 2015. **30**(2): p. 257-66.

45. Brownlee, M., *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism*. Diabetes, 2005. **54**(6): p. 1615-25.
46. Vallon, V. and R. Komers, *Pathophysiology of the diabetic kidney*. Compr Physiol, 2011. **1**(3): p. 1175-232.
47. Bonventre, J.V., *Can we target tubular damage to prevent renal function decline in diabetes?* Semin Nephrol, 2012. **32**(5): p. 452-62.
48. Gheith, O., et al., *Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors*. J Nephropharmacol, 2016. **5**(1): p. 49-56.
49. Retnakaran, R., et al., *Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74*. Diabetes, 2006. **55**(6): p. 1832-9.
50. Krolewski, A.S., *Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2015. **38**(6): p. 954-62.
51. Heerspink, H.J.L., et al., *Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*. Kidney Int, 2018. **94**(1): p. 26-39.
52. Ibrahim, H.N., M.E. Rosenberg, and T.H. Hostetter, *Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review*. Semin Nephrol, 1997. **17**(5): p. 431-40.
53. Yokoyama, H., et al., *Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes with overt proteinuria*. Diabetes Care, 2013. **36**(10): p. 3227-33.
54. Rossing, K., et al., *Remission of nephrotic-range albuminuria reduces risk of end-stage renal disease and improves survival in type 2 diabetic patients*. Diabetologia, 2005. **48**(11): p. 2241-7.
55. Coresh, J., et al., *Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019. **7**(2): p. 115-127.
56. Dwyer, J.P., et al., *Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study*. Cardiorenal Med, 2012. **2**(1): p. 1-10.
57. Buyadaa, O., et al., *Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes*. Diabetes Care, 2020. **43**(1): p. 122-129.
58. Afkarian, M., et al., *Diabetes, Kidney Disease, and Cardiovascular Outcomes in the Jackson Heart Study*. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. **11**(8): p. 1384-91.
59. Fox, C.S., et al., *Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis*. Lancet, 2012. **380**(9854): p. 1662-73.
60. Scirica, B.M., et al., *Cardiovascular Outcomes According to Urinary Albumin and Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial*. JAMA Cardiol, 2018. **3**(2): p. 155-163.
61. Burrows, N.R., Y. Li, and L.S. Geiss, *Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U.S. continues to decline*. Diabetes Care, 2010. **33**(1): p. 73-7.
62. Bryson, C.L., et al., *Racial and ethnic variations in albuminuria in the US Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) population: associations with diabetes and level of CKD*. Am J Kidney Dis, 2006. **48**(5): p. 720-6.
63. Tsai, W.C., et al., *Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(11): p. e3013.
64. Choi, A.I., et al., *Association of educational attainment with chronic disease and mortality: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP)*. Am J Kidney Dis, 2011. **58**(2): p. 228-34.
65. Volkova, N., et al., *Neighborhood poverty and racial differences in ESRD incidence*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(2): p. 356-64.
66. Choung, H.G., et al., *The spectrum of kidney biopsy findings in patients with morbid obesity*. Kidney Int, 2019. **95**(3): p. 647-654.
67. Wolf, G. and F.N. Ziyadeh, *Leptin and renal fibrosis*. Contrib Nephrol, 2006. **151**: p. 175-183.

68. Nathan, D.M., et al., *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 977-86.
69. Stratton, I.M., et al., *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. Bmj, 2000. **321**(7258): p. 405-12.
70. Tuttle, K.R., et al., *Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino acids and renal enlargement in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1991. **324**(23): p. 1626-32.
71. Zoppini, G., et al., *Predictors of estimated GFR decline in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(3): p. 401-8.
72. de Boer, I.H., et al., *Renal outcomes in patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria*. J Am Soc Nephrol, 2014. **25**(10): p. 2342-50.
73. Ku, E., et al., *Association Between Blood Pressure and Adverse Renal Events in Type 1 Diabetes*. Diabetes Care, 2016. **39**(12): p. 2218-2224.
74. Amod, A., et al., *Glomerular Filtration Rate and Associated Risks of Cardiovascular Events, Mortality, and Severe Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes: Secondary Analysis (DEVOTE 11)*. Diabetes Ther, 2020. **11**(1): p. 53-70.
75. Lewis, E.J., et al., *Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(12): p. 851-860.
76. Brenner, B.M., et al., *Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(12): p. 861-869.
77. Parving, H.H., et al., *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2001. **345**(12): p. 870-8.
78. Patel, A., et al., *Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial*. Lancet, 2007. **370**(9590): p. 829-40.
79. Mann, J.F., et al., *Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial*. Lancet, 2008. **372**(9638): p. 547-53.
80. Yusuf, S., et al., *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*. N Engl J Med, 2008. **358**(15): p. 1547-59.
81. Barnett, A.H., et al., *Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med, 2004. **351**(19): p. 1952-61.
82. Fried, L.F., et al., *Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy*. N Engl J Med, 2013. **369**(20): p. 1892-903.
83. Palmer, S.C., et al., *Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials*. Bmj, 2021. **372**: p. m4573.
84. Heerspink, H.J., et al., *Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications*. Circulation, 2016. **134**(10): p. 752-72.
85. Salah, H.M., et al., *Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. Am Heart J, 2021. **232**: p. 10-22.
86. Heerspink, H.J.L., et al., *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*. N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1436-1446.
87. Herrington, W.G., et al., *Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*. N Engl J Med, 2023. **388**(2): p. 117-127.
88. Perkovic, V., et al., *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy*. N Engl J Med, 2019. **380**(24): p. 2295-2306.

89. *Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials.* Lancet, 2022. **400**(10365): p. 1788-1801.
90. Mosenzon, O., et al., *Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2019. **7**(8): p. 606-617.
91. Barrera-Chimal, J., S. Girerd, and F. Jaisser, *Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis.* Kidney Int, 2019. **96**(2): p. 302-319.
92. Bakris, G.L., et al., *Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes.* New England Journal of Medicine, 2020. **383**(23): p. 2219-2229.
93. Pitt, B., et al., *Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes.* New England Journal of Medicine, 2021. **385**(24): p. 2252-2263.
94. Tuttle, K.R., et al., *Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(8): p. 605-617.
95. Gerstein, H.C., et al., *Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial.* Lancet, 2019. **394**(10193): p. 131-138.
96. Koye, D.N., et al., *The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease.* Advances in Chronic Kidney Disease, 2018. **25**(2): p. 121-132.
97. Zhang, X.-X., J. Kong, and K. Yun, *Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies.* Journal of Diabetes Research, 2020. **2020**: p. 2315607.
98. Süleymanlar, G., et al., *A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study.* Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(6): p. 1862-71.
99. Sabuncu, T., et al., *Characteristics of patients with hypertension in a population with type 2 diabetes mellitus. Results from the Turkish Nationwide SurVEy of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMED Hypertension Study).* Prim Care Diabetes, 2021. **15**(2): p. 332-339.
100. Baba, T., et al., *Prevalence of hypertension in diabetes mellitus. Its relation to diabetic nephropathy.* The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 1985. **145**(2): p. 167-173.
101. Mann, J.F.E., Q.-L. Yi, and H.C. Gerstein, *Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease.* Kidney International, 2004. **66**: p. S59-S62.
102. de Boer, I.H., et al., *Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* Diabetes Care, 2022. **45**(12): p. 3075-3090.
103. Ruggenenti, P., et al., *Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes.* New England Journal of Medicine, 2004. **351**(19): p. 1941-1951.
104. Haller, H., et al., *Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes.* New England Journal of Medicine, 2011. **364**(10): p. 907-917.
105. Vural Keskinler, M., *Comparison of Real World Lipid Profile of Patients with Type 2 Diabetes and Guideline Recommendations.* Acta Clinica Croatica, 2021.
106. Bae, J.P., et al., *An Early Assessment of the Real-World Treatment Patterns of Type 2 Diabetes: A Comparison to the 2018 ADA/EASD Consensus Report Recommendations.* Diabetes Therapy, 2022. **13**(8): p. 1499-1510.

EKLER

EK-1: BENZERLİK RAPORU

DİYABETİK NEFROPATİSİ OLAN HASTALARDA KILAVUZLARDA ÖNERİLEN NEFROPROTEKTİF AJANLARIN GERÇEK YAŞAMDA KULLANIM DURUMU

ORJİNALLİK RAPORU			
% 19	% 18	% 5	% 9
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%4	
2	file.temd.org.tr İnternet Kaynağı	%2	
3	books.akademisyen.net İnternet Kaynağı	%1	
4	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1	
5	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	%1	
6	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1	
7	tr.aaptschool.com İnternet Kaynağı	%1	
8	Submitted to İstanbul Medipol Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1	
9	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<%1	

EK-2: ETİK KURUL ONAYI

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 05.10.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Nefropatisi Olan Hastalarda Klavuzlarda Önerilen Nefroprotektif Ajanların Gerçek Yaşamda Kullanım Durumu
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON:	216 570 91 90
	FAKS:	216 565 55 26
	E-POSTA:	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Aytekin Oğuz- Dr Banu Yılmaz- Doç. Dr Miraç Vural Keskinler- Hemşire Güneş Feyizoğlu							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi							
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI								
	DESTEKLEYİCİ								
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)								
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ								
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐						
		FAZ 2	☐						
		FAZ 3	☐						
	FAZ 4	☐							
	Gözetimsel ilaç çalışması	☐							
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐							
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐							
	İlaç dışı klinik araştırma	☐							
	Retrospektif	☒							
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	☒	ÇOK MERKEZLİ	☐	ULUSAL	☐	ULUSLARARASI	☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	SIGORTA	☐							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐							
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐							
	ILAN	☐							
	YILLIK BİLDİRİM	☐							
	SONUÇ RAPORU	☐							
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐							
Diğer	☐								
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0585	Tarih: 05.10.2022							
	Yukarıda bilgileri verilen 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 tanısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								


 Başkan
 S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
 Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
 Farmakoloji
 No: 2001/025

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 05.10.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Nefropatisi Olan Hastalarda Klavuzlarda Önerilen Nefroprotektif Ajanların Gerçek Yaşamda Kullanım Durumu
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OGUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurulu Başkanı
 Unvanı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
 İmza: 
 No: 2001/025