



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETLİ VAKALARDA TEDAVİYE SGLT-2
İNHİBİTÖRÜ EKLENMESİNİN GLİSEMİ
REGÜLASYONU VE RENAL FONKSİYONLAR
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: 1 YIL
SÜRELİ RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM
VERİLERİ**

Dr. Orhan ZOR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Kasım 2023
İSTANBUL**



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETLİ VAKALARDA TEDAVİYE SGLT-2
İNHİBİTÖRÜ EKLENMESİNİN GLİSEMİ
REGÜLASYONU VE RENAL FONKSİYONLAR
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: 1 YIL
SÜRELİ RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM
VERİLERİ**

Dr. Orhan ZOR

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet SARGIN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Kasım 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Orhan ZOR'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "TİP 2 DİYABETLİ VAKALARDA TEDAVİYE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ EKLENMESİNİN GLİSEMİ REGÜLASYONU VE RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: 1 YIL SÜRELİ RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM VERİLERİ" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mehmet SARGIN
(Aile Hekimliği Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

.....

Üyeler:

Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU
(Aile Hekimliği Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

.....

Doç. Dr. Mümtaz TAKIR
(İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

.....

Tarih: 07.11.2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“TİP 2 DİYABETLİ VAKALARDA TEDAVİYE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ EKLENMESİNİN GLİSEMİ REGÜLASYONU VE RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: 1 YIL SÜRELİ RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM VERİLERİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Orhan ZOR;

- 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.

Kasım, 2023

BİLGİLENDİRME

“TİP 2 DİYABETLİ VAKALARDA TEDAVİYE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ EKLENMESİNİN GLİSEMİ REGÜLASYONU VE RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: 1 YIL SÜRELİ RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM VERİLERİ” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopyalanmadığını, bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet SARGIN’ın katkıda bulunduğunu, bu çalışmanın daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, bu tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar dahilinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgilere ve çıkarımlara kaynak gösterdiğimi, bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim olmadığını, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederim.

Dr. Orhan ZOR

TEŞEKKÜR

Göztepe Prof. Dr. Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda eğitimim süresince katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma;

Asistanlık dönemimde klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam ve tez danışmanım İstanbul Medeniyet Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a;

Uzmanlık eğitimimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, değerli hocam Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU'ya;

Asistanlık sürecimin verimli ve keyifli geçmesini sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma;

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip, güven ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli annem Emine ZOR ve kıymetli babam Mehmet Cengiz ZOR'a;

Son olarak hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu sürecin zorluklarını benimle paylaşan, huzur veren yoldaşlığı için eşim Fatma ZOR'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Orhan ZOR

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DIABETES MELLITUS.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Sınıflandırma	2
2.2. TİP 2 DIABETES MELLITUS.....	3
2.2.1. Patofizyoloji.....	3
2.2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.2.3. Tanı kriterleri	4
2.2.4. Glisemik hedefler.....	5
2.2.6. Komplikasyonlar.....	6
2.3. DİYABETİK NEFROPATİ	7
2.3.1. Nefroprotektif tedavi.....	9
2.4. SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ	10
3. GEREÇ ve YÖNTEM	12
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	12
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER ve ÖZELLİKLERİ	12
3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ.....	12
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI.....	13
3.5. TANIMLAR.....	14
3.6. VERİLERİN ANALİZİ	14
3.7. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ	14
4. BULGULAR.....	15

5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	28
KAYNAKLAR	29
EKLER	
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	
EK 2: İNTİHAL RAPORU	



KISALTMALAR

ADA	: American Diabetes Association / Amerikan Diyabet Birlięi
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
cm	: Santimetre
CMV	: Sitomegalovirüs
CTGF	: Connective Tissue Growth Factor
dl	: Desilitre
DM	: Diabetes Mellitus
DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz-4
FDA	: Food and Drug Administration / Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi)
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
Hba1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin
HDL	: High Density Lipoprotein / Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi
HT	: Hipertansiyon
IDF	: International Diabetes Federation / Uluslararası Diyabet Federasyonu
kg	: Kilogram
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
L	: Litre
LDL	: Low Density Lipoprotein / Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
m²	: Metrekare
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase / Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
mg	: Miligram
mmHg	: Milimetre Cıva
mmol	: Milimol
MODY	: Maturity Onset Diabetes of Young
OAD	: Oral Antidiyabetik

PG	: Plazma Glukozu
PKC	: Protein Kinaz C
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SGLT-1	: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 1
SGLT-2	: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserid
TGFB-1	: Transforming Growth Factor Beta 1
TKŞ	: Tokluk Kan Şekeri
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Diabetes mellitus tanı kriterleri.....	4
Tablo 2.2. Ortalama glukoz değerleri ile HbA1c arasındaki ilişki gösterilmiştir	5
Tablo 2.3. Hedeflenen plazma glukoz değerleri	6
Tablo 2.4. Diyabete bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar	6
Tablo 2.5. GFR ve albuminüri sınıflamasına göre KBH prognozu: KDIGO 2012.	8
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.	15
Tablo 4.2. Hastaların aldığı tedaviler.	16
Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar değerleri.....	16



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Albuminüriden kişiselleştirilmiş tedaviye.	9
Şekil 2.2.	Diyabetik nefropatiye neden olan intrarenal mekanizmalar	10
Şekil 2.3.	SGLT-2 inhibitörlerinin renal koruyucu etkisinin altında yatan mekanizmalar	11
Şekil 4.1.	12 aylık süreçte vücut ağırlığı değerinin değişimi.	18
Şekil 4.2.	12 aylık süreçte VKİ değerinin değişimi.	18
Şekil 4.3.	12 aylık süreçte AKŞ değerinin değişimi.	19
Şekil 4.4.	12 aylık süreçte HbA1c değerinin değişimi.	20
Şekil 4.5.	12 aylık süreçte eGFR değerinin değişimi.	20
Şekil 4.6.	3 aylık süreçte albuminüri değerinin değişimi	21
Şekil 4.7.	6 aylık süreçte albuminüri değerinin değişimi.	22
Şekil 4.8.	12 aylık süreçte albuminüri değerinin değişimi.	22
Şekil 4.9.	12 aylık süreçte albuminüri gruplarına göre değişim (mg/L).	23
Şekil 4.10.	12 aylık süreçte albuminüri gruplarına göre değişim (katılımcı sayısı).	24

ÖZET

TİP 2 DİYABETLİ VAKALARDA TEDAVİYE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ EKLENMESİNİN GLİSEMİ REGÜLASYONU VE RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: 1 YIL SÜRELİ RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Çalışmanın amacı SGLT-2 inhibitörü tedavisinin tip 2 diyabet hastalarında glisemik regülasyon ve renal sonuçlar üzerine etkilerini inceleyerek tedavinin etkinliğini değerlendirmektir.

Hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla takip edilen 351 hasta dahil edilmiştir. Hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi üzerinden yapılan taramalarla veriler elde edilmiştir. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov test ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında Student's-t paired ve ANOVA kullanılmıştır. Repeated measures ANOVA uygulanan karşılaştırmalarda post hoc Bonferroni testi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Yaşları 25-77 yıl arasında, 247'si kadın (%70,4), 104'ü erkek (%29,6) 351 hastanın SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanmadan önceki ölçümleri ve tedavi başladıktan sonraki 3. ay, 6. ay ve 12. ay ölçümleri değerlendirilmiştir. Başlangıçta ortalama % 8,22 olarak ölçülen HbA1c değeri 12. ayın sonunda ortalama % 6,95 düzeyine gerileyerek istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Renal sonuçlar incelendiğinde eGFR değerinde 6. ay istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme izlense de ($p = 0.02$) 12. ayın sonunda artarak başlangıç değerine göre korunduğu gözlemlenmiştir. Başlangıç ve tüm zamanlardaki albuminüri değerleri ile yapılan ikili kıyaslamalarda 3. ayda ($p = 0,003$), 6. ayda ($p = 0,002$) ve 12. ayda ($p = 0,007$) anlamlı düşüş izlenmiştir. Diğer yandan albuminüri kategorileri ile ilgili yapılan analizde mikroalbuminüri ($p = 0,024$) ve makroalbuminüri ($p = 0,047$) kategorilerinde 12 ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır. Ancak

başlangıca göre 12. ayda normoalbuminüri grubunda ($p = 0,38$) anlamlı değişim görülmemiştir.

Çalışmamızda, SGLT-2 inhibitörü bazlı diyabet tedavi ile istenilen glisemik hedeflere ulaşılmıştır. Ayrıca, antidiyabetik tedaviye SGLT-2 inhibitörü eklenmesinin albuminüriyi azaltıcı ve diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatıcı etkileri gerçek yaşam verilerinde de tespit edilmiştir. Diğer yandan, izlem sürecinde eGFR’de erken dönemde az bir düşüş görülse de, kısa bir süre sonra artarak başlangıç seviyesinde korunduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Renal etki, SGLT-2 inhibitörü, albuminüri, Tip 2 Diyabet.



ABSTRACT

THE EFFECT OF SGLT-2 INHIBITOR ADD-ON THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETICS ON GLYCEMIC REGULATION AND RENAL FUNCTIONS: A 1-YEAR RETROSPECTIVE REAL WORLD DATA STUDY

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of SGLT-2 inhibitor therapy on glycemic regulation and renal outcomes in type 2 diabetes patients.

A total of 351 patients with type 2 diabetes mellitus who were followed up in the Obesity and Diabetes Outpatient Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases of our hospital were included. Data were obtained by scanning patient files and the hospital information system. IBM SPSS Statistics 24 program was used for statistical analysis while evaluating the findings obtained in the study. The conformity of the data to normal distribution was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. Student's-t paired and ANOVA were used to compare normally distributed continuous variables. Post hoc Bonferroni test was performed for comparisons using repeated measures ANOVA. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

The measurements of 351 patients; 247 female (70.4%) and 104 male (29.6%) aged between 25 and 77 years, before the initiation of SGLT-2 inhibitor treatment and the measurements at 3 months, 6 months and 12 months after the initiation of treatment were evaluated. The mean HbA1c value, which was measured as 8.22% at baseline, decreased to 6.95% at the end of the 12th month, showing a statistically significant ($p < 0.05$) decrease. When the renal results were analyzed, although there was a statistically significant decline in eGFR value at the 6th month ($p = 0.02$), it increased at the end of the 12th month and was maintained compared to the baseline value. Pairwise comparisons of baseline and all-time albuminuria values showed significant decreases at 3 months ($p = 0.003$), 6 months ($p = 0.002$) and 12 months ($p = 0.007$). On the other hand, in the analysis of albuminuria categories, a statistically significant decrease was found in microalbuminuria ($p = 0.024$) and macroalbuminuria ($p = 0.047$) categories at the end of 12 months. However, no

significant change was observed in the normoalbuminuria group ($p = 0.38$) at 12 months compared to baseline.

In our study, the desired glycemic targets were achieved with SGLT-2 inhibitor-based diabetes treatment. Moreover, the effects of add-on SGLT-2 inhibitors to antidiabetic therapy in reducing albuminuria and slowing the progression of diabetic kidney disease were also detected in real-life data. On the other hand, although a small decrease in eGFR was observed early in the follow-up period, it increased after a short period of time and was maintained at baseline.

Keywords: Renal effect, SGLT-2 Inhibitor, Albuminuria, Type 2 Diabetes



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus, 2016 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü'nün küresel raporunda bulaşıcı olmayan öncelikli dört hastalıktan biri olarak üzerinde durulmuştur. Dünya genelinde sıklığında meydana gelen dramatik artışa dikkat çekilmiş, erken ölüm ve sakatlığın önemli bir sebebi olarak kabul edilmiştir (1).

Diyabet her ne kadar eski bir hastalık olsa da modern zamanın salgını olarak nitelendirilmiştir. Hiperglisemi ile tanınan bu durum birçok komplikasyonla sonuçlanmaktadır. Ani ölüme yol açabilen akut metabolik komplikasyonlardan etkisi yıllar süren vasküler sorunlara geniş yelpazede sonuçlar doğurmaktadır (2,3).

Komplikasyonlardan biri olan nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebi olarak bilinmektedir ve hastalığın artışı ile beraber nefropati de giderek artmaktadır. Diyabet tanısı olmayan son dönem böbrek hastalarıyla karşılaştırıldığında diyabet tanısı olanlarda mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diğer yandan artan diyaliz ihtiyacı ciddi ekonomik yüke neden olmaktadır (4).

Güncel kılavuzlar ışığında birçok avantajı sebebiyle metformin birinci basamak tedavi olarak kullanılsa da bazı hasta gruplarında (kronik böbrek hastalığı veya kardiyovasküler hastalık olan bireyler) SGLT-2 inhibitörleri ilk tercih olarak önerilmektedir.

SGLT-2 inhibitörlerinin plazma glukoz değerini düşürmenin yanında kilo kaybı, üriner sodyum atılımının artırılması, intravasküler volümde azalma, renal hemodinamiklere etki gibi faydaları mevcuttur. Tip 2 diyabet hastalarında intrarenal kan akışını düzenleyebilir, kan basıncını ve albuminüriyi düşürebilir. Tüm bunların sonucunda kardiyovasküler ve renal komplikasyon riski azalır (5,6).

Bu çalışmada amacımız, hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla takip edilen SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların 1 yıl süreli gerçek yaşam verilerini inceleyerek tedavinin renal sonuçlara ve glisemik regülasyon üzerine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DIABETES MELLITUS

2.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus insülin sekresyonunda azalma, insülinin dokular üzerinde etkinliğinin bozulması veya her ikisinde anormallikle sonuçlanan, temelde plazma glukoz yüksekliği ile seyreden karmaşık, süregelen, metabolik bir durumdur (7).

“Diabetes” terimi Yunanca “diabainein” kelimesinden türetilmiştir. Diabainein “geçmek” veya “sıvı akışını geçirmek” anlamına gelir, sık idrara çıkma şikayetiyle ilişkilendirilmiştir. “Mellitus” terimi ise yine Latince “mel” kelimesinden türetilmiş bal gibi tatlı anlamında kullanılmıştır. Diyabetes Mellitus; kayıtlara göre M.Ö. 1500 yıllarına dayanan uzun bir tarihe sahip, farklı kültür ve hekimlerin anlamına katkıda bulunmaya çalıştığı bir hastalık olmuştur (8).

2.1.2. Sınıflandırma

Diabetes Mellitus 4 ana başlıkta sınıflandırılabilir:

- 1) Tip 1 Diabetes Mellitus (ekseriyetle otoimmün kökenli, insülin üretiminde azalma)
- 2) Tip 2 Diabetes Mellitus (arka planında metabolik sendrom mevcut, insülin direncinde artış)
- 3) Gestasyonel Diabetes Mellitus (gebelik döneminde ortaya çıkan)
- 4) Diğer Özel Diyabet Tipleri
 - I. Monogenik diyabet formları (MODY)
 - II. İnsulinin etkisindeki genetik defektler (Leprechaunism, Lipoatrofik Diyabet...)
 - III. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları (Kistik Fibrozis, Pankreatit, Neoplazi)
 - IV. Endokrinopatiler (Akromegali, Cushing, Hipertiroidi...)
 - V. İlaç veya kimyasal ajanlar (Antipsikotikler, antiviraller, beta agonistler...)
 - VI. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
 - VII. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

VIII. İnfeksiyonlar (Rubella, CMV, Koksaki B)

T1DM ve T2DM çok farklı fenotipte ortaya çıkabilen, ilerleyiş ve komplikasyonlar açısından çeşitlilik barındıran heterojen hastalıklardır. Ancak tanı anında sınırlar her zaman belirgin olmayabilir; “Tip 1 diyabet sadece çocuklarda , Tip 2 diyabet sadece yetişkinlerde görülebilir.” gibi yargılar yanlıştır (9).

2.2. TİP 2 DIABETES MELLITUS

2.2.1. Patofizyoloji

Tip 2 Diabetes Mellitus kabaca glukoz yüksekliği ile tanınsa da bu süreçte birçok karmaşık mekanizma rol oynar. Bunlar hastalığın fenotipini, gidişatını, hangi komplikasyonların gelişeceğini belirler. T2DM çok faktörlü ve diğer varyantları sınırlı olarak içinde bulunduran bir hastalıktır. Tip 2 diyabetli bireylerin fenotipinde farklılıklar gözlenebilmekte ve bu sadece genetik çeşitlilikten değil aynı zamanda yaşam şekli ve diğer çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır (10).

Hastalığın ortaya çıkışında temel mekanizmalar şunlardır:

- 1) İnsülin Direnci: İnsülin reseptör duyarlılığında azalma ile kas, yağ gibi dokuların glukoz alımında düşüş meydana gelir.
- 2) İnsülin Salınımında Azalma: İnsülin salınımı normal kan glukoz seviyesini sağlamak adına geniş bir aralıkta değişime uğrar. Ancak oluşan insülin direncini dengeleyebilmek için insülin salınımı yeterince artırılmaz ve patofizyolojide esas rol oynar (11).

Bahsedilen bu iki mekanizma obezite kaynaklı inflamasyon varlığında ve glikolipotoksiste ile glukoz artışına ve böylelikle T2DM'ye neden olur (12).

T2DM'nin normal seyri ilerleyen yaşla beraber insülin direncinde artış ve beta hücre fonksiyonunda azalma ile tanımlansa da bir hipoteze göre T2DM ye yatkın kişilerin beta hücre fonksiyonunu bozan genetik bir etkene sahip olduğu öne sürülmektedir. Bu düşünce T2DM'li bireylerle sağlıklı birinci derece akrabaları arasında yapılan çalışmalara dayandırılmıştır (13).

2.2.2. Epidemiyoloji

Dünya genelinde artan obeziteli birey sayısı ve fiziksel aktivitede azalmanın neticesi olarak diyabet tanısı alan hasta sayısı her geçen gün katlanarak artmaktadır (14).

Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) öngörülerine göre yaklaşık 240 milyon kişi diyabet hastası olduğunun farkında değil dolayısıyla tanı konulamıyor. Bu, 2021 yılında teşhis edilen diyabetli birey sayısı olan 537 milyon değerinin neredeyse yarısına tekabül ediyor. Diğer tahminlere göre ise diyabetli birey sayısı 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağı bekleniyor (15).

Ülkemizde yetişkin diyabet sıklığı 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi-I (TURDEP-I) çalışmasında %7,2, 2010 yılında yapılan TURDEP II çalışmasında %13,7 olarak saptanmıştır (16,17). 2018’de yayınlanan PURE (The Prospective of Urban Rural Epidemiology)-Türkiye çalışmasına göre ise bu oran %21’e ulaşmıştır (18).

2.2.3. Tanı kriterleri

Tablo 2.1. Diabetes mellitus tanı kriterleri (19).

Açlık Plazma Glukozu	-----	≥ 126 mg/ dl
Rastgele Plazma Glukozu + Semptom Varlığı	-----	≥200 mg /dl
Oral Glukoz Testi (2. Saat Glukoz)	-----	≥200 mg /dl
HbA1c	-----	≥ %6.5

Diyabet düşündürten semptomlar arasında sık idrara çıkma, fazla sıvı alımı, iştah artışı, ağız kuruluğu, gece idrara kalkma gibi yakınmalar bulunur. Daha nadiren görme bozukluğu, istemsiz kilo kaybı, tekrarlayan enfeksiyonlar gibi yakınmalar görülür (19).

Tamamı 4 farklı kriter kullanılabilir. Bunlar;

- En az 8 saat açlık sonrası ölçülen plazma glukoz değerinin 126 mg/dl veya daha yüksek olması
- Diyabet semptomu olan kişilerde herhangi bir zamanda ölçülen plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya daha yüksek olması
- HPLC yöntemi ile ölçülen HbA1c düzeyinin % 6.5 veya daha yüksek olması

- 75 mg glukoz ile yapılan Oral Glukoz Tolerans Testinde 2. saat plazma glukoz değerinin 200 mg/dl

Belirgin yakınması olan kişiler dışında uygulanan ölçümün farklı bir zamanda tekrarlanması veya tanının farklı bir yöntemle teyit edilmesi gerekmektedir (19).

2.2.4. Glisemik hedefler

Glisemik hedefler uzun yıllardır HbA1c ölçümü ile değerlendirilmekte olup günümüzde teknolojinin de gelişmesiyle beraber bireysel glukoz izlemi ön plana çıkmaktadır. Özellikle insülin kullanan hastalarda değişen fiziksel aktivite, tüketilen gıdalar ve tedavi dozu düzenlenmesi açısından kullanışlı bir yöntemdir (20).

Takibin temelini HbA1c ölçümü oluşturmaktadır. Glukoz değerleri kontrol altında olan durumlarda yılda 2 kez HbA1c bakılması önerilmektedir. Kontrolün yetersiz olduğu bireylerde klinik değerlendirmeye karar verilmelidir (21).

Tablo 2.2. Ortalama glukoz değerleri ile HbA1c arasındaki ilişki gösterilmiştir (22).

HBA1C (%)	GLUKOZ (MG/DL)
5	97 (76–120)
6	126 (100–152)
7	154 (123–185)
8	183 (147–217)
9	212 (170–249)
10	240 (193–282)
11	269 (217–314)
12	298 (240–347)

Diyabet takibinde hedeflenen değerler kişiye göre belirlenmelidir. İleri yaş kırılğan kişilerde, sık sık hipoglisemi yaşayanlarda, tedavi uyumsuz hastalarda, morbid hastalıkları olan, birçok komplikasyona sahip kişilerde amaçlanan HbA1c değere %8.5 olarak belirlenebilir (9).

Tablo 2.3. Hedeflenen plazma glukoz değerleri (23).

	HEDEFLER	GEBELİKTE	
		İnsülin kullanmayan	İnsülin kullanan
 HBA1C	≤%7	< % 6-6,5	< % 6-6,5
 APG (SABAH VE ÖĞÜN ÖNCESİ)	80-130 mg/dl	<95 mg/dl	70-95 mg/dl
 1. SAAT PG	-	<140 mg/dl	110-140 mg/dl
 2. SAAT PG	<160 mg/dl	<120 mg/dl	100-120 mg/dl

2.2.6. Komplikasyonlar

Diabetes mellitus erken ortaya çıkan veya uzun süreli olmak üzere birçok komplikasyonlara sebep olur. Erken dönem ortaya çıkabilenler diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir (9). Uzun süreli komplikasyonlar genel olarak makrovasküler (periferik vasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık gibi) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Son yıllarda hastalığın sıklığında artışla beraber komplikasyon sıklığında da artış meydana gelmektedir. 28 ülkede yapılan bir gözlemsel çalışmada hastaların yaklaşık yarısında mikrovasküler, %27'sinde ise makrovasküler komplikasyonlar olduğu tespit edilmiştir (24).

Tablo 2.4. Diyabete bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar (25).

AKUT KOMPLİKASYONLAR	KRONİK KOMPLİKASYONLAR		DİĞER
	MİKROVASKÜLER	MAKROVASKÜLER	
- Hiperosmolar hiperglisemik durum - Diyabetik ketoasidoz - Laktik asidoz - Hipoglisemi	- Diyabetik nefropati - Diyabetik retinopati - Diyabetik nöropati	- Koroner arter hastalığı - Periferik vasküler hastalık - Serebrovasküler hastalık	- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare) - Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu) - Dermatolojik - Enfeksiyöz - Katarakt - Glokom

KVH; koroner kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık dahil olmak üzere morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (26). KVH, diyabet tanısı olmayan kişilere kıyasla diyabet tanılı kişilerde 14.6 yıl daha erken ortaya çıkar ve daha ağır seyreder (27). Glisemik hedeflere ulaşılması, kan basıncının kontrol altında tutulması, hiperlipidemisinin düzeltilmesine yönelik tedaviler kardiyovasküler olayların görülme ihtimalini azaltır (25).

Önlenebilir görme kaybının önemli nedenlerinden biri olan retinopati diyabetli kişilerde sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Genellikle semptomsuz ilerlediğinden hastalar farkında olmayabilir; rutin olarak yapılan fundoskopik muayene ile tespit edilir. Bu yüzden T1DM hastalar tanıdan 3-5 yıl sonra , T2DM hastalar ise tanı anından itibaren ortalama yılda bir retinopati açısından değerlendirilmelidir. Erken dönem uygulanan lazer fotokoagülasyon ve cerrahi yöntemlerle görme kaybının önüne geçilmesi hedeflenmektedir (28-30).

Nöropati özellikle alt ekstremitelerde amputasyona kadar giden ciddi morbidite sebebidir. Farklı klinik bulgularla ortaya çıkan nöropatinin en sık tipleri sensorimotor distal simetrik polinöropati ve otonom nöropatidir. Otonom nöropati kardiyak, gastroenterik, vasküler sistem gibi birçok sistem üzerine etkisi vardır. Erken tanı için yılda bir kez ayak muayenesi yapılması önerilmektedir. Tedavi olarak yaşam tarzı değişikliği, vitamin B12 ve folat replasmanı, trisiklik antidepresanlar, SNRI grubu ilaçlar ve antiepileptikler (pregabalin, gabapentin) hasta özelinde değerlendirilerek verilmesi gerekir (31, 32).

2.3. DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetli kişilerin %40'ında 10 yıl içinde gelişen nefropati, en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Aynı zamanda son dönem böbrek hastalığının da ciddi bir sebebidir. Erken teşhis edilmesi durumun kontrol altında tutulması açısından değerlidir (33, 34). Son yıllarda, diyabetik nefropati ile ilişkilendirilen birçok biyobelirteç bulunmuş olup hastalığın ortaya çıkışını ve gelişimini tahmin etme açısından önemlidir. Diyabetik nefropatinin erken teşhisi için üriner albümin atılımı (albuminüri, albümin/kreatinin oranı) veya daha erken tespit edilebilen, daha özgül ve hassas biyobelirteçler üzerine çalışmalar mevcuttur (35).

Diyabetik böbrek hastalığı temelde 3 süreçle ortaya çıkar; glomerüler filtrasyon bariyerinin hasarı, glomerüler mezengiumun genişlemesi, oksidatif stres. Bu süreçlerin gelişimi hemodinamik, metabolik ve immün birçok faktörle ilişkilidir (36).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), ileri glikasyon son ürünü (AGE) oluşumu, TGF- β 1 aktivasyonu, bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), protein kinaz C (PKC), MAP protein kinazlar (MAPK'lar) ve reaktif oksijen ürünleri (ROS), diyabetik böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesi için önemli yollar arasında yer almaktadır.

Tüm bu yollar birden fazla faktörle hasara neden olur ve birbiriyle etkileşir. Örneğin, Anjiyotensin-II oksidatif stres aracılığıyla zarara yol açar ve tersi de geçerlidir; oksidatif stres RAAS aracılığıyla zarara neden olur. NADPH oksidaz TGF- β 'yi artırırken, TGF- β da NADPH oksidazının aktivasyonu aracılığıyla reaktif oksijen son ürünlerini artırır. Sonuç olarak patojenik mekanizma karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır (37).

Tablo 2.5. GFR ve albuminüri sınıflamasına göre KBH prognozu: KDIGO 2012.

				Albuminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal/Yüksek Normal	Yüksek	Çok Yüksek
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR Kategorileri (ml/dk/1.73 m²)	Evre 1	Normal veya Yüksek	≥ 90			
	Evre 2	Hafif Azalmış	60-89			
	Evre 3a	Hafif-Orta Azalmış	45-59			
	Evre 3b	Orta-Şiddetli Azalmış	30-44			
	Evre 4	Şiddetli Azalmış	15-29			
	Evre 5	Böbrek Yetmezliği	<15			

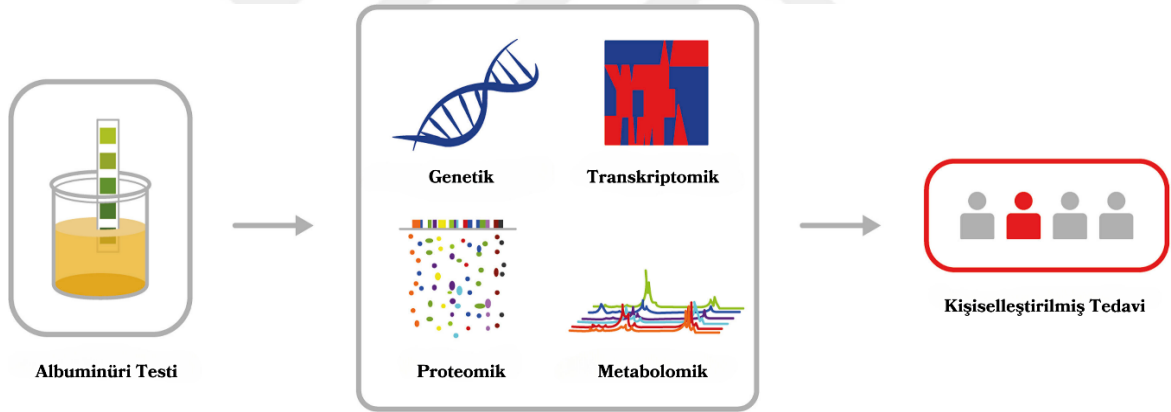
Düşük Risk
 Orta Derecede Artmış Risk
 Yüksek Risk
 Çok Yüksek Risk

Diyabetik böbrek hastalığının taraması, T2DM hastalarında tanı anında başlamalıdır, çünkü bu hastaların yaklaşık %7'si bu aşamada mikroalbuminüriye sahiptir (38). T1DM hastaları için ise taramanın tanıdan sonraki 5 yıl içinde başlatılması önerilmiştir. Ancak dikkat edilmelidir ki bu grup hastalarda düşük glisemik kontrol ve yüksek kan basıncı değerlerine sahip kişilerde mikroalbuminüri %18 oranında görülür (39).

Diyabetik nefropatiyi tanımda ilk adım idrar numunesinde albumin seviyesini ölçmektir ve sabahın ilk saatlerinde yapılması önerilir. Bu yöntem doğru, kolay uygulanabilir ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yönergeleri tarafından önerilir (40). Tarama, idrar albumin ekskresyonunu artıran durumlar (üriner sistem enfeksiyonu, hematüri, ateşli hastalık, yoğun egzersiz, kısa süreli yüksek glukoz değerleri, kontrolsüz hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi) varlığında yapılmamalıdır (41).

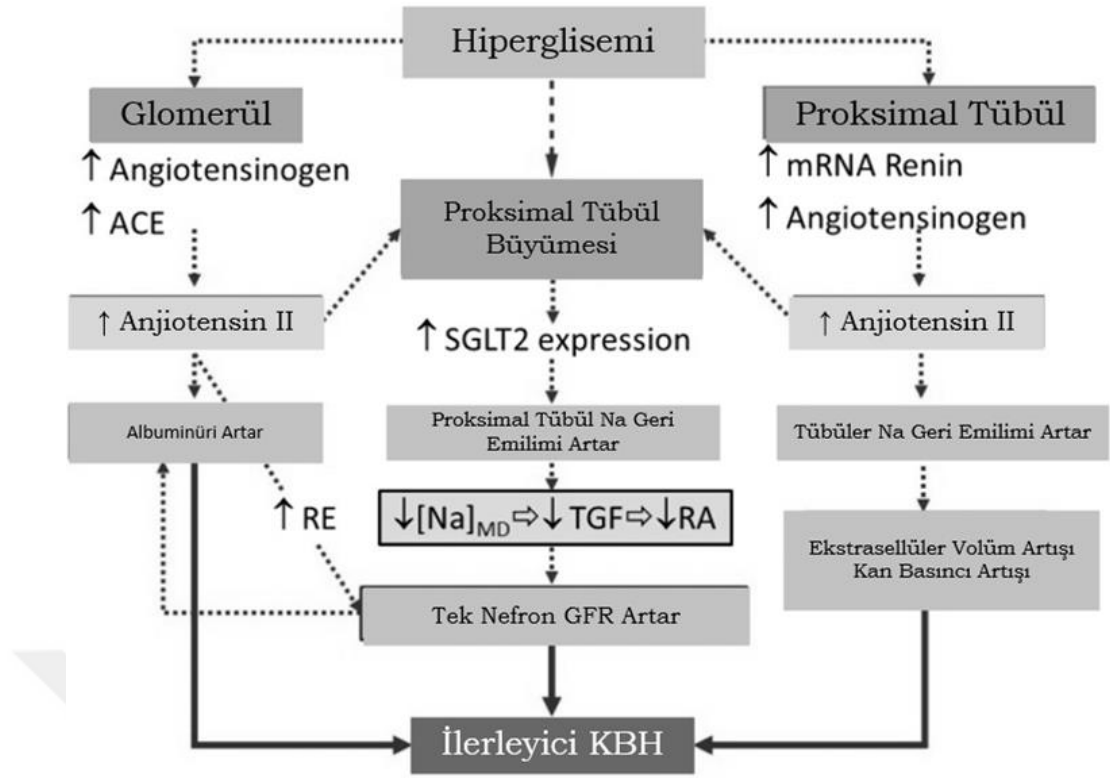
Diyabetik nefropatinin seyrinde öncelikle normal veya artmış GFR olduğu, sonrasında orta derece albuminürinin eşlik ettiği ve albuminürinin en erken tespit edilebilen parametre olduğu düşünülüyordu. Orta ve ileri derece albuminüri ortaya çıktıktan sonra GFR de anlamlı düşüş saptandığı biliniyordu. Bazı çalışmalara göre albuminüri her aşamada ortaya çıkabilir ve gerileyebilir. GFR değerinde düşüş, albuminüri olmadan veya şiddeti ne olursa olsun ortaya çıkabilir ve bu durum GFR değerinde hızlı düşüşün prognostik açıdan albuminüriden daha değerli olduğunu düşündürmektedir (42).

2.3.1. Nefroprotektif tedavi



Şekil 2.1. Albuminüriden kişiselleştirilmiş tedaviye.

Nefropatiye ilerleyişi durdurmada kan basıncı kontrolü, glisemik kontrol, yaşam şekli değişikliği (sigaranın bırakılması, kilo kaybı vs), dislipidemin düzeltilmesi gibi hedefler mevcuttur (43). Tüm bunların yanında yıllardır kullanılan RAAS blokörlerinin nefroprotektif etkisinden faydalanılsa da yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Çünkü RAAS blokörleri bu konuda yetersiz kalmakta, tedavi edilen hastaların %40'ından fazlası son dönem böbrek hastalığına ilerlemektedir (44,45). Bu bağlamda, henüz birkaç yıldır kullanılan sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i), glisemik kontrolünün iyileştirilmesi ve nefroprotektif etkisi göz önüne alındığında değerli bir tedavi olarak ön plana çıkmıştır (46).



Şekil 2.2. Diyabetik nefropatiye neden olan intrarenal mekanizmalar (36).

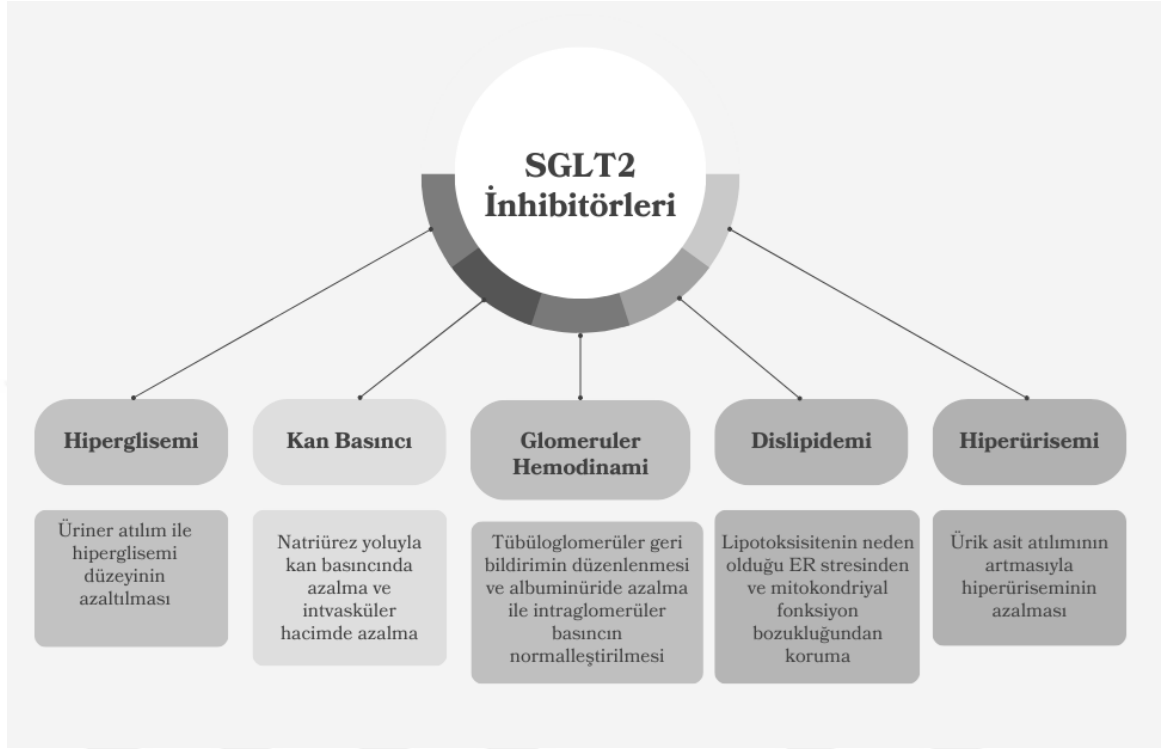
Hiperglisemi, glomerüler ve renal proksimal tübüler seviyede Anjiyotensin II sentezini artırır ve bunun sonucunda proksimal tübül büyümesi (hiperplazi ve hipertrofi) meydana gelir. Hiperglisemi ve tübüler büyüme, SGLT2'lerin ekspresyonunun artmasına neden olur ve bunun sonucunda glikoz ve sodyumun proksimal tübüler geri Emilimi artar. Makula densaya distal sodyum iletiminin bağımlı olarak azalması, tübülo-glomerüler geri bildirimin devre dışı bırakılmasına neden olur ve bu da tek nefron GFR'sinin artmasıyla (diyabetik hiperfiltrasyon) sonuçlanır. GFR artışı, anormal albüminüri ve artmış sistemik hipertansiyon ile birlikte hücre dışı hacim genişlemesi, ilerleyici diyabetik böbrek hastalığına yol açar (47).

2.4. SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ

İlk SGLT inhibitörü olan ve daha sonra hem SGLT1'i hem de SGLT2'yi inhibe ettiği tespit edilen florzin, ilk FDA onayından 175 yıl önce izole edilen doğal bir üründü. Koninck tarafından elma ağacının kabuklarından üretilmişti (43).

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, SGLT2'yi proksimal tübülün lümen yüzeyinde inhibe ederek glukozun yeniden Emilimini önler ve idrarda atılmasını kolaylaştırır. Glukoz atıldıkça plazma seviyeleri düşer ve tüm glisemik parametrelerde bir iyileşme meydana gelir (48,49).

Klinik kanıtlar diyabet tanısı olsun veya olmasın SGLT2 inhibitörlerinin hem kardiyovasküler hem de renal olaylar üzerinde koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir. Diğer yandan böbrek koruyucu etkisinin sadece glisemik kontrolle değil, aynı zamanda tam olarak anlaşılamayan bazı mekanizmalarla da ilişkili olduğu düşünülmektedir (50).



Şekil 2.3. SGLT-2 inhibitörlerinin renal koruyucu etkisinin altında yatan mekanizmalar (50).

Kronik böbrek hastalığına ilerleyiş için albuminüri ve proteinüri önemli bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Heerspink ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde; %30'luk bir albuminüri azalmasının, son dönem böbrek hastalığı riskinde uzun vadeli %23,7'lik bir azalmaya dönüştüğü gösterilmiştir (51). SGLT2 inhibitörlerinin albuminüri ve proteinüri üzerine etkisi çok sayıda klinik çalışmada ikincil sonuç olarak araştırılmıştır; 15 klinik çalışmanın verilerinin incelendiği bir metaanalizde SGLT-2 inhibitörlerinin plasebo veya insülin rejimlerini içeren diğer antidiyabetik tedavilerle karşılaştırıldığında albumin/kreatinin oranı ve albuminüri seviyelerinde yaklaşık %25 ve %40 oranında anlamlı azalmalarla ilişkilendirildiği gösterilmiştir (52).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu araştırma; tek merkezli, retrospektif, gözlemsel araştırma özelliğindedir.

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER ve ÖZELLİKLERİ

Bu araştırma, Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde yapılmıştır.

3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Bu araştırmada kullanılan örneklem büyüklüğü güç analizi yapılan çalışma kesitsel türden tasarım olup Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğine ardışık olarak başvuran ve diyabet tanısıyla takip edilen 1801 hastanın dosyası taranmıştır. Dosyası taranan bu hastalardan SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanan 558 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. İnceleme sonrası hastalardan SGLT-2 inhibitörü başlandıktan sonraki 3. ay, 6. ay ve 12. ay kontrolleri yapılmış ve kriterleri karşılayan 351 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

1) Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak,
- Hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla takip edilmiş olmak,
- Takip süresi 1 yıl veya daha fazla olmak,
- Mevcut antidiyabet tedavisine SGLT-2 inhibitörü eklenmiş olmak

2) Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak,
- Takip süresi 1 yıldan az olmak,
- Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı olmak,
- SGLT-2 inhibitörü başlandıktan sonraki tedavi süresince; ACE-i /ARB başlanmış olmak veya ACE-i /ARB alırken tedavinin kesilmiş olması

- Yüksek karaciğer enzim değerlerine sahip olmak (Üst sınır değerinin 5 katı ve üzeri),
- Mesane kaynaklı neoplazi geçmişi olması
- Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı olmak,
- Gebelik,
- Yeterli veriye ulaşılamayan hastalar

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği'nin Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem 2022 Kılavuzunda belirtilen diyabet tanı kriterleri göz önünde bulundurularak; açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl, 75 gram oral glukoz tolerans testinde 2.saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl, herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olup diyabet semptomlarına sahip hastalar ve HbA1c düzeyi $\geq 6,5$ olan hastalar diyabetik olarak değerlendirilmiştir. Hastaların bilgileri hastane bilgi sistemi ve hasta dosyaları incelenerek toplanmıştır.

Hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde takip edilen Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı 1801 hasta arasında takipleri sırasında SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanılan 558 hasta; hasta dosyaları taranarak tespit edilmiştir. Dahil olma-dışlama kriterlerine göre değerlendirildiğinde 351 hastanın yaş, cinsiyet, diyabet süresi, ek hastalıkları, kullandığı antidiyabet tedaviler ve ek hastalıkları için kullandığı diğer tedaviler gibi bilgileri hasta dosyalarından elde edilmiştir. Boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağ kütlesi ve oranı, gövdesel yağ oranı değerleri, açlık plazma glukozu, tam kan sayımları, açlık insülin düzeyi, C peptid, HbA1c, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, AST, ALT, böbrek fonksiyon testleri, ürik asit, sedimantasyon, mikroalbumin/kreatinin oranı kullanılmak üzere toplanmıştır.

Vücut ağırlığı, gövdesel ve vücut toplam yağ kütlesi değerlendirilmesinde biyoelektriksel impedans analizi yöntemi (Tanita® BC-601 Segmental Vücut Kompozisyon Monitörü, Tanita Corporation of America, Inc., Arlington Heights, IL) kullanılmıştır. Ölçümlerin yoğun su tüketimi veya egzersiz sonrası yapılmamasına ve hastaların üzerinde metal aksesuar bulunmamasına dikkat edilmiştir. Hastaların elleri ve ayakları çıplak, dizleri ekstansiyonda, dirsekleri 90 derece fleksiyonda elektrotları tutarak ölçümleri yapılmıştır. Veriler SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanmadan önceki değerler ve tedavi başladıktan sonraki 3. ay, 6. Ay ve 12. ay değerleri olarak kaydedilmiştir. Bu veriler daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırılarak tedavi etkinliği değerlendirilmiştir.

3.5. TANIMLAR

Diyabet tanısı ve ek hastalıklar hastanın takip olduğu klinikteki hekimin kayıtları esas alınarak değerlendirildi.

Hastaların eGFR değeri elimizdeki biyokimyasal verilere dayanarak MDRD eGFR formülü ile değerlendirildi; $MDRD\ eGFR = 186 \times (Kreatinin)^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203} [x (0.742 \text{ hasta kadınsa)]$

Albuminüri değeri sabah ilk idrardan alınan spot idrar numunesinde ölçüldü. 30 mg/L'den düşük değerler normoalbuminüri, 30-300 mg/L arası değerler mikroalbuminüri, 300 mg/L'den yüksek değerler makroalbuminüri olarak sınıflandırıldı.

3.6. VERİLERİN ANALİZİ

Analizlerde IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov test ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında bağımlı gruplarda t testi (Student's-t paired) ve bağımlı gruplarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Tekrarlanan ölçümler için tek yönlü varyans analizi (repeated measures ANOVA) uygulanan karşılaştırmalarda post hoc Bonferroni testi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.7. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 20.09.2023 tarih ve 2023/0584 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla takip edilen, yaşları 25-77 yıl arasında, 247'si kadın (%70,4), 104'ü erkek (%29,6) 351 hastanın SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanmadan önceki değerleri ve tedavi başladıktan sonraki 3. ay, 6. ay ve 12. ay ölçümleri değerlendirilmiştir.

Hastaların tedaviye başlamadan önceki özellikleri tablo 4.1 ve 4.2'de; 12 aylık süreçteki laboratuvar değerleri de tablo 4.3'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.

		Min - Mak	Ort ± SD / n - %	
Yaş		25 - 77	55,22 ± 0,50	
Diyabet Süresi (yıl)		0 - 47	10,28 ± 7,95	
Cinsiyet	Kadın		247	%70,4
	Erkek		104	%29,6
Kilo (kg)		56,6 - 166,3	97,99 ± 20,30	
VKİ		21,5 - 72	37,95 ± 7,69	
Vücut Yağ Kilosu (kg)	Kadın	11,7 - 86,5	38,09 ± 12,11	
	Erkek	8,1 - 66,1	30,16 ± 12,34	
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	Kadın	20,7 - 52,9	39,25 ± 5,86	
	Erkek	12 - 46,1	29,16 ± 6,84	
Gövdesel Yağ Kilosu (kg)	Kadın	2,3 - 29,4	14,6 ± 4,81	
	Erkek	1,5 - 41,4	16,39 ± 7,83	
HT	(-)		139	%39,6
	(+)		212	%60,4
KVH	(-)		267	%76,1
	(+)		84	%23,9
Dislipidemi	(-)		134	%38,2
	(+)		217	%61,8

VKİ: Vücut Kitle İndeksi HT: Hipertansiyon KVH: Kardiyovasküler Hastalık

Hastaların DM süreleri 0 ile 46 yıl arasında değişmekte olup, ortalama süre 10,28±7,95 yıl olarak belirlenmiştir.

Hastaların %60,4'ünde (n:212) hipertansiyon tanısı mevcuttur.

Hastaların %23,9'unda (n:84) kardiyovasküler hastalık tanısı olduğu görülmüştür.

Hastaların %61,8'inde (n: 217) dislipidemi saptanmıştır.

Tablo 4.2. Hastaların aldığı tedaviler.

		N (%)
SGLT-2 İnhibitörü	Dapagliflozin	160 (%45,6)
	Empagliflozin	191 (%54,4)
Diğer Diyabet Tedavileri		
	Metformin	309 (%88,0)
	Sülfonilüre	10 (%2,8)
	Glitazon	13 (%3,7)
	DPP-4 İnhibitörü	59 (%16,8)
	GLP-1 Agonisti	86 (%24,5)
	İnsülin	84 (%23,9)
Diğer Nefroprotektif Tedaviler		
	ACEi / ARB	191 (%54,4)

Çalışmaya dahil edilen hastaların hangi SGLT-2 inhibitörünü kullandıkları tespit edildi; % 45,6'sı (n:160) dapagliflozin kullanırken, daha büyük bir kısmının empagliflozin (n:191, %54,4) kullandığı görüldü.

Diğer antidiyabet tedavilerden % 88 gibi yüksek bir oranda 309 kişinin metformin kullandığı tespit edildi.

SGLT-2 inhibitörleri gibi böbrek koruyucu faydaları olduğu bilinen ACEi/ARB grubu ilaçları kullanan kişi sayısı 191 (%54,4) idi.

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar değerleri.

		Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay
AKŞ	<i>Ort±SD</i>	170,76±74,63	135,62±38,01	135,42±43,87	132,29±41,33
	<i>Min-Mak</i>	73-507	54-264	72-338	76-367
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	<0.001	<0.001	<0.001
HbA1c	<i>Ort±SD</i>	8,22±2,09	7,03±1,20	6,98±1,12	6,95±1,28
	<i>Min-Mak</i>	5,2-16,4	4,9-13,8	4,9-12	5-14
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	<0.001	<0.001	<0.001
C peptid	<i>Ort±SD</i>	2,80±1,35	2,79±1,27	2,8±1,3	2,8±1,3
	<i>Min-Mak</i>	0,1-9,35	0,1-8,96	0,1-7,67	0,1-7,7
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	1.000	1.000	0.140
GFR	<i>Ort±SD</i>	89,98±17,85	88,14±18,77	87,73±19,25	89,58±18,02
	<i>Min-Mak</i>	36,04-135,01	28,83-133,2	23,6-135	19,59-126,7
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.116	0.020	1.000
Kreatinin	<i>Ort±SD</i>	0,80±0,19	0,82±0,25	0,83±0,27	38,27±87,07
	<i>Min-Mak</i>	0,34-1,68	0,43-2,28	0,45-2,69	0,5-549
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.093	0.058	1.000
Üre	<i>Ort±SD</i>	30,04±9,82	33,14±11,60	33,56±10,85	0,80±0,28
	<i>Min-Mak</i>	8-71	14-76	15-68	0,33-3,12
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	<0.001	<0.001	0.048
Ürik Asit	<i>Ort±SD</i>	5,34±1,51	4,68±1,33	4,64±1,3	32,17±10,40
	<i>Min-Mak</i>	2,2-9,7	1,7-9,8	1,9-9,8	11-78
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	<0.001	<0.001	<0.001
Total Kolesterol	<i>Ort±SD</i>	215,29±123,28	195,09±43,88	188,88±39,66	4,57±1,19
	<i>Min-Mak</i>	55-2248	63-313	94-323	2-9
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.348	0.090	0.145
HDL	<i>Ort±SD</i>	46,03±11,55	46,35±11,94	48,04±11,06	190,80±38,84
	<i>Min-Mak</i>	20-114	21-104	23-97	67-511
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	1.000	0.004	<0.001

Tablo 4.3 (devam). Hastaların laboratuvar değerleri.

		Başlangıç	3.ay	6.ay	12.ay
LDL	<i>Ort±SD</i>	120,47±36,56	114,79±36,73	109,03±34,61	110,03±32,86
	<i>Min-Mak</i>	5-221	11-217	31-232	13-199
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.247	0.002	0.006
Trigliserid	<i>Ort±SD</i>	198,09±132,55	173,97±131,08	162,04±92,52	159,48±93,08
	<i>Min-Mak</i>	14-2596	36-1187	40-699	49-796
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.027	<0.001	<0.001
AST	<i>Ort±SD</i>	23,42±15,83	19,41±8,15	18,23±6,77	18,28±7,7
	<i>Min-Mak</i>	2-114	10-67	8-66	9-61
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.003	<0.001	0.001
ALT	<i>Ort±SD</i>	27,52±19,44	22,17±10,91	21,16±12,24	20,98±11,65
	<i>Min-Mak</i>	7-149	7-109	7-95	8-83
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.001	<0.001	<0.001

Hastaların SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanmadan önce ve başlandıktan sonra 3, 6, 12. ay laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre C peptid değeri 12 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. Total kolesterol değeri 12 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir.

Ürik asit değeri başlangıçta ortalama 5,34 iken 3. ay 4,68 ($p : 0.001$), 6. ay 4,64 ($p < 0.001$) ve 12. ay 4,57'e ($p < 0.001$) gerileyerek her üç zamanda anlamlı düzeyde azalma göstermiştir.

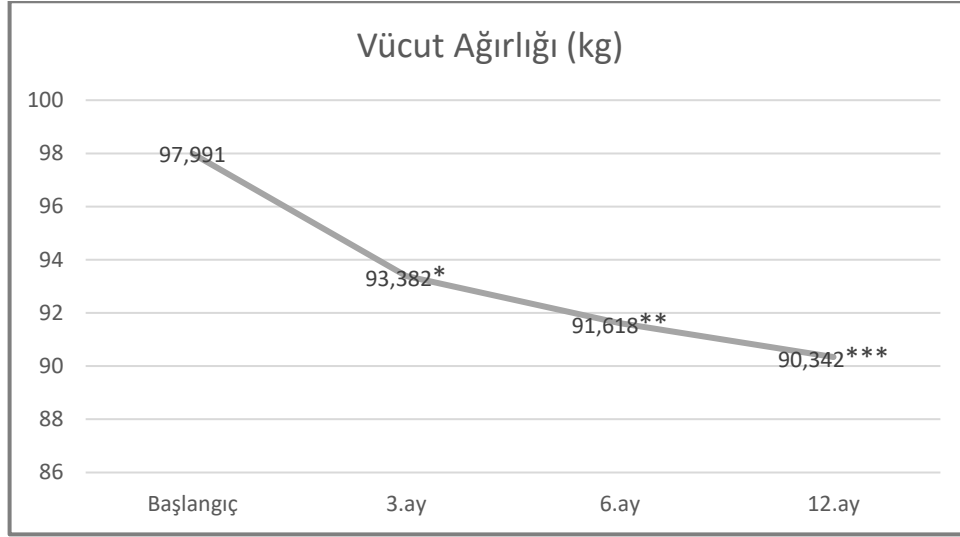
HDL değerinde değişim incelendiğinde başlangıçta ortalama 46,03 iken 6. ay 48,04 ($p : 0.004$) ve 12. ay 49,2'e ($p < 0.001$) yükselerek her iki zamanda anlamlı değişim göstermiştir.

LDL değeri başlangıçta ortalama 120,47 iken 6. ay 109,03 ($p : 0.002$) ve 12. ay 110,03'e ($p : 0.006$) gerileyerek her iki zamanda anlamlı düzeyde azalma göstermiştir.

Trigliserid değeri başlangıçta ortalama 198,09 iken 3. ay 173,97 ($p : 0,027$), 6. ay 162,04 ($p < 0.001$) ve 12. ay 159,48'e ($p < 0.001$) gerileyerek her üç zamanda anlamlı düzeyde azalma göstermiştir.

AST değeri başlangıçta ortalama 23,42 iken 3. ay 19,41 ($p : 0.004$), 6. ay 18,23 ($p < 0.001$) ve 12. ay 18,28'e ($p < 0.001$) gerileyerek her üç zamanda anlamlı düzeyde azalma göstermiştir.

ALT değeri başlangıçta ortalama 27,52 iken 3. ay 22,17 ($p : 0.001$), 6. ay 21,16 ($p < 0.001$) ve 12. ay 20,98'e ($p < 0.001$) gerileyerek her üç zamanda anlamlı düzeyde azalma göstermiştir.



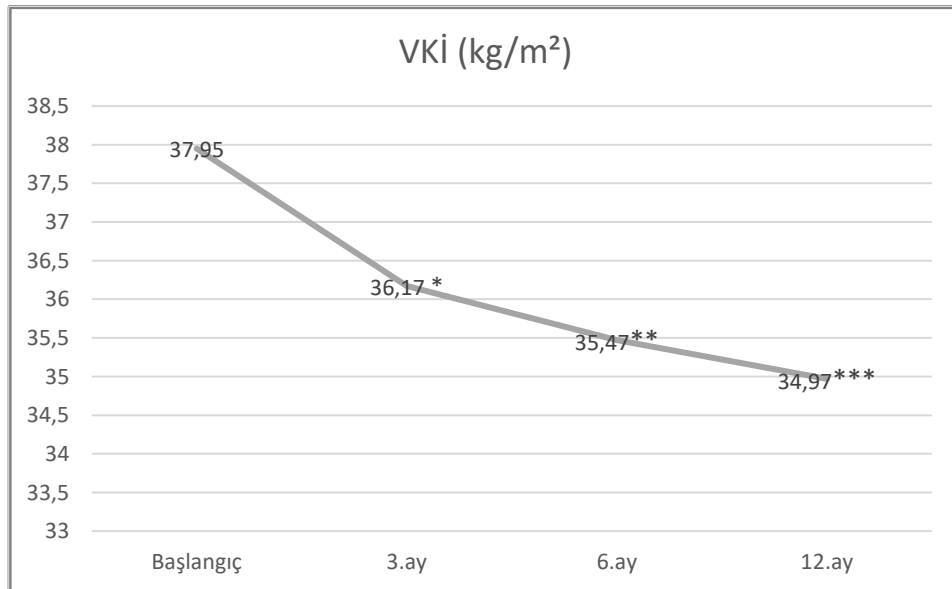
*: $p < 0.001$, **: $p < 0.001$, ***: $p < 0.001$

Şekil 4.1. 12 aylık süreçte vücut ağırlığı değerinin değişimi.

Vücut ağırlığı değeri 12 aylık süreçte anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir (Şekil 4.1).

Wilks' Lambda = .34, $F(3, 130) = 82.85$, $p < .001$, kısmi eta kare = .65.

Vücut ağırlığı değerleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve 3. ay için ($p < 0.001$), başlangıç ve 6. ay için ($p < 0.001$), başlangıç ve 12. ay için ($p < 0.001$) anlamlı ($p < 0.05$) düşüş gösterilmiştir. 3. Ay, 6. ay ve 12. ay aralarında anlamlı ($p > 0.05$) değişim gösterilmemiştir.



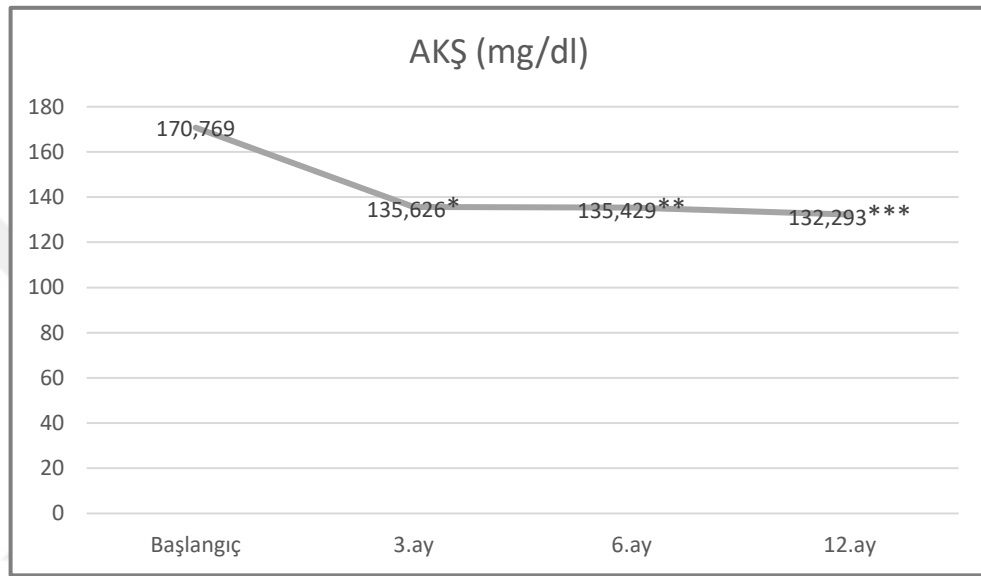
*: $p < 0.001$, **: $p < 0.001$, ***: $p < 0.001$

Şekil 4.2. 12 aylık süreçte VKİ değerinin değişimi.

Vücut kitle indeksi değeri 12 aylık süreçte anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir (Şekil 4.2).

Wilks' Lambda = .34, $F(3, 130) = 83.18$, $p < .001$, kısmi eta kare = .65.

Vücut kitle indeksi değerleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve 3. ay için ($p < 0.001$), başlangıç ve 6. ay için ($p < 0.001$), başlangıç ve 12. ay için ($p < 0.001$) anlamlı ($p < 0.05$) düşüş gösterilmiştir. 3. Ay ile 6. ay arasında ($p < 0.001$), 3. ay ve 12. ay arasında ($p < 0.001$), 6. ay ile 12. ay arasında ise ($p : 0.002$) anlamlı bir düşüş saptanmıştır.



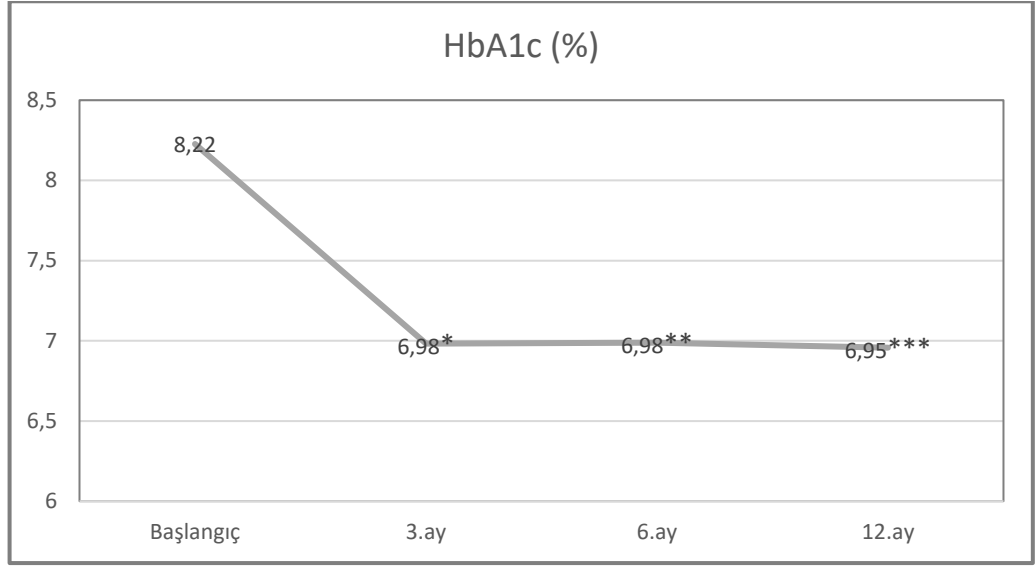
*: $p < 0.001$ **: $p < 0.001$, ***: $p < 0.001$

Şekil 4.3. 12 aylık süreçte AKŞ değerinin değişimi.

AKŞ değeri 12 aylık süreçte anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir (Şekil 4.3).

Wilks' Lambda = .77, $F(3, 144) = 0.77$, $p < .001$, kısmi eta kare = .229.

AKŞ değerleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve 3. ay için ($p < 0.001$), başlangıç ve 6. ay için ($p < 0.001$), başlangıç ve 12. ay için ($p < 0.001$) anlamlı ($p < 0.05$) düşüş gösterilmiştir. 3. Ay, 6. ay ve 12. ay aralarında anlamlı ($p > 0.05$) değişim saptanmamıştır.



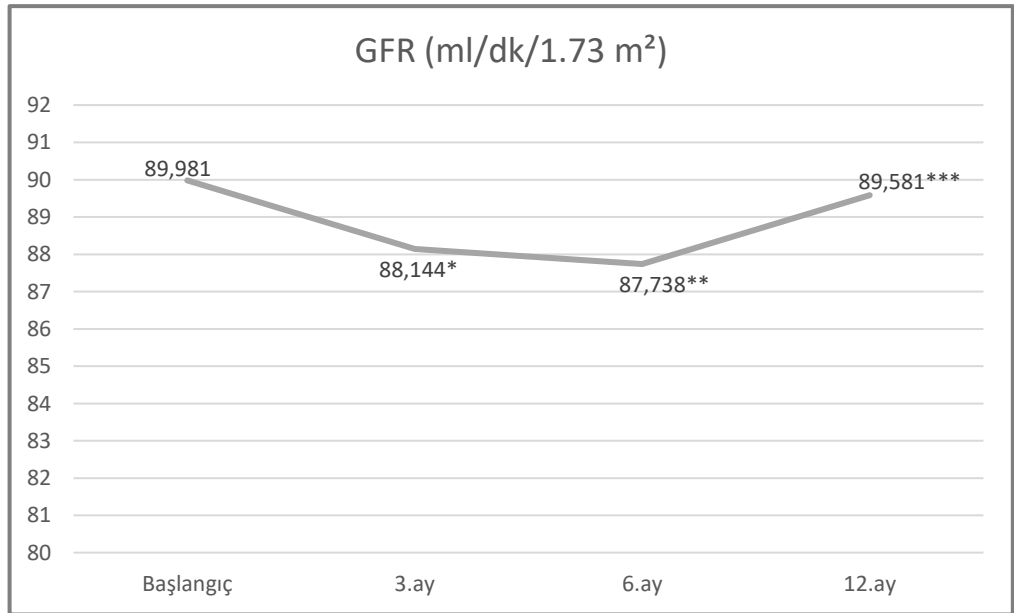
*: $p < 0.001$, **: $p < 0.001$, ***: $p < 0.001$

Şekil 4.4. 12 aylık süreçte HbA1c değerinin değişimi.

Başlangıçta ortalama % 8,22 olarak ölçülen HbA1c değeri 12. ayın sonunda ortalama %6,95 düzeyine gerileyerek anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir (Şekil 4.4).

Wilks' Lambda = .68, $F(3, 131) = 20.16$, $p < .001$, kısmi eta kare = .31.

HbA1c değerleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve 3. ay için ($p < 0.001$), başlangıç ve 6. ay için ($p < 0.001$), başlangıç ve 9. ay için ($p < 0.001$) anlamlı ($p < 0.05$) düşüş gösterilmiştir. 3. Ay, 6. ay ve 12. ay aralarında anlamlı ($p > 0.05$) değişim gösterilmemiştir.



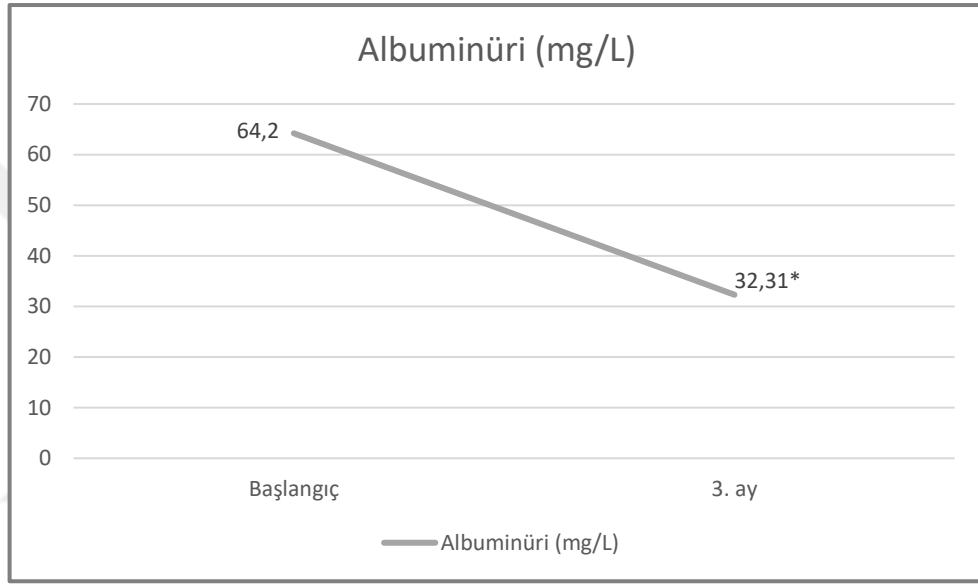
*: $p = 0.116$, **: $p = 0.02$, ***: $p = 1$

Şekil 4.5. 12 aylık süreçte eGFR değerinin değişimi.

eGFR değeri 12 aylık süreçte başlangıçta bir düşüş sonrası yükseldiği görülmüştür. Sadece 6. ay anlamlı bir düşüş saptanmış olup 12. ayın sonunda benzer düzeyde olduğu görülmüştür.

Wilks' Lambda = .92, $F(3, 140) = 3.57$, $p : .016$, kısmi eta kare = .071.

eGFR değerleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve 3. ay için ($p = 0.116$) anlamlı düzeyde bir gerileme görülmemiş, başlangıç ve 6. ay için ($p = 0.02$) anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Başlangıç ve 12. ay için ($p = 1$) benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir. 3. Ay, 6. ay ve 12. ay aralarında anlamlı ($p > 0.05$) değişim gösterilmemiştir (Şekil 4.5).

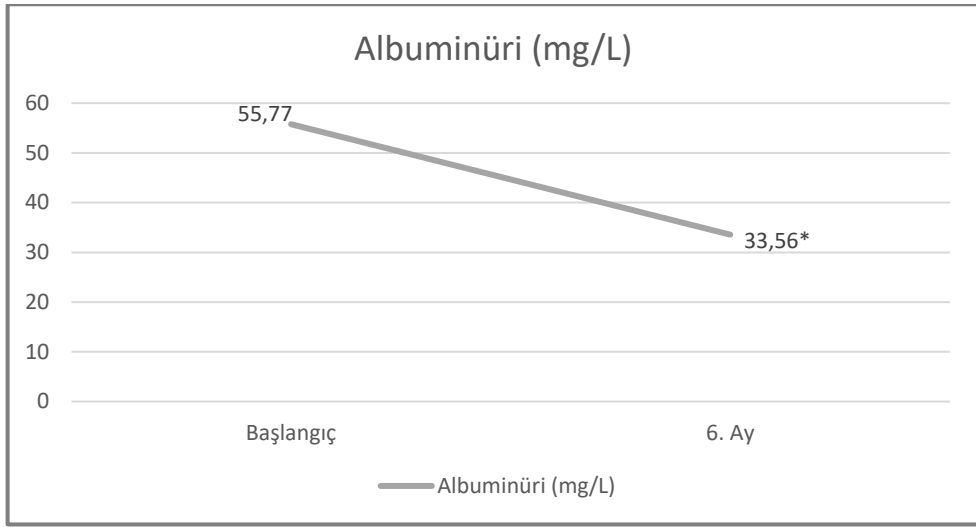


*: $p = 0.003$

Şekil 4.6. 3 aylık süreçte albuminüri değerinin değişimi .

Başlangıç ve 3. ay albuminüri ölçümleri mevcut olan 191 katılımcının değerleri incelendiğinde başlangıç albuminüri medyan değeri 64,2 mg/L, 3. ay albuminüri medyan değeri 32,31 mg/L olarak saptanmıştır. Başlangıç ölçümlerine göre 3. ay albuminüri değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu gözlemlenmiştir ($p = 0.003$).

Wilks' Lambda = .95, $F(1, 190) = 8.93$, $p : .003$, kısmi eta kare = .045.

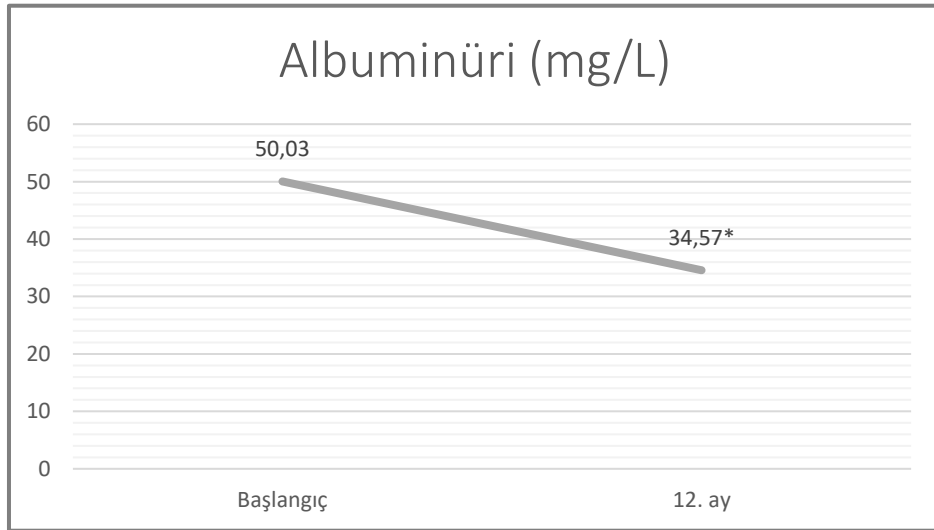


*: $p = 0.002$

Şekil 4.7. 6 aylık süreçte albuminüri değerinin değişimi.

Başlangıç ve 6. ay albuminüri ölçümleri mevcut olan 184 katılımcının değerleri incelendiğinde başlangıç albuminüri medyan değeri 55,77 mg/L, 6. ay albuminüri medyan değeri 33,56 mg/L olarak saptanmıştır. Başlangıç ölçümlerine göre 6. ay albuminüri ölçümlerinde belirgin bir düşüş olduğu saptanmıştır ($p = 0.002$).

Wilks' Lambda = .94, $F(1, 183) = 9.93$, $p : .002$, kısmi eta kare = .052.

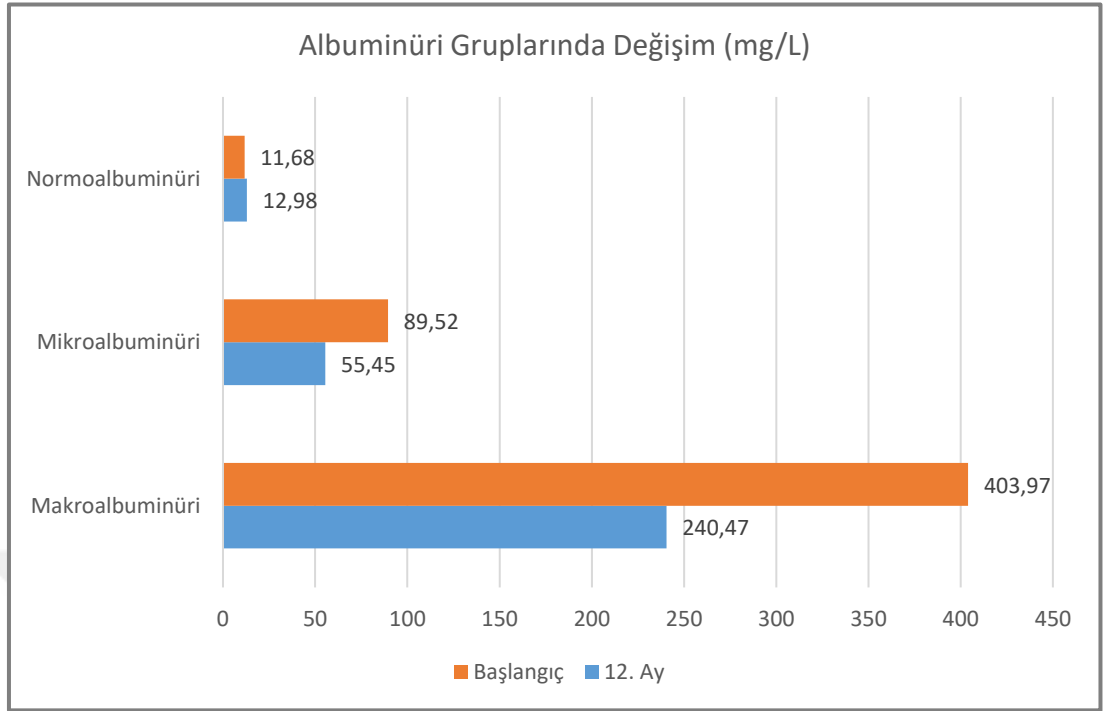


*: $p = 0.007$

Şekil 4.8. 12 aylık süreçte albuminüri değerinin değişimi.

Başlangıç ve 12. ay albuminüri ölçümleri mevcut olan 163 katılımcının değerleri incelendiğinde başlangıç albuminüri medyan değeri 50,03 mg/L, 3. ay albuminüri medyan değeri 34,57 mg/L olarak saptanmıştır. Başlangıç ölçümlerine göre 3. ay albuminüri değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu gözlemlenmiştir ($p = 0.007$).

Wilks' Lambda = .95, $F(1, 162) = 7.55$, $p : .007$, kısmi eta kare = .045.



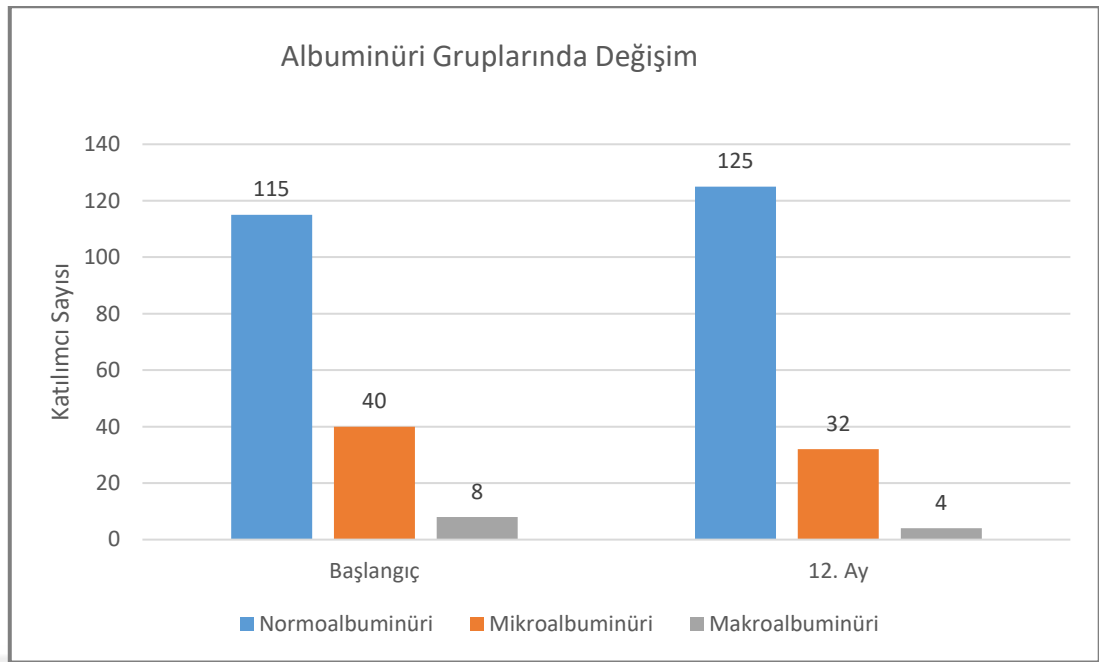
Şekil 4.9. 12 aylık süreçte albuminüri gruplarına göre değişim (mg/L).

Albuminüri alt gruplarına göre tedavi başlangıcında ve 12. ayda albuminüri ölçümleri olan hastalar analiz edilmiştir.

Başlangıçta normoalbuminüri kategorisinde olan 115 kişinin albuminüri değerleri ortalaması 11,68 mg/L ve 12. ay albuminüri değerleri ortalaması 12,98 mg/L ölçülmüştür. 12. ayın sonunda başlangıç değerine göre ($p = 0.38$) anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

Başlangıçta mikroalbuminüri kategorisinde olan 40 kişinin albuminüri değerleri ortalaması 89,52 mg/L ve 12. ay albuminüri değerleri ortalaması 55,45 ölçülmüştür. 12. ayın sonunda başlangıç değerine göre değişime bakıldığında ($p = 0.024$) anlamlı düşüş görülmüştür.

Başlangıçta makroalbuminüri kategorisinde olan 8 kişinin albuminüri değerleri ortalaması 403,92 mg/L ve 12. ay albuminüri değerleri ortalaması 240,47 ölçülmüştür. 12. ayın sonunda başlangıç değerine göre ($p = 0.047$) istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlenmiştir.



Şekil 4.10. 12 aylık süreçte albuminüri gruplarına göre değişim (katılımcı sayısı).

Başlangıç ve 12. ay albuminüri ölçümleri mevcut olan 161 katılımcının albuminüri alt kategorilerine göre sayıları incelenmiştir.

Başlangıçta normoalbuminüri kategorisinde olan kişi sayısı 115, mikroalbuminüri 40 kişi, makroalbuminüri 8 kişi olarak tespit edilmiştir. 12 ayın sonunda normoalbuminüri kategorisindeki kişi sayısı artarak 125, diğer kategorilerde ise gerileme ile mikroalbuminüri 32, makroalbuminüri ise 4 kişi olarak saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Gerçek yaşam verilerini içeren retrospektif özellikteki çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü tedavisinin renal sonuçlar ve glisemi regülasyonu üzerine etkilerini araştırmak amacıyla, SGLT-2 inhibitörü başlanan tip 2 diyabet hastalarının tedavi öncesi ve 1 yıl süre boyunca eGFR, albuminüri ve HbA1c düzeylerindeki değişim incelenmiştir.

Renal fonksiyon açısından eGFR değerindeki değişimin ortaya konduğu çalışmalar incelendiğinde; Kobayashi ve arkadaşlarının yürüttüğü Japonya’da T2DM ve KBH tanıları olan hastalarda yapılan restrospektif çalışmada tedavi başlangıcından önce ve kontrol vizitinde olmak üzere iki farklı zamandaki kayıtlar değerlendirilmiştir. Aynı hastalarda yapılan bir önceki çalışmada eGFRde ilk düşüşün ardından kademeli bir düşüşün devam ettiği, ortalama 34 aylık takibin sonunda eGFR değerinde anlamlı bir düşüş olduğu bildirilmiştir (53). Fadini ve arkadaşları tarafından İtalya’da 46 merkezde yapılan DARWIN T2DM isimli retrospektif çalışmada hastalar dapagliflozin tedavisi alanlar ve diğer antidiyabet tedavisi alanlar olarak iki gruba ayrılmış, tedavi başlangıcından önce ve 3-12 ay sonra (ortalama 6 ay) kontrol vizitinde olmak üzere iki farklı zamandaki kayıtlar değerlendirilmiştir. eGFR her iki grupta anlamlı bir gerileme gösterse de gruplar arasında belirgin bir fark gösterilememiştir (54). Heerspink ve meslektaşlarının yaptığı 2013-2018 yılları arasında 5 ülkeyi kapsayan CVD-REAL 3 isimli retrospektif çalışmada SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanan ve diğer antidiyabet tedavisi alan kişilerin böbrek fonksiyonlarındaki değişim karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası yıllık eGFR değişimlerine bakıldığında SGLT-2 inhibitörü başlanan grupta diğer antidiyabet tedavi alanlara kıyasla daha az düşüş görülmüştür. Diğer çalışmalarla benzer şekilde SGLT2-i başlangıcından hemen sonra eGFR düşmüş ve uzun dönemde artarak stabil bir hal almıştır (55). Randomize kontrollü çalışmalardan biri olan EMPAREG-KIDNEY çalışmasında 42 ülkeyi kapsayan 7020 hastanın katılımıyla empagliflozin tedavisi alan grup ve plasebo verilen grup arasında renal mikrovasküler sonuçlar üzerine karşılaştırma yapılmış. Tedavi başlangıcından 4. Haftaya kadar geçen sürede empagliflozin grubunda eGFR düzeyinde kısa vadeli bir düşüşe karşılık plasebo grubunda hafif düzeyde artış olmuştur ve gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır. 4. Hafta itibari ile tedavi süreci boyunca empagliflozin grubunda eGFR grafiği stabil seyretmiş, plasebo grubunda ise düşüş görülmüştür. Tedavinin

kesilmesi sonrası takip süresi boyunca empagliflozin grubunda eGFR düzeyi artmasına karşılık plasebo grubunda hafif düşüş devam etmiştir. Tedavi sırasında ve sonrasında tüm süreçlerde her iki grup arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (57). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tedavi başlangıcından sonra eGFR değeri ilk takiplerde düşmüş, sonraki takiplerde ise yükselerek başlangıç değerine göre korunduğu görülmüştür. Bu durum SGLT-2 inhibitörü tedavisinin eGFR'nin korunmasında faydalı olduğunu destekler niteliktedir.

Pek çok çalışmada renal sonuçlar içerisinde nefropatide ilerlemenin önemli göstergelerinden biri olan albuminüri değerlendirilmiştir. Kobayashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada medyan Albumin/Kreatinin Oranı değeri başlangıçta 36,4 mg/g iken ortalama 34 aylık takibin sonunda 27,7 mg/g'a gerileyerek istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (53). DARWIN T2DM çalışmasında ise 273 hastanın dapagliflozin tedavisi öncesi ortalama 19,5 mg/g olan albuminüri değeri 13,2 mg/g değerine gerilemiştir, bu dapagliflozin grubunda %37'lik bir azalmaya eşdeğerdir ($p < 0,001$). Dapagliflozin, başlangıç eGFR düzeyine bakılmaksızın albuminüriyi azaltmıştır. Diğer antidiyabet tedavileri alanların olduğu kontrol grubunda ise albuminüri değerlerinde anlamlı değişim olmamıştır ($p = 0,156$) (54). Çalışmamızda albuminüri değerleri için başlangıç ve diğer başvurular arasında yapılan ikili kıyaslamalarda 3. ayda ($p = 0,003$), 6. ayda ($p = 0,002$) ve 12. ayda ($p = 0,007$) anlamlı düşüş görülmüştür. Böylelikle genel albuminüri değerindeki değişimin incelendiği çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Albuminüri alt grupları ile ilgili yapılan ayrıntılı analizler de mevcuttur. Kobayashi ve arkadaşlarının çalışmasında AKO düzeyine göre hastalar normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri olmak üzere üç gruba ayrılmış, her üç grupta da logaritmik AKO değerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır (53). DARWIN T2DM'de ise albuminüride anlamlı düzeyde değişim yalnızca mikroalbuminüri ve makroalbuminüri olan hastalarda meydana gelmiş, başlangıçta normoalbuminüri olan hastalarda albuminüri değerinde belirgin bir düşüş gözlenmemiştir. Albuminüri kategorilerine göre dapagliflozin grubundaki hastaların % 12,8'i ve karşılaştırma grubundaki hastaların % 10,9'u daha düşük bir albuminüri kategorisine gerilerken, dapagliflozin grubunda % 4,4 ve karşılaştırma grubunda hastaların % 8,3'ü bir üst albuminüri kategorisine ilerlemiştir (54). Randomize kontrollü çalışmalardan EMPAREG-KIDNEY'de başlangıç albuminüri durumları değerlendirildiğinde; empagliflozin grubunda hastaların %11,2 ve plasebo grubunda hastaların %16,2'sinde makroalbuminüriye ilerleme meydana gelmiştir; bu empagliflozin tedavisi alan grupta %38 oranında risk azalması anlamına gelmektedir (57). Bizim

çalışmamızda albuminüri kategorileri ile ilgili yapılan analizde mikroalbuminüri ($p = 0,024$) ve makroalbuminüri ($p = 0,047$) kategorilerinde 12 ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Ancak başlangıca göre 12. ayda normoalbuminüri grubunda ($p = 0,38$) anlamlı değişim görülmemiştir. Başta DARWIN T2DM çalışması olmak üzere literatürdeki birçok çalışmayla paralel sonuçlar gözlemlenmiştir.

Glisemik regülasyon açısından HbA1c değişimi birçok çalışmanın hedefleri arasında değerlendirilmiştir. Örneğin EMPAREG-MET çalışmasında glisemik regülasyon tam olarak sağlanamayan HbA1c değeri %7-10 arasında olan metformin tedavisi alan yetişkin hastalara ek olarak rastgele empagliflozin veya plasebo verilmiş, ikinci basamak tedavi olarak kullanıldığında glisemi üzerine etkileri araştırılmıştır. Plaseboyla karşılaştırıldığında genel popülasyonda empagliflozin, hem kısa vadede (24 hafta) hem de uzun vadede (76 hafta) HbA1c’de anlamlı derecede düşüş sağlamıştır. Bu düşüş HbA1c değeri başlangıçta yüksek olanlarda daha belirgin izlenmiştir; başlangıçta HbA1c %9 civarı olanlarda yaklaşık %1 olurken, %7,5 civarı olanlarda ise yaklaşık %0,5 olarak saptanmıştır (58). Hussain ve arkadaşları tarafından Pakistan’da yapılan çalışmada mevcut tedavilerine ek olarak iki gruptan birine dapagliflozin diğerine empagliflozin tedavisi verilerek HbA1c, AKŞ ve vücut ağırlığı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. 12 haftanın sonunda HbA1c, empagliflozin grubunda -1.7 ± 0.9 (%) ve dapagliflozin grubunda -1.2 ± 1.4 (%) düzeylerinde anlamlı derecede azalmıştır ($p < 0.01$) (59). Bizim çalışmamızda da HbA1c değerinde değişim incelenmiş olup başlangıçta % 8,227 ölçülen ortalama HbA1c değeri 12 ayın sonunda % 6,957’e gerilemiş ve anlamlı bir düşüş görülmüştür. Ancak bu anlamlı değişime, SGLT2 inhibitörü tedavisinin etkisiyle beraber tedavi öncesinde veya tedavi süresince başlanan diğer antidiyabet tedavilerin de katkısı olmuştur.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları:

1. Retrospektif tarzda tasarlanmış olması
2. Tek merkezde yapılmış olması
3. Kontrol grubunun olmaması.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

SGLT-2 inhibitörü tedavisinin albumürininin düşürülmesine katkı sağlayabileceği ve böylelikle diyabetik böbrek hastalığına ilerlemeyi yavaşlatmak adına önemli bir tedavi seçeneği olabileceği sonucuna varılmıştır. Diğer yandan eGFR üzerine etkisi açık bir şekilde ortaya konulmuş; eGFR değerinde takiplerde bir düşüş gerçekleşse de kısa bir süre sonra artarak başlangıç düzeyine göre korunduğu gözlemlenmiştir. Bir antidiyabet tedavi olarak glisemi regülasyonu üzerine etkileri analiz edilmiş, sonuç olarak SGLT-2 inhibitörü bazlı tedavi ile glisemik hedeflere ulaşılmıştır.

HbA1c, açlık plazma glukozu ve vücut ağırlığı üzerine iyileştirici etkisinin yanında renal etkileri de göz önüne alındığında uygun hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı yaygınlaştırılmalıdır. Bunun için diyabet takibi açısından önemli bir konuma sahip olan birinci basamak hekimlerinin SGLT-2 inhibitörlerini reçete edebilmesi kolaylaştırılmalıdır.

Güncel kılavuzlara paralel olarak gerçekleşecek gerçek yaşam uygulamaları umuyoruz ki diyabete bağlı son dönem böbrek hastalığı sıklığını azaltacak, morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri olacak, ülkelerin sağlık harcamalarında mali yükü azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes 2016
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87:4-14, 2010.
3. Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological reviews*, 93(1), 137–188.
4. Renal Data System. USRDS 2000 annual data report. Bethesda, Md.: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001. (Accessed March 18, 2002, at http://www.usrds.org/adr_2000.htm.)
5. DeFronzo R. A., Norton L., Abdul-Ghani M. (2017). Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat. Rev. Nephrol.* 13 (1), 11–26.
6. Thomas M. C., Cherney D. Z. I. (2018). The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 61 (10), 2098–2107.
7. Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, et al. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Jan 1;26 Suppl 1.
8. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013 Aug;13(3):368-70.
9. TEMD. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf.
10. Pearson ER. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia*. 2019 Jul;62(7):1107-1112.
11. Basu A, Dalla Man C, Basu R, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA. Effects of type 2 diabetes on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, and postprandial glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2009 May;32(5):866-72.
12. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*. 1993 Nov;42(11):1663-72.
13. Gerich JE. Is reduced first-phase insulin release the earliest detectable abnormality in individuals destined to develop type 2 diabetes? *Diabetes*. 2002 Feb;51 Suppl 1:S117-21.
14. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014 Dec;42(12):698-702.
15. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119.
16. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1551-6.
17. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):169-80.
18. Oğuz A, Telci Çaklılı Ö, Tümerdem Çalık B; PURE Investigators. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018 Oct;46(7):613-623.
19. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40.
20. Deshmukh H, Wilmot EG, Gregory R, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring on Glycemic Control, Hypoglycemia, Diabetes-Related Distress, and Resource Utilization in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) Nationwide Audit. *Diabetes Care*. 2020 Sep;43(9):2153-2160.
21. Rodríguez-Gutiérrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: Our evolving faith in the face of evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 Sep 1;9(5):504–12.
22. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008 Aug;31(8):1473-8.

23. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):66-76.
24. Litwak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013 Oct 24;5(1):57.
25. Powers AC. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. In: Jameson JL, editor. *Harrison's Endocrinology*, 4e [Internet]. New York, NY: McGraw- Hill Education; 2017. Available from: accessbiomedicalsscience.mhmedical.com/content.aspx?aid=1141275568
26. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes Translation. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/methods11.pdf> (2011)
27. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(31):2444-52.
28. Klein R, Klein BE, Moss SE, DeMets DL. The validity of a survey question to study diabetic retinopathy. *Am J Epidemiol*. 1986 Jul;124(1):104-10.
29. Tas A, Zeki Bayraktar M, Erdem Ü, et al. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2006; 48: 94-100
30. Moloney JB, Drury MI. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1982 Jun;93(6):745-56.
31. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther*. 2018 Jun;40(6):828-849.
32. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73.
33. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec 7;12(12):2032-2045.
34. Petersen, C. (1835) Analyse des phloridzins. *Ann. Acad. Sci. Fr.* 15, 178– 178
35. Thipsawat S. (2021). Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diabetes & vascular disease research*, 18(6), 14791641211058856.
36. Bonner, R., Albajrami, O., Hudspeth, J., & Upadhyay, A. (2020). Diabetic Kidney Disease. *Primary care*, 47(4), 645–659.
37. Kopel, J., Pena-Hernandez, C., & Nugent, K. (2019). Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World journal of diabetes*, 10(5), 269–279.
38. Adler, A. I., Stevens, R. J., Manley, S. E., Bilous, R. W., Cull, C. A., Holman, R. R., & UKPDS GROUP (2003). Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international*, 63(1), 225–232.
39. Stephenson, J. M., & Fuller, J. H. (1994). Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. EURODIAB IDDM Complications Study Group and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes Study Group. *Journal of diabetes and its complications*, 8(3), 166–173.
40. American Diabetes Association; Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 1 January 2004; 27 (suppl_1): s79–s83.
41. Mogensen, C. E., Vestbo, E., Poulsen, P. L., et al. (1995). Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes care*, 18(4), 572–581.
42. Krolewski A. S. (2015). Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes care*, 38(6), 954–962.
43. Amod, A., Buse, J. B., McGuire, D. K., Pieber, T. R., Pop-Busui, R., Pratley, R. E., Zinman, B., Hansen, M. B., Jia, T., Mark, T., Poulter, N. R., & DEVOTE Study Group (2020). Glomerular Filtration Rate and Associated Risks of Cardiovascular Events, Mortality, and Severe Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes: Secondary Analysis (DEVOTE 11). *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 11(1), 53–70.

44. Brenner, B. M., Cooper, M. E., de Zeeuw, D., et al & RENAAL Study Investigators (2001). Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine*, 345(12), 861–869.
45. Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Clarke, et al & Collaborative Study Group (2001). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 345(12), 851–860.
46. De Nicola, L., Gabbai, F. B., Liberti, M. E., Sogliocca, A., Conte, G., & Minutolo, R. (2014). Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 64(1), 16–24.
47. Garofalo, C., Borrelli, S., Liberti, M. E., et al. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(6), 268.
48. Lee, Y. J., Lee, Y. J., & Han, H. J. (2007). Regulatory mechanisms of Na⁽⁺⁾/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney international. Supplement*, (106), S27–S35.
49. Hummel, C. S., Lu, C., Loo, D. D., Hirayama, B. A., Voss, A. A., & Wright, E. M. (2011). Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *American journal of physiology. Cell physiology*, 300(1), C14–C21.
50. Takata, T., & Isomoto, H. (2021). Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Renoprotective Mechanisms beyond Glycemic Control. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4374.
51. Heerspink, H. J., Kröpelin, T. F., Hoekman, J., de Zeeuw, D., & Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint (REASSURE) Consortium (2015). Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 26(8), 2055–2064.
52. Piperidou, A., Sarafidis, P., Boutou, A., Thomopoulos, C., Loutradis, C., Alexandrou, M. E., Tsapas, A., & Karagiannis, A. (2019). The effect of SGLT-2 inhibitors on albuminuria and proteinuria in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension*, 37(7), 1334–1343.
53. Kobayashi, K., Toyoda, M., Hatori et al (2021). Retrospective Analysis of the Renoprotective Effects of Long-Term Use of Six Types of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Diabetes technology & therapeutics*, 23(2), 110–119.
54. Fadini, G. P., Solini, A., Manca, M. L., Penno, G., Gatti, A., Anichini, R., Del Prato, S., Avogaro, A., & DARWIN-T2D Network (2019). Effectiveness of dapagliflozin versus comparators on renal endpoints in the real world: A multicentre retrospective study. *Diabetes, obesity & metabolism*, 21(2), 252–260.
55. Heerspink, H. J. L., Karasik, A., Thuresson et al (2020). Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(1), 27–35.
56. Mosenzon, O., Wiviott, S. D., Cahn, A. et al (2019). 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. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(8), 606–617.
57. Wanner, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., Fitchett, D., von Eynatten, M., Mattheus, M., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Zinman, B., & EMPA-REG OUTCOME Investigators (2016). Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 375(4), 323–334.
58. Inzucchi SE, Davies MJ, Khunti K et al. Empagliflozin treatment effects across categories of baseline HbA1c, body weight and blood pressure as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Feb;23(2):425-433.
59. Hussain, M., Atif, M., Babar, M., & Akhtar, L. (2021). Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 33(4), 593–597.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

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

SAYI:

Tarih: 20.09.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	SGLT2i Başlanan Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Vakaların Glisemi Regülasyonu ve Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Araştırılması: 1 Yıl Süreli Retrospektif Gerçek Yaşam Verileri
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

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Mehmet Sargın- Dr Orhan Zor			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği			
	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		☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tıbbi cihaz klinik çalışması	☐			
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☒			
	Retrospektif	☐			
	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 DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLÂN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0584	Tarih: 20.09.2023		
	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 toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının 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.			

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU (devam)**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU**

SAYI:

Tarih: 20.09.2023

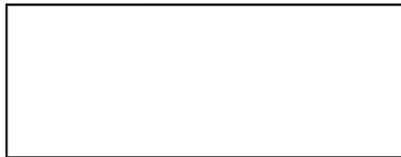
KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	SGLT2i Başlanan Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Vakaların Glisemi Regülasyonu ve Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Araştırılması: 1 Yıl Süreli Retrospektif Gerçek Yaşam Verileri
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 OĞUZ	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 ☐	
Dr Öğretim Üyesi 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

EK 2: İNTİHAL RAPORU

TİP 2 DİYABETLİ VAKALARDA TEDAVİYE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ EKLENMESİNİN GLİSEMİ REGÜLASYONU VE RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: 1 YIL SÜRELİ RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

- | | | |
|---|--|----------------|
| 1 | acikbilim.yok.gov.tr
Internet | 333 words — 4% |
| 2 | acikerisim.ybu.edu.tr:8080
Internet | 82 words — 1% |
| 3 | Contuk, Gazi. "Vazektomi sonrasi sican Testisinde Meydana Gelen degisikliklerin Incelenmesi: Morfoloji, hucre olumu Ve Okludin dagilimi.", Marmara Universitesi (Turkey), 2021
ProQuest | 44 words — 1% |

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE SOURCES < 1%

EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS