



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA DAPAGLİFLOZİN
TEDAVİSİNİN İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fadime BİLDİK

UZMANLIK TEZİ

Bursa- 2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA DAPAGLİFLOZİN
TEDAVİSİNİN İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fadime BİLDİK

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Soner CANDER

Bursa- 2022

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Tablo ve Grafik Listesi.....	vi
Özet.....	viii
İngilizce Özet.....	ix
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Gereç ve Yöntem.....	16
Bulgular.....	18
Tartışma ve Sonuç.....	38
Kaynaklar.....	52
Teşekkür.....	62
Özgeçmiş.....	63

KISALTMALAR

ADA : American Diabetes Association

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

APG : Açlık plazma glukozu

Asp : Aspart

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

BUN : Kan üre azotu

BKİ : Beden Kitle İndeksi

CRP : C-reaktif protein

Deg : Degludec

DEPICT-1: Dapagliflozin Evaluation in Patients With
Inadequately Controlled Type 1 Diabetes

DM : Diabetes mellitus

DPP4-i : Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

eGFR : Glomerül filtrasyon hızı

GGT : Gama glutamil transferaz

GLN : Glinid

GLP-1A : Glukagon Benzeri Peptid-1 Analogları

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

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HDL-K : Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

Hgb : Hemoglobin

Hct : Hematokrit

HbA1c : Glukolize hemoglobin

HL: Hiperlipidemi

HT : Hipertansiyon

IDF : Uluslar arası Diyabet Federasyonu

IL-1 : İnterlökin-1

IL-6 : İnterlökin-6

KAH : Koroner arter hastalığı

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LDL-K : Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

LENF : Lenfosit

Lis : Lispro

MHO : Monosit HDL oranı

MLO : Monosit Lenfosit Oranı

MODY : Maturity-onset diabetes of the young

MONO : Monosit

MPV : Mean platelet volume

NAFLD : Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NEU : Nötrofil

NLO : Nötrofil lenfosit oranı

NPH : Nötral protamin Hagedorn

NPA : Nötral protamin aspart

NPL : Nötral protamin lispro

OAD : Oral Antidiyabetik İlaç

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI-1 : Plazminojen aktivatör inhibitörü 1

PDW : Platelet dağılım genişliği

PG : Plazma glukozu

PKOS : Polikistik over sendromu

PLO : Platelet Lenfosit Oranı

Rbc : Red Blood Cells

Reg : Regüler

RDW : Red Cell Distribution Width / Eritrosit dağılım genişliği

SLC5 : Solüt Taşıyıcı Ailesi

SGLT2-i : Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri

SVO : Serebrovasküler Olay

T.Kolesterol: Total Kolesterol

TEMĐ : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Tip 1 DM : Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM : Tip 2 Diabetes Mellitus

TNF- α : Tömör nekroz faktör- α

TSH : Tiroid stimule edici hormon

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

TZD : Tiazolidindion

UKPDS : Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması

YRG : Yüksek risk grubu

WBC : White Blood Cell / Lökosit

WHO : World Health Organization / Dünya Sağlık Örgütü

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1 : Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

Tablo 2 : Amerikan Diyabet Derneği tarafından belirlenen prediyabet kriterleri

Tablo 3 : Diabetes Mellitus Sınıflaması

Tablo 4 : İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlar

Tablo 5 : İnsülin Çeşitleri

Tablo 6: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 7 : Hastaların komorbid hastalıkları ve diyabetik komplikasyonları

Tablo 8 : Dapagliflozin öncesi hastaların tedavilere göre dağılımı

Tablo 9 : Dapagliflozin öncesi cinsiyete göre hemogram ve biyokimyasal parametreler

Tablo 10: İnsülin kullanımına göre hemogram ve biyokimyasal parametreler

Tablo 11 : Statin kullanımına göre hemogram ve biyokimyasal parametreler

Tablo 12 : Hipertansiyon ile hemogram parametreleri ilişkisi

Tablo 13 : Hipertansiyon ile biyokimyasal parametreler ilişkisi

Tablo 14 : Koroner arter hastalığı ile hemogram ve biyokimyasal parametreler ilişkisi

Tablo 15 : Hiperlipidemi ile hemogram ve biyokimyasal parametreler ilişkisi

Tablo 16 : Diyabetik nefropati ile hemogram ve biyokimyasal parametreler ilişkisi

Tablo 17 : Diyabetik retinopati ile hemogram ve biyokimyasal parametreler ilişkisi

Tablo 18 : Diyabetik nöropati ile hemogram ve biyokimyasal parametreler ilişkisi

Tablo 19 : Komorbid durum ve alınan tedaviye göre hastalık süresi

Tablo 20 : Dapagliflozin öncesi korelasyon analizi (RDW,PDW,MPV)

Tablo 21 : Dapagliflozin öncesi korelasyon analizi (NLO, MLO, PLO, MHO)

Tablo 22 : Dapagliflozin öncesi ve dapagliflozin sonrası hemogram parametreleri

Tablo 23 : Dapagliflozin öncesi ve dapagliflozin sonrası biyokimyasal parametreler

Tablo 24 : Dapagliflozin öncesi ve sonrası mikroalbuminüri

Tablo 25 : Dapagliflozin sonrası korelasyon analizi

Grafik 1 : Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

ÖZET

Küresel bir halk sağlığı sorunu olan diyabet, hiperglisemi ile karakterize, kronik bir metabolizma hastalığıdır. SGLT2 inhibitörleri, renal proksimal tubülüste glukoz reabsorbsiyonunu azaltmak ve idrar yolu ile glukoz atılımını arttırmak yoluyla etki eden nispeten yeni oral antidiyabetik ilaç grubu ajanlardır.

Tip 2 diyabet ve komplikasyonlarının patogeneğinde düşük dereceli kronik inflamasyonun önemli bir rol oynamaktadır. Son zamanlarda RDW, MPV, PDW gibi hemogram parametreleri ve NLO, PLO, MLO, MHO gibi oranların çalışması uygun maliyetli olması ve kolayca hesaplanabilmesi avantajları ile birlikte sistemik inflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. SGLT2 inhibitörlerinin antihiperglisemik etkilerinden bağımsız olarak proinflamatuvar mediatörlerin salınımını inhibe ettikleri düşünülmektedir. Bizler de çalışmamızda tip 2 diyabet hastalarında dapagliflozin sonrası inflamatuvar belirteçlerdeki değişimi kaydetmeyi amaçladık.

Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya tip 2 diyabet tanılı, 114 hasta dahil edildi. Hastaların dapagliflozin öncesi ve en az 12 hafta ilaç kullanımı sonrası laboratuvar değerleri kaydedildi.

Çalışmada medyan yaş 59,5 (31-82) yıl idi. Hastaların %58,8'i (n=67) kadın, %41,2'si (n=47) erkekti. Dapagliflozin sonrası literatür ile uyumlu şekilde HbA1c, açlık plazma glukozu, mikroalbuminüri, ALT değerlerinde anlamlı azalma, Hgb, Hct değerlerinde anlamlı artış saptandı. NLO, PLO, MLO, MHO değerlerinde anlamlı değişim izlenmezken, RDW değerinde anlamlı artış, MPV, PDW değerinde ise anlamlı azalma saptandı.

Literatürde diyabet ve komplikasyonları ile yeni inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Diyabet – inflamasyon ilişkisi ve dapagliflozinin - inflamasyon üzerine etkileri düşünüldüğünde daha geniş serilerde yapılmış, prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Dapagliflozin, inflamatuvar belirteç, tip 2 diyabet

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE EFFECT OF DAPAGLIFLOZIN THERAPY ON INFLAMMATORY MARKERS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

Diabetes, a global public health problem, is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia. SGLT2 inhibitors are relatively new oral antidiabetic drugs that act by reducing glucose reabsorption in the renal proximal tubule and increasing urinary glucose excretion.

Low-grade chronic inflammation is known to play an important role in the pathogenesis of type 2 diabetes and related complications. Recently, there are studies showing that hemogram parameters such as RDW, MPV, PDW and ratios such as NLR, PLR, MLR, MHR can be used as a systemic inflammatory marker with the advantages of being cost-effective and easy to calculate. SGLT2 inhibitors are thought to inhibit the release of proinflammatory mediators independently of their antihyperglycemic effects. In our study, we aimed to record the changes in inflammatory markers after dapagliflozin in type 2 diabetes patients.

This retrospective study included 114 patients with type 2 diabetes mellitus. Laboratory values of the patients were recorded before dapagliflozin and after at least 12 weeks of drug use.

The median age in the study was 59.5 (31-82) years. 58.8% (n=67) of the patients were female and 41.2% (n=47) were male. After dapagliflozin, a significant decrease in HbA1c, fasting plasma glucose, microalbuminuria, ALT values; and a significant increase in Hgb, Hct values were found in line with the literature. While no significant change was observed in NLR, PLO, MLO, and MHO values, a significant increase in RDW values and a significant decrease in MPV, PDW values were detected.

There are many studies in the literature examining the relationship between diabetes and its complications and new inflammatory markers.

Considering the relationship between diabetes and inflammation and the effects of dapagliflozin on inflammation, prospective studies with larger series are needed.

Keywords: Dapagliflozin, inflammatory marker, type 2 diabetes

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), bozulmuş insülin sekresyonu ve/veya insülin etkisindeki defektler sebebiyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize, heterojen alt grupları olan kronik bir metabolizma hastalığıdır (1).

Toplum için önemli bir halk sağlığı sorunu olan diyabet prevelansında devam eden küresel bir artış mevcuttur. Dünya genelinde 20-79 yaş arası 537 milyon erişkin birey diyabet ile yaşamakta olup; bu sayının 2030 yılında 643 milyona ve 2045 yılında 783 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (2).

Akut komplikasyonları, kronik makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile diyabet, yüksek maliyetli bir kronik hastalıktır (3). Diyabette hastalık süresi arttıkça mikrovasküler komplikasyonlardan; nöropati, retinopati ve nefropati insidansı ve prevalansı artmakta olup; tip 2 diyabette glisemik kontrolün hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlar üzerindeki yararı Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında (UKPDS) dökümanite edilmiştir (4).

Düşük dereceli kronik inflamasyonun; tip 2 diyabet ve ilgili komplikasyonların patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (5). Tip 2 diyabet oluşumunun; C-reaktif protein (CRP), İnterlökin (IL)-6, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) (6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) (7), kemotaktik proinflamatuvar sitokinler (kemokinler) (8), beyaz küre sayısı (9) gibi inflamasyon belirteçleri yüksekliği ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO) ve Platelet Lenfosit Oranı (PLO) gibi bazı tam kan sayımı değerlerinin birbirlerine oranları; çalışması uygun maliyetli olması ve kolayca hesaplanabilmesi avantajları ile birlikte sistemik inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilmektedir(10). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda; NLO ve PLO değerlerinin; tip 2 diyabetin yeni ortaya çıkan inflamatuvar biyobelirteçleri olabileceği gösterilmiştir (11). Kötü glisemik kontrollü diyabet hastalarında NLO değerlerinin anlamlı şekilde daha yüksek

olduğunu ve NLO değeri yüksekliğinin hem kötü glisemik kontrol, hem de diyabette gelecekte komplikasyon gelişmesi açısından bir prediktör olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (12).

Yeni ortaya çıkan ve kolayca hesaplanabilen inflamasyon ve oksidatif stres göstergelerinden bir tanesi de monosit / yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) oranıdır (MHO). Diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar gelişmiş olan hastalarda; bu komplikasyonlar gelişmemiş diyabetik bireylere göre anlamlı şekilde daha yüksek MHO değerleri tespit edilmiş olan çalışmalar mevcuttur (13,14).

Dapagliflozin, sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i) olarak adlandırılan, tip 2 diyabet tedavisi için onaylanmış bir antihiperglisemik ilaç sınıfından bir ajandır. SGLT2 inhibitörlerinin etki mekanizması, renal proksimal tubülünde glukoz reabsorbsiyonunu azaltmak ve idrar yolu ile glukoz atılımını arttırmaktır. İnsülin den bağımsız etki gösteren SGLT2 inhibitörleri, metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında ve diğer birçok antidiyabetikle birlikte kullanılabilmektedir (15).

Çalışmamızda; diabetes mellitus tanısı ile dapagliflozin başlanan hastalarda; glisemik kontrol ve inflamasyon belirteci olarak kullanılabilecek NLO, PLO, MHO değerleri; yeni inflamatuvar belirteçlerden MLO, RDW, PDW, MPV değerlerindeki değişimlerin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes mellitus; bozulmuş insülin sekresyonu ve/veya insülin etkisindeki defektler sebebiyle ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize anormal karbonhidrat metabolizmasının olduğu, heterojen metabolizma bozuklukları içinde yer alan kronik bir hastalıktır (16).

Hiperglisemi ve ilişkili karbonhidrat, yağ ve protein metabolik işlev bozuklukları göz, böbrek, kalp, sinirler başta olmak üzere vücudun birçok organını etkiler ve normal işleyişini bozar. Diyabette vücuttaki organ sistemi damarsal yapısındaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler; hastalığın morbidite ve mortalitesinin esas sorumlusu olan; retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara ve koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi makrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (17).

2.2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Dünya genelinde 20-79 yaş arası 537 milyon erişkin birey DM tanısı ile yaşamakta olup; DM prevalansında devam eden küresel artış ile bu sayının 2030 yılında 643 milyona ve 2045 yılında 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (2). Bu dramatik artışta, değişen yaşam tarzı özellikleri ile birlikte artan obezite prevalansı önemli rol oynamaktadır (18). Ayrıca 541 milyon erişkinde bozulmuş glukoz toleransı mevcut olup, DM ve ilişkili hastalıklar nedeniyle 2021 yılında 6,7 milyon birey yaşamını kaybetmiştir (2).

Uluslararası Diyabet Federasyon (IDF) 2021 yılı verilerine göre Türkiye’de 9 milyon diyabetli birey mevcut olup, 2045 yılında bu sayının 13,4 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Ülkemizde 20-79 yaş arası DM prevalansı %15,9 olarak kaydedilmiştir. Tanı almamış 3,7 milyon diyabetli erişkin olduğu tahmin edilmektedir (2).

2.3. Diabetes Mellitus Tanı ve Tarama

2.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitusta Tarama

Rutin tarama için endikasyon olmamakla birlikte; bazı toplumlarda araştırma maksatlı genel toplum veya aile taramaları (tip 1 diyabetli bireylerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılabilmektedir.

Poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme gibi klasik diyabet semptom ve bulguları olan bireylerde tanı amaçlı kan glukoz ölçümü yapılmalıdır.

Diyabeti akut olarak veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf, ailesinde tip 1 diyabet olan bireyler erişkin yaşta dahi olsalar tip 1 diyabet bakımından araştırılmalıdır.

Tip 1 diyabetli birinci derece akrabası olan nondiyabetik bir bireyde iki veya daha fazla DM ilişkili otoantikörün sebat etmesi, klinik tip 1 diyabet riskinin yüksek olduğunu yansıtmaktadır. Bu kişiler, tip 1 diyabeti önleme amaçlı olarak tasarlanan klinik çalışmalara gönüllülük esasına göre katılabilirler (15).

2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitusta Tarama

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) tarafından 2020 yılında yayınlanan Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nda demografik ve klinik özellikleri ile tüm erişkinlerin tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (15).

Diabetes Mellitus Açısından Yüksek Riskli Bireyler

1- Ülkemizde 40 yaş üzeri bireylerin %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilodan bağımsız olarak, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen açlık plazma glukoz değeri ile diyabet taraması yapılmalıdır.

2- Beden Kitle İndeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekmektedir.

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan bireyler,
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplar,
- Hipertansif kişiler (Kan Basıncı $\geq 140/90$ mmHg),
- Dislipidemisi (HDL-K < 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl) olan kişiler
- Daha evvel gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı almış ya da makrozomik (doğum tartısı $\geq 4,5$ kg olan) bebek doğuran kadınlar,
- Doğum tartısı düşük olan bireyler,
- İnsülin direnci ile ilgili bulguları (akantozis nigrikans) ya da klinik hastalığı olan bireyler,
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kişiler,
- Koroner, serebral ya da periferik vasküler hastalığı olan kişiler,
- Beslenme alışkanlıkları posa miktarı düşük ve doymuş yağlardan zengin olanlar,
- Fiziksel aktivitesi düşük olan ya da sedanter yaşam sürdüren bireyler,
- Solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar (özellikle renal),
- Uzun süreli kortikosteroid veya antiretroviral ilaç kullanımı olan kişiler,
- Şizofreni tanısı ya da atipik antipsikotik ilaç kullanımı olan hastalar,

3- Daha önce prediyabet (Bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya yüksek risk grubu (YRG)) saptanmış kişilerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.

4- Daha evvel GDM tanısı almış olan kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

5- Tip 2 diyabet açısından yüksek riskli çocuk ve adolesanlarda (özellikle kilolu veya obez ve ek risk faktörleri olan), 10 yaşından itibaren iki yılda bir diyabet taraması yapılması önerilmektedir(15)

2.3.3. Diabetes Mellitusta Tanı Kriterleri

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 saat açlık)	≥126 (mg/dl)	100-125 (mg/dl)	<100 (mg/dl)	100-125 (mg/dl)	-
OGTT 2.saat PG (75 g glukoz)	≥200 (mg/dl)	<140 (mg/dl)	140-199 (mg/dl)	140-199 (mg/dl)	-
Rastgele PG	≥200 (mg/dl) +DM semptomları	-	-	-	-
HbA1c	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47mmol/mol)

APG: Açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: glukolize hemoglobin

Tablo 1’de gösterilen 4 kriterden herhangi birisinin olması aşkar DM tanısı için yeterli olup, prediyabet tanısında; İzole BAG, İzole BGT ya da BAG + BGT için her iki kriterin de bulunması gerekmektedir (15).

DM ilişkili semptom varlığında; açlık plazma glukozu, rastgele plazma glukozu ve/veya HbA1c çalışılarak tanı konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının varlığı durumları dışında, tanının sonraki bir gün, aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Bu yöntemler ile aşkar diyabet tanısı konulamamış, fakat glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden bireylerde oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır (15).

DM tanı kriterleri ile aşkar diyabet tanısı konulamayan ancak kan glukoz düzeyi normalden yüksek olan hastalar için prediyabet terimi kullanılmakta olup, bu hastalar diyabete gidiş ve kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risklidirler (19). Amerikan Diyabet Derneği tarafından belirlenen prediyabet kriterleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Amerikan Diyabet Derneği tarafından belirlenen prediyabet kriterleri (19)

• Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl aralığında olması • OGTT 2.saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl aralığında olması • HbA1c değerinin %5,7-6,4 aralığında olması
--

2.4. Diabetes Mellitus Sınıflaması

Diyabet; Tip 1 DM, Tip 2 DM, gestasyonel diabetes mellitus ve diğer spesifik diyabet formları olarak temelde dört ana grupta sınıflandırılabilir. Ayrıntılı etiyolojik sınıflaması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3 : Diabetes Mellitus Sınıflaması (15,20)

1- Tip 1 Diyabet (Genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olan otoimmün beta-hücre yıkımı mevcuttur)
2- Tip 2 Diyabet (İnsülin direnci zemininde progresif insülin sekresyon defekti ile mevcuttur)
3- Gestasyonel Diabetes Mellitus (Gebelik esnasında teşhis edilen diyabet formu)
4- Diğer spesifik diyabet formları A - Beta-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) <i>MODY (Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları), diğerleri</i> B - İnsülinin etkisindeki genetik defektler <i>Lipoatrofik diyabet, Tip A insülin direnci</i> C - Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları <i>Fibrokalkülöz pankreatopati, Hemokromatoz, Kistik fibroz, Neoplazi, Pankreatit, Travma, Pankreatektomi</i> D - Endokrinopatiler <i>Aldosteronoma, Cushing sendromu, Feokromositoma, Glukagonoma, Hipertiroidi, Somatostatinoma</i> E - İlaç veya kimyasal ajanlar <i>Atipik anti-psikotikler, β-adrenerjik agonistler, fenitoin, glukokortikoidler, statinler</i> F - İmmün aracılıklı nadir diyabet formları <i>Anti insülin-reseptör antikolları</i> G - Diyabetle ilişkili genetik sendromlar <i>Friedreich tipi ataksi, Huntington korea, Klinefelter sendromu</i> H - Enfeksiyonlar <i>Konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki B</i>

2.4. Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi

2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi

Tip 1A diyabet, Langerhans adacıklarındaki insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanmaktadır (21). Bu süreç, genetik olarak yatkın kişilerde, muhtemelen bir veya daha fazla çevresel ajan tarafından tetiklenerek, genellikle kişinin asemptomatik ve öglisemik olduğu aylar veya yıllar boyunca ilerler. Bu nedenle, tip 1A diyabet için genetik belirteçler doğumdan itibaren mevcuttur, immün belirteçler otoimmün sürecin başlangıcından sonra saptanabilir ve metabolik belirteçler, yeterli beta hücre hasarı meydana geldiğinde, semptomatik hipergliseminin başlangıcından önce duyarlı testlerle saptanabilir (22). Tip 1B diabetes mellitus ise otoimmün olmayan adacık hücre yıkımını ifade etmektedir. Tip 1A diyabet ve Tip 2 diyabet patofizyolojisi birbirlerinden oldukça farklıdır. Genom çalışmaları, tip 1 ve tip 2 diyabetin genetik lokuslarının örtüşmediğini, ancak inflamasyonun (örneğin; interleokin-1 aracılı) her iki tipte de adacık beta hücre kaybında rol oynayabileceğini göstermektedir (23).

2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi

Tip 2 diyabetin patogenezi multifaktöriyeldir (24). Hastalar tipik olarak değişken derecelerde insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonu (beta hücre disfonksiyonu) kombinasyonu ile başvururlar ve bunların hiçbirisi klinik ortamda rutin olarak ölçülemez (25,26).

İnsülin direnci, endojen ve/veya eksojen insüline normalin altında bir glukoz yanıtı olarak tanımlanabilir (27). Tip 2 diyabette insülin direncine yaşlanma ve genetiğin katkısı olmakla birlikte, insülin direnci ağırlıklı olarak aşırı yeme, sedanter yaşam tarzı, aşırı kilo ve obezite gibi "çevresel" faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Obezitenin insülin direncini indüklemeye mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte, inflamasyonun, obeziteyi diyabetin patogeneze bağlayan bir ortak mediatör olabileceği düşünülmektedir (28,29).

Bozulmuş insülin sekresyonu, büyük ölçüde genetik etkilerin ve beta

hücre kütlesinin ve işlevinin programlanmasının bir sonucudur. Hipergliseminin kendisi de glukotoksisite ile pankreas beta hücrefonksiyonunu bozabilir ve insülin direncini şiddetlendirebilir. Bu da hipergliseminin sebep olduğu kötü metabolik durumla giden bir kısır döngüye yol açar (30).

Tip 2 diyabete hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal obezite eşlik edebilmektedir ve bu klinik durumların birlikteliği metabolik sendrom olarak adlandırılır (31). İnsülin direnci bu klinik durumların oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Artan serbest yağ asidi seviyeleri, yağ dokusu kaynaklı inflamatuvar sitokinler ve oksidatif faktörler; metabolik sendromun, tip 2 diyabetin ve bunların kardiyovasküler komplikasyonlarının patogenezinde yer almaktadır (32).

2.5. Diyabet Tedavisi

Diyabetli hastaların tedavisi, eğitim, beslenme, egzersiz, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların değerlendirilmesi, glisemik kontrol, kardiyovasküler ve diğer uzun vadeli risk faktörlerini en aza indirilmesi ve insülin veya lipid metabolizması bozuklukları alevlendirebilecek ilaçlardan kaçınılmasını içerir (33).

Temelde DM tedavisi; eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi şeklinde üç başlık altında yürütülür.

2.5.1. Diabetes Mellitusta Farmakolojik Tedavi

Diyabette farmakolojik tedavi diğer iki tedavi yöntemi ile birlikte glisemik kontrol sağlamanın önemli bir bileşenidir. Diyabet medikal tedavisinde; insülin dışı antihiperglisemik ilaçlar (oral antidiyabetik ve insülinmimetik) ilaçlar ve insülin tedavisi kullanılabilir.

İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlar; biguanid grubu ilaçlar, insülin salgılatıcı ilaçlar, tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar, alfa glukozidaz inhibitörü grubu ilaçlar, inkretin bazlı ilaçlar ve SGLT2 inhibitörleridir (15). Diyabette kullanılabilen insülin ve insülin dışı antihiperglisemik ilaçlar Tablo 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4 : İnsülin dışı antihyperglisemik ilaçlar (15)

Biguanid Grubu İlaçlar

Metformin

İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar

a) Sulfonilüre grubu (II. kuşak sulfonilüre grubu ilaçlar)

Glipizid, Glizlazid, Glimepirid, Glibenklamin, Glibornurid, Glükidon

b) Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)

Repaglinid, Nateglinid

Tiazolidindion (Glitazon) Grubu İlaçlar

Pioglitazon

Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar

Akarboz, Miglitol

İnkretin Bazlı İlaçlar

a) Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1RA), GLP-1 Analogları (GLP-1A):

Eksenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid, Dulaglutid, Semaglutid

b) Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (Dpp4-İ, Gliptinler)

Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin, Linagliptin, Alogliptin

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-i)

Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin

Tablo 5 - İnsülin Çeşitleri

Hızlı Etkili
-Lispro U100 & U200
-Biyobenzer İnsülin Lispro U100
-Glulisin, Aspart
-Çok Hızlı Etkili Aspart
-Regüler İnhaler İnsülin
Kısa Etkili
-Regüler U100
Orta Etkili
-Regüler U500, NPH
Uzun Etkili
-Detemir
-Glargin U100
-Biyobenzer İnsülin Glargin U100
-Glargin U300
-Degludec U100 & U200
Karışım
-NPH/Reg 70/30
-NPA/Asp 70/30
-NPL/Lis 75/25
-NPL/Lis 50/50
-NPA/Asp 50/50
-NPA/Asp 30/70
-Deg/Asp 70/30

2.5.1.2. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

Tip 2 diyabet için mevcut tedaviler, insülin mevcudiyetini artırmaya (doğrudan insülin uygulaması yoluyla veya insülin salgılanmasını destekleyen ajanlar yoluyla), insüline duyarlılığı iyileştirmeye, karbonhidratların gastrointestinal sistemden emilimini geciktirmeye veya idrarla glukoz atılımını artırmaya odaklanmıştır. SGLT2 inhibitörleri, idrarla glukoz atılımını artırarak kan glukozunu düşürür.

1835 yılında keşfedilen ilk SGLT inhibitörü, elma ağacının kabuğundan izole edilen, idrar çıkışını arttırdığı farkedilen “florizin” isimli maddedir (34). Florizin molekülünün non-selektif olması, ciddi gastrointestinal yan etkileri, oral biyoyararlanımının düşük olması nedeniyle klinik kullanım için uygun bulunmamıştır. Glukoz homeostazı ve hiperglisemi kontrolünde böbreğin rolü üzerine son on yılda yapılan araştırma verileri ile, dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin ve andertugliflozin gibi diğer spesifik SGLT2 inhibitörleri geliştirilmiştir.

SGLT2 inhibitörleri tip 2 diyabet için nispeten yeni bir antidiyabetik ilaç kategorisi olarak kabul edilebilir. DEPICT-1 (Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes) çalışmasının yakın zamanda yayınlanmasının ardından Avrupa İlaç Kurumu Mart 2019'da Tip 1 diyabetli hastalar için dapagliflozin kullanımını onaylamıştır (35).

SGLT1 ve SGLT2, benzer protein yapılarına sahip olup, SLC5 (solüt taşıyıcı ailesi) aktif glukoz taşıyıcıları ailesinden, başlangıçta konjenital glukoz-galaktoz malabsorpsiyon ve ailesel renal glukozüri ile ilişkileri nedeniyle bilinmekte olan reseptörlerdir (36). SGLT2, proksimal tubülün S1 segmentinde bulunan ve renal glukoz reabsorbsiyonunu %90'ını sağlamakla görevli reseptördür. SGLT1 ise başlıca intestinal sistemde olup, Na^+/K^+ -ATPaz yardımı ile enterositlere glukoz ve galaktoz taşınmasına aracılık eden ve yine proksimal tubülün S2/S3 segmentinde bulunan ve renal glukoz reabsorbsiyonunun kalan %10'undan sorumlu reseptördür (35,37).

SGLT2; proksimal tubül hücreleri apikal membrandan 1:1 oranı ile aktif

sodyum-glukoz ko-transportunun sağlandığı reseptördür (38). Ko-transporterlar, glomerüllerde günlük olarak filtrelenen glukozun neredeyse tamamını (375 mg/dk'ya kadar) reabsorbe edebilmektedir. Hiperglisemi durumunda, glukoz seviyeleri 200-250 mg/gl değerlerine ulaştığında, SGLT ailesi proteinleri doğunluğa yaklaşır, renal reabsorbsiyon kapasitesi aşılır ve bu durum aşırı filtrelenmiş glukozun renal atılımıyla sonuçlanır (39). Diyabetik bireylerde böbreğin bir adaptif yanıtı olarak, SGLT-2 ekspresyonu 3 kata kadar artabilmekte ve sağlıklı bireylere göre glukoz reabsorbsiyonunda %20 artış olmakta ve bu patofizyolojik değişiklik hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır (40). Dolayısıyla SGLT2 inhibisyonu glukozüri, plazma glukoz seviyelerinde orta derecede azalma, kan basıncında ılımlı azalma ve glukozun atılımı nedeniyle hafif derecede kilo kaybı ile sonuçlanır (41). SGLT2'nin bloke edilmesi ayrıca proksimal tubülüste sodyum reabsorbsiyonunun inhibisyonuna ve sonuç olarak daha yüksek idrar sodyum atılımına ve diürez artışına yol açar. Bu diüretik etki hafif derecelidir, ancak aynı zamanda artan tubüler lümen glukoz konsantrasyonu osmotik bir etki yaratır ve osmotik diüretiklerinkine benzer bir etki ile su ve sodyum atılımını artırır (42) ve sonuçta kan basıncı kontrolü de olumlu etkilenir.

SGLT2 inhibitörleri; insülden bağımsız etki gösterdiklerinden ve glukozürik etkileri plazma glukoz seviyesi ile korele olduğundan hipoglisemi riski düşük ilaçlar olup, tip 2 diyabetin her aşamasında kullanılabilirler. Hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo kaybı sağlaması, kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit seviyelerini ve albuminüriyi düşürmesi SGLT2 inhibitörlerinin önemli avantajlarından (15). Dapagliflozinin kardiyorenal klinik sonlanımlar açısından etkilerinin değerlendirildiği DAPA-CKD çalışmasında; eGFR değeri 25 ila 75 mL/dk/1,73m² arasında olan 4304 katılımcıya diyabet tanılı olup olmadığına bakılmaksızın 10 mg/gün dozunda dapagliflozin verilmiş olup, eGFR düşüş hızında ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişte plaseboya göre yavaşlama, kardiyovasküler ve renal kaynaklı mortalitede ise anlamlı şekilde düşüş saptanmıştır (43).

Kardiyorenal avantajları nedeniyle SGLT inhibitörleri, aterosklerotik

kardiyovasküler hastalığı olan veya yüksek riskli (Yaş ≥ 55 olan, $>50\%$ karotis koroner veya alt ekstremitte arter stenozu, kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi veya kronik böbrek hastalığı olan) hastalarda kullanımı tercih edilebilir (15).

2.6. Nötrofil Lenfosit Oranı ve Diğer Hemogram Parametreleri

Tam kan sayımı parametreleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, dolaşımdaki lökositlerde; stres, travma, büyük cerrahi operasyonlar, bakteriyemi, sistemik inflamasyon, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis gibi durumlara doğal bir fizyolojik yanıt olarak genellikle nötrofil sayısı artışı ve lenfosit sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu fizyolojik süreçten yola çıkılarak geliştirilen nötrofil lenfosit oranı bugün, neredeyse tüm tıbbi disiplinlerde, enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz birçok inflamatuvar yanıt için kolay ulaşılabilir ve güvenilir bir sistemik immün cevap belirteci olarak kullanılmaktadır. NLO, çeşitli patolojik durumlardaki; doğal (nötrofil) ve adaptif hücresel immün yanıt (lenfosit) arasındaki dinamik ilişkiyi yansıtmakta olup; yaş, ırk, ilaçlar, koroner arter hastalığı, inme, diabetes mellitus, obezite, psikiyatrik hastalıklar, solid organ kanserleri, anemi, stres gibi birçok durumdan etkilenebilmektedir (44).

Tam kan sayımı maliyeti uygun, hızlı çalışılabilen, kolay ulaşılabilen bir tetkik olup; nötrofil lenfosit oranının yanı sıra; hemogram parametrelerinden platelet lenfosit oranı (PLO), monosit lenfosit oranı (MLO), eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) parametrelerinin de sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (45,46). Trombosit aktivasyonunun bir belirteci ve trombosit hacminin heterojenliğinin bir parametresi olan trombosit dağılım genişliği (PDW) değerinin de diyabet, karotis arter stenozu ve vasküler demansta arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (47-49).

NLO ve PLO, stres ve inflamasyona hızlı cevabı ile birçok inflamatuvar, enfeksiyöz, kardiyovasküler hastalıkta kullanım yararı kanıtlanmış, yüksek duyarlılık ve düşük özgüllüğe sahip değerlerdir (46). Metabolik sendrom ve tip 2 diyabetteki metabolik bozulmaların şiddeti ile NLO ve PLO değerleri iyi

korelasyon göstermektedir (50,51). Duman ve arkadaşlarının çalışmasında; NLO değerinin tip 2 diyabetli kişilerde; HbA1c'ye ek olarak güvenilir bir glisemik kontrol göstergesi olabileceği gösterilmiştir (52). NLO ve PLO değerlerinin; retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler değişiklikler için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve erken tanı için yararlı bir araç olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (53-56).

2.7 Monosit - Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol Oranı

Makrofajlar ve monositler, inflamasyon bölgesinde proinflamatuvar ve prooksidan sitokinlerin salgılanmasına yol açan en önemli hücre tiplerindendir (57). HDL-Kolesterolün, endotel hücrelerini düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL-K) olumsuz etkilerinden koruduğu ve LDL moleküllerinin oksidasyonunu engellediği gösterilmiştir (58,59). Ayrıca HDL'nin fizyolojik serum düzeylerinin trombosit fonksiyonu, trombolitik denge, hücresel onarıcı mekanizmalar, anti-apoptotik aktiviteler ve vasküler fonksiyonun normalleşmesi üzerine yararlı etkilerini olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup, HDL'nin lipid regülasyonu üzerine etkilerin ötesinde ek fonksiyonel özellikleri ile birlikte ateroskleroz oluşumunda koruyucu bir faktör olarak görülmekte (60,61) ve anti-inflamatuvar ve antioksidan etkiler gösterdiği düşünülmektedir. Son zamanlarda artmış monosit sayısı ve düşük HDL seviyelerinin inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili olabileceğini ve monosit HDL oranının yeni bir prognostik belirteç olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (62,63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30.03.2022 tarih ve 2022-7/34 no'lu kararı ile onay alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır.

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde dapagliflozin 10 mg/gün dozda başlanmış ve en az 12 hafta kullanmış olan 114 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların ad soyad, yaş, cinsiyet, diyabet süresi, dapagliflozin başlangıç tarihi, takip süresi (ay), komorbid hastalıkların varlığı (hipertansiyon, hiperlipidemi), diabetes mellitusa sekonder komplikasyon varlığı (nefropati, nöropati, retinopati, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay), dapagliflozin öncesi insülin ve oral antidiyabetik kullanım varlığı, dapagliflozin öncesi ve en az 12 hafta kullanım sonrasındaki hemogram parametreleri, hemogram parametrelerinin birbirine ve diğer parametrelere oranları (NLO, MLO, MHO, PLO), kan üre azotu (BUN), kreatinin, eGFR, elektrolit, AST, ALT, TSH, mikroalbuminüri, HbA1c değerleri, lipid profili değerleri hastanemiz elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak taranarak kaydedildi.

Hastaların kan örnekleri 10-12 saatlik açlık sonrası alınmış olup, Uludağ Üniveristesi Tıp Fakültesi mekrez laboratuvarında çalışılmıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- En az 1 yıldan beri tip 2 diyabet tanısı olan,
- Dapagliflozin başlanmış ve en az 12 hafta süre ile kullanmış olan,
- 18 yaşından büyük olan,
- Gebe olmayan,
- Akut enfeksiyon tablosunda olmayan,
- Transaminaz değerleri 5 katın altında olan,

- Malignensi öyküsü olmayan,
- Antihiperlipidemi tedavisi alıyor ise son 1 ay içinde başlanmamış olan,
- Antihiperlipidemi tedavisi alıyor ise mevcut tedavisine devam edilmiş olan,
- İnflamatuvar süreci etkileyecek hastalık öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmadan dışlama kriterleri ;

- Tip 1 diyabet tanısı olan,
- 12 haftadan daha kısa süreli dapagliflozin kullanımı olan,
- 18 yaş altında olan,
- Gebe olan,
- Akut enfeksiyon tablosunda olan,
- Transaminaz değerleri 5 katın üstünde olan,
- Malignite öyküsü olan
- Son 1 ay içinde antihiperlipidemik ilaç başlanmış olan,
- Tam kan sayımını etkileyecek hematolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. İstatistik Yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ve beraberinde tanımlayıcı istatistiklerden skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. Tüm verilerde en az bir grupta veriler normal dağılmadığından tüm testler non-parametrik yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca (minumum-maksimum) olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin fark analizi Mann Whitney-U testi ile yapıldı. Aynı grubun tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırması sürekli değişkenlerde Wilcoxon testi, kategorik değişkenlerde McNemar testi ile değerlendirildi. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki-Kare Analizi ile yapıldı. Sürekli değişkenler arası korelasyon Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

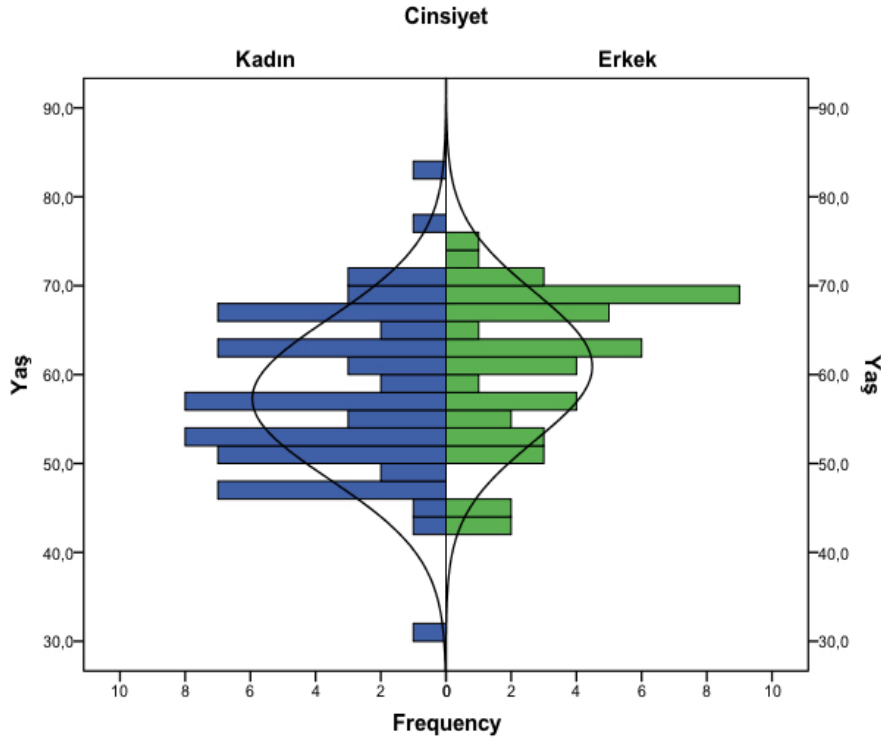
4. BULGULAR

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde takipli 67 (%58,8) kadın, 47 (%41,2) erkek olmak üzere toplam 114 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 31 ila 82 arasında değişmekte olup medyan yaş 59,5 idi. Diyabet süresi 1 ila 27 yıl arasında değişmekte olup medyan süre 10 yıldır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 6'da; yaş ve cinsiyet dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastaların demografik özellikleri

Tip2DM tanılı hasta (n=114)	
Yaş (yıl)	59,5 (31-82)
Cinsiyet	
Kadın (n,%)	67 (%58,8)
Erkek (n,%)	47 (%41,2)
Diyabet süresi (yıl)	10 (1-27)

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir



Grafik 1: Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Hastaların komorbid hastalıkları, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hastaların komorbid hastalıkları ve diyabetik komplikasyonları

n=114	
Hipertansiyon (n,%)	59 (%51,8)
Hiperlipidemi (n,%)	99 (%86,8)
Koroner arter hastalığı (n,%)	22 (%19,3)
Serebrovasküler Olay (n,%)	1 (%0,9)
<i>Mikrovasküler komplikasyon</i>	
Diyabetik nefropati (n,%)	34 (%29,8)
Diyabetik retinopati (n,%)	16 (%14)
Diyabetik nöropati (n,%)	26 (%22,8)
Mikrovasküler komplikasyonu olmayan (n,%)	62 (%54,4)

Hastalarda en sık görülen komorbidite hiperlipidemi olup, 99 hastada (%86,8) mevcuttu. Bunu 59 (%51,8) hastada görülen hipertansiyon takip etmekteydi. Koroner arter hastalığı olan 22 (%19,3) hasta ve serebrovasküler olay öyküsü olan 1 (%0,9) hasta mevcuttu.

Hastaların 52’sinde (%45,6) mikrovasküler komplikasyon mevcut olup, en sık görülen mikrovasküler komplikasyon 34 (%29,8) hastada görülen nefropati idi. Bunu sıklık sırası ile nöropati (%22,8) ve retinopati (%14) takip etmekteydi. Mikrovasküler komplikasyonu olmayan 62 (%54,4) hasta mevcuttu.

Dapagliflozin tedavisi öncesi hastaların almakta olduğu diyabet ve hiperlipidemi tedavileri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Dapagliflozin öncesi hastaların tedavilere göre dağılımı

	n=114
OAD	102 (%89,5)
<i>Metformin</i>	99 (%86,8)
<i>Sülfonilüre</i>	31 (%27,2)
<i>Thiazolidinedion</i>	9 (%7,9)
<i>DPP-4 İnhibitörleri</i>	61 (%53,5)
<i>Alfa-glukozidaz inhibitörü</i>	5 (%4,4)
GLP-1 analogu	2 (%1,8)
İnsülin	34 (%29,8)
İnsülin + OAD	28 (%24,6)
Statin	38 (%33,3)
Fenofibrat	15 (%13,2)
Antihiperglisemik ilaç kullanmıyor	6 (%5,3)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

Dapagliflozin öncesi 102 (%89,5) hasta OAD kullanmakta, 34 (%29,8) hasta insülin tedavisi almakta, 28 (%24,6) hasta OAD ve insülin tedavisi almakta, 2 (%1,8) hasta da GLP-1 analogu kullanmakta idi. 38 (%33,3) hasta statin kullanırken, 15 (%13,2) hastada fenofibrat kullanımı mevcuttu. İlaç kullanımı olmayan 6 (%5,3) hasta vardı. OAD kullanan hastalardan 99 (%86,8) hastada metformin, 61 (%53,5) hastada DPP-4 inhibitörü, 31 (%27,2) hastada sülfonilüre, 9 (%7,9) hastada thiazolidinedion, 5 (%4,4) hastada alfa-glukozidaz inhibitörü kullanımı mevcuttu.

Dapagliflozin öncesi cinsiyete göre hemogram ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Dapagliflozin öncesi cinsiyete göre hemogram ve biyokimyasal parametreler

Dapagliflozin öncesi	Cinsiyet		p
	Kadın (67)	Erkek (47)	
WBC (10 ⁹ /L)	8,33 (4,88-14,23)	8,06 (4,74-14,55)	0,166
NEU (10 ⁹ /L)	4,9 (2,01-8,24)	4,4 (2,22-10,69)	0,096
LENF (10 ⁹ /L)	2,41 (1,1-5,41)	2,52 (1,03-4,55)	0,852
MONO (10⁹ /L)	0,52 (0,27-0,96)	0,59 (0,2-1,16)	0,019
Rbc (10 ¹² /L)	4,7 (3,98-6,04)	4,91 (0-5,9)	0,056
Hgb (g/dl)	12,9 (10,8-15,4)	13,9 (8,8-16,1)	<0,001
Hct (%)	39 (34,3-44,8)	41,6 (27,6-48,2)	<0,001
PLT (10 ⁹ /L)	257,3 (106-416,7)	228 (121,5-477,1)	0,069
RDW (%)	12,3 (10,5-17,3)	12,1 (10,6-17,5)	0,599
PDW (%)	20 (13,3-23,6)	19,99 (13,1-22,8)	0,960
MPV (fL)	8,5 (6,3-12,64)	8 (6,3-14,2)	0,213
NLO	1,95 (0,79-4,98)	1,95 (0,71-4,46)	0,387
MHO	0,0111 (0,042-0,035)	0,0169 (0,0047-0,0702)	<0,001
MLO	0,2 (0,1-0,45)	0,25 (0,08-0,61)	0,003
LMO	4,92 (2,23-9,95)	3,96 (1,63-13,24)	0,003
PLO	103,68 (39,55-222,02)	92,99 (57,81-324,75)	0,287
Glukoz (mg/dL)	176 (91-401)	180 (89-328)	0,991
BUN (mg/dL)	12,7 (6-31,9)	14,5 (5,7-22)	0,229
Kreatinin (mg/dL)	0,77 (0,58-1,14)	0,93 (0,7-1,36)	<0,001
eGFR (ml/dk/1.73m ²)	89 (54-123)	87 (57-117)	0,420
Na (mmol/L)	138 (134-143)	138 (133-143)	0,168
K (mmol/L)	4,57 (3,88-5,48)	4,52 (3,5-5,57)	0,940
Cl (mmol/L)	104 (98-117)	103 (95-107)	0,332
Albumin (g/L)	43 (37-49)	45 (35-50)	0,001
AST (U/L)	18 (8-39)	18 (12-97)	0,158
ALT (U/L)	18 (6-82)	21 (7-167)	0,280
HbA1c (%)	7,9 (5,3-12,5)	8,2 (6,4-12,6)	0,767
Total Kolesterol (mg/dL)	198 (110-327)	181 (101-448)	0,045
LDL-K (mg/dL)	118 (42-215)	112 (51-241)	0,202
HDL-K (mg/dL)	45 (25-91)	35 (9-68)	<0,001
Trigliserid (mg/dL)	172 (67-1221)	171 (32-1971)	0,793
TSH (mU/L)	1,65 (0,19-5,8)	1,27 (0,28-8,7)	0,138

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

*Mann-Whitney-U testi

Dapagliflozin öncesi hemogram ve biyokimyasal parametrelerin cinsiyete göre karşılaştırılmasında; monosit, Hgb, Hct, MHO, MLO, kreatinin, albumin değerleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Total kolesterol ve HDL-K değerleri kadınlarda daha yüksekti (sırasıyla p=0,045, p<0,001).

Glukoz, HbA1c, RDW, PDW, MPV, NLO, PLO, LDL-K, TSH değerlerinde erkeklerle kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Dapagliflozin öncesi hemogram ve biyokimya parametrelerinin insülin kullanan ve kullanmayan hastalardaki karşılaştırmalı değerlendirmesi Tablo 10'da, statin kullanan ve kullanmayan hastalardaki karşılaştırmalı değerlendirmesi Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 10: İnsülin kullanımına göre hemogram ve biyokimyasal parametreler

Dapagliflozin öncesi	İnsülin Kullanımı		p
	Var	Yok	
	medyan (minimum-maksimum)		
WBC (10 ⁹ /L)	8,76 (4,97-14,55)	8,03 (4,74-12,21)	0,139
NEU (10 ⁹ /L)	55,17 (2,22-10,69)	4,52 (2,01-8,24)	0,266
LENF (10 ⁹ /L)	2,62 (1,54-5,32)	2,47 (1,03-5,41)	0,181
MONO (10 ⁹ /L)	0,53 (0,2-1,16)	0,54 (0,27-1,14)	0,700
Rbc (10 ¹² /L)	4,87 (4,01-5,98)	4,73 (0-6,04)	0,300
Hgb (g/dl)	13,4 (10,9-15,6)	13,2 (8,8-16,1)	0,990
Hct (%)	40,9 (35-45,6)	40,1 (27,6-48,2)	0,596
PLT (10 ⁹ /L)	259,6 (148-405)	243,8 (106-477,1)	0,951
RDW (%)	12,35 (10,5-17,5)	12,2 (10,7-17,3)	0,296
PDW (%)	20,1 (13,5-23,6)	19,9 (13,1-23,2)	0,162
MPV (fL)	8 (6,1-10,8)	8 (5,8-15,4)	0,456
NLO	1,85 (0,68-3,87)	1,73 (0,58-4,43)	0,626
MLO	0,23 (0,08-0,63)	0,21 (0,12-0,55)	0,905
PLO	102,3 (33,31-215,28)	99,27 (40,48-183,02)	0,273
Glukoz (mg/dL)	139 (70-366)	136 (84-300)	0,760
Kreatinin (mg/dL)	0,82 (0,48-1,29)	0,79 (0,59-1,33)	0,698
AST (U/L)	18 (12-41)	19 (11-72)	0,127
ALT (U/L)	16 (7-49)	19 (8-74)	0,032
HbA1c (%)	7,5 (5,7-11,2)	7 (5,5-11,2)	0,023
T. Kolesterol (mg/dL)	198 (118-323)	199 (126-313)	0,512
LDL-K (mg/dL)	111,5 (50-241)	118 (58-205)	0,506
HDL-K (mg/dL)	41 (24-78)	44 (13-83)	0,086
Trigliserid (mg/dL)	172 (44-736)	172 (68-982)	0,655
TSH (mU/L)	1,76 (0,47-7,8)	1,47 (0,16-4,4)	0,492
Mikroalbuminüri*	29 (6-2422)	17 (5-1394)	0,030
Diyabet süresi (yıl)	12 (5-27)	9 (1-25)	<0,001

Mann-Whitney-U testi *mg/g kreatinin

İnsülin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında RDW, PDW, MPV, NLO, MHO, MLO, PLO, lipid değerleri ve TSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İnsülin kullanan grupta diyabet süresi daha uzun, mikroalbuminüri değeri daha yüksekti. Medyan HbA1c değeri; insülin kullanan grupta %7,5 (5,1-11,2), insülin kullanmayan grupta %7 (5,5-11,2) olup insülin kullanan grupta anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,023). ALT değeri insülin kullanmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,032).

Tablo 11: Statin kullanımına göre hemogram ve biyokimyasal parametreler

Dapagliflozin öncesi	Statin kullanımı		p
	Var	Yok	
WBC (10 ⁹ /L)	8,57 (4,97-14,55)	8,25 (4,74-12,4)	0,205
NEU (10 ⁹ /L)	4,91 (2,22-10,69)	4,52 (2,01-8,24)	0,185
LENF (10 ⁹ /L)	2,5 (1,31-5,32)	2,48 (1,03-5,41)	0,764
MONO (10 ⁹ /L)	0,53 (0,2-1,16)	0,54 (0,27-1,14)	0,768
Rbc (10 ¹² /L)	4,87 (3,34-6,04)	4,74 (0-5,98)	0,539
Hgb (g/dl)	13,3 (8,8-15,6)	13,3 (10,9-16,1)	0,947
PLT (10 ⁹ /L)	251,4 (121,5-477,1)	248 (106-406,3)	0,777
RDW (%)	12,4 (11,1-17,5)	12,1 (10,5-17,3)	0,051
PDW (%)	20 (13,3-23,2)	20 (13,1-23,6)	0,406
MPV (fL)	8,3 (6,4-14,2)	8,1 (6,3-12,64)	0,796
NLO	2,08 (0,71-4,98)	1,91 (0,79-3,91)	0,429
MHO	0,0135 (0,0042-0,0330)	0,0127 (0,0047-0,0702)	0,752
MLO	0,21 (0,08-0,45)	0,22 (0,1-0,61)	0,734
PLO	95,01 (47,46-324,75)	100,77 (39,55-222,02)	0,635
Glukoz (mg/dL)	153 (89-289)	193 (93-401)	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,83 (0,62-1,13)	0,82 (0,58-1,36)	0,672
Na (mmol/L)	139 (134-143)	137 (133-142)	<0,001
AST (U/L)	19 (8-52)	18 (9-97)	0,464
ALT (U/L)	20 (9-60)	19 (6-167)	0,687
HbA1c (%)	7,5 (6,3-10,6)	8,4 (5,3-12,6)	0,002
Total Kolesterol (mg/dL)	175 (117-448)	197,5 (101-303)	0,128
LDL-K (mg/dL)	107 (51-241)	118,5 (42-210)	0,357
HDL-K (mg/dL)	42,5 (24-91)	40 (9-85)	0,424
Trigliserid (mg/dL)	137,5 (67-1971)	179,5 (32-1398)	0,039
TSH (mU/L)	1,66 (0,34-5,26)	1,45 (0,19-8,7)	0,780

*Mann-Whitney-U testi

Statin kullanmayan hasta grubunda glukoz, HbA1c, trigliserit değerleri statin kullanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Statin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında RDW, PDW, MPV, NLO, MHO, MLO, PLO, değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların komorbid durumları ve mikrovasküler komplikasyon durumlarına göre hemogram ve biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 12-18'de verilmiştir.

Tablo 12: Hipertansiyon ile hemogram parametreleri ilişkisi

Dapagliflozin öncesi	HT		p
	Var	Yok	
Lökosit (10 ⁹ /L)	8,22 (4,88-14,55)	8,3 (4,74-14,23)	0,975
Nötrofil (10 ⁹ /L)	4,87 (2,01-10,69)	4,45 (2,22-8,2)	0,564
Lenfosit (10 ⁹ /L)	2,37 (1,1-4,7)	2,63 (1,03-5,41)	0,150
Monosit (10 ⁹ /L)	0,54 (0,28-1,16)	0,55 (0,2-1,14)	0,870
Eritrosit (10 ¹² /L)	4,76 (3,34-6,04)	4,77 (0-5,98)	0,796
Hemoglobin (g/dl)	13,1 (8,8-16)	13,5 (10,9-16,1)	0,108
Hematokrit (%)	40,2 (27,6-47,5)	40,5 (34,9-48,2)	0,214
Platelet (10 ⁹ /L)	247 (106-425,1)	250,8 (121,5-477,1)	0,852
RDW (%)	12,45 (10,8-17,5)	12 (10,5-16,4)	0,002
PDW (%)	20 (13,1-23,2)	20 (16,7-23,6)	0,707
MPV (fL)	8,45 (6,4-11,7)	8 (6,3-14,2)	0,677
NLO	2,07 (0,79-4,98)	1,78 (0,71-3,24)	0,108
MHO	0,0125 (0,042-0,0330)	0,0138 (0,047-0,0702)	0,373
MLO	0,21 (0,12-0,47)	0,22 (0,08-0,61)	0,679
LMO	4,7 (2,11-8,12)	4,57 (1,63-13,24)	0,679
PLO	102,31 (39,55-324,75)	95,35 (42,15-214,15)	0,280

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

*Mann-Whitney-U testi

Dapagliflozin öncesi değerlerde, hipertansiyonu olan hastalarda daha yüksek RDW değerleri saptandı (p=0,002).

PDW, MPV, NLO, MHO, MLO, PLO değerlerinde hipertansiyon olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 13: Hipertansiyon ile hemogram parametreleri ilişkisi

Dapagliflozin öncesi	HT		p
	Var	Yok	
Glukoz (mg/dL)	169 (89-401)	190 (98-380)	0,101
BUN (mg/dL)	15 (6-31,9)	12,9 (5,7-22)	0,017
Kreatinin (mg/dL)	0,82 (0,62-1,25)	0,83 (0,58-1,36)	0,818
eGFR (ml/dk/1.73m²)	85 (54-105)	92 (57-123)	0,011
Na (mmol/L)	139 (134-143)	137 (133-142)	0,008
K (mmol/L)	4,5 (3,92-5,51)	4,6 (3,5-5,57)	0,801
Cl (mmol/L)	103 (98-117)	104 (95-107)	0,605
Albumin (g/L)	44 (35-48)	44 (38-50)	0,030
AST (U/L)	18 (8-52)	18 (10-97)	0,396
ALT (U/L)	19 (6-70)	20 (7-167)	0,308
HbA1c (%)	7,6 (5,3-12,5)	8,7 (6,4-12,6)	0,006
Total Kolesterol (mg/dL)	195 (110-327)	192 (101-448)	0,950
LDL-K (mg/dL)	108 (42-215)	120 (52-241)	0,522
HDL-K (mg/dL)	44 (14-91)	38 (9-76)	0,080
Trigliserid (mg/dL)	155,5 (32-1398)	188,5 (60-1971)	0,170
TSH (mU/L)	1,65 (0,19-8,7)	1,37 (0,28-5,8)	0,088

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

*Mann-Whitney-U testi

Dapagliflozin öncesi değerlerde, hipertansiyonu olan grupta BUN, Na değerleri daha yüksek; HbA1c, eGFR ise daha düşük saptandı.

Tablo 14: Koroner arter hastalığı ile hemogram ve biyokimyasal parametreler ilişkisi

Dapagliflozin Öncesi	KAH		p
	Var	Yok	
Lökosit (10^9 /L)	8,27 (4,99-14,55)	8,26 (4,74-12,4)	0,467
Nötrofil (10^9 /L)	4,8 (2,42-10,69)	4,58 (2,01-8,24)	0,608
Lenfosit (10^9 /L)	2,63 (1,61-5,32)	2,46 (1,03-5,41)	0,417
Monosit (10^9 /L)	0,58 (0,39-1,14)	0,54 (0,2-1,16)	0,038
Eritrosit (10^{12} /L)	5,01 (4,16-5,79)	4,74 (0-6,04)	0,152
Hemoglobin (g/dl)	14,7 (11,2-15,9)	13,2 (8,8-16,1)	0,035
Hematokrit (%)	42,8 (35,1-47,3)	40,2 (27,6-48,2)	0,031
Platelet (10^9 /L)	235,1 (169,9-373,2)	250,4 (106-477,1)	0,762
RDW (%)	12,2 (10,6-17,5)	12,3 (10,5-17,3)	0,982
PDW (%)	19,9 (13,1-22,9)	20 (13,5-23,6)	0,152
MPV (fL)	8,1 (6,9-10,4)	8,25 (6,3-14,2)	0,810
NLO	1,86 (0,87-4,46)	1,99 (0,71-4,98)	0,474
MHO	0,0160 (0,0065-0,0631)	0,0121 (0,042-0,0702)	0,041
MLO	0,23 (0,11-0,44)	0,21 (0,08-0,61)	0,159
PLO	90,41 (48,77-159,46)	101 (39,55-324,75)	0,421
Glukoz (mg/dL)	172 (89-343)	178 (96-401)	0,763
BUN (mg/dL)	13,7 (7,9-31,9)	13,6 (5,7-29,3)	0,790
Kreatinin (mg/dL)	0,86 (0,68-1,25)	0,81 (0,58-1,36)	0,031
tGFh (ml/dk/1.73m ²)	85,5 (61-104)	89 (54-123)	0,315
Na (mmol/L)	138 (134-143)	138 (133-143)	0,794
K (mmol/L)	4,45 (3,5-5,57)	4,58 (3,88-5,51)	0,482
Cl (mmol/L)	103 (98-107)	104 (95-117)	0,305
Albumin (g/L)	43,5 (38-48)	44 (35-50)	0,925
AST (U/L)	18 (12-52)	18,5 (8-97)	0,754
ALT (U/L)	19 (12-35)	19,5 (6-167)	0,551
HbA1c (%)	8,6 (6,4-12,6)	7,9 (5,3-12,5)	0,170
Total Kolesterol (mg/dL)	178,5 (101-299)	197,5 (110-448)	0,079
LDL-K (mg/dL)	101,5 (51-184)	118,5 (42-241)	0,117
HDL-K (mg/dL)	36 (18-80)	42,5 (9-91)	0,113
Trigliserid (mg/dL)	226,5 (32-1221)	158 (67-1971)	0,184
TSH (mU/L)	1,12 (0,34-8,7)	1,57 (0,19-6,3)	0,548

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

*Mann-Whitney-U testi

Koroner arter hastalığı olan grupta monosit, Hgb, Hct , MHO, kreatinin değerleri daha yüksekti. RDW, PDW, MPV, NLO, MLO, PLO değerlerinde koroner arter hastalığı olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 15: Hiperlipidemi ile hemogram ve biyokimyasal parametreler ilişkisi

Dapagliflozin öncesi	HL		p
	Var	Yok	
	Medyan (minimum-maksimum)		
WBC (10 ⁹ /L)	8,28 (4,81-14,55)	8,25 (4,74-12,27)	0,308
NEU (10 ⁹ /L)	4,67 (2,01-10,69)	4,56 (2,71-7,13)	0,741
LENF (10 ⁹ /L)	2,5 (1,03-5,41)	2,31 (1,54-3,97)	0,112
MONO (10 ⁹ /L)	0,54 (0,2-1,16)	0,54 (0,27-1,1)	0,531
Rbc (10 ¹² /L)	4,76 (0-6,04)	4,99 (4,24-5,46)	0,485
Hgb (g/dl)	13,4 (8,8-16,1)	13 (10,9-15,9)	0,253
Hct (%)	40,4 (27,6-48,2)	38,7 (35-46)	0,627
PLT (10 ⁹ /L)	250,4 (121,5-477,1)	248 (106-389,5)	0,899
RDW (%)	12,25 (10,5-17,5)	12,5 (10,8-16,3)	0,376
PDW (%)	20 (13,1-23,6)	20,1 (13,7-21,8)	0,816
MPV (fL)	8,1 (6,3-14,2)	8,4 (6,5-10,2)	0,803
NLO	1,97 (0,71-4,98)	1,92 (1,46-2,79)	0,654
MHO	0,0132 (0,042-0,0702)	0,0096 (0,0055-0,0250)	0,290
MLO	0,21 (0,08-0,61)	0,22 (0,1-0,47)	0,493
LMO	4,69 (1,63-13,24)	4,5 (2,11-9,93)	0,493
PLO	98,16 (42,15-324,75)	108,98 (39,55-161,56)	0,275
Glukoz (mg/dL)	179 (89-401)	176 (111-288)	0,963
Kreatinin (mg/dL)	0,82 (0,61-1,36)	0,81 (0,58-1,1)	0,913
Albumin (g/L)	44 (35-50)	43,6 (37-46)	0,208
AST (U/L)	19 (8-97)	16 (9-34)	0,061
ALT (U/L)	20 (6-167)	14 (7-35)	0,005
HbA1c (%)	8,1 (6,3-12,6)	8,2 (5,3-12,5)	0,860
T. Kolesterol (mg/dL)	199 (101-448)	166 (119-183)	<0,001
LDL-K (mg/dL)	121 (42-241)	97 (59-121)	0,005
HDL-K (mg/dL)	40 (9-91)	44 (27-76)	0,378
Trigliserid (mg/dL)	183 (67-1971)	107 (32-203)	<0,001
TSH (mU/L)	1,57 (0,19-8,7)	1,4 (0,82-2,85)	0,821

*Mann-Whitney-U testi

Hiperlipidemisi olan hasta grubunda ALT, total kolesterol, LDK-K, trigliserit değerleri daha yüksekti. RDW, PDW, MPV, NLO, MLO, PLO, MHO değerlerinde hiperlipidemisi olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 16: Diyabetik nefropati ile hemogram ve biyokimyasal parametreler ilişkisi

Dapagliflozin öncesi	Nefropati		p
	Var	Yok	
	Medyan (minimum-maksimum)		
WBC (10 ⁹ /L)	8,05 (4,81-14,23)	8,26 (4,74-14,55)	0,668
NEU (10 ⁹ /L)	4,8 (2,22-7,87)	4,57 (2,01-10,69)	0,847
LENF (10 ⁹ /L)	2,37 (1,03-5,32)	2,48 (1,1-5,41)	0,380
MONO (10 ⁹ /L)	0,48 (0,2-1,14)	0,56 (0,27-1,16)	0,051
Rbc (10 ¹² /L)	4,84 (3,34-5,98)	4,74 (0-6,04)	0,947
Hgb (g/dl)	13,1 (8,8-16,1)	13,4 (10,9-16)	0,875
Hct (%)	39,7 (27,6-48,2)	40,5 (34,3-47,5)	0,909
PLT (10 ⁹ /L)	231,4 (148-477,1)	254,2 (106-416,7)	0,269
RDW (%)	12,3 (10,5-16,4)	12,15 (10,6-17,5)	0,171
PDW (%)	20 (13,5-23,6)	19,99 (13,1-23,2)	0,995
MPV (fL)	8,4 (6,6-12,64)	8,05 (6,3-14,2)	0,299
NLO	2,09 (0,71-4,98)	1,86 (0,79-4,46)	0,238
MHO	0,0138 (0,0042-0,0702)	0,0129 (0,0047-0,0354)	0,786
MLO	0,21 (0,08-0,61)	0,21 (0,1-0,47)	0,622
LMO	4,67 (1,63-13,24)	4,67 (2,11-9,95)	0,622
PLO	100,99 (50,56-324,75)	98,51 (39,55-222,02)	0,885
Glukoz (mg/dL)	202 (113-380)	167 (89-401)	0,005
BUN (mg/dL)	12,65 (6,5-31,9)	13,75 (5,7-25)	0,134
Kreatinin (mg/dL)	0,81 (0,62-1,36)	0,82 (0,58-1,26)	0,733
Na (mmol/L)	137,5 (133-143)	138 (134-143)	0,342
K (mmol/L)	4,52 (3,99-5,48)	4,57 (3,5-5,57)	0,892
HbA1c (%)	8,65 (6,3-12,1)	7,65 (5,3-12,5)	0,037
T. Kolesterol (mg/dL)	188 (119-448)	196 (101-327)	0,990
LDL-K (mg/dL)	108 (50-162)	124,5 (58-205)	0,022
HDL-K (mg/dL)	38 (9-77)	42 (24-91)	0,215
Trigliserid (mg/dL)	199 (32-1971)	159 (67-469)	0,274
TSH (mU/L)	1,66 (0,34-6,3)	1,4 (0,19-8,7)	0,388

*Mann-Whitney-U testi

Nefropati olan grupta, açlık plazma glukoz düzeyi ve HbA1c anlamlı şekilde daha yüksek, LDL-K değeri ise daha düşük saptandı. Nefropati olan ve olmayan grup arasında RDW, PDW, MPV, NLO, MLO, PLO, MHO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 17: Diyabetik retinopati ile hemogram ve biyokimyasal parametreler ilişkisi

	Retinopati		p*
	Var	Yok	
	Medyan (minimum-maksimum)		
Dapagliflozin öncesi			
WBC (10 ⁹ /L)	9,11 (4,74-14,23)	8,14 (4,81-14,55)	0,314
NEU (10 ⁹ /L)	5,32 (2,74-7,87)	4,57 (2,01-10,69)	0,454
LENF (10 ⁹ /L)	2,48 (1,34-5,32)	2,48 (1,03-5,41)	0,424
MONO (10 ⁹ /L)	0,53 (0,2-0,95)	0,54 (0,24-1,16)	0,439
Rbc (10 ¹² /L)	4,74 (4,09-5,16)	4,78 (0-6,04)	0,943
Hgb (g/dl)	13,8 (12,1-15,6)	13,1 (8,8-16,1)	0,090
Hct (%)	41,1 (37-44,2)	40,2 (27,6-48,2)	0,217
PLT (10 ⁹ /L)	257,1 (148-300,7)	243,9 (106-477,1)	0,806
RDW (%)	12,1 (10,5-14,5)	12,3 (10,7-17,5)	0,393
PDW (%)	19,8 (13,5-21,7)	20 (13,1-23,6)	0,298
MPV (fL)	8 (6,5-10,4)	8,25 (6,3-14,2)	0,623
NLO	1,79 (1,2-2,79)	1,99 (0,71-4,98)	0,852
MHO	0,0149 (0,0047-0,0309)	0,0125 (0,0042-0,0702)	0,735
MLO	0,2 (0,08-0,41)	0,21 (0,08-0,61)	0,146
LMO	4,92 (2,46-12,93)	4,65 (1,63-13,24)	0,146
PLO	84,07 (50,56-161,56)	100,84 (39,55-324,75)	0,233
Glukoz (mg/dL)	198,5 (104-265)	172 (89-401)	0,255
Kreatinin (mg/dL)	0,83 (0,64-1,25)	0,82 (0,58-1,36)	0,961
HbA1c (%)	8,95 (7,2-11,7)	7,9 (5,3-12,6)	0,027
LDL-K (mg/dL)	119 (52-210)	113 (42-241)	0,720
Mikroalbuminüri*	32 (8-2422)	13 (5-29)	<0,001

*Mann-Whitney-U testi *mg/g kreatinin

Retinopati olan grupta HbA1c ve mikroalbuminüri düzeyi anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla p=0,027, p<0,001). Retinopati olan ve olmayan grup arasında RDW, PDW, MPV, NLO, MLO, PLO, MHO değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 18: Diyabetik nöropati ile hemogram ve biyokimyasal parametreler ilişkisi

Dapagliflozin öncesi	Nöropati		p
	Var	Yok	
	Medyan (minimum-maksimum)		
WBC (10 ⁹ /L)	8,03 (4,74-14,55)	8,26 (4,81-12,4)	0,609
NEU (10 ⁹ /L)	4,57 (2,74-10,69)	4,61 (2,01-8,24)	0,811
LENF (10 ⁹ /L)	2,48 (1,1-5,32)	2,48 (1,03-5,41)	0,408
MONO (10 ⁹ /L)	0,53 (0,2-1,06)	0,54 (0,24-1,16)	0,893
Rbc (10 ¹² /L)	4,79 (4,09-5,9)	4,74 (0-6,04)	0,981
Hgb (g/dl)	13,6 (11,1-16,1)	13,3 (8,8-16)	0,167
Hct (%)	41,1 (35,3-48,2)	40,1 (27,6-47,5)	0,255
PLT (10 ⁹ /L)	231,4 (148-373,2)	254,6 (106-416,7)	0,070
RDW (%)	12,2 (10,7-17,5)	12,3 (10,5-17,3)	0,582
PDW (%)	20 (13,5-22,9)	20 (13,1-23,6)	0,874
MPV (fL)	8,2 (6,5-10,5)	8,2 (6,3-14,2)	0,901
NLO	1,8 (1,17-4,98)	1,98 (0,71-3,91)	0,761
MHO	0,0156 (0,0047-0,0330)	0,0122 (0,0042-0,0702)	0,480
MLO	0,22 (0,08-0,45)	0,21 (0,08-0,61)	0,434
LMO	4,56 (2,23-12,93)	4,69 (1,63-13,24)	0,434
PLO	90,41 (50,56-222,02)	101 (39,55-324,75)	0,516
Glukoz (mg/dL)	193 (89-343)	174,5 (91-401)	0,338
HbA1c (%)	8,2 (6,3-12,6)	8,15 (5,3-12,5)	0,973
T. Kolesterol (mg/dL)	187,5 (101-270)	196 (110-448)	0,373
LDL-K (mg/dL)	107,5 (51-194)	118,5 (42-241)	0,389
HDL-K (mg/dL)	37,5 (14-73)	43 (9-91)	0,269
Trigliserid (mg/dL)	185 (60-1398)	170,5 (32-1971)	0,783
Mikroalbuminüri*	28 (8-572)	13 (5-29)	<0,001

Mann-Whitney-U testi *mg/g kreatinin

Nöropati olan grupta mikroalbuminüri düzeyi anlamlı şekilde daha yüksekti (p<001). Nöropati olan ve olmayan grup arasında RDW, PDW, MPV, NLO, MLO, PLO, MHO değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların komorbid durumları, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile diyabet süresi ilişkisi Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19: Komorbid durum ve alınan tedaviye göre hastalık süresi

		DM süresi (yıl)	p
		ort±SS/medyan(min-max)	
Tüm Hastalar		11±5,6 / 10 (1-27)	
Cinsiyet	Kadın	11 (1-25)	0,998
	Erkek	10 (3-27)	
HT	Var	11 (1-25)	0,351
	Yok	9 (3-27)	
HL	Var	10 (1-27)	0,396
	Yok	11 (5-23)	
KAH	Var	12 (3-27)	0,027
	Yok	10 (1-25)	
Retinopati	Var	13,5 (5-27)	0,046
	Yok	10 (1-25)	
Nefropati	Var	9,5 (3-25)	0,596
	Yok	11 (1-27)	
Nöropati	Var	14 (6-25)	<0,001
	Yok	9,5 (1-27)	
İnsülin kullanımı	Var	9 (1-25)	<0,001
	Yok	11 (5-22)	
OAD kullanımı	Var	10 (1-27)	0,576
	Yok	10 (3-23)	

*Mann-Whitney-U testi

Hastalarda diyabet süresi 1 ila 27 yıl arasında değişmekte olup medyan diyabet süresi 10 yıl idi. Kadın ve erkek cinsiyet arasında diyabet süresi açısından anlamlı fark yoktu (p=0,998).

Koroner arter hastalığı olanlarda, olmayanlara göre diyabet süresi daha uzundu (p=0,027). Retinopati gelişmiş hastalarda retinopatisi olmayanlara göre, nöropati gelişmiş hastalarda nöropatisi olmayan hastalara göre diyabet süresi daha uzundu (sırasıyla p=0,046, p<0,001). Nefropati olan ve olmayan hastalarda diyabet süresi açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,596). İnsülin tedavisi alan hastalarda, olmayanlara göre diyabet süresi daha uzundu (p=0,006).

Hastaların Dapagliflozin öncesi RDW, PDW, MPV, NLO, MLO, PLO, MHO değerleri ile glukoz, HbA1c, yaş, diyabet süresi korelasyon analizi yapılarak Tablo 20 ve Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 20: Dapagliflozin öncesi korelasyon analizi (NLO, MLO, PLO, MHO)

	r	p
NLO – Yaş	0,079	0,407
NLO - <i>Diyabet süresi</i>	0,067	0,48
NLO – Glukoz	0,166	0,08
NLO - <i>HbA1c</i>	0,031	0,746
MLO – Yaş	0,270**	0,004
MLO - <i>Diyabet süresi</i>	0,042	0,661
MLO – Glukoz	0,17	0,071
MLO - <i>HbA1c</i>	0,065	0,496
PLO – Yaş	0,042	0,658
PLO - <i>Diyabet süresi</i>	0,019	0,843
PLO – Glukoz	0,15	0,113
PLO - <i>HbA1c</i>	-0,034	0,72
MHO – Yaş	0,196*	0,038
MHO - <i>Diyabet süresi</i>	-0,073	0,443
MHO – Glukoz	0,086	0,365
MHO - <i>HbA1c</i>	0,077	0,42

*Spearman Rho Korelasyon testi

Tablo 21: Dapagliflozin öncesi korelasyon analizi (RDW,PDW,MPV)

	r	p
RDW – Yaş	0,17	0,072
RDW - Diyabet süresi	0,005	0,96
RDW – Glukoz	-0,067	0,48
RDW - HbA1c	-0,133	0,161
PDW – Yaş	0,01	0,917
PDW - Diyabet süresi	-0,064	0,5
PDW – Glukoz	0,029	0,761
PDW - HbA1c	0,098	0,303
MPV – Yaş	-0,102	0,281
MPV - Diyabet süresi	-0,066	0,487
MPV – Glukoz	0,051	0,59
MPV - HbA1c	0,125	0,189

*Spearman Rho Korelasyon testi

Dapagliflozin öncesi Glukoz, HbA1c, diyabet süresi, yaş parametreleri ile RDW, PDW, MPV değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Dapagliflozin öncesi MLO değeri yaş ile pozitif korelasyon göstermekteydi ($r=0,270$, $p=0,004$). MHO değeri de yaş ile pozitif korelasyon göstermekteydi ($r=0,196$, $p=0,038$). Glukoz, HbA1c, diyabet süresi ile NLO, MLO, PLO, MHO değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Dapagliflozin başlanan hastalarda, ilaç sonrası karşılaştırmalı değerlendirme için en az 12 hafta sonraki kontroller dikkate alındı. Hastaların kontrol süresi 3 ila 10 ay arasında değişmekte olup medyan süre 4 ay, ortalama süre $4,9 \pm 1,9$ ay idi.

Dapagliflozin öncesi ve sonrası hemogram, biyokimyasal parametreler ve mikroalbuminüri karşılaştırıldı. Dapagliflozin öncesi ve sonrası hemogram, biyokimyasal parametreler ve mikroalbuminüri karşılaştırmalı değerlendirmesi sırası ile Tablo 22-24'te verilmiştir.

Tablo 22: Dapagliflozin öncesi ve dapagliflozin sonrası hemogram parametreleri

	Dapagliflozin öncesi	Dapagliflozin sonrası	p
	medyan (minimum-maksimum)		
WBC (10 ⁹ /L)	8,26 (4,74-14,55)	7,86 (4-14,13)	0,211
NEU (10 ⁹ /L)	4,58 (2,01-10,69)	4,44 (2,02-9,71)	0,104
LENF (10 ⁹ /L)	2,48 (1,03-5,41)	2,48 (1-5,32)	0,738
MONO (10 ⁹ /L)	0,54 (0,2-1,16)	0,57 (0,14-1,25)	0,914
Rbc (10 ¹² /L)	4,77 (0-6,04)	5,04 (3,98-6,67)	<0,001
Hgb (g/dl)	13,3 (8,8-16,1)	13,3 (9-17,5)	0,003
Hct (%)	40,3 (27,6-48,2)	41,2 (31,4-53,4)	<0,001
PLT (10 ⁹ /L)	249,9 (106-477,1)	252,5 (105,3-495,8)	0,097
RDW (%)	12,3 (10,5-17,5)	12,6 (10,2-19,8)	0,001
PDW (%)	20 (13,1-23,6)	19,6 (12,6-25)	<0,001
MPV (fL)	8,2 (6,3-14,2)	8 (5,8-15,4)	0,027
NLO	1,95 (0,71-4,98)	1,82 (0,58-4,43)	0,416
MHO	0,0131 (0,0042-0,0702)	0,0117 (0,0017-0,0454)	0,302
MLO	0,21 (0,08-0,61)	0,22 (0,08-0,63)	0,605
PLO	98,74 (39,55-324,75)	100 (33,31-215,28)	0,201

* Wilcoxon testi

Hastalarda Dapagliflozin sonrası Rbc, Hgb, Hct, RDW değerlerinde Dapagliflozin öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Dapagliflozin sonrası PDW, MPV değerlerinde ise, dapagliflozin öncesi değerler göre anlamlı azalma saptandı (sırasıyla p<0,001, p=0,027).

Lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit parametrelerinde dapagliflozin öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde NLO, MHO, MLO, PLO parametrelerinde de dapagliflozin öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 23: Dapagliflozin öncesi ve dapagliflozin sonrası biyokimyasal parametreler

	Dapagliflozin öncesi	Dapagliflozin sonrası	
	<i>medyan (minimum-maksimum)</i>		p
Glukoz (mg/dL)	177,5 (89-401)	137 (70-366)	<0,001
BUN (mg/dL)	13,6 (5,7-31,9)	14,05 (5,1-24,8)	0,163
Kreatinin (mg/dL)	0,82 (0,58-1,36)	0,81 (0,48-1,33)	0,195
eGFR (ml/dk/1.73m ²)	88,5 (54-123)	88,5 (44-120)	0,161
Na (mmol/L)	138 (133-143)	139 (134-151)	0,010
K (mmol/L)	4,56 (3,5-5,57)	4,54 (3,56-5,3)	0,824
Cl (mmol/L)	103 (95-117)	104 (98-109)	0,085
Albumin (g/L)	44 (35-50)	45 (36-103)	<0,001
AST (U/L)	18 (8-97)	19 (11-72)	0,767
ALT (U/L)	19,5 (6-167)	18,5 (7-74)	0,004
HbA1c (%)	8,15 (5,3-12,6)	7,15 (5,5-11,2)	<0,001
Total Kolesterol (mg/dL)	193,5 (101-448)	199 (118-323)	0,475
LDL-K (mg/dL)	113,5 (42-241)	117 (50-241)	0,787
HDL-K (mg/dL)	41,5 (9-91)	42 (13-83)	0,096
Trigliserid (mg/dL)	171,5 (32-1971)	172 (44-982)	0,358
TSH (mU/L)	1,55 (0,19-8,7)	1,55 (0,16-7,8)	0,229
Mikroalbuminüri	19 (5-2422)	15 (5-1163)	<0,001

* Wilcoxon testi

Hastalarda dapagliflozin öncesi ve sonrası BUN, kreatinin, eGFR, K, AST, LDL-K, HDL-K, trigliserit, TSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Dapagliflozin sonrası albumin ve sodyum değerlerinde anlamlı artış gözlemlendi. Medyan açlık plazma glukozu dapagliflozin öncesi 177,5 (89-401) mg/dl iken, dapagliflozin sonrası 137 (70-366) mg/dl olup, APG değerinde anlamlı azalma izlendi (p<0,001). Dapagliflozin öncesi medyan HbA1c değeri

%8,15 (5,3-12,6) iken; dapagliflozin sonrası HbA1c medyan değeri %7,15 (5,5-11,2) olup, ilaç sonrası anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$). ALT değeri dapagliflozin öncesi 19,5 (6-167) U/L iken, dapagliflozin sonrası 18,5 (7-74) U/L olup, ilaç sonrası ALT değerinde de anlamlı azalma izlendi ($p=0,004$). Dapagliflozin öncesi medyan mikroalbuminüri 19 (5-2422) mg/g kreatinin iken, dapagliflozin sonrası medyan mikroalbuminüri 15 (5-1163) mg/g kreatinin olup, ilaç sonrası mikroalbuminüride anlamlı azalma izlendi ($p<0,001$).

Tablo 24: Dapagliflozin öncesi ve sonrası mikroalbuminüri

Dapagliflozin Öncesi Ve Sonrası Mikroalbuminüri - Crosstabulation						
			Mikroalbuminüri <i>(Dapagliflozin sonrası)</i>		Total	p
			Var	Yok		
Mikroalbuminüri <i>(Dapagliflozin öncesi)</i>	Var	n	16	15	31	0,019* McNemar test*
		% (Dapagliflozin öncesi ile)	51,6%	48,4%	100,0%	
		% (Dapagliflozin sonrası ile)	80,0%	16,5%	27,9%	
	Yok	n	4	76	80	
		% (Dapagliflozin öncesi)	5,0%	95,0%	100,0%	
		% (Dapagliflozin sonrası)	20,0%	83,5%	72,1%	
Total		n	20	91	111	
		% (Dapagliflozin öncesi ile)	18,0%	82,0%	100,0%	
		% (Dapagliflozi sonrası ile)	100,0%	100,0%	100,0%	

Mikroalbüminüri Dapagliflozin kullanımı sonrasında anlamlı olarak azalmıştı. Tedavi öncesinde mikroalbuminürisi olanların %48,4'ünde tedavi sonrası mikroalbuminüri yoktu, tedavi öncesi mikroalbuminüri olmayanların %5'inde tedavi sonrası mikroalbüminüri görüldü ($p=0,019$).

Hastaların Dapagliflozin sonrası RDW, PDW, MPV, NLO, MLO, PLO, MHO değerleri ile glukoz, HbA1c, yaş, diyabet süresi korelasyon analizi yapılarak Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25: Dapagliflozin sonrası korelasyon analizi

	r	p
RDW – Yaş	0,133	0,162
RDW - Diyabet süresi	0,075	0,431
RDW – Glukoz	-0,051	0,595
RDW - HbA1c	-0,069	0,470
PDW – Yaş	0,022	0,818
PDW - Diyabet süresi	-1,157	0,099
PDW – Glukoz	-0,029	0,760
PDW - HbA1c	<0,001	0,998
MPV – Yaş	-0,082	0,392
MPV - Diyabet süresi	-0,117	0,219
MPV – Glukoz	-0,106	0,266
MPV - HbA1c	-0,072	0,453
NLO – Yaş	0,209*	0,027
NLO - Diyabet süresi	0,092	0,334
NLO – Glukoz	0,120	0,206
NLO - HbA1c	0,040	0,675
MLO – Yaş	0,388**	<0,001
MLO - Diyabet süresi	0,174	0,067
MLO – Glukoz	0,095	0,321
MLO - HbA1c	-0,126	0,186
PLO – Yaş	0,156	0,100
PLO - Diyabet süresi	0,117	0,221
PLO – Glukoz	0,165	0,082
PLO - HbA1c	0,022	0,817
MHO – Yaş	0,264**	0,005
MHO - Diyabet süresi	0,021	0,826
MHO – Glukoz	0,067	0,486
MHO - HbA1c	0,024	0,806

*Spearman Rho Korelasyon testi

Dapagliflozin sonrası NLO değeri yaş ile pozitif yönde korelasyon göstermekteydi ($r=0,209^*$, $p=0,027$). MLO değeri yaş ile pozitif yönde korelasyon göstermekteydi ($r=0,388^{**}$, $p<0,001$). Benzer şekilde MHO değeri de yaş ile pozitif yönde korelasyon göstermekteydi ($r=0,264^*$, $p=0,005$). Dapagliflozin sonrası glukoz, HbA1c, diyabet süresi ile RDW, PDW, MPV, NLO, MLO, PLO, MHO değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Diabetes Mellitus prevelansında küresel çapta devam eden bir artış mevcut olup, akut komplikasyonlarının yanı sıra kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile diyabet, yüksek maliyetli bir kronik hastalık ve toplum için önemli bir halk sağlığı sorunudur (2,3).

Dünya genelinde obezite artışına paralel olarak çocuk ve adolesanlarda prevelansı artmış olmakla birlikte (64), tip 2 diyabet klasik olarak orta ve ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmekte buna karşın giderek daha erken yaşlarda teşhis edilebilmektedir (65,66). Bizim çalışmamızda hastaların yaşları 31 ila 82 arasında değişmekte olup medyan yaş 59,5, ortalama yaş $58,8 \pm 8,9$ idi. Duman ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama hasta yaşı $58,6 \pm 10,9$ olup, bizim çalışmamızla benzerdi (52).

Hastaların cinsiyete göre dağılımında kadın hastaların sayısı daha fazla olup; 67 (%58,8) hasta kadın, 47 (%41,2) hasta erkek idi. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) sonuçlarında da Türkiye’de kadınlarda erkeklere göre diyabetin daha yaygın olduğu ortaya konmuştur (67). Çalışmamızda diyabet süresi açısından erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark olmayıp medyan diyabet süresi sırası ile kadınlarda ve erkeklerde 11 (1-25) ve 10 (3-27) yıl idi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların komorbid durumları, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları incelendiğinde, en sık görülen komorbidite hiperlipidemi olup, 99 (%86,8) hastada mevcuttu. Bunu 59 (%51,8) hastada görülen hipertansiyon takip etmekteydi. Koroner arter hastalığı olan 22 (%19,3) hasta ve serebrovasküler olay öyküsü olan 1 (%0,9) hasta mevcuttu. Ohsugi ve ark.’nın Japonya’daki tip 2 diyabet hastalarının değerlendirildiği çalışmalarında, en yaygın komorbidite bizim çalışmamıza benzer şekilde %84,7 hastada görülen hiperlipidemi olup, hastaların %75,1’inde hipertansiyon, %14,4 hastada koroner arter hastalığı, %8,8 hastada serebrovasküler hastalık olduğu tespit edilmiştir (68).

Bizim çalışmamızda diyabet düresi 1 ila 27 yıl arasında değişmekte olup ortalama diyabet süresi $11 \pm 5,6$ yıl idi. Hastaların HbA1c değerleri ise 5,3 ila 12,6 arasında değişmekte olup ortalama değer $8,51 \pm 1,61$ olarak saptandı. Mikrovasküler komplikasyonu olmayan 62 (%54,4) hasta mevcut olup; 34 (%29,8) hastada diyabetik nefropati, 26 (%22,8) hastada diyabetik nöropati ve 16 (%14) hastada da diyabetik retinopati mevcuttu. Ohsugi ve ark.'nın çalışmalarında ise; diyabet süresi $16,1 \pm 11,3$ yıl ve ortalama HbA1c değeri $7,2 \pm 1,1$ olarak tespit edilmiş olup; en sık mikrovasküler komplikasyon %35,4 hastada görülen kronik böbrek hastalığı iken, %23,1 hastada retinopati ve %19,2 hastada nöropati olduğu saptanmıştır.

Hastaların dapagliflozin öncesi aldıkları tedavilerin değerlendirilmesinde, 74 (%65) hasta sadece OAD kullanmakta, 6 (%5,3) hasta sadece insülin tedavisi almakta, 28 (%24,6) hasta OAD ve insülin tedavisi almakta idi. Statin kullanan hasta sayısı 38 (%33,3), fenofibrat kullanan hasta sayısı 15 (%13,2) idi. Antihiperglisemik ilaç kullanımı olmayan 6 (%5,3) hasta vardı. TURDEP-II çalışmasında önceden diyabeti bilinen hastaların %85,5'i diyabet tedavisi almakta olup, %71,9 hasta OAD kullanmakta, %2,2 hasta insülin kullanmakta ve %11,4 hastada da OAD ve insülin kullanımı mevcuttur (67). Bizim çalışmamızda TURDEP-II verilerine göre daha yüksek oranda insülin kullanımı mevcuttu.

Dapagliflozin öncesi hemogram ve biyokimyasal parametrelerin cinsiyete göre karşılaştırılmasında; monosit, Hgb, Hct, MHO, MLO, kreatinin, albumin değerleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Total kolesterol ve HDL-K değerleri ise kadınlarda daha yüksekti ($p < 0,05$). Hemoglobin ve hematokrit değerlerinin erkeklerde daha yüksek olduğu hali hazırda bilinmekte olup (69), bizim çalışmamızda da erkeklerde beklendiği üzere kadınlardan daha yüksek saptanmıştı. Kas hücre yıkımı kaynaklı bir protein olan kreatininin, erkeklerde kas kitlesi ile ilişkili olarak daha yüksek olması da beklenen bir durumdur (70).

Roshan ve ark.'nın sağlıklı popülasyonda hemotolojik değerlerin karşılaştırıldığı çalışmasında monosit ve lenfosit değerinde erkek ve kadın

cinsiyette bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı fark saptanmamıştır (71). Siraj ve ark.'nın sağlıklı erişkinlerdeki hematolojik parametrelerin değerlendirildiği çalışmada ise erkek ve kadın cinsiyet arasında monosit sayısında anlamlı fark olmayıp, erkek cinsiyette lenfosit sayısı daha yüksektir (72). Meng ve ark.'nın yaş ve cinsiyetin hemogram parametrelerine oranlarına etkisinin değerlendirildiği çalışmalarında, bizim çalışmamıza benzer şekilde MLO değerinin erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (73).

Bizim çalışmamıza benzer şekilde Kanada (74) ve Çin'de (75) yapılan bazı çalışmalarda da kadınlarda erkeklere göre daha yüksek HDL-K değerleri tespit edilmiştir. HDL-K üzerinde östrojenin artırıcı, testosteronun azaltıcı etkisi nedeniyle kadınlardaki daha yüksek HDL-K değerlerinin seks hormonlarının etkisi ile ilişki olduğu düşünülmektedir (76,77). Erkek cinsiyette MHO değerinin daha yüksek saptanması, HDL-K seviyelerinin erkeklerde daha düşük oluşu ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda NLO, PLO değerlerinde erkeklerle kadınlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Meng ve ark.'nın sağlıklı popülasyonda yaş ve cinsiyetin hemogram parametrelerine oranlarına etkisinin değerlendirildiği çalışmalarında, PLO değerlerinde bizim çalışmamızla benzer şekilde her iki cinsiyette anlamlı fark yokken, NLO değerleri bizim çalışmamızdan farklı olarak erkeklerde daha yüksek saptanmıştır (73).

Çalışmaya alınan hastaların komorbid durumları, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile hemogram ve biyomkimyasal parametreler arasındaki ilişki incelendi. Hipertansiyonu olan ve olmayan grubun karşılaştırmalı değerlendirilmesinde dapagliflozin öncesi değerlerde, hipertansiyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek RDW saptanırken ($p=0,002$), PDW, MPV, NLO, MHO, MLO, PLO değerlerinde hipertansiyon olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde RDW ve kan basıncı ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Tanindi ve ark.'nın çalışmasında; yaş, anemi, inflamatuvar durumdan bağımsız olarak, prehipertansiyon ve hipertansiyonu olan

bireylerde, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek RDW değerleri olduğu ortaya konmuştur (78). RDW dolaşımdaki eritrositlerin boyutundaki değişimin bir ölçüsü olup (79), tam kan sayımından kolayca elde edilebilmektedir. RDW, bir inflamasyon ve oksidatif stres göstergesi olarak değerlendirilmekte olup, kardiyovasküler, akciğer, karaciğer ve böbrek hastalıkları vakalarının yanı sıra genel popülasyonda da yüksek mortalitenin bir prediktörü olabileceği düşünülmektedir (80). İleri yaş, obezite ve metabolik sendrom yüksek RDW ile ilişkilidir ve ayrıca hipertansiyon için iyi bilinen risk faktörleridir (81-83). Benzer şekilde, RDW'nin hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynayan inflamasyon ve oksidatif stresin göstergesi olduğu düşünülmektedir (84). Bu nedenlerle hipertansiyon ve yüksek RDW ilişkisinin açıklanabilir olması mümkündür.

Koroner arter hastalığı olan ve olmayan grubun karşılaştırmalı değerlendirilmesinde, koroner arter hastalığı olan grupta monosit ve MHO değeri anlamlı olarak daha yüksek iken, RDW, PDW, MPV, NLO, MLO, PLO değerlerinde koroner arter hastalığı olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Ateroskleroz patogenezinde kronik inflamasyonun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (85). Aterosklerotik plak gelişiminde dolaşımdaki monositlerden transforme olan makrofajlar anahtar rol oynamakta olup, dokudaki makrofaj kaynağı olan dolaşımdaki monosit sayısı yeni plak gelişiminin bir prediktörü olarak değerlendirilebilmektedir (86). Nozawa ve arkadaşları, dolaşımdaki monosit sayısı ve akut koroner sendrom sonrası koroner plak gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (87). Birçok anti-aterosklerotik etkisinin yanı sıra HDL Kolesterolün monosit aktivasyonunu inhibe ettiği Murphy ve arkadaşlarının çalışmasında gösterilmiştir (88).

Dolaşımdaki monositler ve ateroskleroz ilişkisi, HDL-Kolesterolün monosit fonksiyonları üzerine etkileri, yüksek MHO değerinin; ateroskleroz gelişimi, progresyonu ve kardiyovasküler olay açısından bir prediktör olabileceğini düşündürmekte olup (89), literatürde de bu ilişkiyi değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Manoochehri ve ark.'nın çalışmasında MHO, koroner

arter stenozunun öngörülmesi ve teşhis edilmesinde güçlü ve güvenilir bir belirteç olarak ortaya konmuştur (90). Benzer şekilde Kundi ve ark.'nın çalışmasında MHO ve koroner ateroskleroz ciddiyeti arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde koroner arter hastalığı olan grupta monosit ve MHO değeri daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda mikrovasküler komplikasyonlar ile hemogram, biyokimyasal parametreler, diyabet süresi ilişkisi incelendi. Nefropati olan ve olmayan grupların karşılaştırılmasında, açlık glukoz düzeyi ve HbA1c düzeyleri nefropati olan grupta daha yüksek saptandı. Retinopati olan ve olmayan grupların karşılaştırılmasında, retinopati olan grupta HbA1c düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek olup, açlık glukoz değeri açısından anlamlı fark saptanmadı. Nöropati olan ve olmayan gruplar arasında glukoz ve HbA1c açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tüm mikrovasküler komplikasyonlarda, komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup arasında RDW, PDW, MPV, NLO, MLO, PLO, MHO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Retinopatisi olmayan hastalarda medyan diyabet süresi 10 (1-25) yıl iken, retinopati gelişmiş hastalarda 13,5 (5-27) yıl olup, anlamlı olarak daha yüksekti. Benzer şekilde nöropatisi olmayan hastalarda medyan diyabet süresi 9,5 (1-27) yıl iken, nöropati gelişmiş hastalarda 14 (6-25) yıl olup, anlamlı olarak daha yüksekti. Nefropatisi olan ve olmayan hastalarda diyabet süresi açısından anlamlı fark saptanmadı.

Diyabetik retinopati gelişiminde primer risk faktörleri, diyabet süresi ve glisemik kontrol düzeyi olup, iyi glisemik kontrol diyabetik retinopatinin önlenmesinde birincil koruyucu faktördür (92). Literatürde HbA1c düzeyinin düşürülmesinin, diyabetik retinopatinin hızını ve ilerlemesini azalttığı gösterilmiş olup, HbA1c düzeyindeki küçük bir düşüş dahi faydalı olabilmektedir; HbA1c'de yüzde bir düzeyinde bir azalma, diyabetik retinopati görülme insidansı ve progresyonunu sırası ile %35 ve %15 ila %21 oranında azaltmaktadır (93-95). Çalışmamızda retinopati olan gruptaki daha yüksek HbA1c düzeyi literatür ile uyumludur.

Tip 1 diyabete göre, Tip 2 diyabet hastalarında nöropatinin seyri üzerinde glukoz kontrolünün etkisi daha ılımlıdır. Tip 2 diyabetli 6669 hastada yapılan dört çalışmanın bir meta-analizinde, daha iyi glisemik kontrol ile yıllık nöropati riskinde küçük bir azalmaya yönelik anlamlı olmayan bir eğilim bulunmuştur (96). Hiperglisemiden bağımsız olarak nöropati ve metabolik sendrom ilişkisi olabileceği yönünde çalışmalar mevcut olup (97), bizim çalışmamızda nöropati olan ve olmayan grup arasında glukoz ve HbA1c açısından anlamlı fark saptanmaması da Tip 2 diyabetteki nöropati patofizyolojisinde hiperglisemi dışında nedenler olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde glisemik kontrolün diyabetik nefropati üzerine etkileri açısından güçlü kanıtlar mevcut olup (93,98), bizim çalışmamızda da nefropati olan grupta açlık glukoz düzeyi ve HbA1c anlamlı şekilde daha yüksek saptandı.

Diyabet süresi ve komplikasyonları ilişkisi de literatürde birçok çalışmanın konusu olup, Taş ve ark.'nın çalışmalarında, 30 yaş ve üstü diyabet tanılı hastalarda diyabet süresi ve insüline bağımlılık retinopati gelişmesi açısından en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (99). Diyabet süresinin koroner arter hastalığı gelişimi ve koroner arter hastalığı mortalitesi üzerine etkisinin incelendiği Fox ve ark.'nın çalışmasında, diyabet süresindeki her 10 yıl artış ile koroner arter hastalığı riski 1,38 kat, koroner arter hastalığına bağlı ölüm riski 1,86 kat artmakta olduğu ortaya konmuştur (100). Tip 2 Diyabette nefropati gelişimi açısından risk faktörlerinin incelendiği Nadir ve ark.'nın çalışmalarında da, nefropati sıklığında diyabet süresi ile ilişkili bir artış ortaya konmuştur (101). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde, retinopati, koroner arter hastalığı, nöropati olan grupta diyabet süresi daha uzunken, nefropati gelişen grupta literatürün aksine diyabet süresi açısından anlamlı fark saptanmadı.

Nötrofil, subklinik inflamasyonu artırarak, diyabette metabolik bozukluklara ve bu yolla diyabette önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan vasküler komplikasyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (54,102,103). Literatürde inflamasyon belirteçleri ve diyabet komplikasyonları ilişkisini

inceleyen çalışmalar mevcuttur. Ulu ve ark.'nın çalışmasında diyabetik retinopatili hastalarda, retinopati gelişmemiş hastalara göre NLO düzeyleri daha yüksek tespit edilmiş olup, NLO düzeyi diyabetik retinopati varlığı ve retinopati derecesi ile korele bulunmuştur (104). Moursy ve ark.'nın çalışmalarında da, diyabetik retinopati, nöropati ve nefropatisi olan hastalarda, herhangi bir mikrovasküler komplikasyonu olmayan hastalara göre NLO değeri daha yüksek bulunmuştur (54). Bizim alışmamızda ise NLO değeri retinopati, nöropati ve nefropatisi olan hastalarda, herhangi bir mikrovasküler komplikasyonu olmayan hastalara göre anlamlı fark saptanmadı.

Onalan ve ark.'nın çalışmalarında diyabetik retinopatili hastalarda, retinopatisi olmayan diyabetik hastalara göre MHO değeri daha yüksek tespit edilmiştir (105). Karatas ve ark.'nın çalışmasında diyabetik nefropatili hastalarda, nefropati gelişmemiş hastalara göre MHO değeri daha yüksek saptanmıştır (106).

Duan ve ark.'nın çalışmalarında yüksek PLO değeri, diyabetik böbrek hastalığı progresyon riski ile ilişkili bulunmuştur (55). Onalan ve ark.'nın diyabette mikrovasküler komplikasyon gelişimini öngörmede hematolojik parametrelerin olası rolünün değerlendirildiği çalışmalarında, retinopati ile MPV ve NLO değeri arasında, nefropati ile NLO değeri arasında, nöropati ile PLO değeri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Retinopati ile PLO değeri, nefropati ile MPV ve PLO değeri, nöropati ile MPV ve NLO değeri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (107). Bizim alışmamızda ise PLO, MHO, MLO, PDW, MPV değeri retinopati, nöropati ve nefropatisi olan hastalarda, herhangi bir mikrovasküler komplikasyonu olmayan hastalara göre anlamlı fark saptanmadı.

Demirtas ve ark.'nın hemogram parametreleri ve diyabet ve komplikasyonları ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmasında mikrovasküler komplikasyonlar ile WBC, PCT, PDW, MPV, PLT, NLO, PLO, MPV değeri arasındaki ilişki incelenmiştir. Diyabetik retinopatili hastalarda, retinopati olmayan hastalara göre MPV değeri anlamlı şekilde daha yüksek tespit

edilirken, diğer hemogram parametrelerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Nefropatili hastalarda NLO ve PLO değeri, nefropati olmayan hastalara göre daha yüksek, lenfosit sayısı ise nefropati olmayan gruba göre daha düşük saptanmıştır. Nefropati ve diğer hemogram parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Nöropati olan grupta lenfosit sayısı, nöropati olmayan gruba göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmış olup, nöropati ve diğer hemogram parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (56).

Malandrino ve ark.'nın RDW ve diyabet komplikasyonları ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, yüksek RDW düzeyleri olan grupta, düşük RDW seviyeleri olan gruba göre en az bir diyabetik komplikasyon görülme olasılığının daha yüksek olduğu saptanmış olup, nefropati ve RDW arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada RDW ve retinopati arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (108). Bizim çalışmamızda ise RDW değerlerinde retinopati, nöropati ve nefropatili olan hastalarda, herhangi bir mikrovasküler komplikasyonu olmayan hastalara göre anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda dapagliflozin öncesi ve sonrası RDW, PDW, MPV, NLO, MLO, PLO, MHO değerleri ile glukoz, HbA1c, yaş, diyabet süresinin değerlendirildiği korelasyon analizinde, MLO ve MHO değerlerinin yaş ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Dapagliflozin sonrası MLO, MHO, NLO değerleri de yaş ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Meng ve ark.'nın yaş ve cinsiyetin hemogram parametrelerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarında 18-65 yaş arası ve 65 yaş üzeri bireylerde hemogram parametreleri karşılaştırılmış ve 65 yaş üzeri bireylerde, PLO, NLO anlamlı olarak daha yüksek, MLO ise daha düşük saptanmıştır (73).

Çalışmamızda dapagliflozin öncesi ve sonrası karşılaştırmalı değerlendirmede, açlık glukozu, HbA1c, ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Dapagliflozin öncesi medyan HbA1c değeri %8,15 (5,3-12,6) iken; dapagliflozin sonrası HbA1c medyan değeri %7,15 (5,5-11,2) olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$). Ji ve ark.'nın diyet ve egzersiz ile kontrol altına alınmış tip 2 diyabetli Asyalı, diyabet açısından ilaç naif hastalarda dapagliflozin monoterapisinin etkisinin değerlendirildiği

çalışmalarında, 24. hafta kontrollerinde HbA1c değerinde plaseboya göre, Dapagliflozin 5 mg ve 10 mg kullanan hastalarda anlamlı şekilde HbA1c düşüşü olduğu saptanmıştır. Ortalama HbA1c düşüşü plasebo, dapagliflozin 5 mg ve dapagliflozin 10 mg kullanan hastalarda sırası ile - %0,29, -%1,04, - %1,11 olarak saptanmıştır (109). Bu çalışmada açlık plazma glukozundaki değişim ise, plasebo, dapagliflozin 5 mg ve dapagliflozin 10 mg kullanan hastalarda sırası ile 2,5, -25,1, -31,6 mg/dl olarak saptanmıştır (109).

Tip 2 diyabette metformin tedavisine eklenen dapagliflozinin etkisinin değerlendirildiği Bailey ve ark.'nın çalışmalarında, metformine eklenen plasebo, 2,5 mg dapagliflozin, 5 mg dapagliflozin ve 10 mg dapagliflozin sonrası 24. haftada HbA1c'deki düşüş değerlendirilmiştir. Ortalama HbA1c düşüşü plasebo grubunda -%0,30, dapagliflozin 2,5 mg grubunda -%0,67, dapagliflozin 5 mg grubunda -%0,70, dapagliflozin 10 mg grubunda ise -%0,84 olarak izlenmiştir. Dapagliflozin 10 mg ile plaseboya göre HbA1c'de -%0,54 daha iyi bir düzelme gözlenmiştir (110).

Wilding ve ark.'nın çalışmasında yetersiz kontrollü tip 2 diyabetli, en az 30 IU/gün insülin kullanan, yanı sıra oral antidiyabetik almayan veya bir ya da iki oral antidiyabetik alan 808 hastanın değerlendirildiği çalışmalarında 24. haftada 10 mg dapagliflozin eklenen grupta plaseboya göre -%0,57 oranında anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir. Yine bu çalışmada 24. haftada, günlük insülin dozunda plasebo grubunda +5,65 IU artış, Dapagliflozin grubunda ise 0,63 ila 1,95 IU azalma kaydedilmiştir (111).

Literatürde dapagliflozinin renal etkileri üzerine de birçok çalışma mevcuttur. Dekkers ve ark.'nın dapagliflozinin glomeruler ve tübüler hasar belirteçlerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarında, dapagliflozin ile plaseboya kıyasla albuminürde %42,5 oranında bir azalma, eGFR'de 5,2 ml/dk/1,73 m² azalma saptanmıştır (p<0,01, p<0,01). Dapagliflozin sonrası eGFR düşüşü ilk haftalarda meydana gelmiştir. İlacın kesilmesinde 6 hafta sonraki kontrollerde ortalama eGFR 71 ml/dk/1,73 m² ölçülmüş olup, bu veri de eGFR düşüşünün geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir (112).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli klinik bir çalışma

olan DAPA-CKD çalışmasında da, 30 aylık takiplerde bazale göre eGFR değişimi plasebo ve dapagliflozin grubunda sırasıyla $3,79 \pm 0,11$ ml/dak/1,73 m² ve $-2,86 \pm 0,11$ ml/dak/1,73 m² olarak saptanmıştır. Çalışmada ilk 2 hafta eGFR Dapagliflozin grubunda plaseboya göre belirgin azalmakta ($-3,97 \pm 0,15$ vs $-0,82 \pm 0,15$ ml/dak/1,73 m²) iken, sonrasında dapagliflozin grubunda eGFR'de düşme daha az olarak sonuçlanmıştır ($-1,67 \pm 0,11$ ve $-3,59 \pm 0,11$ ml/dak/1,73m²). Gruplar arasındaki yıllık fark ise 1,92 ml /dak/ 1,73 m² bulunmuştur (43). Bizim çalışmamızda başlangıç medyan eGFR 88,5 (54-123) iken, dapagliflozin sonrası en az 12 haftalık kontrollerde 88,5 (44-120) saptanmış olup anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda mikroalbuminüri dapagliflozin kullanımı sonrasında anlamlı olarak azalmıştı ($p=0,019$). Tedavi öncesinde mikroalbuminüri olanların %48,4'ünde tedavi sonrası mikroalbuminüri yoktu, tedavi öncesi mikroalbuminüri olmayanların %5'inde kontrollerde mikroalbuminüri görüldü. Dapagliflozin öncesi medyan mikroalbuminüri 19 (5-2422) mg/g kreatinin , dapagliflozin sonrası medyan mikroalbuminüri 15 (5-1163) mg/g kreatinin olup, ilaç sonrası mikroalbuminüride anlamlı azalma izlendi ($p<0,001$). Dapagliflozin sonrası albuminürideki düşüş, azalmış intraglomerüler basınç ve tübüler reabsorpsiyondaki artış ile ilişkili olabilir (112).

Son zamanlarda, literatürde SGLT2 inhibitörlerinin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tedavisine umut verici etkilerine ilişkin artan bir ilgi mevcuttur. İn vitro, hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalarda ortaya konduğu üzere, SGLT2 inhibitörlerinin; kilo kaybının yanı sıra, endoplazmik retikulum stres, oksidatif stres, düşük dereceli inflamasyon, otofaji, apoptozis gibi çoklu süreçlerin düzenlenmesi yoluyla NAFLD gelişim ve progresyonu üzerine yararlı etkilerinin bulunduğu görülmektedir (113). Eriksson ve ark.'nın çalışmalarında, NAFLD ve tip 2 diyabetli hastalarda dapagliflozin ile ALT, AST ve GGT düzeylerinde anlamlı düşme saptanmıştır (114). Bizim çalışmamızda da dapagliflozin ile AST değerinde anlamlı değişiklik saptanmamış ancak ALT değerlerinde anlamlı düşme saptanmıştır.

SGLT2 inhibitörü kullanımı ile Hct seviyelerinde artış olabilmektedir.

Bu Hct artışının yalnızca diüretik etki ile hemokonsantrasyona bağlı olmadığı, aynı zamanda SGLT2 inhibitörlerinin eritropoezisi artırma etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Diyabetli hastalarda, dapagliflozin sonrası eritropoetin seviyeleri artmakta ve 2 ila 4 hafta içinde bir platoya ulaşmaktadır. Aynı zamanda retikülosit sayısı artmakta ve hemoglobin ve hematokrit artışı olabilmektedir. Diyabetli hastalarda proksimal tubüllerde aşırı glukoz reabsorbsiyonu ve artan oksijen gereksinimi tubülointerstisyel hipoksiye neden olur ve sonuç olarak hasarlı tubül etrafındaki fibroblastların disfonksiyonel fibroblastlara transforme olması ile eritropoetin üretimi bozulur (115). SGLT2 inhibitörleri, proksimal tubül iş yükünü azaltarak ve tubülointerstisyel hipoksiyi iyileştirerek fibroblastların normal eritropoetin üretiminin devamını sağlar. Bu ilaçların, son dönem böbrek hastalığına gidişte önemli rol oynayan tubülointerstisyel hipoksiyi iyileştirmeleri de renoprotektif etkilerine katkı sağlamaktadır. Diyabetli hastalarda hematokritteki yükselme, tubülointerstisyel hasardaki iyileşmenin bir belirtisi olabilir (115). Bizim çalışmamızda da dapagliflozin sonrası Hemoglobin, hematokrit ve Rbc değerlerinde anlamlı şekilde artış saptanmıştır.

Literatürde, dapagliflozinin sadece hiperglisemiye iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda hipergliseminin indüklediği doku inflamasyonu ve oksidatif stresi iyileştirerek diyabet ilişkili glomerüloskleroz ve karaciğer fibrozunun progresyonunu yavaşlattığını gösteren çalışmalar mevcuttur (116). Bizim çalışmamızda da dapagliflozinin, inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilen NLO, MHO, MLO, PLO, RDW, PDW, MPV değerleri üzerine etkilerini değerlendirmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda NLO, MHO, MLO, PLO parametrelerinde dapagliflozin öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı fark saptanmazken, dapagliflozin sonrası PDW, MPV değerlerinde, dapagliflozin öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. RDW değerinde ise dapagliflozin sonrası anlamlı artış gözlenmiştir. Glukoz, HbA1c, diyabet süresi ile NLO, MLO, PLO, MHO, RDW, MPV değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

MPV, periferik kandan ucuz ve kolay bir şekilde ölçülebilen, trombosit

fonksiyon ve aktivitesinin bir biyobelirteci olup (117); trombositlerin hemostaz ve tromboz sürecindeki ana rolleri düşünöldüğünde (118), MPV ölçümü büyük bir önem kazanmaktadır. Büyük trombositlerin metabolik, enzimatik, protrombotik etkilerinin daha fazla olması nedeni MPV trombosit aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (119). Artmış MPV seviyeleri miyokard infarktüsü (120), ateroskleroz gelişimi (121), kardiyovasküler hastalık riskinde artış (121,122) ile ilişkilendirilmiştir. Obezite (123), tip 2 diyabet (124-126) gibi metabolik bozukluklarda da yüksek MPV görölebilmektedir.

Japonya'da yapılan, tip 2 diyabet ve komplikasyonları ile MPV ilişkisinin incelendiğı bir çalışmada, prediyabetik ve diyabetik hastalarda normoglisemik gruba göre MPV düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ve diyabetin erken evlerinde de anlamlı MPV artışı olduğı ortaya konmuştur. MPV ve HbA1c arasında, MPV ve arteriyel sertlik arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (127). Bizim çalışmamızda da dapagliflozin sonrası anlamlı bir MPV düşüşü izlenmiştir.

MPV ile benzer şekilde PDW değeri de, trombosit aktivasyonu ile artan önemli bir belirteçtir (128). Artmış PDW seviyelerinin koroner arter hastalığı ciddiyeti ile ilişkili olduğunu, PDW düzeyinin akut miyokard infarktüsü sonrası uzun dönem mortalite için bir prognostik faktör olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (129-131).

Shilpi ve ark.'nın çalışmalarında diyabetik bireylerde, normoglisemik bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek MPV, PDW değerleri saptanmıştır (132). Benzer şekilde Jindal ve ark.'nın çalışmalarında da, diyabetiklerde kontrol grubuna göre daha yüksek PDW, diyabetik hastalar arasında da komplikasyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek PDW düzeyleri saptanmıştır (133). Bizim çalışmamızda da dapagliflozin sonrası anlamlı açlık plazma glukozu ve HbA1c düşüşü ile birlikte anlamlı PDW düşüşü mevcuttu.

RDW, eritrosit volüm dağılımının bir ölçüsü olup (134), artmış RDW kronik inflamasyon ve oksidatif stresin bir yansıması olan bozulmuş eritropoez ile ilişkilidir (135). Yüksek RDW seviyeleri kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (136-138). Knychala ve ark.'nın çalışmalarında

diyabetik bireylerde, diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksek RDW düzeyleri saptanmıştır (139). Demir, folat, vitamin B12 eksikliğine bağlı anemilerde RDW sıklıkla yükselebilmekte olup, RDW değerini etkileyen birçok faktör mevcuttur (108). Bizim çalışmamızda dapagliflozin sonrası HbA1c ve açlık kan glukoz düzeyleri azalmasına rağmen, RDW değerinde anlamlı bir artış izlenmiş olması RDW değerinin birçok parametreden etkilenebiliyor olması ile ilişkili olabilir. Bu anlamda çalışmaya alınan hastaların nutrisyonel eksikliklerin bilinmemesi çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır.

Paolisso ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında, diyabetik, akut myokard infarktüsü geçirmiş, perkütan koroner girişim geçiren hastalar değerlendirmeye alınmış ve başvuruda SGLT2 inhibitörü kullanan grupta, diğer oral antidiyabetikleri kullanan gruba göre NLO, PLO değerleri daha düşük saptanmıştır (140). Eren ve ark.'nın dapagliflozinin trombosit fonksiyonları ve inflamasyon üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarında, dapagliflozin sonrası 3-6 ay içindeki laboratuvar bulguları kaydedilmiştir. Çalışmada dapagliflozin ile hemoglobin, hematokrit, NLO değerlerinde anlamlı artış görülürken, PLO ve MPV değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (141).

SGLT2 inhibitörleri tip 2 diyabetteki glisemik kontrol üzerindeki etkilerinin yanı sıra; büyük, randomize çalışmalarda kardiyovasküler ve renal klinik sonlanım üzerine faydası gösterilmiş, kalp yetmezliğinde diyabetten bağımsız şekilde klinik yarar sağladığı gösterilmiş oral antidiyabetik ilaç grubudur (142-145). Antihiperglisemik etkilerinden bağımsız olarak, proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonu / salınımının direkt ya da oksidatif balans yoluyla indirekt olarak inhibisyonu ile olumsuz vasküler değişimleri önler (146).

Bizler de çalışmamızda SGLT2 inhibitörlerinin inflamasyon üzerine etkilerinden hareketle, dapagliflozin kullanım sonrası periferik kandan kolayca ölçülebilen, maliyeti uygun olan inflamatuvar belirteçlerdeki değişimi kaydetmeyi amaçladık. Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde, dapagliflozin sonrasında mikroalbuminüri, ALT, HbA1c, açlık plazma

glukozunda anlamlı azalma, Hct ve Hgb değerlerinde ise anlamlı artış izlendi. NLO, MHO, MLO, PLO değerlerinde anlamlı değişim saptanmazken, RDW değerinde anlamlı artış; PDW, MPV değerlerinde ise anlamlı azalma kaydedildi. Plazma açlık glukozu ve HbA1c azalmasına rağmen RDW değerindeki artış, RDW değerinin birçok parametreden etkilenebiliyor olması ile ilişkili olabilir. Bu anlamda çalışmaya alınan hastaların nutrisyonel eksikliklerin bilinmemesi çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Dapagliflozin sonrası inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilen değerlerden bir kısmında anlamlı değişim olmazken, bir kısmında azalma tespit edilmiş olup, daha geniş serilerde yapılmış prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: 384-6.
2. IDF Diabetes Atlas. 10th Edition: International Diabetes Federation: 2021.
3. Eroğlu N. Diyabetin Komplikasyonlarından Korunmak için Tanı, Tedavi ve İzlem. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2019; 4(1): 31-33.
4. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999; 48(5):643-648.
5. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, et al. Diabetes mellitus and inflammation. *Current diabetes reports*. 2013;13(3):435-444.
6. Kanaya AM, Fyr CW, Vittinghoff E, et al. Adipocytokines and incident diabetes mellitus in older adults: the independent effect of plasminogen activator inhibitor 1. *Arch Intern Med*. 2006; 166(3):350–6.
7. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. 1993; 259(5091):87–91.
8. Chavey C, Lazennec G, Lagarrigue S, et al. CXC ligand 5 is an adipose-tissue derived factor that links obesity to insulin resistance. *Cell Metab*. 2009; 9(4):339–49.
9. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003; 52(7):1799–805.
10. Nazik H, Nazik S, Çoban Fg. Nötrofil Lenfosit Ve Platelet Lenfosit Oranlarının Aktif Behçet Hastalarındaki Önemi. *Bozok Tıp Derg*. 2016; 6(3):33–8.
11. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diab Met Syndr Clin Res Rev*. 2016;11(1):S127–S131.
12. Hussain M, Babar MZM, Akhtar L, et al. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR): A well assessment tool of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Pakistan J Med Sci*. 2017;33(6) :1366–1370.
13. Efe FK. The association between monocyte HDL ratio and albuminuria in diabetic nephropathy. *Pakistan J Med Sci*. 2021;37(4):1128–32.
14. Huang Y, Roger White C, Li J, et al. Association of the Monocyte-to-High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio With Diabetic Retinopathy. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:707008.
15. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu 2020.
16. Satman İ. Diabetes Mellitus'un Tanı ve Sınıflaması. *Türkiye Klin Endokrinol Derg*. 2003;1(3):157–68.

17. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med*. 2020;10(4):174-188.
18. WHO Global Report on Diabetes. *Global Report on Diabetes*. 2016; 978:6–86.
19. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15–S33.
20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S67-S74.
21. Epstein FH, Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994;331(21):1428–36.
22. McCulloch DK, Palmer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1991;8(9):800-4
23. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1–Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2007 ;356(15):1517–26.
24. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005; 365(9467):1333–46.
25. Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*. 1994;43(8):1066-1084.
26. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1994;94(5):1714-1721.
27. Epstein FH, Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med*. 1991;325(13):938–48.
28. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793–801.
29. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*. 2011;17(2):179–89.
30. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2597-2602.
31. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
32. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14(3):173-94.
33. Türkiye Diyabet Vakfı. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*. 2021.
34. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, et al. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:453-467.

35. Piperidou A, Loutradis C, Sarafidis P. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. *J Hum Hypertens*. 2021;35:12–25.
36. Wright EM. Glucose transport families SLC5 and SLC50. *Mol Aspects Med*. 2013;34(2–3):183–96.
37. Karahan İ. , Alp Ç. , Güngüneş A. Tip 2 diyabet tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2018;10(3): 381-385.
38. DeFronzo RA, Davidson JA, del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(1):5–14.
39. Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflugers Arch*. 2004;447(5):510–8.
40. Vlotides G, Mertens PR. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(8):1272–6.
41. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(7):551–9.
42. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(2):243–57.
43. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46.
44. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-488.
45. Önmez A, Bilir E, Torun S. Akut pankreatit şiddeti ile trombosit lenfosit oranı, nötrofil lenfosit oranı, eritrosit dağılım genişliği ve ortalama platelet volümü arasındaki ilişki. *Konuralp Tıp Derg*. 2019;11(1):24–9.
46. Serban D, Papanas N, Dascalu AM, et al. Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) in Diabetic Foot Ulcer and Potential New Therapeutic Targets. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021;(169).
47. Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, et al. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(4):402-410.
48. Adam G, Kocak E, Özkan A, et al. Evaluation of platelet distribution width and mean platelet volume in patients with carotid artery stenosis. *Angiology*. 2015;66(4):375–8.
49. Liang QC, Jin D, Li Y, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Platelets*. 2014;25(6):433–8.
50. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(2):159-163.

51. Akboga MK, Canpolat U, Yuksel M, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study. *Platelets*. 2016;27(2):178–83.
52. Duman TT, Aktas G, Atak BM, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. *Afri Heal Sci*. 2019;19(1):1602–6.
53. Fawwad A, Butt AM, Siddiqui IA, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and microvascular complications in subjects with type 2 diabetes: Pakistan's perspective. *Turk J Med Sci*. 2018;48(1):157-161.
54. Youssef Moursy E. Relationship Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Microvascular Complications in Egyptian Patients with Type 2 Diabetes. *Am J Intern Med*. 2015;3(6):250-255.
55. Duan S, Sun L, Zhang C, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with kidney clinicopathologic features and renal outcomes in patients with diabetic kidney disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;93:107413.
56. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11420-11427.
57. Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16+ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol*. 2006;80(5):1156–64.
58. Hessler JR, Robertson AL, Chisolm GM. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis*. 1979;32(3):213–29.
59. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta - Lipids Lipid Metab*. 1990;1044(2):275–83.
60. Maeda S, Nakanishi S, Yoneda M, et al. Associations between small dense LDL, HDL subfractions (HDL2, HDL3) and risk of atherosclerosis in Japanese-Americans. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(5):444-452.
61. Mertens A, Verhamme P, Bielicki JK, et al. Increased low-density lipoprotein oxidation and impaired high-density lipoprotein antioxidant defense are associated with increased macrophage homing and atherosclerosis in dyslipidemic obese mice: LCAT gene transfer decreases atherosclerosis. *Circulation*. 2003;107(12):1640-1646.
62. Acikgoz N, Kurtoğlu E, Yagmur J, et al. Elevated Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Endothelial Dysfunction in Behçet Disease. *Angiology*. 2018;69(1):65–70.
63. Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, et al. Association of Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio with Slow Coronary Flow is Linked to Systemic Inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(5):476-482.
64. Arslanian S. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 1:19-28.
65. Song SH, Hardisty CA. Early onset type 2 diabetes mellitus: A harbinger for complications in later years-clinical observation from a secondary care cohort. *Qjm*. 2009;102(11):799–806.

66. Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2021;64(2):275-287.
67. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169–80.
68. Ohsugi M, Eiki J ichi, Iglay K, et al. Comorbidities and complications in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Retrospective analyses of J-DREAMS, an advanced electronic medical records database. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108845.
69. Addai-Mensah O, Gyamfi D, Duneeh RV, et al. Determination of Haematological Reference Ranges in Healthy Adults in Three Regions in Ghana. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7467512.
70. Akpolat T, Utaş C. Böbrek Yetmezliği: Genel Bilgiler. *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 1*. 2008. 1–21 p.
71. Roshan TM, Rosline H, Ahmed SA, et al. Hematological reference values of healthy Malaysian population. *Int J Lab Hematol*. 2009;31(5):505-512.
72. Siraj N, Issac J, Anwar M, et al. Establishment of hematological reference intervals for healthy adults in Asmara. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):55.
73. Meng X, Chang Q, Liu Y, et al. Determinant roles of gender and age on SII, PLR, NLR, LMR and MLR and their reference intervals defining in Henan, China: A posteriori and big-data-based. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(2):e22228.
74. Connelly PW, MacLean DR, Horlick L, et al. Plasma lipids and lipoproteins and the prevalence of risk for coronary heart disease in Canadian adults. *Cmaj*. 1992;146(11):1977–87.
75. Li Z, Yang R, Xu G, et al. Serum lipid concentrations and prevalence of dyslipidemia in a large professional population in Beijing. *Clin Chem*. 2005;51(1):144-150.
76. Annema W, Tietge UJ. Role of hepatic lipase and endothelial lipase in high-density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(3):257-265.
77. Kirkland RT, Keenan BS, Probstfield JL, et al. Decrease in Plasma High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels at Puberty in Boys With Delayed Adolescence: Correlation With Plasma Testosterone Levels. *JAMA J Am Med Assoc*. 1987;257(4):502–7.
78. Tanindi A, Topal FE, Topal F, et al. Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood Press*. 2012;21(3):177–81.
79. Clarke K, Sagunathy R, Kansal S. RDW as an additional marker in inflammatory bowel disease/undifferentiated colitis. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2521-2523.
80. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(2):86-105.

81. Vayá A, Carmona P, Badia N, et al. Association between high red blood cell distribution width and metabolic syndrome. Influence of abdominal obesity. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;47(1):75–7.
82. Vayá A, Alis R, Hernandez-Mijares A, et al. Red blood cell distribution width is not related with inflammatory parameters in morbidly obese patients. *Clin Biochem.* 2014;47(6):464–6.
83. Hoffmann JJML, Nabbe KCAM, Van Den Broek NMA. Effect of age and gender on reference intervals of red blood cell distribution width (RDW) and mean red cell volume (MCV). *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(12):2015-9.
84. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(6):448-455.
85. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1835.
86. Johnsen SH, Fosse E, Joakimsen O, et al. Monocyte count is a predictor of novel plaque formation: A 7-year follow-up study of 2610 persons without carotid plaque at baseline the Tromsø study. *Stroke.* 2005;36(4):715–9.
87. Nozawa N, Hibi K, Endo M, et al. Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction. *Circ J.* 2010;74(7):1384–91.
88. Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(11):2071-2077.
89. Sivri S. Relationship Between Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Angiographic Severity and Extent of Coronary Artery Disease. *Kosuyolu Hear J.* 2017;20(1):30–5.
90. Manoochehri H, Gheitasi R, Pourjafar M, et al. Investigating the relationship between the severity of coronary artery disease and inflammatory factors of MHR, PHR, NHR, and IL-25. *Med J Islam Repub Iran.* 2021;35:85
91. Kundi H, Kiziltunc E, Cetin M, et al. Zusammenhang des Monozyten-/HDL-C-Quotienten mit dem SYNTAX-Score bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. *Herz.* 2016;41(6):523–9.
92. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, et al. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1275-1279.
93. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, 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):977-986.
94. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837–53.
95. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment

- in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology*. 1995;102(4):647-61
96. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6(6):CD007543.
 97. Cortez M, Singleton JR, Smith AG. Glucose intolerance, metabolic syndrome, and neuropathy. 1st ed. Vol.126, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014;109–22.
 98. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
 99. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, et al. Diyabetik hastalarda retinopati sikliği ve risk faktörleri. *Gulhane Med J*. 2005;47(3):164–74.
 100. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. The Significant Effect of Diabetes Duration on Coronary Heart Disease Mortality: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2004;27(3):704–8.
 101. Nadir I, Topçu S, İçağasioğlu S, et al. Tip II Diabetes Mellitusta Nefropati Gelişiminde Risk Faktörleri. *Van Tıp Dergisi*. 2003;10(3):65–8.
 102. Narayan KM, Gregg EW, Fagot-Campagna A, et al. Diabetes--a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;50 Suppl 2:S77-S84
 103. DiGangi C. Neutrophil-lymphocyte ratio: Predicting cardiovascular and renal complications in patients with diabetes. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2016;28(8):410–4.
 104. Ulu SM, Dogan M, Ahsen A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(11):942–7.
 105. Onalan E. The relationship between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and diabetic nephropathy. *Pakistan J Med Sci*. 2019;35(4):1081–6.
 106. Karatas A, Turkmen E, Erdem E, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Biomark Med*. 2018;12(9):953–9.
 107. Onalan E, Gozel N, Donder E. Can hematological parameters in type 2 diabetes predict microvascular complication development? *Pakistan J Med Sci*. 2019;35(6):1511–5.
 108. Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, et al. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(1):226–35.
 109. Ji L, Ma J, Li H, et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve asian patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, blinded, prospective phase III study. *Clin Ther*. 2014;36(1):84-100.
 110. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2223–33.

111. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156(6):405–15.
112. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(8):1988–93.
113. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, et al. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3107.
114. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2018;61(9):1923–34.
115. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, et al. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res.* 2016;8(12):844–7.
116. Tang L, Wu Y, Tian M, et al. Dapagliflozin slows the progression of the renal and liver fibrosis associated with type 2 diabetes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2017;313(5):E563–76.
117. Panova-Noeva M, Schulz A, Hermanns MI, et al. Sex-specific differences in genetic and nongenetic determinants of mean platelet volume: Results from the Gutenberg health study. *Blood.* 2016;127(2):251–9.
118. Davì G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007;357(24):2482–94.
119. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, et al. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: An Indian scenario. *J Clin Pathol.* 2006;59(2):146–9.
120. Kloverite J, Benn M, Yazdanyar S, et al. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39 531 participants from the general population. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):49–56.
121. Tavil Y, Sen N, Yazici HU, et al. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res.* 2007;120(2):245–50.
122. Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):148–56.
123. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, et al. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract.* 2005;59(8):981–2.
124. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets.* 2004;15(8):475-8.
125. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, et al. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2004;18(3):173–6.
126. Kakouros N, Rade JJ, Kourliouros A, et al. Platelet function in patients with diabetes mellitus: from a theoretical to a practical perspective. *Int J Endocrinol.* 2011;2011:742719.
127. Inoue H, Saito M, Kouchi K, et al. Association between mean platelet

- volume in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and diabetic macrovascular complications in Japanese patients. *J Diabetes Investig.* 2020;11(4):938–45.
128. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: A simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia.* 2010;14(1):28–32.
 129. Bekler A, Ozkan MTA, Tenekecioglu E, et al. Increased Platelet Distribution Width Is Associated with Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Angiology.* 2015;66(7):638–43.
 130. Rechciński T, Jasińska A, Forys J, et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J.* 2013;20:491–8.
 131. Celik T, Kaya MG, Akpek M, et al. Predictive value of admission platelet volume indices for in-hospital major adverse cardiovascular events in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology.* 2015;66(2):155-162.
 132. Shilpi K, Potekar RM. A Study of Platelet Indices in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2018;34(1):115-20.
 133. Jindal S, Gupta S, Gupta R, et al. Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. *Hematology.* 2011;16(2):86–9.
 134. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med.* 1991;9(Suppl. 1):71–4.
 135. Dada OA, Uche E, Akinbami A, et al. The relationship between red blood cell distribution width and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus in Lagos, Nigeria. *J Blood Med.* 2014;5:185-9.
 136. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People with Coronary Disease. *Circulation.* 2008;117(2):163–8.
 137. Patel K V., Ferrucci L, Ershler WB et al. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):515–23.
 138. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, et al. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):588–94.
 139. Knychala MA, Garrote-Filho MDS, Batista da Silva B, et al. Red cell distribution width and erythrocyte osmotic stability in type 2 diabetes mellitus. *J Cell Mol Med.* 2021;25(5):2505-16
 140. Paolisso P, Bergamaschi L, Santulli G, et al. Infarct size, inflammatory burden, and admission hyperglycemia in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with SGLT2-inhibitors: a multicenter international registry. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):77
 141. Eren M A, Cindoğlu Ç, Dikeç Gökçe B, et al. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Dapagliflozin Tedavisinin Trombosit Fonksiyonları ve İnflamasyon Üzerine Etkisi. *Uludağ Tıp Derg.* 2019; 45(3): 291-4.
 142. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.*

- 2019;381(21):1995–2008.
143. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*. 2019;140(18):1463-76.
 144. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *Zeitschrift fur Gefassmedizin*. 2016;13(1):17–8.
 145. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–61.
 146. Khat DZ, Husain M. Molecular Mechanisms Underlying the Cardiovascular Benefits of SGLT2i and GLP-1RA. *Curr Diab Rep*. 2018;18(7):45.

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitim sürecinde usta çırak ilişkisi ile bilgi ve tecrübelerini aktararak bizleri yetiştiren, hekimlik sanatını sevdiren tüm değerli hocalarıma,

Tezimin hazırlanma aşamasında sabır, ilgi, destek ve anlayışını esirgemedi bana yol gösteren, mesleki duruşu ile her zaman örnek olan çok değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Soner Cander'e,

Bilgi, deneyim ve hoşgörülerini ile hekimlik adına bana büyük katkıları olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Yavuz Pehlivan, Prof. Dr. Selim Giray Nak, Doç. Dr. Abdülmecit Yıldız'a,

Asistanlık sürecinin zorlu yanlarını ve güzelliklerini birlikte yaşadığım, bu dönemi daha keyifli bir hale getiren sevgili Dr. Fatma Pala ve Dr. Öykü Balkaya Can'a,

Fakülte yıllarından bu yana dostluğu, sevgisi, desteği ile her daim yanımda olan, zekası, yeteneği ve güzel kalbi ile aynı mesleği paylaşıyor olmaktan onur duyduğum sevgili dostum Dr. Şeyma Betül Yıgci'ya,

Sonsuz sevgi ve destekleri ile bana güç veren canım ailem Hakan Bildik, Eda Bildik ve Dila Bildik'e,

Sayırsız emek ve fedakarlıkla ben ve benim gibi birçok öğrenci yetiştirmiş, sevgi ve desteği ile her zaman arkamda olan ilk öğretmenim sevgili babama,

Beni ben yapan, bugünlere gelmemdeki en büyük pay sahibi, emeklerimin en büyük şahidi, iyi bir insan olabilmeyi öğreten, sevgi ve desteği ile her daim yanımda olan sevgili anneme,

Saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimle...

Dr. Fadime BİLDİK

Bursa, 2022

ÖZGEÇMİŞ

1993 yılında Sarıkamış'ta doğdum. İnegöl Vehbi Koç İlköğretim Okulu'ndan 2006 yılında mezun oldum. Lise eğitimimi Yalova Fen Lisesi'nde 2006-2010 yılları arasında tamamladım. Tıp eğitimimi 2010-2016 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde aldım. Mezuniyet sonrası Bursa Karacabey Toplum Sağlığı Merkezi'nde mecburi hizmetimi tamamladım. Haziran 2018'de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.