



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**Alfa Lipoik Asit ve Nörotropik Vitamin Kullanan Diyabetik Nöropatili Hastalarda
Retinal Yapıların Değerlendirilmesi**

Dr. Şahnura UZUNTAŞ

Tıpta Uzmanlık Tezi

ALANYA-2025



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**Alfa Lipoik Asit ve Nörotropik Vitamin Kullanan Diyabetik Nöropatili Hastalarda
Retinal Yapıların Değerlendirilmesi**

Dr. Şahnura UZUNTAŞ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman

Prof. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK

ALANYA-2025

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Şahnura Uzuntaş’a ait “Alfa Lipoik Asit ve Nörotropik Vitamin Kullanan Diyabetik Nöropatili Hastalarda Retinal Yapıların Değerlendirilmesi” adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri başkanı Prof. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK

Üye Prof. Dr. Zehra EREN

Üye Doç. Dr. İsmail BEYPINAR

ETİK KURUL ONAYI: Bu çalışma için, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 25.12.2024 tarih ve 27-10 kararı numaralı onayı alınmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik bakış açımı geliştirmeme katkı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini her zaman paylaşan; tez danışmanlığımı üstlenerek akademik rehberliğiyle yolumu aydınlatan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmama değerli katkıları ve rehberliğiyle sürecin sağlıklı ilerlemesini sağlayan danışman hocam Prof. Dr. Nedime ŞAHİNOĞLU KEŞKEK'e de en içten şükranlarımı sunarım.

Sadece bilgi ve deneyimlerini aktarmakla kalmayıp, her koşulda destekleyici ve anlayışlı yaklaşımlarıyla bana yol gösteren samimiyetleriyle bu süreci benim için özel kılan değerli hocalarım Prof. Dr. Zehra EREN ve Prof. Dr. Aşkın ERDOĞAN'a gönülden teşekkür ederim. Akademik düşünme yetimi ve bilimsel bakış açımı geliştirmemde katkıları olan, yönlendirmeleriyle mesleki gelişimime değer katan, Erasmus sürecimde bile beni yalnız bırakmayan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. İsmail BEYPINAR ve Dr. Öğr. Üyesi Onur Yazdan BALÇIK'a teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca birlikte yol yürüdüğüm, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan kıymetli eş kıdem arkadaşlarım Dr. Eda Nur BÜLBÜLLER ve Dr. Ayşe HACIÇAVUŞĞOĞLU'na gönülden teşekkür ederim. Birlikte çalıştığım bölümümüzdeki uzman abi ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma; kemoterapi ünitesinin ekip üyelerine, hemşirelere ve tüm hastane personeline içtenlikle teşekkür ederim.

Bu zorlu ve emek dolu süreçte, sabrı, anlayışı ve koşulsuz desteğiyle her zaman yanımda olan, varlığıyla bana güç veren kıymetli hayat arkadaşım, sevgili eşim İsmail Emre UZUNTAŞ'a; her daim yanımda olup sevgileri ve fedakârlıklarıyla bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan canım annem Tuğba EDİSAN, babam Mehmet EDİSAN ve sevgili kardeşim Batuhan EDİSAN'a, sundukları manevi güç ve sonsuz destek için yürekten teşekkür ediyorum.

Dr. Şahnura UZUNTAŞ
Alanya, Ocak 2025

ÖZET
Dr. Şahnura UZUNTAŞ
Alfa Lipoik Asit ve Nörotropik Vitamin Kullanan Diyabetik Nöropatili Hastalarda
Retinal Yapıların Değerlendirilmesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi
Alanya, 2025

Tip 2 diyabetin görülme sıklığı hızla artmakta ve kontrolsüz kronik hiperglisemi, mikrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır. Diyabetik nöropati, sinir hasarıyla karakterize, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen yaygın bir komplikasyondur. Alfa lipoik asit ve nörotropik vitaminlerinin antioksidan ve sinir koruyucu etkileri bilinmekte olup, son yıllarda bu bileşiklerin retinal yapılar üzerindeki olası etkileri de dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada, diyabetik nöropatili tip 2 diyabet hastalarında alfa lipoik asit ve nörotropik vitaminlerinin retinal gangliyon hücre tabakası (GCL) ve santral retinal kalınlık (CRT) üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Retrospektif olarak planlanan çalışmaya, poliklinik başvuruları taranan 1150 hasta arasından, tip 2 diyabet tanılı ve en az 6 aylık takip verisi bulunan diyabetik nöropatili 79 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, tedavi almayanlar, yalnızca alfa lipoik asit kullananlar ve alfa lipoik asit ile nörotropik vitamin kombinasyonu kullananlar olarak üç gruba ayrıldı. Tüm hastaların 0, 3. ve 6. aylarda yapılan optik koherens tomografi (OCT) ölçümleri incelendi. Alfa lipoik asit ve nörotropik vitaminlerinin GCL ve CRT üzerindeki koruyuculuğu araştırıldı.

Alfa lipoik asit ve nörotropik vitamini kombinasyonu kullanan grupta, bilateral GCL ve CRT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yapısal korunma sağlandı ($p=0,0007$ ve $p<0,001$; $p=0,047$ ve $p=0,001$).

Sonuç olarak, alfa lipoik asit ve nörotropik vitaminler, diyabetli bireylerde retinal yapıların korunmasına katkı sağlayabilir ve diyabetik retinopatili hastalarda retinal koruyucu tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Alfa lipoik asit, nörotropik vitaminler, diyabetik retinopati

ABSTRACT
Dr. Şahnura UZUNTAŞ
Evaluation of Retinal Structures in Patients with Diabetic Neuropathy Using Alpha Lipoic Acid and Neurotropic Vitamins
Department of Internal Medicine Medical Specialization Thesis
Alanya, 2025

The prevalence of type 2 diabetes is rapidly increasing, and uncontrolled chronic hyperglycemia leads to microvascular complications. Diabetic neuropathy, characterized by nerve damage, is a common complication that negatively affects quality of life. Alpha-lipoic acid and neurotropic vitamins are known for their antioxidant and neuroprotective properties. In recent years, growing attention has been directed toward the potential effects of these compounds on retinal structures. This study aimed to evaluate the effects of alpha-lipoic acid and neurotropic vitamins on the retinal ganglion cell layer (GCL) and central retinal thickness (CRT) in patients with type 2 diabetes and diabetic neuropathy. In this retrospectively designed study, 79 patients with type 2 diabetes and diabetic neuropathy, selected from 1,150 outpatient records and with at least six months of follow-up data, were included. The patients were divided into three groups: those who received no treatment, those treated with alpha-lipoic acid alone, and those who received a combination of alpha-lipoic acid and neurotropic vitamins. Optical coherence tomography (OCT) measurements obtained at baseline, 3 months, and 6 months were reviewed for all patients. The potential protective effects of alpha-lipoic acid and neurotropic vitamins on GCL and CRT were investigated. In the group receiving the combination therapy, a statistically significant structural preservation was observed in bilateral GCL and CRT values ($p=0.0007$ and $p<0.001$; $p=0.047$ and $p=0.001$, respectively). In conclusion, alpha-lipoic acid and neurotropic vitamins may contribute to the preservation of retinal structures in individuals with diabetes and may be considered a potential protective treatment for the retina in patients with diabetic retinopathy.

Keywords: Alpha lipoic acid, neurotropic vitamins, diabetic retinopathy

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diabetes Mellitus.....	2
2.1.1. Tanımı.....	2
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	2
2.1.3. Tanı Kriterleri	3
2.1.4. Prediyabet	3
2.1.5. Sınıflandırması.....	4
2.1.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	4
2.1.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	5
2.1.5.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	5
2.1.5.4. Diyabetin Diğer Spesifik Formları	5
2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları.....	6
2.1.6.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları.....	6
2.1.6.1.1. Diyabetik Ketoasidoz	6
2.1.6.1.2. Hipoglisemi	6
2.1.6.1.3. Hiperosmolar Nonketotik Durum.....	7
2.1.6.1.4. Laktik Asidoz	8
2.1.6.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	8
2.1.6.2.1. Diyabetik Böbrek Hastalığı	8
2.1.6.2.2. Diyabetik Nöropati	9
2.1.6.2.3. Diyabetik Retinopati.....	12
2.1.7. Diabetes Mellitus Tedavisi	16

2.1.7.1. Non-farmakolojik Tedavi	16
2.1.7.2. Farmakolojik Tedavi.....	17
2.1.7.2.1. Oral Antidiyabetikler.....	17
2.1.7.2.2. İnsülin	18
2.1.7.2.2.1. Bazal İnsülin	19
2.1.7.2.2.2. Prandiyal İnsülin.....	19
2.1.7.2.2.3. Hazır Karışım İnsülin	20
2.1.7.2.2.4. Ko-formülasyon İnsülin.....	21
2.2. Alfa Lipoik Asit.....	21
2.2.1. Metabolik Aktivitesi.....	22
2.2.2. Alfa Lipoik Asit ve Diyabet	24
2.3. Nörotropik Vitaminler	25
3. YÖNTEM	28
3.1. Çalışma ve Grupların Seçimi.....	28
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:	28
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:	28
3.2. Testler ve Yöntemler	29
3.3. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
TARTIŞMA.....	58
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
KAYNAKLAR.....	62
ÖZGEÇMİŞ.....	69

KISALTMALAR

ACE : Angiotensin-Converting Enzyme
AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome
AGEs : Advanced Glycation End Products
AKŞ : Açlık Kan Şekeri
ALA : Alfa Lipoik Asit
AMPK : AMP-activated protein kinase
APG : Açlık Plazma Glukozu
ARB : Angiotensin II Receptor Blocker
BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı
CRT : Santral Retinal Kalınlık
DBH : Diyabetik Böbrek Hastalığı
DHLA : Dihidrolipoik Asit
DKA : Diyabetik Ketoasidoz
DM : Diabetes Mellitus
DN : Diyabetik Nöropati
DPP-İ :Dipeptidil Peptidaz İnhibitörü
DPN : Diyabetik Periferik Nöropati
DR : Diyabetik Retinopati
DSP : Distal Simetrik Polinöropati
eGFR : estimated Glomerular Filtration Rate
GAD : Glutamik Asit Dekarboksilaz
GCL : Ganglion Hücre Tabakası
GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1
HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HHD : Hiperosmolar Nonketotik Durum
HIV : Human Immunodeficiency Virus
HRV : Heart Rate Variability
IA : Adacık Otoantikoru
IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFN- γ : İnterferon gama
IL : İnterlökın
INL : İç Nükleer Tabaka
IU : İnternational Unit
IRMA : İnterretinal Mikrovasküler Anormallikler
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KOAİ : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LADA : Latent Auto-immune Diabetes in Adult
LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MODY : Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti
MÖ : Milattan Önce
MS : Milattan Sonra
MSS : Merkezi Sinir Sistemi
NAC : N-asetil Sistein
NAD : Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NF- κ B : nükleer faktör kappa B
NO : Nitrik Oksit
NPDR : Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
NPH : Neutral Protamine Hagedorn
OAD : Oral Antidiyabetik
OCT : Optical Coherence Tomography
OD : Sağ göz/ oküler
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
ONL : Dış Nükleer Tabaka
OS : Sol göz/ oküler
PG : Plazma Glukozu
PDR : Proliferatif Diyabetik Retinopati
RAAS : Renin-Angiotensin-Aldosterone System
Reg : Regüler
RNS : Reactive Oxygen Species
ROS : Reactive Nitrogen Species

SGLT : Sodyum Glukoz Ko-Transporter

SS : Standart Sapma

TCA : Trisiklik Antidepresanlar

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TZD : Tiazolidindionlar

uACR : İdrar Albümin-Kreatinin Oranı

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ : Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. OCT Ölçüm Örneği	13
Şekil 2.2. Non-proliferatif Diyabetik Retinopati	14
Şekil 2.3. Proliferatif Diyabetik Retinopati	15
Şekil 2.4. Alfa Lipoit Asitin Kimyasal Yapısı.....	21
Şekil 2.5. Dihidrolipoik Asitin (DHLA) Kimyasal Yapısı (45)	22
Şekil 2.6. Alfa Lipoik Asitin Metabolik Etkileri	23
Şekil 4.1. Grupların Yaşa Göre Dağılımı	31
Şekil 4.2. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı	32
Şekil 4.3. Grupların Vücut Kitle İndeksine Göre Dağılımı	33
Şekil 4.4. Grupların Diyabet Süre Ortalamalarına Göre Dağılımı	33
Şekil 4.5. Grupların Sigara Kullanımlarına Göre Dağılımı	34
Şekil 4.6. Grupların Başlangıçta Ortalama Açlık Kan Şekerine Göre Dağılımı	36
Şekil 4.7. Grupların 3. Ayda Ortalama Açlık Kan Şekerine Göre Dağılımı	37
Şekil 4.8. Grupların 6. Ayda Ortalama Açlık Kan Şekerine Göre Dağılımı	37
Şekil 4.9. Grupların Başlangıçta HbA1c Değerlerine Göre Dağılımı	38
Şekil 4.10. Grupların 3. Ayda HbA1c Değerlerine Göre Dağılımı	39
Şekil 4.11. Grupların 6. Ayda HbA1c Değerlerine Göre Dağılımı	39
Şekil 4.12. Grupların Üre Değerlerine Göre Dağılımı	40
Şekil 4.13. Grupların Kreatinin Değerlerine Göre Dağılımı	41
Şekil 4.14. Grupların GFH Değerlerine Göre Dağılımı	41
Şekil 4.15. Grupların LDL Değerlerine Göre Dağılımı.....	42
Şekil 4.16. Grupların HDL Değerlerine Göre Dağılımı	42
Şekil 4.17. Grupların Trigliserit Değerlerine Göre Dağılımı	43
Şekil 4.18. Grupların Başlangıçta Mikroalbuminüri Değerlerine Göre Dağılımı	44
Şekil 4.19. Grupların 3. Ayda Mikroalbuminüri Değerlerine Göre Dağılımı	44
Şekil 4.20. Grupların 6. Ayda Mikroalbuminüri Değerlerine Göre Dağılımı	45
Şekil 4.21. Grup 1'in Ortalama OS-GCL Değerleri	47
Şekil 4.22. Grup 2'nin Ortalama OS-GCL Değerleri.....	48
Şekil 4.23. Grup 3'ün Ortalama OS-GCL Değerleri	49
Şekil 4.24. Grup 1'in Ortalama OD-GCL Değerleri	50

Şekil 4.25. Grup 2'nin Ortalama OD-GCL Değerleri	51
Şekil 4.26. Grup 3'ün Ortalama OD-GCL Değerleri	52
Şekil 4.27. Grup 1'in Ortalama OS-CRT Değerleri	53
Şekil 4.28. Grup 2'nin Ortalama OS-CRT Değerleri	54
Şekil 4.29. Grup 3'ün Ortalama OS-CRT Değerleri	55
Şekil 4.30. Grup 1'in Ortalama OD-CRT Değerleri	56
Şekil 4.31. Grup 3'ün Ortalama OD-CRT Değerleri.....	57



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	3
Tablo 2.2. Prediyabet Tanı Kriterleri.....	4
Tablo 2.3. Hipogliseminin Sınıflaması.....	7
Tablo 2.4. Diyabetik Nöropatilerin Sınıflandırılması.....	10
Tablo 2.5. Oral Antidiyabetiklerin Sınıflandırılması ve Temel Özellikleri	17
Tablo 2.6. Bazal Etkili İnsülinler ve Etki Profilleri.....	19
Tablo 2.7. Bolus Etkili İnsülinler ve Etki Profilleri	20
Tablo 2.8. Hazır Karışım İnsülinler ve Etki Profilleri	20
Tablo 4.1. Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirmesi.....	31
Tablo 4.2. Gruplar ve Zamana Göre Laboratuvar Değerlendirmesi.....	34
Tablo 4.3. Başlangıçta Gruplara Göre DRP Evrelerinin Dağılımı	45
Tablo 4.4. Üçüncü Ayda Gruplara Göre DRP Evrelerinin Dağılımı.....	46
Tablo 4.5. Altıncı Ayda Gruplara Göre DRP Evrelerinin Dağılımı.....	46
Tablo 4.6. Grupların Zamana Göre OS-GCL Dağılımı.....	46
Tablo 4.7. Grupların 0. Ay ve 6. Aya Göre OS-GCL Dağılımı	49
Tablo 4.8. Grupların Zamana Göre OD-GCL Dağılımı	50
Tablo 4.9. Grupların 0. Ay ve 6. Aya Göre OD-GCL Dağılımı.....	52
Tablo 4.10. Grupların Zamana Göre OS-CRT Dağılımı	53
Tablo 4.11. Başlangıçta Gruplara Göre OS-CRT Dağılımı.....	55
Tablo 4.12. Grupların Zamana Göre OD-CRT Dağılımı	56
Tablo 4.13. Başlangıçta Gruplara Göre OD-CRT Dağılımı.....	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM); çevresel, genetik ve yaşam tarzına bağlı faktörlerin etkisiyle insülin salınımı veya etkisinde bozulma sonucu gelişen kronik hiperglisemi ile karakterize, küresel düzeyde giderek artan bir metabolik hastalıktır (1). Dünya genelinde diyabetin prevalansı önemli ölçüde artmış olup, hastalığın yol açtığı komplikasyonlar halk sağlığı açısından ciddi sorunlar oluşturmaktadır (2). Uzun süreli hiperglisemiye bağlı gelişen mikrovasküler ve nörodejeneratif komplikasyonlar, hastaların yaşam kalitesinde belirgin bir düşüşe yol açmaktadır (3).

Diyabetik nöropati, DM'nin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve periferik sinir sisteminde yapısal ve fonksiyonel bozulmalara neden olur. Diyabetik retinopati ise sadece vasküler değil, retinal sinir dokularında da hasara yol açan progresif bir komplikasyondur. Bu iki komplikasyonun ortak patofizyolojik süreçlerle ilişkili olduğu bilinmekte olup, son yıllarda bu patofizyolojik mekanizmaları hedef alan tedavi yaklaşımları araştırılmaya başlanmıştır (4).

Alfa lipoik asit; hem lipofilik hem de hidrofilik ortamlarda etkinliği olan güçlü bir antioksidan olup, oksidatif stresin neden olduğu sinir hasarını azaltıcı etkileriyle bilinmektedir (5). Nörotropik vitaminleri (B1, B6, B12) ise sinir rejenerasyonunu destekleyen ve nöroinflamasyonu azaltan temel vitaminler arasında yer alır (6). Bu bileşiklerin sinir dokusu üzerindeki potansiyel koruyucu etkileri bilinmekle birlikte, retinal yapı üzerindeki etkileri henüz yeterince aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmada, diyabetik nöropatili tip 2 diyabet hastalarında alfa lipoik asit ve nörotropik vitaminlerinin birlikte kullanımının, optik koherens tomografi (OCT) ile değerlendirilen retinal ganglion hücre tabakası (GCL) ve santral retinal kalınlık (CRT) üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanımı

Diabetes mellitus (DM), glikozun enerji kaynağı olarak yeterince kullanılmadığı ve uygunsuz glukoneogenez ile glikojenoliz süreçleri sonucu aşırı üretildiği, bu durumun ise hiperglisemiye yol açtığı bir grup lipid, karbonhidrat ve protein metabolizma bozukluğudur (7).

Diyabetin tarihçesi antik çağların başlarına kadar uzanmaktadır. MÖ 5.yüzyıl tarihli Hint metinlerinde susuzluk ve aşırı idrara çıkmanın eşlik ettiği, çok miktarda pirinç, tahıl ve tatlı tüketen zengin insanları etkilediği söylenen ksaudra (tatlı) veya madhu (bal) meha (idrara) olarak tanımlanan bir hastalık olarak ortaya çıktığı anlaşılmaktadır (8).

MS 2.yüzyılın başlarında ise Kapadokyalı Areteus diyabetin kabul edilen ilk tanımını şu şekilde yapmıştır; *“Çok sık rastlanmayan bir hastalık... et ve uzuvların idrara eriyip gitmesi... yaşam kısa, iğrenç ve acı vericidir... susuzluk doyumsuzdur... böbrekler ve mesane sürekli su üretir... bu, mesane ve böbrekleri etkileyen diğer hastalıklardan kaynaklanan zararlı bir şey olabilir”* (8).

2.1.2. Epidemiyolojisi

Dünya genelinde diabetes mellitus prevalansı her yıl artmaktadır. Mevcut veriler 21.yüzyılda diyabetin en hızlı büyüyen küresel sağlık sorunu olduğunu doğrulamaktadır. 2024 yılı itibarıyla, dünya genelinde 589 milyon kişinin diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayının 2050 yılına kadar ise 853 milyona ulaşması öngörülmektedir. Diyabet nedeniyle doğrudan sağlık harcamaları son 17 yılda 1 milyon USD'ye ulaştığı gösterilmiştir (2).

Uluslararası Diyabet Federasyon (IDF) 2025 yılı raporuna göre Avrupa'da 65,5 milyon olan diyabetli insan sayısının 2050 yılına kadar %10'luk bir artış göreceğini öngörülmektedir. Aynı zamanda Türkiye'nin de içinde bulunduğu Avrupa Bölgesi, 419.000 kişi ile en yüksek sayıda tip 1 diyabet tanılı çocuk ve ergene, yılda 31.000 yeni vaka ile yıllık en yüksek insidansa sahiptir (2).

Türkiye’de ise 2011 de %7,9 olan diyabet prevalansının, 2024’te %16,5 ‘a yükseldiği görülmektedir. Türkiye’nin diyabetli kişi sayısının 2050’de 14,1 milyon kişiye ulaşarak tüm dünyada ilk 10 ülkeye girmesi beklenmektedir (2).

Tüm bu sayılara rağmen dünyada 2024 yılında diyabetle yaşayan neredeyse 2 kişiden 1’inin (%43; 252 milyon) diyabet olduğunun farkında olmadığı tespit edilmiştir. Tanı almamış bu diyabet vakalarının %90’ı düşük ve orta gelirli ülkelerde olduğu gösterilmiş olup, yüksek gelirli ülkelerde bile diyabetli kişilerin neredeyse üçte biri %28,8 tanı alamamıştır (2).

2.1.3. Tanı Kriterleri

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

HbA1C	≥ %6,5 (≥48 mmol/mol)
APG (≥8 saat açlık)	≥ 126 mg/dL
*OGTT 1.saat PG (75 gram glukoz)	≥ 155 mg/dL
OGTT 2.saat PG (75 gram glukoz)	≥ 200 mg/dL
Herhangi bir anda bakılan PG	≥ 200 mg/dL + hiperglisemi semptomları

APG: Açlık Plazma Glukozu, PG: Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

*IDF 2025 Klinik Uygulama Önerileri

Tablo 2.1’de gösterilen kriterlerden sadece biri tanı için yeterlidir (1).

Diyabet tanı testlerinde rastgele plazma glukozu (PG), 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasındaki 2. saat plazma glukoz (2. saat PG) düzeyi, açlık plazma glukozu (APG) ve HbA1c tetkiki bulunmaktadır. Poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı hiperglisemi semptomları arasındadır ve asemptomatik kişilerde tekrarlayan ölçümlerle tanının doğrulanması önerilir (1,7).

2.1.4. Prediyabet

Prediyabet, normal glukoz seviyeleri ile aşikar diyabet arasında bulunan, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bir ara hiperglisemik durum olarak tanımlanır (9). İzole bozulmuş açlık glukozu (BAG), Tablo 2.2’de de belirtildiği üzere, açlık plazma glukoz düzeyinin 100–125 mg/dL arasında olup, 2. saat plazma glukozunun 140 mg/dL’nin altında olması durumunu ifade eder. Buna karşılık, izole bozulmuş glukoz toleransı (BGT), açlık

plazma glukozunun 100 mg/dL'nin altında seyrettiği, ancak 2. saat plazma glukoz düzeyinin 140–199 mg/dL arasında olduğu durumlar için kullanılır. Prediyabet BGT ve BAG'nin birlikte görüldüğü tablodur. Açlık plazma glikozu 100-125 mg/dL ve 2.saat plazma glikozu 140-199 mg/dL aralığındadır (1).

Tablo 2.2. Prediyabet Tanı Kriterleri (9)

HbA1C	%5,7-%6,4 (39-47 mmol/mol)
APG (≥ 8 saat açlık)	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L) → BAG
OGTT 2.saat PG (75 gram glukoz)	140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/L) → BGT

APG: Açlık Plazma Glukozu, PG: Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

2.1.5. Sınıflandırması

Diyabet, geleneksel olarak 4 farklı klinik kategoriye ayrılmakta olup, bu sınıflandırmalar genetik, metabolomik ve diğer biyolojik özellikler ile patofizyolojik faktörler ışığında yeniden değerlendirilmekte ve güncellenmektedir (1).

2.1.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, insülin yetersizliğe yol açan, pankreasın β -hücrelerinin kaybı ile karakterizedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde, çeşitli faktörlerin tetiklediği otoimmün bir süreç nedeniyle pankreasın β -hücrelerinin kaybı gerçekleşir. Hastaların %90'ında beta hücre yıkımı otoimmün (bağışıklık aracılı) bir mekanizma ile gerçekleşirken, %10 kadarında ise non-otoimmün (idiyopatik) bir mekanizma ile olur (7).

Tip 1 diyabetin, üç farklı aşaması olup, hastalığın ilerleyişi, otoantikörlerin ilk tespit edildiği yaşa, otoantikör sayısına, özgüllüğüne ve titresine göre değişkenlik göstermektedir (1).

Otoimmün belirteçler arasında insülin otoantikörleri, tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2b, GAD antikor (GAD65), çinko taşıyıcı 8 (ZnT8) ile adacık hücresi otoantikörleri bulunur. Tip 1 diyabet, bu belirteçlerden bir ya da daha fazlasının varlığı ile teşhis edilebilir (7).

Tip 1 diyabet olan bireyler genellikle birkaç hafta süren ozmotik semptomlar (poliüri ve polidipsi), yorgunluk ve kilo kaybı ile başlar; tedavi edilmediğinde bu belirtiler hızla

diyabetik ketoasidoza (DKA) dönüşebilir. Bu durum en çok çocuklarda görülür, ancak semptomlar ve bulgular farklılık gösterebilir. Hastalar genellikle zayıf veya normal kilodadır. Ancak obezite varlığında da tip 1 diyabet tanısı göz ardı edilmemelidir (1,10).

Ayrıca, bu hastalarda Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, çölyak hastalığı ve otoimmün hepatit gibi diğer otoimmün hastalıklar da görülebilir (1).

2.1.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diabetes mellitus, insülin direnci ve yetersiz insülin üretimi ile tanımlanır ve dünya çapında tüm diyabet vakalarının %90'ından fazlasını oluşturur.

Obezite, ailede diyabet öyküsü, etnik köken, gestasyonel diyabet ve kadın cinsiyeti gibi birçok risk faktörü katkıda bulunur. Tip 1 diyabetten daha güçlü bir genetik yakınlıkla ilişkilidir (7,11).

Tip 2 DM'li hastalar, çeşitli semptom ve bulgularla başvurabilir. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, ağız kuruluğu, bulanık görme, kaşıntı, uyuşma, yanma sıkça görülen semptomlardır. Hiperglisemi bu tipte genellikle yavaş gelişir ve hastalığın başlangıcında semptomlar belirgin olmadığı için yıllarca tanı konamayabilir (7).

2.1.5.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik döneminde özellikle 20.haftadan sonra ortaya çıkan hiperglisemi olarak tanımlanır. Prevalansı obezite ve sedanter yaşamın artması ile artmaktadır. Bu durum, gebelik sırasında çeşitli komplikasyon risklerini de beraberinde getirmektedir (1,12).

2.1.5.4. Diyabetin Diğer Spesifik Formları

Beta hücrelerinin genetik hasarına bağlı (MODY formları, mitokondriyal diyabet), endokrin bozukluklar (Akromegali, Cushing sendromu) pankreasın ekzokrin doku hastalıklarına bağlı gelişen (pankreatit, hemokromatozis, kistik fibröz, travma, neoplazi, pankreatektomi, vs.), ilaçlar ve kimyasal ajanlar (atipik antipsikotikler, glukokortikoidler, alfa-interferon, transplantasyon sonrası diyabet, HIV/AIDS tedavisi), insülinin etkisini bozan genetik defektler (Mendenhall sendromu, lipoatrofik diyabet), bazı genetik sendromlar (Down, Klinefelter, Turner sendromları), enfeksiyonlara bağlı gelişen

(konjenital kızamıkçık, Citomegalovirus, Koksaki B) ve Tipi 1 diyabetin atipik (Stiff-man sendromu) diyabetin diğer spesifik formlarını oluşturur (1,7).

2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları, akut ve kronik olmak üzere iki ana grupta ele alınabilir.

2.1.6.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetik aciller, takip ve tedavi alanındaki tüm ilerlemelere rağmen hâlâ ölümcül sonuçlara yol açabilir. Diyabetin akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz ve hipoglisemi olmak üzere dört temel kategori altında değerlendirilmektedir (13).

2.1.6.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz, diabetes mellitusun ciddi ve mortal seyredebilen önemli bir komplikasyonudur. En çok tip 1 diyabette ortaya çıkmakla birlikte hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastalarında görülebilir. Yetersiz insülin alan veya tanı almamış hastalarda, aynı zamanda enfeksiyon, cerrahi, travma gibi fizyolojik streslere maruz kalan diyabet hastalarında yaygın görülmektedir (14).

Hiperglisemi (plazma glukoz ≥ 250 mg/dL), yüksek anyon açıklı metabolik asidoz (arteriyel pH < 7.30 , serum bikarbonat < 15 mEq/L), ketonemi ve ketonüriden oluşan triadı mevcuttur. Hastalarda başvurunun ciddiyetine göre Kussmaul solunum, bilinç bulanıklığı, dehidratasyon bulguları, karın ağrısı eşlik edebilir. Tedavide başlıca hidrasyon, insülin tedavisi, metabolik asidozun tedavisi, yakın elektrolit takip ve replasmanı yapılmakla birlikte altta yatan nedenin tedavisi gereklidir (15).

2.1.6.1.2. Hipoglisemi

Hipoglisemi, kan plazma glukoz seviyesinin < 70 mg/dL olması ile karakterize en önemli diyabet komplikasyonlarından biridir. Tedavi yönetiminde kısıtlayıcı önemli bir unsurdur. Hastalar adrenerejik sistemin devreye girmesi ile titreme, taşikardi, terleme, sinirlilik gibi belirtilerle başvurur. Hipogliseminin seviyesine göre bilinç kaybı, koma eşlik edebilir. Öğün atlama, aşırı egzersiz, hipoglisemik ajanlara bağlı gelişebilir (16).

Hipogliseminin, diyabet hastalarında kardiyovasküler olay ve mortalite ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (16,17).

Tablo 2.3' de hipoglisemi sınıflaması verilmiştir.

Tablo 2.3. Hipogliseminin Sınıflaması (16)

Seviye	Kan Glukozu (mg/dL)	Tanım	Klinik Önemi
Seviye 1	<70 mg/dL ve ≥ 54 mg/dL	Hafif hipoglisemi	Vücudu uyarır, karşı regülasyon mekanizmaları (glukagon, adrenalin) devreye girer. Müdahale edilmesi önerilir.
Seviye 2	<54 mg/dL	Klinik olarak anlamlı hipoglisemi	Acil müdahale gerektirir. Beyin fonksiyonları etkilenebilir.
Seviye 3	Kritik eşik belirtilmemiş; ciddi klinik olay	Şiddetli hipoglisemi	Bilinç kaybı, nöbet, yardım gerektirme durumu. Kan şekeri ölçümü gerekmez; tanımlanabilir.

İnsülin, sülfonilüre ve meglitinidler, hipoglisemi riski yüksek tedavilerdir. Hipoglisemiden kaçınmak için riskli grup belirlenmeli ve bireyleştirilmiş tedaviler uygulanmalıdır. Tedavide hipoglisemi seviyesi ve hastanın genel durumuna göre oral ya da intravenöz glukoz uygulanır. Bu hastalarda glukagon bir tedavi seçeneği olabilir (16).

2.1.6.1.3. Hiperosmolar Nonketotik Durum

Hiperosmolar nonketotik durum ağır hiperglisemi (plazma glukozu >600 mg/dL) ve artmış serum ozmolalitesi ile giden DKA ile benzer semptomlar gösteren akut bir komplikasyondur. Ağır hiperglisemiye sekonder ozmotik diürez görülür. Enfeksiyon, travma, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar hiperosmolar nonketotik durum için tetikleyici faktörlerdir. Tedavide insülin infüzyonu ve masif sıvı replasmanı uygulanır (15).

2.1.6.1.4. Laktik Asidoz

Kandaki laktat seviyesinin > 4 mmol/L'nin üzerine çıktığı, laktatın vücutta üretimi ile kullanımı arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan klinik bir durumdur. Metformin kullanan bireylerde, yüksek doz ya da böbrek yetmezliği durumlarında laktik asidoza yatkınlık oluşabilir. Tedavide altta yatan nedenin (hipoksi, sepsis, KOAH, DKA, HHD, ...) tedavi edilmesi amaçlanır (18).

2.1.6.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabete bağlı kronik hipergliseminin çeşitli organ ve dokularda hasar, fonksiyon bozukluğu ve yetmezliğe neden olmaktadır (19).

Diyabetin kronik komplikasyonları makrovasküler (periferik arter hastalığı , serebrovasküler hastalık ve koroner arter hastalığı) ve mikrovasküler (nöropati, nefropati ve retinopati) komplikasyonlar olmak üzere iki gruba ayrılır (20).

2.1.6.2.1. Diyabetik Böbrek Hastalığı

Daha önce kullanılan “Diyabetik Nefropati” terimi tip 1 diyabetli bireylerde albüminüri eşlik ettiği böbrek hasarı olarak tanımlanmıştır. Ancak daha sonralarda diyabete bağlı böbrek hasarının çeşitliliği nedeni ile bu terim diyabetli hastalarda albüminüri, tahmini glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) düşüş veya her ikisinin birden bulunmasına dayanarak konulan klinik bir tanı olan “Diyabetik Böbrek Hastalığı” na evrilmiştir (21,22).

Diyabet prevalansının epidemik boyutlara ulaşması nedeni diyabetik bireylerin %40'ından fazlasının kronik böbrek hastalığı geliştirileceği tahmin edilmektedir. Bu durum diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde hastalığın ilerlemesini engellemek ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak amaçlı daha kapsamlı bir yaklaşımla tedavi edilmesi gerektiğini göstermiştir (22).

Diyabetik böbrek hastalığının yalnızca glomerüler hasarla sınırlı olmadığı, aynı zamanda tübülointerstisyel inflamasyon, fibrozis, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve epigenetik mekanizmaların da sürece katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Histopatolojik olarak mezengial genişleme, bazal membran kalınlaşması ve podosit hasarı gibi yapısal değişiklikler dikkat çekicidir (23).

Diyabetik böbrek hastalığının en erken bulgusu albüminüridir. Tanı için spot idrar veya 24 saatlik idrarda albümin düzeyi hesaplanabilir. Ancak sadece albüminüri değil, eGFR düşüklüğü de önemlidir. KDIGO 2022'ye göre, eGFR $<60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ veya albümin/kreatinin oranı $\geq 30 \text{ mg/g}$ ise kronik böbrek hastalığı tanısı konur (22).

Öte yandan, diyabetin erken evresinde eGFR yüksekliği ile seyreden glomerüler hiperfiltrasyon da önemli bir klinik bulgudur ve ilerleyici böbrek hasarının habercisi olabilir. Bu nedenle tanı ve izlem sürecinde yalnızca eGFR düşüklüğü değil, eGFR yüksekliği de dikkatle değerlendirilmelidir. Glomerüler hiperfiltrasyon patogenezinde hiperglisemik duruma sekonder artmış RAAS aktivitesi, artmış renal plazma kan akımı, kalan nefronların hipertrofisi gibi nedenler yer almaktadır (24). Diyabet hastalarında tedaviye RAS ve SGLT2 inhibitörlerinin eklenmesi bu hiperfiltrasyon evresinde de böbrek koruyucu etkisi olduğunu gösterilmiştir (25,26). Bu çok yönlü patofizyolojiyi hedef alan güncel tedavi yaklaşımlarında önemli gelişmeler yaşanmıştır. Standart tedavide ACE inhibitörleri veya ARB'lerin RAAS aktivitesini baskılayarak albüminüriyi azalttığı uzun zamandır bilinmektedir. Buna ek olarak, SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin), glisemik kontrolün yanı sıra tubuloglomerüler geribildirim mekanizmasını düzenleyerek glomerüler hiperfiltrasyonu azaltmakta ve böbrek koruyucu etkiler göstermektedir (22). Yine son yıllarda geliştirilen finerenon, non-steroid bir mineralokortikoid reseptör antagonistidir ve böbrekteki inflamasyon ile fibrozis süreçlerini azaltıcı etkiler sunmaktadır (27).

2.1.6.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diabetes mellitusun kronik bir komplikasyonu olup, diyabet ilişkili metabolik ve vasküler bozuklukların sonucudur. Tanı anında hastaların %10-18'inde sinir hasarı bulunmakla birlikte, prediyabet aşamasında da nöropati gelişebileceği gösterilmiştir. Bu yüzden tip 2 diyabetli hastalarda tanıdan itibaren, tip 1 diyabetli hastalarda ise tanı konduktan 5 yıl sonra her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir (20,28).

Diyabetik nöropatinin gelişiminde uzun süre devam eden hipergliseminin neden olduğu poliol yolu aktivasyonu, mikrovasküler hasar ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu rol oynamaktadır. Bu süreçler artmış reaktif oksijen (ROS) ve azot (RNS) türlerini arttırarak antioksidan kapasitesinin azalmasına ve oksidatif strese neden olarak hem nöronal hem de vasküler disfonksiyona sebep olur (29). Aynı zamanda diyabetik nöropatinin aile

öyküsü, ACE ve MTHFR’ de görülen spesifik gen mutasyonları gibi genetik komponentlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (29,30).

Diyabette gelişen nöropatik sendromlar heterojen olmakla beraber diyabetik nöropati, temel olarak 3 grupta incelenebilir: diffüz nöropatiler, mononöropatiler ve radikülopatiler (Tablo 2.3). Diyabetik nöropatinin çeşitli formları arasında en sık görülenler ise distal simetrik polinöropati ve otonom nöropatilerdir.

Tablo 2.4. Diyabetik Nöropatilerin Sınıflandırılması (31)

Diffüz nöropatiler
▪ Distal simetrik sensoriyel polinöropatiler ⇒ Öncelikli küçük lif nöropatisi ⇒ Öncelikli büyük lif nöropatisi ⇒ Mix nöropati
▪ Otonom nöropatiler
⇒ Kardiyovasküler Ortostatik hipotansiyon Azaltılmış HRV İstirahat taşikardisi Ani ölüm (malign aritmi)
⇒ Gastrointestinal Diyabetik enteropati (ishal) Diyabetik gastroparezi Kolonik hipomotilite
⇒ Ürogenital Nörojenik mesane Erektile disfonksiyon Kadın cinsel işlev bozukluğu
⇒ Sudomotor disfonksiyon Distal hipohidrozis / anhidrozis Gustatuvar terleme
⇒ Hipogliseminin farkına varamama

⇒ Pupiller disfonksiyon
Mononöropatiler (fokal nöropatiler)
⇒ Mononöritis multipleksi
⇒ İzole kraniyal veya periferik mononöropatiler
Radikülopati veya poliradikülopatiler
⇒ Torasik radikülopati
⇒ Radikülopleksus nöropatisi

Distal simetrik sensoriyel polinöropati (DSP), en yaygın görülen tip olup ilerleyicidir. En tipik tutulumu el ve ayaklarda görülen “eldiven-çorap” tutulumudur. Distal simetrik sensoriyel polinöropati, ayak ülserasyonu ve Charcot nöroartropatisi gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu nedenle amputasyon riskini artırır ve mortalitede önemli bir yeri vardır (31).

Otonomik nöropati, ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi, gastroparezi, seksüel disfonksiyon veya periferik bölgelerde kuru cilt ve cilt çatlaması gibi birçok otonom sinir disfonksiyonu ile giden belirtilere neden olur (13).

Diyabetik nöropati anemneze yönelik bir dışlama tanısı olup çoğu hastada asemptomatiktir. Semptomatik hastada tutulan sinir liflerine göre semptomlar çeşitlilik gösterir. En sık görülen semptomlar küçük liflerin tutulumuna bağlı disestezi (yanma, karıncalanma hissi) ve ağrıdır. Büyük liflerin tutulumunda ise denge kaybı, alt ekstremitte tendon reflekslerinde azalma, vibrasyon ve pozisyon duyu kaybı gibi belirtilerle kendini gösterir. Diyabetik nöropatisi bulunan tüm hastalarda nöropatinin diğer nedenleri olan toksinler (ör. alkol), B12 vitamini eksikliği, hipotiroidizm, böbrek hastalığı, nörotoksik ilaçlar (ör. kemoterapi), maligniteler, enfeksiyonlar (ör. HIV), kalıtsal nöropatiler, kronik enflamatuar demiyelinizan nöropati ve vaskülit dışlanmalıdır. Atipik bulgular ve tanının belirsiz olduğu durumlarda elektrofizyolojik testler yapılabilir (20,31).

Birçok organı etkilemesi ve geri dönüşümsüz olması nedeniyle diyabetik nöropatide hastalığı önlemek ve ilerlemeyi yavaşlatmak tedavinin temelidir. Öncelikli olarak hastalar nöropatinin riskleri ve semptomları konusunda bilgilendirilmelidir. Kilo kaybı, egzersiz, beslenmenin düzenlenmesi gibi yaşam tarzı değişiklikleri glukoz ve kontrolü sağladığı için hastalara mutlaka önerilmelidir. Diyabetik ayak oluşumunun engellenmesi açısından günlük ayak bakım ve kontrolü önerilir (20).

Diyabetik nöropatide küçük lif tutulumuna bağlı olarak gelişen nöropatik ağrının yönetiminde, semptomatik tedavi seçenekleri arasında antidepresanlar (örneğin venlafaksin, amitriptilin, duloksetin ve diğer trisiklik ajanlar), gabapentin türevi antikonvülzanlar (gabapentin, pregabalin) ve opioid analjezikler yer almaktadır (32).

Diyabetik nöropatinin patofizyolojisine dayanarak, oksidatif stresi hedef alan çeşitli antioksidan tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Bu bağlamda, alfa lipoik asidin diyabetik nöropati hastalarında patogeneze yönelik tedavi ettiği ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (33)

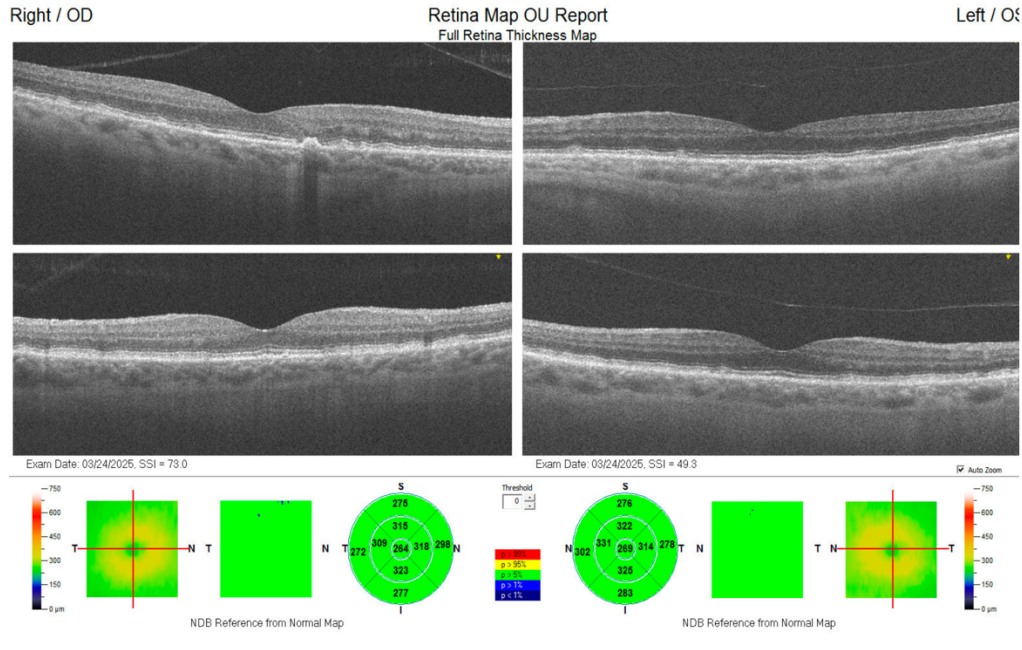
2.1.6.2.3. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), görme kaybına yol açan, diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Gelişmiş ülkelerin çalışan nüfusunda körlüğün ana nedenidir. Tüm diyabetli bireylerin yaklaşık üçte birini kapsayan ve dünya genelinde 126 milyon hastaya ulaşan yaygın bir durumdur (34,35). 2045 yılına kadar diyabetik retinopatili hasta sayısının 160,5 milyona ulaşması beklenmektedir (36).

Retinopatinin gelişiminde kronik hiperglisemiye bağlı olarak retinal mikrovasküler yapılarda meydana gelen kapiller bazal membran kalınlaşması, perisit kaybı ve mikroanevrizmalar gibi patolojik değişiklikler rol oynamaktadır. Retinadaki perisit kaybı, DR'nin en erken mikrovasküler belirtisi olarak kabul edilirken, funduskopide görülen mikroanevrizmalar, klinik olarak belirgin DR'nin ilk gözlemlenebilir işareti olarak tanımlanır (37). Bunun yanı sıra hiperglisemiyle ilişkili olarak poliol yolunun aktivasyonu, protein kinaz C alt tiplerinin uyarılması ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) birikimi gibi metabolik bozukluklar, oksidatif stresin artmasına ve inflamatuvar yanıtların şiddetlenmesine katkıda bulunur (38). Bu değişikliklerin sonucunda kan-retina bariyerinin geçirgenliği artar, sirkülasyonun bozulması ile hipoksi meydana gelir. Hipoksi VEGF ekspresyonunu başlatarak patolojik neovaskülarizasyonu tetikler ve maküler ödem gelişimini kolaylaştırır (38). Son yapılan araştırmalar diyabetik retinopatinin sadece mikrovasküler bir komplikasyon değil, aynı zamanda nörodejeneratif alt yapısının da olduğu göstermiştir (39). Diyabetin erken evrelerinde hem vasküler değişiklikler hem de diyabetik nörodejenerasyon ortaya çıkar; bu süreç öncelikli olarak retinal gangliyon hücrelerinin gövdelerini ve dendritlerini etkileyerek, gangliyon hücre tabakası (GCL) ile iç pleksiform tabakada yaygın incelme şeklinde gözlemlenebilir (37).

Diyabetik retinopati riskleri arasında kronik hiperglisemiye ek olarak dislipidemi, nefropati ve hipertansiyon bulunur (20).

DR'nin tanısında göz dibi değerlendirmesi ve standart fundus fotoğrafları uzun yıllardan beri kullanılan yöntemlerdir. Ancak son zamanlarda optik koherens tomografi (OCT), optik koherens tomografi anjiyografi (OCT-A) gibi ileri teknolojiler erken yapısal değişikliklerin saptanmasında ve vasküler yapıların değerlendirilmesinde oftalmoskopiden daha objektif ve doğrudur. OCT, hızlı ve invaziv olmayan bu yöntem, retinal katmanları, koroidin kalınlık ve hacmini ölçer (Şekil 2.1). Tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve progresyon izleminde de kullanılmaktadır (40). OCT-A, vasküler yapıların ayrıntılı olarak incelenmesine olanak sağlar. Kontrast madde gerektirmemesi ile geleneksel fundus fluorescein anjiyografi (FFA)'ya kıyasla öne çıkar (41).

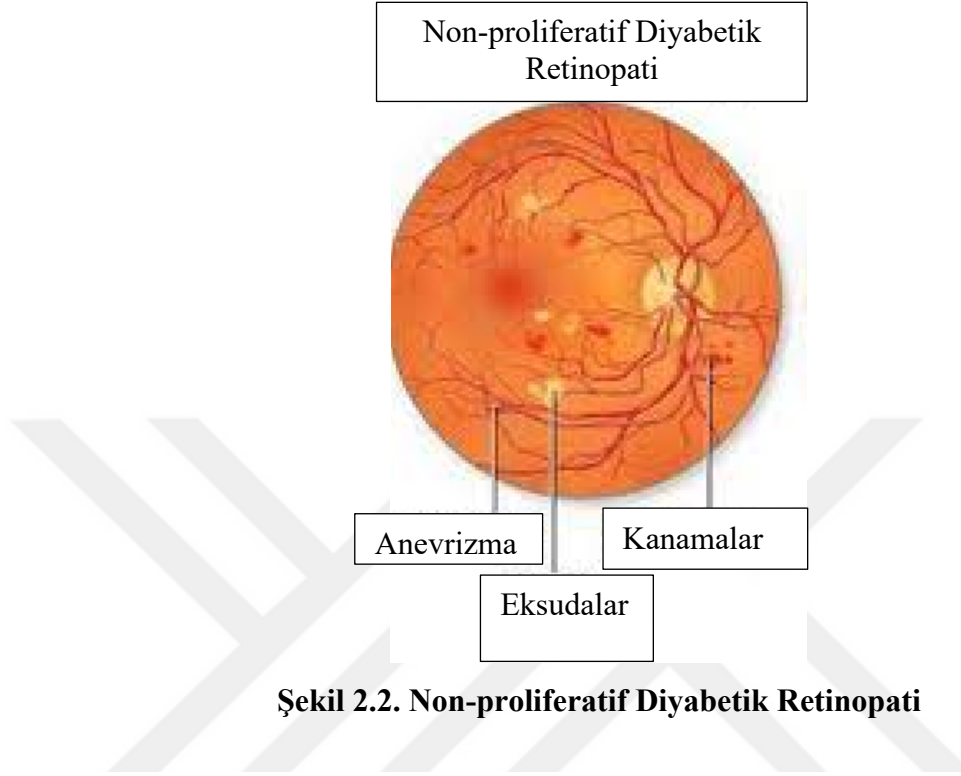


Şekil 2.1. OCT Ölçüm Örneği

(Görüntü hastanemizden alınmıştır.)

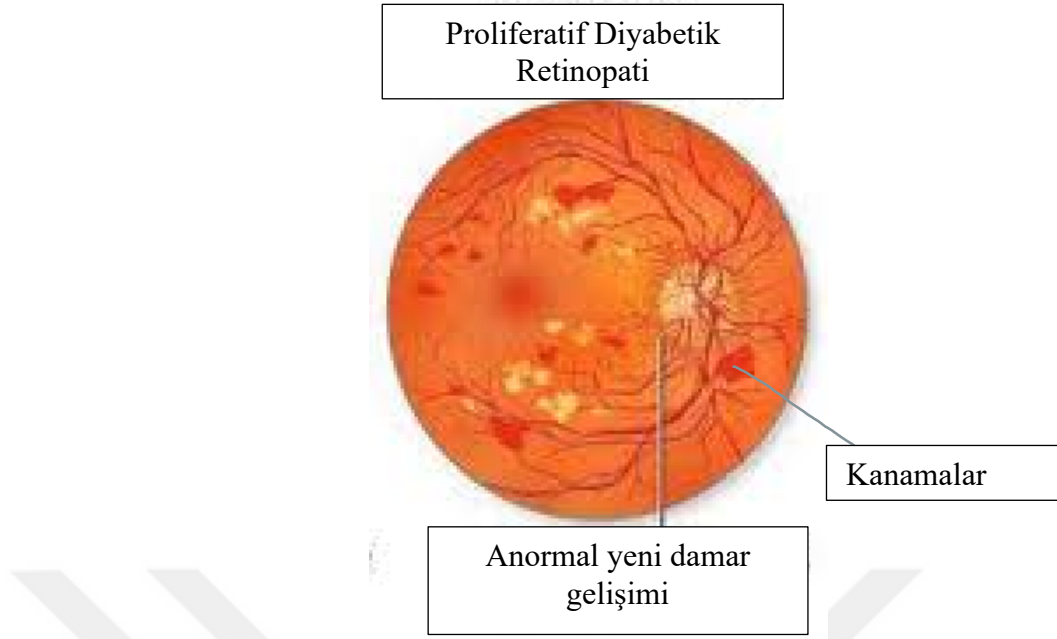
Klinik olarak diyabetik retinopati, non-proliferatif (erken evre) ve proliferatif (ileri evre) olmak üzere iki ana başlıkta sınıflandırılmaktadır. Non-proliferatif evrede mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler ve eksudalar görülmektedir (Şekil 2.1). Genellikle görme kaybına yol açmaz. NPDR, hastalığın şiddetine göre hafif, orta ve ağır düzeylerde

sınıflandırılır. Bu sınıflandırma, hastalığın progresyonunun ve tedavi stratejilerinin uygun şekilde planlanması açısından kritik bir rol oynamaktadır (35).



Şekil 2.2. Non-proliferatif Diyabetik Retinopati

Proliferatif evre, NPDR'nin ileri evresidir. VEGF ekspresyonunun artması ile neovaskülarizasyon gelişimi başlar. Bu oluşan yeni damar yapıları fragil ve kanamaya meyillidir (Şekil 2.3). Tedavi edilmeği durumlarda vitreus hemorajisi, maküler ödem ve görme kaybı, retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (20,35).



Şekil 2.3. Proliferatif Diyabetik Retinopati

Retinopatinin engellenmesindeki en önemli faktör hipergliseminin kontrol altına alınmasıdır ancak retinopatisi bulunan kişilerde, hızlı glisemik kontrol retinopatinin kötüleşmesiyle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle glisemik hedeflere ulaşırken dikkatli ve bireyselleştirilmiş bir tedavi planı uygulanmalıdır (42). Aynı zamanda diyabetik retinopati riskini azaltmak veya ilerlemesini yavaşlatmak için etkin kan basıncı kontrolü ve lipid seviyelerinin düşürülmesi hedeflenir (20).

Diyabetik retinopatinin ilerlemesini önlemede erken tanı ve taramalar büyük önem taşımaktadır. Tip 1 diyabetli bireyler, diyabet teşhisi konulduktan sonraki 5 yılda, tip 2 diyabetli bireyler ise tanı anında kapsamlı bir göz muayenesi yaptırmalıdır. Muayenede retinopati bulgusu saptanmayan ve kan şekeri hedef değerlerde olan kişiler taramalarını 1-2 yılda bir yaptırmalı ancak diyabetik retinopati saptanan kişiler daha sık taranmalıdır (20).

Günümüzde görme kaybını önlemek adına anti-VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) tedavileri, lazer fotokoagülasyon ve gerekirse vitrektomi gibi tedaviler uygulanmaktadır. Özellikle proliferatif retinopatide ve diyabetik makula ödeminde anti-VEGF ajanlar (ör. ranibizumab, aflibercept, bevacizumab) ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir (35,43). Panretinal lazer fotokoagülasyon retinal iskemiyi azaltmak için kullanılır. Cerrahi tedavi seçeneği olan vitrektomi ise retina dekolmanının tedavisi ve fibröz dokuların temizlenmesi için kullanılır (20).

Lipid düşürücü tedaviler arasında yer alan fenofibratın diyabetik retinopatinin proliferatif evreye ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. PPAR - α agonisti olan fenofibrat, bu yolakla inflamatuvar süreçleri azaltmaktadır (44). Fenofibrat üzerine yapılan bir çalışmada, lazer tedavi gereksinimini %31 oranında azalttığı gösterilmiştir (45).

Son dönemlerde, oksidatif stresin diyabetik retinopati patogenezinde önemli rol oynaması nedeniyle antioksidan ajanlara yönelik ilgi artmıştır. Evrensel bir antioksidan olarak kabul edilen alfa lipoik asidin (ALA), diyabetik hayvan modellerinde inflamasyonla ilişkili NF- κ B aktivasyonunu ve VEGF ekspresyonunu azaltarak retinal inflamasyonu baskıladığı ve retinal yapısal bütünlüğü koruduğu gösterilmiştir (43).

2.1.7. Diabetes Mellitus Tedavisi

2.1.7.1. Non-farmakolojik Tedavi

Tip 2 diyabetin temelinde beslenme bozuklukları, sedanter yaşam tarzı gibi nedenlerin yatması nedeniyle bu hastalarda non-farmakolojik tedavi yaklaşımı öne çıkmaktadır. Non-farmakolojik tedavinin temelini diyet düzenlenmesi, kilo kontrolü ve egzersiz oluşturmaktadır (46).

Kilo kaybı, özellikle obezitenin eşlik ettiği diyabet hastalarında iyileşmede kritik bir rol oynar. Yapılan çalışmalarda, vücut ağırlığında %5–10'luk azalmanın, daha iyi bir glisemik kontrol sağladığı, kan basıncı ve lipid profilini iyileştirdiği gösterilmiştir. Kilo kaybı ayrıca tip 2 diyabet, karaciğer yağlanması, uyku apnesi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ciddi obeziteyle ilişkili hastalıkların riskini azaltır (3,47).

Diyet ve beslenme önerileri kişiye göre düzenlenmeli ve daha sürdürülebilir olması hedeflenmelidir. Kişinin tercihleri, yaşamsal tarzı ve kültürel özellikleri ön planda tutulmalı, gerekli durumlarda davranışsal destek sağlanmalıdır. Bunun yansıra Akdeniz tip beslenme, düşük yağlı ve karbonhidratlı, yüksek proteinli diyet türleri gibi etkinliği kanıtlanmış beslenme türleri önerilir. Aynı zamanda beslenmede kilo kaybı için temel prensip günlük yaklaşık 500-750 kcal'lik bir enerji açığı oluşturmaktır (47).

Diyabetli bireylerde haftada en az 150 dk (haftada 5 gün en az 30 dk/gün) orta yoğunlukta aerobik egzersiz önerilmektedir. Düzenli ve uzun süre devamlı yapılan aerobik egzersizlerin, kas kütlesi ve fonksiyonu üzerinde glikoz-lipid kullanımını daha verimli hale getirdiği ve vücutta insülin gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (48,49).

Tüm diyabet hastalarında yaşam tarzı önerilerinin düzenli verilmesi, desteklenmesi ve yeterli eğitimin sağlanması gerekmektedir. Bu sayede diyabet ve hastalıkla ilgili komplikasyonların gelişimi önlenabilir. Aynı zamanda diyabet nedenli harcamaların azaltılması sağlanabilir (46).

2.1.7.2. Farmakolojik Tedavi

Diyabetin tedavisinde kullanılan farmakolojik tedaviler başlıca oral antidiyabetikler ve insülinler olmak üzere iki grupta incelenebilir (50).

2.1.7.2.1. Oral Antidiyabetikler

Ülkemizde bulunan başlıca oral antidiyabetikler sülfonilüreler, biguanidler, meglitinidler, SGLT-2 (sodyum-glukoz ko-transporter) inhibitörleri, alfa-glukozidaz inhibitörleri, DPP4 (dipeptidil peptidaz) inhibitörleri ve glitazonlardır.

Oral antidiyabetik ilaçlarla tedavi planlaması; açlık ve tokluk glukozu, vücut ağırlığı üzerine etkileri ve yan etki profilleri gibi çeşitli klinik parametreler dikkate alınarak yapılmaktadır. Gebelikte oral antidiyabetikler kontrendikedir. Bu yüzden gebelik planlayan kişilerde gebelik öncesi uygun tedavinin düzenlenmesi ve glisemik kontrolün sağlanması önemlidir (50).

Tablo 2.5. Oral Antidiyabetiklerin Sınıflandırılması ve Temel Özellikleri

İlaç Grubu	İlaçlar	Etki Mekanizması	HbA1c Düşüşü	Kilo Üzerine Etki
Biguanidler	Metformin	Hepatik glukoz üretimini azaltır, insülin duyarlılığını artırır	%1,0–1,5	Nötr / Hafif azalma
Sülfonilüreler	Glibenklamid, Glizlazid, Glimepirid	Pankreastan insülin salınımını artırır	%1,0–2,0	Kilo alımı
Meglitinidler	Repaglinid, Nateglinid	Kısa etkili insülin salınım uyarıcıları	%0,5-1,5	Kilo alımı

Alfa-glukozidaz inhibitörleri	Akarboz, Miglitol	Karbonhidrat emilimini geciktirir	%0,5-0,8	Nötr
Tiazolidindionlar (TZD)	Pioglitazon	İnsülin duyarlılığını artırır (kas ve yağ dokuda)	%0,5-1,4	Kilo alımı
DPP-4 inhibitörleri	Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin	İnkretin hormonlarını ↑ glukagonu ↓	%0,5-0,8	Nötr
SGLT-2 inhibitörleri	Dapagliflozin, Empagliflozin	Böbrekten glukoz atılımını artırır	%0,7-1,2	Kilo kaybı
GLP-1 reseptör agonistleri	Semaglutid, Liraglutid	İnkretin etkisi; insülin salınımı ↑, glukagon ↓, mide boşalması ↓	%1,0-1,5	Kilo kaybı

2.1.7.2.2. İnsülin

1909'da Belçikalı bilim adamı J. de Meyer, pankreasın kan şekerini düzenleyebildiği düşünülen salgısını tanımlamak için “insülin” terimini kullanmıştır. İnsülin ilk olarak 1921 yılında Toronto Üniversitesi'nde fizyoloji profesörü olan J.J.R. Macleod tarafından köpek pankreasından cerrahi ligasyon yöntemi ile izole edilmiş ve diyabet tedavisinde kullanması amaçlamıştır (51).

İnsülin, pankreas beta hücrelerinden salgılanan en önemli anabolik hormondur ve peptit yapıdadır. Periferik dokular üzerindeki etkileri farklıdır. En önemli etkisi glikoz mekanizması üzerine olanıdır. Glukoneogenezi ve glikojen sentezini arttırarak kan şeker regülasyonunu sağlar. Aynı zamanda kas ve yağ dokularında glukoz kullanımını artırarak, hücrelerin enerji ihtiyacı sağlamaktır (52).

İnsülin tip 1 diyabet hastalarında birincil tedavi olmakla birlikte bazı tip 2 diyabet hastalarında da kullanılmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarında kullanım alanları; hamilelik, cerrahi, pankreas rezervinin yetersiz olması, glikoz toksisitesi, oral antidiyabetiklerin kontrendike olduğu durumlar, oral tedaviye rağmen regüle olmayan diyabet hastaları, vb (53).

2.1.7.2.2.1. Bazal İnsülin

Bazal insülinin temel fizyolojik etkisi, karaciğerde endojen glukoz üretimini baskılayarak özellikle gece boyunca ve öğünler arası dönemde ortaya çıkan hiperglisemiye kontrol altına almaktır. Bazal insülinin başlangıç dozu hastanın vücut ağırlığına (yaklaşık 0,1–0,2 IU/kg/gün) ve kan şeker düzeylerine göre ayarlanır. Bu dozlar, klinik yanıt ve glisemik hedefler doğrultusunda titre edilir (50).

Tablo 2.6’ de bazal insülinlerin etki profilleri ve süreleri verilmiştir.

Tablo 2.6. Bazal Etkili İnsülinler ve Etki Profilleri

İnsülin Türü	Etki Başlangıcı	Pik Etkisi	Etki Süresi	Açıklama
NPH (Neutral Protamine Hagedorn)	1–3 saat	4–10 saat	12–18 saat	Orta etkili; genellikle günde 2 kez verilir
İnsülin glargin (U100)	1–2 saat	Pik yapmaz	20–24 saat	Uzun etkili, günde 1 kez verilir
İnsülin detemir	1–2 saat	Minimal pik	12–24 saat (doza bağlı)	Uzun etkili, günde 1–2 kez uygulanabilir
İnsülin glargin (U300)	6 saat	Pik yapmaz	>30 saat	Daha uzun süreli etki, sabit plazma düzeyi
İnsülin degludek	1–2 saat	Pik yapmaz	>42 saat	Ultra uzun etkili, doz zamanı esnekliği sağlar

2.1.7.2.2.2. Prandiyal İnsülin

Postprandiyal glisemik kontrolün sağlanmasında temel rol oynayan bolus insülin preparatları, fizyolojik insülin sekresyonunu taklit etmek amacıyla geliştirilmiş kısa ve hızlı etkili insülin analoglarını içermektedir. Bolus insülinler, öğünlerle ilişkili glisemik artışları kontrol altına almak amacıyla genellikle ana öğünlerden hemen önce subkutan olarak uygulanmaktadır. Doz belirlenirken bireysel insülin duyarlılığı, karbonhidrat alımı, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite düzeyi ve eşlik eden insülin tedavi rejimi gibi çok sayıda faktör

dikkate alınır. Klinik uygulamada genellikle toplam günlük insülin dozunun %40–50’si bolus insülin olarak planlanır ve üç ana öğüne bölünerek verilir. Alternatif olarak karbonhidrat sayımı yöntemine göre, alınan karbonhidrat miktarına karşılık gelen insülin/karbonhidrat oranına göre doz titrasyonu yapılabilir. Ayrıca hedeflenen postprandiyal glisemik düzeylere ulaşmak amacıyla düzeltme faktörü de dikkate alınarak insülin dozları bireyselleştirilir. Uygun doz ayarlamaları, hipoglisemi riskinin azaltılması ve glisemik değişkenliğin kontrolü açısından kritik öneme sahiptir (13).

Tablo 2.7’ de bolus insülinlerin etki profilleri ve süreleri verilmiştir.

Tablo 2.7. Bolus Etkili İnsülinler ve Etki Profilleri

İnsülin Türü	Etki Başlangıcı	Pik Zamanı	Etki Süresi	Açıklama
İnsülin lispro	10–20 dakika	30–90 dakika	3–5 saat	Hızlı etkili
İnsülin aspart	10–20 dakika	40–50 dakika	3–5 saat	Hızlı etkili
İnsülin glulisin	10–20 dakika	30–90 dakika	3–4 saat	Hızlı etkili
Regüler insülin	30–60 dakika	2–4 saat	5–8 saat	Kısa etkili; yemeklerden 30–45 dk önce uygulanmalı

2.1.7.2.2.3. Hazır Karışım İnsülin

Hazır karışım insülin preparatları, bazal ve prandiyal insülin gereksinimlerini tek enjeksiyonla karşılayabilmeleri sayesinde, özellikle sabit öğün düzenine sahip tip 2 diyabetli bireylerde pratik bir tedavi seçeneği olarak geniş klinik kullanım alanı bulmuştur (54).

Tablo 2.8’ de hazır karışım insülinlerin etki profilleri ve süreleri verilmiştir.

Tablo 2.8. Hazır Karışım İnsülinler ve Etki Profilleri

İnsülin Preparatı	Etki Başlangıcı	Pik Zamanı	Etki Süresi
İnsülin lispro protamin/lispro (Mix 75/25)	10–20 dakika	1–6 saat	12–16 saat
İnsülin aspart protamin/aspart 70/30	10–20 dakika	1–4 saat	12–16 saat
İnsülin NPH/Regüler 70,30	30 dakika	2–4 saat	14–24 saat

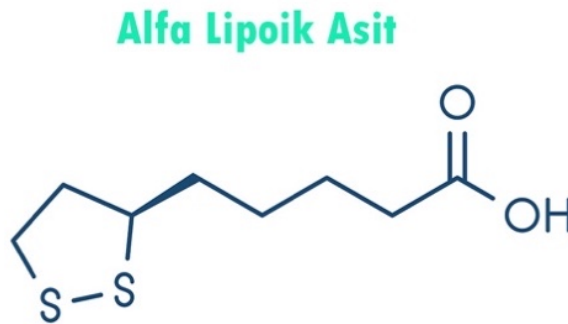
2.1.7.2.2.4. Ko-formülasyon İnsülin

Ko-formülasyonlar, farmakolojik olarak farklı iki insülin analogunun tek bir preparat içerisinde birleştirilmesiyle oluşturulan kombinasyonlardır. Türkiye’de mevcut olan ko-formülasyon insülin, %70 oranında bazal insülin olan insülin degludek ve %30 oranında hızlı etkili insülin olan insülin aspart içermektedir (55).

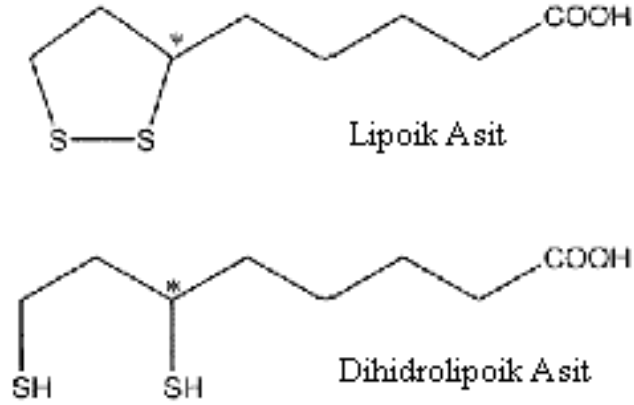
2.2. Alfa Lipoik Asit

Alfa lipoik asit (ALA), 1937 yılında Warburg ve arkadaşları tarafından ilk kez patates özlerinden elde edilmiş ve büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır. 1951 yılında ise biyokimyacı Lester Reed tarafından karaciğer dokusu üzerinde yaptığı çalışmalarla aktif bir koenzim olarak izole edilmiştir. Takip eden yıllarda alfa lipoik asidin kimyasal yapısı detaylı olarak karakterize edilmiş ve bileşik, bir 1,2 ditiyolan-3 pentanoik asit ya da tiyotik asit olarak tanımlanmıştır (56). Koenzim olarak bilinmesinin yanında 1980’li yıllardan itibaren güçlü bir antioksidan özelliği taşıdığı keşfedildikten sonra birçok hastalık üzerinde çalışılmaya başlanmıştır (5).

Alfa lipoik asit ($C_8H_{14}O_2S_2$), molekül ağırlığı 206.35 g/mol olan sekiz karbonlu ve disülfid halkası bulunan organik bir bileşiktir (Şekil 2.1). Dihidrolipoik asit (DHHLA), alfa lipoik asidin redükte formudur (Şekil 2.2). Yapısında tiyol grubu içeren dihidrolipoik asit, beyin ve diğer dokularda antioksidan savunma sisteminin temel biyolojik antioksidanları arasında yer almaktadır (57). Alfa lipoik asit ve dihidrolipoik asit hem suda hem de yağda çözünebilme özellikleri nedeniyle “evrensel antioksidan” olarak nitelendirilirler. Aynı zamanda stres durumlarında diğer antioksidanlarla sinerjik etki gösterirler (58,59).



Şekil 2.4. Alfa Lipoit Asitin Kimyasal Yapısı

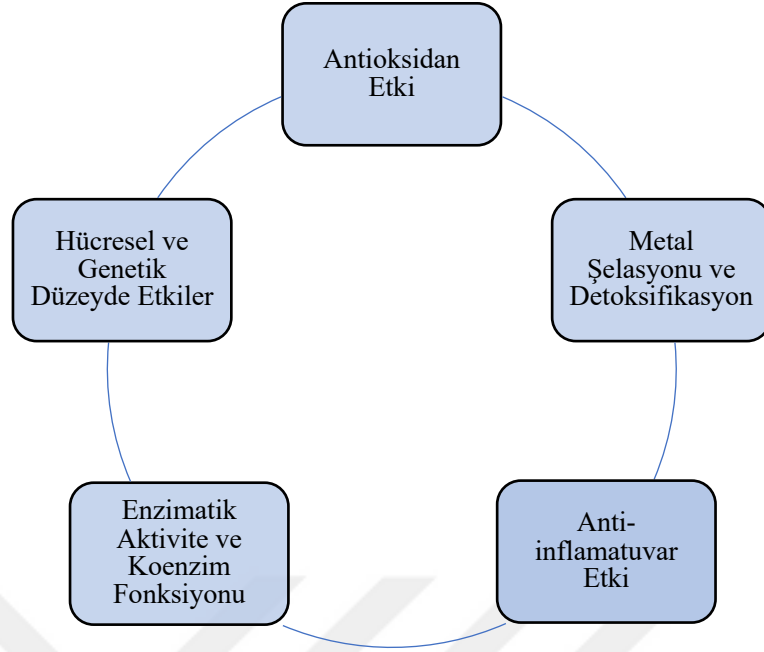


Şekil 2.5. Dihidrolipoik Asitin (DHLA) Kimyasal Yapısı (45)

İki adet optik izomeri mevcuttur. Bunlar; sağa dönüşlü ALA (R-ALA, +ALA) ve sola dönüşlü ALA (L-ALA, -ALA)'dır (58). Vücutta kofaktör olarak görev yapan doğal formu R-ALA'dır ve biyolojik aktivitesi diğerine kıyasla daha fazladır. Dışarıdan alınan takviye formundaki alfa lipoik asit iki izomerin karışımı ve proteine bağlı olmayan formudur (60). Başlıca sentez yeri karaciğer olan lipoik asit, mitokondride bir sülfür kaynağı ve oktanoik asitten sentezlenir. Diyet yoluyla hayvansal ve bitkisel gıdalardan da alınır (61).

2.2.1. Metabolik Aktivitesi

Alfa lipoik asit, antioksidan, anti-inflamatuar, hücresel enerji metabolizmasında koenzim görevi, detoksifikasyon ve inflammatuar yolakların modülasyonu gibi birçok metabolik aktivitesi bulunan biyoaktif bir bileşiktir (5,62).



Şekil 2.6. Alfa Lipoik Asitin Metabolik Etkileri

Alfa lipoik asit ve redükte formu olan dihidrolipoik asit (DHLA), inflamatuvar yolların düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. En temel etkisini, başlıca inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinden biri olan nükleer faktör kappa B (NF- κ B) olmak üzere birçok biyokimyasal yolağı baskılayarak gösterir. NF- κ B, oksidatif stresle ve çeşitli uyarılarla aktive hale gelerek birçok sitokin, kemokin ve bunlara ait reseptörlerin gen ekspresyonunu regüle etmektedir. ALA, NF- κ B aktivitesini baskılayarak sitokin üretimini azaltır ve inflamatuvar yanıtı baskılar (62).

Bir diğer anti-inflamatuvar özelliği inflamatuvar süreçte önemli olan IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-18, IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltarak yanıtın şiddetini azaltır. Özellikle IL-1 β düzeylerinde düşüşe bağlı bazı hastalıklarda terapötik özellik taşıdığı gösterilmiştir (63).

ALA'nın her iki formu en önemli antioksidan özelliklerini süperoksit, hidroksil ve peroksil gibi reaktif oksijen türlerini (ROS) uzaklaştırarak gösterir. Vitamin C, vitamin E, glutatyon ve koenzim Q10 gibi antioksidan bileşiklerin rejenerasyonunu sağlayarak hücrel redoks dengesinin korunmasına katkıda bulunur. Glutatyon ve dehidroaskorbik asitin antioksidan özelliğini gösterebileceği redükte formlarına dönüşümüne aracılık eder (5).

Endojen form olarak sentezlenen R-Alfa lipoik asit, mitokondride birçok enzim komplekslerinin kofaktörü görevi görür. Bu enzim kompleksleri, pirüvat dehidrojenaz

enzim kompleksi, α -ketoglutarat dehidrojenaz enzim kompleksi, α -ketoasit dehidrojenaz enzim kompleksi ve 2-oksoadipat dehidrojenaz enzim kompleksidir. Böylelikle mitokondriyal enerji metabolizmasına katkıda bulunur (64).

Pek çok enzimin kofaktörü olarak görev yapan demir, bakır, çinko gibi metal iyonlarının şelasyonunu sağlayarak biyolojik olarak daha stabil ve daha az reaktif hale getirmektedir (5,65).

2.2.2. Alfa Lipoik Asit ve Diyabet

Alfa-lipoik asidin antioksidan özelliklerinin ortaya konmasının ardından, oksidatif stresin patogeneizde rol oynadığı nörodejeneratif hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve diyabet gibi birçok hastalıkta bu bileşiğin terapötik potansiyeli araştırılmıştır (5,58).

Diyabet komplikasyonlarının temel patofizyolojik mekanizmalarında, kronik hipergliseminin etkileri ile artmış oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, AGE (ileri glikasyon son ürünleri) birikimi gibi süreçler yer almaktadır (4).

ALA ile yapılan randomize klinik çalışmalarda özellikle diyabetik nöropatide periferik sinirlerdeki oksidatif stresi azaltarak sinir iletimini iyileştirdiği, AGE oluşumunu engelleyerek miyelin bütünlüğünü koruduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda semptomatik iyileştirme sağlaması nedeni ile diyabetik nöropatide bir tedavi seçeneği olmuştur (66,67).

ALA'nın antioksidan etkisi yalnızca nöropatide değil, aynı zamanda retinal mikrovasküler yapıların korunması açısından da değerlidir. Diyabetik retinopati patogenezinde yer alan oksidatif stres, retinal ganglion hücrelerinde apoptoza neden olarak görme kaybını tetiklemektedir. ALA'nın retina ganglion hücrelerinde oksidatif stresi azalttığı ve hücre bütünlüğünü koruyarak incelmeye karşı koruyucu olduğu yönünde hayvan modellerinde elde edilen veriler, bu etkisinin retinal nörodejenerasyonu yavaşlatabileceğini göstermektedir (68). Retinal yapılar üzerinde bir diğer etkisi santral retinal kalınlık (CRT) üzerinedir. Özellikle diyabetik maküla ödemi ile karakterize santral kalınlık artışı, ALA tedavisiyle bazı çalışmalarda anlamlı şekilde azalmış; bu, ALA'nın retinal damar geçirgenliği üzerinde düzenleyici bir etkisi olabileceğini düşündürmüştür (66,68,69). Diyabetik bireylerde sıkça görülen kuru göz hastalığında da ALA'nın koruyucu etkileri gösterilmiştir. Kornea epitel hücrelerinde MMP-9 ekspresyonunu baskılayarak ve göz yüzeyinin antioksidan durumunu güçlendirerek korneal erozyonları önleyebileceği öne sürülmektedir (70). Görsel işlevin önemli bir bileşeni olan kontrast duyarlılığı üzerine

yapılan bir çalışmada, 300 mg/gün ALA takviyesi alan tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda, 3 aylık sürede kontrast duyarlılığının sabit kaldığı veya iyileştiği gözlemlenmiştir. Bu, retinal hücre fonksiyonlarının korunmasına ALA'nın katkı sağlayabileceğini göstermektedir (71).

Alfa-lipoik asit (ALA), yalnızca güçlü bir antioksidan değil, aynı zamanda insülin duyarlılığını artırıcı özellikleri nedeniyle glukoz metabolizmasında da önemli bir biyolojik rol üstlenmektedir. ALA, hücresel düzeyde AMPK (AMP-activated protein kinase) aktivasyonunu artırarak glukoz alımını destekler. Bu etki özellikle iskelet kası hücrelerinde GLUT4 translokasyonunun kolaylaştırılması yoluyla gerçekleşir ve insülin sinyallemesinin etkinliğini artırır (72).

2.3. Nörotropik Vitaminler

B vitaminleri grubu, kimyasal olarak farklı yapıda olmalarına rağmen, insan fizyolojisinde ortak birçok işlev görmektedir. Temel olarak vücutta birçok enzimatik reaksiyonlarda koenzim olarak görev alırlar. Bu sekiz vitaminin, B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B3 (niasin), B5 (pantotenik asit), B6 (piridoksin), B7 (biyotin), B9 (folat) ve B12 (kobalamin), biyolojik olarak aktif formları, çeşitli enzimlere bağlanarak enzim kompleksleri oluşturur ve hücresel süreçlere katkı sağlarlar (73).

Suda çözünebilen bu vitaminler doğada birçok bitki tarafından sentezlenebilmektedir. Bir istisna olarak vitamin B12 (kobalamin) insanların ve bazı hayvanların kolon bakterileri tarafından da üretilir. Bakteriler tarafından üretilen bu B12 vitamini vücuda alım için uygun değildir ve bu nedenle dışardan alım gereklidir. Bu vitaminler bitkilerden elde edilse de daha çok et, yumurta ve süt ürünleri gibi hayvansal gıdalarda bulunmaktadır (73,74).

Bu vitaminlerin birçoğu, sistemik metabolik süreçlerde yer almakla beraber aynı zamanda sinir sistemi üzerinde doğrudan etkili olan spesifik işlevlerde de rol oynar. Özellikle “nörotropik vitaminler” olarak adlandırılan B1, B6 ve B12 vitaminleri, nörotransmitter sentezi, miyelin bütünlüğünün korunması gibi temel roller üstlenerek hem santral sinir sistemi hem de periferik sinir sisteminin korunması açısından kritik bir role sahiptir. Periferik sinir sisteminde hasar ve rejenerasyon süreçleri bir denge halindedir. Travma, cerrahi gibi akut süreçler ya da daha çok metabolik(diyabet), inflamasyon, kemoterapi gibi kronik süreçlerle bu rejenerasyon yeteneği bozulur. Diyabetik periferik nöropati (DPN) hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen, periferik nöropatinin en

yaygın halidir. Etiyolojik nedenler arasında başta B1 (tiamin), B6 (piridoksin) ve B12 (kobalamin) vitamin eksiklikleri, ilaç yan etkileri, obezite, kalıtsal nörolojik bozukluklar, neoplastik hastalıklar, inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçler, toksik maddelere maruziyet ve alkol gibi nedenler bulunur. Nörotropik vitaminlerin bu rejenerasyon sürecini nasıl destekledikleri tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte yapılan birçok çalışmada iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar periferik nöropati tedavisinde nörotropik vitaminleri önemli hale getirmiştir (64,66).

Vücutta hücre içi glikoz metabolizmasında temel bir koenzim görevi gören B1 (tiamin) vitamini, hiperglisemik ortamda glikozun yan ürünleri olan ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) sinir hasarını engelleyerek nörodejeneratif süreçleri yavaşlatabilir (75). Tiaminin antioksidan mekanizmalarda temel bir koenzim olma özelliği sayesinde bu diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonlarında da çalışılmasını sağlamıştır. Diyabetik retinopatinin mikro çevresi taklit edilerek in vitro yapılan bir çalışmada tiaminin, hipergliseminin kronik etkilerinden retinal hücreleri koruduğu gösterilmiştir (76). Ayrıca tiamin ve lipofilik türevi benfotiaminle, diyabetik hayvanlarda yapılan çalışmalarda retinopati ve nefropatinin ilerlemesini azalttığı ortaya koyulmuştur (77,78).

Aminotransferaz reaksiyonlarında koenzim görevi üstlenen B6 (piridoksin) sinaptik iletimden sorumludur. Kobalamin (B12) ise metilasyon döngüsünde görev alarak nöronların miyelinizasyonunu sağlar ve homosistein seviyelerini düşürerek oksidatif stresi azaltır (28,75).

Bireysel etkilerine ek olarak çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada nörotropik vitamin kombinasyonlarının nosiseptif yanıtlar, nöropatik ağrı, motor kontrol ve genel sinir rejenerasyonu gibi durumlarda sinerjistik etki gösterdiği saptanmıştır. Özellikle diyabete sekonder ortaya çıkan periferik nöropatide bu kombinasyon tedavisi çalışılmış olup bu hastalarda ağrı, parestezi gibi bulgulara belirgin iyileşme ve semptomlarda hafifleme sağladığı saptanmıştır. Bu olumlu etkilerin nörotropik vitaminlerin antienflamatuvar ve nöroprotektif özelliklerine bağlı olabileceği bildirilmiştir (79). B1, B6 ve B12 vitaminleri ile yapılan başka bir çalışmada kombinasyon tedavisinin monoterapiye kıyasla terapötik avantaj sağladığı gösterilmiş olup sinerjistik etkinin gücünü desteklemektedir (80).

Nüfusun önemli bir kısmında bu nörotropik vitaminlerden birinin ya da birkaçının eksikliği ya da yetersiz alımı saptanmıştır. Bu eksiklikler, Wernicke ensefalopatisi, subakut kombine dejenerasyon, periferik nöropati, depresyon, nöbet ve beriberi gibi çeşitli nörolojik

tablolarla doğrudan ilişkili bulunmuştur. Ancak dikkat çekici biçimde, bu vitaminlerin faydası yalnızca eksikliklerin düzeltilmesi ile sınırlı değildir. Eksiklik kanıtı olmaksızın da belirli nörolojik bozuklukların klinik seyrinde B1, B6 ve B12 vitaminlerinin kombine kullanımının semptomatik iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir (6,81).

Sonuç olarak, nörotropik vitaminler yalnızca eksikliklerin giderilmesinde değil, aynı zamanda nöropatinin patofizyolojik süreçlerine doğrudan müdahale eden, antienflamatuvar ve antioksidan etki gösteren ajanlar olarak da değerlendirilmelidir. Bu özellikleri sayesinde, diyabetik nöropati başta olmak üzere çeşitli periferik sinir hastalıklarında tamamlayıcı tedavi olarak önemli bir potansiyele sahiptir (75).



3. YÖNTEM

3.1. Çalışma ve Grupların Seçimi

Bu çalışma retrospektif olarak planlanmış olup, Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi 'nde 01.01.2024 – 31.05.2025 tarihleri arasında düzenli olarak Dahiliye ve Göz Hastalıkları polikliniklerine başvuran hastalar dahil edilmiştir. Hastane bilgi işlem sistemindeki kayıtları taranmıştır. Çalışma; Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.12.2024 tarihli 27-10 numaralı kararı ile yürütülmüştür. Dahiliye ve Göz Hastalıkları polikliniklere başvuran 1150 hasta taranmış, çalışma kriterlerine uyan 79 hasta seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar:

- Grup 1: Alfa lipoik asit ve nörotropik vitamin (B1, B6, B12) kombinasyonu kullananlar,
- Grup 2: Alfa lipoik asit kullananlar,
- Grup 3: Kontrol grubu/ ALA ve nörotropik vitamin türevi kullanmayanlar olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Grup 1' de 27 kişi, grup 2'de 26 kişi, grup 3'te 26 kişi olmak üzere totalde 79 hasta kaydedilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaş ve üstü hastalar
- Tip 2 diyabet hastaları
- Diyabet ve komplikasyonları bakımından takiplerinin yapılmış olması ve hasta dosyalarında yeterli kayıtların olması (HbA1c, Açlık kan şekeri, mikroalbuminüri, lipid parametreleri vs.)
- Alfa lipoik asit ve/veya sabit doz kombinasyon tedavilerinin düzenli kullanılmış olması
- Tek hekim tarafından düzenli muayenesi yapılan hastalar

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Dosya verileri yeterli olmayanlar
- Tip 1 diyabetli hastalar

- İleri evre proliferatif diyabetik retinopatisi olanlar
- Retinopati için herhangi bir tedavi alan hastalar
- Alfa lipoik asit ve/veya sabit doz kombinasyon tedavilerini bırakmış olan hastalar
- Retinopati dışında farklı bir göz hastalığı olanlar

3.2. Testler ve Yöntemler

Çalışma gruplarında boy uzunluğu ölçümlerinin, bireylerin Frankfort düzleminde, ayaklar birleşik, kollar serbest ve dik pozisyonda boy ölçüm cetveline yaslanarak gerçekleştirildiği belirlendi. Vücut ağırlığı ölçümlerinin ise katılımcıların mümkün olan en ince kıyafetlerle ve çıplak ayakla, TANITA Body Composition Analyzer TBF-300 (Japonya) cihazı kullanılarak yapıldığı kaydedildi. Boy ve ağırlık verileri doğrultusunda, katılımcıların vücut kitle indekslerinin (VKİ), $VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$ formülüyle hesaplandığı tespit edildi. Ölçümler öncesinde tüm bireylere uygulama hakkında bilgilendirme yapıldığı ifade edildi.

Tüm muayenelerin, tek bir göz hastalıkları uzmanı tarafından standart klinik protokole uygun şekilde gerçekleştirildiği belirlendi. Fundus değerlendirmesi öncesinde, maksimum midriyazisin sağlanması amacıyla %1'lik tropikamid solüsyonu ile pupilla dilatasyonu uygulandığı kaydedildi. Retinal değerlendirme ise doğrudan çift mercekli biyomikroskop ve OCT cihazı kullanılarak detaylı şekilde yapıldığı tespit edildi.

DRP evrelemesi şu kriterlere göre sınıflandırıldı:

- Evre 0- Yok: Retinopati bulgusu saptanmadı
- Evre 1- Hafif-Orta NPDRP (Non-proliferatif diyabetik retinopati)
- Evre 2- Şiddetli NPDRP
- Evre 3- Erken PDRP
- Evre 4- Yüksek riskli PDRP: Çalışmaya alınmadı.

Katılımcılara ait biyokimyasal, hematolojik veriler ve retinal değerlendirmeler, hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Bu kapsamda incelenen parametreler şunlardır: açlık kan glukozu, HbA1c, üre, kreatinin, eGFR, mikroalbuminüri, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, DRP evresi, ganglion hücre tabakası (GCL) (OD/OS) ve Santral retinal kalınlık (CRT) (OD/OS).

Bu çalışmanın yapıldığı dönemde ölçümler hastanemizde aşağıdaki yöntem ve cihazlarla yapılmaktaydı:

- Açlık kan şekeri: Mindray BS-2000 (Çin), glukoz oksidaz yöntemi
- HbA1c: Goldsite GSH-60 (Çin), yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC)
- Üre: Mindray BS-2000, üreaz yöntemi
- Kreatinin: Mindray BS-2000, alkalın pikrat yöntemi
- eGFR: Mindray BS-2000, CKD-EPI formülü
- Trigliserit: Mindray BS-2000, enzimatik yöntem
- HDL ve LDL kolesterol: Mindray BS-2000, direkt enzimatik kolorimetrik yöntem
- Total kolesterol: Mindray BS-2000, kolesterol oksidaz yöntemi
- Ganglion hücre tabakası ve Santral retinal kalınlık: Spektral-domain Optik Koherens Tomografi (SD-OCT)

Ayrıca tüm katılımcıların sigara kullanımı, hipertansiyon varlığı ve kaç yıldır diyabet hastası olduğu sistem üzerinde kaydedilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için MedCalc v23.2.6 yazılım programı (MedCalc Belçika) kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kantitatif ölçümler ortalama $\pm$ standart sapma olarak kaydedildi. Kantitatif ölçümlerin normal dağılımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Demografik veriler ile gruplar arasındaki oranların karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İki gruba ait sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermemesine göre bağımsız gruplar t testi veya Mann-Whitney U testi, aynı grubun farklı zaman noktalarındaki ölçümlerini karşılaştırmak amacıyla ise paired t testi veya Wilcoxon testi kullanıldı.

İkiden fazla grupların karşılaştırılmasında dağılım durumlarına göre Anova ya da Kruskal Wallis, aynı grupların kendi içindeki karşılaştırılmasında ise Friedman ya da Repeated Measures Analyses of Variance testleri uygulandı.

Tüm testlerde $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

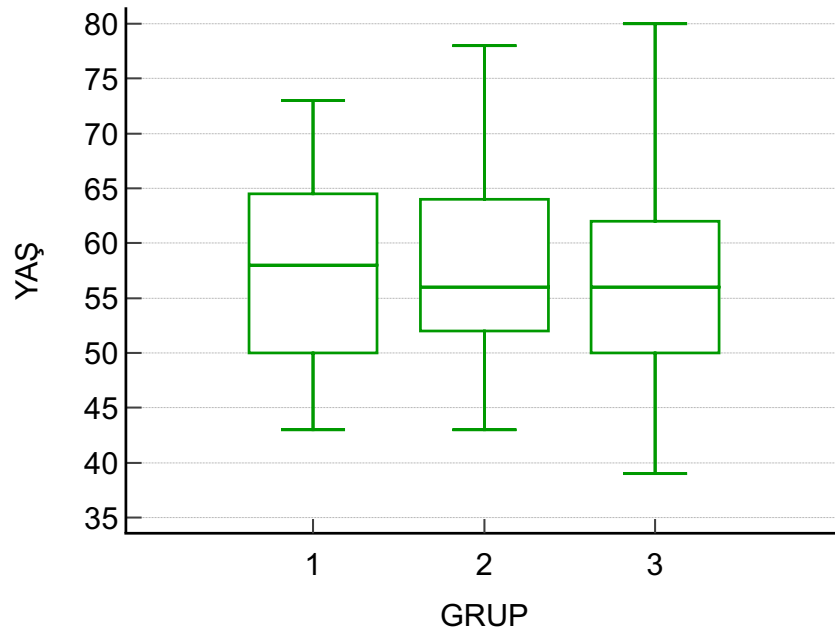
4. BULGULAR

Gruplara göre bireylerin tanımlayıcı özellikleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirmesi

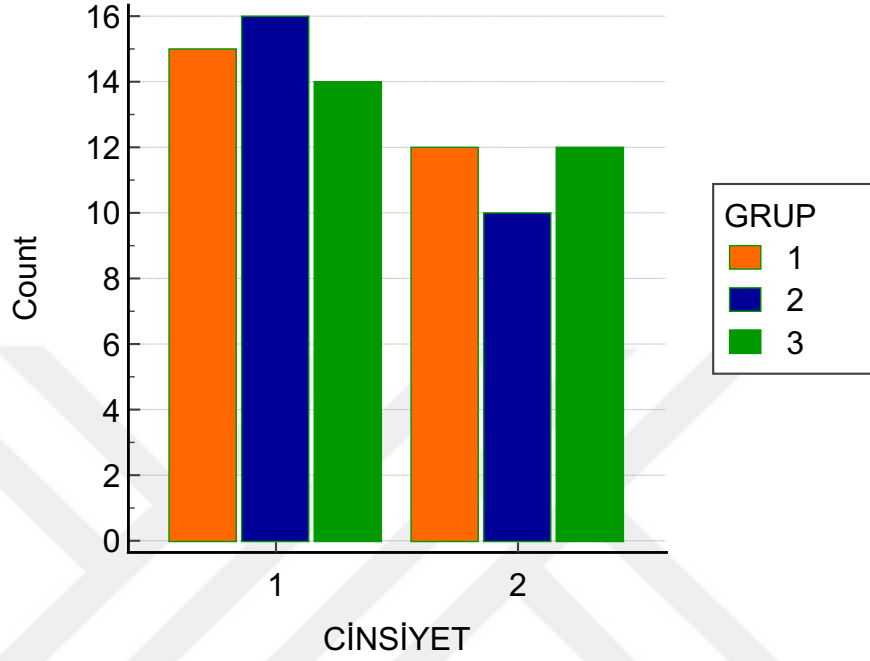
Parametre	Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=26)	Grup 3 (n=26)	P değeri
Yaş (yıl)	57,5 ± 8,4	57,4 ± 9,0	56,6 ± 9,5	0,356
Cinsiyet (Kadın)	15 (%55,6)	16 (%61,5)	14 (%53,8)	0,904
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	31,5 ± 6,6	30,9 ± 4,2	32,1 ± 4,8	0,119
Sigara kullanımı (Evet)	9 (%33,3)	8 (%30,8)	5 (%19,2)	0,478
Hipertansiyon varlığı (Evet)	15 (%55,6)	13 (%50,0)	19 (%73,1)	0,208
Diyabet süresi (yıl)	10,4 ± 5,4	8,0 ± 5,4	7,0 ± 6,1	0,09

Grup 1’de yer alan bireylerin yaş ortalaması 57,5 ± 8,4, grup 2’de yer alan bireylerin yaş ortalaması 57,4 ± 9,0 iken Grup 3’te yer alan bireylerin yaş ortalaması 56,6 ± 9,5 idi. Gruplara göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,356) (Şekil 4.1).



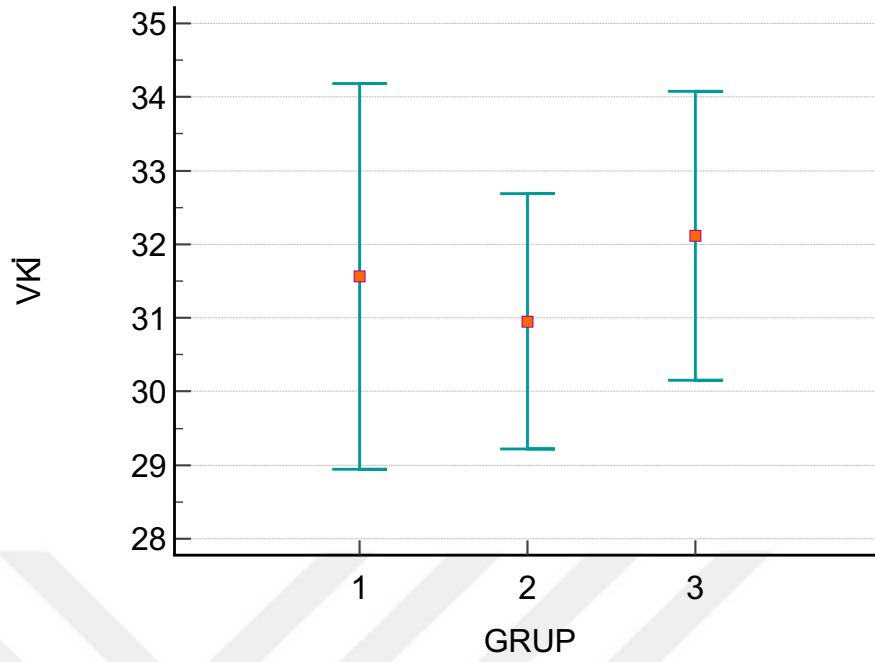
Şekil 4.1. Grupların Yaşa Göre Dağılımı

Tüm gruplarda kadın oranı fazla olup, gruplara göre kadın cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,904$) (Şekil 4.2).



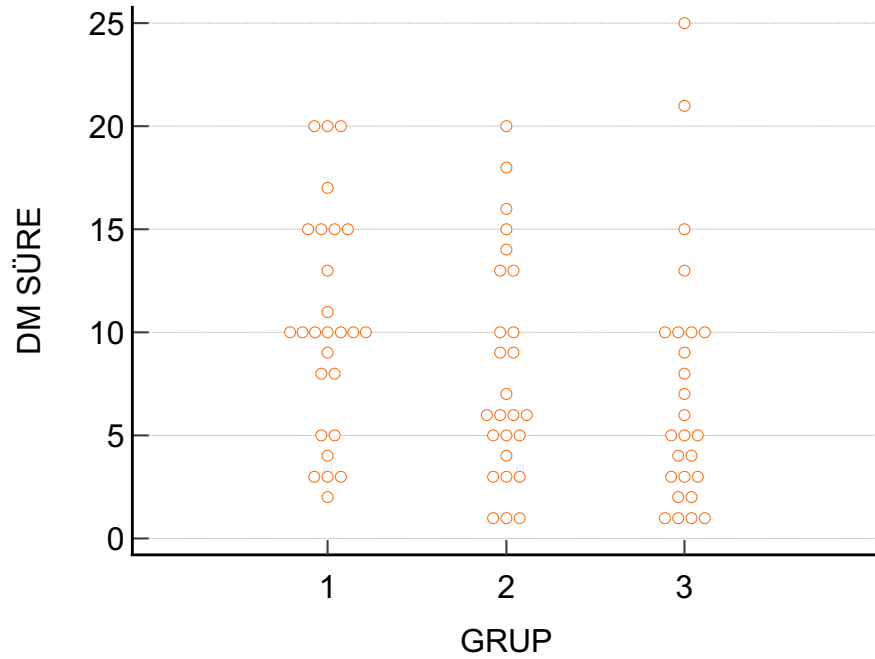
Şekil 4.2. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı

Grup 1’de yer alan bireylerin vücut kitle indeksi $31,5 \pm 6,6$, grup 2’de yer alan bireylerin vücut kitle indeksi $30,9 \pm 4,2$ iken grup 3’te yer alan bireylerin vücut kitle indeksi $32,1 \pm 4,8$ idi. Gruplara göre vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,119$) (Şekil 4.3).



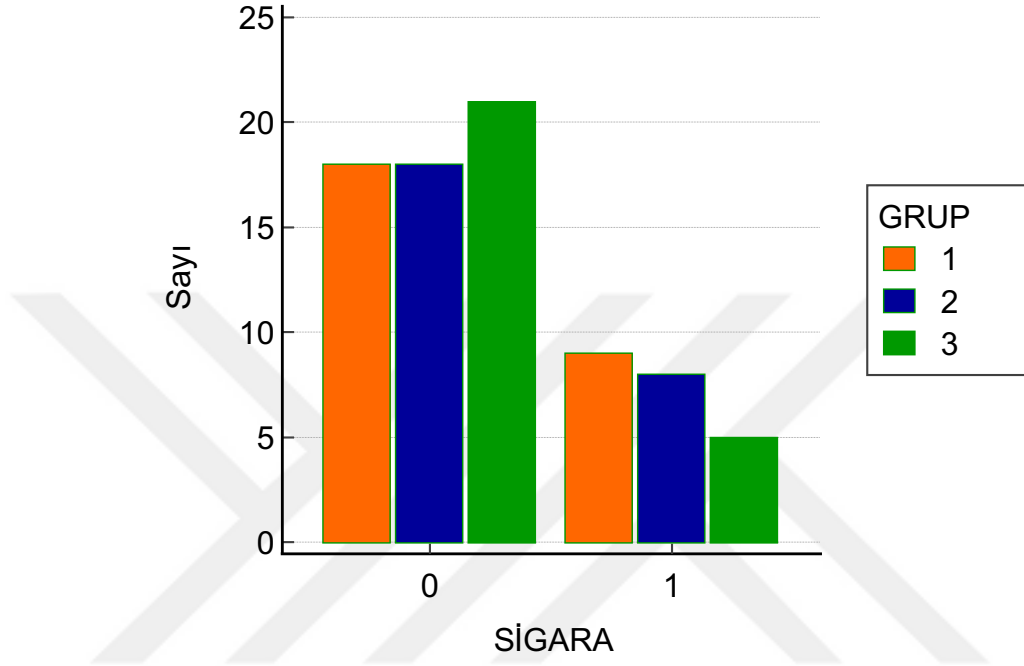
Şekil 4.3. Grupların Vücut Kitle İndeksine Göre Dağılımı

Grup 1’de yer alan bireylerin diyabet süre ortalamaları $10,4 \pm 5,4$, grup 2’de yer alan bireylerin diyabet süre ortalamaları $8,0 \pm 5,4$ iken grup 3’te yer alan bireylerin diyabet süre ortalamaları $7,0 \pm 6,1$ idi. Gruplara göre diyabet süre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,09$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Grupların Diyabet Süre Ortalamalarına Göre Dağılımı

Grup 1’de yer alan sigara kullanan bireylerin sayısı 9 (%33,3), grup 2’de yer alan sigara kullanan bireylerin sayısı 8 (%30,8) iken grup 3’te yer alan sigara kullanan bireylerin sayısı 5 (%19,2) idi. Gruplara göre sigara kullanan bireylerin sayısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,478$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Grupların Sigara Kullanımlarına Göre Dağılımı

Gruplara göre laboratuvar değerleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Gruplar ve Zamana Göre Laboratuvar Değerlendirmesi

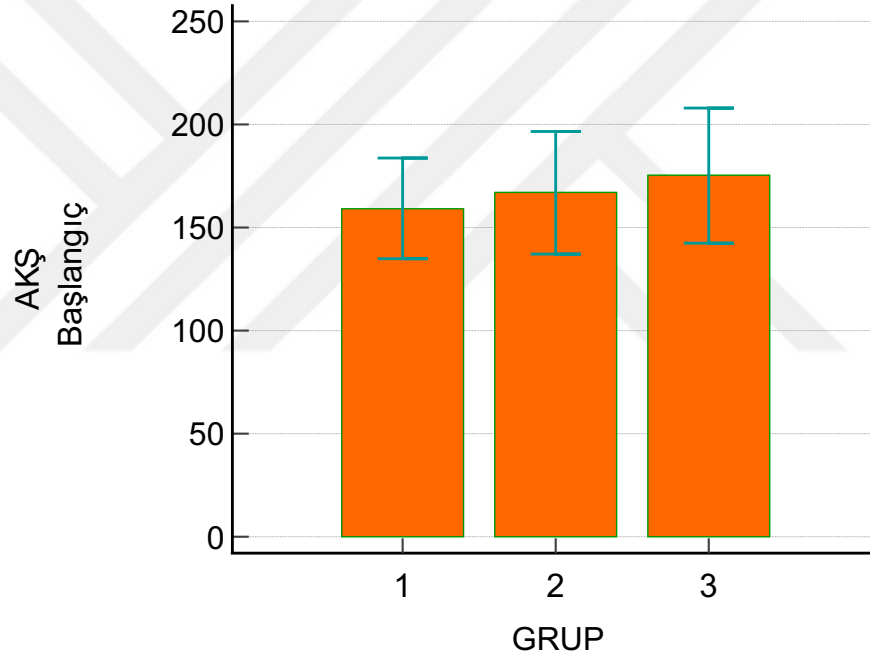
Parametre	Zaman	Grup 1 (Ort. $\pm$ SS)	Grup 2 (Ort. $\pm$ SS)	Grup 3 (Ort. $\pm$ SS)	p-Değeri
AKŞ (mg/dL)	0. Ay	159,2 $\pm$ 61,6	166,8 $\pm$ 73,5	175,2 $\pm$ 80,9	0,882
	3. Ay	160,9 $\pm$ 50,9	168,0 $\pm$ 74,9	166,9 $\pm$ 69,7	0,918

	6. Ay	160,7 ± 56,3	145,3 ± 54,5	148,5 ± 65,5	0,462
HbA1c (%)	0. Ay	7,8 ± 1,7	8,2 ± 1,6	8,3 ± 2,2	0,590
	3. Ay	7,4 ± 1,6	7,7 ± 1,5	7,9 ± 1,8	0,647
	6. Ay	7,3 ± 1,4	7,4 ± 1,2	7,5 ± 1,6	0,446
Üre (mg/dL)	0. Ay	36,1 ± 17,3	35,1 ± 10,3	34,8 ± 9,4	0,08
Kreatinin (mg/dL)	0. Ay	0,86 ± 0,31	0,78 ± 0,22	0,79 ± 0,20	0,322
GFR (mL/dk/1,73 m²)	0. Ay	87,7 ± 21,3	94,2 ± 17,5	88,8 ± 22,3	0,731
LDL (mg/dL)	0. Ay	115,9 ± 45,0	136,4 ± 43,9	124,4 ± 43,8	0,893
HDL (mg/dL)	0. Ay	49,3 ± 8,6	49,4 ± 13,1	50,2 ± 20,4	0,578
Total Kolesterol (mg/dL)	0. Ay	199,3 ± 46,2	216,4 ± 49,0	202,4 ± 42,1	0,754
Trigliserit (mg/dL)	0. Ay	176,1 ± 78,4	180,8 ± 99,3	215,8 ± 143,1	0,861
Mikroalbuminüri (mg/g)	0. Ay	75,2 ± 189,7	18,9 ± 24,1	51,0 ± 111,3	0,332
	3. Ay	73,8 ± 199,2	20,2 ± 37,5	49,2 ± 158,8	0,950

6. Ay	72,0 ± 207,8	14,7 ± 31,0	42,4 ± 156,5	0,548
-------	--------------	-------------	--------------	-------

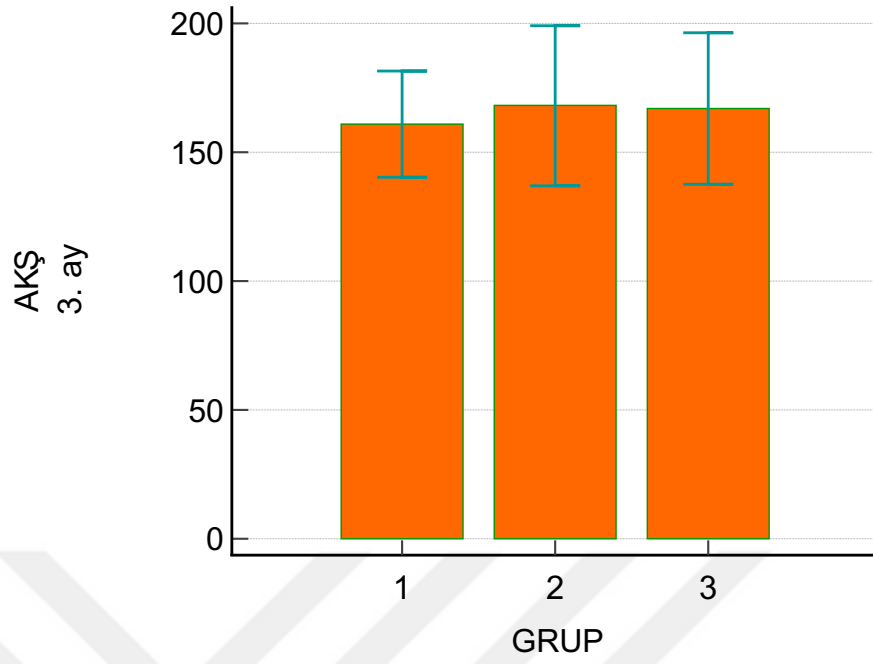
Çalışmaya katılan bireylerin gruplarına göre 0., 3. ve 6. ayda ölçülen ortalama açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri incelendiğinde, zaman içinde tüm gruplarda gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Başlangıçta (0. ay), grup 1'de yer alan bireylerin AKŞ ortalaması $159,2 \pm 61,6$, grup 2'de $166,8 \pm 73,5$, grup 3'te ise $175,2 \pm 80,9$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,882$) (Şekil 4.6).



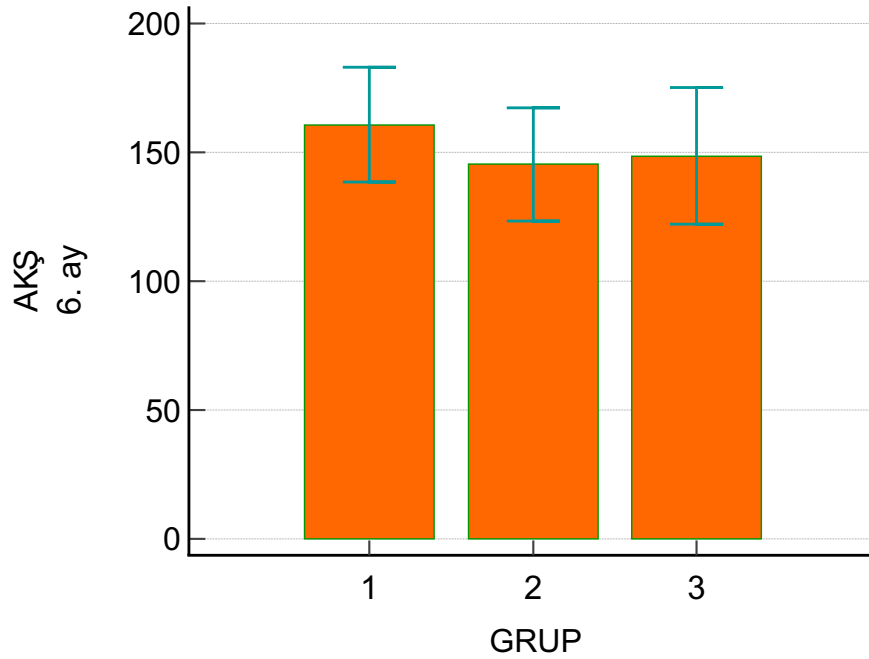
Şekil 4.6. Grupların Başlangıçta Ortalama Açlık Kan Şekerine Göre Dağılımı

Üçüncü ayda ise AKŞ ortalamaları sırasıyla grup 1'de $160,9 \pm 50,9$, grup 2'de $168,0 \pm 74,9$, grup 3'te ise $166,9 \pm 69,7$ olarak ölçülmüş olup, gruplar arası fark yine anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,918$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Grupların 3. Ayda Ortalama Açlık Kan Şekerine Göre Dağılımı

Altıncı ayda grup 1'in AKŞ ortalaması $160,7 \pm 56,3$, grup 2'nin $145,0 \pm 54,5$ ve grup 3'ün $148,5 \pm 65,5$ olarak ölçülmüştür. Bu dönemde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,462$) (Şekil 4.8).

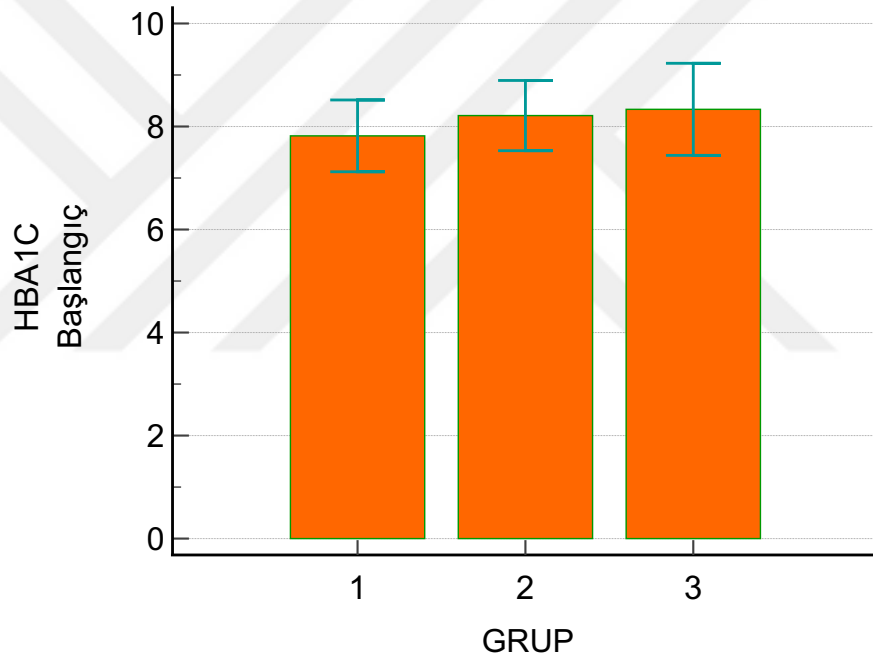


Şekil 4.8. Grupların 6. Ayda Ortalama Açlık Kan Şekerine Göre Dağılımı

Sonuç olarak, her üç grubun zaman içindeki AKŞ düzeyleri arasında hem grup içi hem de grup arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

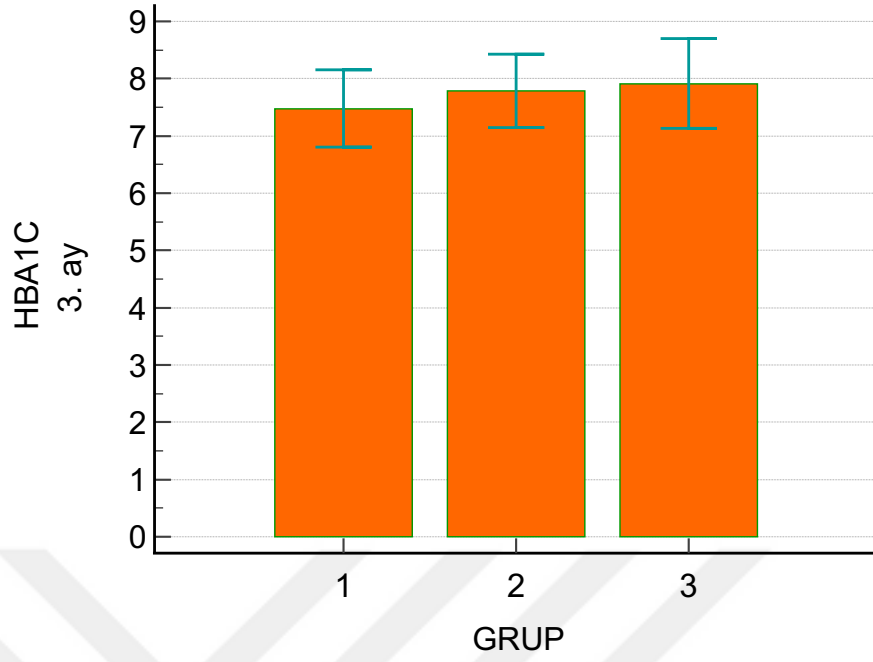
Çalışmaya katılan bireylerin gruplarına göre 0., 3. ve 6. ayda ölçülen ortalama HbA1c değerleri incelendiğinde, zaman içinde tüm gruplarda gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Başlangıçta (0. ay), grup 1'de yer alan bireylerin ortalama HbA1c değeri $7,8 \pm 1,7$, grup 2'de $8,2 \pm 1,6$, grup 3'te ise $8,3 \pm 2,2$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,590$) (Şekil 4.9).



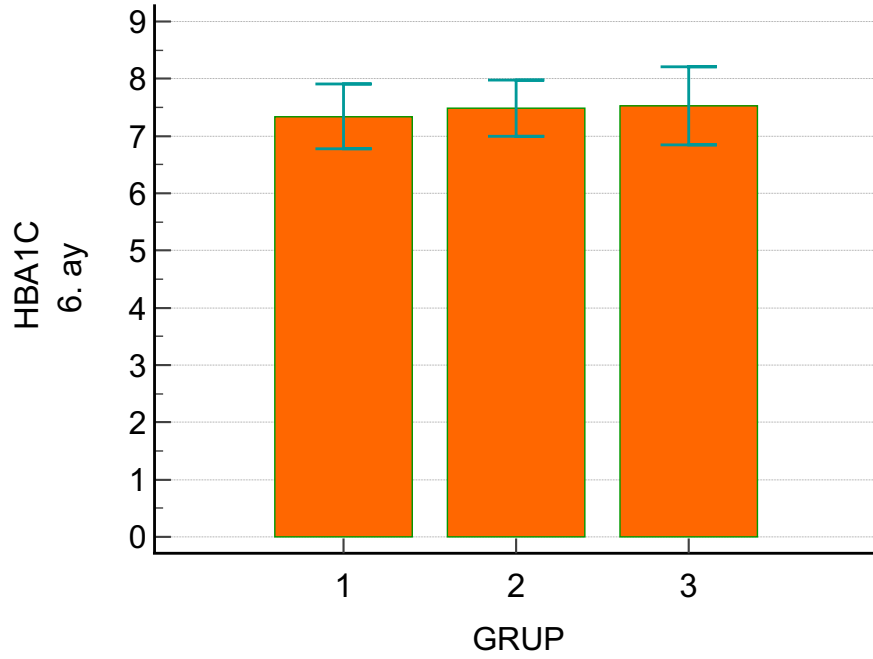
Şekil 4.9. Grupların Başlangıçta HbA1c Değerlerine Göre Dağılımı

Üçüncü ayda, grup 1'de yer alan bireylerin ortalama HbA1c değeri $7,4 \pm 1,6$, grup 2'de $7,7 \pm 1,5$, grup 3'te ise $7,9 \pm 1,8$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,647$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Grupların 3. Ayda HbA1c Değerlerine Göre Dağılımı

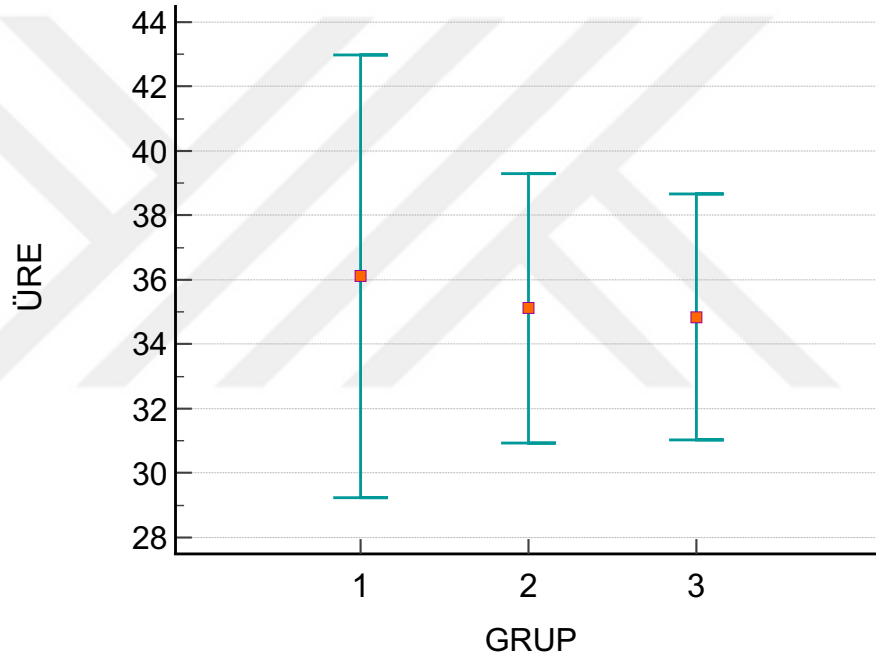
Altıncı ayda, grup 1'de yer alan bireylerin ortalama HbA1c değeri $7,3 \pm 1,4$, grup 2' de $7,4 \pm 1,2$, grup 3'te ise $5,2 \pm 0,2$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,446$) (Şekil 4.11).



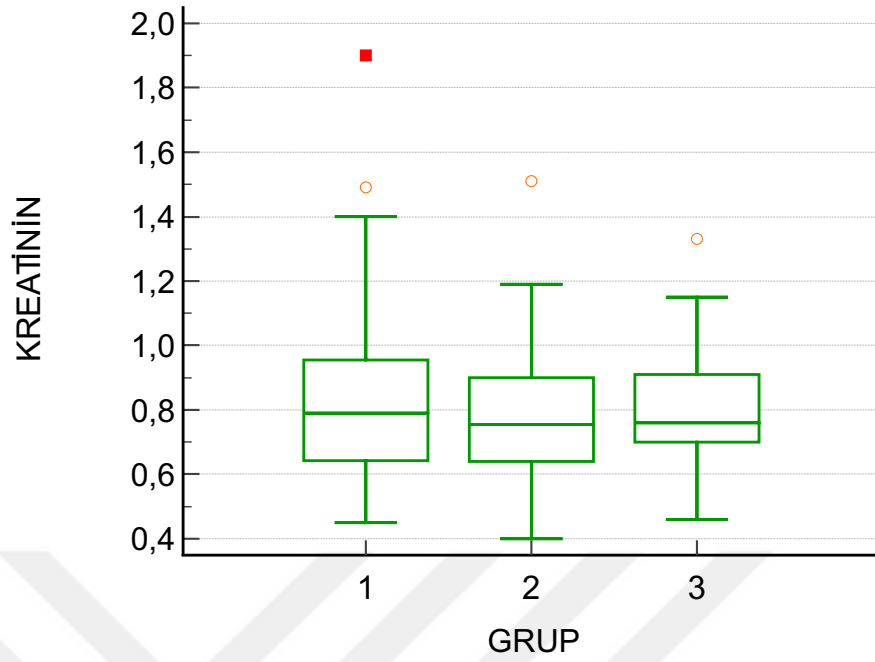
Şekil 4.11. Grupların 6. Ayda HbA1c Değerlerine Göre Dağılımı

Sonuç olarak, her üç grubun zaman içindeki HbA1c düzeyleri arasında karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

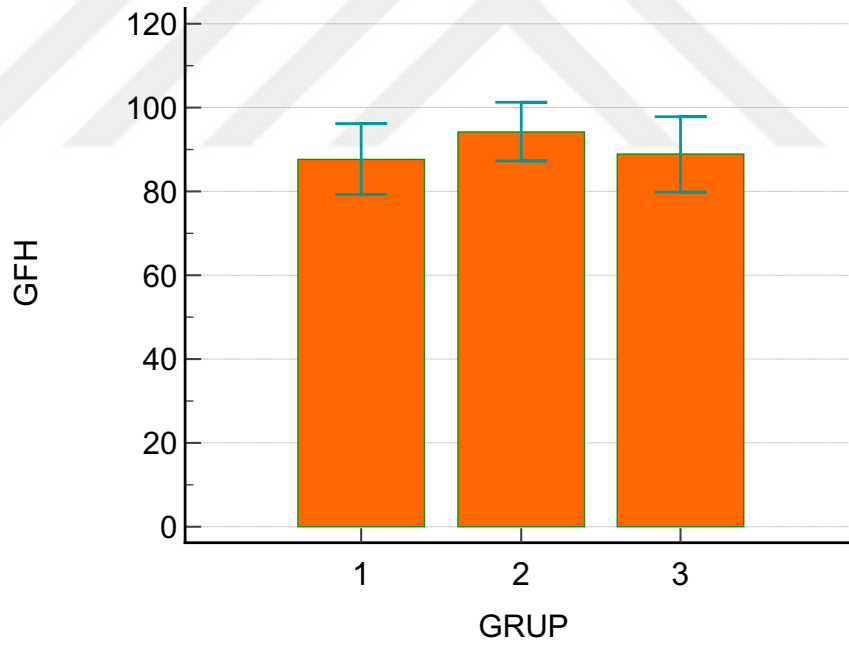
Çalışmaya katılan bireylerin gruplarına göre ölçülen ortalama üre ve kreatinin değerleri incelendiğinde, grup 1'de yer alan bireylerin sırasıyla üre-kreatinin değerleri $36,1 \pm 17,3$ ve $0,86 \pm 0,31$, grup 2'de $35,1 \pm 10,3$ ve $0,78 \pm 0,22$, grup 3'te ise $34,8 \pm 9,4$ ve $0,79 \pm 0,20$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arası sırasıyla üre, kreatinin ve GFR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,08$, $p = 0,322$ ve $p=0,731$) (Şekil 4.12, Şekil 4.13 ve Şekil 4.14).



Şekil 4.12. Grupların Üre Değerlerine Göre Dağılımı

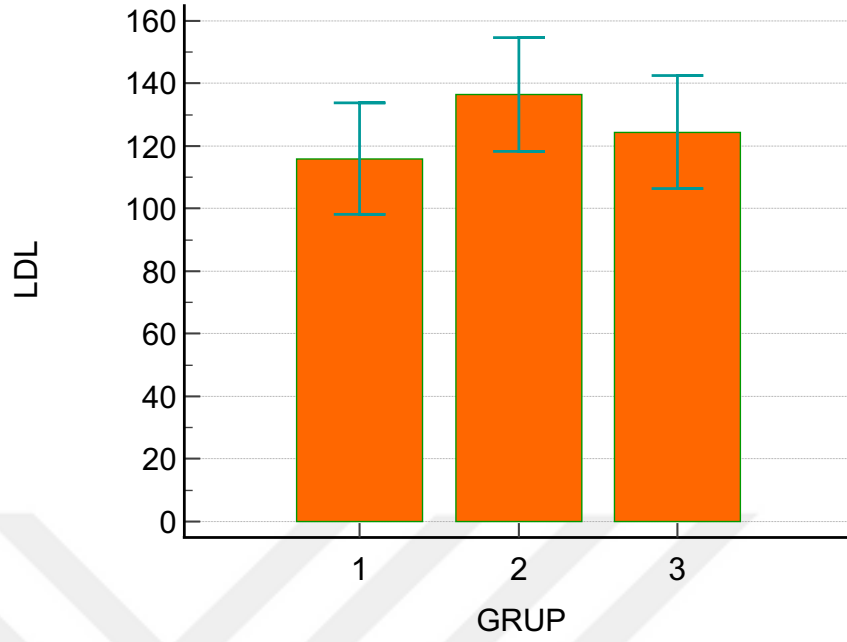


Şekil 4.13. Grupların Kreatinin Değerlerine Göre Dağılımı



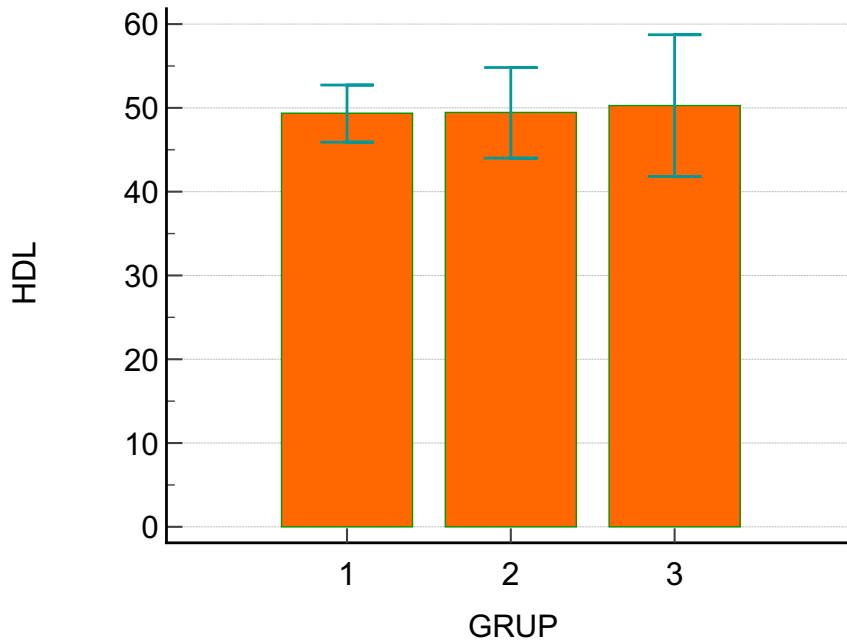
Şekil 4.14. Grupların GFH Değerlerine Göre Dağılımı

Çalışmaya katılan bireylerin gruplarına göre ölçülen ortalama LDL değerleri incelendiğinde, grup 1'de yer alan bireylerin ortalama LDL değerleri $115,9 \pm 45,0$, grup 2'de $136,4 \pm 43,9$, grup 3'te ise $124,4 \pm 43,8$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,893$) (Şekil 4.15).



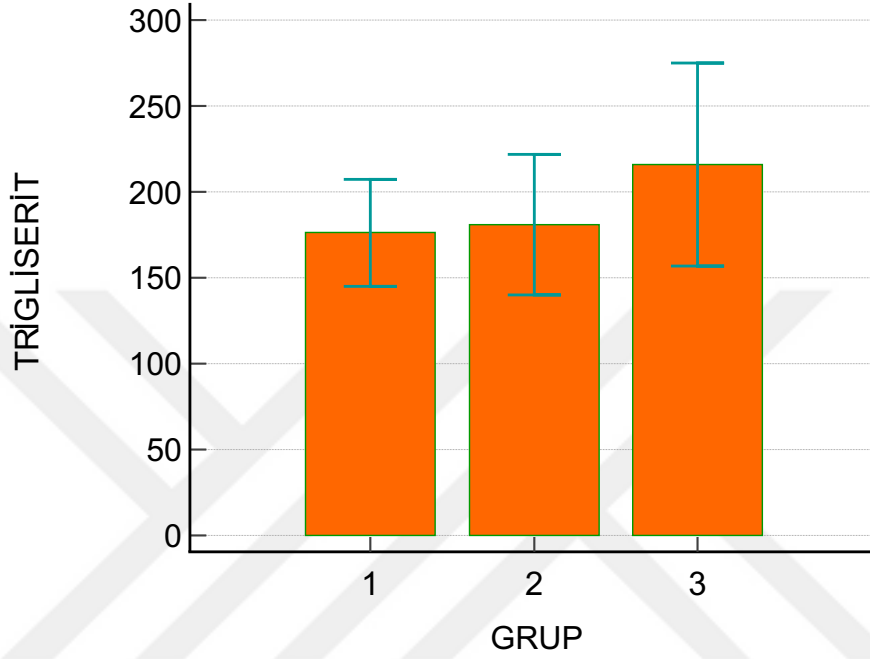
Şekil 4.15. Grupların LDL Değerlerine Göre Dağılımı

Çalışmaya katılan bireylerin gruplarına göre ölçülen ortalama HDL değerleri incelendiğinde, grup 1'de yer alan bireylerin ortalama HDL değerleri $49,3 \pm 8,6$, grup 2'de $49,4 \pm 13,1$, grup 3'te ise $50,2 \pm 20,4$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,578$) (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Grupların HDL Değerlerine Göre Dağılımı

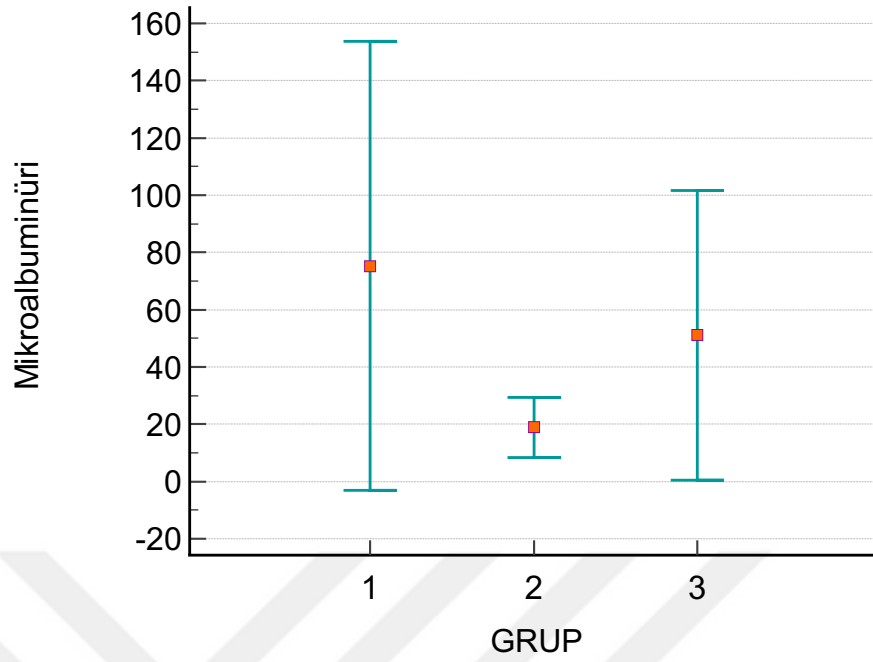
Çalışmaya katılan bireylerin gruplarına göre ölçülen ortalama trigliserit değerleri incelendiğinde, grup 1'de yer alan bireylerin ortalama trigliserit değerleri $176,1 \pm 78,4$, grup 2'de $180,8 \pm 99,3$, grup 3'te ise $215,8 \pm 143,1$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,861$) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Grupların Trigliserit Değerlerine Göre Dağılımı

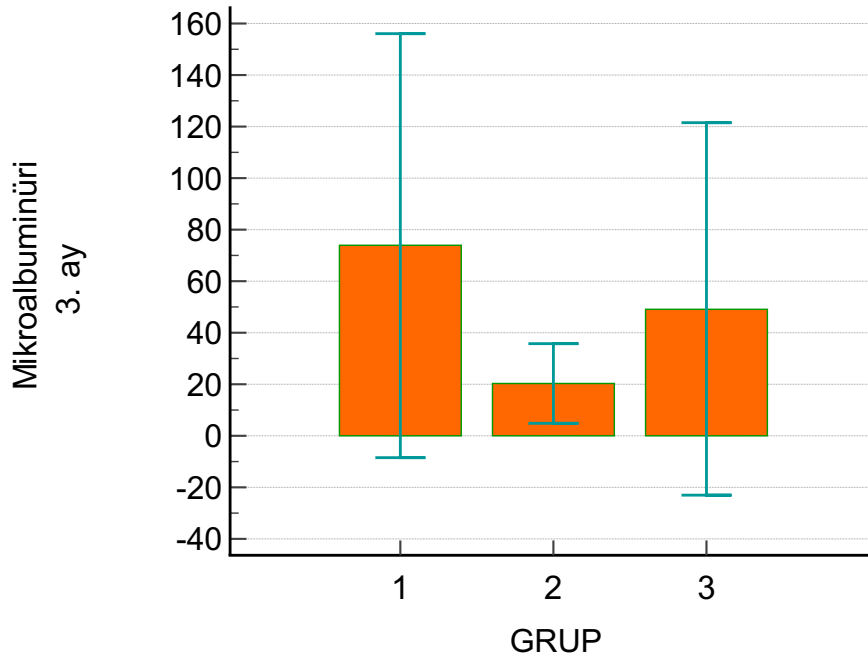
Çalışmaya katılan bireylerin gruplarına göre 0., 3. ve 6. ayda ölçülen ortalama mikroalbuminüri değerleri incelendiğinde, zaman içinde tüm gruplarda gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Başlangıçta (0. ay), grup 1'de yer alan bireylerin ortalama mikroalbuminüri $75,2 \pm 189,7$, grup 2'de $18,9 \pm 24,1$, grup 3'te ise $51,0 \pm 111,3$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,332$) (Şekil 4.18).



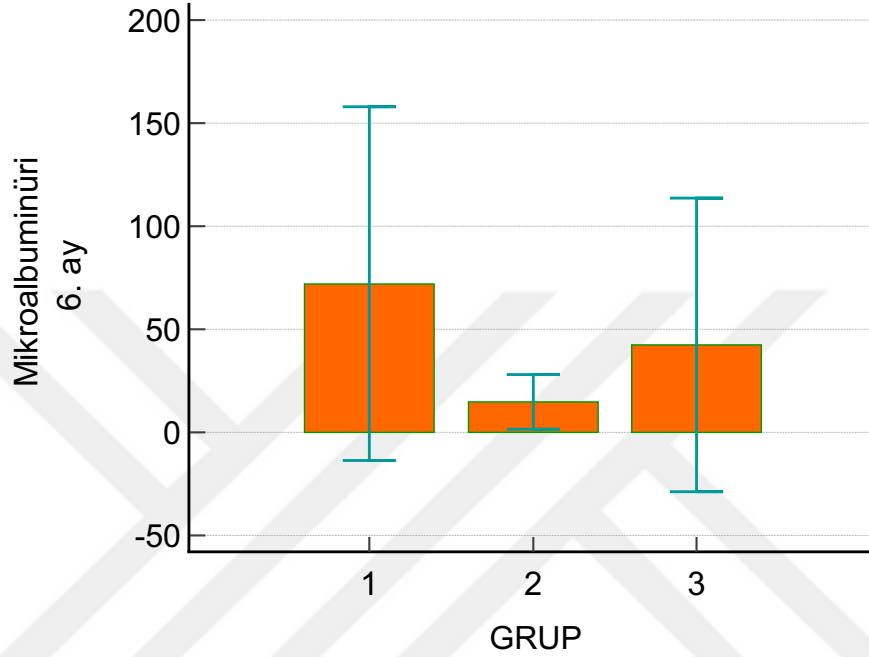
Şekil 4.18. Grupların Başlangıçta Mikroalbuminüri Değerlerine Göre Dağılımı

Üçüncü ayda, grup 1'de yer alan bireylerin ortalama mikroalbuminüri $73,8 \pm 199,2$, grup 2'de $20,2 \pm 37,5$, grup 3'te ise $49,2 \pm 158,8$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,950$) (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Grupların 3. Ayda Mikroalbuminüri Değerlerine Göre Dağılımı

Altıncı ayda, grup 1'de yer alan bireylerin ortalama mikroalbuminüri $72,0 \pm 207,8$, grup 2'de $14,7 \pm 31,0$, grup 3'te ise $42,4 \pm 156,5$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,548$) (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Grupların 6. Ayda Mikroalbuminüri Değerlerine Göre Dağılımı

Çalışmaya katılan bireylerin gruplarına göre 0., 3. ve 6. ayda ölçülen DRP evreleri incelendiğinde, zaman içinde tüm gruplarda gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 4.3, Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Başlangıçta Gruplara Göre DRP Evrelerinin Dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p-değeri
Evre 0	16 (%59,3)	20 (%76,9)	23 (%88,5)	0,534
Evre 1	5 (%18,5)	4 (%15,4)	2 (%7,7)	0,529
Evre 2	3 (%11,1)	0 (0)	1 (%3,8)	0,317
Evre 3	3 (%11,1)	2 (%7,7)	0 (0)	0,654

Tablo 4.4. Üçüncü Ayda Gruplara Göre DRP Evrelerinin Dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p-değeri
Evre 0	14 (%51,9)	19 (%73,1)	23 (%88,5)	0,336
Evre 1	6 (%22,2)	5 (%19,2)	2 (%7,7)	0,367
Evre 2	4 (%14,8)	0 (0)	1 (%3,8)	0,179
Evre 3	3 (%11,1)	2 (%7,7)	0 (0)	0,654

Tablo 4.5. Altıncı Ayda Gruplara Göre DRP Evrelerinin Dağılımı

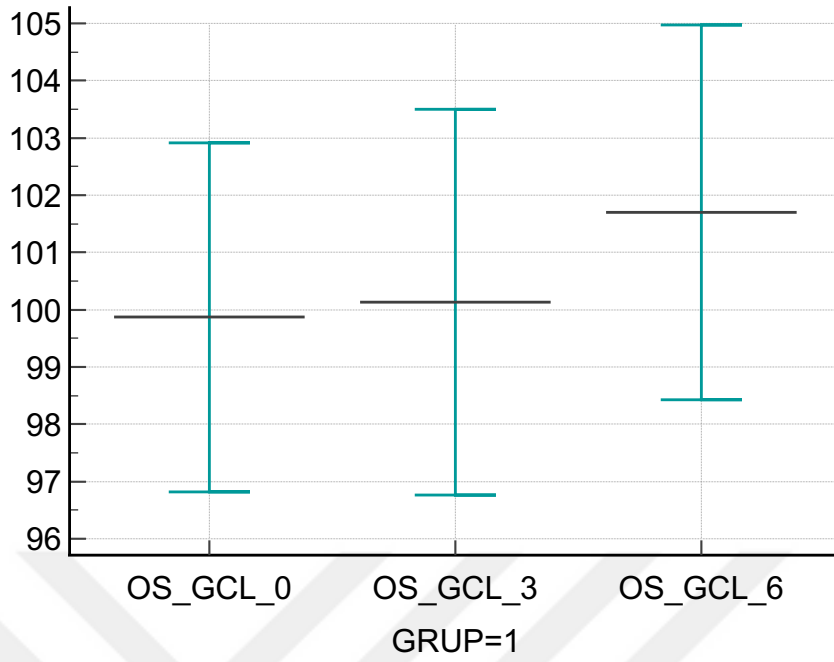
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p-değeri
Evre 0	14 (%51,9)	19 (%73,1)	23 (%88,5)	0,336
Evre 1	6 (%22,2)	5 (%19,2)	1 (%3,8)	0,173
Evre 2	4 (%14,8)	0 (0)	1 (%3,8)	0,179
Evre 3	3 (%11,1)	2 (%7,7)	1 (%3,8)	0,606

Tablo 4.6. Grupların Zamana Göre OS-GCL Dağılımı

Grup	OS-GCL₀ (Ort. ± SS)	OS-GCL₃ (Ort. ± SS)	OS-GCL₆ (Ort. ± SS)	p-değeri
Grup 1	99,4 ± 6,0	100,1 ± 7,8	101,2 ± 7,4	<0,001
Grup 2	95,4 ± 7,9	96,2 ± 8,1	97,4 ± 7,7	0,007
Grup 3	100,9 ± 8,6	99,7 ± 9,0	100,5 ± 11,0	0,222

Çalışmaya katılan bireylerin gruplarına göre 0., 3. ve 6. ayda ölçülen ortalama OS-GCL (sol göz- ganglion hücre tabakası) değerleri incelendiğinde, zaman içinde grup 1(alfa lipoik asit ve B1, B6, B12 vitamin) ve grup 2 (izole alfa lipoik asit)’ de yer alan bireylerde fark istatistiksel olarak anlamlıyken, grup 3 (tedavi almayan)’ deki bireylerde fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.6).

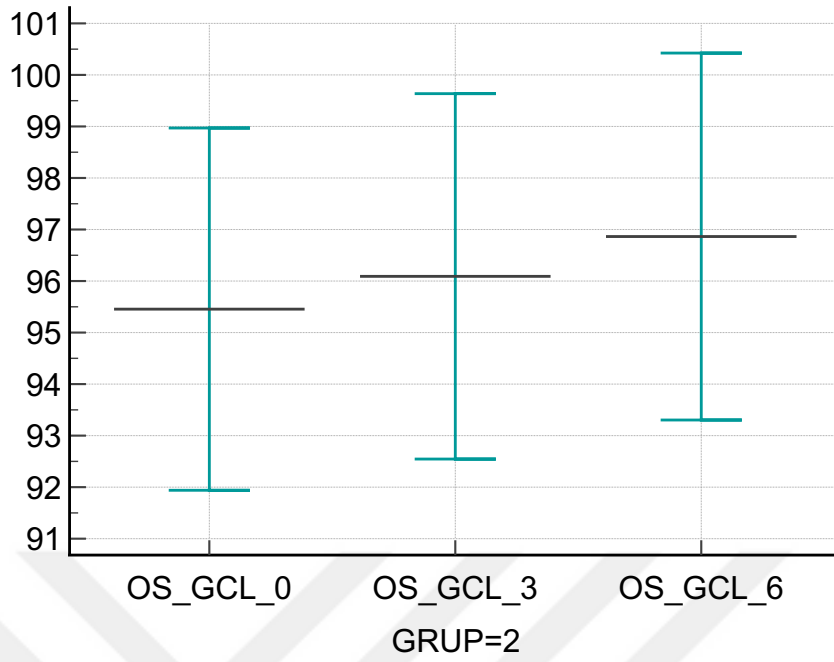
Grup 1’de yer alan bireylerin başlangıçta (0. ay) ortalama OS-GCL (sol göz- ganglion hücre tabakası) değeri $99,4 \pm 6,0$, üçüncü ayda $100,1 \pm 7,8$, altıncı ayda ise $101,2 \pm 7,4$ olarak belirlenmiştir. Grup 1’ de zaman içinde OS-GCL değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. Grup 1'in Ortalama OS-GCL Değerleri

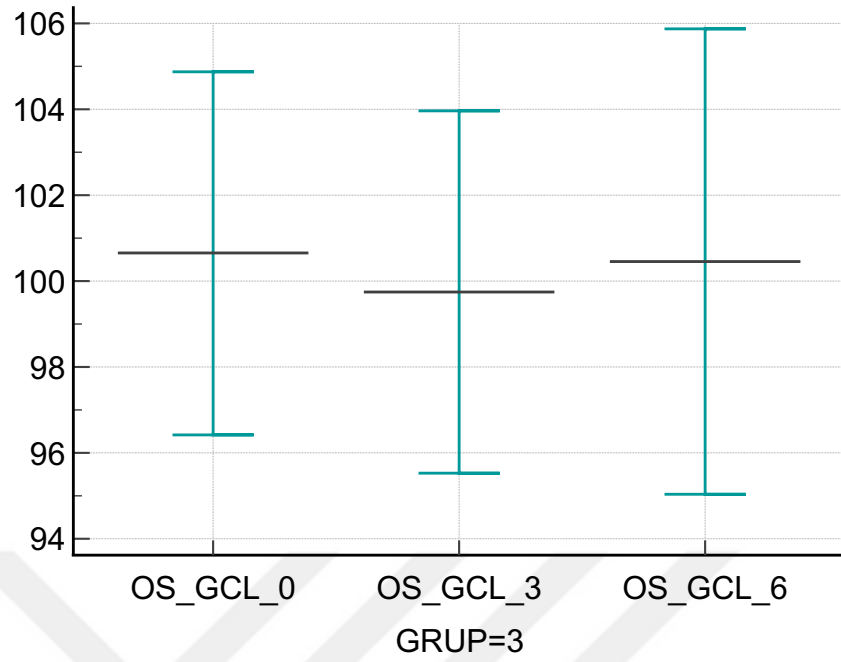
Grup 2'de yer alan bireylerin başlangıçta (0. ay) ortalama OS-GCL (sol göz- ganglion hücre tabakası) değeri $95,4 \pm 7,9$, üçüncü ayda $96,2 \pm 8,1$, altıncı ayda ise $97,4 \pm 7,7$ olarak belirlenmiştir. Grup 2' de zaman içinde OS-GCL değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,007$) (Şekil 4.22).

Grup 1'de zaman içerisinde istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bir artış saptanmıştır ($p < 0,001$). Grup 2'de bu artış daha sınırlı düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olsa da ($p = 0,007$), grup 1'e kıyasla daha düşük etki büyüklüğü göstermiştir (Tablo 4.6).



Şekil 4.22. Grup 2'nin Ortalama OS-GCL Değerleri

Grup 3'te yer alan bireylerin başlangıçta (0. ay) ortalama OS-GCL (sol göz- ganglion hücre tabakası) değeri $100,9 \pm 8,6$, üçüncü ayda $99,7 \pm 9,0$, altıncı ayda ise $100,5 \pm 11,0$ olarak belirlenmiştir. Grup 3'te zaman içinde OS-GCL değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,222$) (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. Grup 3'ün Ortalama OS-GCL Değerleri

Gruplar arası karşılaştırmayı değerlendirmek amacıyla yapılan ek analizde, 0. ayda OS-GCL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,060$) (Tablo 4.7). Altıncı ay sonunda yapılan değerlendirmede de gruplar arasında OS-GCL düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,210$) (Tablo 4.7). Bu durum, grupların başlangıç ve 6.ay seviyelerinin benzer olduğunu göstermektedir. Bu nedenle grup 1'in kendi içinde zamana bağlı anlamlı artış göstermesi, başlangıçta benzer değerlere sahip olan gruplar arasında bu gruptaki tedavi yanıtının daha belirgin olduğunu ortaya koymakta ve tedavi etkinliğini desteklemektedir.

Tablo 4.7. Grupların 0. Ay ve 6. Aya Göre OS-GCL Dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
OS-GCL₀	99,4 ± 6,0	95,4 ± 7,9	100,9 ± 8,6	0,06
OS-GCL₆	101,2 ± 7,4	97,4 ± 7,7	100,5 ± 11,0	0,210

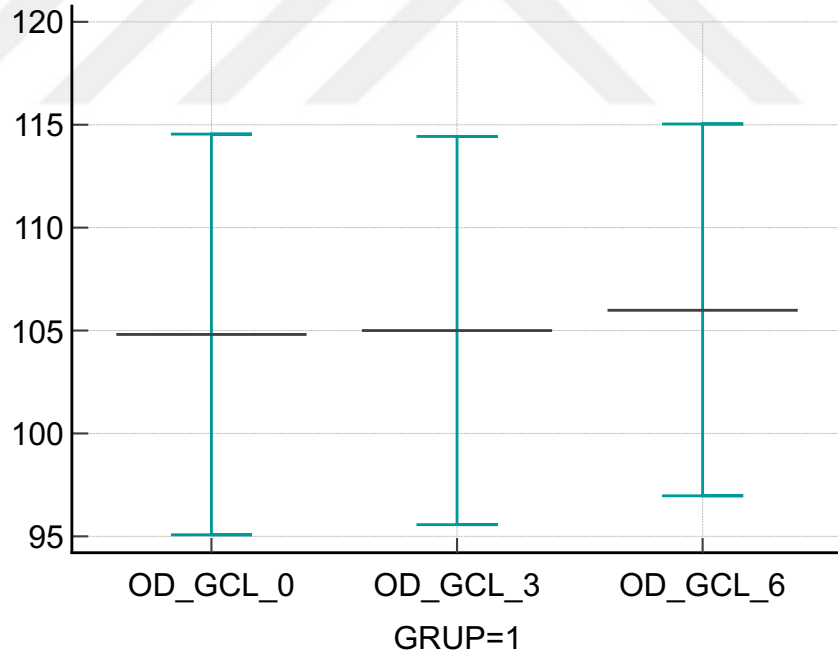
Çalışmaya katılan bireylerin gruplarına göre 0., 3. ve 6. ayda ölçülen ortalama OD-GCL (sağ göz- ganglion hücre tabakası) değerleri incelendiğinde, zaman içinde grup 1(alfa lipoik asit ve B1, B6, B12 vitamin) ve grup 2 (izole alfa lipoik asit)' de yer alan bireylerde

fark istatistiksel olarak anlamlıyken, grup 3 (tedavi almayan)' deki bireylerde fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Grupların Zamana Göre OD-GCL Dağılımı

Grup	OD-GCL ₀ (Ort. $\pm$ SS)	OD-GCL ₃ (Ort. $\pm$ SS)	OD-GCL ₆ (Ort. $\pm$ SS)	p-değeri
Grup 1	105,2 $\pm$ 22,0	105,0 $\pm$ 21,8	106,2 $\pm$ 20,4	0,0007
Grup 2	96,0 $\pm$ 9,6	96,6 $\pm$ 9,0	98,0 $\pm$ 9,2	0,036
Grup 3	101,6 $\pm$ 10,8	100,8 $\pm$ 10,6	102,1 $\pm$ 9,6	0,762

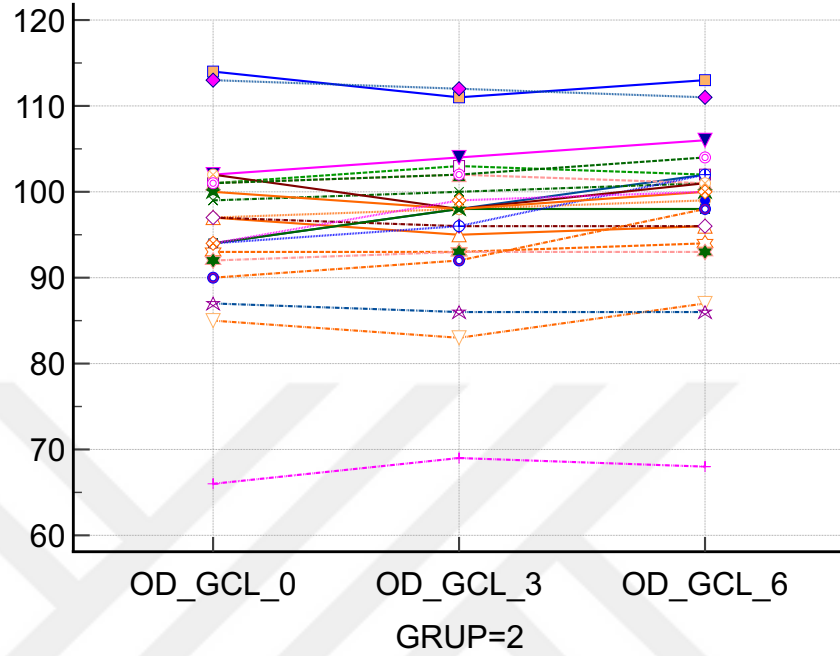
Grup 1'de yer alan bireylerin başlangıçta (0. ay) ortalama OD-GCL (sağ göz-ganglion hücre tabakası) değeri 105,2 $\pm$ 22,0, üçüncü ayda 105,0 $\pm$ 21,8, altıncı ayda ise 106,2 $\pm$ 20,4 olarak belirlenmiştir. Grup 1' de zaman içinde OD-GCL değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0007$) (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. Grup 1'in Ortalama OD-GCL Değerleri

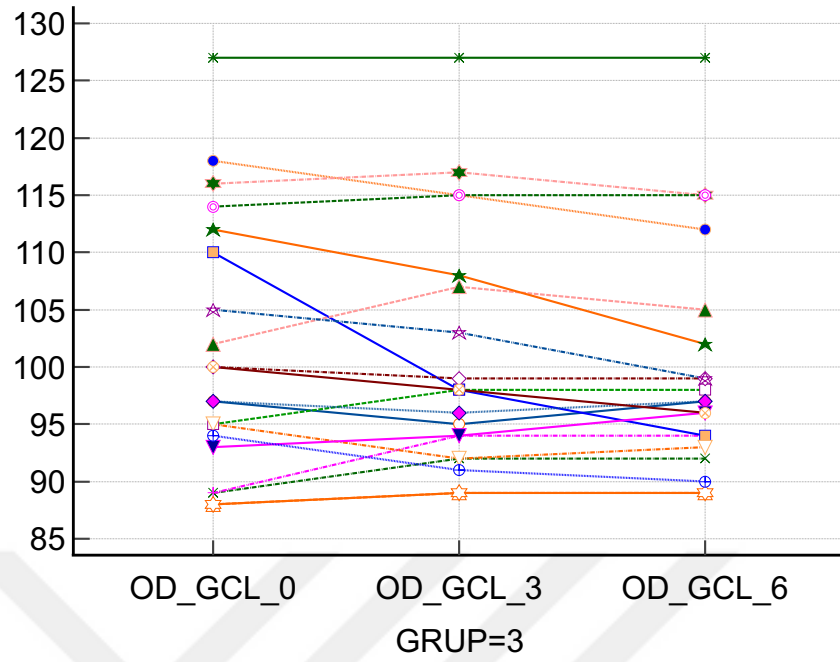
Grup 2'de yer alan bireylerin başlangıçta (0. ay) ortalama OD-GCL (sağ göz-ganglion hücre tabakası) değeri 96,0 $\pm$ 9,6, üçüncü ayda 96,6 $\pm$ 9,0, altıncı ayda ise 98,0 $\pm$

9,2 olarak belirlenmiştir. Grup 1’ de zaman içinde OD-GCL değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,036$) (Şekil 4.25).



Şekil 4.25. Grup 2’nin Ortalama OD-GCL Değerleri

Grup 3’te yer alan bireylerin başlangıçta (0. ay) ortalama OD-GCL (sağ göz-ganglion hücre tabakası) değeri $101,6 \pm 10,8$, üçüncü ayda $100,8 \pm 10,6$, altıncı ayda ise $102,1 \pm 9,6$ olarak belirlenmiştir. Grup 3’te zaman içinde OD-GCL değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,762$) (Şekil 4.26).



Şekil 4.26. Grup 3'ün Ortalama OD-GCL Değerleri

Gruplar arası karşılaştırmayı değerlendirmek amacıyla yapılan ek analizde, 0. ayda OD-GCL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,137$) (Tablo 4.9). Altıncı ay sonunda yapılan değerlendirmede de gruplar arasında OD-GCL düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,446$) (Tablo 4.9). Bu durum, grupların başlangıç ve 6.ay seviyelerinin benzer olduğunu göstermektedir. Bu nedenle grup 1'in kendi içinde zamana bağlı anlamlı artış göstermesi, başlangıçta benzer değerlere sahip olan gruplar arasında bu gruptaki tedavi yanıtının daha belirgin olduğunu ortaya koymakta ve tedavi etkinliğini desteklemektedir.

Tablo 4.9. Grupların 0. Ay ve 6. Aya Göre OD-GCL Dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
OD-GCL₀	105, ± 22,0	96,0 ± 9,6	101,6 ± 10,8	0,137
OD-GCL₆	106,2 ± 20,4	98,0 ± 9,2	100,1 ± 9,6	0,446

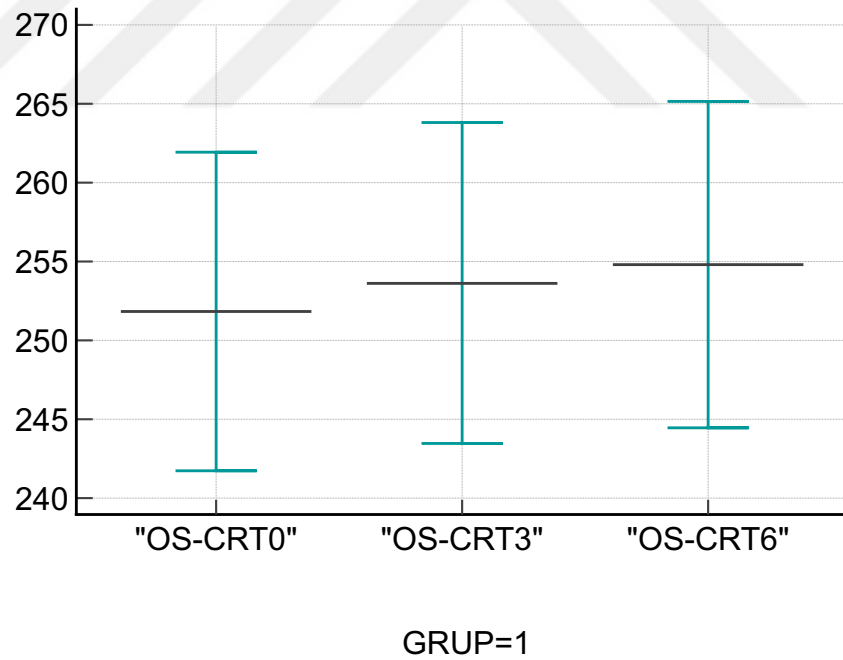
Çalışmaya katılan bireylerin gruplarına göre 0., 3. ve 6. ayda ölçülen ortalama OS-CRT (sol göz- santral retinal kalınlık) değerleri incelendiğinde, zaman içinde grup 1(alfa lipoik asit ve B1, B6, B12 vitamin) ve grup 2 (izole alfa lipoik asit)' de yer alan bireylerde

fark istatistiksel olarak anlamlıyken, grup 3 (tedavi almayan)' deki bireylerde fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Grupların Zamana Göre OS-CRT Dağılımı

Grup	OS-CRT ₀ (Ort. ± SS)	OS-CRT ₃ (Ort. ± SS)	OS-CRT ₆ (Ort. ± SS)	p-değeri
Grup 1	251,8 ± 25,5	253,6 ± 25,7	254,8 ± 26,1	0,001
Grup 2	249,3 ± 21,9	250,3 ± 21,0	254,0 ± 22,9	0,04
Grup 3	248,1 ± 18,6	247,4 ± 18,3	248,4 ± 19,3	0,967

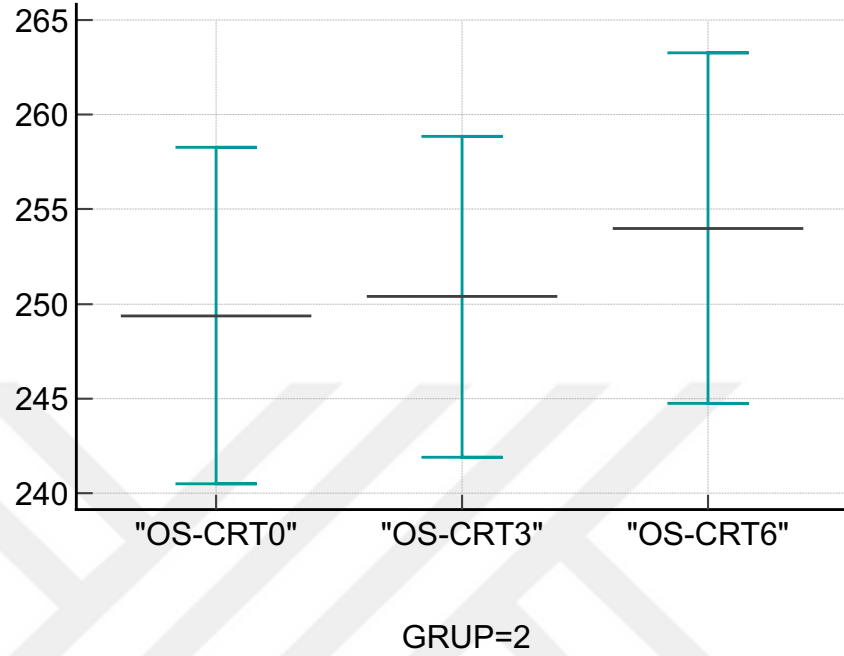
Grup 1'de yer alan bireylerin başlangıçta (0. ay) ortalama OS-CRT (sol göz- santral retinal kalınlık) değeri $251,8 \pm 25,5$, üçüncü ayda $253,6 \pm 25,7$, altıncı ayda ise $254,8 \pm 26,1$ olarak belirlenmiştir. Grup 1' de zaman içinde OS-CRT değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,001$) (Şekil 4.27).



Şekil 4.27. Grup 1'in Ortalama OS-CRT Değerleri

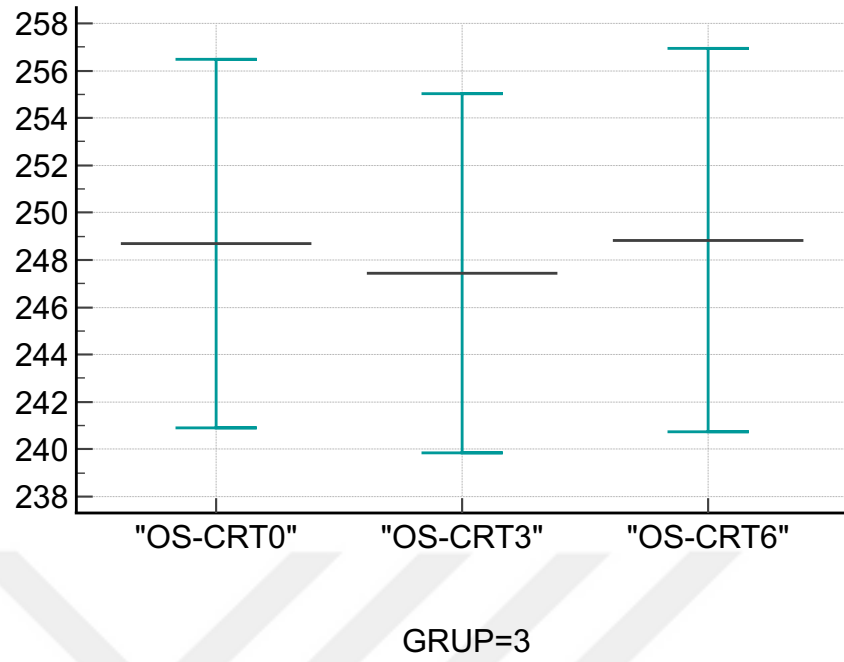
Grup 2'de yer alan bireylerin başlangıçta (0. ay) ortalama OS-CRT (sol göz- santral retinal kalınlık) değeri $249,3 \pm 21,9$, üçüncü ayda $250,3 \pm 21,0$, altıncı ayda ise $254,0 \pm 22,9$

olarak belirlenmiştir. Grup 2’ de zaman içinde OS-CRT değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,04$) (Şekil 4.28).



Şekil 4.28. Grup 2’nin Ortalama OS-CRT Değerleri

Grup 3’te yer alan bireylerin başlangıçta (0. ay) ortalama OS-CRT (sol göz- santral retinal kalınlık) değeri $248,1 \pm 18,6$, üçüncü ayda $247,4 \pm 18,3$, altıncı ayda ise $248,4 \pm 19,3$ olarak belirlenmiştir. Grup 3’te zaman içinde OS-CRT değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,967$) (Şekil 4.29).



Şekil 4.29. Grup 3'ün Ortalama OS-CRT Değerleri

Gruplar arası karşılaştırmayı değerlendirmek amacıyla yapılan ek analizde, 0. ayda OS-CRT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,834$) (Tablo 4.11). Bu durum, grupların başlangıçta seviyelerinin benzer olduğunu göstermektedir. Bu nedenle grup 1'in kendi içinde zamana bağlı anlamlı artış göstermesi, başlangıçta benzer değerlere sahip olan gruplar arasında bu gruptaki tedavi yanıtının daha belirgin olduğunu ortaya koymakta ve tedavi etkinliğini desteklemektedir.

Tablo 4.11. Başlangıçta Gruplara Göre OS-CRT Dağılımı

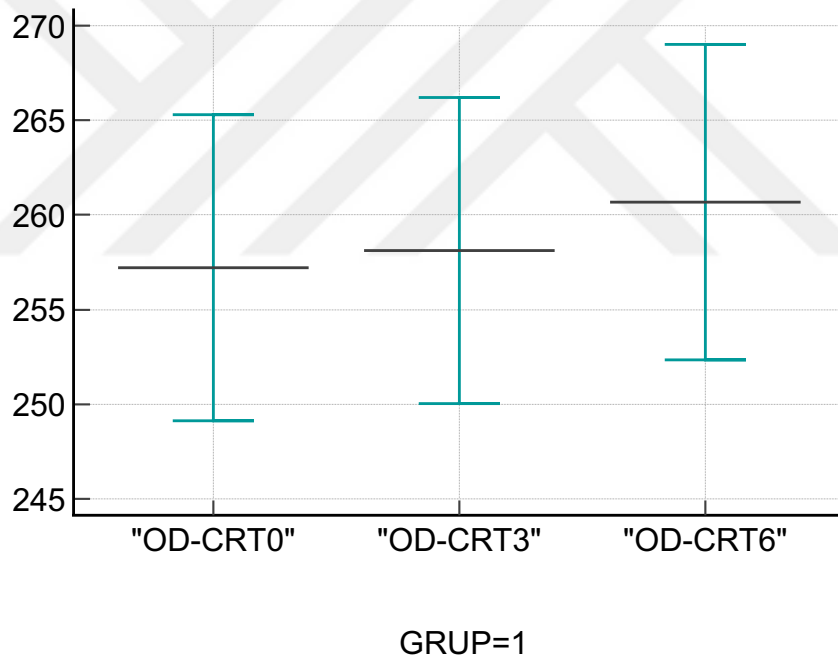
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
OS-CRT ₀	251,8 ± 25,5	249,3 ± 21,9	248,1 ± 18,6	0,834

Çalışmaya katılan bireylerin gruplarına göre 0., 3. ve 6. ayda ölçülen ortalama OD-CRT (sağ göz- santral retinal kalınlık) değerleri incelendiğinde, zaman içinde grup 1(alfa lipoik asit ve B1, B6, B12 vitamin) yer alan bireylerde fark istatistiksel olarak anlamlıyken, grup 2 (izole alfa lipoik asit) ve grup 3 (tedavi almayan)' deki bireylerde fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.12).

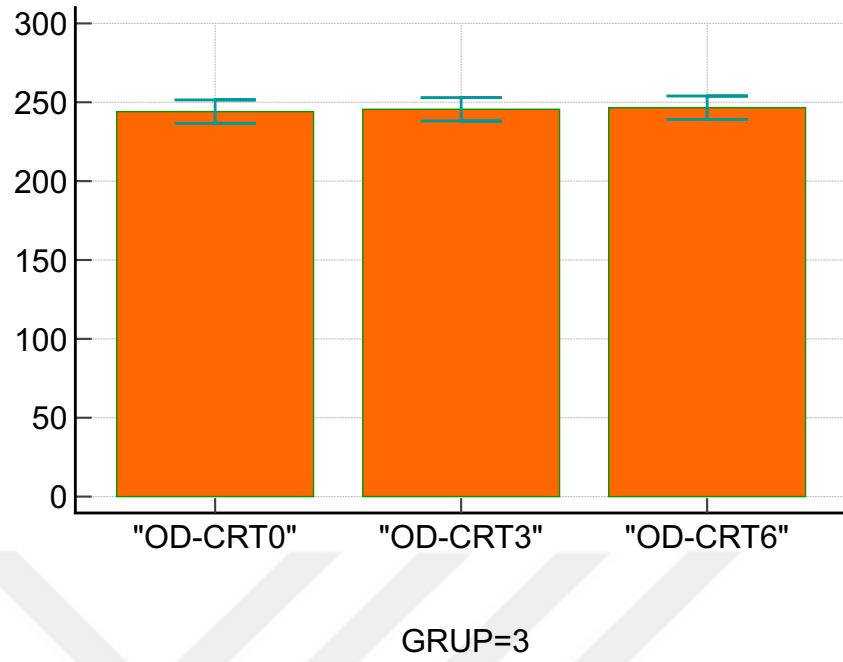
Tablo 4.12. Grupların Zamana Göre OD-CRT Dağılımı

Grup	OD-CRT ₀ (Ort. $\pm$ SS)	OD-CRT ₃ (Ort. $\pm$ SS)	OD-CRT ₆ (Ort. $\pm$ SS)	p-değeri
Grup 1	257,2 $\pm$ 20,4	258,1 $\pm$ 20,4	260,6 $\pm$ 21,0	0,047
Grup 2	248,1 $\pm$ 18,1	248,2 $\pm$ 18,3	250,0 $\pm$ 21,3	0,331
Grup 3	243,4 $\pm$ 18,0	245,6 $\pm$ 18,0	246,1 $\pm$ 17,8	0,051

Grup 1’de yer alan bireylerin başlangıçta (0. ay) ortalama OD-CRT (sağ göz-santral retinal kalınlık) değeri $257,2 \pm 20,4$, üçüncü ayda $258,1 \pm 20,4$, altıncı ayda ise $260,6 \pm 21,0$ olarak belirlenmiştir. Grup 1’de zaman içinde OD-CRT değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,047$) (Şekil 4.30).

**Şekil 4.30. Grup 1’in Ortalama OD-CRT Değerleri**

Grup 3’te yer alan bireylerin başlangıçta (0. ay) ortalama OD-CRT (sağ göz-santral retinal kalınlık) değeri $243,4 \pm 18,0$, üçüncü ayda $245,6 \pm 18,0$, altıncı ayda ise $246,1 \pm 17,8$ olarak belirlenmiştir. Grup 3’te zaman içinde OD-CRT değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,051$) (Şekil 4.31).



Şekil 4.31. Grup 3'ün Ortalama OD-CRT Değerleri

Gruplar arası karşılaştırmayı değerlendirmek amacıyla yapılan ek analizde, 0. ayda OD-CRT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,03$) (Tablo 4.13). Bu durum, grupların başlangıçta seviyelerinin benzer olduğunu göstermektedir. Bu nedenle grup 1'in kendi içinde zamana bağlı anlamlı artış göstermesi, başlangıçta benzer değerlere sahip olan gruplar arasında bu gruptaki tedavi yanıtının daha belirgin olduğunu ortaya koymakta ve tedavi etkinliğini desteklemektedir.

Tablo 4.13. Başlangıçta Gruplara Göre OD-CRT Dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
OD-CRT ₀	257,2 ± 20,4	248,1 ± 18,1	243,4 ± 18,0	0,03

TARTIŞMA

Bu çalışmada tip 2 diyabetik nöropatili hastalarda alfa lipoik asit (ALA) ve nörotropik vitamin kombinasyonunun retina yapıları üzerindeki etkileri retrospektif olarak incelendi. Altı aylık süreçte hem sabit doz kombinasyon hem de izole alfa lipoik asit kullanan gruplarda tedavinin ganglion hücre tabakası (GCL) ve santral retinal kalınlıkta (CRT) anlamlı koruma sağladığı gösterildi. Literatür taraması yapıldığında, ALA ve nörotropik vitaminlerin retinal hücreler üzerindeki koruyucu etkilerini gösteren sınırlı deneysel ve klinik çalışma olduğu görülmüştür.

Diyabetik retinopati (DR), kronik hiperglisemiye bağlı mikrovasküler hasarla ilişkili bir komplikasyondur. Oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, VEGF artışı ve perisit kaybı temel patofizyolojik mekanizmaları oluşturur (38). Bu süreçler yalnızca vasküler değil, aynı zamanda retinal nöral yapılarda da hasara yol açar. Özellikle ganglion hücre tabakası (GCL), diyabetik nörodejenerasyonun erken hedeflerinden biridir (40). Santral retinal kalınlık (CRT) ise artan vasküler geçirgenliğe bağlı olarak etkilenmektedir. Sohn ve ark. (37), diyabetik retinopatisi bulunmayan bireylerde OCT ile ölçülen GCL kalınlığında anlamlı azalma saptamıştır. Bu bulgu, retinal nörodejenerasyonun mikrovasküler değişikliklerden önce başlayabileceğini ve DR'nin erken, bağımsız bir bileşeni olabileceğini göstermiştir. Benzer şekilde, Boned-Murillo ve ark. (40), GCL incelmesini diyabetik retinopatinin ilerleyişiyle ilişkili nörodejeneratif bir belirteç olarak tanımlamıştır. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda GCL'nin korunması klinik açıdan önemli bir hedef haline gelmektedir. Çalışmamızda hem sabit doz kombinasyon hem de izole alfa lipoik asit kullanan grupta her iki gözde GCL değerlerinde anlamlı artış saptandı. Literatürde de ALA'nın oksidatif stresi azaltarak retinal yapının bütünlüğünü koruduğu gösterilmiştir. Lin ve ark. (82), ALA'nın reaktif oksijen türlerini (ROS) ve ileri glikasyon son ürünlerini (AGE) baskılayarak perisit kaybını azalttığını göstermiştir. Kan ve ark. (68)'nin yaptığı hayvansal çalışmada ALA'nın diyabetik ortamda retinal ganglion hücrelerini koruduğu, retinal kalınlık kaybını önlediği ve VEGF ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Kan ve arkadaşları bu etkinin, ALA'nın oksidatif stres ve serbest radikal oluşumunu azaltıcı etkisine bağlı olabileceğini ifade etmiştir. Kowluru ve ark. (83)'nin çalışmasında ALA'nın retina ganglion hücrelerinde oksidatif stresi azalttığı, mitokondriyal fonksiyonu koruduğu ve ganglion hücre tabakasındaki incelmeyi önlediği deneysel modellerde gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da ganglion hücre tabakasının anlamlı düzeyde korunması yalnızca ALA'nın serbest

radikalleri nötralize eden antioksidan etkisiyle değil, aynı zamanda hücresel ortamlarda geniş etki alanına sahip olması, mitokondriyal enerji metabolizmasına katılarak nöronal fonksiyonu desteklemesi ve endojen antioksidanların rejenerasyonunu teşvik etmesiyle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda GCL düzeylerinde elde edilen etki, alfa lipoik asit ve nörotropik vitamin kullanan grupta istatistiksel olarak daha anlamlıydı. Bu durum, kombinasyon tedavinin retinal yapılar üzerindeki sinerjik etkisini ortaya koymaktadır. Nörotropik vitaminler içerisinde bulunan B1 (tiamin), B6 (piridoksin) ve B12 (kobalamin) vitaminlerinin nöroprotektif etkileri bulunmaktadır (6). Tiamin, hiperglisemiye bağlı gelişen ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) birikimini azaltır. Aynı zamanda hücresel düzeyde oksidatif stresi sınırlandırmaktadır (73). Yapılan çalışmalar, tiamin eksikliği durumunda retinal hücre yapısının bozulduğunu ve bu durumun nörovasküler bütünlüğü olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur. Beltramo ve ark. (76)'nın yaptığı in vitro çalışmada, yüksek glikoz ortamında tiamin taşıyıcısı THTR2 ekspresyonunun azaldığı ve bunun perisitlerde tiamin alımını bozarak oksidatif hasarı artırdığı saptanmıştır. Cinici ve ark (84)'nın diyabetik farelerde tiamin uygulamasının endojen oksidanları azaltarak diyabetik retinopatide koruyucu olabileceği bulunmuştur. Bu bulgular, B1 vitamininin retinal bütünlüğün korunmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Vitamin B6, homosistein metabolizmasındaki düzenleyici rolü ve antioksidan/antiinflamatuvar etkileriyle diyabetik retinopatide dolaylı koruyucu potansiyel taşımaktadır (85). Kobalaminin homosistein seviyelerini düşürerek oksidatif stresi azalttığı ve myelinizasyonda göre aldığı bilinmektedir. Tip 2 DM hastalarında yapılan bir meta-analizde, diyabetik retinopatili bireylerde serum B12 seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (86). Düşük B12 seviyelerinin aynı zamanda inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak retinal pigment epitelyal hücrelerde apoptoza yol açtığı gösterilmiştir (87). Bu bulgular doğrultusunda, düşük serum B12 düzeyinin diyabetik retinopati gelişimiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. B1, B6 ve B12 vitaminleri ile yapılan başka bir çalışmada kombinasyon tedavisinin monoterapiye kıyasla terapötik avantaj sağladığı gösterilmiş olup sinerjistik etkinin gücünü desteklemektedir (80).

Çalışmamızda sol göz CRT değerlerinde hem sabit doz kombinasyon hem de izole alfa lipoik asit kullanan grupta anlamlı artış saptandı. GCL değerlerinde olduğu gibi elde edilen artış, kombinasyon tedavisi uygulanan grupta istatistiksel olarak daha belirgin bulunmuştur. Bu bulgular, alfa lipoik asidin retinal kalınlık üzerindeki koruyucu etkisine

işaret etmektedir. Andres-Blasco ve ark. (38)'nın yaptığı gözlemsel bir çalışmada CRT artışı ile sistemik oksidatif stres belirteçleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Artan oksidatif stres, retinal bariyer bozulması ve damar geçirgenliğinde artışa neden olmakta; bu da oksidatif stresin CRT'deki artışın önemli bir belirleyicisi olabileceğini göstermektedir. Kan ve ark. (68)'nin tarafından yapılan deneysel bir çalışmada da alfa lipoik asit tedavisinin diyabetik fare retinasında retina tabaka kalınlıklarını muhafaza ettiği ve VEGF düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olup kombinasyon tedavisinin etkinliğini desteklemektedir.

Çalışmamızda, sağ göz izole alfa lipoik asit kullanan grupta CRT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır. Ancak veriler incelendiğinde 3. aydan sonra artış eğiliminin belirginleştiği gözlemlenmiştir. Bu durum, tedavi süresinin daha uzun olması halinde söz konusu farkın istatistiksel olarak anlamlı hale gelebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, HbA1c düzeylerinde zamanla her iki grupta da düşüş gözlemlenmiştir. Bu bulgu, CRT ve GCL ölçümlerinde saptanan anlamlı iyileşmelerde glisemik kontrolün olası bir katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde HbA1c düzeylerindeki düşüş anlamlı bulunmamıştır. Bu durum, retinal parametrelerdeki iyileşmenin büyük ölçüde uygulanan tedaviye bağlı olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar da bulunmaktadır. Örneklem büyüklüğünün ve takip sürelerinin daha fazla olması çalışmamızı daha da güçlendirebilirdi. Her ne kadar hastaların açlık kan şekeri ve HbA1c düzeylerinin dağılımı benzerlik gösterse de uygulanan antidiyabetik tedaviler standart değildi. Ayrıca, hastalar diyabetik komplikasyonlar açısından homojen bir dağılım göstermemekteydi.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, alfa lipoik asit ve nörotropik B vitaminlerinin kombinasyon halinde kullanımının, diyabetik nöropatili tip 2 diyabet hastalarında retinal ganglion hücre tabakası (GCL) ve santral retinal kalınlık (CRT) üzerinde yapısal koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir. Elde edilen bulgular, bu kombinasyonun diyabetik retinopati gelişimini yavaşlatabileceğini düşündürmektedir. Alfa lipoik asit ve B1, B6, B12 vitaminleri birlikte değerlendirilmeli; özellikle retinal yapının korunmasının hedeflendiği olgularda tamamlayıcı tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Bulgularımızın daha güçlü şekilde desteklenmesi için geniş örneklemli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 11 Aralık 2023;47(Supplement_1):S20-42.
2. IDF Diabetes Atlas 11th Edition. 2025 International Diabetes Federation; 2025.
3. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, vd. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 01 Aralık 2023;168:115734. doi:[10.1016/j.biopha.2023.115734](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115734)
4. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med*. 01 Mayıs 2021;171(2):179-89. doi:[10.1007/s10517-021-05191-7](https://doi.org/10.1007/s10517-021-05191-7)
5. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radical Biology and Medicine*. 01 Ağustos 1995;19(2):227-50. doi: [10.1016/0891-5849\(95\)00017-r](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)00017-r)
6. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *BioMed Research International*. 2021;2021(1):9968228. doi:[10.1155/2021/9968228](https://doi.org/10.1155/2021/9968228)
7. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, vd. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 01 Ekim 2023;46(10):e151-99. doi:[10.2337/dci23-0036](https://doi.org/10.2337/dci23-0036)
8. Eknayan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 01 Nisan 2005;12(2):223-9. doi:[10.1053/j.ackd.2005.01.002](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2005.01.002)
9. Herman WH. Prediabetes Diagnosis and Management. *JAMA*. 11 Nisan 2023;329(14):1157-9. doi: [10.1001/jama.2023.4406](https://doi.org/10.1001/jama.2023.4406).
10. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. *Diabetic Medicine*. 2013;30(2):170-8. doi: [10.1111/dme.12048](https://doi.org/10.1111/dme.12048).
11. Strati M, Moustaki M, Psaltopoulou T, Vryonidou A, Paschou SA. Early onset type 2 diabetes mellitus: an update. *Endocrine*. 2024;85(3):965-78. doi: [10.1007/s12020-024-03772-w](https://doi.org/10.1007/s12020-024-03772-w).
12. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*. 01 Ekim 2022;43(5):763-93. doi: [10.1210/endrev/bnac003](https://doi.org/10.1210/endrev/bnac003).
13. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu [Internet]. 16th ed. 2024 [cited 2024 Oct 6]. 55–56 p. Available from: <https://file.temd.org.tr/>

14. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. Temmuz 2009;32(7):1335-43. doi: 10.2337/dc09-9032.
15. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. İçinde: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, vd., editörler. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [a.yer 31 Mart 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/>
16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 09 Aralık 2024;48(Supplement_1): S128-45. doi: 10.2337/dc24-S006.
17. Amiel SA, Aschner P, Childs B, Cryer PE, Galan BE de Frier BM, vd. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 01 Mayıs 2019;7(5):385-96. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30315-2.
18. Kraut JA, Madias NE. Lactic Acidosis. *New England Journal of Medicine*. 11 Aralık 2014;371(24):2309-19. doi: 10.1056/NEJMra1309483.
19. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. Ocak 2019;62(1):3-16. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2.
20. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 01 Ocak 2025;48(Supplement_1):S252-65. doi: 10.2337/dc25-S012.
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 11 Aralık 2023;47(Supplement_1):S219-30. doi: 10.2337/dc24-S011.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. Kasım 2022;102(5S):S1-127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
23. Olivarius N de F, Andreasen AH, Keiding N, Mogensen CE. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study “Diabetes Care in General Practice”, Denmark. *Diabetologia*. Ekim 1993;36(10):1007-16. doi: 10.1007/BF02374492.
24. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJL, van Raalte DH, vd. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. Nisan 2017;28(4):1023-39. doi: 10.1681/ASN.2016060666.

25. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* Temmuz 2018;94(1):26-39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027.
26. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. *Semin Nephrol.* Eylül 1997;17(5):431-40. PMID:9316211
27. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, vd. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 03 Aralık 2020;383(23):2219-29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
28. Khalaf KM, Khudhair MS, Ashor AW. Vitamin B12 status and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc.* Ağustos 2019;69(Suppl 3)(8):S40-4.
29. Strand N, Anderson MA, Attanti S, Gill B, Wie C, Dawodu A, vd. Diabetic Neuropathy: Pathophysiology Review. *Curr Pain Headache Rep.* 01 Haziran 2024;28(6):481-7. doi: 10.1007/s11916-024-01243-5.
30. Lyssenko V, Vaag A. Genetics of diabetes-associated microvascular complications. *Diabetologia.* 01 Eylül 2023;66(9):1601-13. doi: 10.1007/s00125-023-05964-x.
31. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, vd. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 10 Aralık 2016;40(1):136-54. doi: 10.2337/dc16-2042.
32. Boyle J, Eriksson MEV, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, vd. Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Amitriptyline, Duloxetine, and Pregabalin in Patients With Chronic Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Diabetes Care.* Aralık 2012;35(12):2451-8. doi: 10.2337/dc12-0656.
33. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJM, Vinik AI, Freeman R, vd. Efficacy and Safety of Antioxidant Treatment With α -Lipoic Acid Over 4 Years in Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care.* Eylül 2011;34(9):2054-60. doi: 10.2337/dc11-0503.
34. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy- PMC [İnternet]. [a.yer 31 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3491270/> doi: 10.4103/0301-4738.100542
35. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 15 Nisan 2015;6(3):489-99. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.489
36. Zhen Ling T, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, vd. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.* Kasım 2021;128(11):1580-91. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
37. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PHB, Jeong W, Demirkaya N, vd. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic

- retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 10 Mayıs 2016;113(19):E2655-2664. doi: 10.1073/pnas.1522014113.
38. Andrés-Blasco I, Gallego-Martínez A, Machado X, Cruz-Espinosa J, Di Lauro S, Casaroli-Marano R, vd. Oxidative Stress, Inflammatory, Angiogenic, and Apoptotic molecules in Proliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Patients. *Int J Mol Sci*. 04 Mayıs 2023;24(9):8227. doi: 10.3390/ijms24098227.
 39. Barber AJ, Baccouche B. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: Potential for novel therapies. *Vision Res*. Ekim 2017;139:82-92. doi: 10.1016/j.visres.2017.06.014.
 40. Boned-Murillo A, Fernández-Espinosa G, Orduna-Hospital E, Díaz-Barreda MD, Sánchez-Cano A, Sopeña-Pinilla M, vd. Changes in Inner Retina Thickness and Macular Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes with Moderate Diabetic Retinopathy. *Biomedicines*. 04 Kasım 2023;11(11):2972. doi: 10.3390/biomedicines11112972.
 41. Kalra G, Zarranz-Ventura J, Chahal R, Bernal-Morales C, Lupidi M, Chhablani J. Optical coherence tomography (OCT) angiolytics: a review of OCT angiography quantitative biomarkers. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(4):1118-34. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.11.002.
 42. Nathan M, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 30 Eylül 1993;329(14):977-86. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.489
 43. Lim JJ, Kim SJ, Bailey ST, Kovach JL, Vemulakonda GA, Ying G shuang, vd. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 01 Nisan 2025;132(4):P75-162. doi: 10.1016/j.opthta.2024.12.020.
 44. Preiss D, Logue J, Sammons E, Zayed M, Emberson J, Wade R, vd. Effect of Fenofibrate on Progression of Diabetic Retinopathy. *NEJM Evid*. 21 Haziran 2024;3(8):EVIDoa2400179. doi: 10.1056/EVIDoa2400179.
 45. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TME, Moffitt MS, vd. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 17 Kasım 2007;370(9600):1687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61607-9.
 46. Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, vd. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):364-72. doi: 10.1016/j.dsx.2018.10.008.
 47. Magkos F, Hjorth MF, Astrup A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. Ekim 2020;16(10):545-55. doi: 10.1038/s41574-020-0381-5.

48. Böhm A, Weigert C, Staiger H, Häring HU. Exercise and diabetes: relevance and causes for response variability. *Endocrine*. Mart 2016;51(3):390-401. doi: 10.1007/s12020-015-0792-6.
49. Richter EA, Sylow L, Hargreaves M. Interactions between insulin and exercise. *Biochem J*. 12 Kasım 2021;478(21):3827-46. doi: 10.1042/BCJ20210185.
50. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 09 Aralık 2024;48(Supplement_1):S181-206. doi: 10.2337/dc24-S009.
51. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med*. Temmuz 2021;27(7):1154-64. doi: 10.1038/s41591-021-01418-2.
52. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol*. 02 Temmuz 2018;217(7):2273-89. doi: 10.1083/jcb.201802095.
53. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, vd. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther*. 01 Nisan 2018;9(2):449-92. doi: 10.1007/s13300-018-0384-6.
54. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, vd. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 05 Ekim 2018;41(12):2669-701. doi: 10.2337/dci22-0034.
55. Biester T, Danne T, Bläsing S, Remus K, Aschmeier B, Kordonouri O, vd. Pharmacokinetic and prandial pharmacodynamic properties of insulin degludec/insulin aspart in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. Aralık 2016;17(8):642-9. doi: 10.1111/pedi.12358.
56. Reed LJ. A trail of research from lipoic acid to alpha-keto acid dehydrogenase complexes. *J Biol Chem*. 19 Ekim 2001;276(42):38329-36. doi: 10.1074/jbc.R100026200.
57. Billgren ES, Cicchillo RM, Nesbitt NM, Booker SJ. 7.07 - Lipoic Acid Biosynthesis and Enzymology. İçinde: Liu HW (Ben), Mander L, editörler. *Comprehensive Natural Products II* [İnternet]. Oxford: Elsevier; 2010 [a.yer 11 Haziran 2025]. s. 181-212. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080453828001374>
58. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*. Ekim 2009;1790(10):1149-60. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.07.026.
59. Kagan VE, Shvedova A, Serbinova E, Khan S, Swanson C, Powell R, vd. Dihydrolipoic acid—a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous

- phase: Reduction of peroxy, ascorbyl and chromanoxyl radicals. *Biochemical Pharmacology*. 20 Ekim 1992;44(8):1637-49. doi: 10.1016/0006-2952(92)90482-x.
60. Ergene E. Alfa Lipoik Asit ve Metabolik Etkileri Üzerine Bir Araştırma. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 09 Ekim 2018;2(3):159-65.
61. Karaca EG. Lipoik Asit: Evrensel Antioksidan.
62. Zhang WJ, Frei B. Alpha-lipoic acid inhibits TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. *FASEB J*. Kasım 2001;15(13):2423-32. doi: 10.1096/fj.01-0260com.
63. Shahid A, Nasir K, Bhatia M. Therapeutic Potential of Alpha-Lipoic Acid: Unraveling Its Role in Oxidative Stress and Inflammatory Conditions. *Current Issues in Molecular Biology*. Mayıs 2025;47(5):322. doi:10.3390/cimb47050322
64. Mayr JA, Feichtinger RG, Tort F, Ribes A, Sperl W. Lipoic acid biosynthesis defects. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2014;37(4):553-63. doi: 10.1007/s10545-014-9705-8.
65. Ou P, Tritschler HJ, Wolff SP. Thioctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharmacol*. 29 Haziran 1995;50(1):123-6. doi: 10.1016/0006-2952(95)00116-h.
66. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, vd. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. Kasım 2006;29(11):2365-70. doi: 10.2337/dc06-1216.
67. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, vd. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care*. 01 Ağustos 1999;22(8):1296-301. doi: 10.2337/diacare.22.8.1296.
68. Kan E, Alici Ö, Kan EK, Ayar A. Effects of alpha-lipoic acid on retinal ganglion cells, retinal thicknesses, and VEGF production in an experimental model of diabetes. *Int Ophthalmol*. Aralık 2017;37(6):1269-78. doi: 10.1007/s10792-016-0396-z.
69. Talaverón-Rey M, Álvarez-Córdoba M, Villalón-García I, Povea-Cabello S, Suárez-Rivero JM, Gómez-Fernández D, vd. Alpha-lipoic acid supplementation corrects pathological alterations in cellular models of pantothenate kinase-associated neurodegeneration with residual PANK2 expression levels. *Orphanet J Rare Dis*. 12 Nisan 2023;18(1):80. doi: 10.1186/s13023-023-02687-5.
70. Ajith TA. Alpha-lipoic acid: A possible pharmacological agent for treating dry eye disease and retinopathy in diabetes. *Clin Exp Pharma Physio*. Aralık 2020;47(12):1883-90. doi: 10.1111/1440-1681.13373.

71. Gębka A, Serkies-Minuth E, Raczyńska D. Effect of the administration of alpha-lipoic acid on contrast sensitivity in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:131538. doi: 10.1155/2014/131538.
72. Golbidi S, Badran M, Laher I. Diabetes and alpha lipoic Acid. *Front Pharmacol.* 2011;2:69. doi: 10.3389/fphar.2011.00069.
73. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 01 Ocak 2020;26(1):5-13. doi: 10.1111/cns.13207.
74. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review. *Nutrients.* Şubat 2016;8(2):68. doi: 10.3390/nu8020068.
75. Pinzon RT, Schellack N, Matawaran BJ, Tsang MW, Deerochanawong C, Hiew FL, vd. Clinical Recommendations for the use of Neurotropic B vitamins (B1, B6, and B12) for the Management of Peripheral Neuropathy: Consensus from a Multidisciplinary Expert Panel. *J Assoc Physicians India.* Temmuz 2023;71(7):11-2. doi: 10.59556/japi.71.0290.
76. Beltramo E, Mazzeo A, Lopatina T, Trento M, Porta M. Thiamine transporter 2 is involved in high glucose-induced damage and altered thiamine availability in cell models of diabetic retinopathy. *Diab Vasc Dis Res.* 2020;17(1):1479164119878427. doi: 10.1177/1479164119878427.
77. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, vd. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med.* Mart 2003;9(3):294-9. doi: 10.1038/nm834.
78. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes.* Ağustos 2003;52(8):2110-20. doi: 10.2337/diabetes.52.8.2110.
79. Lekhanya PK, Mokgalaboni K. Exploring the effectiveness of vitamin B12 complex and alpha-lipoic acid as a treatment for diabetes mellitus/neuropathy: a protocol for systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 25 Ağustos 2022;12(8):e065630. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065630.
80. Cuyubamba O, Braga CP, Swift D, Stickney JT, Viel C. The Combination of Neurotropic Vitamins B1, B6, and B12 Enhances Neural Cell Maturation and Connectivity Superior to Single B Vitamins. *Cells.* Ocak 2025;14(7):477. doi: 10.3390/cells14070477.
81. Šimandl O. The importance of neurotropic vitamins in the prevention and adjuvant therapy of peripheral neuropathy- A pharmacist's comprehensive view. *Ceska Slov Farm.* 2024;73(2):80-7. doi: 10.36290/csf.2024.011.

82. Lin J, Bierhaus A, Bugert P, Dietrich N, Feng Y, Vom Hagen F, vd. Effect of R-(+)-alpha-lipoic acid on experimental diabetic retinopathy. *Diabetologia*. Mayıs 2006;49(5):1089-96. doi: 10.1007/s00125-006-0174-y.
83. Kowluru RA, Odenbach S. Effect of long-term administration of alpha-lipoic acid on retinal capillary cell death and the development of retinopathy in diabetic rats. *Diabetes*. Aralık 2004;53(12):3233-8. doi: 10.2337/diabetes.53.12.3233.
84. Cinici E, Ahiskali I, Cetin N, Suleyman B, Kukula O, Altuner D, vd. Effect of thiamine pyrophosphate on retinopathy induced by hyperglycemia in rats: A biochemical and pathological evaluation. *Indian J Ophthalmol*. Haziran 2016;64(6):434-9. doi: 10.4103/0301-4738.187666.
85. Verni F. Vitamin B6 and diabetes and its role in counteracting advanced glycation end products. *Vitam Horm*. 2024;125:401-38. doi: 10.1016/bs.vh.2024.02.005.
86. Yang X, Hu R, Zhu Y, Wang Z, Hou Y, Su K, vd. Meta-analysis of Serum Vitamin B12 Levels and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Arch Med Res*. Ocak 2023;54(1):64-73. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.12.006.
87. Singh M, Tyagi SC. Homocysteine mediates transcriptional changes of the inflammatory pathway signature genes in human retinal pigment epithelial cells. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(5):696-704. doi: 10.18240/ijo.2017.05.06.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Şahnura UZUNTAŞ

Uyruğu: T.C.

Eğitim Bilgileri

Lise: Antalya Anadolu Lisesi

Lisans: Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İş Deneyimi

2021- 2025: Alanya ALKÜ İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Araştırma görevlisi

Yabancı Dilleri

İngilizce

Yayınlar:

- 1) A Rare Nephroc Syndrome Related to Chronic Lymphocyc Leukemia: Focal Segmental Glomerulosclerosis / Case Report / Ekim 2022
- 2) Novel tumor marker index combining carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9: New prognostic factor for metastatic colorectal cancer / Mayıs 2025

Bildiriler:

- 1) Eylül 2021 / 8th Aegean Hematology Oncology Symposium / Poster Sunum
- 2) Mart 2022 / İç Hastalıkları Derneği Yıllık Kongresi / Sözlü Sunum
- 3) Kasım 2022 / 39. Ulusal Gastroenteroloji Haftası / Poster Sunum
- 4) Haziran 2023 / Akademik İç Hastalıkları Kongresi / Sözlü Sunum