

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NEFROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE TAKİBİ YAPILAN HASTALARDA
SODYUM-GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 (SGLT-2)
İNİHİTÖRLERİNİN KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecz. Zeynep ÖZTÜRK

Klinik Eczacılık Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NEFROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE TAKİBİ YAPILAN HASTALARDA
SODYUM-GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 (SGLT-2) İNHİBİTÖRLERİNİN
KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecz. Zeynep ÖZTÜRK

Klinik Eczacılık Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU

ANKARA

2023

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
**NEFROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE TAKİBİ YAPILAN HASTALARDA SODYUM-GLUKOZ KO-
TRANSPORTER 2 (SGLT-2) İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Öğrenci: Zeynep Öztürk
Danışman: Doç. Dr. Aygin Ekincioğlu

Bu tez çalışması 02.08.2023 tarihinde jürimiz tarafından “Klinik Eczacılık Programı”
nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. S. Kutay Demirkan*
(Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı)

Tez Danışmanı: *Doç. Dr. Aygin Ekincioğlu*
(Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı)

Üye: *Prof. Dr. Mustafa Arıcı*
(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı)

Üye: *Dr. Öğr. Üyesi Emre Kara*
(Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı)

Üye: *Dr. Öğr. Üyesi Kamer Tecen Yücel*
(Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı)

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN
Enstitü Müdür

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge" kapsamında tezimin aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. (1)
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. (2)
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. (3)

09.08.2023

Zeynep ÖZTÜRK

¹"Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"

1. (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
2. (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
3. (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Ecz. Zeynep Öztürk

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca sahip olduğum tüm bilgi birikimini ve mesleki tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, mesleğimi layıkıyla yapmam konusunda bana idol ve yol gösterici olan saygı değer danışmanım Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU'na,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana sağladıkları katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kutay DEMİRKAN'a,

Yüksek lisans tezimi Nefroloji Polikliniğinde yapmama olanak sağlayan, fikirlerimin netleşmesi konusunda her zaman elimden tutan, hayatımın her döneminde örnek alacağım, tanımaktan mutluluk duyduğum kıymetli hocam Prof. Dr. Mustafa ARICI'ya,

Yüksek lisans tezimin her aşamasında yanımda olan; sabırlı, anlayışlı, hoşgörülü yaklaşımları ile beni motive eden ve her koşulda beni cesaretlendiren Uzm. Dr. Arda ERDUT'a, Uzm. Dr. Güldehan HABERAL'a ve Uzm. Dr. Sinem GİRGIN'e,

Tez süresi boyunca bana sağladıkları hoşgörülü çalışma ortamından dolayı, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği sekreterlerine ve doktorlarına,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu çalışmada da desteklerini esirgemeyen, sonsuz neşe veren yoldaşlığı için Erdal Yalçın'a,

Sevgilerini ve özverilerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, sahip olduğum için kendimi şanslı hissettiğim sevgili anne ve babama,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Öztürk, Z., Nefroloji Polikliniğinde Takibi Yapılan Hastalarda Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörlerinin Kullanımının Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Eczacılık Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2023. Erişkin nüfusun yaklaşık %10'unda en az bir çeşit böbrek hasarı olduğu ve böbrek hastalığı olanlarda yaşam kalitesinin düşük, mortalite ve morbiditenin 10-30 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir. Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörlerinin, renoprotektif ve kardiyoprotektif etkileri sebebiyle son yıllarda diyabetik ve non-diyabetik hastalarda kullanımı artmıştır. Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde takibi yapılan hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının böbrek hastalığı ve prognozuna olan etkisinin ve hastaların kullandığı diğer ilaçların nefrotoksisite riski açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Çalışma Eylül 2022-Şubat 2023 tarihleri arasında prospektif olarak yürütülmüş ve toplam 72 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 36 (%50)'sı kadın ve genel yaş ortancası (minimum-maksimum) 65 (35-83) yıldır. Hastalar ortanca 4 ay süre ile takip edilmiş olup, 2 yıllık ($p=0,227$) ve 5 yıllık ($p=0,165$) böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık risk puanlarında ($p<0,001$) azalma saptanmıştır. Hastaların kullandığı nefrotoksik ilaç sayısı ve nefrotoksisite puanı ortalama (\pm standart sapma) 1,76 ($\pm 0,91$) ve 1,51 ($\pm 0,85$) olarak saptanmış ve empagliflozin kullanan hastalarda nefrotoksisite skoru 1,69 ($\pm 0,93$) olarak gözlenmiştir. Böbrek hastalığı olan hastaların yaşam kalitesi; hastalığın semptom ve problemleri açısından iyi (ortalama: 88,51); hastanın fiziksel durumuna olan etki açısından daha kötü (ortalama: 42,53) olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, böbrek hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının klinik sonuçlara olumlu etkileri gösterilmiş olmakla birlikte, hastalarda kullanılan diğer ilaçların da, özellikle nefrotoksisite açısından, klinik eczacılar tarafından değerlendirilmesi ve multidisipliner bakım hizmetlerinin sunulması ile tedavi sürecinde başarı oranını artırabilecektir.

Anahtar kelimeler: SGLT-2 inhibitörü, yaşam kalitesi, nefroloji, klinik eczacı

ABSTRACT

Ozturk, Z., Evaluation of the Use of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT-2) Inhibitors in Patients Followed Up in the Nephrology Outpatient Clinic, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Master Thesis in Clinical Pharmacy, Ankara, 2023. Approximately 10% of the adult population has at least one type of kidney damage. It has been known that the quality of life is low and the mortality and morbidity rates are 10-30 times higher in patients with kidney disease. The use of sodium glucose co-transporter2 (SGLT-2) inhibitors in diabetic and non-diabetic patients has increased in recent years due to their renoprotective and cardioprotective effects. In this study, it was aimed to evaluate the effects of the use of SGLT-2 inhibitors on kidney disease and prognosis in patients followed in the Hacettepe University Hospitals Nephrology Department outpatient clinic, and to evaluate the nephrotoxicity risk of other drugs used by the patients. The study also aimed to evaluate the quality of life of the patients. The study was conducted prospectively between September 2022 and February 2023 and a total of 72 patients (50% female) were included with a median age (range) of 65 (35-83) years. The patients were monitored for a median duration of 4 months, and decreases in the risk scores of 2 ($p=0,165$) and 5 years ($p=0,227$) of kidney failure and cardiovascular disease ($p<0.001$) were observed. The mean numbers of nephrotoxic drugs and nephrotoxicity score were $1.76 (\pm 0.91)$ and $1.51 (\pm 0.85)$, respectively; where the nephrotoxicity score was observed as $1.69 (\pm 0.93)$ in patients using empagliflozin. The quality of life of patients with kidney disease was determined as good (mean: 88.51) for the symptoms and problems of the disease, but as poor (mean: 42.53) for the patient's physical condition. In conclusion, although the positive effects of the use of SGLT-2 inhibitors on clinical outcomes in patients with kidney disease have been demonstrated, the evaluation of other drugs used in patients by clinical pharmacists particularly in terms of nephrotoxicity, and by the provision of multidisciplinary care services may increase the success rate in the treatment.

Key words: SGLT2-inhibitor, quality of life, nephrology, clinical pharmacist

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diyabet	4
2.2. Diyabet ve Böbrek Hasarı	6
2.3. Diyabet Tedavisi	9
2.3.1. Kronik Böbrek Hastalarında Diyabet Tedavisi	12
2.4. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri	13
2.5. Böbrek Hastalarında İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi	18
2.6. Böbrek Hastalarında Yaşam Kalitesi ve Değerlendirilmesi	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
4. BULGULAR	27
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	27
4.2. Böbrek Hasarı Riskinin ve Kardiyovasküler Hastalık Riskinin Değerlendirilmesi	31
4.3. Nefrotoksisite Riskinin Değerlendirilmesi	32

4.4. Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	34
4.5. Sodyum Glukoz ko-transporter 2 İnhibitörlerini Kullanımının Değerlendirilmesi	36
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER	55
EK-1: Etik Kurul Onayı	55
EK-2: Aydınlatılmış Hasta Onam Formu	56
EK-3: Veri Toplama Formu	58
EK-4: Systemic Coronary Risk Estimation-2 (SCORE-2)	59
EK-5: Böbrek Hastalığı Riskinin Değerlendirilmesi (Kidney Failure Risk Calculator)	60
EK-6: Kidney Disease Quality of Life-36 ölçeği	61
EK-7: Charlson Komorbidite İndeksi	65
EK-8: Orjinallik Raporu	66
9. ÖZGEÇMİŞ	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACEi	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleri
ADA	Amerika Diyabet Birliği <i>(American Diabetes Association)</i>
AGİ	Alfa Glukozidaz İnhibitörleri
APG	Açlık Plazma Glukozu
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
ASKVH	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BUN	Kan Üre Azotu
CANVAS	Canagliflozin Kardiyovasküler Değerlendirme Çalışması <i>(Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)</i>
CREDESCENCE	Diyabetik Nefropatide, Kanagliflozinin ve Renal Olayların Klinik Değerlendirmesi <i>(Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation)</i>
CREDIT	Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı <i>(Chronic Renal Disease In Turkey)</i>
DAPA-CKD	Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Dapagliflozin <i>(Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease)</i>
DBH	Diyabetik Böbrek Hastalığı
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diabetes Mellitus
DN	Diyabetik Nefropati
DOBH	Diyabetik Olmayan Böbrek Hastalığı
DOPPS	Diyaliz Sonuçları ve Uygulama Modelleri

	<i>(Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)</i>
DPP-4İ	Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
eGFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EMPA-KIDNEY	Empagliflozin ile Kalp ve Böbrek Koruma Çalışması <i>(The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin)</i>
EMPA-REG	Tip 2 Diyabetli Hastalarda Empagliflozin-Kardiyovasküler Sonuç Denemesi <i>(Empagliflozin-Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients)</i>
ESC	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti <i>(European Society of Cardiology)</i>
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Birliği <i>(Food and Drug Administration)</i>
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
HADS	Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği
HbA1c	Glikozillenmiş Hemoglobin
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu <i>(International Diabetes Federation)</i>
IgAN	İmmünoglobulin A Nefropatisi
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçları İyileştirme Vakfı <i>(Kidney Disease Improving Global Outcomes)</i>
KDQ	Böbrek Hastalığı Anketi <i>(Kidney Disease Questionnaire)</i>
KDQOL-36	Böbrek Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği <i>(Kidney Disease Quality of Life-36)</i>
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
OAD	Oral Antidiyabetik
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAQLQ	Pediyatrik Astım Yaşam Kalitesi
PG	Plazma Glukozu
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SGLT-2	Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2
SÜ	Sülfonilüre
T1DM	Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TND	Türk Nefroloji Derneği
TURDEP	Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışması <i>(The Turkish Diabetes Epidemiology Study)</i>
TZD	Tiazolidondion
UACR	İdrar Albümin Kreatinin Oranı <i>(Urine Albumine Creatinine Ratio)</i>
WHOQOL	Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği <i>(The World Health Organization Quality of Life)</i>
YRG	Yüksek Riskli Grup

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Albüminüriye Göre Kronik Böbrek Hastalığının Prognuzu	7
2.2.	Tip 2 Diyabeti ve Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Glukoz Düşürücü İlaçların Seçimine Yönelik Tedavi Şeması	12
2.3.	SGLT-2 Aracılı Sodyum/Glukoz Emilimi ve SGLT-1/SGLT-2 Reseptörlerinin Yerleşimi	14
3.1.	Çalışma Akış Şeması	25

TABLULAR

Tablo		Sayfa
2.1.	Diabetes mellitus ve diğer glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri.	5
2.2.	KDIGO kılavuzunda nedenlerine göre böbrek hastalıkları.	8
2.3.	Glisemik kontrol hedefleri.	10
2.4.	Nakil hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımına yönelik klinik çalışmalar.	18
4.1.	Hastaların ait tıbbi bilgiler.	27
4.2.	Hastaların kullandığı ilaçların ATC kodlarına göre sınıflandırılması.	28
4.3.	Hastalarda değerlendirilen laboratuvar parametreleri.	30
4.4.	Hastaların KDIGO kılavuzuna göre sınıflandırılan kronik böbrek hastalığı evreleri.	31
4.5.	Hastaların 2 ve 5 yıllık böbrek hasarı riski ve kardiyovasküler hastalık riski.	32
4.6.	Hastaların kullandığı nefrotoksik ilaçlar ve nefrotoksisite skoru.	33
4.7.	Hastaların kullandığı nefrotoksik potansiyeli olan diğer ilaçların nefrotoksisite kategorisine göre dağılımı.	34
4.8.	Hastaların eGFR değerlerine göre nefrotoksik ilaç sayıları ve nefrotoksisite skorları.	34
4.9.	Hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi.	34
4.10.	Hastalarda eğitim düzeylerine göre yaşam kalitesinin değerlendirilmesi.	36
4.11.	Hastaların klinik bulgularının poliklinik ziyaretleri arasındaki değişimi.	37

1. GİRİŞ

Böbrek hastalıkları, tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur ve erişkin nüfusun yaklaşık %10'unda en az bir çeşit böbrek hasarı olduğu tahmin edilmektedir. Sağlıklı bireylere kıyasla böbrek hastalığı olan bireylerin mortalite ve morbidite oranlarının 10-30 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (1, 2).

Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yürütülen ve 2006-2008 yıllarını kapsayan "*Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT)*" çalışması sonuçlarına göre, ülkemizde evresine bakılmaksızın kronik böbrek hastalığı (KBH) gözlenme sıklığı %15,7 olarak belirtilmiştir. Ülkemizde yaklaşık 9 milyon kronik böbrek hastası olduğu ve 3 milyon hastanın tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)'nın 60 ml/dk'nın altında olduğu öngörülmektedir. Bu sonuçlar yaklaşık her 6-7 erişkinden 1'inde böbrek hastalığı bulunduğunu göstermektedir. Böbrek hastalıkları, görülme sıklığının giderek artması, mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemesi, hastalık hakkındaki farkındalığın düşük olması ve renal replasman tedavilerinin yüksek maliyetli olması nedeniyle toplumsal yükü oldukça fazla olan hastalıklar arasındadır (3).

Ülkemizde böbrek hastalıkları açısından en önemli risk faktörleri; diyabet, hipertansiyon ve obezite olarak belirlenmiştir (4). Özellikle uzun süreli ve kontrol altına alınamayan diyabetteki mevcut hiperglisemi, etkin glisemik kontrol sağlanmadığı sürece böbrekler gibi kanlanma oranı yüksek, damardan zengin birçok hayati organ ve sistemin işleyişinde bozukluklara neden olmaktadır. Etkilediği organ ve organdaki etkinin boyutuna göre diyabet komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir. Mikrovasküler komplikasyonlardan biri olan diyabetik nefropati (DN), diyabetin en ciddi komplikasyonlarından biridir ve diyabet gözlenme sıklığındaki artışa bağlı olarak kronik böbrek hastalığı (KBH) olan diyabetli sayısı da giderek artmaktadır (5, 6). Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda böbrek hastalığı görülme oranları farklılık göstermekle birlikte, Tip 1 diabetes mellitusu (T1DM) olan hastaların yaklaşık %30'unda, Tip 2 diabetes mellitusu (T2DM) olan hastaların ise yaklaşık %40'ında böbrek hastalığı görülmektedir (7).

Diyabetik KBH olan hastalarda hem kalp damar hastalıklarının hem de son dönem böbrek hastalığının (SDBH) ilerleme hızı oldukça yüksektir. Diyabetik böbrek hastalığı, son dönem böbrek hastalığının birincil nedeni olarak nitelendirilmektedir ve diyabetin önemli sosyal ve ekonomik yük oluşturan son dönem böbrek hastalığı vakalarının %50'sinden sorumlu olduğu ifade edilmektedir (4, 8, 9).

Kronik böbrek hastalığı, böbreklerin çalışma fonksiyonlarının zamanla azaldığı ve son dönem böbrek hastalığı olarak nitelendirilen, böbreklerin işlevini tamamen yitirdiği yaygın bir durumdur. Son dönem böbrek hastalığı erken yaşta görülen ölümler için önemli bir risk faktörüdür. Son dönem böbrek hastalığının oluşumunu önleyecek kesin bir tedavi protokolü olmamakla birlikte, tedavide amaç bu sürecin ilerlemesini yavaşlatmaktır. Yakın zamana kadar böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı yavaşlattığı bilinen tek ilaç sınıfı renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri iken, geliştirilen yeni ilaçlar tedavi yaklaşımlarını değiştirmeye başlamıştır (10, 11).

Son yıllarda tedavideki genel yaklaşım, doğrudan hastalığın tedavisi yerine hastalığa sebep olabilecek risk faktörlerinin ortan kaldırılmasına yöneliktir (12). Bu yaklaşım doğrultusunda SDBH tedavi protokolünde, diyabetin klinik tedavisinde diyabetik nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmak veya önlemek önemli bir klinik hedef haline gelmiştir (13). Bu nedenle sadece kan glukoz seviyesini azaltmakla kalmayıp aynı zamanda renal/kardiyovasküler komplikasyonları önleyebilecek yeni bir ilaç grubuna ihtiyaç duyulmuştur. Kanagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin ve dapagliflozin gibi sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, üriner sodyum/glukoz atılımını artıran bir antidiyabetik ilaç sınıfı olarak ortaya çıkmasının ardından, bu ilaçların renal/kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri detaylı olarak araştırılmaya başlanmıştır. Ülkemizde SGLT-2 inhibitörlerinden yalnızca empagliflozin ve dapagliflozinin müstahzarları bulunmaktadır (14-16).

Tip-2 diyabeti olan hastalarda Amerika Diyabet Birliği (*American Diabetes Association*, ADA), gerek güvenlik gerek maliyet açısından ilk seçenek olarak metformin kullanımını belirtilmiş olsa da, SGLT-2 inhibitörlerinin özellikle diyabetik/diyabetik olmayan böbrek hastalığı veya kardiyovasküler hastalığı olan

bireylerin tedavisinde hem antidiyabetik hem de renal/kardiyovasküler koruyucu etkileri sebebiyle tedavide ilk tercih olabileceklerine dair önerileri güncel kılavuzda yer almaktadır (5). Ulusal ve uluslararası tanı ve tedavi kılavuzlarının SGLT-2 inhibitörlerinin bu olumlu etkilerini gösteren güncel kanıtlar doğrultusundaki önerileri ile birlikte reçetelenme oranları artmış ve uygun hasta popülasyonunda klinik uygulamalarda daha sık tercih edilir hale gelmiştir (17, 18).

Diyabeti ve eş zamanlı KBH'si olan hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin güvenli kullanımının yanı sıra, bu hastaların kullandığı diğer ilaçların da nefrotoksisite riski açısından değerlendirilmesi oldukça önemlidir (19, 20).

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takibi yapılan hastalarda klinik eczacı tarafından SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında ayrıca, hastaların kullandığı diğer ilaçların nefrotoksisite riski açısından değerlendirilmesi, ilaç ilişkili sorunların saptanması ve hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabet

Diyabet dünya genelinde hızla artan küresel bir sağlık sorunudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu (*International Diabetes Federation, IDF*) tarafından belirli aralıklarla yayımlanan Diyabet Atlası'nda yer alan bilgiler doğrultusunda; 2019 yılında 20-79 yaş arasındaki bireylerin %9,3'ü (463 milyon kişi) diyabetle mücadele ederken, 2021 yılı itibariyle bu rakamın 537 milyona ulaştığı ve neredeyse her 10 yetişkinden 1'inin diyabet hastası olduğu bildirilmiştir. Bu sayının 2030 yılında 643 milyona ve 2045 yılında ise 783 milyona ulaşması beklenmektedir. Tüm bunlara ek olarak 19 yaş altındaki 1,2 milyondan fazla çocuk ve ergende Tip 1 diyabet varlığı bildirilmiştir (21).

Ülkemizdeki diyabet prevalansı giderek artmaktadır; 1997-1998 yıllarında yapılan "*The Turkish Diabetes Epidemiology Study I*" (TURDEP I) çalışmasında diyabet sıklığı %7,2 olarak belirtilirken; 2010 yılında yapılan TURDEP II çalışmasında %13,7 olarak rapor edilmiştir (21-24). Türk Nefroloji Derneği tarafından yürütülen Türkiye'de kronik böbrek hastalıklarını inceleyen CREDIT çalışmasında 20 yaş üzeri erişkinlerin %12,7'sinde diyabet varlığı tespit edilmiştir (3).

Diyabet prevalansının artması ile yapılan sağlık harcamaları da artmaktadır. Diyabetli bireylerin sağlık harcamaları için ayrılmış olan bütçenin 2021 yılı içerisinde en az 966 milyar dolar olduğu ve bu rakamın toplam sağlık harcamalarının %9'unu oluşturduğu saptanmıştır (21). Yine 2021 yılındaki ölümlerin yaklaşık 6,7 milyonuna diyabetin sebep olduğu belirtilmiştir (21). Bu veriler diyabet yönetiminin önemini ve doğru yönetilmezse ne kadar ciddi bir sağlık yükü oluşturabileceğini göstermektedir.

Diyabet hastalığının tanısında kullanılan ilk kriterler 1997 yılında ADA tarafından oluşturulmuş ve 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından revize edilerek yayımlanmıştır (25). Bu doğrultuda Hemogloblin A1c (HbA1c)'nin diyabet tanı kriterlerinden biri olması 2010 yılı itibariyle olmuştur. Diyabet tanı kriterleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (22).

Tablo 2.1. Diabetes mellitus ve diğer glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri (22).

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

DM: Diabetes Mellitus, APG: Açlık Plazma Glukozu, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, YRG: Yüksek Riskli Grup, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, PG: Plazma Glukozu, HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin.

Aşık DM tanısı için tabloda yer alan 4 kriterden 1'i yeterli olurken; İzole BAG, İzole BGT veya BAG+BGT tanısı için en az 2 kriterin sağlanması gerekmektedir.

Diabetes mellitus ADA kılavuzuna göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır (5);

1. Tip 1 diabetes mellitus
2. Tip 2 diabetes mellitus
3. Gestasyonel diabetes mellitus (gebelikten önce mevcut olmayan, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ortaya çıkan diyabet)
4. Diğer nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan spesifik diyabetler
 - i. Monojenik diyabet sendromları (neonatal diyabet gibi)
 - ii. Ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabet (pankreatit gibi)
 - iii. İlaç veya kimyasallara bağlı ortaya çıkan diyabet (glukokortikoid kullanımı, organ nakli gibi)

Tip 1 diyabet, pankreatik beta hücrelerinin T-hücresi aracılı yıkımı ile karakterize, insülin sentezi ve sekresyonu eksikliği ile sonuçlanan, potansiyel olarak hayatı tehdit eden çok faktörlü bir otoimmün bozukluktur (5, 22). Tip 2 diyabet ise,

insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma ve inkretin hormon yetersizliği ile karakterizedir; gözlenme yaşı değişkenlik göstermekte olup, tüm diyabet olgularının %90-95'ini oluşturmaktadır (22, 26).

Diyabetli hastalarda kan glukoz seviyelerindeki artış kısa süre içerisinde ortaya çıkan, mortalite oranı yüksek olan akut komplikasyonlara neden olurken, glukoz seviyelerindeki bu artış kontrol altına alınmazsa kronik komplikasyonlara neden olmaktadır (27, 28). Hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz (DKA) diyabetin akut komplikasyonlarıdır ve büyük oranda önlenabilmektedir (29).

Kronik komplikasyonlar, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır ve bu komplikasyonların ortaya çıkmasındaki en önemli etken glisemik kontrolün yetersiz olmasıdır (22, 28). Diyabetin makrovasküler komplikasyonları; kardiyovasküler hastalıklar (KVH), serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıklarıdır (22, 30). Mikrovasküler komplikasyonlar ise artmış kan glukozunun kontrol altına alınması için geçen süre ile yakından ilişkilidir ve genel olarak; nefropati, retinopati, nöropati ve diyabetik ayak olarak belirtilebilir (5).

2.2. Diyabet ve Böbrek Hasarı

Diyabetik hastalarda ortaya çıkan böbrek hasarı; diyabetik nefropati, diyabetik böbrek hastalığı (DBH) ve diyabetik olmayan böbrek hastalığı (DOBH) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Diyabetik nefropati, diyabetin en sık görülen ve en ciddi komplikasyonlarından biridir (31). Yetersiz glisemik kontrole bağlı olarak böbreklerde mikrovasküler düzeyde hasar olması ve böbrek biyopsisinde diyabete bağlı mikroanjyopati bulgularının görülmesi şeklinde tanımlanan diyabetik nefropati, son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir. Üç aylık periyod içinde yapılan 3 tetkikin 2 veya daha fazlasında albuminüri değerinin >300 mg/24 saat veya >200 µg/dk ile karakterize olduğu klinik bir sendrom olan diyabetik nefropati, diyabetli hastaların yaklaşık %40'ında görülmektedir (32). Diyabetik nefropati insidansı Tip 1 diyabette %30-50 iken, tip 2 diyabette %10-15 kadardır (33). Ülkemizde Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada daha önce bilinen herhangi bir nefropatisi olmayan

bireylerde diyabet sonrası orta derecede artmış albüminüri gözlenme sıklığı %48,1 olarak saptanmıştır (34).

Diyabetik böbrek hastalığı, diyabete bağlı gelişen KBH (eGFR <60 ml/dk/1,73 m² ve/veya idrar albümin atılımı ≥30 mg/g kreatinin) olarak tanımlanmaktadır. Diyabetik olmayan böbrek hastalığı terimi ise, böbrek biyopsisinde diyabet haricinde bir patolojik durum olduğunda [membranöz nefropati ve immünoglobulin A nefropatisi (IgAN)] kullanılmaktadır. Bu iki farklı tanım için, hiperglisemi yönetiminin benzer olması sebebiyle, “*Diabetes Mellitus ve kronik böbrek hastalığı*” şeklinde genel bir adlandırma kullanılmaktadır (35). Kronik böbrek hastalığının prognozu, böbrek hastalığının nedenine, eGFR evresine ve albümin derecesine göre belirlenmektedir (Şekil 2.1) (6).

				Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal/ yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	<300 mg/g <30 mg/mmol
eGFR Kategorileri (ml/dk/1,73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta-şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Şekil 2.1. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı ve albüminüriye göre kronik böbrek hastalığının prognozu (Yeşil: Düşük risk, Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı: Çok yüksek risk) (6).

Hastalık nedenleri göz önüne alınarak KBH’yi sınıflandırmak da mümkündür; KBH nedeninin sınıflandırma kriteri olması ise prognoz ve tedaviye olan etkisiyle ilişkilidir. Nedenlerine göre böbrek hastalıkları, Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçları İyileştirme Vakfı (*Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO*) klavuzuna göre Tablo 2.2’de gösterilmiştir (6).

Tablo 2.2. KDIGO kılavuzunda nedenlerine göre böbrek hastalıkları (6).

	Böbreği etkileyen sistemik hastalıklar	Ortaya çıkan primer böbrek hastalıkları
Glomerüler hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Diyabet • Enfeksiyonlar • İlaçlar • Sistemik otoimmün hastalıklar 	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerülo nefrit • Membranöz nefropati • Minimal değişim hastalığı
Tübülointerstisyel hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemik enfeksiyonlar • Sistemik otoimmün hastalıklar • İlaçlar • Çevresel toksinler 	<ul style="list-style-type: none"> • Üriner sistem enfeksiyonları • Taşlar • Obstrüksiyon
Vasküler hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon • Ateroskleroz • Sistemik vaskülit • İskemi • Sistemik skleroz • Mikroanjyopati 	<ul style="list-style-type: none"> • Antinötrofilik sitoplazmik antikor ilişkili böbrek sınırlı vaskülit • Fibromusküler displazi
Kistik ve konjenital hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Polikistik böbrek hastalığı • Fabry Hastalığı • Alport Sendromu 	<ul style="list-style-type: none"> • Renal displazi • Medüler kistik hastalık • Podositopatiler

Diyabetik böbrek hastalığı, KBH'nin önde gelen nedenidir. Diyabeti olan hastalarda KBH gelişme riski sağlıklı bireylere kıyasla 2 kat artmıştır. Diyabetik böbrek hastalığının, son dönem böbrek hastalığı insidansının %65-70'inden sorumlu olduğu bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yeni tanı almış SDBH olan hastaların %44'ünde etiyolojik nedenin diyabet olduğu tespit edilmiştir (36).

Diyabeti olan bireylerde KBH görülme sıklığı ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Türkiye'de 23 ilde küme örneklem yöntemiyle seçilen 18 yaş üzerindeki 10 748 bireyde yapılan ve kronik böbrek hastalığının araştırıldığı CREDIT çalışmasının birinci faz sonuçlarına göre; Türkiye'deki genel erişkin nüfusta KBH insidansı %15,7 olarak bulunmuştur. Bu da Türkiye'de her 6-7 yetişkinden 1'inin çeşitli evrelerde böbrek hastalığına sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca KBH'li hastaların yaklaşık %26,6'sının eş zamanlı diyabete sahip olduğu saptanmıştır (3).

Türkiye'de hemodiyalize başlayan son dönem böbrek hastalarının incelendiği Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi raporuna göre, 2019 yılında hemodiyalize başlayan böbrek hastalarının %35,1'inde Tip 2 ve %3,9'unda Tip 1 diyabet olmak üzere, hastaların %39'unun diyabet hastası olduğu belirtilmiştir (4). Bu veriler yaklaşık

olarak her 5 diyaliz hastasının 2'sinde diyabet varlığını işaret ederek, diyabet ile kronik böbrek hastalığı arasındaki kuvvetli ilişkiyi vurgulamaktadır (4).

Sonuç olarak, diyabetik böbrek hastalığı insidansı dünya genelinde artmaktadır. Diyabetik hastalarda KBH gelişimi ciddi birçok komplikasyonu da beraberinde getirmektedir. Hastalarda mortalite ve morbidite riski ve SDBH insidansı artmaktadır. Bu durumu önlemek için birincil hedef diyabet gelişimini önlemek ve yeterli glisemik kontrolü sağlamaktır. Buna ek olarak diyabetik hastalar düzenli olarak kronik böbrek hastalığı riski açısından taranmalı, herhangi bir işlev bozuklu tespit edilen hastalarda kan basıncı takibi, kan şekeri regülasyonu ve kardiyovasküler hastalık riskinin kontrolü daha sıkı yapılmalıdır. Ayrıca diyabeti ve eş zamanlı KBH'si olan hastalarda antidiyabetik ilaç seçimi yapılırken böbrek koruyucu etkisi (renoprotektif) olan ajanlar tercih edilmez (1).

2.3. Diyabet Tedavisi

Diyabet yönetimi, komplikasyonları önlemek veya geciktirmek ve yaşam kalitesini artırmak için çok faktörlü davranışsal ve farmakolojik tedaviler gerektirmektedir. Diyabet tedavisinde, hasta merkezli bakım hedefleri vurgulanmakta olup diyabetin türüne bakılmaksızın her aşamasında önerilen en önemli yaklaşım, yaşam tarzı ve davranış değişiklikleridir. Özellikle Tip 2 diyabet açısından yüksek risk taşıyan aşırı kilolu ve obez bireylerin yoğun bir yaşam tarzı ve davranış değiştirme programına yönlendirilmeleri önerilmektedir (5). Diyabetik hastalar için yaşam tarzı değişiklikleri kan glukozu regülasyonunun yanı sıra dislipidemi, kan basıncı, kardiyovasküler risk faktörleri ve diğer tüm risk faktörleri açısından da önemli bir rol oynamaktadır.

Beslenme ve diyet önerileri, diyabet gelişiminin önlenmesi, diyabetin komplikasyonlarının takip ve tedavisi için oldukça önemlidir. Hastaların tedavilerini benimsemeleri ve tedaviye aktif olarak dahil olmaları için de olanak sağlamaktadır (22). Diyabetli her birey için geçerli olan optimum bir karbonhidrat, protein ve yağ alımı oranı mevcut değildir. Bunun yerine, sağlık açısından olumlu etkileri kanıtlanmış gıdaların alımını vurgulayan, zararlı olduğu bilinen gıdaların alımını en aza indiren,

uygulanabilir ve sürdürülebilir sağlıklı beslenme alışkanlıklarını belirlemek amacıyla bireysel tercihleri karşılayan beslenme modelleri mevcuttur (37).

Yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra T1DM’de insülin tedavisi gerekli iken, T2DM’nin farmakolojik tedavisinde insülin ve oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar kullanılmaktadır. Genel olarak, hiperglisemi ve hipoglisemi durumlarından kaçınmak, komplikasyonları önlemek, kan basıncını hedef aralıkta tutmak, dislipidemi yönetmek ve hastanın diyabet hakkında bilgilendirilmesi başlıca tedavi hedefleri arasındadır. Glisemik hedefler; hastanın yaşam beklentisi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları, böbrek fonksiyonu, eşlik eden hastalıkları veya gebelik varlığına göre bireyselleştirilmez (Tablo 2.3) (22).

Tablo 2.3. Glisemik kontrol hedefleri (22).

	Hedef*	Gebelikte	
		İnsülin kullanmayan	İnsülin kullanan
HbA1c (%)	≤7	<6-6,5 (42-48mmol/mol)	<6-6,5 (42-48mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dL	<95 mg/dL	70-95 mg/dL
1. saat PPG**	-	<140 mg/dL	110-140 mg/dL
2. saat PPG	<160 mg/dL	<120 mg/dL	100-120 mg/dL

*Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir; gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

**PG ölçümü için öğün başladıktan sonraki süre dikkate alınır (öğünü bitirdikten sonraki değil). Gebelerde öğün sonrası 1.saat PG takip edilmelidir.

(HbA1c: Hemoglobin A1c, APG: Açlık plazma glukozu, 1.saat PPG ve 2.saat PPG: postprandiyal plazma glukoz)

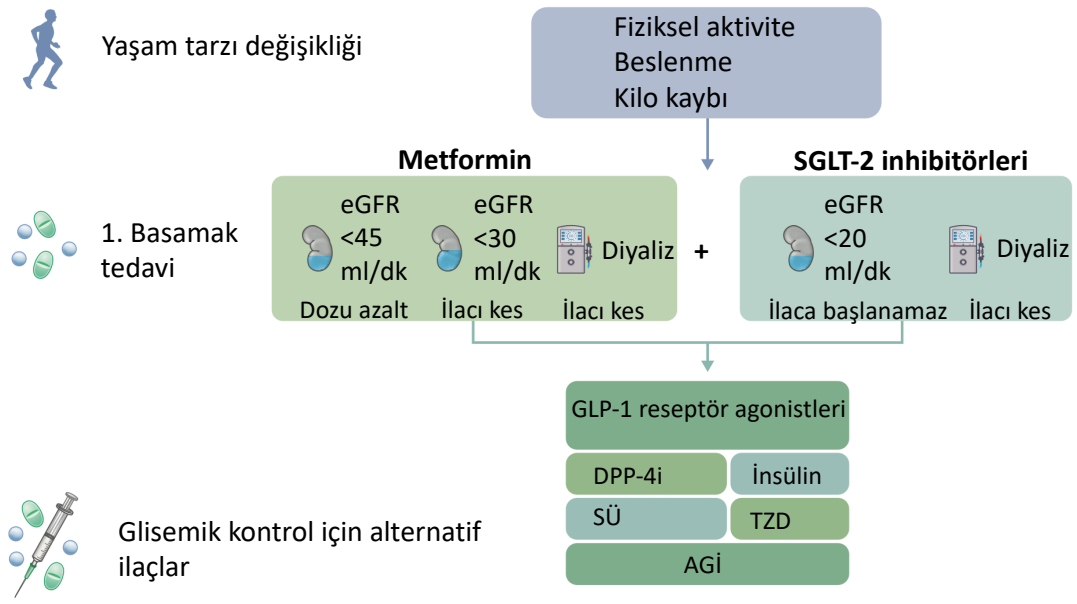
Beta hücre rezervlerinin yeterli olduğu ve herhangi bir kontrendikasyon bulunmadığı durumlarda T2DM tedavisinde OAD ilaçların kullanılabileceği ADA tarafından sunulan uzlaşma raporunda belirtilmiştir. Oral antidiyabetik ilaçlar, insülin tedavisine eklenerek kullanılabileceği gibi, iki OAD ilacın kombine olarak kullanımları da söz konusudur (37).

Oral antidiyabetik ilaçların kontrendike olduğu bilinen en bariz durum, gebeliktir. Metformin ve sülfonilüre grubundan bazı ilaçların gebelikte kullanımına yönelik çalışmalar yürütülüyor olsa da, gebelikte kullanımı onaylanmış herhangi bir OAD ilaç bulunmamaktadır (22). Oral antidiyabetik ilaçlar şu şekilde sınıflandırılabilir (5, 22);

- Biguanidler
- Sülfonilüreler (SÜ)
- Tiazolidondionlar (TZD)
- Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ)
- Glinidler
- Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri
- Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4İ)
- Sodyum glukoz-ko transporter 2 inhibitörleri

Amerika Diyabet Birliği 2022 kılavuzunda diyabete eşlik eden komorbiditelerin göz önünde bulundurulduğu, bireyselleştirilmiş farmakoekonomik (maliyet-etkin) tedavilerin seçilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Yaşam tarzı değişikliğinin ve farmakolojik tedavinin eş zamanlı yürütülmesi halinde tedavi başarısının daha yüksek olacağına dair güçlü kanıtlar sunulmaktadır (5, 22).

Yeni tanı almış diyabetik hastada kontrendike bir durum (gebelik, eGFR<30 ml/dk/1,73 m², laktik asidoz gibi) yoksa tedavide genellikle ilk tercih metformindir. Hedef HbA1c değerine göre tedaviye tek başına metformin ile devam edilebileceği gibi kombine ilaç tedavisine de geçilebilmektedir. Kronik böbrek hastalığı ve T2DM'si olan hastalar için yan etki profili, tolerabilite ve maliyet göz önünde bulundurularak, KDIGO çalışma ekibi tarafından oluşturulmuş tedavi şeması Şekil 2.2'de gösterilmiştir (38).



Şekil 2.2. Tip 2 diyabeti ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda glukoz düşürücü ilaçların seçimine yönelik tedavi şeması (38).

2.3.1. Kronik Böbrek Hastalarında Diyabet Tedavisi

Kronik böbrek hastalarında diyabet tedavisinin temel hedefi, komplikasyonları önleyerek veya azaltarak hastalığın progresyonunu önlemektir. Bu doğrultuda yapılması gerekenler; proteinüriyi azaltmak, kan basıncını istenen aralıkta tutmak ve hedef HbA1c'ye ulaşmaktır. Kronik böbrek hastalığı ve eş zamanlı diyabeti olan hastalarda; KBH'nin evresine, hastanın komorbiditelerine ve yaşam beklentisine göre %6,5-8,0 aralığında bir HbA1c değeri hedeflenmektedir; HbA1c >%10 olan hastalarda hiperglisemi kontrol altına almak için mevcut tedaviye ek olarak insülin tedavisine de yer verilmelidir. Oral antidiyabetik ilaçların KBH durumunda kullanımında bazı kısıtlılıklar söz konusudur. Diyabetli KBH hastalarının tedavisinde ilk seçenek metformin ve SGLT-2 inhibitörleridir. Eğer metformin ve SGLT-2 inhibitörleri yetersiz kalırsa veya bu ilaçlarla ilgili herhangi bir kontrendikasyon (örneğin; gebelik) varsa ilk tercih GLP-1 reseptör agonistleri olmalıdır. Metformin, eGFR değeri ≥ 45 ml/dk/1,73m² olan hastalarda kullanılabilirken, 30-45 ml/dk/1,73m² olanlarda %50 oranında doz azaltılmalı, ≤ 30 ml/dk/1,73m² olanlarda ve diyalize giren hastalarda ise kullanılmamalı veya tedavi sonlandırılmalıdır. Ayrıca eGFR'nin azalması ile birlikte

insülin metabolizması da azalacağı için hipoglisemi riski de artmaktadır; bu yüzden diyabetli KBH hastalarında antidiyabetik ilaç seçimi yapılırken eGFR değeri mutlaka dikkate alınmalıdır (6, 22).

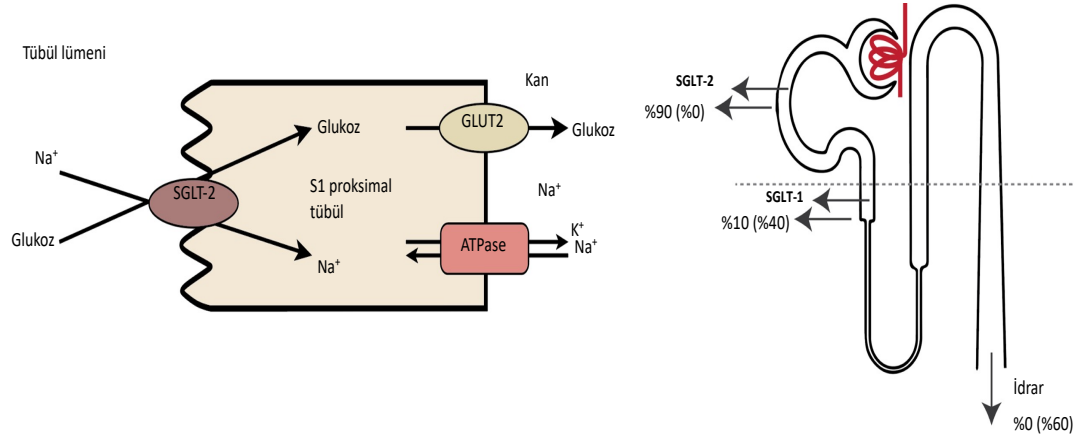
2.4. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri

Böbrekte bulunan sodyum glukoz kotransporter-2 reseptörünün inhibisyonu temeline dayanarak etki gösteren SGLT-2 inhibitörü ilaçlar, T2DM tedavisinde güncel bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. İnsülininden bağımsız etki göstermesi ve daha az yan etki gözlenmesi sebebiyle oldukça avantajlı bir ilaç grubu olarak T2DM tedavisinde yerini almıştır (39).

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, elma ağacı kökünün kabuğundan elde edilen phlorizin isimli bir maddeden elde edilmektedir. “Gliflozinler” ve “glukoretikler” şeklinde de adlandırılan SGLT-2 inhibitörü ilaçlar, böbrek proksimal tübülünde bulunan SGLT-2 reseptörünü bloke ederek glukoz geri emilimini engeller. Proksimal tübülden glukoz geri emilimi olmamakta, glukoz idrar aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılmakta ve böylece antidiyabetik etki ortaya çıkmaktadır (40). Kan glukozundaki azalma, mevcut glukoz durumu ve glomerüler filtrasyon hızı ile doğru orantılıdır. Kan glukozu azaldıkça üriner glukoz atılım oranı da azalmakta böylece hipoglisemi riski azalmaktadır (40). Bu ilaçlara bağlı kan glukozundaki düşüş insülininden bağımsızdır; bu nedenle insülin sekresyonunda artışa neden olmaz, aksine insülin seviyeleri de azalır (41).

Sodyum glukoz ko-transporter reseptörleri 6 alt gruptan oluşmaktadır. Renal glukoz emiliminden sorumlu iki üyesinden ilki SLC5A2 geni ile kodlanan SGLT-2 reseptörü, düşük afiniteli ve yüksek kapasiteli bir glukoz taşıyıcısıdır. Esas olarak proksimal tübülün S1 segmentinde fırça kenar membranında bulunmaktadır ve böbrekteki glukoz geri emiliminin %90'ından sorumludur. Glukozun geri kalan kısmı (%10) ise SLC5A1 geni ile kodlanan, proksimal tübülün S3 segmentinde yer alan ve yüksek afiniteli bir taşıyıcı olan SGLT-1 reseptörü ile geri emilmekte, böylece diyabetik olmayan bireylerin idrarında neredeyse hiç glukoz görülmemektedir (42, 43). Etkiden sorumlu SGLT-2 reseptörünün inhibe edildiği hiperglisemik durumlarda SGLT-2

reseptöründen glukoz geri emilimi söz konusu değildir. Glukozun tamamı SGLT-1 reseptörüne doğru hareket eder ve SGLT-1 reseptörüne ulaşan glukozun %40'ı geri emilirken geri kalan %60'lık kısım idrarla vücuttan uzaklaştırılır (Şekil 2.3) (44, 45).



Şekil 2.3. SGLT-2 aracılı sodyum/glukoz emilimi ve SGLT1/SGLT2 reseptörlerinin yerleşimi (44, 45).

Glukozun konsantrasyon gradyanına karşı taşınması sırasında eş zamanlı olarak sodyum da taşınmaktadır (Şekil 2.3) (44). Bu yüzden SGLT-2 reseptörünün inhibe edilmesi ile glukoz geri emiliminin yanında sodyum geri emilimi de engellenir. Distal tübüle geçen sodyum miktarı artar ve tübüloglomerüler feedback mekanizması aktifleşir, afferent arteriyolde vazokonstriksiyon gerçekleşir, böylece hiperfiltrasyon ve intraglomerüler basınç azalır. Bu mekanizmanın renoprotektif etki oluşturabileceği düşünülmektedir (46).

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörlerinin bir diğer koruyucu etkisi de kalp üzerindedir; miyokarda yer alan sodyum/hidrojen kanalına bağlanır, bu kanalı inhibe eder ve böylece miyokard sitoplazmasındaki sodyum ve kalsiyum azalır, miyokardiyal kalsiyum ise artar. Sonuç olarak miyokardiyal koruyucu etki oluşur (47).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKVH) olan ya da ASKVH riski yüksek olan hastalarda, kronik böbrek hastalığı olan ve kalp yetmezliği olan hastalarda, başlangıç ve hedef HbA1c değerinden bağımsız olarak, SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı ADA tarafından önerilmektedir (5).

Ülkemizde SGLT-2 inhibitörlerinden yalnızca dapagliflozin (Forziga® 10mg), empagliflozin (Jardiance® 10mg ve 25mg) ve empagliflozin+metformin (Synjardy®

5mg/1000mg ve Synjardy® 12,5mg/1000mg) kombinasyonu mevcuttur; kanagliflozin henüz ülkemizde ruhsatlı değildir. Dapagliflozin, empagliflozin ve empagliflozin+metformin kombinasyonun; günün herhangi bir saatinde, yemekten bağımsız ve tek doz şeklinde kullanılması önerilmektedir (22).

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörlerinin diyabetli hastalarda iyi glisemik kontrol sağlamak dışındaki başlıca avantajları; kilo kaybı sağlaması (yaklaşık 2 kg), hipoglisemi riskinin düşük olması, kan basıncını düşürmesi (yaklaşık 2-4 mmHg), serum ürik asit ve albuminüri değerlerini azaltmasıdır (22).

Bu ilaçlar ile ilgili en sık görülen advers reaksiyonlar; idrar yolu enfeksiyonları, genital sistem enfeksiyonları ve hipotansiyon olarak belirtilirken, genellikle uzun dönem kullanımda ortaya çıkmaktadır. Daha az sıklıkta görülen advers reaksiyonlar ise; diyabetik ketoasidoz, ampütasyon, hiperkalemi, kemik kırıklarında artış, mesane kanseri, hipoglisemi ve *fournier gangreni*'dir (17, 48). Genitoüriner sistem enfeksiyonları hastalar tarafından en sık bildirilen yan etki olmakla birlikte, genellikle hafif ve orta seyirlidir, kadın hastalarda vajinit, erkek hastalarda balanit şeklinde görülebilir (49).

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri etki mekanizmalarına bağlı olarak bir miktar volüm azalmasına neden olmaktadır. Bu özellik, hipertansif hastalarda avantaj olarak görülse de, antihipertansif ya da diüretik ilaç kullanan hastalarda hipotansiyona neden olabileceği için bu ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır (50). Ayrıca bu gruptaki ilaçların antihiperglisemik etkileri eGFR azaldıkça (<45 ml/dk/1,73m²) azalacağı için eGFR'si düşük, kan glukozu yüksek hastalarda alternatif ajanlar düşünülmelidir. Bu ilaç grubu; Tip 1 diyabette, gebelik ve laktasyonda ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (22). Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörlerinin olumlu etkilerinin gözlenmesi, yan etki ve güvenlik profillerinin detaylı incelenmesi açısından gerçek yaşam çalışmalarını gerekli hale getirmiştir. Bu kapsamda SGLT-2 inhibitörleri ile ilgili yürütülmüş olan 'The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin (EMPA-KIDNEY)' çalışmasında 10 mg empagliflozin kullanan eGFR değerleri 20-45 ml/dk veya 45-90ml/dk ve idrar albümin kreatinin oranı (Urine Albumine Creatinine Ratio, UACR)

≥ 200 mg/g olan 6609 hastalar 2 yıl süre ile takip edilmiştir. Hastaların ortalama eGFR değeri 37 ml/dk/1,73 m² ortalama UACR değeri 329 mg/g olarak bildirilmiştir (51). Çalışma sonunda empagliflozinin; KBH'si olan ve hastalığının ilerleme riski yüksek olan geniş bir hasta grubunda, böbrek hastalığının ilerlemesinin veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskinin plaseboya göre daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır (51).

Empagliflozinin Tip-2 diyabet tedavisindeki etkinliğinin değerlendirildiği, ortalama takip süresi 3,1 yıl olan, 42 ülkeden 7020 hastanın dahil edildiği 'Empagliflozin-Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG)' çalışmasında (52), hem renal hem de kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Çalışmada empagliflozinin, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskini %38, kalp krizi riski ve inme riskini %14, kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarını %35 oranında azalttığı belirtilmiştir. Çalışmanın renal parametrelerin değerlendirildiği kısmında ise; empagliflozinin nefropatinin kötüleşmesini %39, makroalbuminürinin ilerlemesini %38, renal replasman tedavisine duyulan ihtiyacı %55 oranında azalttığı bildirilmiştir (52-55).

Ayrıca, 2017 yılında yayınlanan 'Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)' isimli çalışmada (56, 57), kanagliflozinin kardiyoprotektif etkileri, 30 yaş üzeri ve kardiyovasküler hastalığı olan veya 50 yaş üzeri ve en az 2 kardiyovasküler hastalık risk faktörü olan toplam 10142 hasta çalışmaya dahil edilerek değerlendirilmiştir. Kanagliflozin kullanımı sonucu kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarının %33 oranında azaldığı bildirilmiştir (57, 58). Devamında 2019 yılında yayınlanan 'Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE)' isimli çalışma, eGFR: 30-60 ml/dk/1,73 m² ve idrar albümin-kreatinin oranı (UACR) >300-5000 mg/g olan 4401 diyabetli hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada günlük 100 mg kanagliflozinin renal sistem üzerine olan etkileri plasebo ile karşılaştırılmış ve kanagliflozinin böbrek yetmezliği riskini %30 oranında azalttığı gösterilmiştir (52, 56, 58, 59). Empagliflozin ve kanagliflozinin plasebo ile kıyaslandığı diğer çalışmalarda da kardiyovasküler olay riskinde %24 oranında azalma tespit edilmiştir (52, 60, 61).

Çok merkezli, çift kör, 21 ülkeden 386 merkezde yapılmış olan randomize bir çalışma olan 'Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)' çalışması 2020'de yayınlanmıştır. Çalışmada eGFR değeri 25-75 ml/dk/1,73 m² ve UACR >200-5000 mg/g olan 4304 kronik böbrek hastasında 10 mg/gün dozda kullanılan dapagliflozinin etkinliği araştırılmıştır (62). Dapagliflozinin diyabet varlığı veya yokluğunda böbrek hastalığının ilerlemesini ve mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir (62-64).

Tüm bu kapsamlı çalışmaların sonucu olarak; empagliflozin, Tip 2 diyabeti ve kardiyovasküler hastalığı olan yetişkinlerde kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için 2016'da; kanagliflozin, diyabetik böbrek hastalığının tedavisi için Eylül 2019'da; dapagliflozin, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastaları için Mayıs 2020'de ve diyabet ve albüminüri durumundan bağımsız olarak KBH'si olan hastaları tedavi etmek ve hastalığın ilerleme riskini azaltmak için Mayıs 2021'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration, FDA*) tarafından onay almıştır (61).

Böbrek naklini takiben hastalarda diyabet gelişimi ciddi bir durumdur. Böbrek nakli alıcılarında nakil sonrası erken dönemde, yüksek dozlarda alınan immünosüpresif tedaviye bağlı hiperglisemi gelişimi görülmektedir. Önceden diyabeti olmayan böbrek nakli olan hastaların yaklaşık %10-20'sinde nakil sonrası diyabet gelişmektedir (65). Bu durumla ilişkili olarak SGLT-2 inhibitörlerinin böbrek ve kalp transplantasyonu sonrasında kullanımı ile ilgili çalışmalar artmıştır (66) ve hala devam etmekte olan büyük çaplı klinik çalışmalar mevcuttur (Tablo 2.5.) (53).

Tablo 2.4. Nakil hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımına yönelik klinik çalışmalar.

Çalışmanın Adı	Hasta popülasyonu	Ortalama takip süresi	Sonuç Ölçütleri
EMPA-RenalTx (Empagliflozin 10 mg)	n=49 <ul style="list-style-type: none"> 1 yıl veya daha uzun zaman önce nakil olan, eGFR ≥ 30 ml/dk/1,73 m² 	24 hafta (Tamamlandı)	-Başlangıca göre kan glukozundaki değişiklik
EMTRA-DM (Empagliflozin 10 mg)	n=16 <ul style="list-style-type: none"> Böbrek nakli olduktan sonra diyabeti olan, Nakil sonrası en az 6 ay böbrek fonksiyonları stabil olan, eGFR ≥ 30 ml/dk/1,73 m² HbA1c %6,5-8,5 İnsülin ihtiyacı <40 ünite/gün 	4 hafta-12 ay (Tamamlandı)	-OGTT yapıldıktan sonraki 2 saatlik süreçte kan glukozundaki ortalama değişiklik
INFINITI2019 (Dapagliflozin 10 mg)	n=52 <ul style="list-style-type: none"> 6 ay veya daha uzun zaman önce nakil olan, Böbrek nakli olduktan sonra diyabeti olan, eGFR ≥ 30 ml/dk/1,73 m² HbA1c %6,5-10 Vücut kitle indeksi ≤ 45 kg/m² Kan basıncı $\leq 160/90$, $\geq 90-60$ mmHg 	12 hafta (Devam ediyor)	-Başlangıca göre sistolik kan basıncındaki değişiklik
EFFECT OF ADDING DAPAGLIFLOZIN TO ALLOGRAFT DISFUNCTION OF RENAL TRANSPLANTED PATIENTS (Dapagliflozin 10 mg)	n=220 <ul style="list-style-type: none"> eGFR 25-45 ml/dk/1,73 m² Son 1 yılda eGFR'sinde azalma ≥ 10 olan, eGFR değeri 45-60 ml/dk olan, 1 ila 5 yıllık nakil hastaları. 	12 ay (Devam ediyor)	-Başlangıç ve 1 yıl sonraki eGFR değerleri arasındaki ortalama fark
CREST-KT (Empagliflozin 10 mg)	n=72 <ul style="list-style-type: none"> eGFR ≥ 30 ml/dk/1,73 m² HbA1c < 12 1 ila 5 yıllık nakil hastaları. 	18 ay (Devam ediyor)	-eGFR'deki değişiklik -İdrar albümin kreatinin oranındaki değişiklik -Kan glukozundaki değişiklik -Kardiyak yapıdaki değişiklik -İnsülin seviyelerindeki değişiklik -Genital enfeksiyonların sayısı -İdrar yolu enfeksiyonu sayısı

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, HbA1c: Glikozillenmiş Hemogloblin.

2.5. Böbrek Hastalarında İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi

Yapılan çalışmalarda, KBH olan hastaların bakımında klinik eczacıların anemi yönetimi, renal osteodistrofi yönetimi, kardiyovasküler risk faktörleri yönetimi, ilaç uygunluğu değerlendirmesi ve uzlaşması, hasta eğitimi ve uyumu ve maliyetin kontrol altına alınması konularında etkin katkı sunabildiği gösterilmiştir (67).

Kronik böbrek hastalığı ve/veya diyabeti olan hastalarda klinik eczacıların özellikle kan basıncı kontrolünde önemli bir role sahip oldukları bilinmektedir. Bir çalışmada, eczacılar önce hastaların ilaç bilgilerini değerlendirip ardından hastayı hipertansiyon hakkında bilgilendirerek, yaşam tarzı değişikliğini sağlayarak, mevcut tüm ilaçları ve dozları listeleyen bir kart ve eczacı iletişim bilgileri hakkında önerilerde bulunarak, özellikle yaşlı hastalarda ilaç kayıtlarının veya ilaç kutularının kullanılmasını teşvik ederek, kan basıncı hedefi ve ilaç tavsiyeleri ile kişiselleştirilmiş bir bakım planı oluşturarak ve bakım planlarını hekime sözlü veya yazılı olarak bildirerek hastaların kan basıncı kontrolüne katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Özellikle klinik eczacı müdahalesi olan grupta kan basıncındaki değişim -8,64 mmHg iken, kontrol grubunda bu değişimin sadece -2,90 mmHg olduğu vurgulanmıştır (68).

Diyabetin uzun süreli kronik bir hastalık olması sebebiyle tedavinin başarılı bir şekilde yürütülebilmesi için hastaların hastalıkları, komplikasyonları ve tedavileri ile ilgili etkin bir şekilde bilgilendirilmeleri gerekmektedir (69). Komplikasyonların önlenmesinde etkili olan müdahalelerden biri de hasta eğitimidir (70). Sudi Arabistan'daki bir diyabet polikliniğine tedavi amacıyla başvuran 300 diyabetli hastaya verilen hasta eğitimi ile hastaların HbA1c değerinde belirgin düşüş olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada ayrıca klinik eczacı tarafından yapılan danışmanlık hizmeti ve hasta takibinin önemi de vurgulanmıştır (71).

Diyabetik böbrek hastalarının tedavisinde klinik eczacıların dahil edildiği işbirlikçi uygulamalarda, klinik eczacı tarafından verilen hasta eğitimine ve hastaların ilaç tedavilerinin yakından izlenmesine bağlı olarak daha iyi tedavi uyuncu dolayısıyla da daha başarılı tedavi sonuçlarının elde edildiği bildirilmiştir. Empagliflozin tedavisi verilecek olan diyabetik böbrek hastalarının bulunduğu bir nefroloji kliniğine klinik eczacının entegre edildiği çalışmaya göre, klinik eczacının verdiği hasta eğitimi sonrasında hipoglisemi insidansı %36'dan %29'a; hipotansiyon insidansı ise %43'ten %14'e gerilemiştir. Sonuç olarak; SGLT-2 inhibitörü başlanan diyabetik böbrek hastalarında, nefrologlar ve klinik eczacılar işbirliğinde, yan etkilerinin izlenmesi, yönetimi ve diğer tedavi (diüretik, antihipertansif gibi) rejimlerinin düzenlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (9).

Kronik böbrek hastalığı ve diyabeti olan hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin güvenli kullanımının yanı sıra, bu hastaların kullandığı diğer ilaçların incelenmesi, özellikle nefrotoksisite açısından değerlendirilmesi, SGLT-2 inhibitörlerinin olumlu renal etkilerinin inceleneceği çalışmalar için oldukça önemlidir (19, 20). Nefrotoksik ilaç yükü, ilacın vücuttaki eliminasyon ve yarı ömrüne bağlı olarak belirli bir zamanda veya belirli bir zaman çerçevesi içinde değerlendirilen, her ilaç için nefrotoksisite potansiyelinin dikkate alınarak belirlendiği kümülatif nefrotoksisite maruziyetidir (20, 72). Bu amaçla yürütülen çalışmalardan biri olan, Bosi ve arkadaşları tarafından 1 yıl boyunca kronik böbrek hastalığı tanısı olan hastalarda kullanılan ilaçlar nefrotoksisite açısından incelenmiştir. Çalışma Amerika ve İsveç sağlık sisteminin değerlendirilebileceği şekilde 2 ayrı koldan yürütülmüştür. Sonuç olarak, İsveç sağlık sistemi verilerine göre KBH'si olan hastaların %20'sinde; Amerika sağlık sistemi verilerine göre ise KBH'si olan hastaların %17'sinde nefrotoksik ilaç kullanımının mevcut olduğu saptanmıştır (73).

İlaca bağlı akut böbrek hasarı çalışmalarında nefrotoksisitenin değerlendirilmesine ve nefrotoksik ilaçların belirlenmesine yönelik yaklaşım kişilere ve kaynaklara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Gray ve arkadaşları Delphi yöntemi kullanarak 167 ilacın nefrotoksisite potansiyeline ilişkin uzlaşılı raporu elde etmişlerdir. Bu çalışmaya göre nefrotoksisite potansiyeli en yüksek (2,5 puan) olan ilaçlardan bazıları; diklofenak sodyum, naproksen, kolistin, vankomisin, karboplatin, sisplatin, metotreksat; nefrotoksisite potansiyeli yüksek (2 puan) olanlar; ibuprofen, ketoprofen ve takrolimus; nefrotoksisite potansiyeli orta düzeyde yüksek (1,5 puan) olanlar; furosemid, kolşisin, asiklovir, valgansiklovir; nefrotoksisite potansiyeli düşük (1 puan) olanlar; kandesartan, olmesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, kaptopril, lisinopril, ramipril; nefrotoksisite potansiyeli en düşük olanlar (0,5 puan); metformin, allopürinol, pantoprazol, lansoprazol, omeprazol, enalapril, digoksin, penisilin olarak belirlenmiştir (20).

2.6. Böbrek Hastalarında Yaşam Kalitesi ve Değerlendirilmesi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1947 yılında yapılan tanımda, sağlık; “sadece hastalık ve sakatlık olmayışı değil; fiziksel, zihinsel ve sosyal olarak tam bir iyilik hali” olarak belirtilirken yaşam kalitesi; “bireyin yaşadığı kültür ve değerler sistemi içinde kendi yaşamını algılama şekli” olarak tanımlanmaktadır. Yaşam kalitesi, “bireylerin tüm gereksinimlerini karşılayabilecek yetide olması, yaşamdan zevk alması, eğlenmeye vakit ayırması, emosyonel ve fiziksel durumun istenilen düzeyde olması, kişiler arasındaki ilişkilerini sürdürebilmesi” şeklinde de tanımlanabilmektedir (74, 75).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi birçok parametreyi kapsadığı için tek bir ölçekle değerlendirilmesi mümkün değildir. Bu yüzden çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Geliştirilen ölçeklerin bir kısmı genel kullanıma yönelikken [örneğin; Medical Outcome Study 36- Item Short Form Health Survey, The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL), The World Health Organization Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF), EuroQoL-5D (EQ-5D), Sheehan Yaşam Kalitesi Ölçeği] bir kısmı ise belirli bir hastalığa veya duruma özgüdür [örneğin; Kidney Disease Questionnaire (KDQ), Kidney Disease Quality of Life-36 (KDQOL-36), Pediatrik Astım Yaşam Kalitesi (PAQLQ), Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS)]. Bu değerlendirme ölçekleri, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde spesifik bir hastalığın etkisini değerlendirmek için uygun hasta popülasyonunda gerekli validasyon çalışmaları yapılarak hazırlanmıştır (76-78). Genel sağlık ölçekleri hastaların genel sağlık durumunu denetlerken; hastalığa özgü ölçekler, hastalığın ve spesifik ilaç tedavisinin hastanın günlük yaşamı, mental ve fiziksel sağlığı, hastalık yükü gibi fonksiyonları üzerine olan etkisini spesifik olarak değerlendiren ölçeklerdir.

Böbrek hastalarında kullanılan ölçeklerden biri olan KDQ, 26 maddelik bir ölçek olup hastaların son dönem böbrek hastalığı ve tedavisi hakkındaki bilgisini ölçmek için kullanılmaktadır (79). KDQOL-36 ise hastalık ve tedaviden çok hastalığın semptomları, yükü, fiziksel ve mental etkilerini değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Yaşam kalitesini değerlendiren KDQOL-36 ise 1994'te ABD'de Ron Hays ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (80). Bu ölçek, böbrek hastalarını izlemeye

yarayan ve hastanın iyilik halinin kendisi tarafından beyan edilen bilgiler doğrultusunda değerlendirildiği bir ölçektir (81). Bu ölçek, birçok çalışmada kullanılmış olup en önemli çalışmalardan biri, Diyaliz Sonuçları ve Uygulama Modelleri (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, DOPPS)'dir (82). Bu çalışmanın sonucunda, KDQOL-36 ölçeği ile diyaliz hastalarında mortalite ve hastaneye yatış oranlarını öngörülebildiği gösterilmiştir. Bunun yanında hastalardaki klinik değişiklikleri saptayabildiği ve böylece hastaların tedavilerini izleyebilmek için araştırmalarda ve tıbbi müdahalelerde yararlı bir araç olabileceği belirtilmiştir (83, 84). Çelik ve arkadaşları tarafından diyabetik ve non-diyabetik 119 kronik böbrek hastasında yapılan bir yaşam kalitesi değerlendirmesi sonuçlarına göre, diyabetik KBH'nin olduğu grupta yaşam kalitesi skoru daha düşükken (toplam puan 38,5), diyabeti olmayan grupta nispeten daha yüksek (toplam puan 39,2) olarak bulunmuştur (85).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması 1 Eylül 2022 – 28 Şubat 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, ilk kez SGLT-2 inhibitörü ilaç başlanan hastaların dahil edilmesi ile gözlemsel prospektif bir çalışma olarak yürütülmüştür. Hekim tarafından SGLT-2 inhibitörü başlanan hastalar klinik eczacıya yönlendirilmiş olup, detaylı tıbbi ve medikal öykü alındıktan sonra hastaların KBH progresyon riski, KVH riski ve nefrotoksisite riski hesaplanmıştır. Çalışma öncesinde, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (EK-1).

Dahil edilme kriterleri:

- Nefroloji polikliniğinde takipli 18 yaş ve üzeri,
- Çalışmaya katılmaya yazılı onam veren (EK-2),
- Çalışmaya katılması tedaviyi sürdüren hekim tarafından uygun bulunan,
- SGLT-2 inhibitörlerinden birinin yeni reçete edildiği hastalar dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri:

- Böbrek transplantı olan,
- Çalışmaya katılmaya onam vermeyen,
- Gebe olan veya çalışma sürecinde gebelik planlayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmanın yürütüldüğü polikliniğin hasta profili, hasta sayısı, çalışma zamanı ve olası kayıplar göz önünde bulundurularak, gözlemsel olarak sürdürülen bu çalışmaya 80 hastanın dahil edilmesi öngörülmüş ve ayrıca bir örneklem büyüklüğü hesabı yapılmamıştır. Wilcoxon işaretli sıralar testi analizine göre, KBH progresyon riski belirteçlerinden biri olan ortalama UACR'deki değişim temel alınarak, $d=0,5$ etki büyüklüğü ile örneklem gücü %95,08 olarak bulunmuştur (*G-power* 3.1).

Çalışma süresi içerisinde hastaneye gelen ve SGLT-2 inhibitörlerinden herhangi birine başlanması hekim tarafından onaylanmış hastalara ait demografik ve

gerekli klinik bilgiler, hasta dosyaları ve Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Bilgi Yönetim Sistemi (Nucleus®) kullanılarak klinik eczacı tarafından Veri Toplama Formu (EK-3)'na kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen her hasta için, 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için 'SCORE2&SCORE2-OP (Systemic Coronary Risk Estimation2)' (34) (EK-4); 2 ve 5 yıllık böbrek yetmezliği riskini değerlendirmek için 'Kidney Failure Risk Calculator (<https://kidneyfailurerisk.com/>)' (EK-5); yaşam kalitesini değerlendirmek için KDQOL-36 ölçeği (EK-6) ve komorbidite şiddetini belirlemek için 'Charlson Komorbidite İndeksi' (EK-7) kullanılmıştır.

Kidney Disease Quality of Life-36, 36 soru ve 5 alt bölümden oluşmaktadır. İlk 12 maddede fiziksel durum (6 madde) ve mental durumun (6 madde) değerlendirilmesine yönelik sorular yer almaktadır. Diğer bölümlerde ise; semptomlar ve problemler (12 madde), böbrek hastalığının etkisi (8 madde), böbrek hastalığının yükü (4 madde) değerlendirilmektedir. Her bölümde puanlar 0 ile 100 arasında değişmektedir. Kişinin yüksek puan alması yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu göstermektedir (86, 87).

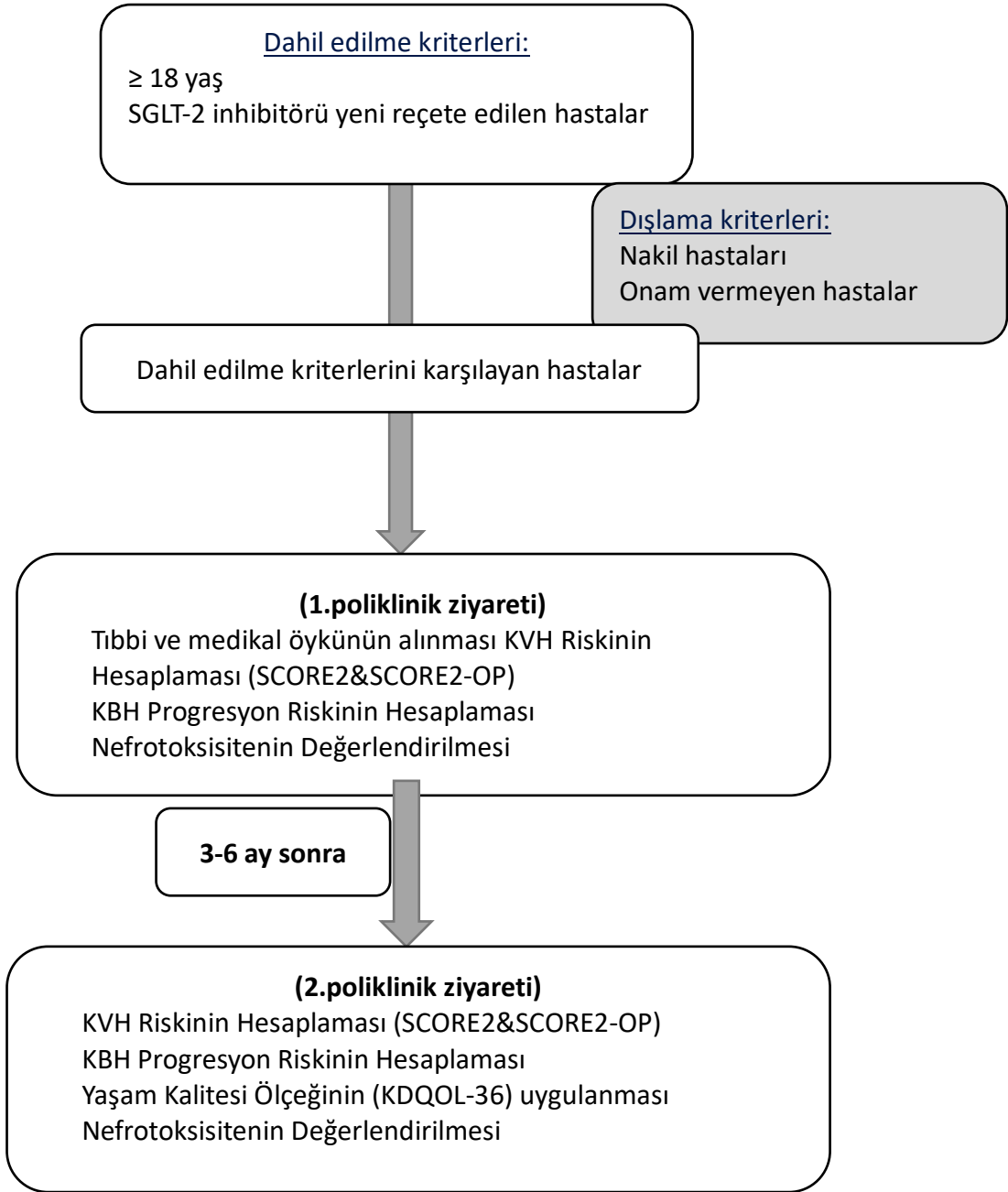
Kidney Disease Quality of Life-36'nın ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2007 yılında Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılmıştır; test-re-test Cronbach alfa değeri 0,84-0,91 olarak bulunmuştur (87).

Ayrıca hastaların kullanmakta olduğu diğer tüm ilaçlar, Lexicomp® (<https://online.lexi.com/lco/action/home>) veri tabanı kullanılarak gözden geçirilmiş ve nefrotoksisite açısından, Gray ve arkadaşlarının çalışmasında belirlenen risk kategorilerine göre (0: 'Nefrotoksisite potansiyeli yok'; 0,5: 'Nefrotoksisite potansiyeli muhtemel'; 1,0: 'Nefrotoksisite potansiyeli mümkün'; 1,5: 'Nefrotoksisite potansiyeli mümkünden muhtemele yakın'; 2,0: 'Nefrotoksisite potansiyeli olası'; 2,5: 'Nefrotoksisite potansiyeli muhtemelden kesine yakın' ve 3,0: 'Nefrotoksisite potansiyeli kesin') değerlendirilmiş ve hastanın kullanmakta olduğu tüm ilaçlar ile ilgili sorunlar (doz uygunluğu, yan etki, ilaç etkileşimleri gibi) kaydedilmiştir (20).

Çalışmaya dahil edilen ve rutin takip nedeniyle poliklinikte kontrol randevusuna gelen (genellikle 3-6 ay sonra) hastalarda aynı bilgiler klinik eczacı

tarafından yeniden değerlendirilerek kaydedilmiş; ve hastanın her iki poliklinik ziyaretindeki kardiyovasküler hastalık riski ve böbrek yetmezliği riski değerlendirilmiştir. Çalışmanın akış şeması Şekil 3.1’de belirtilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Polikliniği



Şekil 3.1. Çalışma akış şeması

Bu çalışma süresince çalışmaya dahil edilen hastalara ait bilgiler veri toplama formuna kaydedilmiş olup, çalışmada hastaların ilaç tedavileri gözlemsel olarak değerlendirilmiştir.

Kardiyovasküler hastalık riski ve kronik böbrek yetmezliği riskini değerlendirmek için kullanılan klinik bulgular ile ilgili bilgiler; 3-6 ay sonra rutin poliklinik kontrollerine gelen hastalarla yüz yüze, gelmeyenler ile telefon görüşmesi yoluyla sağlanmıştır.

Tüm veriler SPSS Version 23.0 istatistiksel analiz programı kullanılarak analiz edilmiştir. Hastaya ait veriler anonimize edilmek suretiyle ilgili istatistiksel testler kullanılarak değerlendirilmiş, p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma verilerinin analizinde demografik veriler frekans ve yüzde değerleri ile sürekli ve kesikli değişkenler tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası dağılım) değerleriyle ifade edilmiştir. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için Student T Test, normal dağılmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Oranların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Zaman içerisindeki değişimi incelemeye ise iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ya da Wilcoxon testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki, uygun korelasyon testi kullanılarak (Pearson veya Spearman) incelenmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler ile ilgili bir analiz yapılması durumunda, verilere normalite testi yapıldıktan sonra uygun istatistiksel testler kullanılarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmaya, 1 Eylül 2022 – 28 Şubat 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takibi yapılan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 98 hasta dahil edilmiştir. Ancak, 2. poliklinik ziyaretine gelmeyen (n=20) ve yan etki sebebiyle ilaç kullanımını kısa sürede sonlandıran (n=6) hastalar olması sebebiyle, çalışmaya toplam 72 hasta dahil edilerek analizler gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 36 (%50)'sı kadın ve genel yaş ortancası (minimum-maksimum) 65 (35-83) yıldır. Hastaların 13 (%18,1)'ü sigara kullandığını ve 24 (%33,3)'ü ise sosyal içici olarak alkol tükettiğini belirtmiştir. Hastaların sadece 2 (%2,8)'sinde bilinen bir ilaç alerjisi (1 hastada trimetoprim-sülfometoksazol ve 1 hastada metoklopramid) mevcuttur. Hastaların hiçbirinde bitkisel ürün kullanımı söz konusu değilken, 37 (%51,4) hastada tuzdan fakir, özel kısıtlı diyet varlığı mevcuttur. Hastaların vücut kitle indeksi ortanca (minimum-maksimum) 27,43 (20,81-44,27) kg/m² olarak bulunmuştur. Hastaların eğitim düzeyi incelendiğinde; 5 (%6,9) hastanın okur yazar olmadığı, 20 (%27,8) hastanın ilkokul, 16 (%22,2) hastanın ortaokul, 14 (%19,4) hastanın lise ve 17 (%23,6) hastanın üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Hastalara ait diğer bilgiler Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastalara ait tıbbi bilgiler (n=72).

		n (%)
Kullanılan SGLT-2 inhibitörü	Dapagliflozin	26 (36,1)
	Empagliflozin	24 (33,3)
	Metformin + Empagliflozin	22 (30,6)

Tablo 4.1. (Devam) Hastalara ait tıbbi bilgiler (n=72).

Kronik Hastalıklar	Tip 2 Diyabet	66 (91,7)
	Hipertansiyon	51 (70,8)
	Böbrek Hastalığı	50 (69,4)
	Koroner Arter Hastalığı	20 (27,8)
	Hipotiroidi	13 (18,1)
	Kronik Obstüktif Akciğer Hastalığı	9 (12,5)
	Astım	6 (8,3)
	Konjestif Kalp Yetmezliği	6 (8,3)
	Gut	5 (6,9)
	Dislipidemi	5 (6,9)
	Diğer*	13 (18,1)
Charlson Komorbidite İndeksi	≤4	24 (33,3)
	>4	48 (66,7)
Kullanılan Diğer İlaç Sayısı	1	1 (1,4)
	2	7 (9,7)
	3	7 (9,7)
	≥4	57 (79,2)

Kanser (n=3), Benign prostat hiperplazisi (n=2), Uyku apnesi (n=1), Alzheimer (n=1), Osteoporoz (n=1) Atriyal fibrilasyon (n=2), Derin ven trombozu (n=1), Addison (n=1), Çölyak (n=1)

Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar değerlendirildiğinde; genellikle oral antidiyabetikler (n=72 hasta), antihipertansifler (n=61 hasta) ve serum lipid düşürücü ilaçların (n=42 hasta) kullanıldığı görülmüştür (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların kullandığı ilaçların ATC kodlarına göre sınıflandırılması (n=72 hasta).

Etken madde ve ATC kodları	Hasta Sayısı (n)
A-Sindirim Sistemi ve Metabolizma	
Oral Kan Şekeri Düşürücü İlaçlar (A10B)	72
Asit ile ilişkili Mide İlaçları (A02)	16
İnsülin ve Analogları (A10A)	19
Safra ve Karaciğer Tedavisi (A05)	2

Tablo 4.2. (Devam) Hastaların kullandığı ilaçların ATC kodlarına göre sınıflandırılması (n=72 hasta).

C-Kardiyovasküler Sistem	
Antihipertansif İlaçlar (C02)	61
Lipid Modifiye Edici Ajanlar (C10)	42
Diüretikler (C03)	17
N-Sindirim Sistemi ve Metabolizma	
Antidepresanlar ve Diğer Analjezikler (N02B)	7
Antiepileptikler (N03)	2
B-Kan ve Kan Yapıcı Organlar	
Antitrombolitik Ajanlar (B01)	29
Antianemik Ajanlar (B03)	13
Kan ve Perfüzyon Solüsyonları (B05)	6
H-İnsülin ve Cinsiyet Hormonları Hariç Sistemik Hormon Preparatları	
Tiroid Tedavisi (H03)	16
Kombine Olmayan Sistemik Kullanım İçin Kortikosteroidler (H02)	4
M-Kas İskelet Sistemi	
Antigut Preparatları (M04)	16
R-Solunum Sistemi	
Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar (R03)	10

Hastalarda SGLT-2 inhibitörü ilaç kullanım süresi ortanca (minimum-maksimum) 4 (2-8) ay olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar bulguları 1. ve 2. poliklinik ziyaretlerinde değerlendirilmiş olup, SGLT-2 inhibitörü kullanım sürecinde gözlenen değişimler Tablo 4.3'te belirtilmiştir. Hastaların eGFR değerindeki azalmaya istinaden, eGFR değeri için etki büyüklüğü (Cohen's D) hesaplanmıştır ve etki büyüklüğü 0,29 olarak bulunmuş olup, eGFR değerindeki düşüşün 'küçük-orta düzeyde' bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde UACR değerindeki düşüş için de etki büyüklüğü hesaplanmış ve değer 0,646 olarak bulunmuştur. Bu değer UACR değerindeki düşüşün 'yüksek düzeyde' bir düşüşe karşılık geldiğini ifade etmektedir.

Tablo 4.3. Hastalarda değerlendirilen laboratuvar parametreleri.

	Ortanca (minimum-maksimum)		p*
	1. poliklinik ziyareti	2. poliklinik ziyareti	
HDL (mg/dL)	46,50 (28-105)	50,00 (23-105)	0,001
LDL (mg/dL)	125,5 (64-353)	116 (49-332)	0,002
Non-HDL (mg/dL)	143 (74-459)	131 (54-399)	0,001
Total Kolesterol (mg/dL)	193,5 (109-564)	176,50 (91-504)	0,001
Kreatinin (mg/dL)	1,21 (0,51-2,43)	1,24 (0,51-3,16)	0,001
BUN (mg/dL)	22,7 (8,2-49)	21,75 (5,7-65,6)	0,005
Albumin (g/dL)	4,19 (1,7-4,82)	4,22 (2,4-4,74)	0,172
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL)	9,56 (8,25-10,72)	9,73 (8,85-10,72)	0,023
Fosfor (mg/dL)	3,43 (2,29-4,9)	3,64 (2,45-5,3)	<0,001
eGFR (ml/dk/1,73 m²)	55,57 (29,2-117)	55,01 (18,5-110)	0,016
UACR (mg/g)	247,73 (2,11-14481,55)	119,39 (0,84-9446,06)	<0,001
Glukoz (mg/dL)	127,5 (73-366)	118 (68-241)	0,001
HbA1c (%)	6,9 (5,4-13,2)	6,8 (5-11,8)	0,029

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, BUN: Kan üre azotu, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, UACR: İdrar albümin kreatinin oranı, HbA1c: Glikozillenmiş Hemogloblin

*: Normal dağılım varsayımını sağlayan değişkenler için Paired-Samples T Test, varsayımı sağlamayan değişkenler için ise Wilcoxon Test kullanılmıştır.

Böbrek fonksiyonundaki değişimler göz önüne alınarak, çalışmaya katılan hastaların eGFR değerleri KDIGO kılavuzunda belirtildiği şekilde gruplandırılmıştır (Tablo 4.4). Buna göre çalışmada yer alan hastalarda evre-5 (böbrek yetersizliği) kategorisinde herhangi bir hasta bulunmamakta olup, hastaların %16,7'sinin evre-1 (normal/yüksek) kategorisinde yer aldığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların KDIGO kılavuzuna göre sınıflandırılan kronik böbrek hastalığı evreleri.

			n (%)	
			1. poliklinik ziyareti	2. poliklinik ziyareti
eGFR (ml/dk/1,72m ²)	E1	≥90	12 (16,7)	12 (16,7)
	E2	60-89	18 (25)	17 (23,6)
	E3a	45-59	21 (29,2)	19 (26,4)
	E3b	30-44	20 (27,8)	15 (20,8)
	E4	15-29	1 (1,4)	9 (12,5)
	E5	<15	0 (0,0)	0 (0,0)

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı.

4.2. Böbrek Hasarı Riskinin ve Kardiyovasküler Hastalık Riskinin Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastaların 2 ve 5 yıllık böbrek hasarı riski Kidney Failure Risk Calculator (<https://kidneyfailurerisk.com/>) aracılığı ile kardiyovasküler hastalık riski ise, Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin SCORE-2/SCORE-2OP kılavuzu kullanılarak hesaplanmıştır. Buna göre, hastaların ortalama 4 aylık takip sürecinde 2 ve 5 yıllık böbrek hasarı riskindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kardiyovasküler hastalık riski değerlendirmesinde kullanılan SCORE2/SCORE-2OP puanı iki poliklinik ziyareti arasında ortalama değer açısından değişiklik göstermemiş olmasına rağmen, ilk poliklinik ziyaretinde ortalama (\pm standart sapma) 13,67 (\pm 9,05) iken 2. poliklinik ziyaretinde ortalama (\pm standart sapma) 12,51 (\pm 8,50) olarak bulunmuş ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların 2 ve 5 yıllık böbrek hasarı riski ve kardiyovasküler hastalık riski.

	Ortanca (minimum-maksimum)		
	1. poliklinik ziyareti	2. poliklinik ziyareti	p*
Kan Basıncı-Sistolik (mmHg)	139 (105-190)	130 (80-160)	<0,001
Kan Basıncı-Diastolik (mmHg)	80 (64-101)	80 (70-97)	0,001
2 yıllık Böbrek Hasarı Riski (%)	0,22 (0-16,61)	0,16 (0-22,15)	0,227
5 yıllık Böbrek Hasarı Riski (%)	0,55 (0-55,82)	0,55 (0-67,58)	0,165
SCORE2 & SCORE2-OP Puanı	12 (0-41)	12 (0-37)	<0,001

* Normal dağılım varsayımını sağlamadığı için Wilcoxon Test kullanılmıştır.

4.3. Nefrotoksisite Riskinin Değerlendirilmesi

Çalışma süresince hastaların kullandığı nefrotoksik potansiyeli olan diğer ilaçlar nefrotoksisite riski açısından incelenmiş ve 4 hastada nefrotoksik ilaç kullanımı olmadığı tespit edilmiştir. İlaç kullanımı olan 68 hastada en az 1 nefrotoksik ilaç kullanıldığı, ancak bu hastaların 66'sında bu ilaçların genellikle çok düşük, düşük ve düşük-orta nefrotoksik potansiyelde olduğu gözlenmiştir. Hasta başına kullanılan nefrotoksik ilaç sayısı ortalama (\pm standart sapma) 1,76 (\pm 0,91) ilaç olarak bulunmuştur. Ayrıca hastaların kullandığı ilaçların nefrotoksisite skoru ise ortalama (\pm standart sapma) 1,51 (\pm 0,85) puan olarak bulunmuştur. Hastaların kullandığı ilaçlar arasında nefrotoksisite puanı en yüksek (2,5 puan) olan ilaç siklosporin olmuştur. Hastaların kullanmış olduğu nefrotoksik ilaç sayıları ve nefrotoksisite skorları kullandıkları SGLT-2 inhibitörlerine göre Tablo 4.6'da belirtilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların kullandığı nefrotoksik ilaç sayısı ve nefrotoksisite skoru (n=72).

		Hasta sayısı (%)		
Nefrotoksik İlaç Sayısı	0	4 (5,6)		
	1	27 (37,5)		
	2	24 (33,3)		
	3	16 (22,2)		
	4	1 (1,4)		
Nefrotoksisite Puanı	0 (nefrotoksisite yok)	4 (5,56)		
	0,5 (çok düşük)	6 (8,33)		
	1 (düşük)	49 (68,06)		
	1,5 (düşük-orta)	11 (15,28)		
	2 (orta)	0 (-)		
	2,5 (orta-yüksek)	2 (2,78)		
Ortalama (±standart sapma)				
	Empagliflozin	Dapagliflozin	Metformin+Empagliflozin	Toplam
Nefrotoksik İlaç Sayısı	2 (±0,98)	1,77 (±0,77)	1,64 (±0,95)	1,76 (±0,91)
Nefrotoksisite Skoru	1,69 (±0,93)	1,46 (±0,88)	1,59 (±1,02)	1,51 (±0,85)

Hastaların kullandığı nefrotoksisite potansiyeli olan diğer ilaçlar incelendiğinde (n=127); ilaçların %98,4'ünün çok düşük, düşük ve düşük-orta nefrotoksisite kategorilerinde; %1,6'sının orta-yüksek kategorisinde yer aldığı saptanmıştır (Tablo 4.7). Kullanılan ilaçlar arasında çok düşük nefrotoksisite potansiyelinde olanlar; allopurinol, digoksin, lansoprazol, metformin, metilprednizolon, pantoprazol ve torasemid; düşük potansiyelde olanlar irbesartan, kandesartan, lisinopril, losartan, olmesartan, perindopril, ramipril, telmisartan ve valsartan; düşük-orta potansiyelde olanlar, furosemid ve kolşisin; ve orta-yüksek potansiyelde olanlar diklofenak sodyum ve siklosporin olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların kullandığı nefrotoksik potansiyeli olan diğer ilaçların nefrotoksisite kategorisine göre dağılımı

Nefrotoksisite potansiyeli	n (%)	Kümülatif %
Çok düşük (0,5 puan)	57 (44,9)	44,9
Düşük (1 puan)	56 (44,1)	89,0
Düşük-orta (1,5 puan)	12 (9,4)	98,4
Orta (2 puan)	0 (0)	98,4
Orta-yüksek (2,5 puan)	2 (1,6)	100
Toplam	127 (100)	100

Kullanılan nefrotoksik ilaç sayısı hastaların böbrek fonksiyonlarına göre kategorize edildiğinde nefrotoksik ilaç sayısı ortalaması en fazla evre-3b'de görüldüğü tespit edilmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların eGFR değerlerine göre nefrotoksik ilaç sayıları ve nefrotoksisite skorları.

			Nefrotoksik İlaç Sayısı (Ortalama*)		Nefrotoksisite Skoru (Ortalama*)	
			1. poliklinik ziyareti	2. poliklinik ziyareti	1. poliklinik ziyareti	2. poliklinik ziyareti
eGFR (ml/dk/1,72m ²)	E1	≥90	1,75	1,75	1,38	1,38
	E2	60-89	1,5	1,35	1,39	1,18
	E3a	45-59	1,9	1,89	1,62	1,71
	E3b	30-44	2	2	1,65	1,67
	E4	15-29	1	2,1	1	1,72
	E5	<15	0	0	0	0

*Her kategori için hasta sayısının az olması sebebiyle istatistiksel analizde standart sapma değeri verilmesi uygun bulunmamıştır.

4.4. Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların böbrek hastalığına ilişkin yaşam kalitesi KDQOL-36 ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Ölçek toplam skorundaki yüksek puanlar, hastaların daha iyi yaşam kalitesine sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmaya katılan hastaların en yüksek puanı aldıkları 'semptomlar ve problemler' alt boyutu için yaşam

kalitelerinin oldukça iyi olduğu tespit edilmiştir. Hastaların kullanmakta oldukları SGLT-2 inhibitörlerine göre yaşam kalitesi değerlendirilmiş, farklı ilaçların kullanımı ile yaşam kalitesi toplam puanlarında herhangi bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi.

Yaşam Kalitesi Alt Boyutları	Ortalama (\pmstandart sapma)				P*
	Empagliflozin	Dapagliflozin	Metformin+ Empagliflozin	Toplam	
Semptomlar ve Problemler	87,12 (\pm 13,78)	89,16 (\pm 13,52)	89,26 (\pm 13,69)	88,51 (\pm 13,50)	0,830
Böbrek Hastalığının Etkisi	72,66 (\pm 20,88)	76,20 (\pm 17,57)	75,57 (\pm 22,86)	74,83 (\pm 20,17)	0,811
Böbrek Hastalığının Yükü	57,03 (\pm 35,32)	54,09 (\pm 34,77)	51,70 (\pm 35,15)	54,34 (\pm 34,64)	0,875
SF-12 Fiziksel Durum	42,46 (\pm 11,18)	43,53 (\pm 9,25)	41,44 (\pm 10,94)	42,53 (\pm 10,33)	0,788
SF-12 Mental Durum	44,44 (\pm 7,51)	45,59 (\pm 8,76)	41,78 (\pm 10,13)	44,01 (\pm 8,83)	0,339

*Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanılmış olup veriler ortalama (\pm standart sapma) şeklinde verilmiştir.

Hastaların yaşam kalitesi puanları ile eğitim düzeyleri arasında semptomlar ve problemler ($p=0,13$), böbrek hastalığının etkisi ($p=0,92$) ve böbrek hastalığının yükü ($p=0,432$) alt boyutları için bir fark saptanmamışken; SF-12 fiziksel durum ($p=0,003$) ve SF-12 mental durum ($p=0,008$) alt boyutları için lise ve üstü eğitim düzeyinde olan hastalar için daha yüksek yaşam kalitesi puanları saptanmıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların eğitim düzeylerine göre yaşam kalitesinin değerlendirilmesi.

	Ortalama (\pm standart sapma)		p
	Eğitim Düzeyi		
<i>Yaşam kalitesi alt boyutları</i>	Ortaokul ve altı (n=41)	Lise ve üstü (n=31)	
<i>Semptomlar ve Problemler</i>	85,31 (\pm 15,39)	92,74 (\pm 9,12)	0,13
<i>Böbrek Hastalığının Etkisi</i>	71,34 (\pm 20,43)	79,44 (\pm 19,18)	0,92
<i>Böbrek Hastalığının Yükü</i>	51,52 (\pm 34,88)	58,07 (\pm 34,54)	0,432
<i>SF-12 Fiziksel Durum</i>	39,56 (\pm 10,81)	46,46 (\pm 8,31)	0,003
<i>SF-12 Mental Durum</i>	41,71 (\pm 9,34)	47,05 (\pm 7,18)	0,008

* Independent samples t Test (Bağımsız Örneklem t-Test) kullanılmıştır.

4.5. Hastaların Kullandığı SGLT-2 İnhibitörlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada hastalar empagliflozin, dapagliflozin ve metformin+empagliflozin kombinasyonu olmak üzere 3 farklı müstahzar kullanmıştır. Genel olarak SGLT-2 inhibitörleri iyi tolere edilmiş olup, hastaların 11'inde yan etkiler gözlenmiş ancak ilacın kesilmesini veya tedavinin sonlandırılmasını gerektirmemiştir. Gözlenen bu yan etkiler; mide bulantısı (3 hasta), sık idrara çıkma (2 hasta, genellikle tedavinin ilk haftasında ortaya çıkmış, ilerleyen haftalarda giderek azalmıştır), nefes darlığı (2 hasta), halsizlik (2 hasta), kaşıntı (1 hasta) ve kreatinin yüksekliği (1 hasta) şeklinde hasta tarafından beyan edilmiştir.

Hastaların takip sürecinde 1. ve 2. poliklinik ziyaretleri arasında klinik bulgularındaki değişim (artma: + olarak / azalma: - olarak belirtilmiştir), kullanılan SGLT-2 inhibitörüne göre değerlendirilmiştir (Tablo 4.13). Değişim birimi; [(1.ziyaret değeri)- (2.ziyaret değeri)] olarak belirtilmiştir. Hastaların kullanmakta oldukları SGLT-2 inhibitörlerine göre kardiyovasküler ve renal profilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olup, tüm hastalarda görülen olumlu klinik değişiklikler; UACR'de, kan basıncında, total kolesterolde ve LDL kolesteroldeki azalma olarak saptanmıştır.

Tablo 4.13. Hastaların klinik bulgularının poliklinik ziyaretleri arasındaki değişimi.

	Birim Değişim [(1.ziyaret değeri)- (2.ziyaret değeri)]			
	Empagliflozin	Dapagliflozin	Metformin+Empagliflozin	p
RENAL				
Kreatinin *	0,04 [(-0,34)-0,52]	0,08 [(-0,12)-1,13]	0,02 [(-0,22)-0,56]	0,289
BUN *	3,40 [(-8,50)-39,60]	1,50 [(-7,80)-32,70]	1,25 [(-43,30)-17,53]	0,321
Albumin *	-0,02 [(-1,01)-0,47]	0,01 [(-0,36)-0,54]	0,09 [(-0,86)-0,70]	0,119
eGFR **	-0,59 (±9,67)	-4,19 (±6,88)	-2,06 (±7,14)	0,284
UACR * (% değişim: 51,81)	-74,67 [(-3353,76)- 81,04]	-101,63 [(-7978,43)-1445,06]	-44,46 [(-2121,59)-1347,43]	0,379
2 yıllık Böbrek Hasarı riski*	0,00 [(-3,68)-7,89]	0,00 [(-0,54)-10,49]	0,00 [(-0,22)-7,11]	0,548
5 yıllık Böbrek Hasarı riski*	-0,01 [(-10,34)-23,27]	0,05 [(-2,06)-28,21]	0,01 [(-0,96)-21,63]	0,201
KARDIOVASKÜLER				
HDL *	3,50 [(-12)-25]	3,00 [(-5)-16]	2,50 [(-14)-38]	0,945
LDL **	-17,21 (±29,37)	-6,00 (±24,28)	-10,64 (±36,06)	0,420
Non-HDL**	-20,29 (±38,75)	-13,04 (±34,01)	-18,82 (±49,93)	0,803
Total Kolesterol**	-23,33 (±32,87)	-11,65 (±33,60)	-14,86 (±54,63)	0,589
Sistolik KB *	0,00 [(-45)-10]	-10,00 [(-50)-10]	-6,50 [(-50)-10]	0,513
Diastolik KB*	-2,00 [(-30)-10]	0,00 [(-20)-10]	0,00 [(-50)-68]	0,370
SCORE2- SCORE2 OP Puanı*	0,00 [(-5)-0]	-1,00 [(-8)-3]	0,00 [(-7)-2]	0,147

Tablo 4.13. (Devam) Hastaların klinik bulgularının poliklinik ziyaretleri arasındaki değişimi.

SERUM BİYOKİMYA				
Düzeltilmiş Kalsiyum**	0,08 (±0,35)	0,08 (±0,41)	0,14 (±0,33)	0,834
Fosfor *	0,35 [(-0,62)-1,51]	0,01 [(-0,73)-1,67]	0,52 [(-0,64)-1,89]	0,064
DİĞER				
Glukoz *	-11,50 [(-114)-100]	-9,50 [(-174)-27]	-6,50 [(-112)-58]	0,725
HbA1c* (% değişim: 1,44)	-0,05 [(-1,80)-2,20]	-0,10 [(-3)-2,50]	-0,25 [(-0,80)-3,10]	0,470

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, BUN: Kan üre azotu, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, UACR: İdrar albümin kreatinin oranı, HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin

* *Kruskal Wallis testi kullanılmış olup veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.*

** *Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanılmış olup veriler ortalama (±standart sapma) şeklinde verilmiştir.*

5. TARTIŞMA

İlk kez SGLT-2 inhibitörü başlanmış tip 2 diyabeti ve böbrek hastalığı olan 72 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının renal ve kardiyovasküler hastalık profiline olan etkileri, kullanılan ilaçların nefrotoksik riskleri ve hastaların yaşam kalitesi bir klinik eczacı tarafından değerlendirilmiştir.

Güncel yayınlar SGLT-2 inhibitörlerinin olumlu renal etkilerinin inceleneceği çalışmalarda, hastaların kullandığı diğer ilaçların nefrotoksik etkilerinin de incelenmesi gerektiğine dikkat çekmektedir (73). Ancak, mevcut literatür incelendiğinde SGLT-2 inhibitörü reçete edilmiş kronik böbrek hastalarında nefrotoksik ilaç yükünün ve yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bosi ve arkadaşlarının (73), 2 farklı merkezde (İsveç-ABD), 1 yıllık süre boyunca, 74135 hasta ile kronik böbrek hastalarında nefrotoksik ilaç kullanımını değerlendirdiği çalışmasında, İsveç'teki KBH'li hastaların %20'sinin, Amerika'daki KBH'li hastaların ise %17'sinin en az bir nefrotoksik ilaç kullandığı belirtilmiştir. Ingrasciotta ve arkadaşlarının (88), 112'si diyaliz hastası olmak üzere 1989 kronik böbrek hastası ile yürüttüğü çalışmasında ise, hastaların %45,2'sinde KBH tanısı sonrasındaki 1 yıl içerisinde en az bir nefrotoksik ilaç reçetelendiği gösterilmiştir. Ancak Ingrasciotta ve arkadaşlarının çalışmasında, nefrotoksik olarak değerlendirilen ilaçlar arasında ACEi ve ARB gibi nefroloji polikliniğinde takibi yapılan hastalarda sıklıkla renoprotektif ve antihipertansif etkisi sebebiyle kullanılan ilaçların yer alması, nefrotoksik etkinin değerlendirilmesinde çelişkiye sebep olmaktadır. Benzer şekilde Gray ve arkadaşlarının (20) çalışmasında da, ACEi ve ARB ilaç grupları (düşük nefrotoksisite potansiyeli) ile birlikte furosemid ve kolşisin (düşük-orta nefrotoksisite potansiyeli) de nefrotoksik olduğu ifade edilmiştir ki; ilaçların kritik hastalarda kullanımının değerlendirildiği düşünülürse, akut böbrek hasarı sebebiyle nefrotoksik etkilerinin olması kaçınılmazdır; ancak nefroloji polikliniğinde takipli stabil hastalarda uzun dönem kullanımları ile elde edilecek yararları göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmada ise, her ne kadar Türkiye'deki tüm KBH popülasyonunu yansıtmasa da, 72 hastanın 68'inde en az bir nefrotoksik ilaç kullanımı olduğu fakat

bu ilaçların %98,4'ünün çok düşük, düşük ve düşük-orta nefrotoksisite potansiyeline sahip olduğu görülmüştür. Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlardan yalnızca 2 ilacın (%1,6) orta-yüksek nefrotoksisite potansiyeline sahip olduğu saptanmış olup, bu çalışmadaki nefrotoksik ilaç kullanımının literatürdeki çalışmalara kıyasla daha az olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca teoride ACEi, ARB'ler, furosemid ve kolşisin gibi ilaçların nefrotoksisite potansiyeli olduğu bilinse de, klinik pratikte bu ilaçların nefroloji polikliniğinde takipli hastaların tedavileri için vazgeçilmez oldukları ve tedavide yer almamalarının hastalar için daha olumsuz sonuçlara sebep olabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmada ilaçların uzun süreli kullanıma bağlı nefrotoksik etkilerini değerlendirmek mümkün olmamıştır. Hastaların 2 poliklinik ziyareti arasında geçen sürenin göreceli olarak kısa olması, ilaç tedavisinde belirgin bir değişiklik yapılmamasına, bu durum da nefrotoksisite skoru ve nefrotoksik ilaç sayısında bir değişikliğin olmamasına sebep olmuştur. Nefrotoksik ilaç sayısı ve nefrotoksisite skoru ile 2 ve 5 yıllık böbrek hasarı riski arasındaki ilişki bu çalışma kapsamında, hasta sayısının ve takip süresinin az olması sebebiyle, değerlendirilememiş olsa da, kullanılan nefrotoksik ilaç sayısı arttıkça hastaların böbrek hasarı riskinin de artacağı düşünülmektedir. Bu durum; nefrotoksik ilaçların tespit edilmesi ve bu ilaçların hedeflenen tedaviye olan etkilerinin saptanması için, multidisipliner ekibe klinik eczacıların dahil edilerek 'ilaç incelemesi' hizmeti verilmesinin gerekliliğini göstermektedir.

Peipert ve arkadaşları (89) tarafından Amerika'daki 1381 diyaliz merkezindeki 70786 hastaya Böbrek Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği (KDQOL-36) uygulanmıştır. Hastaların en yüksek puanı (79 puan) aldığı semptomlar ve problemler alt boyutu için yaşam kalitesi çok iyi iken, en düşük puanı (38 puan) aldığı SF-12 fiziksel durum alt boyutu için yaşam kalitesinin kötü olduğu bildirilmiştir.

Hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesinin, tedaviye olan inancı ve uyuncunu olumlu yönde etkileyeceği, dolayısıyla ilaç tedavisinin başarısını arttıracığı düşünülmektedir. Yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için ilaç tedavisi başlanan hastalara; tedavilerine, tedavilerinin seyrine ve ilaçlarının doğru kullanımına yönelik hasta

eğitimi verilmeli, hasta eğitimi verilirken özellikle yaşlı ve eğitim dűzeyi dűřuk hasta gruplarında verilen bilginin hasta tarafından anlaşılıp anlaşılmadığı kontrol edilmelidir. Klinik eczacılığın gűrev tanımında yer alan hasta eğitimi hastaların sağlığını ve yaşam kalitesini iyileştirmek için klinik eczacıların; hasta / hasta yakını, hekim ve diğer sağlık profesyonelleri ile doğrudan temas halinde olmasını zorunlu kılmaktadır (90).

Bu çalıřmada, hastalara 2. poliklinik ziyaretleri sırasında yařam kalitesi ۆleđi uygulanmıřtır. Literatűrdeki popűlasyondan farklı olarak (rutin diyaliz hastalarına deđil), bűbrek hastalıđı tanısı olan nefroloji polikliniđinde takipli tűm hastalara uygulanmıř olsa da, sonuçlar benzerlik gűstermekte olup; yařam kalitesinin en iyi olduđu alt boyut, semptomlar ve problemler; yařam kalitesinin en kűtű olduđu alt boyut ise, SF-12 fiziksel durum olmuřtur. Hastaların kullandıkları SGLT-2 inhibitűru ilaçlara gűre yařam kalitesi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıřtır; ancak lise ve űstű eđitim dűzeyine sahip olan hastaların SF-12 fiziksel ve SF-12 mental durum alt boyutlarında yařam kalitesinin istatistiksel olarak daha iyi olduđu gűzlenmiřtir. Literatűrdeki DAPA-CKD, EMPA-REG OUTCOME ve EMPA-KIDNEY gibi bűyűk ۆlekli çalıřmalar incelendiđinde, SGLT-2 inhibitűrlerinin renal ve kardiyovaskűler sistem űzerine olumlu etkileri gűsterilmiř olsa da hastaların yařam kalitesine dair herhangi bir deđerlendirme yapılmadıđı gűrűlműřtűr.

Albuminűri, ilerleyici bűbrek fonksiyonunun kaybı için iyi bir risk belirtecidir. Jongs ve arkadaşlarının (91) DAPA-CKD çalıřmasının verilerini kullanarak yaptıkları ve 4304 hastanın dahil edildiđi çalıřmada, dapagliflozinin (plaseboya kıyasla) 2. haftanın sonunda ortalama UACR deđerini %26,5 ($p<0,001$) ve çalıřmanın sonunda (164. haftada) %29,3 ($p<0,001$) oranında azalttıđı tespit edilmiřtir. Çalıřmada ayrıca, dapagliflozinin T2DM olan ve olmayan hastalardaki etkisi incelenmiř ve T2DM olan hastalarda ortalama UACR deđerini %35,1 ($p<0,001$) ve diyabeti olmayan hastalarda %14,8 ($p<0,001$) oranında azalttıđı tespit edilmiřtir. Pollock ve arkadaşları (92) tarafından yűrűtűlen, T2DM ve kronik bűbrek hastalıđı olan hastalarda dapagliflozinin tek bařına ve saksagliptin ile kombine tedavisinin albuminűri azaltıcı etkisi plasebo ile kıyaslanmıřtır. Dűrdűncű haftada, plasebo grubuna kıyasla dapagliflozin grubunun

ortalama UACR değerinde %28,3 oranında bir azalma olurken, dapagliflozin+saksagliptin grubunda bu azalma %34,5 olarak görölmüştür. Groop ve arkadaşlarının (93) yürüttüğü çalışmada, hastaların insülin tedavisine ek olarak plasebo ve dapagliflozin tedavisi eklenmiş ve plasebo ile dapagliflozinin iki farklı dozu UACR değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmada 52. haftanın sonunda, plaseboya kıyasla ortalama UACR değerinde dapagliflozin 5 mg için %13,3 ve dapagliflozin 10 mg için %31,1 azalma olduğu tespit edilmiştir. Cherney ve arkadaşlarının (94), EMPA-REG OUTCOME çalışmasından yola çıkarak empagliflozin tedavisinin (plaseboya kıyasla) farklı UACR değerlerine sahip 6953 hastadaki etkisini incelediği çalışmada; kısa dönem (12.hafta) ortalama UACR sonuçlarına göre; normoalbuminürik (UACR<30 mg/g) gruptaki hastalarda %7 (p<0,013), mikroalbuminürik (UACR ≥30 ila ≤300 mg/g) hastalarda %25 (p<0,0001) ve makroalbuminürik (UACR >300 mg/g) hastalarda %32 (p<0,013) oranında azalma gözlenmiştir. Her 3 grupta da çalışmanın gözlem süresi sonunda empagliflozin alan hastaların UACR değerindeki azalmanın uzun süreli tedavi sırasında da korunduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmada ise, dapagliflozin, empagliflozin ve empagliflozin+metformin kombinasyonunu şeklinde SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda ortalama UACR değerinde %51,81 oranında azalma saptanmıştır (p<0,0001). Hastalar kullandıkları SGLT-2 inhibitörüne göre değerlendirildiğinde, UACR değerinde saptanan ortanca değişim; dapagliflozin için -101,63 mg/g; empagliflozin için -74,67 mg/g ve empagliflozin+metformin için -44,46 mg/g olarak bulunmuştur (p=0,379). Ancak, ilaç gruplarına düşen hasta sayısının az olması nedeniyle gruplar arasında saptanan bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalarda farklı SGLT-2 inhibitörlerinin ve/veya kombine tedavilerinin UACR üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Böbrek fonksiyonunun bir göstergesi olan eGFR, özellikle böbrek hasarı durumunda gözlenen azalma ile KBH tanı ve teşhisi için klinisyenlere yardımcı olmaktadır (95). Pollock ve arkadaşlarının (92) çalışmasında, dapagliflozinin plaseboya kıyasla eGFR üzerine olan etkisi incelenmiş olup; 1. haftada, dapagliflozin

alan hastaların ortalama eGFR değişimindeki fark $-4,8 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olarak; 24. haftada ise $-2,4 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olarak tespit edilmiştir. Tedavinin kesilmesi ile eGFR'deki bu azalmanın geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir.

Groop ve arkadaşlarının (93) yürüttüğü çalışmada ise, dapagliflozinin 2 farklı dozunun kullanımı ile eGFR'deki değişim değerlendirilmiştir. Hastaların 24. haftadaki değerlendirmesine göre, dapagliflozin 10 mg alan hastalarda ortalama eGFR (ml/dk/1,73 m^2) değeri, dapagliflozin 5 mg alan hastalar ve plaseboya kıyasla daha fazla azalmıştır. Hastalar 52. haftada tekrar değerlendirilmiş olup bu değişim; dapagliflozin 5 mg alan hastalarda $-1,01 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$, dapagliflozin 10 mg alan grupta $-2,15 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ ve plasebo alan grupta $-4,27 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olarak bulunmuştur. Çalışmanın 56 haftadaki takip süresinin sonunda ise; eGFR'deki azalma dapagliflozin alan hastalarda düzelirken plasebo alan hastalarda zamanla daha kötüleşmiştir. Başlangıçtan itibaren ortalama eGFR değişim farkı; dapagliflozin 5 mg için $1,32 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$, dapagliflozin 10 mg için $1,23 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ iken plasebo grubunda $-2,37 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada, 72 hastanın ortanca 4 aylık takip süresinin sonunda, ilk poliklinik ziyaretine göre 2. poliklinik ziyaretinde (mimimum-maksimum: 2-8 ay sonra) eGFR değerlerinde $-2,34 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ lik bir azalma olduğu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,016$). Hastaların takip süresinin literatürde yer alan çalışmalara kıyasla kısa olması sebebiyle bu azalmanın uzun dönem seyri hakkında bir yorum yapılamamıştır. Hastaların çalışma süresince SGLT-2 inhibitörü haricinde kullandıkları ilaçlara, diğer hastalıklarına veya geçirdikleri herhangi bir kısa süreli enfeksiyona bağlı olarak da eGFR değerinde azalma olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca bu çalışmada, hastaların 2 ve 5 yıllık böbrek hasarı riski değerlendirilmiş, 2 poliklinik ziyareti arasında hastaların böbrek hasarı riskinde bir azalma saptanmış fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tip 2 diyabet tedavisi için mevcut kılavuzlar; HbA1c'yi düşürme etkinliği, maliyet, hipoglisemi riski ve kilo alma potansiyeli dahil olmak üzere hastaya özgü çeşitli faktörlere dayalı ek antihiperглиsemik tedavilerin seğilmesini önermektedir

(96). Pollock ve arkadaşlarının (92) çalışmasında, ortalama başlangıç HbA1c değeri plasebo grubunda %8,6, dapagliflozin alan grupta ise %8,4 olarak belirtilmiş olup; 24. haftanın sonunda plaseboya kıyasla ortalama HbA1c değişim farkı dapagliflozin alan grupta -%0,2 olarak verilmiştir. Tamborlane ve arkadaşlarının (97) çok merkezli, randomize çift körlü faz 3 çalışmasında tip 2 diyabeti olan 10-24 yaş aralığındaki çocuk, ergen, genç yetişkinler çalışmaya dahil edilmiş ve 24 hafta sonunda; dapagliflozin 10 mg alan grubun HbA1c değeri azalırken (-%0,25) plasebo alan grubun HbA1c değerinde artış (%0,50) tespit edilmiştir. Groop ve arkadaşlarının (93) yürüttüğü çalışmada, hastalara insüline ek olarak dapagliflozin 5 mg, dapagliflozin 10 mg ve plasebo verilmiştir. Çalışmanın 24. haftasında HbA1c'deki en fazla azalma dapagliflozin 10 mg (%0,33) alan grupta görülmüş olup; dapagliflozin 5 mg alan grup için -%0,32 ve plasebo grubu için -%0,07 olarak gözlemlenmiştir. Çalışmanın 52. haftasındaki değerlendirmeye göre HbA1c değişimi, dapagliflozin 5 mg alan grup için -%0,05; dapagliflozin 10 mg alan grup için -%0,33 ve plasebo grubu için -%0,01 olarak kaydedilmiştir.

Bu çalışmada, hastaların ortanca HbA1c değerleri iki poliklinik ziyaretleri arasında %1,44 oranında azalmış olup, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,029$). Ancak bu çalışmadaki izlem süresinin ortanca 4 ay olduğu göz önüne alındığında; ilaç kullanımının HbA1c düzeyi üzerine kısa süreli etkisi tespit edilebilmiştir. Diyabetli hastalarda, beslenme ve fiziksel aktivitenin de HbA1c üzerine etkisinin olacağı unutulmamalıdır; ancak bu çalışmada hastalarda beslenme ve egzersiz durumları ayrıca değerlendirilmemiştir.

Furtado ve arkadaşlarının (98) DECLARE-TIMI 58 çalışması verilerinden faydalanarak yürüttükleri çalışmasında, plaseboya kıyasla dapagliflozin tedavisinin ilk 6 aylık süre içerisinde sistolik kan basıncına olan etkisinin -3,1 mmHg olarak, 48 aylık süre de ise bu etkinin -2,4 mmHg olarak bulunduğu bildirilmiştir ($p<0,0001$). Groop ve arkadaşlarının (93) çalışmasında, 24. haftada ortalama sistolik kan basıncı değişimi, dapagliflozin 5 mg alan grup için -5,93 mmHg; dapagliflozin 10 mg alan grup için -5,47 mmHg ve plasebo grubu için 0,71 mmHg olarak belirtilmiş olup, bu durum çalışmanın 52. haftasında, dapagliflozin 5 mg alan grup için -4,27 mmHg; dapagliflozin 10 mg alan

grup için -3,63 mmHg ve plasebo grubu için 1,10 mmHg olarak kaydedilmiştir. Jongs ve arkadaşlarının (91) çalışmasında, plasebo alan grupta sistolik ve diastolik kan basıncı sabit kalırken, dapagliflozin alan grupta tedavinin 2. haftası itibariyle kan basıncında düşüş olduğu ve bu düşüşün gözlem süresi boyunca devam ettiği gözlemlenmiştir. Tamborlane ve arkadaşlarının (97) çalışmasında, 24. haftada dapagliflozin verilen hastaların sistolik kan basıncındaki ortalama değişiklik -0,3 mmHg iken plasebo alan grupta 1,6 mmHg olarak saptanmıştır. Tsapas ve arkadaşları (99) tarafından yapılan sistematik derlemede; plasebo ile karşılaştırıldığında, SGLT-2 inhibitörlerinin sistolik kan basıncını 3,37-2,40 mmHg düşürdüğü ve sistolik kan basıncını düşürmede en etkili antidiyabetik ilaçlardan biri olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada, 2 poliklinik ziyareti arasında sistolik kan basıncı ortancasında 6,5 mmHg azalma ($p<0,0001$) gözlenirken, diastolik kan basıncı ortancasında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Her ne kadar sistolik kan basıncında istatistiksel anlamı bir azalma saptanmış olsa da; kan basıncının anlık olarak değişim gösterebileceği, beyaz önlük etkisi ve kan basıncını etkileyen birçok faktörün olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Yüksek seyreden total kolesterol düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskinde artışa sebep olduğu bilinmektedir. Özellikle düşük HDL ve yüksek LDL düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar için temel risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmıştır (100). Zaccardi ve arkadaşlarının (101), 2012-2015 yılları arasında yayınlanmış olan randomize kontrollü çalışmaları derlediği sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında, 10 mg dapagliflozinin, plasebo ile karşılaştırıldığında HDL kolesterol düzeyini 2,72 mg/dL artırdığı belirtilmiştir.

Yapılan bu çalışmada, hastaların ilk poliklinik ziyaretine kıyasla 2. poliklinik ziyaretinde; total kolesterol düzeyinde -16,53 mg/dL ($p<0,001$) ve LDL kolesterol düzeyinde -11,15 mg/dL bir azalma gözlenirken; HDL kolesterol düzeyinde 3,38 mg/dL ($p<0,001$) bir artış tespit edilmiştir. Ancak 42 hastanın lipid düşürücü ilaç kullandığı göz önüne alınarak hastaların kardiyovasküler risk profili değerlendirilmelidir. Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada, ESC'nin SCORE2&SCORE2-OP kılavuzunda yer alan; kan basıncı, yaş ve non-HDL kolesterol

parametreleri doğrultusunda klinik eczacı tarafından hastaların 10 senelik kardiyovasküler hastalık riski hesaplanmıştır. Böbrek hastalığının ve diyabetin olması hastaların kardiyovasküler hastalık riski açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmesine sebep olsa da, hastaların kan basıncı ve kolesterol değerlerindeki azalmaya bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Bu tez çalışmasının bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır; Türkiye'de geri ödeme koşulları SGLT-2 inhibitörlerinin yalnızca diyabetli hastalarda kullanımını onaylamaktadır; bu nedenle diyabeti olmayan ancak kardiyoprotektif ve renoprotektif faydasından yararlanabilecek hastalar ve transplant hastaları çalışmaya dahil edilememiştir. Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta sayısının öngörülenden daha az olmasına neden olmuştur. Aslında çalışma süresince 98 hasta dahil edilmişken hastaların zamanında 2. poliklinik ziyaretlerine gelmemesi sebebiyle bazı hastaların bilgilerine ulaşamadığı için çalışmaya sadece 72 hasta dahil edilerek analizler tamamlanmıştır. Çalışmanın yüksek lisans tezi kapsamında yürütülmesi takip süresini sınırlandırmıştır. Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, çalışma kapsamında özellikle ilaç kullanımını takiben istendiği için, 2 kez değil sadece 2. poliklinik ziyaretinde 1 kez değerlendirilmiştir; ancak her iki poliklinik ziyaretleri arasında değerlendirme yapılması, yaşam kalitesindeki olası bir değişimi göstermesi açısından ileride yapılacak çalışmalarda göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç kullanım süresinin kısıtlı olması, ilaç tedavisinin hastaların böbrek hastalığına bağlı yaşam kalitesi üzerine etkisini göstermek için yeterli olmamaktadır. Ancak çalışma bulgularının, özellikle çalışılan hasta popülasyonunun yaşam kalitesi açısından, kapsamlı ve irdelenebilecek değerli bilgiler sağladığı düşünülmektedir. Hasta sayısının az olması sebebiyle karıştırıcı faktörler (ACEi /ARB / lipid modifiye edici ilaç kullanımı veya özel / kısıtlı diyet uygulanması gibi) değerlendirilememiştir. Ayrıca hastaların kullandığı diğer ilaçların kullanım süresi saptanamadığı için uzun dönem nefrotoksisite maruziyeti değerlendirilememiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Uzun süreli nefrotoksik ilaç kullanımı, kronik böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırmakta ve SGLT-2 inhibitörleri gibi renoprotektif etkili ilaçların bu etkilerinin değerlendirilmesinde yanıltıcı olabilmektedir. Kronik hastalıklarda, hastalık prognozunun hastaların yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinmekle birlikte, bu durum hastaların fiziksel ve mental olarak kötü etkilenmesine ve tedaviye olan uyuncun azalmasına sebep olmaktadır. Bu yüzden, klinik eczacılar tarafından ilaç incelemesi ve ilaç uzlaşısı yapılması, özellikle hastaların kullandığı nefrotoksik ilaçların tespit edilmesi ve mümkünse alternatif kullanılması yönünde, KBH olan hastalar için sunulan sağlık hizmetlerinde daha da önem taşımaktadır. Kronik böbrek hastalığının beklenen (öngörülen) prognozu nedeniyle, tedaviye olan uyuncun artırılması için verilecek hasta eğitimi ve bunun sonucunda iyileştirilmesi hedeflenen yaşam kalitesi, bu hastalarda klinik sonuçlar (tedavi başarısı) kadar önemlidir.

Bu çalışma klinik eczacı tarafından nefroloji polikliniğinde takipli, ilk kez SGLT-2 inhibitörü ilaç başlanan hastalarda yaşam kalitesinin ve nefrotoksisitenin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda; SGLT-2 inhibitörü kullanan farklı yaş gruplarındaki (özellikle pediatrik) veya farklı hasta popülasyonlarında (özellikle transplant) kardiyorenal protektif etkilerinin, ACEi ve ARB gibi benzer etkideki diğer ilaçlar ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu hasta gruplarında klinik eczacı tarafından sunulacak ilaç uzlaşısı, ilaç incelemesi, hasta eğitimi gibi hizmetler ile hastalığa ve ilaç tedavisine bağlı yaşam kalitesinin artırıldığını gösteren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Go AS, Yang J, Tan TC, Cabrera CS, Stefansson BV, Greasley PJ, et al. Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus. *BMC Nephrology*. 2018;19(1).
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
3. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-71.
4. Türk Nefroloji Derneği. Diyabetik Böbrek Hastalarında Hipergliseminin İlaçlarla Yönetimi. 2020.
5. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*;45:1.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1-S276.
7. Mottl AK, Alicic R, Argyropoulos C, Brosius FC, Mauer M, Molitch M, et al. KDOQI US Commentary on the KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(4):457-79.
8. Pereira PR, Carrageta DF, Oliveira PF, Rodrigues A, Alves MG, Monteiro MP. Metabolomics as a tool for the early diagnosis and prognosis of diabetic kidney disease. *Medicinal Research Reviews*. 2022;42(4):1518-44.
9. Triantafylidis LK, Hawley CE, Fagbote C, Li J, Genovese N, Paik JM. A Pilot Study Embedding Clinical Pharmacists Within an Interprofessional Nephrology Clinic for the Initiation and Monitoring of Empagliflozin in Diabetic Kidney Disease. *J Pharm Pract*. 2021;34(3):428-37.
10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(12):851-60.
11. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999;354(9176):359-64.
12. Mende CW. Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape. *Advances in Therapy*. 2022;39(1):148-64.
13. Sun X, Wang G. Renal outcomes with sodium-glucose cotransporters 2 inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1063341.

14. Packer M. Have we really demonstrated the cardiovascular safety of anti-hyperglycaemic drugs? Rethinking the concepts of macrovascular and microvascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(5):1089-95.
15. Tian L, Ai S, Zheng H, Yang H, Zhou M, Tang J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A system review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:986186.
16. Zhuo M, Li J, Buckley LF, Tummalapalli SL, Mount DB, Steele DJR, et al. Prescribing Patterns of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with CKD: A Cross-Sectional Registry Analysis. *Kidney360*. 2022;3(3):455-64.
17. Kaze AD, Zhuo M, Kim SC, Patorno E, Paik JM. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1).
18. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J*. 2021;232:10-22.
19. Bicalho M, Soares D, Botoni F, Reis A, Martins M. Drug-Induced Nephrotoxicity and Dose Adjustment Recommendations: Agreement Among Four Drug Information Sources. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015;12(9):11227-40.
20. Gray MP, Barreto EF, Schreier DJ, Kellum JA, Suh K, Kashani KB, et al. Consensus Obtained for the Nephrotoxic Potential of 167 Drugs in Adult Critically Ill Patients Using a Modified Delphi Method. *Drug Safety*. 2022;45(4):389-98.
21. Federation ID. *IDF Diabetes Atlas*. 10 ed. Brussels, Belgium 2021.
22. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, *Diabetes mellitus ve komplikasyonları tanı,tedavi ve izlem klavuzu,2022*.
23. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
24. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):56-64.
25. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
26. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(5):361-9.

27. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137-88.
28. Jin Q, Ma RCW. Metabolomics in Diabetes and Diabetic Complications: Insights from Epidemiological Studies. *Cells*. 2021;10(11):2832.
29. Syed FZ. Type 1 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2022;175(3):ITC33-ITC48.
30. Melendez-Ramirez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):625-40.
31. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*. 2021;2021:1-17.
32. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res*. 2021;18(6):14791641211058856.
33. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(2):88-98.
34. Kozan O, Ozcan EE, Sancaktar O, Kabakci G, Turkish investigators of the i Ss. The prevalence of microalbuminuria and relevant cardiovascular risk factors in Turkish hypertensive patients. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2011;39(8):635-45.
35. García-Carro C, Vergara A, Bermejo S, Azancot MA, Sánchez-Fructuoso AI, Sánchez De La Nieta MD, et al. How to Assess Diabetic Kidney Disease Progression? From Albuminuria to GFR. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(11):2505.
36. Ling J, Ng JKC, Chan JCN, Chow E. Use of Continuous Glucose Monitoring in the Assessment and Management of Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:869899.
37. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-66.
38. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2022;102(5):S1-S127.
39. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*. 2021;2(12):2027-37.
40. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *The Lancet*. 2021;398(10296):262-76.
41. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care*. 2016;39(Supplement_2):S165-S71.

42. Chin E, Zhou J, Bondy C. Anatomical and developmental patterns of facilitative glucose transporter gene expression in the rat kidney. *Journal of Clinical Investigation*. 1993;91(4):1810-5.
43. Turk E, Wright EM. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pfligers Archiv European Journal of Physiology*. 2004;447(5):510-8.
44. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition — a novel strategy for diabetes treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9(7):551-9.
45. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018;61(10):2079-86.
46. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2016;134(10):752-72.
47. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568-73.
48. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):348-55.
49. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med*. 2018;130(1):72-82.
50. Kugathasan L, Dubrofsky L, Advani A, Cherney DZI. The anti-hypertensive effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2023;21(1):15-34.
51. The E-KCG, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-27.
52. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
53. Clements JN. Development and Current Role of Sodium Glucose Cotransporter Inhibition in Cardiorenal Metabolic Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79(5):593-604.
54. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):1025-9.
55. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-29.

56. Giri Ravindran S, Kakarla M, Ausaja Gambo M, Yousri Salama M, Haidar Ismail N, Tavalla P, et al. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2i) on Cardiovascular and Renal Outcomes in Non-diabetic Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(5):e25476.
57. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(24):2295-306.
58. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
59. Kurata Y, Nangaku M. Dapagliflozin for the treatment of chronic kidney disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2022;17(4):275-91.
60. Dubrofsky L, Srivastava A, Cherney DZ. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Nephrology Practice: A Narrative Review. *Can J Kidney Health Dis*. 2020;7:2054358120935701.
61. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
62. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
63. McQuarrie EP, Gillis KA, Mark PB. Seven suggestions for successful SGLT2i use in glomerular disease - a standalone CKD therapy? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31(3):272-7.
64. Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;100(1):215-24.
65. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, Rajakumar L, Robertsen I, Brox J, et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1067-74.
66. Trials C. SGLT2-i and Kidney transplants [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=+sglt2+inhibitors%2C+kidney+transplants&cntry=&state=&city=&dist=>].
67. Salgado TM, Correr CJ, Moles R, Benrimoj SJ, Fernandez-Llimos F. Assessing the implementability of clinical pharmacist interventions in patients with chronic kidney disease: an analysis of systematic reviews. *Ann Pharmacother*. 2013;47(11):1498-506.

68. Anderegg MD, Gums TH, Uribe L, MacLaughlin EJ, Hoehns J, Bazaldua OV, et al. Pharmacist Intervention for Blood Pressure Control in Patients with Diabetes and/or Chronic Kidney Disease. *Pharmacotherapy*. 2018;38(3):309-18.
69. T.C. Sağlık Bakanlığı TSHGaM. Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı. 2011.
70. Manganelli J. The role of the clinical pharmacist in achieving clinical and quality outcomes in diabetes management. *Am J Manag Care*. 2016;22(4 Spec No.):SP128-SP9.
71. Uddin I, Ahmad TJ, Kurkuman AR, Iftikhar R. Diabetes education: its effects on glycemic control. *Ann Saudi Med*. 2001;21(1-2):120-2.
72. Kane-Gill SL. Nephrotoxin Stewardship. *Crit Care Clin*. 2021;37(2):303-20.
73. Bosi A, Xu Y, Gasparini A, Wettermark B, Barany P, Bellocco R, et al. Use of nephrotoxic medications in adults with chronic kidney disease in Swedish and US routine care. *Clin Kidney J*. 2022;15(3):442-51.
74. Oliveira APB, Schmidt DB, Amatneeks TM, Santos JCD, Cavallet LHR, Michel RB. Quality of life in hemodialysis patients and the relationship with mortality, hospitalizations and poor treatment adherence. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2016;38(4).
75. Post M. Definitions of Quality of Life: What Has Happened and How to Move On. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*. 2014;20(3):167-80.
76. Balestroni G, Bertolotti G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2015;78(3).
77. Vahedi S. World Health Organization Quality-of-Life Scale (WHOQOL-BREF): Analyses of Their Item Response Theory Properties Based on the Graded Responses Model. *Iran J Psychiatry*. 2010;5(4):140-53.
78. Winkler I, Matschinger H, Angermeyer MC, Group W-O. [The WHOQOL-OLD]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006;56(2):63-9.
79. Devins GM, Binik YM, Mandin H, Letourneau PK, Hollomby DJ, Barre PE, et al. The Kidney Disease Questionnaire: a test for measuring patient knowledge about end-stage renal disease. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(3):297-307.
80. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. *Qual Life Res*. 1994;3(5):329-38.
81. Malindretos P, Sarafidis P, Spaia S, Sioulis A, Zeggos N, Raptis V, et al. Adaptation and validation of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form questionnaire in the Greek language. *Am J Nephrol*. 2010;31(1):9-14.
82. Mapes DL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Fukuhara S, McKeivitt P, Wikstrom B, et al. Health-related quality of life in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004;44(5 Suppl 2):54-60.

83. Barotfi S, Molnar MZ, Almasi C, Kovacs AZ, Rempert A, Szeifert L, et al. Validation of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form questionnaire in kidney transplant patients. *J Psychosom Res.* 2006;60(5):495-504.
84. DeOreo PB. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(2):204-12.
85. Celik G, Annagur BB, Yilmaz M, Kara F. Findings of multidimensional instruments for determining psychopathology in diabetic and non-diabetic hemodialysis patients. *Int J Clin Exp Med.* 2012;5(4):346-54.
86. Rydén A, Nolan S, Maher J, Meyers O, Kündig A, Bjursell M. Understanding the patient experience of chronic kidney disease stages 2–3b: a qualitative interview study with Kidney Disease Quality of Life (KDQOL-36) debrief. *BMC Nephrology.* 2022;23(1).
87. Yildirim A, Ogutmen B, Bektas G, Isci E, Mete M, Tolgay HI. Translation, cultural adaptation, initial reliability, and validation of the Kidney Disease and Quality of Life-Short Form (KDQOL-SF 1.3) in Turkey. *Transplant Proc.* 2007;39(1):51-4.
88. Ingrassiotta Y, Sultana J, Giorgianni F, Caputi AP, Arcoraci V, Tari DU, et al. The Burden of Nephrotoxic Drug Prescriptions in Patients with Chronic Kidney Disease: A Retrospective Population-Based Study in Southern Italy. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e89072.
89. Peipert JD, Bentler PM, Klicko K, Hays RD. Psychometric Properties of the Kidney Disease Quality of Life 36-Item Short-Form Survey (KDQOL-36) in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(4):461-8.
90. Klinik Eczacılık Derneği 2015 ([http:// klinikeczacilik. org/altmenu/bilgi.asp](http://klinikeczacilik.org/altmenu/bilgi.asp)).
91. Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2021;9(11):755-66.
92. Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, plac. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2019;7(6):429-41.
93. Groop PH, Dandona P, Phillip M, Gillard P, Edelman S, Jendle J, et al. Effect of dapagliflozin as an adjunct to insulin over 52 weeks in individuals with type 1 diabetes: post-hoc renal analysis of the DEPICT randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):845-54.
94. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an

exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(8):610-21.

95. Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, Cherney DZI. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney International Reports.* 2022;7(7):1463-76.

96. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgraduate Medicine.* 2019;131(1):31-42.

97. Tamborlane WV, Laffel LM, Shehadeh N, Isganaitis E, Van Name M, Ratnayake J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):341-50.

98. Furtado RHM, Raz I, Goodrich EL, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes According to Baseline Blood Pressure: Observations From DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation.* 2022;145(21):1581-91.

99. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2021;23(9):2116-24.

100. Jung E, Kong SY, Ro YS, Ryu HH, Shin SD. Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2022;19(14):8272.

101. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2016;18(8):783-94.

8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-1363

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 04 EKİM 2022 SALI
Toplantı No : 2022/15
Proje No : GO 22/951 (Değerlendirme Tarihi: 04.10.2022)
Karar No : 2022/15-29

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Aygün EKİNCİOĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Mustafa ARICI, Uzm. Dr. Arda ERDUT ile birlikte çalışacakları ve Ecz. Zeynep ÖZTÜRK'ün yüksek lisans tez çalışması olan, GO 22/951 kayıt numaralı "*Nefroloji Polikliniğinde Takibi Yapılan Hastalarda Sodyum-Glukoz Ko-Transporter-2 (SGLT-2) İnhibitörlerinin Kullanımının Değerlendirilmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 05 Ekim 2022 – 05 Ekim 2023 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

İZİNLİ

- | | | | |
|------------------------------------|-------------|---------------------------------|-------|
| 1. Prof. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR | (Başkan) | 8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK | (Üye) |
| İZİNLİ | | | |
| 2. Prof. Dr. G. Burça AYDIĞ | (Üye) | 9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ | (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK | (Başkan V.) | 10. Doç. Dr. Merve BATUĞ | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER | (Üye) | 11. Doç. Dr. Gülten KOÇ | (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN | (Üye) | 12. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR | (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Tolga YILDIRIM | (Üye) | 13. Av. Buket ÇINAR | (Üye) |

İZİNLİ

7. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN

EK-2: AYDINLATILMIŞ HASTA ONAM FORMU

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın Katılımcı;

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Erişkin Hastanesinde size verilen sağlık bakım hizmetine katkıda bulunmak amacıyla, '*Nefroloji Polikliniğinde Takibi Yapılan Hastalarda Sodyum-Glukoz Ko-Transporter-2 (SGLT-2) İnhibitörlerinin Kullanımının Değerlendirilmesi*' başlıklı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU ve Ecz. Zeynep ÖZTÜRK ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'ndan Prof.Dr. Mustafa ARICI ve Uzm.Dr. Arda ERDUT'un katılımı ile bir çalışma yapmaktayız. Bu çalışma, Klinik Eczacılık Yüksek Lisans öğrencisi Ecz. Zeynep Öztürk'ün yüksek lisans tezi olarak planlanmıştır.

Bu çalışma ile size reçete edilen SGLT-2 inhibitörü ilaçlar (empagliflozin veya dapagliflozin) ile ve böbrek fonksiyonunu gösteren laboratuvar bulgularınız değerlendirilecektir. Çalışmada kullanmakta olduğunuz ilaçlar ve ilgili laboratuvar değerleriniz hasta dosyanızdan veya hastane bilgi sistemi üzerinden elde edilerek kaydedilecektir. Poliklinikteki ilk görüşmeden 3-6 ay sonra rutin poliklinik randevunuza geldiğinizde, poliklinik kontrolüne gelmemeniz durumunda ise sizinle telefon ile iletişime geçilerek aynı bilgiler tekrar alınarak kaydedilecek ve değerlendirilecektir. Çalışma kapsamında Nefroloji Polikliniği tarafından sürdürülen tedavinizde hiçbir değişiklik yapılmayacak, sizden ek bir tetkik istenmeyecektir. Rutin tedaviniz içerisinde yapılan tetkiklerin sonuçları kullanılacaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Ecz. Zeynep ÖZTÜRK tarafından, hekiminizin bilgisi dahilinde, size ait demografik bilgiler hastanedeki kayıtlardan alınacaktır. Çalışma hakkında bilgi almak isterseniz Doç.Dr. Aygin EKİNCİOĞLU, Prof.Dr. Mustafa ARICI, Uzm.Dr. Arda ERDUT veya Ecz. Zeynep ÖZTÜRK ile iletişime geçerek sorularınızı iletebilirsiniz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz bu formu imzalamanız gerekmektedir.

Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmakta olup katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Çalışmaya katılmak ya da katılmamak size bağlıdır. Bu çalışmaya katılmamanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Çalışmaya

katıldığımız ya da katılmayı reddettiğiniz takdirde tedavinizde herhangi bir değişiklik yapılmayacak, tedavinize hiçbir şekilde müdahale edilmeyecektir. Çalışmadan çıkmak istediğiniz takdirde Dr. Arda ERDUT'a bilgi vermeniz yeterli olacaktır.

Katılımcının Beyanı

Aydınlatılmış Hasta Onam Formu'ndaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama Uzm.Dr. Arda ERDUT tarafından yapıldı. Bana anlatılanları ayrıntıları ile anlamış olup, soruları cevaplayarak çalışmaya katılmayı kendi özgür iradem ile kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza-Tarih:

Katılımcı ile Görüşen:

Uzm. Dr. Arda ERDUT, Hekim

İmza-Tarih:

Görüşme Tanğı

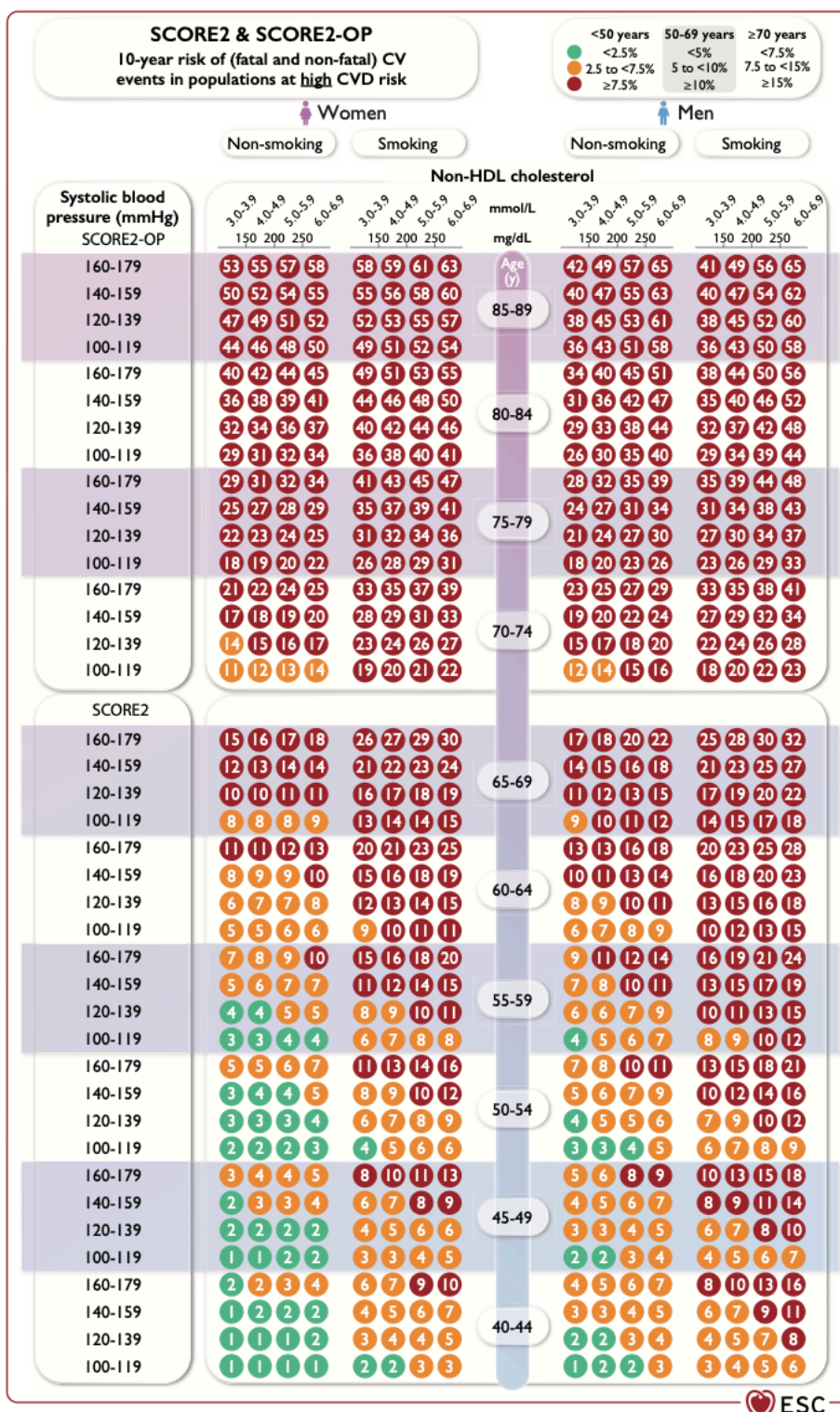
Zeynep ÖZTÜRK, Eczacı

İmza-Tarih:

EK-3: VERİ TOPLAMA FORMU

VERİ TOPLAMA FORMU			
Demografik bilgiler:			
Hasta Adı-Soyadı:		Dosya no:	
Doğum tarihi (yıl):	Cinsiyet: () Kadın () Erkek	Boy:	Kilo: BKİ:
Eğitim durumu:	() Okur yazar değil	() İlkokul	() Ortaokul
	() Lise	() Lisans	() Lisansüstü
Sigara kullanımı: () var (..... adet/gün) () yok			
Alkol kullanımı: () var (..... adet/gün) () yok			
Özel / kısıtlı diyet: () var () yok			
Bitkisel ürün / gıda takviyesi kullanımı: () var (.....) () yok			
Medeni durum: () Evli () Bekar () Dul			
Çalışma durumu /Meslek:			
Tıbbi bilgiler:			
Bilinen ilaç alerjisi:			
Charlson Komorbidite İndeksi:			
Kronik hastalıklar (yıl):		Evde kullandığı diğer ilaçlar:	
Tedavide başlanan SGLT-2 inh. ve dozu:			
Laboratuvar bulguları:			
I. poliklinik ziyareti (Tarih)		II. poliklinik ziyareti (Tarih)	
Kardiyovasküler profil: HDL: LDL: T.Kolesterol: Kan basıncı: EF:		Kardiyovasküler profil: HDL: LDL: T.Kolesterol: Kan Basıncı: EF:	
Renal profil: Kreatinin: BUN: Albumin: eGFR: UACR:		Renal profil: Kreatinin: BUN: Albumin: eGFR: UACR:	
Serum Biyokimya: Kalsiyum: Fosfor: Sodyum Potasyum:		Serum Biyokimya: Kalsiyum: Fosfor: Sodyum Potasyum:	
Diğer: Kan şekeri: HbA1c:		Diğer: Kan şekeri: HbA1c:	
SCORE-2: Böbrek Yetmezlik Riski:		SCORE-2: Böbrek Yetmezlik Riski:	
İlaç tedavisi ile ilgili sorun (var ise):		İlaç tedavisi ile ilgili sorun (var ise):	

EK-4: SCORE-2 (Systemic Coronary Risk Estimation-2)



EK-5: Böbrek Hastalığı Riski Değerlendirme (Kidney Failure Risk Calculator)

kidneyfailurerisk.com

KIDNEY FAILURE RISK CALCULATION

If you don't have the information required below talk to your doctor.

Age (Yrs)	Sex	Region
<input type="text"/>	Select ▾	Select ▾
GFR (ML/Min/1.73M2)	Urine Albumin: Creatinine Ratio	Units
<input style="border: 1px solid #ccc; border-radius: 4px; padding: 5px; width: 100%;" type="text"/>	<input style="border: 1px solid #ccc; border-radius: 4px; padding: 5px; width: 100%;" type="text"/>	Select ▾

NEXT

KIDNEY FAILURE RISK CALCULATION

The fields below are optional, but will get more accurate results.

Albumin	Units	Phosphorous	Units
<input style="border: 1px solid #ccc; border-radius: 4px; padding: 5px; width: 100%;" type="text"/>	Select ▾	<input style="border: 1px solid #ccc; border-radius: 4px; padding: 5px; width: 100%;" type="text"/>	Select ▾
Bicarbonate	Units	Corrected Calcium	Units
<input style="border: 1px solid #ccc; border-radius: 4px; padding: 5px; width: 100%;" type="text"/>	Select ▾	<input style="border: 1px solid #ccc; border-radius: 4px; padding: 5px; width: 100%;" type="text"/>	Select ▾

CALCULATE

EK-6: KDQOL-36 ölçeği

Sağlığınız - ve- Genel Durumunuz

Böbrek Hastalığı Yaşam Kalitesi Formu (KDQOL™-36)

Sağlığınız

Bu anket sağlığınız ve yaşamınız ile ilgili çok çeşitli sorular içermektedir. Bu konuların her biri ile ilgili nasıl hissettiğinizi merak ediyoruz.

1. Genel olarak, sağlığınız: [Yanıtınızı en iyi açıklayan kutunun içine bir X işareti koyun]

Mükemmel Çok İyi İyi Orta Kötü

Aşağıdaki maddeler tipik bir gün boyunca yapıyor olabileceğiniz etkinlikler ile ilgilidir. Bugünlerde sağlığınız bu etkinlikleri yerine getirirken sizi sınırlıyor mu? Eğer böyle ise, ne kadar? [her satırda bir kutu içine X işareti koyun.]

- | | Evet,çok
sınırlıyor | Evet,biraz
sınırlıyor | Hayır,hiç
sınırlamıyor |
|---|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 2. Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek, bowling veya golf oynamak gibi <u>hafif etkinlikler</u> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. <u>Birkaç kat merdiven çıkmak....</u> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Son 4 hafta boyunca fiziksel sağlığınızın bir sonucu olarak işiniz veya diğer düzenli günlük etkinlikleriniz ile ilgili aşağıdaki sorunlardan herhangi birini yaşadınız mı?

- | | Evet | Hayır |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 4. İsteddiğinizden <u>daha az işi yerine getirebildiniz</u> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. İşin veya diğer etkinliklerin <u>türüne göre sınırlandınız</u> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Son 4 hafta boyunca herhangi bir duygusal problemin (depresyon veya anksiyete hissi gibi) bir sonucu olarak işiniz veya diğer düzenli günlük etkinlikleriniz ile ilgili aşağıdaki sorunlardan herhangi birini yaşadınız mı?

- | | Evet | Hayır |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 6. İstedığınızden <u>daha az işi yerine getirebildiniz</u> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. İşinizi veya diğer etkinlikleri her zamanki kadar <u>dikkatli</u> yapmadınız | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

8. Son 4 hafta boyunca, ağrı normal işiniz (hem ev dışındaki iş, hem ev işi dahil) üzerinde ne kadar etkili oldu?

- Hiç Biraz Orta Derecede Epeyce Oldukça Fazla

Bu sorular son 4 hafta boyunca nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Her soru için lütfen nasıl hissettiğinizi en yakın şekilde anlatan yanıtı verin.

Son 4 hafta boyunca kaç kere.....

- | | Her zaman | Çoğunlukla | Oldukça çok | Bazen Biraz | Hiçbir zaman |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 9. Sakin ve huzurlu hissettiniz? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Çok enerjik oldunuz? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Üzüntülü ve keyifsiz hissettiniz? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

12. Son 4 hafta boyunca, fiziksel sağlığınız veya duygusal problemleriniz kaç kere sosyal etkinliklerinizi (arkadaşlarınızı, akrabalarınızı, vs. ziyaret) etkiledi?

- Her zaman Çoğu zaman Bazen Çok az Hiçbir Zaman

Böbrek Hastalığınız

Aşağıdaki ifadelerden her biri sizin için ne kadar **doğru** veya **yanlış**?

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
13. Böbrek hastalığım yaşamımı çok fazla etkiliyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Zamanımın çoğunu böbrek hastalığımla uğraşarak harcıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Böbrek hastalığımla uğraşmak kendimi gergin hissetmeme neden oluyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Aileme yük olduğumu düşünüyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Son 4 hafta boyunca, aşağıdakilerden her biri sizi hangi ölçüde rahatsız etti?

	Hiç rahatsız etmedi	Biraz rahatsız etti	Orta ölçüde rahatsız etti	Çok fazla rahatsız etti	Oldukça rahatsız etti
17. Kaslarınızda acıma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Göğüs ağrısı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Kramplar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Cilt kaşıntısı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Kuru cilt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Nefes darlığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

23. Bitkinlik veya

baş dönmesi

24. İştah azalması

25. Yorgunluk veya

bitkinlik

26. Ellerde veya

ayaklarda uyuşukluk

27. Bulantı veya

mide bozulması

28^a. (Sadece hemodiyaliz hastaları)

Giriş bölgesinde

sorun

28^b. (Sadece peritonal diyaliz hastaları)


Kateter bölgesinde

sorun

EK-7: Charlson Komorbidite İndeksi

Komorbidite	Ağırlıklı puan
Miyokard infarktüsü; konjestif kalp yetmezliği; periferal vasküler hastalık; serebrovasküler hastalık; demans; kronik akciğer hastalığı; konnektif doku hastalığı; peptik ülser; hafif düzeyde karaciğer hastalığı; diyabet	1
Hemipleji; orta/ağır böbrek yetmezliği; son organ hasarı yapan diyabet; herhangi tümör varlığı; lösemi/lenfoma	2
Orta/ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör; AIDS	6
* Toplam puan her bir komorbid durumun birbirine eklenmesiyle elde edilir. Kırk yaş üzerindeki her 10 yıl için 1 puan eklenir (50-59: 1 puan, 60-69: 2 puan gibi).	

EK-8: Orjinallik Raporu




Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Zeynep Öztürk
Ödev başlığı:	NEFROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE TAKİBİ YAPILAN HASTALARDA SO...
Gönderi Başlığı:	NEFROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE TAKİBİ YAPILAN HASTALARDA SO...
Dosya adı:	Zeynep_ZT_RK.docx
Dosya boyutu:	897.41K
Sayfa sayısı:	49
Kelime sayısı:	10,547
Karakter sayısı:	75,998
Gönderim Tarihi:	07-Ağu-2023 02:34ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2142630605



Copyright 2023 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

Nefroloji Polikliniğinde Takibi Yapılan Hastalarda Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 (SglT-2) İnhibitörlerinin Kullanımının Değerlendirilmesi

Zeynep Öztürk

Toplam sayfa sayısı: 49

NEFROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE TAKİBİ YAPILAN HASTALARDA SODYUM-GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 (SGLT-2) İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 13	% 3	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 2
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	www.nefroloji.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
4	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
5	kronikhastaliklar.thsk.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to Atilim University Öğrenci Ödevi	% 1
7	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
8	file.temd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Zeynep Öztürk