

Klinik Araştırma

Kalp Yetersizliği Hastalarında Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörlerinin Fonksiyonel Kapasite Renal Fonksiyon Testleri ve Elektrolit Dengesi Üzerine Altı Aylık Etkileri: Tek Merkez Deneyimi

Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe ÇÖLLÜOĞLU*, Arş. Gör. Melahat Hicran AKSU*, Prof. Dr. Orhan ÖNALAN*, Prof. Dr. Yeşim AKIN*

Öz

Amaç: Ülkemizde kalp yetersizliği nedeniyle kullanımına ait etkinlik ve güvenilirlik verileri kısıtlıdır. Çalışmamızda bu durumun bilimsel olarak ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız geriye dönük kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamıza kalp yetersizliği nedeniyle sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri başlanan 132 hasta dahil edildi. Hastaların başlangıçtaki ve 6. aydaki New York Kalp Cemiyeti Sınıfı, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri, hemogram, beyin natriüretik peptid düzeyi ve ilaca bağlı yan etkileri incelendi.

Bulgular: Altı aylık sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri tedavisiyle; tahmini glomerüler filtrasyon hızı ($p=0,014$) ve beyin natriüretik peptitte ($p<0,001$) anlamlı olarak düşme gözlenirken; Cl^- ($p:0,021$), Mg^{++} ($p<0,001$) ve Ca^{++} ($p:0,040$) anlamlı olarak artış tespit edildi. Hemoglobin ($p<0,001$) ve hematokrit ($p<0,001$) düzeyinde anlamlı artış gözlemlendi. New York Kalp Cemiyeti sınıfı altı aylık sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri tedavisiyle anlamlı olarak iyileşti ($p<0,001$). Akut böbrek yetmezliği (%1,6), genitoüriner enfeksiyonlar (%1,6) ve hipovolemik semptomlar (%3,8) ilaca bağlı gelişen yan etkiler olarak tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamız kalp yetersizliği nedeniyle ilk kez sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri başlanan hastalarda sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörlerinin kardiyorenal ve hematolojik faydalarını ortaya koymuştur. Hastaların ilaç hakkında bilgilendirilmeleri ilaca bağlı gelişen yan etkilerin az görülmesini sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Etkinlik ve güvenilirlik, Kalp yetersizliği, Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri

The Sixth Month Effect of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Functional Capacity, Renal Function and Electrolyte Status in Heart Failure Patients: A Single Center Experience

Abstract

Objective: In our country, efficacy and safety data on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors therapy for heart failure are limited. In our study, it was aimed to reveal this situation scientifically.

Material and Method: Our study is a retrospective cross-sectional study. Our study included 132 patients prescribed sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors due to heart failure. New York Heart Association Class, renal function tests, electrolyte levels, hemogram, blood urea nitrogen level and drug-related side effects were evaluated at baseline and 6th month.

Results: Estimated glomerular rate ($p=0.014$) and blood urea nitrogen ($p<0.001$) were detected significantly lower; Cl^- ($p=0.021$), Mg^{++} ($p<0.001$) and Ca^{++} ($p=0.040$) were significantly higher with 6th month sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors than baseline. A significant increase were observed in hemoglobin ($p<0.001$) and hematocrit ($p<0.001$) levels. The New York Heart Association Class improved significantly with 6th month of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors treatment ($p<0.001$). Acute renal failure (1.6%), genitourinary infections (1.6%) and hypovolemic symptoms (3.8%) were detected as drug-related side effects.

Conclusion: Our study demonstrated cardiorenal and haematological benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients who were prescribed sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the first time due to heart failure. Informing the patients about the drug has ensured that drug-related side effects are less common.

Keywords: Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors, Heart failure, Efficacy and safety

* Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Karabük

Yazışma Adresi: Tuğçe Çöllüoğlu, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Şirinevler, Karabük. e-posta: tugcecolluoglu48@gmail.com

Geliş Tarihi: 24.09.2022 Revize Tarihi: 10.10.2022 Kabul Tarihi: 13.10.2022

ORCID No: TÇ: 0000-0002-2227-6177, MHA: 0000-0002-4707-2939, OÖ: 0000-0001-9780-7051, YA: 0000-0002-1238-7439

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	http://medicalnetwork.com.tr • http://mnkardiyoloji.com.tr • https://mndijital.medicalnetwork.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Çöllüoğlu T. Aksu MH. Önal O. Akın Y. Kalp Yetersizliği Hastalarında Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörlerinin Fonksiyonel Kapasite Renal Fonksiyon Testleri ve Elektrolit Dengesi Üzerine Altı Aylık Etkileri: Tek Merkez Deneyimi. MN Kardiyoloji. 2022;29(4):185-191
	Copyright©:2022 Çöllüoğlu ve Ark. Bu eser, Creative Commons 4,0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2i) 2008 yılında Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından yeni bir glukoz düşürücü tedavi olarak onay almıştır.¹ Tip 2 diabetes mellitusu (DM) olan hastalarda klinik kullanıma girmesiyle birlikte kardiyovasküler (KV) ve renal sonuçlar üzerine olumlu etkileri birçok randomize kontrollü çalışmada ve gözlemsel gerçek yaşam verilerinde gösterilmiştir.¹⁻⁴ KV riskin belirgin arttığı kalp yetersizliği (KY) veya aterosklerotik KV hastalığa sahip tip 2 DM hastalarında, SGLT2i'nin klinik yararlarının ve güvenilirliğinin gösterilmesi bu ajanların DM'den bağımsız olarak da etkinliğinin ve güvenilirliğinin olabileceğini düşündürmüştür.⁵ Yapılan büyük çaplı SGLT2i çalışmalarının alt grup analizlerinde SGLT2i'nin özellikle KY'ye özgü klinik etkinlikleri ve güvenilirlikleri gösterilmiştir. KY kılavuzlarında dördüncü tedavide yer alan dapagliflozin ve empagliflozinin, fonksiyonel kapasitede, Kansas City Cardiomyopathy (KCCQ) anketinde iyileşme ve 6 dakika yürüme mesafesinde artma sağladığı gösterilmiştir.⁶

Klinik faydalarının yanında SGLT2i, natriürez ve diürez etkinliği sayesinde glomerüler filtrasyon hızında azalmaya neden olarak intraglomerüler basıncın azalmasına ve renal fonksiyonların korunmasına neden olmaktadır.⁵ Ayrıca SGLT2i üriner sodyum atılımı ile plazma volümünde azalma, kan basıncında düşme ve subklinik konjesyonda azalma sağlamaktadırlar.⁶ Böylece NTproBNP ve/veya BNP değerlerinde düşme meydana gelmektedir.⁶

Ayrıca SGLT2i elektrolitlerin tübül boyunca transportunda olumlu yönden etki göstermektedirler. Tip 2 DM'si olan bireylerde SGLT2i kullanımının magnezyum, klor ve fosfat düzeylerinde azalmaya neden olduğu ancak potasyum düzeyini etkilemediği bildirilmiştir.^{5,7,8} Bununla birlikte ülkemizde KY nedeniyle SGLT2i kullanımının gerçek yaşam verileri bağlamında az sayıda çalışması bulunmaktadır. Bu nedenle; kliniğimizde KY nedeniyle ilk kez SGLT2i başlanan hastaların uzun dönem sonuçlarını araştırmak için tek merkezli, geriye dönük, tarama çalışması yapılması tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

01.01.2022 - 31.07.2022 tarihleri arasında Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde KY nedeniyle ilk kez SGLT2i tedavisi başlanan 132 hastanın tedavi başlangıcında ve 6. ayda fonksiyonel kapasitesi (NYHA sınıfı), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, B-tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyi, böbrek fonksiyon testlerken üre azotu (BUN), kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), elektrolit düzeyleri (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺), glukoz, albümin, hemogram (hemoglobin, hematokrit, beyaz kan hücre sayısı, trombosit sayısı), ilaca bağlı gözlenen yan etkiler ve KY nedeniyle tekrarlayan hastane yatışları geriye dönük olarak tarandı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üstü olmak
2. KY tanısı olması
3. İlk kez SGLT2i tedavisinin başlanması

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Önceden SGLT2i tedavisi kullanıyor olması
2. Tip 1 DM tanısı olması
3. İleri karaciğer yetmezliği ve siroz tanısı olması
4. Hemodiyaliz alıyor olması
5. GFR düzeyinin <30 mL, min⁻¹ 1,73m⁻² olması
6. Malignansiler

Çalışmamız kurumsal etik komite tarafından onaylanmış (2022/1045) ve Helsinki Bildirgesi, Uluslararası İyi Klinik Uygulamaların Uyumlaştırılması Konferansı ve klinik araştırmalar için yerel düzenlemelere uygun olarak yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama ± standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student T testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak

karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi veya Fischer'in kesin testi kullanıldı. Tüm veriler IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Ver 12 for Windows 25,0) yazılımı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 132 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $66,52 \pm 10,82$ yıl idi. Çalışmada 76 (%57,6) erkek, 56 kadın (%42,4) bulunmaktaydı. Hastaların 95'inde (%72) DM tanısı mevcuttu. Hastaların 31'ine (%23,5) dapagliflozin, 101'ine ise (%76,5) empagliflozin tedavisi başlanmıştı. Hastalara ait diğer bazal demografik özellikler tablo 1'de gösterilmiştir.

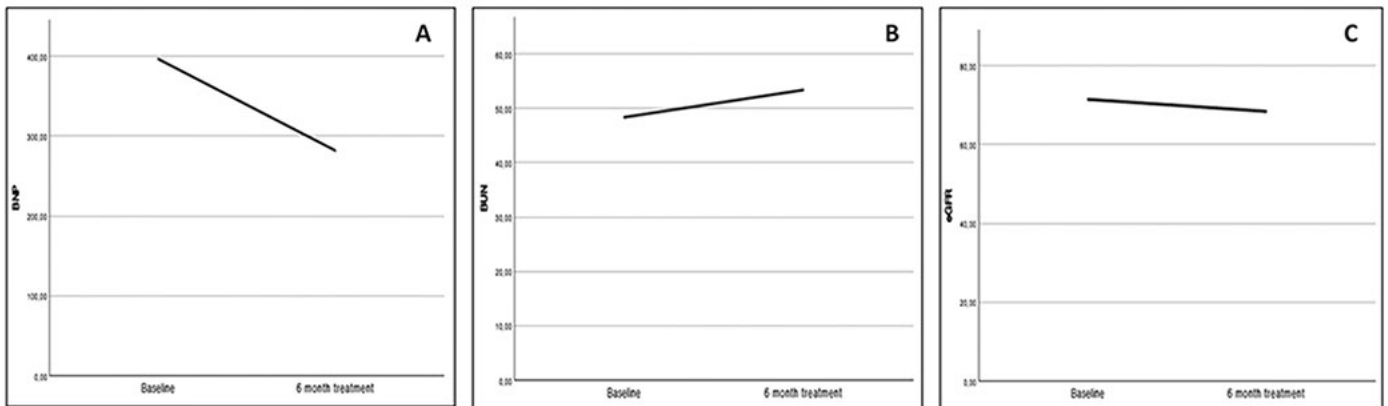
Hastaların tedavi başlangıcındaki ve 6. aydaki biyokimyasal değerleri incelendiğinde; BNP ($197,50 [111,25-443,00]$ vs. $109,95 [66,15-268,12]$, $p < 0,001$) (Şekil 1A) ve glukoz ($162,43 \pm 78,52$ vs. $145,89 \pm 70,18$, $p = 0,003$) düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi. Böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında; BUN değeri ($48,36 \pm 20,14$ vs. $53,39 \pm 22,74$, $p = 0,006$) artarken, GFR'de ($71,45 \pm 21,97$ vs. $68,40 \pm 26,48$, $p = 0,014$) azalma olduğu tespit edildi (Şekil 1B, 1C). Kreatinin değerinde ise; 6. ayın sonunda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Altıncı ayın sonunda Mg^{++} ($1,88 \pm 0,25$ vs. $2,08 \pm 0,43$, $p < 0,001$), Cl^- ($100,46 \pm 5,66$ vs. $101,56 \pm 5,10$, $p = 0,021$), Ca^{++} ($9,38 \pm 0,61$ vs. $9,49 \pm 0,51$, $p = 0,040$) düzeyleri artarken; Na^+ ve K^+ düzeylerinde değişiklik tespit edilmedi. Tedavi başlangıcına göre 6. aydaki hemoglobin ($13,10 \pm 2,10$ vs. $13,57 \pm 1,81$, $p < 0,001$) ve hemotokrit ($40,03 \pm 5,91$ vs. $41,37 \pm 5,12$, $p < 0,001$) düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo 2).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	SGLT2i tedavisi başlanan hastalar (n=132)
Yaş (yıl)	66.52 ± 10.82
Cinsiyet (erkek)	76 (57,6)
Koroner arter hastalığı (%)	83 (64,6)
Hipertansiyon (%)	115 (87,1)
Diabetes mellitus (%)	95 (72,0)
Hiperlipidemi (%)	86 (65,2)
Atriyal fibrilasyon (%)	51 (38,6)
SGLT2i	
Dapagliflozin (%)	31 (23,5)
Empagliflozin (%)	101 (76,5)
LVEF (%)	45.59 ± 12.29
LVEF < 40	44 (33,3)
LVEF ≥ 40	88 (66,6)
eGFR < 60 ml min ⁻¹ 1.73m ⁻²	41 (31,0)
Kullanılan ilaçlar	
Beta blokerler (%)	112 (84,8)
ACEi/ARB (%)	105 (79,5)
MRA (%)	80 (60,6)
İvabradin (%)	7 (5,3)
KKB (%)	27 (20,5)
Diüretik (%)	106 (80,3)
OAK (%)	50 (37,9)

SGLT2i: Sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörü, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri, OAK: Oral antikoagülan

Hastaların KY nedeniyle hastane yatış oranlarında 6 aylık SGLT2i tedavisiyle anlamlı olarak azalma tespit edildi ($24 [18,2]$ vs. $8 [6,1]$, $p = 0,027$). Altı aylık tedavi sonunda NYHA sınıfında anlamlı bir iyileşme gözlemlendi. Sekiz hastada KY nedeniyle hastane yatışı mevcutken; 5 hastanın KY açısından kompanse duruma getirildikten sonra acil servisten taburcu edildiği tespit edildi (Tablo 3).



Şekil 1 A,B,C: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörü tedavisine bağlı olarak bazal ve altıncı aydaki B-tipi natriüretik peptid, kan üre azotu ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı düzeylerindeki değişim gösterilmiştir.

Tablo 2: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri tedavisi ile başlangıca göre altıncı ayda böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri, BNP, hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Bazal	6 aylık tedavi	p
Glukoz (mg/dL)	162,43±78,52	145,89±70,18	0,003
BUN (mg/dL)	48,36±20,14	53,39±22,74	0,006
Kreatinin (mg/dL)	1,03±0,29	1,13±0,65	0,069
eGFR	71,45±21,97	68,40±26,48	0,014
Na (mEq/L)	137,92±3,69	138,33±3,24	0,257
K (mEq/L)	4,57±0,55	4,57±0,52	0,916
Cl (mEq/L)	100,46±5,66	101,56±5,10	0,021
Mg (mg/dL)	1,88±0,25	2,08±0,43	<0,001
Ca (mg/dL)	9,38±0,61	9,49±0,51	0,040
BNP (pg/mL)	197,50(111,25-443,00)	109,95(66,15- 268,12)	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	13,10±2,10	13,57±1,81	<0,001
Hematokrit (%)	40,03±5,91	41,37±5,12	<0,001
Trombosit sayısı (x10 ³ / µL)	242,05±84,49	233,42±81,96	0,408
WBC (x10 ³ / µL)	8,09±2,34	7,96±2,20	0,812
Albümin (g/dL)	4,21±0,43	4,25±0,42	0,191

BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, WBC: Beyaz kan hücre sayısı

Tablo 3: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri tedavisi ile başlangıca göre altıncı ayda fonksiyonel kapasite, yan etkiler, kalp yetersizliğı nedeniyle hastaneye yatışın karşılaştırılması

	Bazal	6 aylık tedavi	p
NYHA sınıfı			
I	5 (3,8)	56 (42,4)	<0,001
II	78 (59,1)	63 (47,7)	
III	44 (33,3)	10 (7,6)	
IV	5 (3,8)	1 (0,8)	
Yan etkiler			
Akut böbrek yetmezliğı (%)	0 (0,0)	2 (1,6)	<0,001
Üriner sistem enfeksiyonu (%)	0 (0,0)	1 (0,8)	
Genital enfeksiyon (%)	0 (0,0)	1 (0,8)	
Hipovolemiye bağlı semptomlar (%)	0 (0,0)	5 (3,8)	
KY nedeniyle hastane yatışı (%)	24 (18,2)	8 (6,1)	0,027

Hastalar yan etki profili açısından değerlendirildiğinde; 2 (%1,6) hastada akut böbrek yetmezliğı (ABY) geliştiğı gözlemlendi. Bir hastanın klinik durumunun iyi olması ve idrar çıkışının olması nedeniyle yalancı bir renal fonksiyon bozukluğu geliştiğı düşünülerek sadece oral furosemid tedavisi kesildi ve KY açısından optimal medikal tedavisine devam edildi. ABY gelişen diğer hastanın SGLT2i tedavisi kesildi. Beş (%3,8) hastada ciddi derecede halsizlik ve bu beş hastanın 2'sinde (%1,6) hipotansiyon tespit edildi. İki (%1,6) hastada ürogenital enfeksi-

yon geliştiğı tespit edildi. Hastaların hiçbirinde hipoglisemik atak ve ketoasidoz gelişmedi (Tablo 3). Ciddi halsizlik, hipotansif atak ve near-senkop gelişen bir hastada oral furosemid tedavisi kesildikten sonra SGLT2i tedavisine devam edildi.

Hastalar DM varlığına göre iki gruba ayrılarak yan etkilerin gelişimi açısından analiz edildiğinde; yan etki profili ve hastane yatış oranı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 4).

Tablo 4: Tip 2 diabetes mellitus varlığına göre altıncı ayda yan etki profili ve kalp yetersizliğı nedeniyle hastane yatışının karşılaştırılması

	Tip 2 DM (+) (n=95)	Tip 2 DM (-) (n=37)	p
KY nedeniyle hastane yatışı (%)	6 (6,3)	2 (5,5)	0,844
Akut böbrek yetmezliğı (%)	1 (1,1)	1 (2,7)	0,486
Üriner sistem enfeksiyonu (%)	1 (1,1)	0 (0,0)	0,531
Genital enfeksiyon (%)	1 (1,1)	0 (0,0)	0,531
Hipovolemiye bağlı semptomlar (%)	3 (3,2)	2 (5,4)	0,544

KY: Kalp yetersizliğı, DM: Diabetes mellitus

Tartışma

SGLT2i'leri geniş çaplı randomize klinik çalışmaları da olduğı gibi gerçek yaşam verilerinde de klinik etkinliğini ve güvenilirliğini kanıtlamıştır.⁹⁻¹¹ Ülkemizde KY nedeniyle SGLT2i kullanımına ait etkinlik ve güvenilirlik verileri kısıtlıdır. Çalışmamızda bu durumun bilimsel olarak ortaya konulması amaçlanmıştır.

SGLT2i'ler temel olarak proksimal tübülden sodyum (Na^+) ve glukozun geri emilimini baskılayarak natriürece ve glukozüriye neden olurlar 5. osmotik diürez ve natriürez ile birlikte sıvı atılımı da artarak ön-yük ve ard-yükte azalma meydana gelmektedir.⁵ Böylece SGLT2i tedavisi ile fonksiyonel kapasitede ve NYHA sınıfında iyileşme gözlenmektedir.¹²⁻¹⁴ Tüm bu etkilerin bir kanıtı da NT-proBNP ve/veya BNP değerinde düşme gözlenmesidir.¹⁵ Çalışmamızda da; altı aylık SGLT2i tedavisi ile birlikte BNP değerinde başlangıca göre yaklaşık %50 azalma ve buna paralel olarak NYHA sınıfında anlamlı bir iyileşme tespit edilmiştir. Çalışmamızda volüm atılımının diğeri önemli bulguları ise; BUN, hemoglobin ve hemotokrit değerinde artış tespit edilmesidir. Literatürde hemoglobin ve hemotokritteki bu artışın sadece hemokonsantrasyona bağılı olmadığı, ek olarak en az bir aylık dapagliflozin tedavisinin eritropoetin üretiminde de yaklaşık %7'lik bir artışa neden olduğu bildirilmiştir.¹⁶

SGLT2i'nin proksimal tübülden Na^+ emilimini azaltmasına bağılı olarak makula densaya ulaşan Na^+ yükü artar. Tübüloglomerüler geri etki nedeniyle afferent arteriyolde vazokonstriksiyon ve GFR'de azalma gözlenir. Böylece intraglomerüler basınç düşerek glomerülde endotel hasarı önlenmeye çalışılır.⁵ Büyük çaplı SGLT2i çalışmalarında gösterildiğı gibi çalışmamızda da 6. ayda eGFR'de ortalama $3,05 \text{ mL min}^{-1} 1,73\text{m}^2$ azalma gözlenmiştir.¹⁷ SGLT2i'nin osmotik diürez etkisi nedeniyle elektrolit dengesizliğı yapabileceğı düşünülse de; elektrolit düzeyleri üzerine etkisi minimal olduğı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁸ Na^+ ve K^+ düzeylerine etkisi yok denecek kadar az iken;^{18,19} Ca^{++} , Mg^{++} ve fosfat düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir.^{7,18} SGLT2i'nin K^+ düzeyini etkilememesi düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'de mortaliteyi azalttığı bilinen anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri gibi ilaçların güvenli bir şekilde kullanılması sağlanmaktadır.²⁰ Ayrıca çalışmamızda Cl^- düzeyinin altı aylık SGLT2i kullanımından sonra anlamlı şekilde yükseldiğini tespit edilmiştir. Hastaların kullanmakta olduğı furosemid dozunun azaltılması veya kesilmesi Cl^-

düzeyindeki artışı açıklayabilir. Cl^- iyonunun vücut sıvı dağılımı üzerindeki etkisi KY patofizyolojisinde oldukça önem arz etmektedir. Cl^- iyonu, Na^+ düzeyinden bağımsız olarak filtre edilen Na^+ iyonunun tübüllerden tekrar geri emilimini sağlar. Böylece renin salınımını inhibe eder.²¹ Çalışmamızda Na^+ düzeyinin SGLT2i kullanımı ile sabit kalmasının bir nedeninin de artan Cl^- düzeyine bağılı olabileceğini düşünmekteyiz.

SGLT2i'nin sık gözlenen yan etkilerinden bir tanesi genitoüriner enfeksiyonlardır. Literatürden farklı olarak SGLT2i alan hastalarımızda genitoüriner enfeksiyon gelişimi %1,6 olarak daha düşük tespit edilmiştir.²² Genitoüriner enfeksiyon gelişiminin az gözlenmesini hastalarımıza SGLT2i tedavisi başlamadan önce genital bölgenin kuru tutulması dahil genital hijyenin sürdürülmesi konusunda bilgilendirme yapılmış olması nedeni ile olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca DM varlığı SGLT2i tedavisinde artmış genital enfeksiyon ile ilişkili gösterilmişken;²³ çalışmamızda genital enfeksiyon gelişimi tip 2 DM varlığından etkilenmemiştir. Diğeri sık gözlenen bir yan etkisi de; halsizlik ve postural hipotansiyon semptomlarıdır.²³ Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tedavinin akut döneminde halsizlik ve hipotansiyona bağılı semptomlar hastalarımızda gözlenmiştir. Volüm azlığına bağılı semptomlar geliştiğinde mortaliteyi azalttığı gösterilen bu tedaviyi hemen kesmek yerine öncelikle diğeri volüm azlığına neden olabilecek diüretiklerin doz azaltılması veya kesilmesi önerilmektedir.²³ SGLT2i'nin ölümcül olabilen bir komplikasyonu ise; ABY'dir. Hipovolemi ve ürikozüri, SGLT2i'ye bağılı gelişen ABY'den sorumlu tutulmaktadır.²⁴ Ancak bazı durumlarda gerçek bir ABY gelişmeyebilir. Hastanın klinik durumu iyi olduğunda ve idrar çıkışının varlığında yalancı bir renal fonksiyon bozulmasından şüphe edilmelidir. Yalancı renal fonksiyon bozukluğu ispat edildiğinde hastaların KY açısından optimal medikal tedavisi böbrek fonksiyon değerlerinin yakın takibi ile devam edilebilir. KY'nde SGLT2i'nin optimal medikal tedaviye eklenmesi ile KY nedeniyle hastane yatışlarında anlamlı şekilde azalma gözlenmiştir. Yapılan büyük randomize kontrollü çalışmalarda da çalışmamızın verilerinde de empagliflozin ve dapagliflozin tedavisi ile 6. ayda yaklaşık %6 oranında KY bağılı hastane yatışları gözlenmiştir.²⁵

Çalışmanın kısıtlılıkları

Tek merkez, vaka sayısının az olması ve geriye dönük bir çalışma olması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarındandır. Çalışmamız uzun dönem takip içermemektedir. İdrar elektrolit düzeyi ölçümü yapılmamıştır. İdrar elektrolit ölç-

çümünün değeriendirilmemesi elektrolit düzey değışkenliklerinin nedenini açıklamada yetersiz kalmaktadır.

Sonuç

Çalışmamız KY nedeniyle ilk kez SGLT2i başlanan hastalarda klinik etkinliğı ve yan etkileri bildirmektedir ve SGLT2i'nin gerçek yaşam verileri hakkında bilgi vermektedir. Çalışmamızın verileri dikkate alındığında, SGLT2i'nin elektrolit dengesizliğı yaratmadan etkin bir diürez sağladığı söylenebilir. Etkin bir diürez sağlaması yanında, fonksiyonel kapasitede iyileşme ve BNP değeriinde azalma gözlenmesi kardiyak tersine yeniden şekillenmenin indirekt bir göstergesi olabilir. Ayrıca hastaların ilacın olası yan etkileri konusunda ayrıntılı bilgilendirilmesi özellikle genitoüriner enfeksiyonların daha az sıklıkta gelişmesine neden olarak gösterilebilir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı beyan edilmiştir.

Yazarların çalışmaya katkıları: TÇ: Tasarım, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak taraması, makale yazımı, kaynaklar ve fon sağlama. MHA: Veri toplama ve işleme, malzemeler. OÖ: Denetleme ve danışmanlık, eleştirel inceleme. YA: fikir ve kavram, denetleme ve danışmanlık, analiz ve yorum, eleştirel inceleme.

Kaynaklar

1. Sridhar VS. Rahman HU. Cherney DZI. What have we learned about renal protection from the cardiovascular outcome trials and observational analyses with SGLT2 inhibitors? Diabetes Obes Metab. 2020;22 (Suppl 1):55-68.
2. Perkovic V. Jardine MJ. Neal B. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-306.
3. Zinman B. Lachin JM. Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;374(11):1094.
4. Neal B. Perkovic V. Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(21):2099.
5. Cowie MR. Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nat Rev Cardiol. 2020;17(12):761-72.
6. Santos-Gallego CG. Vargas-Delgado AP. Requena-Ibanez JA. et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2021;77(3):243-55.
7. Tang H. Zhang X. Zhang J. et al. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetologia. 2016;59(12):2546-51.
8. Yavin Y. Mansfield TA. Ptaszynska A. et al. Effect of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Potassium Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. Diabetes Ther. 2016;7(1):125-37.
9. Mittal N. Sehay V. Mittal R. et al. Reno-protective potential of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors: Summary evidence from clinical and real-world data. Eur J Pharmacol. 2021;907:174320.
10. Gallwitz B. The Cardiovascular Benefits Associated with the Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors - Real-World Data. Eur Endocrinol. 2018;14(1):17-23.
11. Nicolucci A. Candido R. Cucinotta D. et al. Generalizability of Cardiovascular Safety Trials on SGLT2 Inhibitors to the Real World: Implications for Clinical Practice. Adv Ther. 2019;36(10):2895-909.
12. Nassif ME. Windsor SL. Borlaug BA. et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. Nat Med. 2021;27(11):1954-60.
13. Voorrips SN. Saucedo-Orozco H. Sánchez-Aguilera PI. et al. Could SGLT2 Inhibitors Improve Exercise Intolerance in Chronic Heart Failure? Int J Mol Sci. 2022;23(15):8631.
14. Zannad F. Ferreira JP. Pocock SJ. 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.
15. Nassif ME. Windsor SL. Tang F. et al. Dapagliflozin effects on lung fluid volumes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Results from the DEFINE-HF trial. Diabetes Obes Metab. 2021;23(6):1426-30.
16. Lambers Heerspink HJ. de Zeeuw D. Wie L. et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2013;15(9):853-62.
17. Wanner C. Inzucchi SE. Lachin JM. et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323-34.
18. Cianciolo G. De Pascalis A. Capelli I. et al. Mineral and Electrolyte Disorders With SGLT2i Therapy. JBMR Plus. 2019;3(11):e10242.
19. Tsimihodimos V. Filippatos TD. Elisaf MS. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on metabolism: unanswered questions and controversies. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017;13(4):399-408.
20. Shen L. Kristensen SL. Bengtsson O. et al. Dapagliflozin in HFrEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor

- Antagonists: An Analysis of DAPA-HF. JACC Heart Fail. 2021;9(4):254-64.
21. Kataoka H. Chloride in Heart Failure Syndrome: Its Pathophysiologic Role and Therapeutic Implication. Cardiol Ther. 2021;10(2):407-28.
22. Nyirjesy P. Zhao Y. Ways K. et al. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Curr Med Res Opin. 2012;28(7):1173-8.
23. Scheen AJ. SGLT2 Inhibitors: Benefit/Risk Balance. Curr Diab Rep. 2016;16(10):92.
24. Hahn K. Ejaz AA. Kanbay M. et al. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms. Nat Rev Nephrol. 2016;12(12):711-2.
25. McMurray JJV. Solomon SD, Inzucchi SE. et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.
-