



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SGLT-2 (SODYUM-GLİKOZ KOTRANSPORTER-2) İNHİBİTÖRÜ
KULLANAN HASTALARDA ALT ÜRİNER SİSTEM
SEMPTOMLARININ SORGULANMASI VE YAŞAM KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak ÇEVİRİCİ

Ankara, 2024



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SGLT-2 (SODYUM-GLİKOZ KOTRANSPORTER-2) İNHİBİTÖRÜ
KULLANAN HASTALARDA ALT ÜRİNER SİSTEM
SEMPTOMLARININ SORGULANMASI VE YAŞAM KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak ÇEVİRİCİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR

Ankara, 2024

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim ve genel tababet konusundaki değerli katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Eftal Yücel'e,

Tez çalışmam sürecinde rehberliğini ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Özlem Turhan İyidir'e,

Bilgi ve deneyimlerini her daim sabır ve dikkatle paylaşan Doç. Dr. Ali Kemal Oğuz'a ve tüm değerli hocalarıma,

Tez yazım süreci boyunca maddi ve manevi destekleri için sevgili yoldaşım Gamze Cankuş'a,

Hasta toplama sürecindeki nezaketleri için Endokrinoloji poliklinik sekreterlik ekibine,

Tezin istatistik sürecini yöneten sayın Nazmiye Kurşun'a,

Asistanlık eğitimi yolculuğunda tanıdığım sevgili meslektaş arkadaşlarıma,

Bilgilerini paylaşan değerli katılımcı hastalara,

Beni bugünlere taşıyan ve dert ortağım olan anneme,

Sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Burak ÇEVİRİCİ

Ankara, 2024

ÖZET

SGLT-2 (sodyum-glikoz kotransporter-2) inhibitörü kullanan hastalarda alt üriner sistem semptomlarının sorgulanması ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin araştırılması

Sodyum-glikoz kotransporter-2 inhibitörleri, diabetes mellitus tedavisinde son yıllarda giderek popülerlik kazanan antidiyabetik etkisi dışında kardiyorenal ve metabolik faydaları ile ön plana çıkan oral antidiyabetik ajanlardır. Gelecek yıllar içerisinde diyabet prevalansında öngörülen artış ile kullanımlarının daha da artacağı aşîkârdır. Çalışmamız daha önce kısıtlı olarak ortaya konmuş SGLT-2 inhibitörlerinin alt üriner sistem semptomları ve hayat kalitesine etkisini Tip 2 DM’li hastalarda kesitsel anket yöntemi ile incelemeyi amaçlamıştır.

Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesi Endokrinoloji Bilim Dalı’nda Ekim 2023 -Mayıs 2024 tarihleri arasında polikliniğe başvurmuş olan 105 SGLT-2 inhibitörü kullanan, 105 insülin dışı diğer antidiyabetik ajanları kullanan diyabetik hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada erkek ve kadın hastalar uluslararası ve Türkçe geçerliliği bulunan FLUTS/MLUTS anketleri ile ayrı olarak incelenmiştir. Ayrıca hastalara ait komorbid hastalıklar, ilaç kullanımı, sıvı tüketim alışkanlığı, boy ve vücut ağırlığı gibi veriler için ek sorular da yöneltilmiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalar arasındaki karşılaştırmaların istatistiksel analizlerinde independent samples t test, Mann Whitney U testi, Ki-Kare/Fisher’in Kesin Testi (Fisher’s Exact Test) ve Spearman’ın Korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Değerlendirmelerde istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

Yapılan analizler sonucunda, SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda idrar frekansında artış saptanmış ($p=0,015$), işeme, depolama ve noktüri şikâyetlerinde ise SGLT-2 inhibitörü kullanmayan gruba göre farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Kadın hastalar için yapılan analizlerde ise SGLT-2 inhibitörü kullanımının işeme, depolama ve inkontinans şikâyetleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Çalışmamızda dapagliflozin ya da empagliflozin kullanmanın alt üriner sistem semptomlarına erkek hastalar için farklı katkılarda bulunmadığı ortaya konmuş fakat kadın hastalar için dapagliflozin kullanan grupta işeme rahatsızlık skorlarında artış olduğu gözlenmiştir ($p=0,048$).

Çalışmamız, SGLT-2 inhibitörlerinin alt üriner sistem semptomlarına katkısını erkek ve kadınlar için ayrı ayrı, kontrol grubuna karşı ve bütüncül olarak değerlendirmesi nedeni ile bir ilktir. Erkek hastalarda idrar frekansındaki artışa katkı yapması ve etkinin 6 haftadan uzun süreli ilaç kullanımında gösterilmiş olması nedeni ile daha önceki çalışmaların pek çoğundan farklılık arz etmektedir. Ayrıca SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda idrar frekans şikâyeti skorlarının 1 yıl öncesi ve 1 yıl sonrası ilaç kullanan hastalar için benzer olması pollakürinin olasılıkla 1 yıldan uzun süreli ilaç kullanımında da devam ettiğini düşündürmektedir. SGLT-2 inhibitörleri ile inkontinans ilişkisini araştırması ve işeme/depolama fazlarına ait değerlendirmeler ile SGLT-2 inhibitörlerinin alt üriner sistem semptomlarına olan etkisine yeni bir bakış açısı sunmuştur.

Çalışmamızın literatürdeki boşluğu doldurabilmek için bir adım olduğu, akılcı ilaç kullanımına katkı sağlayacağını düşünmekte ve önümüzdeki süreçte de SGLT-2 inhibitörleri ile daha büyük popülasyonlarda tekrarlanacak araştırmaların ilaç sınıfına olan bakış açımızı zenginleştireceğini umut etmekteyiz.

Anahtar kelimeler: SGLT-2 inhibitörleri, alt üriner sistem semptomları, idrar frekansı, noktüri, inkontinans

ABSTRACT

Investigation of lower urinary tract symptoms and their effects on quality of life in patients using SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter-2) inhibitors

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are oral antidiabetic agents that have gained increasing popularity in recent years for their antidiabetic effects, as well as their prominent cardio-renal and metabolic benefits in the treatment of diabetes mellitus. It is evident that their usage will further increase in the coming years, in line with the projected increase in diabetes prevalence. Our study aimed to investigate the impact of SGLT-2 inhibitors, previously limitedly discussed, on lower urinary tract symptoms and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus using a cross-sectional survey method.

The study was conducted in the Department of Endocrinology of Başkent University Faculty of Medicine between October 2023- May 2024 on 105 diabetic patients using SGLT-2 inhibitors and 105 diabetic patients using other non-insulin antidiabetic agents. In the study, male and female patients were analysed separately by FLUTS/MLUTS questionnaires which have international and Turkish validity. In addition, additional questions were asked for data such as comorbid diseases, medication use, fluid consumption habits, and body-mass index. Independent samples t test, Mann Whitney U test, Chi-Square/Fisher's Exact test and Spearman's correlation coefficient were used in statistical analyses of comparisons between patients with and without SGLT-2 inhibitors. In the evaluations, $p < 0.05$ was accepted as the statistical significance limit.

As a result of the analyses, an increase in urinary frequency was found in male patients using SGLT-2 inhibitors ($p = 0,015$) and no difference was found in voiding, storage and nocturia complaints compared to the group not using SGLT-2 inhibitors ($p > 0,05$). In the analyses performed for female patients, no significant effect of SGLT-2 inhibitor use on voiding, storage and incontinence complaints was observed ($p > 0,05$).

In our study, it was revealed that the use of dapagliflozin or empagliflozin did not contribute differently to lower urinary tract symptoms for male patients, but an increase in voiding discomfort scores was observed in the group using dapagliflozin for female patients ($p = 0.048$).

Our study is the first to evaluate the contribution of SGLT-2 inhibitors to lower urinary tract symptoms separately for men and women, against a control group and holistically. It differs from most of the previous studies in that it contributed to the increase in urinary frequency in male patients and the effect was shown in drug use for more than 6 weeks. In addition, the fact that urinary frequency complaint scores were similar in male patients using SGLT-2 inhibitors before and after 1 year suggests that pollacuria probably persists in drug use for more than 1 year. The study investigated the relationship between SGLT-2 inhibitors and incontinence and provided a new perspective on the effect of SGLT-2 inhibitors on lower urinary tract symptoms with evaluations of voiding/storage phases.

We believe that our study is a step to fill the gap in the literature, will contribute to rational drug use, and we hope that future studies with SGLT-2 inhibitors in larger populations will enrich our perspective on the drug class.

Key words: SGLT-2 inhibitors, lower urinary tract symptoms, urine frequency, nocturia, urinary incontinence

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diyabet Tanımı ve Sınıflandırılma.....	2
2.2. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi.....	2
2.2.1. İnsidans ve Prevalans.....	2
2.2.2. Demografik Özellikler.....	3
2.2.2.1. Etnisite.....	3
2.2.2.2. Yaş.....	3
2.2.2.3. Cinsiyet.....	3
2.2.2.4. Eğitim.....	4
2.2.2.5. İş Durumu.....	4
2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus Risk Faktörleri.....	4
2.3.1. Klinik Risk Faktörleri.....	4
2.3.1.1. Aile öyküsü.....	4
2.3.1.2. Obezite.....	4
2.3.1.3. Yaşam tarzı.....	4

2.3.2. Diyet ile İlişkili Risk Faktörleri.....	5
2.3.3. Çevresel Maruziyet ile İlişkili Risk Faktörleri.....	5
2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi.....	5
2.4.1. Genel Prensipler.....	5
2.4.1.1. İnsülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu.....	5
2.4.1.2. Bozulmuş insülin işlenmesi.....	5
2.4.1.3. Amiloid polipeptid birikimi.....	6
2.4.2. Genetik Yatkınlık.....	6
2.4.3. Diyet, Obezite ve Enflamasyonun Rolü.....	6
2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus Klinik Özellikleri.....	7
2.5.1. Genel Prensipler.....	7
2.5.2. Tip 2 Diyabet ve Alt Üriner Sistem Semptomlarının İlişkisi.....	7
2.6. Diabetes Mellitus Tanısı.....	8
2.7. Diyabet ve Sodyum-Glikoz Kotransporter Ailesi.....	8
2.7.1. Protein Ailesinin Fizyolojisi.....	8
2.7.2. SGLT-2 İnhibitörlerinin Ortaya Çıkışı ve Çalışma Prensipleri.....	9
2.7.3. SGLT-2 İnhibitörlerinin Klinik Pratikteki Yeri.....	10
2.7.4. SGLT-2 İnhibitörlerinin Olumsuz Etkileri.....	11
2.7.5. SGLT-2 İnhibitörleri ve Alt Üriner Sistem Semptomları.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	13
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı.....	13
3.2. Araştırmanın Tipi.....	13
3.3. Örnek Sayısı ve Örnek Seçim Tekniği.....	13
3.4. Veri Toplama Araçları ve Sorular.....	14

3.4.1. Anket Formu.....	14
3.5. Veri Toplama Aşaması.....	15
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	15
4.BULGULAR.....	16
5.TARTIŞMA.....	33
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	43
7.KAYNAKLAR.....	45
8.EKLER.....	61

SİMGELER ve KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin aminotransferaz
AGİ	: Alfa glikozidaz inhibitörü
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CRP	: C- reaktif protein
DPP4	: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri
DM	: Diabetes mellitus
FLUTS	: Female Lower Urinary Tract Symptoms
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1 agonisti
GLUT	: Glikoz transporter
Hast	: Hastalık
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HDL-K	: HDL kolesterol
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
ICIQ	: The International Consultation of Incontinence
IFNγ	: İnterferon gamma
IL-6	: İnterlökin-6
İnh	: İnhibitör
JNK	: c-Jun N-terminal kinaz
Kvs	: Kardiyovasküler sistem
LDL-K	: LDL kolesterol
Maks	: Maksimum
MET	: Metformin
Min	: Minimum
MLUTS	: Male Lower Urinary Tract Symptoms
NF-$\kappa\beta$	: Nükleer faktör k- beta
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
Ort	: Ortalama

PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitör
PİO	: Pioglitazon
RR	: Rölatif risk
SGLT	: Sodyum-glikoz kotransporter
SS	: Standart sapma
SÜLF	: Sülfonilüre
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü-beta
TLR-4	: Toll benzeri reseptör-4
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör-alfa
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Erkek hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan grupların şikâyet sıklık puanları.....	25
Şekil 4.2. Erkek hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan grupların rahatsızlık puanları.....	25
Şekil 4.3. Kadın hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplarda şikâyet sıklık puanları.....	26
Şekil 4.4. Kadın hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplarda rahatsızlık puanları.....	27

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırılması.....	2
Tablo 2.2. Diabetes mellitus tanı kriterleri.....	8
Tablo 4.1. Erkek hastalar için hasta özellikleri karşılaştırılması.....	17
Tablo 4.2. Kadın hastalar için hasta özellikleri karşılaştırılması.....	17
Tablo 4.3. Erkek hastalar için diyabet özelliklerinin karşılaştırılması.....	18
Tablo 4.4. Kadın hastalar için diyabet özelliklerinin karşılaştırılması.....	18
Tablo 4.5. Erkek hastalar için komorbid hastalıkların karşılaştırılması.....	19
Tablo 4.6. Kadın hastalar için komorbid hastalıkların karşılaştırılması.....	20
Tablo 4.7. SGLT-2 inhibitörü kullanan gruplar için SGLT-2 inhibitörü etken madde dağılımı.....	20
Tablo 4.8. Erkek hastalar için antidiyabetik ilaç kullanımlarının karşılaştırılması.....	21
Tablo 4.9. Kadın hastalar için antidiyabetik ilaç kullanımlarının karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.10. Tüm hastalar için laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.11. Erkek hastalar için laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 4.12. Kadın hastalar için laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 4.13. Erkek hastalar için anket ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	24
Tablo 4.14. Kadın hastalar için anket ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.15. Erkek hastalarda SGLT-2 inhibitörü türüne göre anket ölçek puanları.....	27
Tablo 4.16. Kadın hastalarda SGLT-2 inhibitörü türüne göre anket ölçek puanları.....	28
Tablo 4.17. SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda kullanım süresine göre anket ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.18. SGLT-2 inhibitörü kullanan kadın hastalarda kullanım süresine göre anket ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.19. SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda VKİ değerleri ile anket ölçek puanları arasındaki korelasyonlar.....	31
Tablo 4.20. Erkek hastalarda tiyazid grubu diüretik kullanımı ve anket ölçek puanları...	31
Tablo 4.21. Kadın hastalarda tiyazid grubu diüretik kullanımı ve anket ölçek puanları...	32

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) kronik hiperglisemi ile seyreden, insülin direnci ve/veya insülin sekresyonunda bozulmalar ile karakterize multisistem komplikasyonların görülebildiği bir hastalıktır. Diabetes mellitus; tip 1, tip 2 başta olmak üzere gestasyonel ve farklı genetik mekanizmalar ya da hastalıkların eşlik ettiği geniş bir spektrumda sınıflandırılmaktadır. Klinik olarak sinsi bir seyirde ortaya çıkabileceği gibi; bu bireylerde poliüri (bol idrara çıkma), polidipsi (çok su içme), polifaji (çok yemek yeme) ve obezite de görülebilmektedir. Gelecek yıllar içinde tip 2 diabetes mellitus prevalans ve insidansındaki artış beklentisi gözetildiğinde hastalığa bütüncül yaklaşım ve terapötik hedefin optimum, istenmeyen etkilerin ise minimum olması elzemdir. İleri yaşlarda daha sık görülen tip 2 DM tedavisinde hiperglisemi kontrolü dışındaki faydaları nedeni ile de son yıllarda dikkati çeken sodyum-glikoz kotransporter 2 inhibitörlerinin (SGLT-2 inhibitörleri) klinik pratikte kullanımı artmıştır.

SGLT-2 inhibitörleri böbrek proksimal tübülünde sodyum ve glikozun beraber emiliminin önüne geçerek hipergliseminin kontrolünü sağlarken aynı zamanda natirürez sonucu idrar miktarında artış yaratabilmektedir. Daha önceki çalışmalarda natirürez ve artmış idrar miktarının bu kimselerde özellikle ilaç kullanımının ilk günleri ya da haftalarında alt üriner sistem semptomlarının bazıları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat şikâyetlerin tümüne ve ilaç sınıfının uzun süreli kullanımındaki etkilerine odaklanan çalışmaların yoksunluğu bu çalışmanın itici gücü olmuştur. Çalışmadaki amacımız, SGLT-2 inhibitörü sınıfından ilaç kullanımının; işeme, depolama, frekans, noktüri ve inkontinans gibi alt üriner sistem semptomlarına olan etkisinin ve bu semptomların bireye verdiği olası rahatsızlığın araştırılmasıdır. Sonuçların akılcı ilaç kullanımına katkıda bulunması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabet Tanımı ve Sınıflandırılması

Diyabet, rölatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (1).

Diabetes mellitus; tablo 1’de gösterildiği üzere tip1, tip2, gestasyonel diabetes mellitus ve diğer spesifik diyabet tiplerini içermektedir (1).

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırılması (1)

TİP 1 DM
TİP 2 DM
GESTASYONEL DM
SPESİFİK DİYABET TİPLERİ • Beta hücre fonksiyon defekti • İnsülin etkinliğinde genetik defekt • İlaç ya da kimyasal ajanlara bağlı • Genetik sendromlar • Ekzokrin pankreas hastalıkları • Endokrinopatiler • Enfeksiyonlar

2.2. Diabetes Mellitus’un Epidemiyolojisi

2.2.1. İnsidans ve Prevalans

Diyabet, dünya çapında tahmini 530 milyon erişkini etkilemekte ve küresel prevalansının 20-79 yaş arası erişkinlerde %10,5 olduğu düşünülmektedir (2, 3). Ülkeden ülkeye değişmekle beraber tip 2 diabetes mellitus tüm diyabet tanılarının %98’ ini oluşturur (4). CDC’nin (Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezleri) 2022’deki raporuna göre erişkinlerin %11,3’ ü diyabet tanılı ve bunların %95’ i tip 2 diabetes mellitustur (5, 6).

2020’ de yayımlanan 1202 makaleden 193 çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz sonucuna göre tip 1 diabetes mellitus insidansı 15/100.000; prevalansı ise 9,5% bulunmuştur (7). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1980 yılında 108 milyon diabetes mellitus tanısı almış hasta bulunurken; 2014 yılında bu sayı 422 milyona ulaşmıştır. Ayrıca prevalans artış hızının düşük ve orta gelire sahip ülkelerde yüksek gelire sahip ülkelere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (8).

2020’de yayımlanan diğerk bir çalışmada tip 2 diabetes mellitus prevalansının 2017 için 100.000’de 6059 olduğu; 2030 yılına kadar bu oranın 100.00’de 7079’a yükseleceği ngrlmştr. Düşük gelirli dünya ülkeleri için endişe verici artan prevalansa dikkat çekilmiştir (9).

2.2.2. Demografik zellikler

2.2.2.1. Etnisite

Bilimsel veriler etnik gruplar arasındaki yaşam tarzı ve sağlık davranışları farklılıklarının diabetes mellitus prevalansı ve risk faktörlerini etkilediğini göstermektedir. Örneğin Birleşik Krallık’ta yapılan bir çalışmada 40-69 yaş arası erişkinlerde Asyalılar’da diabetes mellitus prevalansının Kafkasyalılar’a oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (10). Amerika Birleşik Devletlerin’de yapılan bir başka çalışmada ise Afroamerikanlılar’ın Kafkasyalılar’a kıyasla en az %50 daha fazla diabetes mellitus tanısı alma riski altında olduğu saptanmıştır (11).

2.2.2.2. Yaş

Dişabet için insidans hızı yaklaşık 65 yaşa kadar artış göstermekte daha sonra insidans ve prevalans hızı stabil kalmaktadır (12). Tip 2 diabetes mellitus CDC verilerine göre sıklıkla 45 yaşın üzerindeki popülasyonu etkilemektedir (13). Tip 1 diabetes mellitus ise ilk piki 4-7 yaş arasında ikinci piki ise erken puberte döneminde (10-14 yaşları) olacak şekilde bimodal yaş dağılımı göstermektedir (14).

2.2.2.3. Cinsiyet

Tip 2 dişabet ve komplikasyonları ile ilgili cinsiyetler arasındaki farklılara vurgu yapan pek çok bilimsel çalışma mevcuttur. Bu farklılıklar hormonal ve sosyokültürel değişkenler, çevresel etkiler ve gen-evre etkileşimindeki değişiklikler dolayısıyla ortaya çıkmaktadır (15). Örneğin erkekler daha erken yaşta ve daha düşük vücut-kitle indeksi ile tip 2 dişabet tanısı almaya yatkındırlar (16). Daha yüksek vücut-kitle indeksine sahip kadınlar ise erkeklerden daha hızlı tip 2 dişabet geliştirirler (17). Kadınlarda genel olarak kardiyovasküler risk erkeklere nazaran düşük olsa da glikoz metabolizmasındaki değişiklikler ile bu durumun tersine de dönebileceği gösterilmiştir (17).

2.2.2.4. Eğitim

Eğitim düzeyi, diyabet gibi kronik hastalıklarda yaşam tarzı ile ilgili kararları ve öz iradeyi etkilediği için önemlidir (18). Örneğin daha düşük eğitim düzeyinin sedanter yaşam, alkol tüketimi ve obezite gibi diyabet için risk faktörleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (19). Tam tersi iyi eğitilmiş bireylerde ise diyabetin tedavisi ve izlemi gibi karmaşık öz-bakım rejimlerine uyumun yüksek olduğu saptanmıştır (20).

2.2.2.5. İş Durumu

Tip 2 diyabetin özellikle aktif çalışma süreci olan yaşamın dördüncü dekadında pik yaptığı bilinmektedir (21). Bu nedenle iş durumu ve diyabet arasındaki ilişki incelenmeye değerdir. Örneğin vardiyalı çalışma ve iş stresi hipotalamo-hipofizer aksın aşırı aktivasyonuna ve kortizol üretiminin artışına neden olarak tip 2 diyabet gelişimini başlatabilir (22-24). İşsiz kalma ise beslenme eksikliği, sigara ve alkol kullanımında artış ile ilişkilidir (25).

2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus Risk Faktörleri

2.3.1. Klinik Risk Faktörleri

2.3.1.1. Aile öyküsü

Birinci derece akrabalarında diabetes mellitus olanlarda tip 2 diabetes mellitus gelişimi için iki-üç kat artmış risk mevcuttur (26, 27).

2.3.1.2. Obezite

Bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 diabetes mellitus riski vücut kitlesindeki artışla paralel artmaktadır (28, 29). Obezitenin bu etkisi insülin aracılı periferik glikoz alımına karşı gelişen direnç ile ortaya çıkmaktadır (30, 31).

2.3.1.3. Yaşam tarzı

Egzersiz, sigara alışkanlığı ve uyku kalitesinin insülin sekresyonu ve insülin direnci üzerinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (32). Örneğin sedanter yaşam enerji tüketimini azaltıp kilo alımını artırarak tip 2 diyabet riskini arttırmaktadır (33). Sigara kullanımı ise oral glikoz tolerans testi sonrasında kan şekerini yükseltebilir ayrıca insülin duyarlılığında azalmaya neden olabilir (34, 35). Sigaranın abdominal yağ dağılımında artışla ilişkilendirildiği çalışmalar da ortaya konmuştur (36, 37). Uyku süresi ve kalitesinin de tip 2

diyabet gelişimi üzerinde etkili olabileceği bilinmektedir (38). 10 adet prospektif çalışmanın ele alındığı bir meta-analizde kısa (5-6 saat/gün) ve uzun (> 8-9 saat/gün) uyku sürelerinin tip 2 diyabet riskini günde 8 saat uyku uyuyanlara göre önemli derecede artırdığı saptanmıştır (RR 1.28 ve RR 1.48) (39).

2.3.2. Diyet ile İlişkili Risk Faktörleri

Batı tipi yüksek yağlı, işlenmiş et, tatlı-tatlandırıcı içeren diyet, şeker ile tatlandırılmış içecekler ve vitamin D eksikliği pek çok farklı çalışmada tip 2 diabetes mellitus riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (40-42).

2.3.3. Çevresel Maruziyet ile İlişkili Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalarda inorganik arsenik, bisfenol A ve organofosfat kronik maruziyetinin tip 2 diyabet riskini arttırdığı rapor edilmiştir. İnorganik arseniğin içme suyuna karışabildiği, bisfenol A' nın monomerleri sertleştirebilmek amacı ile kullanıldığı; organofosfatların ise pestisitlerde bulunduğu bilinmektedir (43-45).

2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi

2.4.1. Genel Prensipler

Tip 2 diyabet patogenezi multifaktöriyeldir. Tipik olarak insülin sekresyon defekti ve insülin direnci başat rol oynasa da beta hücrelerinde bozulmuş insülin işleme süreci ve pankreasta amiloid polipeptid birikimi de diyabet gelişimine katkı sunmaktadır.

2.4.1.1. İnsülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu

Beta hücre disfonksiyonu tip 2 diyabet gelişiminde insülin direncini takiben gelişir ve insülin direnci ile diyabetin progresyonunda sinerjistik bir etki ortaya çıkarırlar (46). Ayrıca yaş ve kilo alımı ile insülin direnci artış gösterir, maskelenmiş bir beta hücre fonksiyon bozukluğu olan yatkın bireylerde bozulmuş glikoz toleransı ve aşikâr hiperglisemiye kaçınılmaz kılabilir (47).

2.4.1.2. Bozulmuş insülin işlenmesi

Fizyolojik olarak insülin proinsülin den parçalanarak üretilir. Proinsülin ve insülin beta hücreleri içinde birlikte depolanır ve sekrete edilen insülinin %10-15'i proinsülin ve proinsülin den dönüştürülen ürünlerdir (48). Tip 2 diyabette proinsülin oranı %40 'ın üstüne

çıkar ve bu durum obezitede ortaya çıkan artmış insülin talebinin beta hücreleri tarafından karşılanamaması durumunu açıklar (49).

2.4.1.3. Amiloid polipeptid birikimi

Amilin pankreatik beta hücrelerinde sekretuvar granüllerde bulunur ve insülin ile beraber salınır (50). Tip 2 diyabette amiloid polipeptidin (amilin) pankreas beta hücrelerinde miktarı artar. Sonuç olarak adacık hücrelerine glikoz alımı dahil pek çok sinyal yolağını bozar ve endojen insülin sekresyonunda inhibisyon yaratarak hastalık patogenezinde direkt olarak rol alır (51).

2.4.2. Genetik Yatkınlık

Tip 2 diyabet muhtemelen binlerce genetik faktörün çevresel faktörler ile etkileşiminden kaynaklanan poligenik bir hastalıktır. 500’ den fazla farklı genetik sinyal yolu büyük ölçekteki genom bazlı çalışmalarda tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmiştir (52). Tip 2 diyabet ve genetik yatkınlık için monozigotik ikizler ve ebeveyn-çocuk hastalık ilişkileri üzerinde yapılan araştırmalar önem arz etmektedir. Örneğin birinci derece akrabasında tip 2 diyabet tanısı olan bireyler; olmayan bireylere göre 5-10 kat artmış tip 2 diyabet geliştirme riski ile karşı karşıyadırlar (53). Monozigotik ikizlerden birinin hastalığa sahip olması durumunda diğer ikizin takip eden yıllar içerisinde %90 olasılıkla nihayetinde tip 2 diyabet geliştirdiği gösterilmiştir (54). Ayrıca tip 2 diyabetli hastaların %39’ unda ebeveynlerin en az birinde hastalık mevcuttur (55).

2.4.3. Diyet, Obezite ve Enflamasyonun Rolü

Kilo alımı ve fiziksel aktivitede azalma diyabet riskini belirgin artırmaktadır (56). Obezite, insülin aracılı periferik glikoz kullanımına direnç gelişimine ve beta hücrelerinin glikoza olan duyarlılığında bozulmaya neden olmaktadır (31, 57). Özellikle santral obezite vücudun alt yarısındaki obeziteye göre insülin direnci ve bozulmuş glikoz toleransı ile daha fazla ilişkilidir. Kilo kaybı ve egzersiz ise obezitenin insülin direnci üzerindeki etkisini büyük ölçüde geri çevirebilmektedir (58). Obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkinin detayları tam olarak anlaşılamamış olsa da c-jun amino-terminal kinaz (JNK) yolağı, beta-3 adrenerjik reseptör yolağı ve yağ dağılım paternindeki değişikliklerin katkıda bulunduğu bilinmektedir (59, 60).

Farklı çalışmalarda tip 2 diyabet ve ateroskleroz patogenezinde obezitenin yarattığı enflamatuvar ortamın ortak bir mediyatör gibi çalıştığı üzerinde durulmuştur (61, 62).

Örneğin adipositlerden salınan retinol bağlayıcı protein 4 ve rezistin enflamatuvar yolları tetiklemekte ve insülin direnci ile korelasyon göstermektedir (63, 64). Ayrıca tip 2 diyabet insidansı TNF-alfa (tümör nekrozis faktör), IL-6, CRP, PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör-1) ve beyaz küre gibi enflamatuvar belirteçlerdeki yükseklikler ile de ilişkilidir (65-70).

2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus Klinik Özellikleri

2.5.1. Genel Prensipler

Hastalık genellikle 30 yaş sonrasında kendini gösterse de obezitenin daha erken yaşlarda görülmeye başlanması ile çocuk ve adolesan vakalar da ortaya çıkmıştır (1). Hastalar sıklıkla obez veya fazla kiloludur. Vücut-kitle indeksine göre obez ya da fazla kilolu olmayanlarda ise abdominal yağlanma artışı söz konusudur. Hastalık başlangıçta sinsi bir seyir izlemekle beraber bazı hastalarda el ve ayaklarda uyuşma, bulanık görme, ayakta ağrı, yara iyileşmesinde gecikme veya tekrarlayan mantar enfeksiyonları görülebilmektedir (1). Ketoasidoz hastalık başlangıcında beta hücre fonksiyonlarının yeterliliği nedeni ile genellikle ortaya çıkmaz fakat uzun süreli hiperglisemi ve ilerlemiş vakalarda beta hücre rezervinin azalması ile diyabetik ketoasidoz görülmesi olasıdır (1).

2.5.2. Tip 2 Diyabet ve Alt Üriner Sistem Semptomlarının İlişkisi

Alt üriner sistem semptomları depolama, işeme, inkontinans gibi geniş spektrumdaki şikayetleri ilgilendirir. Bu semptomlar genel toplumdaki sosyal ve sağlık yükünün ötesinde diyabetik bireylerde hastalığın doğası ve şikayetlere olan katkısı nedeni ile özel bir önem arz etmektedir. Diyabet ve alt üriner sistem semptomları arasındaki ilişki farklı çalışmalarda ortaya konmuştur. Örneğin diyabetik hastaların neredeyse yarısında mesane disfonksiyonunu gösteren (71) ve özellikle kadın diyabetik hastalarda %30 ile %100 arasında değişen oranda stres ve sıkışma tipi inkontinans bulunduğu atıf yapan çalışmalar mevcuttur (72, 73). Diabetes mellitus üriner sistemi tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, üriner sistemde taş gelişimi ve mesane disfonksiyonu gibi farklı mekanizmalarla etkileyebilir (74, 75). Mesane disfonksiyonu mesane dokusunun parankim kompozisyonu, kompliyans ve kütlesinde değişiklikler nedeni ile ortaya çıkmaktadır (76). Diyabet ile inkontinans, detrusor arefleksisi, hiporefleksi, aşırı aktif mesane en çok ilişkilendirilen patolojilerdir ve bunlar diyabetik sistopati çatısı altında incelenir (77). Diyabetik bireylerde bu şikâyetler sinsi gelişebilir (77) dolayısıyla hastaları bu açıdan sorgulamak gerekir.

2.6. Diabetes Mellitus Tanısı

Diabetes mellitus tanısı aşağıdaki tabloda gösterildiği üzere şüpheli semptomları olan bireylerde açlık plazma glikozu, 75 gram oral glikoz tolerans testi sırasındaki 2. saat plazma glikozu, HbA1c ve rastgele plazma glikozu ölçümleri ile konulabilir (78). Hiperglisemik kriz ya da diabetes mellitusun klasik semptomlarının varlığında herhangi bir zamanda ölçülen plazma glikozunun 200 mg/dl 'nin üzerinde olması durumunda hastalık tanısı için tek bir ölçüm yeterli iken diğer ölçüm yöntemlerinin aynı test yöntemi ya da farklı bir test yöntemi ile farklı bir günde ikinci kez tekrarlanması gerekmektedir (78). Diabetes mellitus teşhis edildikten sonra detaylı bir anamnez ve fizik muayene yapılması elzemdir. Anamnezde aile öyküsü, fizik aktivite, beslenme ve kardiyovasküler risk faktörlerine odaklanmalıdır (78).

Tablo 2.2. Diabetes mellitus tanı kriterleri (78)

Açlık Plazma Glikozu ≥ 126 mg/dl
75 gram OGTT 2. Saati Plazma Glikozu ≥ 200 mg/dl
Rastgele Plazma Glikozu ≥ 200 mg/dl + Tipik semptom (Poliüri, polidipsi, kilo kaybı)
HbA1c $\geq$ % 6.5

2.7. Diyabet ve Sodyum-Glikoz Kotransporter Ailesi

2.7.1. Protein Ailesinin Fizyolojisi

SGLT kotransporterları pozitif sodyum gradiyenti ile farklı solütleri taşıyan geniş bir ortak taşıyıcı ailesidir (79, 80). Vücutta 2 adet ana SGLT ailesi vardır. SGLT-2 daha çok böbrekte; SGLT-1 böbrek dışında kalp, iskelet kası, beyin, testis ve prostat gibi dokularda da bulunur (81, 82). SGLT-2 proksimal tübül S1-2 segmentinde ağırlıklı olarak yerleşmişken; SGLT-1 proksimal tübül S3 segmentinde bulunur. SGLT-2 glikoz için düşük affinite fakat yüksek kapasite ile SGLT-1 yüksek affinite; düşük kapasite ile çalışmaktadır. Böbreklerde SGLT 1 ve 2 nefron proksimal tübülünden sodyum ve glikozun beraber geri Emilimini sağlar ve bu sayede glikozüri ile enerji kaybının önüne geçilmiş olur (83). SGLT-2 renal filtre edilen glikozun %90-97' sinin geri Emiliminden sorumlu iken SGLT-1 %3-10'luk geri Emilimden sorumludur (83). Tübüler hücreler içine alınan glikozun yeniden kan dolaşımına

katılması ise renal tübüler epitel hücrelerin bazolateral membranında bulunan GLUT 1 ve GLUT 2 adı verilen sırası ile SGLT-1 ve SGLT-2 ile koordinasyonda çalışan taşıyıcı proteinler sayesinde olmaktadır. Na-K-ATPaz pompaları da bazolateral membranda glikoz ve sodyumun beraber hareketi ve dolayısıyla yeniden kan dolaşımına katılmalarında önemli rol üstlenmektedir.

SGLT ailesinin emilim kapasiteleri filtre edilen glikoz hızı 350 mg/dk/1,73 m²'ye ulaştığında doğal bir limite ulaşır ki bu hız kan şekerinin 180-200 mg/dl arasında olmasına eş değerdir (83). Dolayısıyla kronik hiperglisemide proksimal tübül SGLT-2 kotransporterları luminal glikoz akışını devam ettirebilmek için artış gösterir (84). Bu artış bazolateral taraftaki Na-K-ATPaz pompalarının çalışması ile daha fazla enerji kaybına neden olarak diyabetik böbrek hastalığının patofizyolojik temelini oluşturur (85).

2.7.2. SGLT-2 İnhibitörlerinin Ortaya Çıkışı ve Çalışma Prensipleri

Florizin adı verilen ilk SGLT-2 inhibitörü elma ağacının kabuğundan 19. yüzyılda izole edilmiş ve esasen antipiretik etkileri olduğu düşünülmüştür (86). Daha ileri çalışmalar glikozüri, kilo kaybı, poliüri ve insülin duyarlılığında artış gibi etkilerini hayvan çalışmalarında göstermiş (83); 1960'larda renal proksimal tübülden glikoz emiliminin anlaşılması, 1990'larda SGLT-2 kotransporterlarının kopyalanması ile diyabette terapötik etkilerinin olabileceği daha da netleşmiştir (87). Florizinin oral biyoyararlanımı yoktur ancak intravenöz olarak kullanılabilir. Oral ilk SGLT-2 inhibitörü T-1095, 1990'larda geliştirilmiştir ve sıçanlarda mikroalbuminürinin azaltılması, HbA1c'de azalma ve kilo kaybı gibi etkileri gösterilmiştir (88, 89). Ne yazık ki T-1095'nin SGLT-2 'ye selektif olmaması ve intestinal SGLT-1 üzerindeki etkileri dolayısıyla önemli gastrointestinal yan etki/intoleransa neden olmuştur (83). Takip eden yıllarda SGLT-2 için daha spesifik olanları da içeren 7 farklı oral form geliştirilmiştir. SGLT-2 inhibitörlerinin direkt etkileri natirürez ve glikozüri ile açıklanmaktadır. SGLT-2 kotransporter inhibisyonu proksimal tübül S1 ve S2 segmentinden glikoz geri emilimini önleyerek glikozüriye neden olur (83) fakat SGLT-1 kotransporterları enerji kaybının önüne geçmek için geri emilimi %40 'a kadar artırarak bu durumu kompanse etmeye çalışır (90). Glikoz kontrolündeki iyileşme HbA1c 'de %0,5-1 kadar bir düşüş sağlamakta (91-94) ve bu durum insülin duyarlılığında artış ve beta hücre fonksiyonlarında düzelmeyi beraberinde getirmektedir (95, 96). Diğer bir direkt etki natriürez ise negatif su ve tuz dengesi sonucu (97) plazma volümünü azaltarak sistolik kan basıncında 3-6 mmHg; diyastolik kan basıncında 1-1,5 mmHg düşüş sağlar (92, 98). Artmış

natriürez distal nefrona ulaşan sodyum miktarını artırarak tübüloglomerüler geri bildirimi önler. Bu sayede diyabetik böbrek hastalığı patogenezinde rol alan intraglomerüler basınç artışı önlenmiş olur (99, 100).

SGLT2-inhibitörlerinin sekonder etkileri arasında albuminüriyi azaltması, kilo kaybı sağlaması ve lipid metabolizmasına geçiş, proksimal tübül çalışmasında ve oksijen tüketiminde iyileşme, enflamatuvar belirteçlerde azalma bulunmaktadır. SGLT-2 inhibitörleri diyabetik olsun ya da olmasın kronik böbrek hastalarında albuminüriyi azaltmaktadır (101, 102). Ayrıca dapagliflozin ve empagliflozinin podosit işlev bozukluğunu diyabetik olsun ya da olmasın nefropatik hastalarda azalttığı da gösterilmiştir (103, 104). SGLT-2 inhibitörleri 6-12 aylık kullanım sonrası vücut ağırlığında 2-4 kg kadar azalma sağlamaktadır; bu etkisini volüm kaybına neden olarak ve vücut enerji metabolizmasını glikoz yerine lipidlere kaydırarak gösterir (94, 105, 106). Diyabette proksimal tübülde glikozun geri emilimi Na-K-ATPaz aktivitesini artırır ve proksimal tübülde hipertrofiye neden olarak hücresel enerji tüketimini yükseltir (83). Geri emilimin inhibe edilmesi ise glikasyon son ürünleri, oksidatif stres ve mitokondriyal aktivitede azalma ile sonuçlanır (85). Gliflozinlerin IL-6, TNF, IFN γ , NF- κ B, TLR-4 ve TGF- β gibi sitokinleri azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (107, 108).

2.7.3. SGLT-2 İnhibitörlerinin Klinik Pratikteki Yeri

Diabetes mellitus hastalığına sahip bireylerde hipergliseminin kontrolü ve HbA1c 'deki düşüş mortalitede azalma ile ilişkilidir. Bu bireylerde önceden eşlik eden veya diabetes mellitus komplikasyonu olarak yeni ortaya çıkabilecek nefropati, kronik böbrek hastalığı ve koroner arter hastalığı gelişimi ya da ilerleme riskinin hipergliseminin kontrolü dışındaki mekanizmalar ile azaltılabilmesi multidisipliner tedavi yaklaşımının kilometre taşı olarak yorumlanabilecek SGLT-2 inhibitörü ilaç sınıfı ile gerçekleşmiştir. Dünyada dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin ve ertugliflozin başta olmak üzere 10' dan fazla farklı SGLT-2 inhibitörü kullanımdadır. Fakat plasebo kontrollü klinik bilimsel çalışmalar çoğunlukla dapagliflozin, empagliflozin ve kanagliflozin etken maddeleri üzerine yoğunlaşmıştır.

Örneğin geniş ölçekte yapılan ilk çalışma olma özelliği taşıyan EMPA-REG OUTCOME (91) çalışmasında empagliflozinin yüksek riskli kardiyovasküler hastalığı bulunan diyabetik hastalarda majör kardiyovasküler olayları %14, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %32 ve kardiyovasküler nedenli ölümleri %37 azalttığı saptanmıştır. Ayrıca kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarında %35 azalma gözlenmiştir. DAPA-CKD (101)

alışmasında son dönem böbrek yetmezliği gelişimi, renal ve kardiyovasküler ölüm açısından dapagliflozin alan grupta plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde azalma saptanmıştır. DAPA-HF (109) alışmasında diyabet varlığından bağımsız olarak dapagliflozin ya da empagliflozin kullanımının kardiyovasküler nedenli ölüm ve kalp yetmezliği bulgularında kötüleşmeyi anlamlı ölçüde azalttığı saptanmıştır. CANVAS (92) ve CREDENCE (98) alışmalarında ise kanagliflozin kullanımının kardiyovasküler olumsuz olayları azalttığı saptanmıştır. İlaç sınıfı ile HbA1c' de %0,5-1'lik düşüş gözetildiğinde antidiyabetik etkisinin ötesindeki olumlu katkıları aşağıdaki klinik senaryolarda SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımını akılcı hale getirmiştir (91, 92, 98, 101, 110).

- 1) Metformin ve yaşam tarzı değişikliği ile glisemik hedefi sağlanamayan aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve/veya kalp yetmezliği olan hastalar
- 2) Glomerüler filtrasyon hızı <90 ml/dk olan hastalar
- 3) 2 tane oral antidiyabetik kullanımına rağmen glisemik hedefte olmayan hastalar
- 4) Metformin ve insülin tedavisi altında glisemik hedefte olmayan hastalar
- 5) Metformin kullanımı ile glisemik hedefte olmayan ve aynı zamanda enjeksiyon kullanımına gönülsüz, hipoglisemi ve kilo alımı riski bulunan hastalar

2.7.4. SGLT-2 İnhibitörlerinin Olumsuz Etkileri

Klinik alışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin nadir ve genellikle hafif seyreden yan etkileri gözlenmiştir. Fakat ilaç sınıfının fornier gangreni ve  glisemik ketoasidoz gibi fatal seyredebilecek yan etkileri de olduğu bilinmektedir.  rogenital enfeksiyon riskinde artış, hipotansiyon, diyabetik ketoasidoz, uzuv amputasyonu ve kırık riskinde artış literatürde en sık üzerinde durulan yan etkiler olmakla beraber ürogenital enfeksiyon, kırık ve amputasyon risk artışı farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. SGLT-2 inhibitör kullanımının artmış üriner sistem enfeksiyonu riski ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalara karşın (111) 2 tane meta analizde 2,86 (111) ve 3,3 (112,113) kat artmış enfeksiyon riski olduğu ortaya konmuştur (111). Bir başka çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanımı öncesi ve kullanımı sırasında ürogenital enfeksiyon riski karşılaştırılmış; kullanım sonrasında riskin arttığı ve riskin en yüksek 50 yaş üzerindeki kadınlarda ilaç kullanımına başlangıçtan 8-14 ve 15-28 gün sonra olduğu saptanmıştır (114). Fatal seyredebilecek bir yan etki olan diyabetik ketoasidoz için ise kan şekeri seviyesindeki düşüş ile insülin sekresyonunda azalma, yağ asitlerinin keton üretimi için artmış sunumu hipotezi üzerinde durulmaktadır (115). Volüm kaybı suya erişimi yeterli olmayan düşkün hastalarda

hipotansiyona neden olabilir. Bununla birlikte sistolik ve diyastolik kan basıncındaki azalma yüksek riskli hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler faydalarını açıklayabilir (111,116). SGLT-2 inhibitörlerinin alt ekstremitte amputasyon riskini artırıp artırmadığı literatürde tartışmaya açık kalmıştır (111). CANVAS klinik çalışmasında kanagliflozin ile riskin arttığı saptanmış fakat CREDENCE çalışmasında bu bulgular desteklenmemiştir (92,98). Benzer şekilde kanagliflozin ile kemik fraktürü riski CANVAS çalışmasında artmış bulunurken CREDENCE çalışmasında bu ilişki gözlenmemiştir (98, 118, 119)

2.7.5. SGLT-2 İnhibitörleri ve Alt Üriner Sistem Semptomları

SGLT-2 inhibitörleri böbrek proksimal tübül epitelinden sodyum ve glikoz geri emilimini beraber engelleyerek çalıştığı için distal tübül sıvısı ve interstisyum arasındaki ozmotik gradiyenti azaltır. Bu durum suyun geri emilimini bozarak diürece neden olur (120). Yapılan çalışmalar günlük diürezi 24 saat içinde 400-700 cc kadar artırabildiğini fakat bu etkinin geçici olduğunu bulmuştur (121). Örneğin günlük 100 mg kanagliflozin ile yapılan bir çalışmada birinci gün sonunda hastalarda idrarla sodyum atılımının ve idrar volümünün ortalama 267 cc kadar arttığı saptanmış fakat bu etki 2-4. günlerde kaybolmuştur. Çalışmada kontrol grubu kullanılmamıştır (121). Kanagliflozin ile yapılan diğer çalışmalarda da pollaküri (sık idrara çıkma) ve poliüri (fazla idrara çıkma) %2-5 arasında değişen sıklıkta tespit edilmiştir (122-124). 50 tane Tip 2 diabetes mellituslu erkek hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise SGLT-2 inhibitörü kullanımının tüm hastalarda idrar frekansı ve noktüriyi artırdığı saptanmıştır (125). Fakat idrar volümündeki küçük artışların noktüri ile ilişkilendirilmediği ve hayat kalitesini etkilemediğini ortaya koyan çalışmalar da olmuştur (126, 127). Diğer bir SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozin ile yapılan çalışmada 6 hafta süre ile idrar hacminin ve idrar glikoz atılımının arttığı fakat sodyum atılımının artmadığı bulunmuştur (120). Bu çalışma kanagliflozinin sodyum atılımına neden olması ve daha kısa süreli idrar hacmini artırıcı etkisine ters gözükmemektedir. Dapagliflozin ile sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada ise 7 günlük tedavi süresince serbest su atılımı ve idrar volümünün arttığı saptanmıştır (128).

Literatürde bulguların etken madde ile ilişkisi ve devam süreleri açısından farklılık göze çarpmaktadır; fakat her durumda bu şikâyetler bireylerin hayat kalitesini önemli derecede etkileyebilmekte ve klinik pratikte hastaların iyilik halini artırmak için atlanmaması önem arz etmektedir. Diyabetik hastalarda da alt üriner sistem şikâyetlerinin sıklığı daha fazla olduğu için etki mekanizması ve güncel veriler düşünüldüğünde SGLT-2 inhibitörlerinin bu konudaki katkısının daha iyi araştırılmaya ihtiyacı vardır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 17.10.2023 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA23/352 olarak belirlenmiştir.

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Araştırma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde Ekim 2023 -Mayıs 2024 tarihleri arasında yürütülmüştür.

3.2. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma bir kesitsel anket çalışmasıdır.

3.3. Örnek Sayısı ve Örnek Seçim Tekniği

Araştırma öncesi istatistik ön değerlendirme çalışması yapılmıştır. Örneklem 1:1 oranında vaka-kontrol eşleştirmesi ile hesaplanmıştır. Çalışmaya 105 SGLT-2 inhibitörü kullanan tip 2 diyabetik hasta (52 erkek, 53 kadın), kontrol grubu olarak da 105 SGLT-2 inhibitörü kullanmayan tip 2 diyabetik hasta (52 erkek, 53 kadın) alınması planlanmıştır. Çalışma için gerekli örneklem genişliği 210 kişi olarak belirlenmiştir. Çalışmaya tip 2 diabetes mellitus tanılı erişkin hastalar dahil edilmiştir. 52 SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hasta, 52 SGLT-2 inhibitörü kullanmayan erkek hasta ile, 53 SGLT-2 inhibitörü kullanan kadın hasta ise 53 SGLT-2 inhibitörü kullanmayan kadın hasta ile alt üriner sistem semptomları açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın dışlama kriterleri;

- Solüt ya da su diürezini değiştiren durumlar
 - Akut böbrek hasarı
 - Akut ya da kronik karaciğer yetmezliği
 - Glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dk
 - Tiyazid grubu dışında diüretik kullanımı
 - Glukokortikoid kullanımı
 - Mannitol kullanımı
 - Santral / nefrojenik diabetes insipidus

- Stres-sıkışma-miks tip inkontinans yaratan durumlar
 - Santral /spinal nörolojik hasar
 - Prostata radyoterapi almak
 - Geçirilmiş prostat ya da mesane cerrahisi
 - Prostat veya mesane için uygulanmış transüretal rezeksiyon
 - Benign prostat hiperplazi/hipertrofisi varlığı
- SGLT-2 inhibitörü kullanımına son 6 hafta içinde başlamış olanlar
- Tip 1 diabetes mellitus tanılı ve/veya insülin tedavisi altındaki hastalar
- Poliklinik başvurusunda üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili bulguları olan hastalar

Çalışmaya alınacak kontrol grubunun; dışlama kriterlerini karşılayan çalışmanın yapılacağı merkezdeki polikliniğe başvuru yapmış kişilerden seçilmesi planlanmıştır. Kontrol grubu, çalışmaya dahil edilen hastalar ile benzer yaş, HbA1c ve DM süresi gözetilerek oluşturulmuştur.

3.4. Veri Toplama Araçları ve Sorular

3.4.1. Anket Formu

Çalışmamızda, daha önce diyabetik hasta gruplarında yapılmış alt üriner sistem semptomlarını sorgulayan kadın ve erkekler için ayrı ayrı geliştirilmiş Türkçe validasyonu bulunan ICIQ-FLUTS (ek-2) ve ICIQ-MLUTS (ek-3) anket formlarının Türkçe versiyonları kullanılmıştır. Ayrıca hastalara tarafımızca hazırlanmış olan hastanın tanımlayıcı özellikleri, eşlik eden hastalıklar-ilaç sorgulaması, operasyon geçmişi, davranış paterni (günlük sıvı tüketimi) ve dizüri şikâyetini sorgulayan sorular (ek-1) yöneltmiştir. Her hasta için anket ek-1 ile başlayıp; kadınlar için ek-2 erkekler içinse ek-3 ile devam etmektedir. Erkekler için geliştirilmiş olan ICIQ-MLUTS formu sırasıyla işeme, depolama, frekans ve noktüri olmak üzere işemenin farklı fazlarına odaklanan 4 ayrı sorgulama bölümünden oluşurken kadınlar için geliştirilmiş olan ICIQ-FLUTS formu ise sırasıyla depolama, işeme ve inkontinans olmak üzere 3 ayrı sorgulama bölümünden oluşur. İki anket formu için de her bir bölümdeki soruların ilki 0-4 arası şikâyetin sıklığını (0: hiç, 1: Nadiren, 2: Ara sıra/Bazen, 3: Çoğunlukla/Çoğu zaman, 4: Her zaman) puanlarken ikincisi ise şikâyetin rahatsızlık derecesini 0-10 (0: hiç, 10: çok fazla) arasında puanlamaktadır. Bu şekilde her işeme fazı için ilk sorudan alınan skorların toplamı sıklık puanı ve ikinci sorudan alınan skorların toplamı rahatsızlık puanı olarak kaydedilmiştir.

3.5. Veri Toplama Aşaması

Araştırma süresinde çalışmanın yürütüldüğü merkezdeki endokrinoloji polikliniğine ayaktan muayene başvurusu yapan hastalara, yüz yüze veya telefonla aranarak ulaşıldı. Anketin ilk sayfasında kısa bir bilgilendirme ve onam bilgisi mevcut olup kişinin onamı alındıktan sonra anketin uygulanmasına başlanmıştır. Yüz yüze görüşmeler ilgili poliklinikte muayene öncesi veya muayene sonrası çoğunlukla kullanılmayan boş bir odada uygulanmıştır. Telefon görüşmelerinde hastalara çalışma ile ilgili kısa bir ön bilgilendirme yapılmasını takiben hastanın rızası alınarak uygulanmıştır. Görüşmeler her bir kişi için ortalama 7-8 dakika sürmüştür.

Çalışmanın yapıldığı merkeze belirli aralıklarla araştırma sahibi araştırma görevlisi tarafından ziyaret yapılarak veri toplama işlemi tamamlanmıştır. Çalışma için gerekli veriler hasta ve hasta yakınlarından yüz yüze veya telefon ile aranarak ve NUCLEUS MBS (Monad Yazılım) sisteminden elde edilmiştir.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri; kesikli verilerde ise sayı (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde “Shapiro-Wilk” testinden yararlanılmıştır.

Sürekli verilerin SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalar arasındaki karşılaştırmalarında, normal dağılıma uyan verilerde “independent samples t test” (Bağımsız gruplarda t test), normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırmalarında ise “Mann Whitney U testi” kullanılmıştır.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare/Fisher’in Kesin Testi (Fisher’s Exact test) kullanılmış sürekli ve ordinal veriler ile ölçek puanları arasındaki ilişkiler ise Spearman’ın Korelasyon katsayısı ile incelenmiştir.

Değerlendirmelerde IBM SPSS v20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 105 SGLT-2 inhibitörü kullanan diyabetik hasta (52 erkek, 53 kadın) ve 105 tane SGLT-2 inhibitörü kullanmayan diyabetik hasta (52 erkek, 53 kadın) dahil edilmiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanmayan diyabetik hastalar kontrol grubu olarak seçilmiştir. Çalışma Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde toplam 210 hasta ile gerçekleştirilmiştir.

Erkek ve kadınlar çalışmamızda ayrı olarak değerlendirilmiştir. Aşağıda her iki cinsiyet için de hastaların özellikleri, oral antidiyabetik kullanımları, diabetes mellitus özellikleri, komorbid hastalıkları, laboratuvar bulguları ve anket ölçek puanları tablolar halinde sunulmuştur.

Anket ölçek puanları için SGLT-2 inhibitörünün etkisi, SGLT-2 inhibitörü kullanım süresi, tiyazid diüretik kullanımı ve VKİ'nin etkisi açısından ayrı analizler gerçekleştirilmiştir.

Tablolarda p ile belirtilen değerlerin üzerinde 'a' yazan yerlerde bağımsız gruplarda t testi, 'b' yazan yerlerde Mann Whitney U testi ve 'c' yazan yerlerde ise Ki-Kare ve Fisher'in Kesin testi ile istatistiksel karşılaştırmalar yapılmıştır.

4.1. Katılımcıların Hasta Özellikleri

Tablo 4.1.'de gösterildiği üzere erkek hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarla kullanmayan hastaların yaşları, sıvı tüketimi ve tiyazid grubu diüretik kullanımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastaların VKİ değerleri ise kullanmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,023$). Erkek hastalarda SGLT-2 inhibitörü ortalama kullanım süresi 27.46 ± 18.69 ay ve medyan süre 24 (2-86) ay olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.2.'de gösterildiği gibi kadın hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarla kullanmayan fark hastaların yaşları, vücut-kitle indeksleri, sıvı tüketimi ve tiyazid grubu diüretik kullanımı arasında bulunmamıştır ($p>0,05$). Kadın hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımı ortalama süresi 29.32 ± 24.56 ay, medyan süre ise 24 (2-96) ay olarak bulunmuştur.

Tablo 4.1. Erkek hastalar için hasta özellikleri karşılaştırılması

ERKEK	SGLT-2 inh. kullanan (n=52)	SGLT-2 inh. kullanmayan (n=52)	p
	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	
Yaş	60,02±9,44 60 (37-78)	61,00±13,30 63,5 (24-84)	0,339 ^b
VKİ (kg/m ²)	30,22±4,78 29,5 (21,4-43,3)	28,49±4,52 28,1 (21,4-47,0)	0,023 ^b
SGLT-2 inh. kullanım süresi (ay)	27,46±18,69 24 (2-86)		
	n %	n %	
Sıvı tüketimi			
1 litreden az	1 1,9	6 11,5	0,138 ^c
1-2 litre	24 46,2	26 50,0	
2-3 litre	22 42,3	14 26,9	
>3 litre	5 9,6	6 11,5	
Tiyazid kullanımı			0,185 ^c
Yok	46 88,5	41 78,8	
Var	6 11,5	11 21,2	

Tablo 4.2. Kadın hastalar için hasta özellikleri karşılaştırılması

KADIN	SGLT-2 inh. kullanan(n=53)	SGLT-2 inh. kullanmayan(n=53)	p
	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	
Yaş	59,83±9,67 60 (30-80)	60,21±9,10 61 (23-72)	0,667 ^b
VKİ (kg/m ²)	30,59±5,37 29,3 (19,4-45,7)	30,10±6,10 28,3 (21,8-47,0)	0,356 ^b
SGLT-2 inh. kullanım süresi (ay)	29,32±24,56 24 (2-96)		
	n %	n %	
Sıvı tüketimi			
1 litreden az	1 1,9	5 9,4	0,126 ^c
1-2 litre	25 47,2	28 52,8	
2-3 litre	20 37,7	18 34,0	
>3 litre	7 13,2	2 3,8	
Tiyazid kullanımı			
Yok	44 83,0	50 94,3	0,066 ^c
Var	9 17,0	3 5,7	

4.2. Katılımcıların Diyabet Özellikleri

Tablo 4.3.'te gösterildiği üzere erkek hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların diyabet süreleri ve diyabet mikrovasküler komplikasyon (Nefropati, nöropati, retinopati) oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.4'te gösterildiği üzere kadın hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların diyabet süreleri ve diyabet mikrovasküler komplikasyon (Nefropati, nöropati, retinopati) oranları arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Erkek hastalar için diyabet özelliklerinin karşılaştırılması

ERKEK	SGLT-2 inh. kullanan (n=52)		SGLT-2 inh. kullanmayan (n=52)		p
	n	%	n	%	
Diyabet süresi					
0-5 yıl	10	19,2	17	32,7	0,072 °
5-10 yıl	13	25,0	14	26,9	
10-20 yıl	24	46,2	12	23,1	
≥20 yıl	5	9,6	9	17,3	
Nefropati					
Yok	43	82,7	42	80,8	0,640 °
Mikroalbuminüri	9	17,3	8	15,4	
Makroalbuminüri	0	0	2	3,8	
Nöropati					
Yok	42	80,8	41	78,8	0,807 °
Var	10	19,2	11	21,2	
Retinopati					
Yok	39	75,0	43	82,7	0,337 °
Var	13	25,0	9	17,3	

Tablo 4.4. Kadın hastalar için diyabet özelliklerinin karşılaştırılması

KADIN	SGLT-2 inh. kullanan (n=53)		SGLT-2 inh. kullanmayan (n=53)		p
	n	%	n	%	
Diyabet süresi					
0-5 yıl	5	9,4	10	18,9	0,385 °
5-10 yıl	15	28,3	18	34,0	
10-20 yıl	24	45,3	18	34,0	
≥20 yıl	9	17,0	7	13,2	
Nefropati					
Yok	44	83,0	43	81,1	1,000 °
Mikroalbuminüri	9	17,0	9	17,0	
Makroalbuminüri	0	0	1	1,9	
Nöropati					
Yok	42	79,2	41	77,4	0,814 °
Var	11	20,8	12	22,6	
Retinopati					
Yok	46	86,8	50	94,3	0,184 °
Var	7	13,2	3	5,7	

4.3. Katılımcıların Komorbid Hastalıkları

Tablo 4.5'te erkek hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan grupların komorbid hastalıkları karşılaştırılmıştır. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta en sık hipertansiyon (%46,2) ve kardiyovasküler sistem hastalıkları (%46,2) bulunurken SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hastalarda hipertansiyon (%53,8) en sık komorbid hastalık olarak bulunmuştur. SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda pulmoner sistem hastalıkları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde SGLT-2 inhibitörü kullanmayan erkek hastalara göre daha az bulunmuştur ($p=0,027$). Diğer komorbid hastalıklar açısından ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Erkek hastalar için komorbid hastalıkların karşılaştırılması

ERKEK	SGLT-2 inh. kullanan (n=52)		SGLT-2 inh.kullanmayan (n=52)		p
	n	%	n	%	
HT					0,433 °
Yok	28	53,8	24	46,2	
Var	24	46,2	28	53,8	
HL					0,813 °
Yok	41	78,8	40	76,9	
Var	11	21,2	12	23,1	
Hipotiroidizm					0,339 °
Yok	48	92,3	45	86,5	
Var	4	7,7	7	13,5	
Kvs Hast					0,230 °
Yok	28	53,8	34	65,4	
Var	24	46,2	18	34,6	
Otoimmün Hast.					uygulanamaz
Yok	52	100	51	98,1	
Var	0	0	1	1,9	
Malignite					0,495 °
Yok	52	100	50	96,2	
Var	0	0	2	38,2	
Pulmoner Sistem Hast.					0,027 °
Yok	52	100	46	88,5	
Var	0	0	6	11,5	

Tablo 4.6'da kadın hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların komorbid hastalıkları karşılaştırılmıştır. SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan grupta en sık komorbid hastalık hipertansiyon olarak bulunmuştur. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta hipertansiyon sıklığı %54,7 saptanırken SGLT-2 inhibitörü

kullanmayan grupta %41,5 olarak saptanmıştır. SGLT-2 inhibitörü kullanan kadın hastalarda malignansi sıklığı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur (p=0,026).

Tablo 4.6. Kadın hastalar için komorbid hastalıkların karşılaştırılması

KADIN	SGLT-2 inh. kullanan (n=53)		SGLT-2 inh. kullanmayan (n=53)		p
	n	%	n	%	
HT					
Yok	24	45,3	31	58,5	0,174 °
Var	29	54,7	22	41,5	
HL					
Yok	34	64,2	41	77,4	0,135 °
Var	19	35,8	12	22,6	
Hipotiroidizm					
Yok	29	54,7	33	62,3	0,430 °
Var	24	45,3	20	37,7	
Kvs Hast.					
Yok	44	83,0	43	81,1	0,800 °
Var	9	17,0	10	18,9	
Otoimmün Hast.					
Yok	47	88,7	47	88,7	1,000 °
Var	6	11,3	6	11,3	
Malignite					
Yok	51	96,2	44	83,0	0,026 °
Var	2	3,8	9	17,0	
Pulmoner Sistem Hast.					
Yok	50	94,3	48	90,6	0,716 °
Var	3	5,7	5	9,4	

4.4. SGLT-2 İnhibitörü Etken Madde Dağılımı

Tablo 4.7.'de SGLT-2 inhibitörü kullanımlarının kadın ve erkek gruplardaki dağılımı gösterilmiştir. Her iki grup için de en sık kullanılan SGLT-2 inhibitörü dapagliflozin olarak bulunmuştur.

Tablo 4.7. SGLT-2 inhibitörü kullanan gruplar için SGLT-2 inhibitörü etken madde dağılımı

SGLT-2 inhibitörü türü	ERKEK		KADIN	
	n	%	n	%
Dapagliflozin	29	55,8	32	60,4
Empagliflozin	23	44,2	21	39,6

4.5. Katılımcıların Antidiyabetik İlaç Kullanımları

Tablo 4.8’de erkek hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplardaki antidiyabetik ajanların kullanımları gösterilmiştir. Her iki grupta da SGLT-2 inhibitörü dışında en sık kullanılan ajan metformindir. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta metformin kullanım oranı %84,6 iken SGLT-2 inhibitörü kullanmayan grupta ise bu oran %86,5 olarak bulunmuştur.

SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda pioglitazon kullanım oranı SGLT-2 inhibitörü kullanmayan erkek hasta grubuna göre daha fazla bulunmuştur ($p=0,038$). DPP-4 inhibitörü, sülfonilüre ve metformin kullanım oranları arasında ise fark bulunmamıştır. ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Erkek hastalar için antidiyabetik ilaç kullanımlarının karşılaştırılması

ERKEK	SGLT-2 inh. kullanan (n=52)		SGLT-2 inh. kullanmayan (n=52)		p
	n	%	n	%	
AGİ					
Yok	51	98,1	51	98,1	Uygulanamaz
Var	1	1,9	1	1,9	
GLP-1					
Yok	52	100	51	98,1	Uygulanamaz
Var	0	0	1	1,9	
DPP-4					
Yok	40	76,9	32	61,5	0,089 °
Var	12	23,1	20	38,5	
SÜLF					
Yok	44	84,6	44	84,6	1,000 °
Var	8	15,4	8	15,4	
MET					
Yok	8	15,4	7	13,5	0,780 °
Var	44	84,6	45	86,5	
PİO					0,038 °
Yok	42	80,8	49	94,2	
Var	10	19,2	3	5,8	

Tablo 4.9’da kadın hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplardaki antidiyabetik ajanların kullanımları gösterilmiştir. Her iki grupta da SGLT-2 inhibitörü dışında en sık kullanılan ajan metformindir. SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta metformin kullanım oranı %81,1 iken SGLT-2 inhibitörü kullanmayan grupta ise bu oran %88,7 olarak bulunmuştur. DPP-4 inhibitörü, sülfonilüre, metformin, pioglitazon kullanım oranları arasında ise fark bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 4.9. Kadın hastalar için antidiyabetik ilaç kullanımlarının karşılaştırılması

KADIN	SGLT-2 inh. kullanan (n=53)		SGLT-2 inh.kullanmayan (n=53)		p
	n	%	n	%	
AGİ					
Yok	53	100	52	98,1	Uygulanamaz
Var	0	0	1	1,9	
GLP-1					
Yok	52	98,1	52	98,1	Uygulanamaz
Var	1	1,9	1	1,9	
DPP-4					
Yok	33	62,3	33	62,2	1,000 ^c
Var	20	37,7	20	37,7	
SÜLF					
Yok	45	84,9	41	77,4	0,321 ^c
Var	8	15,1	12	22,6	
MET					
Yok	10	18,9	6	11,3	0,278 ^c
Var	43	81,1	47	88,7	
PİO					
Yok	47	88,7	51	96,2	0,270 ^c
Var	6	11,3	2	3,8	

4.6. Katılımcıların Laboratuvar Verileri

Tablo 4.10'da SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan tüm gruplarda laboratuvar verilerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. Her iki grup arasında laboratuvar verileri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.10. Tüm hastalar için laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Tüm Hastalar	SGLT-2 inh kullanan (n=105)	SGLT-2 inh kullanmayan (n=105)	p
	Ort ± SS Medyan (Min-Max)	Ort ± SS Medyan (Min-Max)	
HbA1c	6,94±1,07 6,8 (5,0-10,3)	6,83±1,32 6,5 (4,9-12,3)	0,094 ^b
AKŞ	132,51±34,16 128 (80-298)	139,01±50,03 128 (74-384)	0,882 ^b
Kreatinin	0,81±0,15 0,82 (0,49-1,20)	0,81±0,15 0,81 (0,49-1,20)	0,369 ^a
GFH	88,0±13,40 90 (60-118)	86,12±14,48 86 (60-134)	0,153 ^b
LDL-K	119,90±39,12 109 (54-254)	117,29±38,75 116 (28-20,2)	0,938 ^b
HDL-K	46,42±12,07 46 (18-110)	47,22±13,90 44 (21-91)	0,816 ^b
Trigliserid	160,58±83,07 137 (69-687)	161,90±106,52 131 (50-809)	0,497 ^b
ALT	25,19±12,62 21 (8-83)	24,24±19,03 19 (5-163)	0,082 ^b

Tablo 4.11.'de erkek hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanımına göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. Her iki grup arasında laboratuvar verileri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.11. Erkek hastalar için laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

ERKEK	SGLT-2 inh. kullanan (n=52)	SGLT-2 inh. kullanmayan (n=52)	p
	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Maks)	
HbA1c	6,88 $\pm$ 0,86 6,8 (5,3-9,4)	6,91 $\pm$ 1,25 6,6 (4,9-9,8)	0,399 ^b
AKŞ	132,92 $\pm$ 28,99 128,5 (80-240)	141,92 $\pm$ 46,10 131 (74-290)	0,541 ^b
Kreatinin	0,89 $\pm$ 0,13 0,89 (0,61-1,20)	0,89 $\pm$ 0,13 0,91 (0,52-1,20)	0,924 ^a
GFH	88,04 $\pm$ 12,53 88 (62-110)	88,92 $\pm$ 14,97 86,5 (62-134)	0,871 ^b
LDL-K	109,0 $\pm$ 35,01 96,5 (54-227)	108,33 $\pm$ 39,87 102 (28-200)	0,654 ^b
HDL-K	43,25 $\pm$ 9,88 43 (24-71)	41,60 $\pm$ 11,66 40 (21-84)	0,146 ^b
Trigliserid	162,12 $\pm$ 92,89 142 (81-687)	183,08 $\pm$ 138,09 153 (50-809)	0,997 ^b
ALT	27,25 $\pm$ 11,81 24,5 (10-74)	28,37 $\pm$ 24,25 22,5 (5-163)	0,286 ^b

Tablo 4.12.'de kadın hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanımına göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. Her iki grup arasında laboratuvar verileri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.12. Kadın hastalar için laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

KADIN	SGLT-2 inh. kullanan (n=53)	SGLT-2 inh. kullanmayan (n=53)	p
	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Maks)	
HbA1c	6,99 $\pm$ 1,25 6,8 (5,0-10,3)	6,84 $\pm$ 1,41 6,5 (5,1-12,3)	0,330 ^b
AKŞ	132,11 $\pm$ 38,85 128 (80-298)	140,25 $\pm$ 53,91 128 (84-384)	0,600 ^b
Kreatinin	0,73 $\pm$ 0,13 0,69 (0,49-1,0)	0,74 $\pm$ 0,12 0,74 (0,49-1,0)	0,850 ^a
GFH	87,96 $\pm$ 14,32 91 (60-118)	86,38 $\pm$ 13,96 90 (60-119)	0,369 ^b
LDL-K	130,58 $\pm$ 40,29 118 (59-254)	136,68 $\pm$ 35,28 132 (64-202)	0,296 ^b
HDL-K	49,53 $\pm$ 13,25 48 (18-110)	51,02 $\pm$ 13,87 48 (32-91)	0,791 ^b
Trigliserid	159,08 $\pm$ 73,02 131 (69-390)	141,42 $\pm$ 60,16 121 (56-304)	0,276 ^b
ALT	23,17 $\pm$ 13,19 18 (8-83)	22,89 $\pm$ 13,47 20 (8-78)	0,839 ^b

4.7. Anket Ölçek Puanlarına Ait Veriler

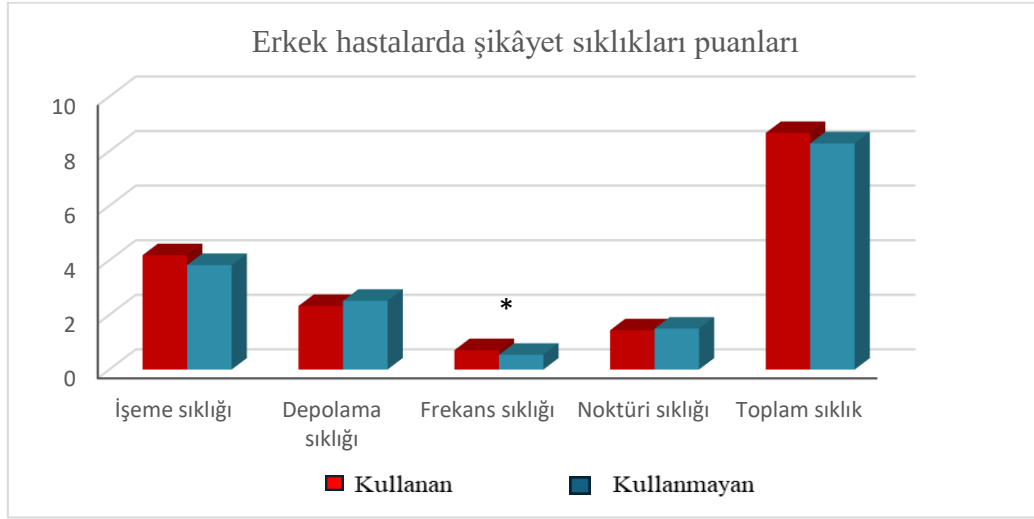
Tablo 4.13'te erkek hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplarda anket ölçek puanlarının karşılaştırılması gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda frekans sıklık puanı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,015$). SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında işeme, depolama, noktüri ve toplam sıklık puanları arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Erkek hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan grupların rahatsızlık puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasındaki şikâyet sıklık ve rahatsızlık puanları grafik halinde de sunulmuştur (Bkn: Şekil 4.1, Şekil 4.2).

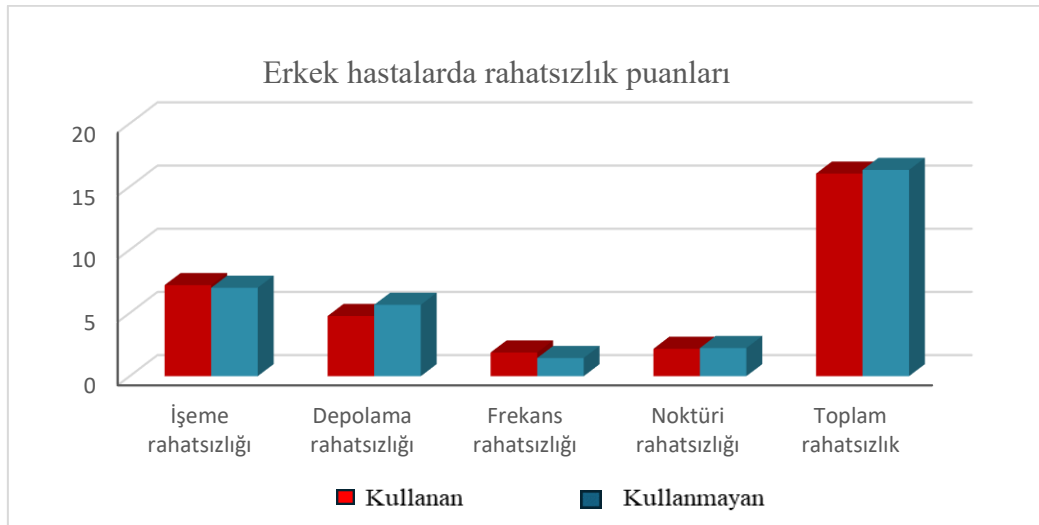
Tablo 4.13. Erkek hastalar için anket ölçek puanlarının karşılaştırılması

ERKEK	SGLT-2 inh. kullanan (n=52)	SGLT-2 inh. kullanmayan (n=52)	p
	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Maks)	
Şikâyet sıklık puanları			
İşeme sıklığı	4,19 $\pm$ 3,41 3 (0-13)	3,83 $\pm$ 3,57 3,5 (0-15)	0,466 ^b
Depolama sıklığı	2,33 $\pm$ 1,94 2 (0-8)	2,52 $\pm$ 3,51 2 (0-24)	0,769 ^b
Frekans sıklığı	0,71 $\pm$ 0,77 1 (0-3)	0,54 $\pm$ 1,12 0 (0-4)	0,015 ^b
Noktüri sıklığı	1,44 $\pm$ 0,97 1 (0-4)	1,50 $\pm$ 1,14 1 (0-4)	1,000 ^b
TOPLAM sıklık	8,64 $\pm$ 5,08 8 (1-20)	8,29 $\pm$ 7,49 7 (0-47)	0,386 ^b
Rahatsızlık puanları			
İşeme rahatsızlığı	7,21 $\pm$ 10,20 2 (0-44)	7,00 $\pm$ 10,04 2 (0-43)	0,948 ^b
Depolama rahatsızlığı	4,77 $\pm$ 5,70 3 (0-26)	5,65 $\pm$ 8,98 2,5 (0-55)	0,896 ^b
Frekans rahatsızlığı	1,88 $\pm$ 2,86 0 (0-10)	1,44 $\pm$ 2,76 0 (0-10)	0,313 ^b
Noktüri rahatsızlığı	2,17 $\pm$ 2,87 0,5 (0-10)	2,23 $\pm$ 2,98 0 (0-10)	0,902 ^b
TOPLAM rahatsızlık	16,04 $\pm$ 17,58 10,5 (0-82)	16,33 $\pm$ 22,26 8,5 (0-118)	0,528 ^b

Şekil 4.1. Erkek hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan grupların şikâyet sıklık puanları



Şekil 4.2. Erkek hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan grupların rahatsızlık puanları

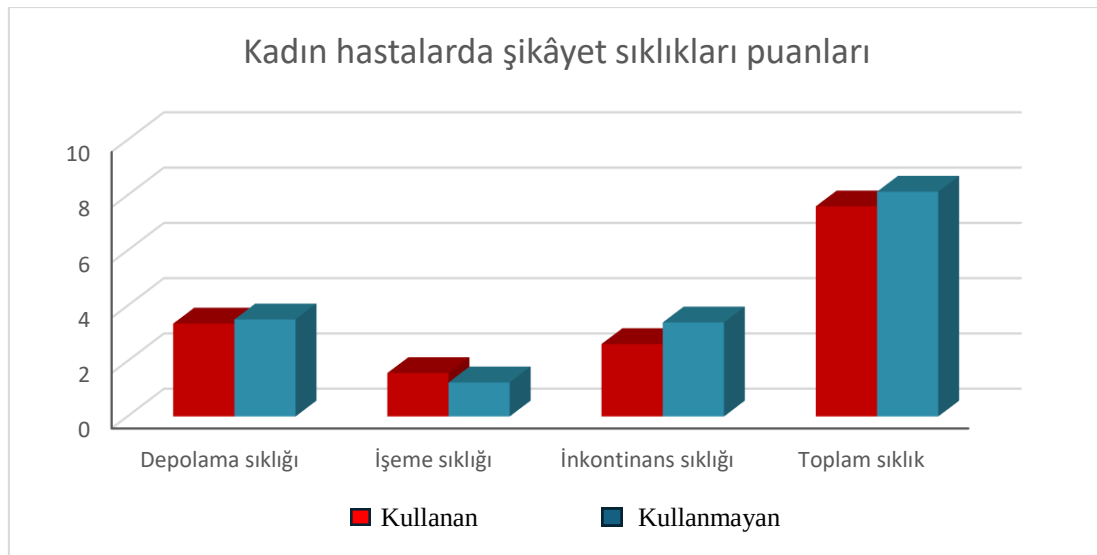


Tablo 4.14’te kadın hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplarda anket ölçek puanlarının karşılaştırılması gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplarda depolama, işeme, inkontinans ve toplam sıklık puanları arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Kadın hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan grupların rahatsızlık puanları arasında da fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasındaki şikâyet sıklık ve rahatsızlık puanları grafik halinde de sunulmuştur (Bkn: Şekil 4.3, Şekil 4.4).

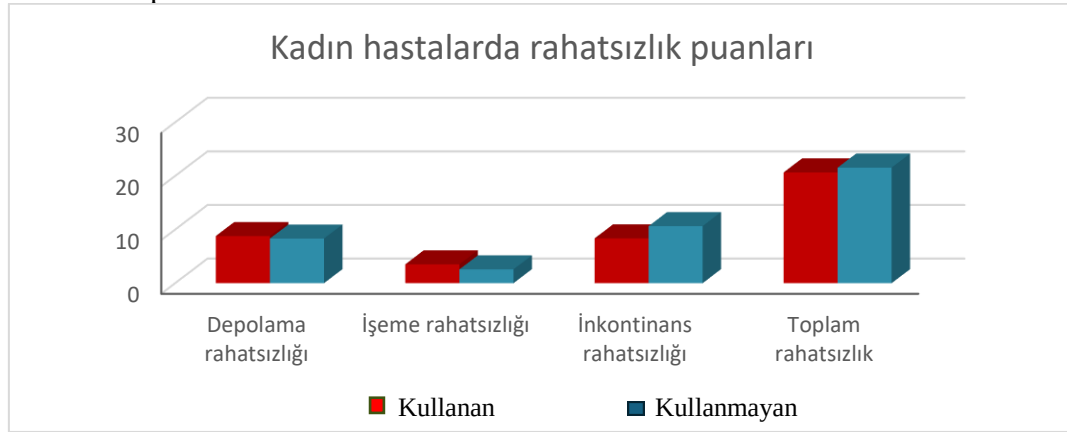
Tablo 4.14. Kadın hastalar için anket ölçek puanlarının karşılaştırılması

KADIN	SGLT-2 inh. kullanan (n=53)	SGLT-2 inh. kullanmayan (n=53)	p
	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	
Şikâyet sıklık puanları			
Depolama sıklığı	3,36±2,14 3 (0-8)	3,51±2,30 3 (0-9)	0,796 ^b
İşeme sıklığı	1,57±2,53 1 (0-12)	1,23±2,03 0 (0-8)	0,305 ^b
İnkontinans sıklığı	2,62±3,17 1 (0-11)	3,40±3,61 3 (0-15)	0,184 ^b
TOPLAM sıklık	7,60±5,60 6 (0-27)	8,13±5,94 7 (0-28)	0,623 ^b
Rahatsızlık puanları			
Depolama rahatsızlığı	8,79±8,83 7 (0-38)	8,32±9,53 5 (0-40)	0,731 ^b
İşeme rahatsızlığı	3,51±6,31 0 (0-28)	2,57±5,50 0 (0-25)	0,087 ^b
İnkontinans rahatsızlığı	8,36±11,47 1 (0-37)	10,64±12,96 7 (0-50)	0,128 ^b
TOPLAM rahatsızlık	20,66±20,63 14 (0-88)	21,55±23,52 12 (0-100)	0,967 ^b

Şekil 4.3. Kadın hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplarda şikâyet sıklık puanları



Şekil 4.4. Kadın hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplarda rahatsızlık puanları



4.8. SGLT-2 İnhibitörü Türüne Göre Anket Ölçek Puanları

Tablo 4.15'te erkek hastalarda dapagliflozin ve empagliflozin kullanan grupların anket ölçek puanlarının karşılaştırılması gösterilmiştir. İki grup arasında şikâyet sıklık ve rahatsızlık puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.15. Erkek hastalarda SGLT-2 inhibitörü türüne göre anket ölçek puanları

ERKEK	Dapagliflozin (n=29)	Empagliflozin (n=23)	p
	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	
Şikâyet sıklık puanları			
İşeme sıklığı	3,97±3,01 3 (0-11)	4,48±3,91 3 (0-13)	0,860 ^b
Depolama sıklığı	2,34±2,05 2 (0-8)	2,30±1,84 2 (0-7)	0,955 ^b
Frekans sıklığı	0,79±0,81 1 (0-3)	0,61±0,72 0 (0-2)	0,428 ^b
Noktüri sıklığı	1,41±1,05 1 (0-4)	1,48±0,89 1 (0-3)	0,648 ^b
TOPLAM sıklık	8,52±4,88 8 (1-20)	8,87±5,43 9 (1-20)	0,890 ^b
Rahatsızlık puanları			
İşeme rahatsızlığı	5,10±6,06 2 (0-20)	9,87±13,45 2 (0-44)	0,602 ^b
Depolama rahatsızlığı	4,31±5,75 3 (0-26)	5,35±5,70 4 (0-18)	0,425 ^b
Frekans rahatsızlığı	1,79±2,73 0 (0-8)	2,00±3,07 0 (0-10)	0,899 ^b
Noktüri rahatsızlığı	2,00±2,72 0 (0-8)	2,39±3,10 1 (0-10)	0,574 ^b
TOPLAM rahatsızlık	13,21±13,59 9 (0-48)	19,61±21,59 14 (0-82)	0,460 ^b

Tablo 4.16’da kadın hastalarda dapagliflozin ve empagliflozin kullanan grupların anket ölçek puanlarının karşılaştırılması gösterilmiştir. İki grup arasında şikâyet sıklık, depolama ve inkontinans rahatsızlık puanları arasında fark bulunmazken ($p>0,05$) işeme rahatsızlık puanları ise dapagliflozin alan grupta daha yüksek bulunmuştur ($p=0,048$).

Tablo 4.16. Kadın hastalarda SGLT-2 inhibitörü türüne göre anket ölçek puanları

KADIN	Dapagliflozin (n=32)	Empagliflozin (n=21)	p
	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Maks)	
Şikâyet sıklık puanları			
Depolama sıklığı	3,28 $\pm$ 2,34 3 (0-8)	3,48 $\pm$ 1,83 4 (0-7)	0,627 ^b
İşeme sıklığı	2,09 $\pm$ 2,99 1 (0-12)	0,76 $\pm$ 1,26 0 (0-4)	0,069 ^b
İnkontinans sıklığı	2,91 $\pm$ 3,43 1 (0-11)	2,19 $\pm$ 2,73 1 (0-9)	0,508 ^b
TOPLAM sıklık	8,38 $\pm$ 6,41 7 (0-27)	6,43 $\pm$ 3,93 6 (0-15)	0,449 ^b
Rahatsızlık puanları			
Depolama rahatsızlığı	9,41 $\pm$ 9,11 8 (0-38)	7,86 $\pm$ 8,54 4 (0-24)	0,551 ^b
İşeme rahatsızlığı	4,84 $\pm$ 7,51 3 (0-28)	1,48 $\pm$ 2,99 0 (0-13)	0,048 ^b
İnkontinans rahatsızlığı	9,44 $\pm$ 12,39 1 (0-37)	6,71 $\pm$ 9,98 0 (0-29)	0,486 ^b
TOPLAM rahatsızlık	23,69 $\pm$ 22,81 16 (0-88)	16,05 $\pm$ 16,21 12 (0-52)	0,270 ^b

4.9. SGLT-2 İnhibitörü Kullanım Süresi ve Anket Ölçek Puanları

Tablo 4.17’de SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda ilaç sınıfının kullanım süresi 1 yıl ve öncesi (≤ 1 yıl) olan hastalar ile SGLT-2 inhibitörü kullanım süresi 1 yıldan uzun süreli (>1 yıl) olan hastaların anket ölçek puanlarının karşılaştırılması gösterilmiştir. İki grup arasında şikâyet sıklık ve rahatsızlık puanları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.17. SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda kullanım süresine göre anket ölçek puanlarının karşılaştırılması

ERKEK	SGLT-2 inh. süre ≤1 yıl (n=16)	SGLT-2 inh. süre >1 yıl (n=36)	p
	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	
Şikâyet sıklık puanları			
İşeme sıklığı	3,38±3,24 2,5 (0-11)	4,56±3,47 4 (0-13)	0,201 ^b
Depolama sıklığı	2,50±2,16 2 (0-8)	2,25±1,87 2 (0-7)	0,694 ^b
Frekans sıklığı	0,63±0,88 0 (0-3)	0,75±0,73 1 (0-2)	0,400 ^b
Noktüri sıklığı	1,56±1,03 1 (0-4)	1,39±0,96 1 (0-3)	0,730 ^b
TOPLAM sıklık	8,06±5,45 6,5 (1-20)	8,94±4,96 8,5 (2-20)	0,512 ^b
Rahatsızlık puanları			
İşeme rahatsızlığı	4,25±7,64 0 (0-29)	8,53±10,99 3 (0-44)	0,132 ^b
Depolama rahatsızlığı	3,62±3,26 3 (0-10)	5,28±6,47 4 (0-26)	0,777 ^b
Frekans rahatsızlığı	1,38±2,57 0 (0-8)	2,11±2,98 0 (0-10)	0,455 ^b
Noktüri rahatsızlığı	1,62±2,33 0,5 (0-8)	2,42±3,08 0,5 (0-10)	0,581 ^b
TOPLAM rahatsızlık	10,88±10,70 8,5 (0-39)	18,33±19,59 14 (0-82)	0,311 ^b

Tablo 4.18.'de SGLT-2 inhibitörü kullanan kadın hastalarda ilaç sınıfının kullanım süresi 1 yıl ve öncesi (≤1 yıl) olan hastalar ile SGLT-2 inhibitörü kullanım süresi 1 yıldan uzun süreli (>1 yıl) olan hastaların anket ölçek puanlarının karşılaştırılması gösterilmiştir. İki grup arasında şikâyet sıklık ve rahatsızlık puanları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.18. SGLT-2 inhibitörü kullanan kadın hastalarda kullanım süresine göre anket ölçek puanlarının karşılaştırılması

KADIN	SGLT-2 inh. süre ≤1 yıl (n=18)	SGLT-2 inh. süre >1 yıl (n=35)	p
	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	
Şikâyet sıklık puanları			
Depolama sıklığı	3,50±2,25 3,5 (0-8)	3,29±2,10 3 (0-7)	0,747 ^b
İşeme sıklığı	0,89±1,64 0 (0-5)	1,91±2,84 1 (0-12)	0,086 ^b
İnkontinans sıklığı	2,67±2,78 3 (0-9)	2,60±3,89 1 (0-11)	0,853 ^b
TOPLAM sıklık	7,06±4,30 6,5 (0-17)	7,89±6,20 6 (0-27)	0,970 ^b
Rahatsızlık puanları			
Depolama rahatsızlığı	8,28±7,79 8,5 (0-23)	9,06±9,43 5 (0-38)	0,887 ^b
İşeme rahatsızlığı	2,11±4,08 0 (0-13)	4,23±7,14 3 (0-28)	0,133 ^b
İnkontinans rahatsızlığı	9,28±11,24 3,5 (0-30)	7,89±11,73 0 (0-37)	0,610 ^b
TOPLAM rahatsızlık	19,67±17,89 16 (0-52)	21,17±22,13 13 (0-88)	0,970 ^b

4.10. Erkek Hastalarda VKİ ile Anket Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyon

Tablo 4.19.'da SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda vücut kitle indeksi ile anket ölçek puanları arasındaki korelasyon tablosu gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda vücut kitle indeksi değerleri ile frekans sıklığı puanları arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=-0,285$, $p<0,05$).

SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda, vücut kitle indeks değerleri arttıkça frekans sıklığı puanlarının azaldığı saptanmıştır. Vücut kitle indeksi değerleri ile diğer şikâyet puanları ve rahatsızlık puanları arasında ise korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.19. SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda VKİ değerleri ile anket ölçek puanları arasındaki korelasyonlar

ERKEK	VKİ	VKİ
Şikâyet sıklık puanları	r*	p
İşeme sıklığı	-0,205	0,145
Depolama sıklığı	0,150	0,288
Frekans sıklığı	-0,285	0,041
Noktüri sıklığı	-0,095	0,505
TOPLAM sıklık	-0,143	0,312
Rahatsızlık puanları		
İşeme rahatsızlığı	-0,239	0,088
Depolama rahatsızlığı	-0,087	0,538
Frekans rahatsızlığı	-0,015	0,915
Noktüri rahatsızlığı	-0,210	0,135
TOPLAM rahatsızlık	-0,170	0,227

* Spearman'ın Korelasyon Katsayısı

4.11. Tiyazid Grubu Diüretik Kullanımı ve Anket Ölçek Puanları

Tablo 4.20.'de erkek hastalar için tiyazid grubu diüretik kullanan ve kullanmayan gruplar arasında anket ölçek puanları karşılaştırılması gösterilmiştir. İki grup arasında şikâyet sıklık ve rahatsızlık puanları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.20. Erkek hastalarda tiyazid grubu diüretik kullanımı ve anket ölçek puanları

ERKEK	Tiyazid kullanımı YOK (n=87)	Tiyazid kullanımı VAR (n=17)	p
	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	Ort ± SS Medyan (Min-Maks)	
Şikâyet sıklık puanları			
İşeme sıklığı	3,94±3,41 3 (0-15)	4,35±3,92 4 (0-11)	0,815 ^b
Depolama sıklığı	2,37±2,87 2 (0-24)	2,71±2,61 2 (0-8)	0,744 ^b
Frekans sıklığı	0,56±0,88 0 (0-4)	0,94±1,29 0 (0-4)	0,321 ^b
Noktüri sıklığı	1,44±1,03 1 (0-4)	1,65±1,22 1 (0-4)	0,621 ^b
TOPLAM sıklık	8,26±6,34 8 (0-47)	9,59±6,63 9 (0-22)	0,362 ^b
Rahatsızlık puanları			
İşeme rahatsızlığı	6,97±9,75 2 (0-44)	7,82±11,91 2 (0-36)	0,883 ^b
Depolama rahatsızlığı	5,20±7,67 3 (0-55)	5,29±6,774 3 (0-22)	0,978 ^b
Frekans rahatsızlığı	1,53±2,68 0 (0-10)	2,35±3,39 0 (0-10)	0,358 ^b
Noktüri rahatsızlığı	2,24±2,93 0 (0-10)	2,00±2,91 0 (0-10)	0,809 ^b
TOPLAM rahatsızlık	15,93±19,85 10 (0-118)	17,47±21,09 9 (0-75)	0,993 ^b

Tablo 4.21’de kadın hastalar için tiyazid grubu diüretik kullanan ve kullanmayan gruplar arasında anket ölçek puanları karşılaştırılması gösterilmiştir. İki grup arasında şikâyet sıklık ve rahatsızlık puanları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.21. Kadın hastalarda tiyazid grubu diüretik kullanımı ve anket ölçek puanları

KADIN	Tiyazid kullanımı YOK (n=94)	Tiyazid kullanımı VAR (n=12)	p
	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Medyan (Min-Maks)	
Şikâyet sıklık puanları			
Depolama sıklığı	3,40 $\pm$ 2,22 3 (0-9)	3,67 $\pm$ 2,22 3,5 (1-8)	0,740 ^b
İşeme sıklığı	1,35 $\pm$ 2,17 0 (0-12)	1,75 $\pm$ 3,13 1 (0-11)	0,568 ^b
İnkontinans sıklığı	2,87 $\pm$ 3,35 2 (0-15)	4,08 $\pm$ 3,80 4 (0-10)	0,311 ^b
TOPLAM sıklık	7,66 $\pm$ 5,74 6 (0-28)	9,50 $\pm$ 5,82 9 (2-17)	0,267 ^b
Rahatsızlık puanları			
Depolama rahatsızlığı	8,33 $\pm$ 8,76 5 (0-38)	10,33 $\pm$ 12,07 7 (0-40)	0,802 ^b
İşeme rahatsızlığı	2,79 $\pm$ 5,57 0 (0-28)	5,00 $\pm$ 8,14 0 (0-27)	0,416 ^b
İnkontinans rahatsızlığı	8,91 $\pm$ 11,46 4 (0-40)	14,08 $\pm$ 17,09 7,5 (0-50)	0,586 ^b
TOPLAM rahatsızlık	20,04 $\pm$ 20,60 12,5 (0-88)	29,42 $\pm$ 30,90 27,5 (0-100)	0,442 ^b

5. TARTIŞMA

SGLT-2 inhibitörleri, proksimal tübül S1 ve S2 segmentinde bulunan sodyum ve glikozun ortak geri emilimini sağlayan taşıyıcı proteinleri inhibe ederek çalışan oral antidiyabetik ajanlardır. SGLT-2 inhibitörleri, antidiyabetik etkileri dışında kardiyorenal ve metabolik faydaları ile son yıllarda oldukça popüler olmuş ilaç sınıfıdır. Etki mekanizmaları gereği kan şekerini düşürürken natirürez ve glikozirüye neden olmakta (83, 97), mevcut literatüre göre genellikle tedavinin 2-4. günlerinde idrar miktarında geçici bir artış (121) oluşturmaktadır. Bu volüm kaybı hipertansif hastalar için kan basıncında düşüş, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği bulunan hastalar için de tedavinin bileşeni olma sonucunu doğurmuştur. Ayrıca antiproteinürik etkisi ile diyabetik nefropati gelişimini yavaşlattığı da gösterilmiştir. Tüm bu olumlu katkılarına rağmen üriner sistem enfeksiyon riskinde artış yaratması (111,112), doğrudan diüretik etkisi ile özellikle pollaküri (idrar frekans artışı) ve noktüri gibi alt üriner sistem şikâyetlerinde artışa (122,125) neden olması ilaç sınıfının alt üriner sistem semptomlarına olan katkısının daha yakından incelenmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu çalışmada işeme, depolama, frekans, noktüri ve inkontinanstan oluşan alt üriner sistem şikâyetleri sıklık ve bireye verdiği rahatsızlık açısından SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan iki grup arasında anket yöntemi ile araştırılmış ve karşılaştırılmıştır.

Çalışmamız Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesindeki Endokrinoloji polikliniğinde diabetes mellitus tanısıyla izlenen gönüllü hastalar ile yürütülmüştür. Çalışmaya 105 tane SGLT-2 inhibitörü kullanan; 105 tane SGLT-2 inhibitörü dışında antidiyabetik ajan kullanan hasta dahil edilmiştir. Kadınlar ve erkekler uluslararası ve Türkçe geçerliliği bulunan FLUTS / MLUTS anketleri (Bkn: Ek 2, Ek 3) ile anatomik farklılıkları dolayısıyla ayrı ayrı değerlendirilmiştir. 52 tane SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hasta 52 tane diğer antidiyabetik ajanları kullanan erkek hasta grubu ile çalışmanın temel amacı olan alt üriner sistem semptomları ve bireye verdiği rahatsızlık açısından karşılaştırılmıştır. Aynı şekilde 53 tane SGLT-2 inhibitörü kullanan kadın hasta ise 53 tane diğer antidiyabetik ajanları kullanan hastalar ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda diyabetik erkek ve kadın hastalar için SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında yaş dağılımı, sıvı tüketim alışkanlıkları ve tiyazid diüretik kullanımı birbirine benzerdir. Bu benzerlik çalışmanın primer amacı gözetildiğinde olumludur. Fakat SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastaların ortalama vücut-kitle indeksi $30,22 \pm 4,78$; kullanmayan erkek hastaların ise $28,49 \pm 4,52$ olarak

saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,023$). Kadın hasta gruplarında ise vücut kitle indeksleri benzerdir. SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastaların vücut kitle indeksinin yüksek olması, endikasyonu bulunan hastalar için ilaç sınıfını tercih eden klinisyenlerin kilo kaybı avantajını gözettilerini düşündürtebilir. Yapılan çalışmalarda SGLT-2 inhibitörleri 2-4 kg kadar vücut ağırlığında azalmaya neden olmaktadır (94).

SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda ilaç sınıfının ortalama kullanım süresi $27,46 \pm 18,69$ ay; medyan süre ise 24 (2-86) ay olarak hesaplanmıştır. SGLT-2 inhibitörü kullanan kadın hastalarda ise ilaç sınıfının ortalama kullanım süresi $29,32 \pm 24,56$ ay; medyan süre 24 (2-96) ay şeklindedir. Klinik çalışmalarda ozmotik diüretik ilişkili yan etkilerin (idrar volüm artışı, pollaküri) özellikle 6 hafta süre ile (129, 130) gözlenmesi nedeni ile çalışmaya 6 haftadan daha uzun süre SGLT-2 inhibitörü kullanan gönüllü hastalar dahil edilmiştir. Böylece ilaç sınıfının özellikle uzun süreli kullanımının, alt üriner sistem semptomlarına olan katkısına odaklanılmak istenmiştir.

SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek/kadın hastalar ile kullanmayan erkek/kadın hastaların ilaç kullanımları karşılaştırıldığında her iki grupta SGLT-2 inhibitörü dışında en çok kullanılan ajan metformin olarak bulunmuştur. Metformin tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kontrendikasyonu bulunmayan hastalar için ilk sırada kullanımı önerilen oral antidiyabetik ilaçtır (131). Pioglitazon kullanımı ise SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek grupta daha fazla saptanmıştır ($p=0,038$). Bu durum hekimlerce pioglitazonun SGLT-2 inhibitörleri ile kullanımının, vücut ağırlığındaki azalma için sinerjistik bir etki doğuracağını ön görmüş olmaları ile ilişkili olabilir. Diğer ilaç sınıflarının kullanımları arasında ise bir fark saptanmamıştır.

Erkek ve kadın hastalar için yapılan analizlerde SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplarda diyabet süreleri ve diyabet komplikasyonları (nefropati, sensorimotor nöropati, nefropati) arasında fark bulunmamıştır. Diyabet komplikasyonlarının her iki grupta aynı olması, HbA1c değerleri ve diyabet süreleri arasında anlamlı bir fark olmaması ile de uyumludur. Her ne kadar bizim çalışmamızda kesitsel laboratuvar verileri yer alsa da daha önceki çalışmalarda HbA1c'nin hedef aralıkta izlenmesi ve diyabet süresi ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişimi arasında ilişki saptanmıştır (132).

SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında HbA1c, açlık kan şekeri, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, LDL-K, HDL-K, trigliserid ve alanin aminotransferaz değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastalar seçilirken

alt üriner sistem semptomlarını gruplar arasında doğru değerlendirebilmek için HbA1c değerleri benzer olan hastalar seçilmiş ve glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dk olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Diyabetik hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada kadın hastalarda HbA1c değeri ile alt üriner sistem semptomları ilişkilendirilmiştir (133).

Çalışmamızın primer amacı olan değerlendirmelerde, erkek hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımının; işeme, depolama ve noktüri şikâyet sıklığını artırmadığı fakat idrar frekansını (sık işeme-pollaküri) artırdığı saptanmıştır ($p=0,015$). Bununla birlikte erkek hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımının alt üriner sistem yakınmaları açısından yaşam kalitesi (rahatsızlık puanları) üzerinde bir etkisi saptanmamıştır. Kadın hastalarda ise SGLT-2 inhibitörü kullanımının işeme, depolama, inkontinans sıklığı ve ayrıca yaşam kalitesi (rahatsızlık puanları) üzerinde etkisi olmadığı bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarda idrar volüm artışı ve idrar frekans artışı (pollaküri/sık işeme) SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile ilişkilendirilmiş fakat bu etki geçici ve farklı uzunluktaki süreler ile gözlenmiştir. Ayrıca çalışmalar daha çok empagliflozin ve kanagliflozin ile gerçekleştirilmiştir. 10 erkek, 3 kadın hastanın dahil edildiği 100 mg kanagliflozin ile yapılan bir çalışmada kanagliflozinin ilk 24 saatte idrar volümünü artırdığı fakat 2-5. günlerde idrar miktarının bazal değere döndüğü ve bu etkinin natriürez seyri ile benzer şekilde ortaya çıktığı gösterilmiştir (121). Çalışmada daha fazla erkek hasta bulunması, araştırmamızda idrar frekans artışının erkeklerde ortaya çıkması ile paralellik göstermektedir. Kanagliflozinin farmakodinamik etkilerinin incelendiği çift kör plasebo-kontrollü bir çalışmada tedavinin 1. gününden itibaren 24 saatlik idrar miktarında 200-700 cc kadar artış oluşturduğu fakat bu etkinin 2 hafta içerisinde kaybolduğu görülmüştür (134).

SGLT-2 inhibitörleri ile kalp yetmezliği için kıvrım diüretik kullanımının kombine etkisine odaklanan bir çalışmada 12 tane empagliflozin ve kıvrım diüretik kullanan hastaya karşın 11 tane yalnızca kıvrım diüretiği kullanan hastanın idrar volümleri tedavilerin 3. günü ve 6. haftasında 24 saatlik idrar toplanarak karşılaştırılmıştır (129). Empagliflozin kullanan grupta hem 3. günde hem de 6. haftada idrar volümünün anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Bu çalışma araştırmamıza göre daha yaşlı ve çoğunluğu erkekten oluşan popülasyonda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda kadın ve erkekler ayrı ayrı değerlendirilip kıvrım diüretik kullanımı çalışma dışı bırakılmış ve tiyazid grubu diüretik kullanımı ile alt üriner sistem semptomları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmalar, idrar miktarındaki artışı objektif olarak değerlendirmiş fakat bu artışın alt

üriner sistem semptomlarına olan etkisini ortaya koymamıştır. Poliürinin her zaman pollaküriye eşlik etme zorunluluğu olmadığı ve poliürinin objektif bir bulgu, pollakürinin ise subjektif bir yakınma olduğu gerçeği ile bu veriler değerlendirilmelidir. Bu çalışmalarda idrar miktarındaki geçici artış için farklı hipotezler kurulmuştur. İdrar volümündeki artış ve natriüresi ilişkilendiren (135,136) pek çok çalışma da göz önüne alındığında SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile oluşan natriüretik etkinin distal nefrondaki kompensatuvar mekanizmalar ile sonlandırılması (137), SGLT-2 inhibitörü kullanımının erken dönemde yarattığı dehidratasyon stresinin karaciğerde üre sentezini artırarak ürenin ozmotik yükünün renal tübüllerde ozmotik diürece karşı gelmesi (137,138) ve plazma volüm kontraksiyonunun antidiüretik hormon (vazopressin) üretimini artırarak renal tübülerden serbest su ve üre geri emilimini artırması (137,139) SGLT-2 inhibitörlerinin geçici diürez etkisini açıklayan hipotezlerden en önemlileridir.

Literatürde alt üriner sistem semptomları ve SGLT-2 inhibitörü kullanımına odaklanan çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Mevcut çalışmalar da ya kısa süreli SGLT-2 inhibitörü kullanımındaki etkileri ortaya koymuş ya da şikâyetlerin tümüne odaklanmamıştır. Örneğin 34 erkek, 25 kadının katıldığı ve SGLT-2 inhibitörlerinin aşırı aktif mesane semptomlarına olan katkısını 4 soru üzerinden değerlendiren bir çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanımının gün içi idrar frekansını anlamlı ölçüde artırdığı fakat noktüriyi artırmadığı saptanmıştır (140). Ayrıca acil işeme ihtiyacı için azalmış bir eğilim gösterilmiştir. Çalışmada kullanılan anket aynı bireylere SGLT-2 inhibitörü başlamadan önce ve 1 ay sonrasında uygulandığı için bireysel farklılıklar ortadan kaldırılabilmektedir. Bu özellik, çalışmanın güçlü tarafını oluşturmakta ve çalışmamızın amacıyla örtüşen bir şekilde idrar volüm değişikliği yerine hastanın ifade ettiği şikâyetlere odaklanılmıştır. Çalışma popülasyonu sayıca az olmasına rağmen bu çalışmada ortaya konan SGLT-2 inhibitörlerinin idrar frekansı ve noktüri üzerindeki etkisi çalışmamızdaki bulgular ile paralellik göstermiştir. Fakat acil işeme ihtiyacındaki azalma eğilimi, bizim araştırmamızda kullandığımız anketlerde bu şikâyet için özel ve ayrı bir puanlama oluşturulmadığı için değerlendirilememiştir.

2014 yılında farklı epidemiyolojik çalışmaların analizine odaklanan bir araştırmada ise kanagliflozin 100 mg ve 300 mg kullanımı plasebo grubuna karşı yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır (141). Kanagliflozin kullanımının pollaküri ve poliüride anlamlı artışa neden olduğu saptanmış, acil işeme ihtiyacı ve noktüride de sayısal olarak artış saptansa da istatistiksel anlamlılığı hakkında bir yorum yapılmamıştır. Çalışmada bahsedilen ozmotik diürez ilişkili yan etkilerin özellikle ilk 6 haftada ortaya

çıkıldığı gözlenmiş, ciddiyet açısından ise hafif-orta olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma popülasyonu yüksek tutulmuş, çok uluslu hastalar üzerinde çalışılmış ve ortalama 26 haftalık takip sonuçları sunulmuştur. Çalışmanın kısıtlılığı, tedavi süresince değişen kan şekeri kontrolünün ve vücut kitle indeksindeki değişimin alt üriner sistem semptomlarına olan etkisini göz ardı etmesi bununla birlikte ozmotik diürez ilişkili yan etkilerin hangi standartlara uygun olarak bildirildiğinin açık olmamasıdır. 52 haftalık bir başka araştırmada 344 tane diyabetik hastada kanagliflozinin etkinlik ve güvenlik profili çift kör plasebo-kontrollü olarak çalışılmıştır (142). 52 haftanın sonunda ozmotik diürez ilişkili yan etkiler plasebo grubunda %0,9 bulunurken, 100 mg kanagliflozin kullanan grupta %9,7, 300 mg kanagliflozin kullanan grupta ise %9,6 olarak bulunmuştur. Kanagliflozinin şikâyetlerde anlamlı artış oluşturduğu vurgulanmıştır. Ozmotik diürez ilişkili yan etkiler; ağız kuruluğu, acil işeme isteği, noktüri, poliüri, pollaküri ve susama olarak belirtilmiştir. Fakat bu yan etkiler ‘‘ozmotik diürez ilişkili istenmeyen etkiler’’ şemsiyesi altında bir bütün olarak değerlendirilmiş ve her biri için spesifik bir veri sunulmamıştır. Çalışmaya belirgin şekilde daha fazla erkek hasta dahil edilmiş ve yaş ortalamaları çalışmamız ile benzer, vücut-kitle indeksleri ise çalışmamıza göre daha yüksek olan hastalar seçilmiştir.

Çalışmamızda kullandığımız anketlerde işeme ve depolama bölümleri kadın ve erkeklerde farklı alt grup sorulardan oluşmaktadır. Erkek hastalar için işeme bölümü; işlemeye başlamadan önce gecikme, idrar yaparken zorlanma, idrar akış gücü, duraksama ve tam boşalamama şikâyetlerini sorgularken, depolama fazında ise acil işeme ihtiyacı, sıkışma, stres tipi inkontinans ve açıklanamayan idrar inkontinansı sorgulanmıştır. Kadın hastalarda ise depolama bölümünde; noktüri, acil işeme ihtiyacı, idrar torbasında ağrı, gün içi idrar frekansı soruları yöneltilmiştir. İşeme bölümünde ise işlemeye başlamadan önce gecikme, idrar yaparken zorlanma, duraksama sorgulanmıştır. Kadın hastalarda inkontinans bölümünde stres-sıkışma tipi, açıklanamayan inkontinans ve uykuda idrar kaçırma sorgulanmıştır. Literatürde tüm bu fazlara ait şikâyetleri sorgulayan ve SGLT-2 inhibitörü ile ilişkisini ele alan çalışmalar kısıtlıdır. Bir çalışmada 50 tane metformin kullanan diyabetik erkek hastanın tedavisine SGLT-2 inhibitörü eklenmesi yeni gelişen pollaküri ve noktüri ile ilişkili bulunmuştur (143). Pollaküri otonom nöropatisi olmayan hastalarda daha fazla saptanmıştır. Acil işeme ihtiyacı, idrar yapmaya başlamada gecikme, azalmış akış gücü ve ağrılı işeme gibi diğer alt üriner sistem şikâyetlerinin ise SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanmadan önce de var olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonuçları noktürideki artmış insidans dışında çalışmamız ile uyumludur.

Çalışmada kullandığımız anketlerde erkek hastalar için inkontinans, depolama bölümünde sorgulanmış ve SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile inkontinans erkek hastalarda ilişkilendirilmemiştir. Kadın hastalara uyguladığımız anketlerde ise inkontinans için ayrı bir sorgulama bölümü yer almış ve erkeklerde olduğu gibi SGLT-2 inhibitörü kullanımı inkontinans şikâyeti ile istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde ilişkilendirilmemiştir. Bununla birlikte ilaç sınıfını kullanan kadın hastalarda inkontinans sıklığı ve inkontinans rahatsızlık puanlarında azalmış bir eğilim dikkatimizi çekmiştir. Daha önce de bahsi geçen SGLT-2 inhibitörü kullanımının aşırı aktif mesane semptomlarına olan katkısını araştıran bir çalışmada da (140) SGLT-2 inhibitörü kullanımı inkontinans ile ilişkilendirilmemiş fakat acil işeme ihtiyacında azalmış bir eğilim oluşturmuştur. Makalede bu eğilimin, metabolik sendrom komponentlerinin (obezite, bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperürisemi) SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile iyileşmesi sonucu ortaya çıkmış olabileceği tartışılmıştır. Çalışmamızdaki bu sonuç da SGLT-2 inhibitörlerinin katkısı ile ilişkili olabileceği gibi hekimlerce, daha önceden bilinen inkontinansı olan kadın hastalara ilaç sınıfını başlamakta uzak durmaları ile de ilişkili olabilir. Belki de SGLT-2 inhibitörü kullanımı, nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde tiyazid diüretik kullanımı gibi acil işeme ihtiyacı ya da idrar inkontinansı olan bireylerde paradoksik gözükken bir fayda sağlıyor olabilir.

Türkiye’de 2021 yılında yayımlanan bir çalışma, SGLT-2 inhibitörlerinin yaşam ve uyku kalitesi ile anksiyete seviyesine olan etkisine odaklanmıştır (144). Çalışmaya 50 tane empagliflozin ya da dapagliflozin kullanan diyabetik hasta, 47 tane diğer antidiyabetik tedavileri devam eden hasta dahil edilmiş ve çalışmada sağlıklı kontrol grubu olan 30 hastalık gruba karşı 3 aylık takip sonucu değerlendirmeler paylaşılmıştır. Bu prospektif çalışmanın sonuçlarına göre SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta günlük idrar frekansı ve noktürideki artışa karşın yaşam kalitesinin daha iyi olduğu saptanmıştır. Artan yaşam kalitesinin, SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile ortaya çıkan vücut-kitle indeksindeki azalma ile paralel olduğu vurgulanmıştır. Çalışma prospektif özelliği, SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta takip boyunca azalan vücut-kitle indeksi ve pollaküri-nöktüri şikâyetlerindeki artışın direkt olarak yaşam kalitesine etkisini değerlendirmemiş olması nedeni ile araştırmamızdan farklılık gösterir. Çalışmamızın daha uzun süreli SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalardaki etkilerine odaklandığını da belirtmek gerekir.

Japonya’da yapılan bir retrospektif çalışmada ise 766 tane SGLT-2 inhibitörü sınıfına dahil ilaç kullanan hastaların kayıtları 2 yıl süre ile incelenmiş; hastaların 97 si (%12,7) ilaç kullanımını bırakmıştır. İlaç kullanımını bırakma nedenleri içinde en fazla

paya sahip şikâyet %19,6 oran ile idrar frekans artışı (sık işeme-pollaküri) olarak saptanmıştır (145). Pollaküri nedeni ile ilaç kesilmesinin 12 aydan uzun süreli kullanımda da gözleendiği kaydedilmiştir. Çalışmada ilaç kullanımını yaşlı hastaların daha çok bıraktığı vurgulanmıştır. Uzun süreli retrospektif veri takibinin olası zorluğu ve kontrol grubu olmaması çalışmanın zayıf tarafını oluşturmaktadır. Çalışma bizim araştırmamızdan farklı olarak daha yaşlı bir popülasyonda gerçekleştirilmiştir. Fakat bulgular bizim çalışmamızda da ortaya çıkan erkek hastalardaki frekans artışı ile uyumlu gözükmektedir. Ayrıca 12 aydan daha uzun süreli pollaküri nedeni ile ilaç kullanımının bırakılması çalışmamızdaki SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda 12 aydan kısa süreli ve uzun süreli kullanımdaki şikâyet sıklık ve rahatsızlık puanlarının benzerliği ile paralellik göstermektedir. Pollakürinin ilaç bırakma nedenleri arasında ön plana çıktığı bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda artan idrar frekansı, rahatsızlık puanlarında anlamlı bir artışa neden olmamıştır. Fakat SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek grupta, idrar frekansı rahatsızlık puanlarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış eğilimi gözlenmiştir. Dolayısıyla SGLT-2 inhibitörü ve alt üriner sistem semptomlarına odaklanacak çalışmaların daha yaşlı ve sayıca daha büyük popülasyonlarda tekrarlanması sonuçları değiştirebilir.

SGLT-2 inhibitörü sınıfına ait farklı etken maddeler ile yapılan büyük surveyans çalışmalarında poliüri ve pollaküri sıklıkları birbirinden farklı olarak bulunmuştur. Kanagliflozin için yapılan bir surveyans çalışmasında 12 bin 227 hastanın 150' sinde (%1,23) poliüri ve/veya pollaküri gözlenmiştir (146). Empagliflozin ile yapılan bir başka çalışmada ise bu oran benzer şekilde %1,29 bulunurken (147) ipragliflozin ile yapılan 11 bin 51 hastanın dahil olduğu bir çalışmada %5,54 hastada poliüri ya da pollaküri gözlenmiştir (148). Bu insidans diğer iki çalışmadaki sonuçlara göre belirgin daha yüksektir. Fakat bu çalışmalarda istenmeyen etkileri tamamı ile SGLT-2 inhibitörü kullanımına atfetmek kontrol grubu bulunmayan surveyans çalışmaları olması nedeni ile doğru değildir. Bizim araştırmamızın güçlü tarafı bulguların standardize anket yöntemi ile kontrol grubuna karşı incelenmiş olmasıdır. Çalışmamız alt üriner sistem semptomlarının tamamına odaklanmış ve erkek hastalarda idrar frekans artışının 6 haftadan daha uzun süreli SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda da ortaya çıktığını göstermiştir.

Literatürde, vücut-kitle indeksi ve alt üriner sistem semptomlarının pozitif korelasyon gösterdiği çalışmalar (149) olduğu gibi bunların aksine ilişkinin ortaya konmadığı (150) ya da U şeklinde ilişkilendiren çalışmalar da (151) mevcuttur.

Araştırmamızda vücut kitle indeksi, SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda kullanmayan erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,023$). Bununla birlikte çalışmamızda ilginç bir şekilde SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda vücut kitle indeksi ile idrar frekansı arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,285$, $p=0,041$). Daha önce Japonya’da empagliflozin için yapılan bir sürveyans çalışmasında da vücut kitle indeksi arttıkça idrar frekansında artış yan etkisi daha az sıklıkla ortaya çıkmıştır (152). Literatürdeki alt üriner sistem semptomları ve vücut kitle indeksine odaklanan çoğu çalışmaya ters gözükken bu etki, SGLT-2 inhibitörlerinin daha obez hastalardaki farmakodinamiği ve farmakokinetiğindeki değişiklik ile ilişkili olabilir. SGLT-2 inhibitörleri lipofilik ajanlar (153,154) oldukları için yağ kitlesi daha fazla olan kimselerde ilacın yağ dokuda sekestre olması kararlı plazma konsantrasyonlarını değiştirebilir (155). Bu da böbrek proksimal tübülünde SGLT-2 inhibitörlerinin etkinliğinin düşmesi ve ozmotik diüretik etkisindeki azalma ile çalışmamızda ters gözükken etkiyi açıklayabilir. Bu ters etki, erkek hastalarda ilaç sınıfının idrar frekans artışına katkısını vücut-kitle indeksi ile olan değişim de gözetilerek daha çarpıcı kılmış gibi gözükmetedir.

Yaptığımız analizler sonucunda, dapagliflozine karşı empagliflozin kullanan erkek hastaların karşılaştırılmasında iki grup arasında alt üriner sistem semptomları açısından fark ortaya konmamış fakat kadın hastalar için dapagliflozin kullanan grupta empagliflozin kullanan gruba göre işeme rahatsızlık puanlarında istatistiksel olarak anlamlı artış ($p=0,048$) saptanmıştır. İşeme sıklık puanlarında ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış eğilimi gözlenmiştir ($p=0,069$). Literatürde, dapagliflozin ve empagliflozin kullanımının alt üriner sistem semptomlarına olan etkisini doğrudan karşılaştıran çalışmalar yoktur. Fakat 12 haftalık randomize-kontrollü bir çalışmada dapagliflozin kullanan grupta empagliflozin kullanan gruba göre ürogenital enfeksiyon sıklığı daha fazla bulunmuştur (156). Çalışmamızda ortaya koyduğumuz bulgu da dapagliflozin kullanan kadın hastalarda artmış üriner sistem enfeksiyon sıklığı nedeni ile ortaya çıkmış olabilir.

Çalışmamızın primer amacı olmasa da yaptığımız analizlerde SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalar ile kullanmayan erkek hastaların komorbid hastalıkları karşılaştırılmasında pulmoner sistem hastalıkları dışında iki grup arasında belirgin bir fark görülmemiştir. Ancak SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda pulmoner sistem hastalıklarının varlığı ise istatistiksel olarak anlamlı ölçüde SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalara göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,027$). Çalışmamızdaki

bu bulgu; 2021 yılında yayımlanan ve 9 tane randomize-kontrollü çalışmanın meta analizindeki bulgular ile uyumludur. Bu meta analizde, plasebo grubuna göre SGLT-2 inhibitörü kullanımının astım, pulmoner ödem, uyku apne sendromu gibi infeksiyöz dışı pulmoner sistem hastalıklarında azalma ile ilişkili olduğu; pulmoner hipertansiyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı riskinde ise azalma eğilimi oluşturduğu saptanmıştır (157). SGLT-2 inhibitörü kullanan kadın hastalarda ise malignansi sıklığı kullanmayan kadın hastalara göre anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur ($p=0,026$). Bu durum SGLT-2 inhibitörlerinin son yıllarda dikkati çeken anti-tümör etkinlikleri ile ilişkili olabilir. Doku düzeyinde ve memelilerde yapılan çalışmalarda SGLT-2 inhibitörleri ile gelişen anti-tümör etkinin, apoptoz, hücre siklusunda arrest gelişimi ve oksidatif fosforilasyonun engellemesi ile ortaya çıktığı gösterilmiştir (158). Fakat çalışmamız özel olarak SGLT-2 inhibitörü ile pulmoner sistem hastalıkları veya malignansi arasındaki ilişkiye odaklanmadığı için zamansal ilişki belirgin değil ve neden-sonuç ilişkisi kurmak mümkün gözükmemektedir. Dolayısıyla ortaya çıkan bu bulgunun dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

Özet olarak çalışmamız, önceki çalışmalar ile paralel şekilde SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile erkek hastalarda idrar frekans artışını ilişkilendirmiş. Fakat SGLT-2 inhibitörü kullanımının erkek hastalarda işeme, depolama ve noktüri şikâyetleri üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını göstermiştir. Kadın hastalarda ise SGLT-2 inhibitörü kullanımının işeme ve depolama şikâyetleri üzerine etkisi gözlenmese de idrar inkontinansı için SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta azalmış bir eğilim gözlenmiştir. Fakat literatürde inkontinans ve SGLT-2 inhibitörü ilişkisi yeterince ortaya konmamış, noktüri için ise ilişkili olduğu kadar ilişkilendirilmediği çalışmalar da dikkati çekmiştir. Yaptığımız analizlere göre dapagliflozin ya da empagliflozin kullanmanın alt üriner sistem semptomlarına erkek hastalar için farklı katkılarda bulunmadığı fakat kadın hastalarda dapagliflozin kullanan grupta artmış işeme rahatsızlığı varlığı saptanmıştır. Çalışmamızda ortaya koyduğumuz SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda uzun süreli idrar frekans artışının, daha önce literatürde çokça gösterilmiş olan geçici diüreze rağmen devam etmesinin nedeni açık değildir. Ancak asidik idrarın aşırı aktif mesane semptomları ile ilişkilendirildiği (159) ve SGLT-2 inhibitörünün kronik kullanımda idrar pH' sını düşürdüğünü gösteren bir çalışma (160) da gözetildiğinde olası açıklamalardan birinin bu olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürdeki ilgili tüm çalışmalar ele alındığında doğrudan SGLT-2 inhibitörü ve alt üriner sistem şikâyetlerini inceleyen çalışmaların nicelik ve nitelik olarak yeterli

olmadığı dikkati çekmektedir. Mevcut bilgilerin daha çok SGLT-2 inhibitörlerinin güvenlik ve etkinlik profilini inceleyen çalışmalardan geldiği açıktır. Alt üriner sistem semptomlarını sorgulayan çalışmalarda da inkontinans şikâyetinin yeterince sorgulanmadığı görülmektedir. Ayrıca çalışmalar daha çok empagliflozin ve kanagliflozin üzerinde yoğunlaşmış ve veriler analiz edilirken cinsiyetler arası fark vurgulanmamıştır. Farklı çalışmalarda birbirinden farklı süre devam eden yan etkiler bildirilirken yan etki şiddetlerinin benzer olduğu göze çarpmaktadır. Çalışmamızda da özellikle erkek hastalarda uzun süreli devam eden idrar frekans artışı, erkek hastalarda ilaç sınıfına başlamadan önce sık idrara çıkma şikâyetinin iyi sorgulanması ve gerekli uyarıda bulunulması gerektiğini düşündürmektedir. Bilinmeyen ya da bildirilmemiş olası komorbid hastalıklar, çalışma popülasyonu, işeme/depolama şikâyetlerinin anket formatı gereği farklı alt grup soruların bütünü olarak değerlendirilmesi, hastaların anket sorularını taraflı cevaplamış veya dürüst cevaplamamış olma ihtimalleri ve olası idrar yolu enfeksiyonu varlığı çalışmamızın kısıtlılıkları olarak düşünülebilir. Bununla birlikte idrar yolu enfeksiyonunu kesin olarak ekarte etmek mümkün olmasa da çalışmaya poliklinik başvurusunda aktif olarak idrar yaparken ağrı ya da yanması olan hastalar dahil edilmemiştir.

Tüm bu kısıtlamalara karşın çalışmamız SGLT-2 inhibitörlerinin alt üriner sistem semptomlarına katkısını erkek ve kadınlar için ayrı ayrı, kontrol grubuna karşı ve bütüncül olarak değerlendirmesi nedeni ile bir ilktir. Erkek hastalarda idrar frekansındaki artışa katkı yapması ve etkinin 6 haftadan uzun süreli ilaç kullanımında gösterilmiş olması nedeni ile daha önceki çalışmaların pek çoğundan farklılık arz etmektedir. Ayrıca SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda idrar frekans şikâyeti puanlarının 1 yıl öncesi ve 1 yıl sonrası ilaç kullanan hastalar için benzer olması pollakürinin olasılıkla 1 yıldan uzun süreli ilaç kullanımında da devam ettiğini düşündürmektedir. SGLT-2 inhibitörleri ile inkontinans ilişkisini araştırması ve işeme/depolama fazlarına ait değerlendirmeler ile SGLT-2 inhibitörlerinin alt üriner sistem semptomlarına olan etkisine yeni bir bakış açısı sunmuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma ile SGLT-2 inhibitörü kullanımının alt üriner sistem semptomlarına ve yaşam kalitesine olan katkısı kadın ve erkeklerde ayrı olarak incelenmiştir. Literatürde bu konuda yapılan çalışmaların oldukça kısıtlı olduğu ve farklılık arz eden tarafları dikkatimizi çekmiştir.

Çalışmamızda ortaya koyduğumuz önemli bir bulgu, SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda idrar frekansının SGLT-2 inhibitörü kullanmayan erkek hastalara göre daha fazla olmasıdır. Daha önce yapılan çalışmaların aksine bu etkinin 6 haftadan uzun süreli kullanımda ve hatta 12 aydan uzun süre ile devam ettiğini göstermiş bulunmaktayız. Bununla birlikte idrar frekans artışı, rahatsızlık skorunda anlamlı değişikliğe neden olmasa da SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta artış eğilimi gözlenmiştir. Bu nedenle daha farklı sosyoekonomik gruplarda ve büyük popülasyonlarda rahatsızlık skorlarında da artış olabileceği düşünülebilir.

Erkek hastalarda ortaya koyduğumuz bir başka bulgu, SGLT-2 inhibitörü kullanımının noktüri sıklığı ve rahatsızlık skorlarına etki etmediğidir. Daha önceki çalışmaların çoğunluğu SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile noktüriyi ilişkilendirse de ilişki ortaya koymayan çalışmalar da mevcuttur. Noktüri özelindeki değerlendirmeler yapılırken daha net sonuçlara ulaşabilmek için hastaların sıvı tüketim alışkanlıkları, diüretik kullanımı, kalp yetmezliği ve kronik böbrek hasarı gibi noktüri üzerinde katkısı olabilecek durumların gruplar arasındaki dağılımına gelecekteki çalışmalarda dikkat etmek gerekecektir.

Erkek hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımının, işeme ve depolama ile ilgili şikayetlere ise anlamlı bir katkıda bulunmadığı gösterilmiştir. Daha önce bu şikâyetlerin tümünü kapsayan bir araştırma bulunmaması nedeni ile literatüre yeni bir katkı sağlamış olduğumuzu düşünmekteyiz.

Kadın hastalarda ise SGLT-2 inhibitörü kullanımının alt üriner sistem semptom sıklık ve rahatsızlık skorlarına anlamlı etkisi olmadığı fakat inkontinans sıklık ve rahatsızlık skorlarında azalma eğilimi oluşturduğu saptanmıştır. Literatürdeki verilerin inkontinans için kısıtlı olduğu gözetilerek bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda dapagliflozin ya da empagliflozin kullanmanın alt üriner sistem semptomlarına erkek hastalar için farklı katkılarda bulunmadığı ortaya konmuş fakat kadın hastalar için dapagliflozin kullanan grupta empagliflozin kullanan gruba göre işeme rahatsızlık skorlarında artış olduğu gözlenmiştir. Bu durum aynı sınıfa ait farklı moleküllerin

yan etkilerini daha fazla karşılaştıran çalışmalara odaklanmamız gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın primer amacı olmasa da yaptığımız analizlerde daha önceki literatür verileri ile uyumlu olacak şekilde SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda pulmoner sistem hastalıkları daha az, benzer şekilde SGLT-2 inhibitörü kullanan kadın hastalarda ise malignansi sıklığı daha az saptanmıştır. Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabet dışındaki kullanım araştırmaları için teşvik edici olabilir.

Sonuç olarak çalışmamız, yeni ortaya koyduğu bulgular ile SGLT-2 inhibitörü kullanımına başlanacak erkek hastalarda idrar frekansı ve idrar frekansına etki edebilecek komorbid hastalıklar açısından hastaların değerlendirilmesini, halihazırda SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek hastalarda ise uzun süreli takipler boyunca şikâyetin ortaya çıkabileceği ve bu açıdan sorgulanmaları gerekliliğini düşündürmektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin özellikle noktüri ve inkontinans üzerindeki etkileri için ise daha kapsamlı ve dikkatli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın literatürdeki boşluğu doldurabilmek için bir adım olduğu, akılcı ilaç kullanımına katkı sağlayacağını düşünmekte ve önümüzdeki süreçte SGLT-2 inhibitörleri ile daha büyük popülasyonlarda tekrarlanacak araştırmaların ilaç sınıfına olan bakış açımızı zenginleştireceğini umut etmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022, https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf (Son erişim tarihi: 12 Aralık 2023)
2. IDF Diabetes Atlas 2021, 10th edition <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (Son erişim tarihi: 10 Ekim 2023).
3. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2023; 402:203.
4. Green A, Hede SM, Patterson CC, et al. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia* 2021; 64:2741.
5. Centers for Disease Control and Prevention: National Diabetes Statistics Report, <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html> (Son erişim tarihi: 25 Kasım 2023).
6. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Undiagnosed Diabetes in U.S. Adults: Prevalence and Trends. *Diabetes Care* 2022; 45:1994.
7. Mobasser et al, Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis, *Health Promotion Perspectives*, 2020, 10(2), 98-115
8. Diabetes (2023). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Son erişim tarihi: 23 Ocak 2024).
9. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes- Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Mar;10(1):107-111.
10. Mckeigue PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet*. 1991;337(8738):382–386.
11. Signorello LB, Schlundt DG, Cohen SS, et al. Comparing diabetes prevalence between African Americans and whites of similar socioeconomic status. *Am J Public Health*. 2007;97(12):2260–2267.

12. Cooper-Patrick L, Gallo JJ, Gonzales JJ, et al. Race, gender, and partnership in the patient-physician relationship. *JAMA*. 1999;282(6):583–589.
13. Type 2 Diabetes. <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/type2.html> (Son erişim tarihi: 27 Eylül 2023).
14. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297:2716.
15. Ober C, Loisel DA, Gilad Y. Sex-specific genetic architecture of human disease. *Nat Rev Genet*. 2008;9(12):911–922.
16. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–781.
17. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women’s Heart Health Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):80–87.
18. Hwang J, Shon C. Relationship between socioeconomic status and type 2 diabetes: results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010–2012. *BMJ Open*. 2014;4 (8): e005710.
19. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*. 2014;57(8):1542–1551.
20. Goldman DP, Smith JP. Can patient self-management help explain the SES health gradient? *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99 (16):10929–10934.
21. RJ, Mainous AG, Diaz VA, Geesey ME. Changes in age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus in the United States, 1988 to 2000. *Ann Fam Med*. 2005;3(1):60–63.
22. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*. 1998;338(3):171–179.

23. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, et al. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31(3):179–183.
24. Heraclides A, Chandola T, Witte DR, Brunner EJ. Psychosocial stress at work doubles the risk of type 2 diabetes in middle-aged women: evidence from the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 2009;32 (12):2230–2235.
25. Montgomery SM, Cook DG, Bartley MJ, Wadsworth MEJ. Unemployment, cigarette smoking, alcohol consumption and body weight in young British men. *Eur J Public Health*. 1998;8(1):21–27.
26. InterAct Consortium, Scott RA, Langenberg C, et al. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia* 2013; 56:60.
27. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000; 49:2201.
28. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289:76.
29. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 325:147.
30. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173.
31. Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, et al. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT4. *J Clin Invest* 1992; 89:701.
32. Reis JP, Loria CM, Sorlie PD, et al. Lifestyle factors and risk for new-onset diabetes: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 155:292.
33. Lao XQ, Deng HB, Liu X, et al. Increased leisure-time physical activity associated with lower onset of diabetes in 44 828 adults with impaired fasting glucose: a population-based prospective cohort study. *Br J Sports Med* 2019; 53:895.

34. Janzon L, Berntorp K, Hanson M, et al. Glucose tolerance and smoking: a population study of oral and intravenous glucose tolerance tests in middle-aged men. *Diabetologia* 1983; 25:86.
35. Frati AC, Iniestra F, Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 1996; 19:112.
36. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:801.
37. Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA* 1989; 261:1169.
38. Kianersi S, Liu Y, Guasch-Ferré M, et al. Chronotype, Unhealthy Lifestyle, and Diabetes Risk in Middle-Aged U.S. Women : A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2023.
39. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, et al. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33:414.
40. Van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, et al. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002; 136:201.
41. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004; 292:927.
42. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381:520.
43. Navas-Acien A, Silbergeld EK, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults. *JAMA* 2008; 300:814.
44. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA* 2008; 300:1303.
45. Montgomery MP, Kamel F, Saldana TM, et al. Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1235.
46. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest.* 2006; 116:1756–1760

47. R Paul Robertson, Miriam S Udler, Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: Up To Date, Nathan DM (Ed), Up To Date, Waltham, MA. (Son erişim tarihi: 26 Aralık 2023.)
48. Kahn SE, Halban PA. Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:1725.
49. Røder ME, Dinesen B, Hartling SG, et al. Intact proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:609.
50. Westermark P, Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C. Islet amyloid polypeptide--a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia* 1992; 35:297.
51. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3629.
52. Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet* 2020; 52:680.
53. Bennett, PH. Epidemiology of diabetes mellitus. In: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus, Rifkin, H, Porte, D Jr (Eds), Elsevier, New York 1990. p.363.
54. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981; 20:87.
55. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996; 19:827.
56. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, et al. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care* 2005; 28:1599.
57. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:917.
58. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44:2438.
59. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420:333.

60. Kobayashi I, Ishigami T, Umemura S. Insulin resistance and beta 3-adrenergic receptor function. *Nihon Rinsho*. 2000 Feb;58(2):333-7.
61. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116:1793.
62. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17:179.
63. Emamalipour M, Seidi K, Jahanban-Esfahlan A, Jahanban-Esfahlan R. Implications of resistin in type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: Impairing insulin function and inducing pro-inflammatory cytokines. *J Cell Physiol* 2019; 234:21758.
64. Graham TE, Yang Q, Blüher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006; 354:2552.
65. Kanaya AM, Wassel Fyr C, Vittinghoff E, et al. Adipocytokines and incident diabetes mellitus in older adults: the independent effect of plasminogen activator inhibitor 1. *Arch Intern Med* 2006; 166:350.
66. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259:87.
67. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, et al. Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:272.
68. Chavey C, Lazennec G, Lagarrigue S, et al. CXC ligand 5 is an adipose-tissue derived factor that links obesity to insulin resistance. *Cell Metab* 2009; 9:339.
69. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003; 52:1799.
70. Jaganathan R, Ravindran R, Dhanasekaran S. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Can J Diabetes* 2018; 42:446.
71. R. Karoli, S. Bhat, J. Fatima, S. Priya. A study of bladder dysfunction in women with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014; 18 (4): 552-557

- 72.K.L. Lifford, G.C. Curhan, F.B. Hu, R.L. Barbieri, F. Grodstein. Type 2 diabetes mellitus and risk of developing urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc*, 2005; 53 (11):1851-1857
- 73.R.A. Jackson, E. Vittinghoff, A.M. Kanaya, T.P. Miles, H.E. Resnick, S.B. Kritchevsky, et al. Urinary incontinence in elderly women: findings from the health, aging, and body composition study. *Obstet Gynecol*, 2004;104 (2): 301-307
74. Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Naber KG. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol*. 2012;77(1):40–8.
75. Lin BB, Huang RH, Lin BL, Hong YK, Lin ME, He XJ. Associations between nephrolithiasis and diabetes mellitus, hypertension and gallstones: a meta-analysis of cohort studies. *Nephrology (Carlton)*. 2020;25(9):691–9.
76. Liu G, Daneshgari F. Alterations in neurogenically mediated contractile responses of urinary bladder in rats with diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288:1220-1226.
77. Eskidemir Ü, Şimşir A, Yıldırım Şimşir I, Kızılay F, Özyurt C. Evaluation of Lower Urinary Tract Functions in Diabetic Patients. *J Urol Surg* 2019;6(1):46-53.
78. Inzucchi S, Lupsa B. Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults. In: UpToDate, Nathan D. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Son erişim tarihi: 3 Mart 2024.)
79. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a Mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:133– 41.
80. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2015; 12:78–89.
81. Chen J, Williams S, Ho S, Loraine H, Hagan D, Whaley JM, et al. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members. *Diabetes Ther*. 2010; 1:57–92.
82. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int*. 2009; 75:1272–7.
83. Fonseca-Correa JI and Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front. Med*.2021; 8:777861

84. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005; 54:3427–34.
85. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:317–36.
86. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005; 21:31–8.
87. Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2 online mendelian inheritance in man. *Diabetologia*. 2018; 1:2087–97.
88. Adachi T, Yasuda K, Okamoto Y, Shihara N, Oku A, Ueta K, et al. T-1095, A renal Na⁺-glucose transporter inhibitor, improves hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism*. 2000; 49:990–5.
89. Yasuda K, Okamoto Y, Nunoi K, Adachi T, Shihara N, Tamon A, et al. Normalization of cytoplasmic calcium response in pancreatic β -cells of spontaneously diabetic GK rat by the treatment with T-1095, a specific inhibitor of renal Na⁺-glucose co-transporters. *Horm Metab Res*. 2002; Apr;34(4):217-21.
90. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes*. 2013; 62:3324–8.
91. 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; 373:2117–28.
92. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:644–57.
93. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Jun;17(6):581-590.

94. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13:11–26.
95. Kahn BB, Shulman GI, DeFronzo RA, Cushman SW, Rossetti L. Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression. *J Clin Invest.* 1991 Feb;87(2):561-70.
96. Merovci A, Mari A, Solis C, DeFronzo RA, Daniele G, Chavez Velazquez A, et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β -cell function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:1927– 32.
97. Lambers Heerspink H, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Original Article : Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2013; 15:853– 62.
98. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380:2295–306.
99. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36:3169–76.
100. Skrtic M, Yang GK, Perkins BA, Soleymanlou N, Lytvyn Y, von Eynatten ' M, et al. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia.* 2014; 57:2599–602.
101. Heerspink HJL, Stefánsson B V, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436–46.
102. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop PH, Cooper ME, Kaspers S, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016; 59:1860–70.
103. Cassis P, Locatelli M, Cerullo D, Corna D, Buelli S, Zanchi C, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. *JCI insight.* 2018; 3:98720.

104. Korbout AI, Taskaeva IS, Bgatova NP, Muraleva NA, Orlov NB, Dashkin M V., et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin and DPP4 inhibitor linagliptin reactivate glomerular autophagy in db/db mice, a model of type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020; 21:2987.
105. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Vanessa Fiorentino T, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest.* 2014; 124:509– 14.
106. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2011; 32:515–31
107. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: the potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab.* 2018; 44:457– 64.
108. Lee N, Heo YJ, Choi SE, Jeon JY, Han SJ, Kim DJ, et al. Anti-inflammatory effects of empagliflozin and gemigliptin on LPS-stimulated macrophage via the IKK/NF- κ B, MKK7/JNK, and JAK2/STAT1 signalling pathways. *J Immunol Res.* 2021; 2021:9944880.
109. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381:1995–2008.
110. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347.
111. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21:1237–50.
112. Nelinson DS, Sosa JM, Chilton RJ. Sgl2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety. *J Am Osteopath Assoc.* 2021; 121:229– 39.
113. Nakamura A, Miyoshi H, Kameda H, Yamashita K, Kurihara Y. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal function in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12:1–6

114. Kang M, Heo KN, Ah YM, Yang BR, Lee JY. Age- and sex-specific risk of urogenital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a population-based self-controlled case-series study. *Maturitas*. 2021; 150:30–6.
115. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, Marra CA, Aubrey-Bassler K, Johnston K, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9:e022577.
116. Mascolo A, Scavone C, Scisciola L, Chiodini P, Capuano A, Paolisso G. SGLT-2 inhibitors reduce the risk of cerebrovascular/cardiovascular outcomes and mortality: a systematic review and meta-analysis of retrospective cohort studies. *Pharmacol Res*. 2021; 172:105836.
117. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380:2295– 306.
118. Zhou Z, Jardine M, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and fracture risk in individuals with type 2 diabetes: results from the CANVAS Program. *Diabetologia*. 2019; 62:1854– 67.
119. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101:157–66.
120. Tang J, Ye L, Yan Q, Zhang X and Wang L. Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Water and Sodium Metabolism. *Front. Pharmacol*. 2022; 13:800490.
121. Tanaka H, Takano K, Iijima H, Kubo H, Maruyama N, Hashimoto T, Arakawa K, Togo M, Inagaki N, Kaku K. Factors Affecting Canagliflozin-Induced Transient Urine Volume Increase in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther*. 2017 Feb;34(2):436-451.
122. Jung CH, Jang JE, Park JY. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. *Diabetes Metab J*. 2014 Aug;38(4):261-73.
123. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013;15: 372-82.

124. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013; 36:2508-15
125. Krepostman N, Kramer H, Lower Urinary Tract Symptoms Should Be Queried When Initiating Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. *KIDNEY360* .2021;2: 751– 754
126. Wilding JP, Norwood P, T’Joel C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009; 32:1656-62.
127. Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12:510-6.
128. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW: Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 479–487
129. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The RECEDE-CHF Trial. *Circulation*. 2020 Nov 3;142(18):1713-1724.
130. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, Meininger G. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Dec;16(12):875-82.
131. Foretz, M., Guigas, B. & Viollet, B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol* 2023; 19, 460–476
132. Mohr DC, Zhang L, Prentice JC, et al. Association of hemoglobin A1c time in range with risk for diabetes complications. *BMJ Open Diab Res Care* 2022;10: e002738.
133. Efstathios Papaefstathiou, Kyriakos Moysidis, Pavlos Sarafis, Evangelos Ioannidis, Konstantinos Hatzimouratidis, The impact of Diabetes Mellitus on Lower urinary tract

symptoms (LUTS) in both male and female patients, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13, Issue 1, 2019,454-457

134. Sha S, Devineni D, Ghosh A, Polidori D, Hompesch M, et al. Pharmacodynamic Effects of Canagliflozin, a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, from a Randomized Study in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*, 2014; 9(8): e105638.

135. Iijima, H., Kifuji, T., Maruyama, N., and Inagaki, N. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Canagliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv. Ther.* 2015, 32 (8), 768–782.

136. Fukuoka, S., Dohi, K., Takeuchi, T., Moriwaki, K., Ishiyama, M., Omori, T., et al. Mechanisms and Prediction of Short-Term Natriuretic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Heart Failure Patients Coexisting Type 2 Diabetes Mellitus. *Heart Vessels*. 2020; 35 (9), 1218–1226.

137. Tang J, Ye L, Yan Q, Zhang X, Wang L. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Water and Sodium Metabolism. *Front Pharmacol*. 2022; 13:800490.

138. Marton, A., Kaneko, T., Kovalik, J. P., Yasui, A., Nishiyama, A., Kitada, K., et al. Organ protection by SGLT2 Inhibitors: Role of Metabolic Energy and Water Conservation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2021; 17 (1), 65–77.

139. Knepper, M. A., Kwon, T. H., and Nielsen, S. Molecular Physiology of Water Balance. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (14), 1349–1358.

140. Shikuma J, Ito R, Sasaki-Shima J, Teshima A, Hara K, Takahashi T, et al. Changes in overactive bladder symptoms after sodium glucose cotransporter-2 inhibitor administration to patients with type 2 diabetes. *Practical Diabetes* 2018; 35:47-50.

141. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, Meininger G. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Dec;16(12):875-82.

142. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab.* 2014 May; 16(5):467-77.

143. Chilelli NC, Bax G, Bonaldo G, Ragazzi E, Iafrate M, Zattoni F, Bellavere F, Lapolla A. Lower urinary tract symptoms (LUTS) in males with type 2 diabetes recently treated with SGLT2 inhibitors-overlooked and overwhelming? A retrospective case series. *Endocrine*. 2018 Mar; 59(3):690-693.
144. Şahin, S., Haliloğlu, Ö., Korkmaz, Ö. P., Durcan, E., Şahin, H. R., Yumuk, V. D., Damcı, T., İlkova, H. M., & Siva, Z. O. Does treatment with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors have an effect on sleep quality, quality of life, and anxiety levels in people with Type 2 diabetes mellitus? *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2021. 51(2), Article 45.
145. Saijo Y, Okada H, Hata S, Nakajima H, Kitagawa N, Okamura T, Osaka T, Kitagawa N, Majima S, Senmaru T, Ushigome E, Nakanishi N, Hamaguchi M, Fukui M. Reasons for Discontinuing Treatment with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Diabetes in Real-World Settings: The KAMOGAWA-A Study. *J Clin Med*. 2023 Nov 9;12(22):6993.
146. Inagaki N, Nangaku M, Sakata Y, Sasaki K, Mori-Anai K, Iwasaki T, Hamada K. Real-World Safety and Effectiveness of Canagliflozin Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus in Japan: SAPHIRE, a Long-Term, Large-Scale Post-Marketing Surveillance. *Adv Ther*. 2022 Jan;39(1):674-691.
147. Kaku, K, Nakayama, Y, Yabuuchi, J, Naito, Y, Kanasaki, K. Safety and effectiveness of empagliflozin in clinical practice as monotherapy or with other glucose-lowering drugs in Japanese patients with type 2 diabetes: Subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study. *Expert. Opin. Drug Saf*. 2023, 22, 819–832
148. Maegawa H, Tobe K, Nakamura I, Uno S. Real-world evidence for long-term safety and effectiveness of ipragliflozin in treatment-naïve versus non-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Diabetol Int*. 2021 Mar 24;12(4):430-444
149. Penson DF, Munro HM, Signorello LB, Blot WJ, Fowke JH; Urologic Diseases in America Project. Obesity, physical activity and lower urinary tract symptoms: results from the Southern Community Cohort Study. *J Urol*. 2011 Dec;186(6):2316-22.
150. Aslan A, Çırakoğlu A, Kaşko Arıcı Y. The Relationship Between Body Mass Index and Lower Urinary Tract Symptoms in Men. *Mid Blac Sea J Health Sci*. 2019;5(2):138-44.

151. Choi CK, Kim SA, Jeong JA, Kweon SS, Shin MH. Non-linear Relationship Between Body Mass Index and Lower Urinary Tract Symptoms in Korean Males. *J Prev Med Public Health*. 2019 May;52(3):147-153.
152. Kaku K, Yamamoto K, Fukushima Y, Mizuno S, Nitta D. Safety and effectiveness of empagliflozin according to body mass index in Japanese patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study. *Expert Opin Drug Saf*. 2022 Nov;21(11):1411-1422.
153. Hosny NM. Insights into the lipophilicity of four commonly prescribed antidiabetic drugs and their simultaneous analysis using a simple TLC-spectrodensitometric method: Application to fixed-dose combination tablets and human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2022 Aug 15; 1206:123341.
154. Yisheng Zhou, Min Dai, Tongmin Huang, Bangsheng Chen, Zhiyi Xiang, Jiawen Tang, Meixia Zheng, Luyong Guo; Association between BMI and Efficacy of SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure or at Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Cardiology* 2 April 2024; 149 (2): 104–116.
155. Gouju J, Legeay S. Pharmacokinetics of obese adults: Not only an increase in weight. *Biomed Pharmacother*. 2023 Oct; 166:115281.
156. Hussain M, Atif M, Babar M, Akhtar L. Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021;33(4):593-597.
157. Qiu M, Ding LL, Zhan ZL, Liu SY. Use of SGLT2 inhibitors and occurrence of noninfectious respiratory disorders: a meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Endocrine*. 2021 Jul;73(1):31-36.
158. Basak D, Gamez D, Deb S. SGLT2 Inhibitors as Potential Anticancer Agents. *Biomedicines*. 2023; 11(7):1867.
159. Demirbas A, Sarici H, Kilinc MF, Telli O, Ozgur BC, Doluoglu OG, Bozkurt S. The Relationship between Acidic Urinary pH and Overactive Bladder; Alkalization of Urine Improves the Symptoms of Overactive Bladder. *Urol Int*. 2015;95(2):223-6.

160. Crivelli J, Hsi R, Oerline M, Asplin J, Maalouf N, Hollingsworth J. MP10-03 Influence of SGLT-2 inhibitors on 24-hour urine parameters among kidney stone patients in the medicare population. *Journal of Urology*. 2023; 209.

8. EKLER

Ek 1: Anket Ön Formu



Sayın katılımcı, bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya davet edilmiş bulunmaktasınız. Anketten elde edilen bilgiler bilimsel amaçlı kullanılacak ve kişisel bilgileriniz özenle korunacaktır. Diabetes Mellitusu (Şeker Hastalığı) olan hastalar zaman zaman işeme şikayetleri deneyimlemektedir. Bu çalışma, belirli bir ilaç sınıfının (SGLT-2 inhibitörü ya da sodyum-glikoz kotransporter 2 inhibitörleri) diyabetik hastalarda işeme ile ilgili şikayetlere ve bu şikayetlerin hayat kalitesine olan etkisini araştırmayı amaçlamıştır. Çalışmada diabetes mellitus tanısı olup SGLT-2 inhibitörü sınıfına dahil ilaçları kullanan hastaların verileri; kontrol grubu olarak seçilen diabetes mellitus tanılı SGLT-2 inhibitörü sınıfına dahil herhangi bir ilaç kullanmayan hastaların verileri ile karşılaştırılacaktır. Aşağıdaki ilk 10 soru hastalığınız ve davranışlarınızla ilgili tanımlayıcı sorulardan oluşurken; diğerleri işeme ilgili şikayetlerinizi sorgulamaktadır. Son 4 hafta içindeki ortalama durumunuzu düşünerek takip eden soruları cevaplandırmanız bizi memnun edecektir.

Katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın kabul ediyorum. ☐ EVET

İSİM SOYİSİM:		HASTA NO:	
CEP TELEFON NUMARASI: (Anketteki eksik bilgileri tamamlayabilmek için istenmektedir.)	İMZA :		

YAŞINIZ:

CİNSİYETİNİZ: ☐ ERKEK ☐ KADIN

BOYUNUZ:

KİLONUZ:

KAÇ YILDIR DİABETES MELLİTUS HASTALIĞINIZ VAR?

☐ 0-5 Yıl

☐ 5-10 Yıl

☐ 10-20 Yıl

☐ 20 Yıl ve üzeri

DİABETES MELLİTUS DIŞINDA KRONİK BİR HASTALIĞINIZ VAR MI?

☐ Hipertansiyon

☐ Kalp Damar Hastalığı

☐ Hiperlipidemi

☐ Hipotiroidizm

☐ Hipertiroidizm

☐ Diğer: Belirtiniz:.....

DİABETES MELLİTUS HASTALIĞINIZA YÖNELİK KULLANDIĞINIZ İLAÇLAR NELERDİR?

-
-
-

a) Kullandığınız ilaçların kullanım sürelerini belirtiniz:

DAHA ÖNCE CERRAHİ İŞLEM GEÇİRDİNİZ Mİ?

☐ Evet

☐ Hayır

Cevabınız evet ise geçirdiğiniz cerrahi işlemleri belirtiniz.

-
-
-

Daha önce prostat veya mesaneye yönelik girişimsel olan/olmayan herhangi bir tedavi aldınız mı?

☐ Evet

☐ Hayır

GÜNLÜK SIVI TÜKETİMİNİZ NE KADAR?

☐ 1 lt ‘den az ☐ 1-2 lt arası ☐ 2-3 lt arası ☐ 3 lt’den fazla

BUGÜNKÜ POLİKLİNİK BAŞVURUNUZ İÇİN İDRAR YAPARKEN AĞRI YA DA YANMA HİSSİ ŞİKAYETLERİNİZDEN BİRİ MİDİR?

☐ Evet ☐ Hayır

Ek 2: ICIQ - FLUTS FORMU (KADIN)

1. Lütfen doğum tarihinizi yazınız. (Gün, ay,yıl olarak)

2a. Gece süresince ortalama kaç defa tuvalete gitmek için uyanmanız gerekiyor?

- | | |
|----------------------|----------------------------|
| Hiç | ☐ 0 |
| Bir defa | ☐ 1 |
| İki defa | ☐ 2 |
| Üç defa | ☐ 3 |
| Dört veya daha fazla | ☐ 4 |

2b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Çok Fazla

3a. Aniden idrar yapmak için tuvalete gitmeniz gerekiyor mu?

- | | |
|--------------|----------------------------|
| Hiçbir zaman | ☐ 0 |
| Zaman zaman | ☐ 1 |
| Bazen | ☐ 2 |
| Çoğu zaman | ☐ 3 |
| Her zaman | ☐ 4 |

3b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Çok fazla

4a. İdrar torbanızda ağrı hisseder misiniz?

- | | |
|--------------|----------------------------|
| Hiçbir zaman | ☐ 0 |
| Zaman zaman | ☐ 1 |
| Bazen | ☐ 2 |
| Çoğu zaman | ☐ 3 |
| Her zaman | ☐ 4 |

4b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Hiç											Çok fazla

5a. Gün içinde kaç defa idrar yapıyorsunuz?

- | | |
|--------------------|----------------------------|
| 1-6 defa | ☐ 0 |
| 7-8 defa | ☐ 1 |
| 9-10 defa | ☐ 2 |
| 11-12 defa | ☐ 3 |
| 13 veya daha fazla | ☐ 4 |

5b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Hiç											Çok fazla

Depolama şikayetleri toplam skor (2a-5a) :

6a. İdrar yapmaya başlamanızda gecikme olabiliyor mu?

- | | |
|--------------|----------------------------|
| Hiçbir zaman | ☐ 0 |
| Zaman zaman | ☐ 1 |
| Bazen | ☐ 2 |
| Çoğu zaman | ☐ 3 |
| Her zaman | ☐ 4 |

6b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Çok fazla

7a. İdrar yapmak için ıkmmanız gerekiyor mu?

- | | |
|--------------|----------------------------|
| Hiçbir zaman | ☐ 0 |
| Zaman zaman | ☐ 1 |
| Bazen | ☐ 2 |
| Çoğu zaman | ☐ 3 |
| Her zaman | ☐ 4 |

7b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Çok fazla

8a. İdrar yaparken birden daha fazla durup tekrar yapıyor musunuz?

Hiçbir zaman ☐ 0

Zaman zaman ☐ 1

Bazen ☐ 2

Çoğu zaman ☐ 3

Her zaman ☐ 4

8b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç

Çok fazla

İşeme şikayetleri toplam skor (6a-8a) :

9a. Tuvalete yetişebilene kadar idrar kaçırıyor musunuz?

Hiçbir zaman ☐ 0

Zaman zaman ☐ 1

Bazen ☐ 2

Çoğu zaman ☐ 3

Her zaman ☐ 4

9b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç

Çok fazla

10a. Ne kadar sıklıkla idrar kaçırıyorsunuz?

- Hiçbir zaman ☐ 0
Zaman zaman ☐ 1
Bazen ☐ 2
Çoğu zaman ☐ 3
Her zaman ☐ 4

10b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç Çok fazla

11a. Fiziksel olarak aktif olduğunuzda, kendinizi yorduğunuzda, öksürürken veya hapşırırken idrar kaçırıyor musunuz?

- Hiçbir zaman ☐ 0
Zaman zaman ☐ 1
Bazen ☐ 2
Çoğu zaman ☐ 3
Her zaman ☐ 4

11b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç Çok fazla

12a. İdrara gitme ihtiyacı hissetmediğinizde herhangi bir sebep olmaksızın idrar kaçırdığınız oluyor mu?

Hiçbir zaman ☐ 0

Zaman zaman ☐ 1

Bazen ☐ 2

Çoğu zaman ☐ 3

Her zaman ☐ 4

12b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç Çok fazla

13a. Uykunuzda idrar kaçırıyor musunuz?

Hiçbir zaman ☐ 0

Zaman zaman ☐ 1

Bazen ☐ 2

Çoğu zaman ☐ 3

Her zaman ☐ 4

13b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç Çok fazla

İnkontinans şikayetleri toplam skoru (9a-13a) :

Anketi cevaplama tarihi :/...../.....(gün/ay/yıl)

Araştırmacı veya Koordinatörün İmzası:

İsim-Soyisim

Ek 3: ICIQ – MLUTS FORMU (ERKEK)

1. Lütfen doğum tarihinizi yazınız. (Gün,ay,yıl olarak)

2a. İdrar yapmayı başlatmadan önce gecikme oluyor mu?

Hiç ☐ 0

Nadiren ☐ 1

Ara sıra ☐ 2

Çoğunlukla ☐ 3

Her zaman ☐ 4

2b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0 (hiçbir şekilde) ile 10 (bir hayli) arasında bir sayıyı daire içine alınız.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç

Çok fazla

3a. İdrar yapmayı devam ettirirken ıkınır mısınız?

Hiç ☐ 0

Nadiren ☐ 1

Ara sıra ☐ 2

Çoğunlukla ☐ 3

Her zaman ☐ 4

3b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0 (hiçbir şekilde) ile 10 (bir hayli) arasında bir sayıyı daire içine alınız

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç

Çok fazla

5a. İdrar yaparken bir kereden fazla durup başlar mısınız?

Hiç ☐ 0

Nadiren ☐ 1

Ara sıra ☐ 2

Çoğunlukla ☐ 3

Her zaman ☐ 4

5b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç Çok fazla

6a. İdrar yaptıktan sonra idrar kesenizin tamamen boşalmadığını ne sıklıkla düşünürsünüz?

Hiç ☐ 0

Nadiren ☐ 1

Ara sıra ☐ 2

Çoğunlukla ☐ 3

Her zaman ☐ 4

6b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç Çok fazla

İşeme şikayetleri toplam skor (2a-6a) :

7a. İdrar yapmak için, acilen tuvalete yetişme gereksinimi duyar mısınız?

- | | |
|------------|----------------------------|
| Hiç | ☐ 0 |
| Nadiren | ☐ 1 |
| Ara sıra | ☐ 2 |
| Çoğunlukla | ☐ 3 |
| Her zaman | ☐ 4 |

7b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

- | | | | | | | | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Hiç | | | | | | | | | | Çok fazla |

8a. Siz tuvalete yetişmeden idrar kaçırır mısınız?

- | | |
|------------|----------------------------|
| Hiç | ☐ 0 |
| Nadiren | ☐ 1 |
| Ara sıra | ☐ 2 |
| Çoğunlukla | ☐ 3 |
| Her zaman | ☐ 4 |

8b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

- | | | | | | | | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Hiç | | | | | | | | | | Çok fazla |

9a. Öksürdüğünüzde veya hapsirdiğinizde idrar kaçırmısınız?

- | | |
|------------|----------------------------|
| Hiç | ☐ 0 |
| Nadiren | ☐ 1 |
| Ara sıra | ☐ 2 |
| Çoğunlukla | ☐ 3 |
| Her zaman | ☐ 4 |

9b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Çok fazla

10a. Belirgin bir neden olmadan ve tuvalete gitme ihtiyacı hissetmeden idrar kaçırmısınız?

- | | |
|------------|----------------------------|
| Hiç | ☐ 0 |
| Nadiren | ☐ 1 |
| Ara sıra | ☐ 2 |
| Çoğunlukla | ☐ 3 |
| Her zaman | ☐ 4 |

10b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Çok fazla

11a. Uyurken idrar kaçıır mısınız?

- | | |
|------------|----------------------------|
| Hiç | ☐ 0 |
| Nadiren | ☐ 1 |
| Ara sıra | ☐ 2 |
| Çoğunlukla | ☐ 3 |
| Her zaman | ☐ 4 |

11b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Çok fazla

12a. İdrar yapmayı bitirdikten ve giyindikten birkaç dakika sonra pantolonunuzda hafif bir ıslaklık ne sıklıkla olur?

- | | |
|------------|----------------------------|
| Hiç | ☐ 0 |
| Nadiren | ☐ 1 |
| Ara sıra | ☐ 2 |
| Çoğunlukla | ☐ 3 |
| Her zaman | ☐ 4 |

12.b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Çok fazla

Depolama şikayetleri toplam skor (7-12a) :

13a. Gün boyunca ne sıklıkla idrara çıkarsınız?

1-6 defa ☐ 0

7-8 defa ☐ 1

9-10 defa ☐ 2

11-12 defa ☐ 3

13 veya daha fazla ☐ 4

13b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç Çok fazla

Frekans şikayetleri toplam skor (13a) :

14a. Gece boyunca idrara çıkmak için ortalama kaç kez kalkarsınız?

Hiç ☐ 0

Bir defa ☐ 1

İki defa ☐ 2

Üç defa ☐ 3

Dört veya daha fazla ☐ 4

14b. Bu sizi ne kadar rahatsız etmektedir?

Lütfen 0'dan (Hiç) 10'a (Çok fazla) kadar olan sayılardan uygun olanı daire içine alınız.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç Çok Fazla

Noktüri şikâyeti toplam skor (14a):

Anketi cevaplama tarihi :/...../.....(gün/ay/yıl)

Araştırmacı veya Koordinatörün İmzası:

İsim-Soyisim :

Soruları cevapladığınız için teşekkür ederiz.