T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ KULLANAN VE KULLANMAYAN HASTALARDA İDRAR KÜLTÜR ÜREMELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Eşref Serhat ELGÜN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Arzu BİLEN

ERZURUM - 2023

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Eşref Serhat ELGÜN	**Sınav tarihi:** 05 / 06 / 2023
Anabilim Dalı : İç Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Doç.Dr.Arzu BİLEN	
Tezin Konusu :" TİP 2 Diyabetes Mellitus Tanılı SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Hastalarda İdrar Kültür Üremelerinin Değerlendirilmesi "	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız: Tez yazım işlemi tamamlanamadığından dolayı

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Abdullah UYANIK	İç Hastalıkları Nefroloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Salim Başol TEKİN	İç Hastalıkları Onkoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Arzu BİLEN	İç Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

“Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri Kullanan ve İdrar Yolu Enfeksiyonu Olan Tip 2 Diyabetik Hastalarda İdrar Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 07.02.2019 tarih 3 no’lu oturumunun 2 no’lu kararı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 26.05.2022 tarih 8 no’lu oturumunun 43 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 02.06.2022 tarih ve 5 no’lu oturumunun 32 no’lu kararı ile Doç.Dr. Arzu BİLEN denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Eşref Serhat ELGÜN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **viiii**
TEŞEKKÜR ..... **ix**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Diabetes Mellitus 4
2.1.1. Tanım 4
2.1.2. Tanı ve Sınıflama 5
2.1.3. Epidemiyoloji 6
2.1.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus 6
2.4.1.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi 7
2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Kliniği 7
2.1.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları 8
2.1.5.1. Akut Komplikasyonlar 8
2.1.5.2. Kronik Komplikasyonlar 9
2.1.5.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar 9
2.1.5.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar 10
2.1.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi 12
2.1.6.1. Beslenme ve Egzersiz 12
2.1.6.2 Medikal Tedavi 14
2.1.6.2.1. Biguanid Grubu İlaçlar 14
2.1.6.2.2. İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar 14
2.1.6.2.3. Tiazolidindion (Glitazon) Grubu İlaçlar 15
2.1.6.2.4. Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar 15
2.1.6.2.5. İnkretin Bazlı İlaçlar 15
2.1.6.2.5.1. Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 Analogları) 15

2.1.6.2.5.2. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP4-İnhibitörleri, Gliptinler)..... 15
2.1.6.2.6. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler; Gliflozinler)..... 15
2.1.6.2.6.1. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörlerinin Avantajları 18
2.1.6.2.6.2 Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörlerinin Dezavantajları..... 18
2.1.2.2.6.3 Sodyum Glukoz Ko-transporter2 İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları..... 19
2.2. Böbrekte Glukoz Metabolizması..... 19
2.3. Üriner Sistem Enfeksiyonları..... 20
2.3.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları Epidemiyolojisi..... 21
2.3.2 Enfeksiyonun Patogenezi ve Etken Mikroorganizmalar..... 21
2.3.3. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tanısı..... 22
2.3.4. İdrar Kültürü..... 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM..... 233
3.1. Gereç..... 23
3.2. Yöntemler..... 24
3.3. İstatiksel Analizler ve Verilerin Değerlendirilmesi..... 24
4. BULGULAR..... 25
5. TARTIŞMA..... 37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 49
KAYNAKLAR..... 51

KISALTMALAR DİZİNİ

2. st PG	: 2. Saat Plazma Glukozu
A1C	: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABÜ	: Asemptomatik bakteriüri
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADA	: Amerika Diyabet Cemiyeti
AIDS	: Acquired Immunodeficiency Syndrome: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
AKS	: Akut Koroner Sendrom
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
ATPase	: Adenozin trifosfataz
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes mellitus
DNP	: Diyabetik Nefropati
DPP-4 İ	: Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörü
DRP	: Diyabetik Retinopati
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E.coli	: Escherichia coli
E.facialis	: Enterococcus Faecalis
FRG	: Familial Renal Glukozüri
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR	: Glomerül Filtrasyon Hızı
GLP-1 A	: Glukagon Benzeri Peptid-1 Analogları
GLUT	: Glukoz Transporter
HbA1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
HHD	: Hiperglisemik Hiperozmolar Durum
HIV	: Human Immunodeficiency Virus: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

HNF4α	: Hepatosit Nükleer Faktör 4-Alfa
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
K.pnömoni:	Klebsiella Pneumoniae
K	: Potasyum
KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LADA	: Erişkinlikte Geç Başlangıçlı Otoimmün Diyabet
Mİ	: Miyokard İnfarktüs
MODY	: Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti
MSKNS	: Metisilin Duyarlı Koagülaz Negatif Stafilokoklar
MSSA	: Metisilin Duyarlı Stafilokok Aureus
Na	: Sodyum
NHANES	: Ulusal Sağlık ve beslenme inceleme anketi
OAD	: Oral Antidiyabetik
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PMNL	: Polimorfonükleer Lökositler
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
S. aerous	: Staffilococcus Aerous
SGLT1	: Sodyum-glukoz taşıma proteini 1
SGLT-2 İnh	: Sodyum-glukoz taşıma proteini 2 İnhibitörleri
SGLT2	: Sodyum-glukoz taşıma proteini 2
SGLT3	: Sodyum-glukoz taşıma proteini 3
SGLT4	: Sodyum-glukoz taşıma proteini 4
SGLT5	: Sodyum-glukoz taşıma proteini 5
SGLT6	: Sodyum-glukoz taşıma proteini 6
Spp	: Türleri
SU	: Sülfonilüre
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus

T2DM : Tip 2 Diyabetes Mellitus

THD : Thiazolidin

Tip2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

TMP-SMX : Trimetoprim-sulfametoksazol

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

UPEC : Üropatojen Escherichia coli

ÜSE : Üriner Sistem Enfeksiyonları

YRG : Yüksek Risk Grubu

β-hücresi : Pankreas Beta Hücresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Böbrekte Glukoz Emilimi.....20

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. TEMD Diyabet ve glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri 5
Tablo 2.2. SGLT Alt Grupları 177
Tablo 2.3. Piyasada bulunan SGLT-2 İnhibitörleri ve kullanım dozları..... 17
Tablo 3.1. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Testler 24
Tablo 3.2. Çalışmada Yer Alan Sürekli Değişkenlere Ait Normal Dağılım Tablosu..... 24
Tablo 4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri..... 25
Tablo 4.2. Tüm Katılımcıların Demografik Özellikleri 26
Tablo 4.3. Üreme Olan ve Olmayan Hastalarda Demografik Değişkenlerin Karşılaştırılması 27
Tablo 4.4. SGLT-2 İnhibitörü Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Kültürde Üreme Oranlarının Karşılaştırılması..... 28
Tablo 4.5. SGLT-2 İnhibitör Kullanma Durumuna Göre İdrar Kültüründe Üreyen Kültürlerin Karşılaştırılması..... 29
Tablo 4.6. Antibiyotik Duyarlılığına göre SGLT-2 İnhibitörü Kullanma Durumunun Karşılaştırılması 30
Tablo 4.7. SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Hastalarda Bakteri Kültürüne Göre HbA1c Ortalamaların Karşılaştırılması 31
Tablo 4.8. SGLT-2 İnhibitörü Kullanmayan Hastalarda Bakteri Kültürüne Göre HbA1c Ortalamaların Karşılaştırılması..... 32
Tablo 4.9. SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Hastalarda Antibiyotik Duyarlılığına göre HbA1c Ortalamalarının Karşılaştırılması..... 33
Tablo 4.10. SGLT-2 İnhibitörü Kullanamayanlarda Antibiyotik Duyarlılığına göre HbA1c Ortalamalarının Karşılaştırılması..... 34

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik tecrübelerini benimle paylaşan, hekimlik adına daima yol gösterici olan değerli tez hocam Doç. Dr. Arzu BİLENe teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve sosyal alanda tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat ERDEM ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında kıymetli fikirleri ile çalışmama yön veren, bilgisi ve deneyimiyle desteğini esirgemeyen, her zaman yol gösteren Prof. Dr. Hamidullah UYANIK ve Uzm. Dr. Murat ALTUNOK'a yakın ilgileri ve özverilerinden dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık döneminin yükünü birlikte sırtladığımız, iyi ve zor günlerde güzel dostluklar paylaştığımız, yardım ve yakınlıklarını benden esirgemeyen çok değerli Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında, her zaman sevgi ve destekleri ile yanımda olduklarını bildiğim beni yetiştirip bu günlere getiren aileme ve hayatımda vazgeçilmez bir yere sahip olan; iyi ve kötü günde hep yanımda olan; desteğini, yardımını ve fedakarlığını hiçbir zaman esirgemeyen, sevgisini ve güvenini bana her daim hissettiren eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Eşref Serhat ELGÜN

ÖZET

Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı SGLT-2 İnhibitörü Kullanan Ve Kullanmayan Hastalarda İdrar Kültür Üremelerinin Değerlendirilmesi

Amaç: T2DM toplumda oldukça sık görülen bir hastalıktır. Mevcut bilgiler bize bu hastalığın her geçen gün artacağına dair öngörü vermektedir. Toplumu her alanda bu kadar çok etkileyen bir hastalık için tedavi seçenekleri sürekli olarak araştırılmaktadır. SGLT-2 inhibitörleri de oral kullanılan antidiyabetik ilaçlardandır. İdrarda glukoz atılımını arttırarak etki ettiğinden ÜSE ve T2DM birlikteliğinin sık olması bizde bu hastalarda ÜSE düşünülmesi halinde idrar kültürünü beklemeden uygulanabilecek ampirik antibiyotik tedavisine ışık tutması amacıyla bu çalışmayı yaptık.

Materyal ve Metot: Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi dahiliye polikliniklerine başvuran 120 Diabetes Mellitus hastasının yaş, cinsiyet, SGLT-2 inhibitörü kullanma durumu, HbA1c değeri, idrar kültüründe üreme durumu, kültürde üreyen bakteri ve bu bakterinin antibiyotik dirençleri son 2 yıla ilişkin hasta dosyaları taranarak elde edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizde SPSS for Windows 22.0 programı kullanılmış olup, anlamlılık için p değeri <0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Genel olarak T2DM tanılı hastaların ÜSE geçirenlerinin T2DM tanısı olmayanlarda da olduğu gibi kadın hasta ağırlıklı olduğu görüldü. SGLT-2 inhibitörü alan ve almayan hastalarda üreyen bakteriler ve bu bakterilerin antibiyotik dirençleri hakkında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Sonuç: Üriner sistem enfeksiyonu sıklığı hastalarda yüksek oranda belirlenmiştir. Kadın hastaların erkek hastalardan daha fazla üriner sistem enfeksiyonu geçirdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada ÜSE tanısı olan hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımının idrar kültüründe üreyen bakteriye etkisi olmadığı görüldü. SGLT-2 inhibitörü alan, kontrolsüz kan şekeri kontrolü olan hastalarda Ciprofloksasin ve Levofloksasin direncinin daha fazla olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, İdrar Kültürü, SGLT-2 inhibitörü

ABSTRACT

Evaluation of Urine Culture Growth in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With and Without SGLT-2 Inhibitor Use

Objective: T2DM is a prevalent disease in the population. Current knowledge gives us the prediction that this disease will increase day by day. Treatment options are constantly being investigated for a disease that affects society so much in every field. SGLT-2 inhibitor is one of the oral antidiabetic drugs. Since it increases glucose excretion in the urine, we conducted this study to shed light on empirical antibiotic treatment that can be administered without waiting for urine culture in case of UTI in these patients since the association of UTI and T2DM is common.

Material and Method: Age, gender, SGLT-2 inhibitor usage status, HbA1c value, urine culture growth status, bacteria grown in the culture, and antibiotic resistance of these bacteria were obtained by reviewing the patient files for the last two years in 120 Diabetes Mellitus patients admitted to the internal medicine outpatient clinics of Erzurum Atatürk University Medical Faculty Hospital. SPSS for Windows 22.0 program was used for statistical data analysis, and significance was evaluated at p-value <0.05.

Results: In general, patients with T2DM who had UTIs were predominantly female, as in patients without T2DM. There was no significant difference in the bacteria grown and their antibiotic resistance in patients who received SGLT-2 inhibitor and those who did not.

Conclusion: The frequency of urinary tract infections was determined at a high rate in patients. Female patients were found to have more urinary tract infections than male patients. In this study, the usage of SGLT-2 inhibitor did not affect the bacteria grown in urine culture in patients diagnosed with UTI. Ciprofloxacin and Levofloxacin resistance was higher in patients with uncontrolled blood glucose control who received SGLT-2 inhibitor.

Keywords: Diabetes Mellitus, Urine Culture, SGLT-2 inhibitor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) sürekli tıbbi bakım gerektiren, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkileyen, kronik, sistemik bir hastalıktır. Akut ve kronik komplikasyonları sonucu gelişen morbidite ve mortalite oranının çok yüksek olması sebebiyle halen tüm dünyada en önemli sistemik hastalıklardan biridir. Diyabetin tüm dünyada yaklaşık 425 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. 20-79 yaşları arasında Tip 2 DM sıklığı %8,8 iken 2040 yılında bu değerin %10,4 e yükseleceği tahmin edilmektedir (1) .

Diyabetli hastalarda çok sayıda sitolojik faktör yara iyileşmesini bozmaktadır. Diyabete bağlı nöropati ve vaskülopati gelişimi sonucunda hastalarda kronik yaralar gelişmektedir . Nötrofil kemotaksisi, vasküler endotelyuma bağlanma, fagositoz, hücre içi bakterisidal aktivite, opsonizasyon ve hücre aracılı bağışıklık; hiperglisemili diyabetik hastalarda baskılanır (2,3).

Vasküler hasar diyabette yaygındır. Vasküler yetmezlik mevcut olduğunda mikroaerofilik ve anaerobik organizmaların büyümesi artarken aynı zamanda lökositlerin oksijene bağımlı bakterisidal fonksiyonlarını baskılayan lokal doku iskemisi gelişebilmektedir. Diyabete bağlı vasküler hastalık, lokal inflamatuar yanıtı ve antibiyotiklerin emilimini de bozabilir. Diyabetle ilişkili periferik nöropatili hastalarda küçük lokal travmalar, deri ülserlerine neden olabilir ve bu da diyabetik ayak enfeksiyonlarına yol açabilir. Bu tür hastalardaki deri lezyonları genellikle ya fark edilmez ya da enfeksiyon oluşana kadar göz ardı edilir. Diyabetle ilişkili otonom nöropatisi olan hastalarda idrar retansiyonu ve staz gelişebilir ve bu da onları idrar yolu enfeksiyonlarına yatkın hale getirir. Diyabetli hastalarda, özellikle her gün insülin enjekte edenlerde, sıklıkla S. aureus ile asemptomatik burun ve cilt kolonizasyonu vardır. Ayrıca, 2001 ve 2002 yılları arasında toplanan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nden (NHANES) elde edilen verilerin analizine göre, S. aureus ile kolonize olan diyabetik hastaların, metisiline dirençli bir S. aureus izolatına sahip olma olasılığı duyarlı bir izolattan daha fazladır (4).

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, T2DM tedavisinde son birkaç yıldır kullanımda olan yeni kuşak oral anti diyabetik ilaçlardır. Glukoretikler veya gliflozinler olarak adlandırılan bu ilaçlar, renal proksimal tübüllerde glukoz reabsorbsiyonunu %30-50 azaltır ve insülin aracılı mekanizmalardan bağımsız olarak kan glukoz seviyelerini düşürürler. SGLT aktivitesi, hücre zarları boyunca apikal sodyum ve glukoz taşınmasına aracılık eder. Kotransport, bazolateral sodyum/potasyum-ATPaz tarafından aktif sodyum atılımı ile yürütülür ve böylece hücre içerisine glikoz alımını kolaylaştırırlar. SGLT2, proksimal tubülün S1 parçasında bulunan ve gün içinde glomeruler filtrata serbestçe geçen toplam 180 gr civarında glukozun yaklaşık %90'ının reabsorbsiyonunu sağlamakla görevlidir. Kalan %10'luk glukoz da yine proksimal tubulinin S3 parçasında bulunan SGLT1 tarafından reabsorbe edilmektedir. SGLT1 ise başlıca intestinal sistemde olup glukoz ve galaktozun enterositlere Na+-K+ ATPaz yardımı ile taşınmasına aracılık eder. Diyabette plazma glukoz konsantrasyonu arttığından hem glomeruler filtrasyonla proksimal tubule geçen glukoz yükü artmış hem de paradoksik olarak üriner glukoz reabsorbsiyonu artmıştır. T2DM tanılı hastalarda SGLT-2 expresyonu ve aktivitesinde artış vardır (5,6).

Dapagliflozin, canagliflozin ve empagliflozin Avrupa ve ABD de şu an kullanımda olan ajanlar olup, diğer yeni SGLT-2 inhibitörleri ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Ülkemizde şu anda kullanılan SGLT-2 inhibitörleri; dapagliflozin 10 mg tablet ve empagliflozin 10 ve 25 mg tablet formlarıdır. Kan şekerini düşürücü etkileri kısmen ılımlı düzeylerde olup plasebo ile kıyaslandığında HbA1c değerinde ortalama % 0.4 ile % 1.1 arasında düşüşe neden olurlar. SGLT-2 inhibitörlerinin kan şekerini düşürücü etkileri yanında kan basıncı ve kilo üzerine de olumlu etkileri mevcuttur (7,8).

Yapılan çalışma sonuçlarına göre, empagliflozinin yüksek kardiyovasküler risk taşıyan T2DM hastalarında ölüm oranlarını azalttığı görülmüştür. Bu nedenle hipertansiyonlu T2DM hastalarında kullanımı önerilmektedir. Kanagliflozin ve dapagliflozin kullanan hastalarda da tedavi sonuçlarına göre yapılan değerlendirmede; kalp yetmezliği ve ölüm oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca, SGLT-2 inhibitörleri kilo kaybının yanı sıra glisemik kontrolü iyi sağladığı ve nitrik oksit

salınımında artışa bağlı olarak oksidatif streste azalma meydana getirdiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, hastalarda 1-5 kg arasında kilo kaybı olduğunu göstermiştir. Bu kaybın 2/3 ü yağ dokusu kaybı iken 1/3 ü sıvı kaybı olarak bildirilmiştir. Başlangıçta kilo kaybı diüreze bağlı olmakta ancak, glukozüri ile günde 200-300 kalori kaybedilmektedir. Azalan kan şekerinden bağımsız olarak SGLT-2 inhibitörleri diyabetik nefropati riskini de düşürmektedir (9).

Klinik çalışmalarda, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu sıklığında artış tespit edilmektedir. SGLT-2 inhibitörü kullanan kadınların yüzde 10 ila 15'inde vulvovajinal kandidiyaz insidansının yaklaşık iki ila dört kat arttığı gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörleri idrar yolu enfeksiyonlarının oranını arttırmaktadır (yüzde 8,8'e karşı yüzde 6,1) (7,10–13).

Çalışmamızda; idrar yolu enfeksiyonu olan T2DM tanılı hastalarda, SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalardan alınan idrar kültürlerinde üreyen bakterilerin karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Bu çalışma, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında farklı patojenlerin belirlenmesi durumunda ampirik tedavi açısından hedefe yönelik erken tedavinin başlanması açısından bize yol gösterici olacaktır.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olacaktır. Erzurum Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Genel Dâhiliye Polikliniği, Dâhiliye Endokrin Polikliniği ve Dâhiliye servislerine başvuran daha önce T2DM tanısı almış, başvuru esnasında idrar yolu enfeksiyonu saptanmış ve kültür incelemesi mevcut olan 18-65 yaş aralığında hastaların çalışmaya dâhil edilmesi planlanmaktadır. Benign prostat hiperplazisi, mesane karsinomu, prostat karsinomu ve renal taş tanıları olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diyabet, rölatif ya da mutlak insülin kaybı veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan ‘insülin direnci’ nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutuluma neden olan hiperglisemi ile karakterize, kronik bir metabolizma bozukluğudur. Devamlı tıbbi bakım gerektiren bu hastalığın idaresinde akut ve kronik komplikasyonların gelişim tehlikesini azaltmak amacıyla sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır (14).

Diyabetik hastalar poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, halsizlik, kilo kaybı, bulanık görme, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma, idrar yolu enfeksiyonları, mantar enfeksiyonları, kaşıntı gibi semptomlarla karşımıza çıkabilmektedir.

Diyabetik hastaların çoğu başvuru anında asemptomatiktir ve rutin laboratuvar değerlendirmesinde hiperglisemi tespit edilir. Hipergliseminin klasik semptomları (poliüri, polidipsi, noktüri, bulanık görme ve kilo kaybı dahil) izlenir. Poliüri, serum glukoz konsantrasyonu, idrarla glukoz atılımında artışa yol açan, glukoz geri emilimi için renal eşiği aşarak, 180 mg/dL'nin (10 mmol/L) önemli ölçüde üzerine çıktığında oluşur. Glikozüri ozmotik diüreze ve hipovolemiye neden olabilir ve bu da polidipsiye yol açabilir. Hacim kayıplarını diyet olmayan gazlı içecekler gibi konsantre şekerli içeceklerle tamamlayan hastalar, hiperglisemilerini ve ozmotik diürezi şiddetlendirir. Nadiren tip 2 diyabetli yetişkinler, belirgin hiperglisemi, şiddetli dehidratasyon ile karakterize, ancak ketoasidoz olmaksızın hiperozmolar hiperglisemik bir durumla başvurabilir. Tip 2 diyabetin komplikasyonu olan diyabetik ketoasidoz (DKA), yetişkinlerde de nadirdir, ancak belirli koşullar altında (genellikle şiddetli enfeksiyon veya diğer akut hastalıklar) ortaya çıkabilir (15).

Tip 1 diyabette ise DKA, yeni teşhis edilen tip 1 diyabetli yetişkinlerin yaklaşık yüzde 25'inde ilk başvuru olabilir. Çocuklarla karşılaştırıldığında, tip 1 diyabetli erişkinlerde insülin salgılama kapasitesinin kaybı genellikle daha az hızlıdır . Bu nedenle, tip 1 diyabetli yetişkinlerin tanıdan önce tipik olarak daha uzun bir tahmini süresi vardır ve çocuklardan daha uzun süreli hiperglisemi semptomlarına (poliüri, polidipsi, yorgunluk) sahip olmaları muhtemeldir . Yetişkinlerin yüzde 2 ila 12'sinde, klinik tablo tip 2 diyabetinkine benzerdir ve daha ileri yaşta başlar; başlangıçta insüline bağımlı değildir, otoimmün aracılı insülin eksikliği hastalığın seyrinde daha sonra gelişir . Bu bazen yetişkinlerin gizli otoimmün diyabeti (LADA) olarak adlandırılır (16,17).

2.1.2. Tanı ve Sınıflama

Günümüzde diyabet hastalığının tanısında kullanılan ölçütler American Diabetes Association (ADA) tarafından 1997 yılında yayımlanmıştır. 1999 yılında bazı değişiklikler yapılarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilmiştir. 2006 yılında yayımlanan raporlarda Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve DSÖ 1999 yılındaki ölçütleri kabul etmiştir (18).

Tablo 2.1. TEMD Diyabet ve glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri Tablo 2.1'de görülmektedir (14).*

	Aşikar DM	İzole BAG **	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
APG (>8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	140-199 mg/dl	
OGTT 2.st PG (75 gr glukoz)	≥ 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + diyabet semptomları	-	-	-	
HBA1C***	≥ %6,5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle mg/dl olarak ölçülür.
** 2006 yılı DSÖ/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG: 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.
***Standardize yöntemlerle ölçülmelidir.

2.1.3. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2021 yılında yayınladığı Diyabet Atlasına göre dünyada 537 milyon yetişkin (20-79 yaş) diyabet tanısıyla yaşıyor. Bu da her 10 kişiden birinin bu hastalığa sahip olduğunu gösteriyor. Bu sayının 2030'da 643 milyona ve 2045'te 783 milyona çıkacağı tahmin ediliyor. Diyabet, 2021'de 6,7 milyon ölümden sorumludur. Ülkemizin de içinde bulunduğu Orta Doğu ve Kuzey Afrika verilerinde; her 6 yetişkinden 1'i (73 milyon) diyabetle yaşıyor. Diyabetli yetişkin sayısının 2030 yılına kadar 95 milyona ve 2045 yılına kadar 136 milyona ulaşması bekleniyor. Diyabeti olan her 3 yetişkinden 1'ine henüz tanı konulmadığı bilinmektedir. 2021'de tüm dünyada diyabet nedeniyle 796.000 ölüm görülmüştür (19,20).

Diyabetes mellitusun sınıflamasına bakıldığında; Tip 1 diyabetes mellitus, Tip 2 diyabetes mellitus, gestasyonel diabetes mellitus ve diğer spesifik diyabet tipleri olarak sayılabilir.

2.1.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus

T2DM dünyadaki toplam diyabet hastalarının %90-95'ini oluşturur. Büyük ölçüde obeziteye bağlı insülin direnci patogenezinde rol oynamaktadır. İnsülin direnci ve insülin salgılanma yetersizliği birlikte rol oynar. Rölatif insülin yoksunluğu olarak adlandırılır. İnsülin salgılama eksikliği muhtemelen çok faktörlüdür. Ancak çoğunlukla metabolik olduğu ve otoimmün olmadığı düşünülür. T2DM hastalarının ortak özellikleri genel olarak; obezite, orta veya ileri yaşta başlama, birinci derece akrabalarda T2DM aile hikayesi ve çoğunlukla hafif düzeyde semptomatik olan yavaş gelişen hiperglisemidir. T1DM olduğu gibi T2DM için de hiçbir klinik özellik duyarlı ve spesifik değildir. Çocuklarda ve ergenlerde, yetişkinlerde ve zayıf ve obez kişilerde ortaya çıkabilir. Hastalar, asemptomatikten başlayıp ketoasidoz veya nonketotik hiperozmolar koma ile başvurabilir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati ve nöropati) T1DM ve T2DM de benzerdir. Diyabetin süresi ve glisemik kontrolleri komplikasyonların oluşumunda önemli rol oynar. Her iki diyabet

türü de aterosklerotik makrovasküler komplikasyon riskini artırır ve T2DM hastaların çoğunun yaşının ileri olması riske etki eder.

2.4.1.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi

T2DM fizyopatolojisinde insülin salgılanmasında azalma, insülin direnci ve inkretin hormon yetersizliği yer almaktadır (20).

Üretilen insülin hücre reseptör hasarına bağlı olarak efektif kullanılamaz. Buna istinaden glukoz hücre içine absorbe edilip enerjiye dönüştürülemez. Özellikle periferik dokuda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Böylece glukozun hücre içine girişi azalmıştır . Glukoz enerji olarak kullanılamaz. Bu durumun nedeni insülin direnci oluşturan post reseptör mutasyonlar, adiponektin ve tümör nekrozis faktör (TNF) alfa gibi proteinlerdir. İnsülin direnci bazı genetik mutasyonlarla gelişebildiği gibi obezite, inflamatuar olaylar ve ilaç kullanımıyla (niasin, glukokortikoidler gibi) da tetiklenebilir (14).

Pankreasın insülin sekresyonu kandaki glukoz düzeyine göre yetersiz kalır ve hiperglisemi oluşur . İnsülin sekresyonundaki progresif bozulma beta (β) hücre kaybı ve β hücre disfonksiyonundan kaynaklanır. β hücre kaybına ya da fonksiyon bozukluğuna katkı yapanlar arasında pankreas adacıklarında amiloid birikimi, β hücrelerinde zayıflama, glukotoksisite ve lipotoksisite yer alır (20,21).

İnkretinler ise gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemden salgılanan ve insülin sekresyonunu uyaran hormonlardır. İnkretinler gıda alımından sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60’ ından sorumludur. İnkretin hormon yetersizliğinin tip 2 diyabet patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (14).

2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Kliniği

Tip 2 DM’de sıklıkla görülen bulgular, noktüri, polidipsi, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, poliüri ve polifajidir. Çoğunlukla başlangıç evresinde hiçbir belirti görülmeyebilir. Fakat bazı hastalar mükerrer görmede bulanıklık,

enfeksiyonlar, gecikmiş yara iyileşmesi, el ve ayaklarda karıncalanma ve uyuşma, özellikle ayaklarda ağrılar gibi kronik komplikasyonlara bağlı bulgularla da başvurabilirler (22).

2.1.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabet hastalarında kan glukoz düzeylerinde kısa zaman içerisinde meydana gelen dalgalanmalar mortalitesi yüksek akut komplikasyonlara sebep olabilir. Glukoz düzeylerinin uzun dönemde kontrol altına alınamaması ise kronik komplikasyonlara yol açmaktadır . Bu hastalarda kronik vasküler yetmezlikler; makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Bu makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasındaki en önemli risk faktörleri glisemik kontrolün yetersiz olması ve glisemik dalgalanmaların sık olmasıdır (23–25).

2.1.5.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperozmolar durum (HHD), laktik asidoz ve hipoglisemi diyabetin akut komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonlar büyük ölçüde önlenebilir komplikasyonlardır. Fakat yine de mortalite ve morbiditeleri oldukça yüksektir . Diyabette görülen en sık akut komplikasyon hipoglisemidir. ADA'ya göre diyabetik hastalarda kan glukozu <70 mg/dl iken hipoglisemi olarak kabul edilmesi önerilir. Hipogliseminin en önemli nedeni, yetersiz beslenme ve tedavinin (insülin salgılatıcı oral antidiyabetik ya da insülinlerin) uygun şekilde uygulanmamasıdır . Ayrıca yaşlılarda, böbrek yetersizliği nedeniyle hipoglisemi görülme riski artmıştır (26,27).

DKA ve HHD ise hiperglisemik acillerdir. DKA'da; plazma glukoz >250 mg/dl, arteriyel pH <7,30, serum bikarbonat <15 mEq/l, orta/ağır derecede ketonemi ya da ketonüri vardır. HHD'da ise mental durum bozukluğu, ağır hiperglisemi (plazma glukozu >600 mg/dl) vardır ve serum ozmolalitesi artmıştır (>320 mOsm/kg). DKA'da asıl problem insülin eksikliği iken HHD' da ise dehidratasyondur. Tip 1 DM'li hastalar DKA'ya daha meyillidir. Bununla beraber travma, ciddi enfeksiyon, kardiyovasküler

aciller gibi katabolik strese yol açan durumlarda ve ileri diyabet yaşı olan T2DM hastalarında da görülebilir (14,28).

2.1.5.2. Kronik Komplikasyonlar

Kronik hiperglisemi diyabetli hastalarda komplikasyon oluşmasında önemli bir risk faktörüdür. İlave olarak uzun süreli ya da sık sık hipoglisemi maruziyetleri, glisemik değişkenlik, genetik yatkınlık, oksidatif stres, obezite, çevresel faktörler, hastalık süresi diyabetle ilişkili uzun dönem komplikasyonlarının gelişimi açısından önemli belirleyicilerdir (29).

2.1.5.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar kabaca 3 başlık altında toplanabilir:

- ✓ Kardiyovasküler hastalıklar (KVH)
- ✓ Periferik arter hastalığı
- ✓ Serebrovasküler hastalık

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak; akut koroner sendrom (AKS), miyokard infarktüsü (Mİ) öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon öyküsü, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık kabul edilmektedir. ASKVH diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ayrıca diyabetin maliyetini hem doğrudan hem de dolaylı olarak arttırmaktadır . Diyabetli hastalarda kardiyovasküler (KV) risk faktörlerinin kontrolü ASKVH'nin önlenmesi veya geciktirilmesinde son derece önemlidir. Özellikle çoklu risk faktörleri aynı zamanda kontrol edildiğinde yarar çok daha yüksek olmaktadır (30).

Diyabet, koroner arter hastalığı (KAH) yönünden de bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabeti olan tüm hastalar KV risk faktörleri açısından yılda en az bir kere değerlendirilmeli ve gerekiyorsa tedavi edilmelidir (14).

Diyabetik kardiyomiyopati ise HT(hipertansiyon) ya da KAH yokluğunda DM'de görülen ventriküler disfonksiyon olarak tanımlanmıştır. Oluşumunda ek olarak; metabolik bozukluklar, miyokardiyal fibrozis, küçük damar hastalığı, otonomik disfonksiyon ve insülin direnci gibi multifaktöriyel süreçlerin yer aldığı düşünülmektedir (31).

Periferik arter hastalığı insidansı da diyabetik hastalarda genel popülasyona göre artmıştır. Diyabetik hastalarda görülen periferik arter hastalığı hem diyabetik ayak yarası hem de ekstremite ampütasyonu için risk oluşturmaktadır. Bundan dolayı hastalar mutlaka periferik arter hastalığı(PAH) yönünden de taranmalıdır. Periferik nabız muayeneleri mutlaka her kontrolde yapılmalıdır (32,33).

Serebrovasküler hastalıklardan inme insidansı diyabetik hastalarda 2'ile 6 kat kadar artmıştır. Diyabetik hastaların ölümlerinin yaklaşık %25'inden sorumludur. Diyabetik hastalarda iskemik inme, hemorajik inmeden daha fazla görülmektedir. Yine inme geçiren bir hastanın da eşlik eden diyabet varlığında morbidite ve mortalitesinde artış olmaktadır (34).

2.1.5.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar hipergliseminin süresi ve şiddeti ile yakından ilişkilidir. Bunlar üç başlık altında toplanabilir:

- ✓ Nefropati
- ✓ Retinopati
- ✓ Nöropati

Mikrovasküler komplikasyonların hepsi iyi bir glisemik kontrol sağlanması ve erken teşhisle önlenebilen veya kontrol altına alınabilen komplikasyonlardır; bu sebeple ADA diyabetik hastalarda glisemik kontrolün iyi sağlanmasını ve bu hastaların mikrovasküler komplikasyonlar açısından düzenli olarak taranmasını önermektedir (35).

Diyabetik retinopati(DRP) erişkin yaştaki diyabetli hastalarda görülen en önemli körlük nedenidir. DRP nonproliferatif ve proliferatif olmak üzere ikiye ayrılır. Tedavi ve önlemede temelde kan şekeri regülasyonu, uygun kan basıncı hedefi, antiplatelet tedavi, aldoz redüktaz inhibitörleri, lazer fotokoagülasyon ve vitrektomi yer alır . 10 yaşından büyük T1DM tanılı hastalarda tanıyı takiben 5 sene sonra, tip 2 DM hastalarında ise tanı anında olmak üzere ilk göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Eğer ilk muayenede diyabetik retinopati saptanmazsa yıllık olarak takibi devam etmelidir. Mikroalbuminüri saptanan hastalarda DRP riski daha yüksek olması sebebiyle göz dibi muayenesi daha sık yapılmalıdır (14,36).

Diyabetik nöropati, diyabetin kronik en sık görülen komplikasyonlarından birisidir. Sinir sistemindeki farklı bölgeleri etkileyerek vücuttaki sinirlerin aktivitesinde bozulmaya neden olur. Periferik ve/veya otonomik tutulumlara bağlı semptomlara sebep olabilir. Diyabetik periferik nöropatinin erken belirtileri genellikle uyuşma, karıncalanma gibi disestezik yakınmalardır. Bu ince liflerin tutulumu ile ilişkilidir. Kalın lifler tutulduğunda ise uyuşukluk ve duyu kaybı gibi semptomlar meydana gelir. Duyu kaybı distal sensörimotor polinöropatinin varlığını gösterir ve diyabetik ayak yarası için de risk faktörü oluşturur. Diyabetik nöropatilerin yaklaşık %75'ini distal simetrik polinöropati oluşturur. Otonomik nöropati ise ortostatik hipotansiyon, kabızlık, istirahat taşikardisi, dispepsi, erektil disfonksiyon, diyare, fekal inkontinans gibi gastrointestinal semptomlar, mesane fonksiyonunda bozukluklar, hipoglisemiyi algılayamama gibi otonomik semptomlarla ortaya çıkabilir . Yine 10 yaşından büyük tip 1 DM hastalarında tanıyı takiben 5 yıl sonra, tip 2 DM hastalarında ise tanı anında olmak üzere nöropati semptomları sorgulanmalı ve monofilamen testi ile duyu muayenesi yapılmalıdır. Nöropati taramasının da yıllık olarak yapılması önerilmektedir (37,38).

Diyabetin komplikasyonlarından en önemlilerinden biri de de diyabetik ayak yarasıdır. Diyabetik hastaların yaklaşık dörtte biri hayatlarının bir döneminde diyabetik ayak komplikasyonunu yaşarlar. Etiyolojide periferik arter hastalığı, nöropati, enfeksiyon, glisemik kontrolün kötü olması, travma, ayakta yapısal anatomik bozukluklar, kötü ayak bakımı, diyabet süresinin 10 yıldan uzun olması gibi faktörler yer alır . Diyabetik ayak yaraları tedavi maliyetini arttırmanın yanı sıra hastaların

yaşam kalitesinde bozulmaya, ampütasyonlara, hastaneye yatışa ve hastanede yatış sürelerinin uzamasına neden olmaktadır . Bu nedenle hastalara ayak bakımı eğitimlerinin verilmesi ve diyabetik ayak yaralarını önleyici tedbirlerin alınması oldukça önemlidir (14,39,40).

2.1.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi

Diyabetin her aşamasında en önemli tedavi; yaşam tarzı değişiklikleridir. Yaşam tarzı değişikleri diyabetik hastalar için kan şekeri regülasyonunun yanı sıra diğer tüm risk faktörleri; kan basıncı regülasyonu ve dislipidemi açısından oldukça önemlidir.

Diyet önerileri, diyabet gelişiminde, diyabet komplikasyonlarının takip ve tedavisinde olmazsa olmaz kısımdır . Yaşam tarzına ve kalori ihtiyacına göre diyet düzenlenmesi oldukça önemlidir. Yine hastaların düzenli egzersiz yapması; hem kan şekeri regülasyonunu kolaylaştırır, hem de kilo kaybına ve insülin direncinin azalmasına katkıda bulunur. Diyabette artan ASKVH riski sebebiyle sigarayı bırakma da en önemli yaşam tarzı değişikliklerinden birisidir (41).

Yaşam tarzı değişikliği yanında T2DM hastalarında farmakolojik tedavide oral antidiyabetik ajanlar(OAD), insülin ve diğer enjekte edilebilen antidiyabetik tedavileri bulunmaktadır.

2.1.6.1. Beslenme ve Egzersiz

Diyabetin önlenmesi ve diyabet hastalarının kan şekeri kontrolünde yaşam tarzı değişiklikleri çok önemli bir noktadadır. Diyabet riski taşıyan kişilerde yapılan araştırmalarda, kilo kaybının sağlanması ve haftalık yüz elli dakika fiziksel aktivite yapılması ile diyabet gelişme oranının azaldığı tespit edilmiştir (42,43).

Diyabetik bireylerde beslenme planı her bireye özel hazırlanmalıdır. Hastalar tanı aldıkları andan itibaren diyetisyenlerin takibinde olmalıdır. Beslenme programında genel olarak enerji gereksinimi %45-50 karbonhidratlardan, %15-20

proteinlerden ve %20-30 yağlardan karşılanabilir ancak bu oranlar bireyin alışkanlıklarına, tedavi hedeflerine ve tercihlerine göre kişiselleştirilmelidir (44).

Düzenli fiziksel aktivite dokulardaki insülin duyarlılığını artırır. Diyabet riskinin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Diyabetli hastalarda kilo kaybının, kardiyovasküler risklerin azalmasında ve glisemik kontrolün sağlanmasında önemli yeri bulunmaktadır . Diyabetlilerde haftada en az yüz elli dakika koşu, yürüyüş ve yüzme gibi aerobik egzersizler ve kas gücünü artırmayı amaçlayan direnç egzersizleri önerilmektedir (45,46).

Diyabetli bireyin fiziksel aktivitesini artırması, PG ve lipid düzeyleri ile KB kontrolünün sağlanmasını kolaylaştırır. Fiziksel aktiviteyi artırmayı hedefleyen bir egzersiz programına başlamadan önce, diyabetli bireyin, egzersizin olası yan etkileri ve kontrendikasyonları yönünden dikkatli bir şekilde araştırılması gereklidir. KVH riski yüksek ve sedanter yaşam süren hastalarda egzersize başlamadan önce detaylı bir inceleme yapılmalıdır. Egzersiz, kişisel gereksinimler, sınırlamalar ve kişisel performansa göre bireyselleştirilmelidir. Prediyabetli ve diyabetli (özellikle tip 2) bireylerin, kilo vermeye yönelik olarak planlanan kalori kısıtlaması ile haftada toplam en az 150 dakika orta şiddette aerobik fiziksel aktivite (ör. tempolu yürüme) programı uygulamaları gereklidir. Egzersiz programı haftada en az 3 gün olmalı ve egzersizler arasında 2 günden fazla boşluk olmamalıdır Diyabetli bireylerin, ayrıca bir kontrendikasyon durumu yoksa, haftada 2 gün hafif direnç egzersizleri de yapmaları önerilmelidir. Egzersiz programı mümkünse bir egzersiz uzmanı tarafından, bireye uygun olarak düzenlenmeli ve başlangıçta uzman gözetimi altında yapılmalıdır. Egzersiz sırasında hastanın kendi kalp hızını izlemesi ve maksimum kalp hızının (Maksimum kalp hızı = 220 - yaş) %50-75'i civarında olacak şekilde egzersiz şiddetini ayarlaması önerilir. Egzersiz öncesi, sırası ve sonrasında kan glukoz takibi yapılmalı, özellikle insülin ve insülin salgılatıcı ilaç kullananlarda hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır (14).

2.1.6.2 Medikal Tedavi

Tip 1 DM, mutlak insülin yokluğu ile seyreden bir hastalık olduğu için yalnızca insülin tedavisi kullanılmaktadır. Tip 2 DM tedavisinde ise oral antidiyabetik ajanlar, insülin rejimleri ve enjekte edilebilen antidiyabetik ajanlar kullanılabilmektedir. Ülkemizde bulunan insülin dışı antidiyabetik tedaviler şu şekildedir (14).

2.1.6.2.1. Biguanid Grubu İlaçlar

Bu grupta metformin yer almaktadır. Etkisini insülin direncini azaltarak ve insülinin etkilerini arttırarak göstermektedir.

2.1.6.2.2. İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar

Bu grupta sulfonilüreler ve glinidler yer almaktadır. Etkilerini pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını arttırarak göstermektedirler. Glinidlerin etkisi daha kısa sürelidir.

Sülfonilüre grubu ilaçlar (2. kuşak ilaçlar)

- ✓ Glipizid
- ✓ Gliklazid
- ✓ Glibenklamid (gliburid)
- ✓ Glimepirid
- ✓ Glibornurid

Glinid grubu (meglitinidler)

- ✓ Repaglinid
- ✓ Nateglinid

2.1.6.2.3. Tiazolidindion (Glitazon) Grubu İlaçlar

Bu grupta pioglitazon yer almaktadır. Etkisini periferik dokularda insülin direncini azaltıp, duyarlılığı arttırarak göstermektedir.

2.1.6.2.4. Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar

Bu grupta akarboz ve miglitol yer almaktadır. Etkilerini intestinal düzeyde karbonhidrat metabolizmasını bozup, metabolitlerinin emilimini engelleyerek göstermektedir.

2.1.6.2.5. İnkretin Bazlı İlaçlar

2.1.6.2.5.1. Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 Analogları)

Bu grupta eksanatid, liraglutid, dulaglutid, liksisenatid ve albiglutid yer almaktadır. Etkilerini, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek (inkretinmimetik etki) pankreas beta hücrelerinde insülin duyarlılığını artırıp, glukagon etkisini azaltarak gösterirler.

2.1.6.2.5.2. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP4-İnhibitörleri, Gliptinler)

Etkilerini, yemek sonrası artan inkretin hormonların yıkımında görevli DPP-4 enzimini inhibe ederek (inkretin artırıcı) gösterirler. Bu grupta vildagliptin, sitagliptin, saksagliptin, linagliptin yer almaktadır.

2.1.6.2.6. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler; Gliflozinler)

Etkilerini böbrek tübüllerinde SGLT-2 İnhibisyonu ile glukoz emilimini azaltıp, atılımını artırarak gösterirler. Bu grupta empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin ve ertugliflozin yer almaktadır.

ASKVH olan ya da ASKVH açısından yüksek riske sahip olan, kalp yetersizliği olan ve kronik böbrek hasarı olan hastalarda başlangıç HBA1C' den ve HBA1C hedefinden bağımsız olarak SGLT-2 inhibitörü kullanımı önerilmektedir (47).

1800'lü yıllarda elma ağacı kabuğunda keşfedilen phlorizin maddesinin yıllar sonra glukozürik etkisi olduğu saptanmıştır. SGLT' lerin bulunmasıyla birlikte, phlorizin, renal glukoz emilim inhibisyon etkisinden istifade edilerek SGLT inhibitörü olarak kullanılmaya başlanmıştır. Fakat emiliminin zayıf olması, genel olarak bağırsakta bulunan SGLT-1'e karşı baskın etki göstermesi ve diyare yan etkisi sebebiyle kullanımını sınırlı kalmıştır . Bu nedenle yüksek oranda SGLT-2'ye bağlanan inhibitör ilaçlar geliştirilmiştir. Böylece SGLT-1 üzerinden görülen yan etkiler azaltılmıştır. Ülkemizde yalnızca empagliflozin ve dapagliflozin bulunmaktadır (14,48–50).

SGLT-2 inhibitörü etkilerini insülinden bağımsız olarak göstermektedir. Böylece diğer oral antidiyabetiklere kıyasla pankreas beta hücre fonksiyonlarındaki azalmayla etkinliklerinde değişiklik görülmemektedir (51).

SGLT-2 inhibitörleri, proksimal tübüllerde glukoz emilimini engelleyip glikozüriyi artırarak kan glukoz seviyelerini düşürür. Etkilerini glukoz seviyeleri üzerinden gösterirler. Zamanla kan glukoz seviyesinin düşmesi ile atılan glukoz miktarı azalır. Bu nedenle SGLT-2 inhibitörleri ile hipoglisemi görülme riski düşüktür (52).

SGLT-2 in inhibitörleri glukozürik etkileri ile kalori eksikliğine bağlı olarak kilo kaybında, yine glukoz ile sodyum atılımı sağlayarak osmotik diürez ve natriürez artışı ile kan basıncını bir miktar azaltmada faydalı ilaçlardır (53).

Tablo 2.2. SGLT Alt Grupları

Taşıyıcı	Taşınan Madde	Dokulardaki Dağılım
SGLT-1	Glukoz, Galaktoz	Bağırsak, trakea, böbrek, kalp, beyin, testis, prostat
SGLT-2	Glukoz	Böbrek, beyin, karaciğer, tiroid, kas, kalp
SGLT-3	Glukoz	Bağırsak, testis, uterus, akciğer, beyin, tiroid
SGLT-4	Glukoz, Mannoz	Bağırsak, böbrek, karaciğer, beyin, akciğer, trakea, uterus, pankreas
SGLT-5	Glukoz, Galaktoz	Böbrek
SGLT-6	D-chiroinositol	Beyin, böbrek, bağırsak

Böbrek glomerüllerinde filtre edilen glukozun neredeyse %90'ı proksimal tübülün ilk kısımlarında bulunan SGLT-2 ile geri emilirken, %10' luk kısım proksimal tübül distalinde yer alan SGLT-1 aracılığı ile geri emilir. SGLT-1, esas olarak intestinal sistemde bulunmakla birlikte, glukoza karşı yüksek afiniteli olup glukoz taşıma kapasitesi düşüktür. SGLT-2 ise glukoza karşı düşük afiniteli olmasına rağmen glukoz taşıma kapasitesi yüksektir (54,55).

Tablo 2.3. Piyasada bulunan SGLT-2 inhibitörleri ve kullanım dozları

JENERİK ADI	TİCARİ FORMU	GÜNLÜK DOZ	ALINMA ZAMANI
Canagliflozin *	100-300 mg tablet	100-300 mg	Günde 1 kez, tercihen kahvaltıdan önce
Dapagliflozin	10 mg tablet	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Empagliflozin	10-25 mg tablet	10-25 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız

Canagliflozin*: Ülkemizde ruhsatlı değildir (14).

Son yapılan araştırmalarla SGLT-2 inhibitörleri yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler koruma artışı sağladığı ve hastane yatışlarını azalttığı görülmüştür. Proksimal tübülde glukoz emiliminin engellenmesi ile sodyum atılımı da gerçekleşir. Bu sayede renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) inhibisyonuna benzer etki ile SGLT-2 inhibitörü, efferent arteriolde vazodilatasyona bağlı intraglomerüler basınçta ve renal hiperfiltrasyonda azalma sonucu renoprotektif etki gösterirler. Glukozüri

sonucu SGLT-2 inhibitörleri ile idrar yolu enfeksiyonlarında, kadınlarda vajinal enfeksiyonlarda artış görülebilmektedir. Osmotik diürez ve natriüreze bağlı hastalarda poliüri, dehidratasyon, baş dönmeleri olabilmekte; dehidratasyon sonucu nefrotoksik ilaçlarla beraber kullanımı da varsa (diüretikler, nonsteroid ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri gibi) böbrek fonksiyonlarında bozulma olabilmektedir (56–60).

2.1.6.2.6.1. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörlerinin Avantajları

Glisemik kontrol dışında başlıca avantajları; kilo kaybı sağlaması, ılımlı derecede kan basıncını düşürmesi, hipoglisemi riskinin düşük olması, kardiyak ve renal koruyucu etkileridir.

2.1.6.2.6.2 Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörlerinin Dezavantajları

SGLT-2 inhibitörlerinin de her ilaçta olduğu gibi dezavantajları vardır. Sık görülen komplikasyonlar arasında genital ve üriner yol enfeksiyonları, volüm azalmasına bağlı hipotansiyon, senkop, dehidratasyondur (60–62).

Daha az sıklıkla; diyabetik ketoasidoz/öglisemik ketoasidoz, akut böbrek hasarı, ampütasyonlar, fournier gangreni, mesane kanseri ve hipoglisemi de görülebilir (14,63–66).

Genital yol enfeksiyonlarındaki artış kadınlarda daha sık olmakla birlikte genelde hafif orta seyirlidir. Kadınlarda vajinit, erkeklerde balanit görülebilir (67–70).

SGLT-2 inhibitörleri etki mekanizmalarında da anlatıldığı gibi natriürez etkisi ile bir miktar volüm azalmasına yol açmaktadır. Bu da özellikle antihipertansif ya da diüretiklerin kullanımının olduğu durumlarda hipotansiyona eğilimi arttırmaktadır. Bu ilaçların birlikte kullanımında hipotansiyon açısından dikkat edilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır. Özellikle monoterapide SGLT-2 inhibitörlerinin hipoglisemi riski oldukça düşüktür. Fakat beraberinde insülin ya da insülin salgılatıcı OAD ile kullanımı

hipoglisemi için risk oluşturabilir. Hastaların öglisemik olması ketoasidoz tablosunun tanınmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle bulantı, kusma, halsizlik şikâyetleri olan hastalarda kan gazı ve keton düzeyine erken bakmak gerekir.

Yapılan bazı çalışmalarda kanagliflozinin kemik mineral yoğunluğunu azalttığı ve kırıklarla ilişkili olabileceği tespit edilmiş ; fakat daha sonra güvenlik çalışmalarının meta-analizleri sonucunda SGLT-2 inhibitörlerinin kemik sağlığı açısından zararlı olmadığına kanaat edilmiştir . Bazı çalışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin artmış ayak ülseri ve ampütasyon ile ilişkili oldukları tespit edilmiş , bu konuda özellikle kanagliflozin daha riskli bulunmuştur (66,71–76).

2.1.2.2.6.3 Sodyum Glukoz Ko-transporter2 İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları

GFR < 45 mL/dk/1,73 m^2 altındayken, Tip 1 diyabette, gebelik ve laktasyonda, ciddi üriner ve genital enfeksiyonda kullanımı önerilmemektedir (77).

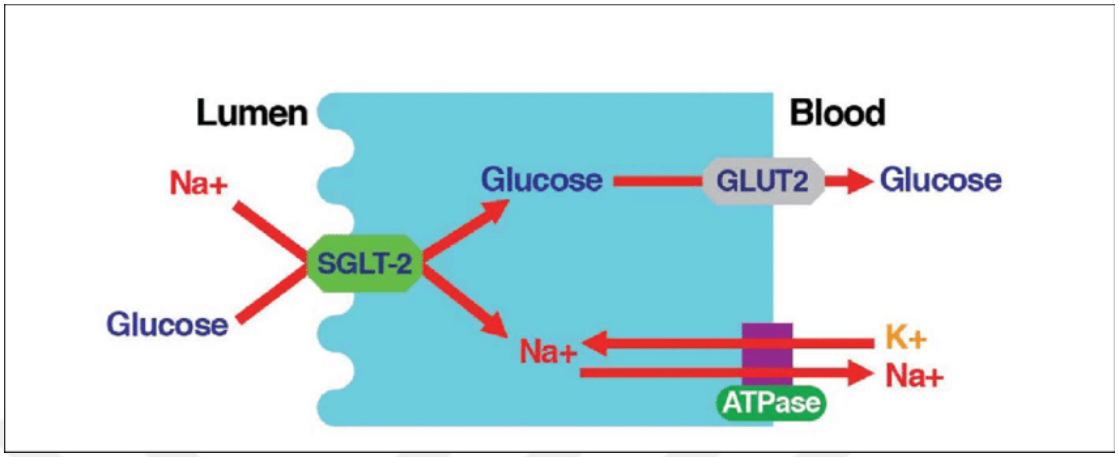
2.2. Böbrekte Glukoz Metabolizması

Böbrekler, glukoz sentezi, glukozun glomerüler filtrasyonu ve geri emilimi ile glukoz metabolizmasında yer alırlar. Glukoz sentezinde temel olarak karaciğer görev yapmaktadır. Fakat, glukoz sentezinde rol oynayan enzimlerin böbrek proksimal tübüllerinde varlığının gösterilmesi ile böbreğin de bu sürece etkisi olduğu ortaya konmuştur (78–80).

Sağlıklı kişilerde insülin salınımı ile böbrekte glukoz sentezi azalabilirken, diyabetli hastalarda böbrekteki insülin direnci nedeniyle glukoz sentezi baskılanamamakta ve böbrek tarafından alınan glukoz miktarı da artmaktadır (81).

Böbreğin glukoz metabolizmasında bir diğer rolü ise glukozun glomerüler filtrasyonu ve geri emilimidir. Sağlıklı kişilerde günlük 180 gram glukoz böbrek glomerüllerinden filtre edilir ve tamamı proksimal tübülde geri emilir. Kandaki glukoz miktarında artış ile proksimal tübüllerden geri emilen glukoz kapasitesi artırılır. Ancak

geri emilen maksimal glukoz kapasitesinin aşılması halinde glukoz idrarda saptanır (82,83).



GLUT-2; Glukoz Taşıyıcısı-2, SGLT-2; Sodyum-Glukoz Ko-Transport-2, K; Potasyum, Na; Sodyum, Glucose; Glukoz, Lumen; Lümen, Blood; Kan, ATPase; Adenozin trifosfataz

Şekil 1. Böbrekte Glukoz Emilimi

Böbrekte glukoz emiliminde sodyum glukoz ko-transporter (SGLT) ve glukoz transporter (GLUT) rol alır. Glukozun proksimal tübül lümeninden epitele geçişi SGLT' ler ile, epitel içinden sistemik dolaşıma geçişi ise GLUT' lar aracılığıyla olmaktadır (84). Şekil 1' de böbrek proksimal tübül epitelinde glukoz emilimi gösterilmiştir. SGLT' ler insülinden bağımsız, enerji bağımlı taşıyıcılardır. GLUT' lar ise insülin duyarlı olarak dokulara glukoz taşınımı sağlamaktadır (85).

2.3. Üriner Sistem Enfeksiyonları

ÜSE en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlar arasındadır. Dünya genelinde yıllık yaklaşık 150 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. ÜSE tanısında altın standart idrar kültürleridir (86,87).

ÜSE mikroorganizmaların üriner sistemin bir veya birden fazla yerinde üremesidir. ÜSE hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Asemptomatik bakteriüriden akut pyelonefrite kadar değişebilen farklı klinik prezantasyonları bulunmaktadır (86,88,89).

2.3.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları Epidemiyolojisi

Yaşlılar ve yeni doğanlar haricinde ÜSE kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Erkek bebekte sünnet derisinin varlığı ve daha çok doğumsal yapısal bozukluk bulunması nedeniyle ilk 3 ayda erkek bebeklerde, kız bebeklere göre daha sık ÜSE görülmesine neden olur (88,90).

Yaklaşık bir ila elli yaş arasında ÜSE ve tekrarlayan ÜSE çoğunlukla kadınlarda daha sık görülmektedir. Fakat elli yaştan sonra erkelerde prostat büyümesine bağlı tıkanma gelişmesi, ÜSE insidansının kadınlardaki kadar yüksek olmasına sebep olmaktadır (86,91).

2.3.2 Enfeksiyonun Patogenezi ve Etken Mikroorganizmalar

Bakterilerin üriner sisteme ulaşması ve yayılması asendan, hematojen ve lenfatik olmak üzere 3 farklı yolla olmaktadır. En sık olarak asendan yol ile olmaktadır. Kadınlarda ÜSE'nin erkeklere göre daha çok görülmesi de bu durumu desteklemektedir. Kadın üretrasının erkeklere göre daha kısa, daha nemli vulvar ve perianal bölgelere daha yakın olması, mikroorganizmaların vajen ağzında ve periüretral alanda kolonize olmasını ve cinsel aktivite sırasında oluşan üretral masaj mikroorganizmaların mesaneye ulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Bakteri mesaneye ulaştıktan sonra çoğalıp, özellikle vezikoüreteral reflü gibi bozukluklar olması durumunda üreterleri geçerek böbreklere ulaşmaktadır. Daha nadir olarak endokardit gibi uzamış bakteriyemi durumlarında bakteriler hematojen yolla böbrek parankimine ulaşabilirler (92).

Üriner sistem enfeksiyonlarının %95'inden fazlasında etken E.coli'dir. Staphylococcus saprophyticus üreme dönemindeki kadınlarda enfeksiyona neden olmaktadır. Bu bakteri kadınlarda akut sistit ataklarının %5-15'inden sorumludur. Yapısal bozukluk varlığında ve tekrarlayan ÜSE'da Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, Enterococcus ve Staphylococcus türlerinin görülme sıklığı artmaktadır. E.coli sıklıkla toplum kaynaklı enfeksiyonlarda izole edilirken, Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, Enterococcus ve Staphylococcus türleri daha çok hastane

kaynaklı enfeksiyonlara yol açmaktadır. Fungal etkenlerden özellikle Candida türleri, antibiyotik tedavisi altındaki kataterize hastalarda enfeksiyonlara neden olmaktadır. Virüslerden özellikle Adenovirus çocuklarda ve kemik iliği alıcılarında hemorajik sistite neden olmaktadır. ÜSE etiyolojisinde anaeroplar nadir görülmektedir (93).

2.3.3. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tanısı

Üriner sistem enfeksiyonlarında kliniği; belirtilerini üriner sisteme spesifik olmaması, farklı yaş gruplarında farklı şekillerde prezente olabilmesi, bazı hastalarda semptom görülmemesi gibi sebeplerle tek başına tanısal değildir. Bu sebeple tanıyı desteklemek için bakteriüri ve piyürinin laboratuvar testleri ile gösterilmesi gerekir. ÜSE tanısında altın standart test idrar kültürüdür (94).

Kültür dışındaki diğer laboratuvar testleri bakteriüri ve piyürinin mikroskopik ve kimyasal yöntemlerle belirlenmesine dayanır. Bunun için idrarın biyokimyasal analizi (lökosit esteraz, nitrit testleri) ve otomatize sistemlerle ya da manuel olarak yapılan idrar mikroskobisi kullanılır (95,96) .

2.3.4. İdrar Kültürü

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının en yaygın istemlerinden biri idrar kültürüdür. Üriner sistem enfeksiyonlarının tanısında kullanılır. Etken mikroorganizmaların gösterilmesinde halen altın standart kabul edilen bir tanı yöntemidir. Ayaktan hastalarda, komplike olmayan ÜSE tanısı için her zaman gerekli olmamaktadır. Tekrarlayan, komplike ÜSE olan, tedavi yanıt alınamayan ve hastanede yatan hastalarda idrar kültürü yapılması gerekmektedir (97).

Rutin bakteriyolojik idrar kültürü, enfeksiyon tanısı koydurmakla birlikte etken mikroorganizma türünün gösterilmesi ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin yapılabilmesi için de gereklidir. Bu özelliği artan antimikrobiyal direnç sebebiyle daha önemli hale gelmektedir (98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamız retrospektif, tek merkezli olarak planlandı. Maddi yönden destek amacıyla proje destek başvurusu yapılmadı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındı (Karar No:57-2022)

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne 01.01.2016 - 01.01.2023 yılları arasında İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Genel Dâhiliye Polikliniği, Dâhiliye Endokrin Polikliniği ve Dâhiliye servislerine başvuran daha önce T2DM tanısı almış, başvuru esnasında idrar yolu enfeksiyonu saptanmış ve kültür incelemesi mevcut olan 18-65 yaş aralığında toplam 120 hasta dahil edildi. Hasta verileri hastanemiz Bilgi Yönetim Sistemi'nde kayıtlı bilgiler kullanılarak elde edildi. Hastaların 01.01.2023 tarihine kadar tüm başvuruları incelendi. Hastaların yaşı, laboratuvar sonuçları, uygulanan medikal tedaviler, idrar kültür sonuçları not edildi. Laboratuvar sonuçları; HbA1c, idrar kültüründe üreyen bakteri ve bu bakterinin antibiyotik dirençleri not edildi. Hastaların medikal tedavileri SGLT 2 inhibitörü. alan ve almayan şeklinde gruplandırılarak not edildi. Hastaların ilaç kullanımları anamnez bilgileri ve ilaç kullanım raporları incelenerek belirlendi. Benign prostat hiperplazisi, prostat karsinomu, mesane karsinomu ve renal taş öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar ve T1DM tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta dosyaları ve hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak taranacaktır. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), HbA1c, kullandıkları antidiyabetik ilaçlar, idrar kültüründe üreyen bakteri ve antibiyogramlarının sonuçları kaydedildi.

3.2. Yöntemler

Erzurum Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Genel Dâhiliye Polikliniği, Dâhiliye Endokrin Polikliniği ve Dâhiliye servislerine başvuran hastaların

yaşı, cinsiyeti, HbA1c değeri, idrar kültür üreme ve antibiyogramları ölçüldü. Bu parametreler hastanın hastaneye başvuru anında ölçülerek kaydedildi.

3.3. İstatiksel Analizler ve Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler, SPSS for Windows 22 paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin analizinde sayılar, yüzdelikler, en az ve en çok değerler ile ortalama ve standart sapmaların yanı sıra aşağıdaki tabloda yer alan istatistiksel analizler kullanıldı.

Tablo 3.1. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Testler

İkili grupların karşılaştırılmasında	Bağımsız gruplarda t testi
Çoklu grupların karşılaştırılmasında	Varyans analizi
Oranların karşılaştırılmasında	x^2 testi
Verilerin normallik dağılımı	Skewness ve Kurtosis kat sayıları*

* Büyüköztürk, Ş. (2014). *Sosyal Bilimler için Veri Analizi El Kitabı* (20 ed.) Ankara: Pegem Akademi Yayınları.

Verilerin normallik dağılım analizleri Tablo 3.2'de sunuldu.

Tablo 3.2. Çalışmada Yer Alan Sürekli Değişkenlere Ait Normal Dağılım Tablosu

Sürekli Değişkenler	n	Skewness Kat Sayısı		Kurtosis Kat Sayısı	
		İstatistik	Standart Hata	İstatistik	Standart Hata
Hastanın Kültür Üremesi Anında Yaşı	120	-.860	.221	.516	.438
Hastanın Kültür Üremesi Anında HbA1c değeri	120	.430	.221	.082	.438

* Normal Dağılmayan Verilerdir.

4. BULGULAR

SGLT 2 İnhibitörü kullanma durumuna göre katılımcıların demografik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

		SGLT 2 İnhibitörü Kullanan		SGLT 2 İnhibitörü Kullanmayan	
		n	**%**	**n**	**%**
Cinsiyet	Erkek	18	30.0	21	35.0
	Kadın	42	70.0	39	65.0
Kültürde Üreme Durumu	Var	45	75.0	45	75.0
	Yok	15	25.0	15	25.0
İdrar Kültüründe Üreyen Bakteri	Enteroccocus spp.	3	5.0	9	15.0
	Escherichia coli	26	43.3	22	36.7
	klebsiella pneumoniae	5	8.3	7	11.7
	S.aureus ve tüm metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok (MSKNS)	2	3.3	2	3.3
	Enterobacter spp.	6	10.0	5	8.3
	MSSA=Metisilin Duyarlı Stafilokok Aureus	1	1.7	-	-
	Acinetobacter spp.	1	1.7	-	-
	Citrobacter Diversus	1	1.7	-	-

Sürekli Değişkenler	**n**	**Ort.**	**SS.**	**n**	**Ort.**	**SS.**
Kültür Üremesi Anında Hastanın Yaşı	60	59.23	6.00	60	55.13	7.85
Kültür Üremesi Anında Hastanın HbA1c değeri	60	10.79	2.29	60	10.08	3.38

Tablo 4.1'de görüldüğü gibi, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastaların %70'i kadındı, %75 kültürde üreme vardı, %43.3 idrarda üreyen bakteri E. Coli'di. Hastaların kültür üremesi anında yaşı ortalama 59.23±6, ortalama HbA1c değeri 10.79±2.29'du. SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hastaların %65'i kadındı, %75 kültürde üreme vardı, %36.7 idrarda üreyen kültür E. Coli'di. Hastaların kültür üremesi anında yaşı ortalama 55.13±7.85, ortalama HbA1c değeri 10.08±3.38'di.

Tüm katılımcıların demografik özellikleri Tablo 4.1'de sunuldu.

Tablo 4.2. Tüm Katılımcıların Demografik Özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	39	32.5
	Kadın	81	67.5
Kültürde Üreme Durumu	Var	90	75.0
	Yok	30	25.0
İdrar Kültüründe Üreyen Bakteri	Enteroccocus spp.	12	10.0
	Escherichia coli	48	40.0
	klebsiella pneumoniae	12	10.0
	S.aureus ve tüm metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok (MSKNS)	4	3.3
	Enterobacter spp.	11	9.2
	MSSA=Metisilin Duyarlı Stafilokok Aureus	1	0.8
	Acinetobacter spp.	1	0.8
	Citrobacter Diversus	1	0.8
Sürekli Değişkenler		**n**	**Ort.**	**SS.**
Kültür Üremesi Anında Hastanın Yaşı		120	57.18	7.26
Kültür Üremesi Anında Hastanın HbA1c değeri		120	10.43	2.90

Katılımcıların %67.5'i kadındır, %75 kültürde üreme vardı, %40 idrarda üreyen kültür E. Coli'di. Hastaların ÜSE tanısı aldıkları ve kültür üremesi saptandığı andaki yaş ortalama 57.18±7.26, ortalama HbA1c değeri 10.43±2.90'dı.

Üreme olan ve olmayan hastalarda demografik değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 4.3'te sunuldu.

Tablo 4.3. Üreme Olan ve Olmayan Hastalarda Demografik Değişkenlerin Karşılaştırılması

		SGLT 2 İnhibitörü Kullanan				SGLT 2 İnhibitörü Kullanmayan			
		Üreme Var		Üreme Yok		Üreme Var		Üreme Yok	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	14	31.1	4	26.7	15	33.3	6	40.0
	Kadın	31	68.9	11	73.3	30	66.7	9	60.0
	Anlamlılık	p=1.000*				x^2=0.220, p=0.639			
İdrar Kültüründe Üreyen Bakteri	Enteroccocus spp.	3	6.7	-	-	9	20.0	-	-
	Escherichia coli	26	57.8	-	-	22	48.9	-	-
	klebsiella pneumoniae	5	11.1	-	-	7	15.6	-	-
	S.aureus ve tüm metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok (MSKNS)	2	4.4	-	-	2	4.4	-	-
	Enterobacter spp.	6	13.3	-	-	5	11.1	-	-
	MSSA=Metisilin Duyarlı Stafilokok Aureus	1	2.2	-	-	-	-	-	-
	Acinetobacter spp.	1	2.2	-	-	-	-	-	-
	Citrobacter Diversus	1	2.2	-	-	-	-	-	-
	Anlamlılık	-				-			
		Ort	**SS**	**Ort**	**SS**	**Ort**	**SS**	**Ort**	**SS**
Kültür Üremesi Anında Hastanın Yaşı		59.51	6.01	58.40	6.10	54.91	7.98	55.80	7.67
		t=0.617, p=0.539				t=-0.377, p=0.708			
Kültür Üremesi Anında HbA1c		10.64	2.36	11.25	2.09	9.80	2.91	10.83	4.55
		t=-0.890, p=0.377				t=-0.822, p=0.422			

*Fisher'in kesin ki-kare testi

Tablo 4.3'te görüldüğü gibi, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda cinsiyete göre üreme oranları farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Kültürde üreme varlığına göre yaş ortalaması ve HbA1c ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hastalarda cinsiyete göre üreme oranları farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Kültürde üreme varlığına göre yaş ortalaması ve HbA1c ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

SGLT-2 inhibitörü Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Kültürde Üreme Oranlarının Karşılaştırılması Tablo 4.4'te sunuldu.

Tablo 4.4. SGLT-2 inhibitörü Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Kültürde Üreme Oranlarının Karşılaştırılması

		SGLT 2 İnhibitörü Kullanan		**SGLT 2 İnhibitörü Kullanmayan**		**Anlamlılık**
		n	**%**	**n**	**%**	
Kültürde Üreme Durumu	Var	45	75.0	45	75.0	x^2=6.758 p=0.563
	Yok	15	25.0	15	25.0	

Tablo 4.4'te görüldüğü gibi SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalarda kültürde üreme oranı farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

SGLT-2 inhibitörü kullanma durumuna göre idrar kültüründe üreyen kültürlerin karşılaştırılması Tablo 4.5'te sunuldu.

Tablo 4.5. SGLT-2 inhibitörü Kullanma Durumuna Göre İdrar Kültüründe Üreyen Kültürlerin Karşılaştırılması

		SGLT 2 İnhibitörü Kullanan		SGLT 2 İnhibitörü Kullanmayan		Anlamlılık
		n	%	n	%	
İdrar Kültüründe Üreyen Bakteri	Enteroccocus spp.	3	5.0	9	15.0	x^2=6.758 p=0.563
	Escherichia coli	26	43.3	22	36.7	
	klebsiella pneumoniae	5	8.3	7	11.7	
	S.aureus ve tüm metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok (MSKNS)	2	3.3	2	3.3	
	Enterobacter spp.	6	10.0	5	8.3	
	MSSA=Metisilin Duyarlı Stafilokok Aureus	1	1.7	-	-	
	Acinetobacter spp.	1	1.7	-	-	
	Citrobacter Diversus	1	1.7	-	-	

Tablo 4.5'te görüldüğü gibi SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalarda İdrar kültüründe üreyen bakteriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Antibiyotik duyarlılığına göre SGLT-2 inhibitörü kullanma durumunun karşılaştırılması Tablo 4.6'da sunuldu.

Tablo 4.6. Antibiyotik Direncine göre SGLT-2 inhibitörü Kullanma Durumunun Karşılaştırılması

		SGLT 2 İnhibitörü Kullanan		SGLT 2 İnhibitörü Kullanmayan		Önemlilik
		n	%	n	%	
Amikasin Duyarlılığı	Duyarlı	23	85.2	25	69.4	x^2=2.107
	Dirençli	4	14.8	11	30.6	p=0.147
Gentamisin Duyarlılığı	Duyarlı	21	48.8	24	54.5	x^2=0.284
	Dirençli	22	51.2	20	45.5	p=0.883
Trimetoprim-sulfametoksazol Duyarlılığı	Duyarlı	29	67.4	24	66.7	x^2=0.005
	Dirençli	14	32.6	12	33.3	p=0.942
Levofloksasin Duyarlılığı	Duyarlı	26	63.4	29	67.4	x^2=0.151
	Dirençli	15	36.6	14	32.6	p=0.698
Ciprofloksasin Duyarlılığı	Duyarlı	23	51.1	23	54.8	x^2=0.116
	Dirençli	22	48.9	19	45.2	p=0.733
Tetrasiklin Duyarlılığı	Duyarlı	2	100	2	100	-
	Dirençli	-	-	-	-	
Linezolid Duyarlılığı	Duyarlı	6	100	11	100	-
	Dirençli	-	-	-	-	
Sefuroksim Duyarlılığı	Duyarlı	21	55.3	22	64.7	x^2=0.665
	Dirençli	17	44.7	12	35.3	p=0.415
Seftriakson Duyarlılığı	Duyarlı	22	57.9	21	65.6	x^2=0.438
	Dirençli	16	42.1	11	34.4	p=0.508
Cefixime Duyarlılığı	Duyarlı	18	47.4	22	66.7	x^2=2.697
	Dirençli	20	52.6	11	33.3	p=0.102
Sefotaxime Duyarlılığı	Duyarlı	22	61.1	22	64.7	x^2=0.097
	Dirençli	14	38.9	12	35.3	p=0.756
Seftazidim Duyarlılığı	Duyarlı	19	50.0	22	64.7	x^2=1.583
	Dirençli	19	50.0	12	35.3	p=0.208
İmipenem Duyarlılığı	Duyarlı	40	95.2	37	90.2	x^2=0.772
	Dirençli	2	4.8	4	9.8	p=0.380
Meropenem Duyarlılığı	Duyarlı	38	63.3	32	53.3	p=0.595*
	Dirençli	1	1.7	2	3.3	
Sefepim Duyarlılığı	Duyarlı	20	52.6	23	67.6	x^2=1.682
	Dirençli	18	47.4	11	32.4	p=0.195
Piperasilin/Tazobaktam Duyarlılığı	Duyarlı	22	57.9	21	65.6	x^2=0.438
	Dirençli	16	42.1	11	34.4	p=0.508
Ampisilin/Sulbaktam Duyarlılığı	Duyarlı	22	55.0	26	61.9	x^2=0.402
	Dirençli	18	45.0	16	38.1	p=0.526
Ertapenem Duyarlılığı	Duyarlı	36	97.3	23	69.7	x^2=10.032
	Dirençli	1	2.7	10	30.3	p=**0.002**
Vankomisin Duyarlılığı	Duyarlı	3	100	8	100	-
	Dirençli	-	-	-	-	
Streptomisin Duyarlılığı	Dirençli	1	33.3	6	66.7	p=0.523*
	Duyarlı	2	66.7	3	33.3	

*Fisher'in kesin ki-kare testi

Tablo 4.6'da görüldüğü gibi SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalarda Ertapenem duyarlılık oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hastaların Ertapenem dirençli oranları daha yüksekti.

SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalarda Amikasin, Gentamisin, Trimetoprim-sulfametoksazol, Levofloksasin, Ciprofloksasin, Tetrasiklin, Linezolid, Sefuroksim, Seftriakson, Cefixime, Sefotaxime, Seftazidim, İmipenem, Meropenem, Sefepim, Piperasilin/Tazobaktam, Ampisilin/Sulbaktam, Vankomisin ve Streptomisin duyarlılık oranları farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$, Tablo 4.6).

SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda bakteri kültürüne göre HbA1c ortalamaların karşılaştırılması Tablo 4.7'de sunuldu.

Tablo 4.7. SGLT-2 inhibitörü Kullanan Hastalarda Bakteri Kültürüne Göre HbA1c Ortalamaların Karşılaştırılması

Bakteri Kültürü	**HbA1c**			**Önemlilik**
	n	**Ort.**	**SS.**	
Enteroccocus spp.	9	8.41	2.66	
Escherichia coli	22	10.21	3.07	
Klebsiella pneumoniae	7	11.01	3.18	F=1.029
S.aureus ve tüm metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok (MSKNS)	2	8.95	0.50	p=0.404
Enterobacter spp.	5	9.18	2.32	

Tablo 4.7'de görüldüğü gibi SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda üreyen bakteri kültürüne göre HbA1c ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hastalarda bakteri üremesine göre HbA1c ortalamaların karşılaştırılması Tablo 4.8'de sunuldu.

Tablo 4.8. SGLT-2 inhibitörü Kullanmayan Hastalarda Bakteri Kültürüne Göre HbA1c Ortalamaların Karşılaştırılması

Bakteri Kültürü	HbA1c			Önemlilik
	n	Ort.	SS.	
Enteroccocus spp.	3	9,07	2,24	
Escherichia coli	26	10,63	2,34	
klebsiella pneumoniae	5	9,46	1,91	
S.aureus ve tüm metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokok (MSKNS)	2	11,50	0,00	F=0.840 p=0.561
Enterobacter spp.	6	12,08	3,12	
MSSA=Metisilin Duyarlı Stafilokok Aureus	1	9,00	-	
Acinetobacter spp.	1	11,40	-	
Citrobacter Diversus	1	12,00	-	

Tablo 4.8'de görüldüğü gibi SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hastalarda üreyen bakteri kültürüne göre HbA1c ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda antibiyotik duyarlılığına göre HbA1c ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4.9'da sunuldu.

Tablo 4.9. SGLT-2 inhibitörü Kullanan Hastalarda Antibiyotik Duyarlılığına göre HbA1c Ortalamalarının Karşılaştırılması

Antibiyotik Duyarlılığı		HbA1c			Önemlilik
		n	Ort.	SS.	
Amikasin Duyarlılığı	Duyarlı	23	10.70	2.31	t=0.209
	Dirençli	4	10.45	1.73	p=0.836
Gentamisin Duyarlılığı	Duyarlı	21	10.60	2.61	t=-0.147
	Dirençli	22	10.71	2.24	p=0.884
Trimetoprim-sulfametoksazol Duyarlılığı	Duyarlı	29	10.66	2.39	t=-0.354
	Dirençli	14	10.93	2.24	p=0.725
Levofloksasin Duyarlılığı	Duyarlı	26	10.02	2.02	t=-2.202
	Dirençli	15	11.70	2.84	p=**0.034**
Ciprofloksasin Duyarlılığı	Duyarlı	23	9.95	2.14	t=-2.084
	Dirençli	22	11.36	2.40	p=**0.043**
Sefuroksim Duyarlılığı	Duyarlı	21	10.53	1.91	t=-0.572
	Dirençli	17	10.99	3.02	p=0.571
Seftriakson Duyarlılığı	Duyarlı	22	10.39	1.98	t=-1.031
	Dirençli	16	11.22	2.97	p=0.310
Cefixime Duyarlılığı	Duyarlı	18	10.39	2.06	t=-0.834
	Dirençli	20	11.06	2.76	p=0.410
Sefotaxime Duyarlılığı	Duyarlı	22	10.39	1.98	t=-1.165
	Dirençli	14	11.38	3.12	p=0.252
Seftazidim Duyarlılığı	Duyarlı	19	10.44	2.11	t=-0.692
	Dirençli	19	11.04	2.77	p=0.496
İmipenem Duyarlılığı	Duyarlı	40	10.74	2.39	t=1.258
	Dirençli	2	8.55	2.90	p=0.216
Meropenem Duyarlılığı	Duyarlı	38	10.80	2.44	t=0.647
	Dirençli	1	9.20	.	p=0.521
Sefepim Duyarlılığı	Duyarlı	20	10.36	2.08	t=-1.008
	Dirençli	18	11.16	2.80	p=0.320
Piperasilin/Tazobaktam Duyarlılığı	Duyarlı	22	10.46	2.30	t=-0.825
	Dirençli	16	11.13	2.67	p=0.415
Ampisilin/Sulbaktam Duyarlılığı	Duyarlı	22	10.46	2.40	t=-0.774
	Dirençli	18	11.04	2.39	p=0.444
Ertapenem Duyarlılığı	Duyarlı	36	10.77	2.50	t=0.620
	Dirençli	1	9.20	.	p=0.539
Streptomisin Duyarlılığı	Duyarlı	1	6.50	.	t=-8.891
	Dirençli	2	10.35	0.35	p=0.071

Tablo 4.9'da görüldüğü gibi SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda Levofloksasin ve Ciprofloksasin duyarlılığına göre HbA1c ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Levofloksasin ve Ciprofloksasin dirençli olanların HbA1c ortalamaları daha yüksekti.

SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda Amikasin, Gentamisin, Trimetoprim-sulfametoksazol, Tetrasiklin, Linezolid, Sefuroksim, Seftriakson, Cefixime,

Sefotaxime, Seftazidim, İmipenem, Meropenem, Sefepim, Piperasilin/Tazobaktam, Ampisilin/Sulbaktam, Ertapenem, Vankomisin ve Streptomisin duyarlılığına göre HbA1c ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05, Tablo 4.9).

SGLT-2 inhibitörü Kullanmayan hastalarda antibiyotik duyarlılığına göre HbA1c ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4.10'da sunuldu.

Tablo 4.10. SGLT-2 inhibitörü Kullanamayanlarda Antibiyotik Duyarlılığına göre HbA1c Ortalamalarının Karşılaştırılması

Antibiyotik Duyarlılığı		HbA1c			Önemlilik
		n	Ort.	SS.	
Amikasin Duyarlılığı	Duyarlı	25	9.58	2.78	t=-1.510
	Dirençli	11	11.17	3.21	p=0.140
Gentamisin Duyarlılığı	Duyarlı	24	9.88	2.79	t=-0.065
	Dirençli	20	9.94	3.00	p=0.949
Trimetoprim-sulfametoksazol Duyarlılığı	Duyarlı	24	9.60	2.63	t=-1.673
	Dirençli	12	11.27	3.19	p=0.103
Levofloksasin Duyarlılığı	Duyarlı	29	9.58	2.68	t=-0.918
	Dirençli	14	10.46	3.49	p=0.364
Ciprofloksasin Duyarlılığı	Duyarlı	23	9.73	2.83	t=-0.441
	Dirençli	19	10.14	3.21	p=0.662
Sefuroksim Duyarlılığı	Duyarlı	22	10.32	3.03	t=-0.248
	Dirençli	12	10.05	2.96	p=0.805
Seftriakson Duyarlılığı	Duyarlı	21	10.36	3.06	t=0.257
	Dirençli	11	10.06	3.11	p=0.799
Cefixime Duyarlılığı	Duyarlı	22	10.30	3.05	t=0.024
	Dirençli	11	10.27	3.00	p=0.981
Sefotaxime Duyarlılığı	Duyarlı	22	10.32	3.03	t=0.248
	Dirençli	12	10.05	2.96	p=0.805
Seftazidim Duyarlılığı	Duyarlı	22	10.32	3.03	t=-0.688
	Dirençli	12	10.05	2.96	p=0.495
İmipenem Duyarlılığı	Duyarlı	37	9.71	2.97	t=-1.241
	Dirençli	4	11.68	3.38	p=0.222
Meropenem Duyarlılığı	Duyarlı	32	9.95	2.84	t=-2.254
	Dirençli	2	14.55	1.06	p=**0.031**
Sefepim Duyarlılığı	Duyarlı	23	10.30	2.96	t=0.214
	Dirençli	11	10.06	3.11	p=0.832
Piperasilin/Tazobaktam Duyarlılığı	Duyarlı	21	10.41	3.08	t=0.459
	Dirençli	11	9.90	2.78	p=0.650
Ampisilin/Sulbaktam Duyarlılığı	Duyarlı	26	10.11	3.02	t=0.612
	Dirençli	16	9.53	3.00	p=0.544
Ertapenem Duyarlılığı	Duyarlı	23	10.07	3.01	t=-0.627
	Dirençli	10	10.79	3.03	p=0.535
Streptomisin Duyarlılığı	Duyarlı	6	8.97	3.07	t=0.871
	Dirençli	3	7.30	1.42	p=0.413

Tablo 4.10'da görüldüğü gibi SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hastalarda Meropenem duyarlılığına göre HbA1c ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Meropenem dirençli grubun HbA1c ortalaması daha yüksekti.

SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hastalarda Amikasin, Gentamisin, Trimetoprim-sulfametoksazol, Levofloksasin, Ciprofloksasin, Tetrasiklin, Linezolid, Sefuroksim, Seftriakson, Cefixime, Sefotaxime, Seftazidim, İmipenem, Sefepim, Piperasilin/Tazobaktam, Ampisilin/Sulbaktam, Ertapenem, Vankomisin ve Streptomisin duyarlılığına göre HbA1c ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$, Tablo 4.10).

SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayanlarda en sık üreyen bakteri E.coli'dir(48). Diğer üreyen bakteriler sırasıyla; Enterococcus spp. (12) ve K.pnömoni (12), Enterobacter spp. (11), MSKNS (4), MSSA (1), Acinetobacter spp. (1) ve Citrobacter Diversus (1) olarak görüldü.

SGLT-2 inhibitörü kullanmayanlarda üreyen bakteri sırası; E.coli (22), Enteroccocus spp. (9), K.pnömoni (7), Enterobacter spp. (5) ve MSKNS (2) olarak görüldü. SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda üreme durumu sırasıyla; E.coli (26), Enterobacter spp. (6), K.pnömoni (5), Enterococcus spp. (6), MSKNS (2), S.aerous (1), Acinetobacter spp. (1) ve Citrobacter Diversus (1) olarak görüldü.

Çalışmamızda üreyen bakterilerin antibiyotik dirençleri tüm üreme olan gruplarda alfabetik sıra ile; Amikasin %30.6, Gentamisin %45.5, TMP-SMX %33.3, Levofloksasin % 32.6, Ciprofloksasin %45.2, Sefuroksim %35.3, Seftriakson %34.4, Cefixime %33.3, Sefotaxime %35.3, Seftazidim %35.3, İmipenem %9.8, Meropenem %3.3, Sefepim %32.4, Piperasilin/Tazobaktam %34.4, Ampisilin/Sulbaktam %38.1, Ertapenem %30.3 ve streptomisin %33.3 olarak görüldü.

Çalışmamızda üreyen bakterilerin SGLT-2 inhibitörü Kullanan hastalarda antibiyotik dirençleri alfabetik sıra ile; Amikasin %14.8, Gentamisin %51.2, TMP-SMX %32.6, Levofloksasin % 36.6, Ciprofloksasin %48.9, Sefuroksim %44.7, Seftriakson %42.1, Cefixime %52.6, Sefotaxime %38.9, Seftazidim %50, İmipenem

%4.8, Meropenem %1.7, Sefepim %47.4, Piperasilin/Tazobaktam %42.1, Ampisilin/Sulbaktam %45, Ertapenem %2.7 ve streptomisin %66.7 olarak görüldü.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Erzurum Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Genel Dâhiliye Polikliniği, Dâhiliye Endokrin Polikliniği ve Dâhiliye servislerine başvuran daha önce T2DM tanısı almış, başvuru esnasında idrar yolu enfeksiyonu saptanmış ve kültür incelemesi mevcut olan 18-65 yaş aralığında hastaların çalışmaya dâhil edildi. Benign prostat hiperplazisi, mesane karsinomu, prostat karsinomu ve renal taş öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızda; ÜSE'u olan T2DM tanılı hastalarda, SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalardan alınan idrar kültürlerinde üreme olup olmadığı, üremesi olan hastalarda üreyen bakterilerin ve antibiyogramlarını karşılaştırıldı. Bu çalışmanın T2DM tanısı ile SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalar ve kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında farklı patojenlerin ve antibiyotik direncinin belirlenmesi durumunda ampirik tedavi açısından hedefe yönelik erken tedavinin başlanması açısından literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Üriner sistem enfeksiyonları yaşamın her döneminde ortaya çıkabileceği gibi elli yaş üstünde sıklığı artmaktadır (99,100). Alkabbani ve arkadaşlarının yapmış olduğu DM tanılı hastalarda ÜSE riski ve sıklığını araştırmak amacıyla yapılan çalışmada medyan yaş 57.24±0.51 olarak görülmüştür (101). Bizim çalışmamızda da T2DM tanılı hastaların kültür üremesi anında yaşı ortalamaları 57.18±7.26 olarak görülmüş olup diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Alkabbani ve arkadaşlarının yapmış olduğu 950 den fazla merkezi içine alan çalışmada yaklaşık 4 milyon hastanın verileri taranmış. Bu çalışma yaklaşık 226,811 hasta değerlendirilmiş ve çalışmaya T2DM tanısı olan ve SGLT-2 inhibitörü veya DPP-4 İnh alan 14,838 hasta dahil edilmiş. Çalışmanın amacı DPP-4 İnh alan T2DM tanılı hastalar ve SGLT-2 inhibitörü T2DM tanılı hastaların ÜSE açısından farklarını değerlendirmiştir. Bu çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanan T2DM ve ÜSE tanılı hastaların medyan yaş 57.24±0.51 olarak görülmüştür (101). Bizim çalışmamızda kültürde üreme varlığına göre yaş ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlı olmayıp; SGLT-2 inhibitörü kullanan, T2DM ve ÜSE tanısı olan hastaların yaş ortalaması 59.23±6 olarak diğer çalışmalara uyumlu olduğu görülmüştür.

Suriyon Uitrakul ve arkadaşlarının yapmış olduğu SGLT-2 inhibitörü alan T2DM tanılı hastaların ÜSE insidansı ve risk faktörleri açısından değerlendirilmesi planlanan çalışmaya 1 Ocak 2019 ile 30 Haziran 2021 arasında 853 diyabet hastası dahil edilmiştir. Bu T2DM tanılı hastalardan 418 inin SGLT-2 inhibitörü tedavisi aldığı ve 435' inin almadığı görülmüştür. Yapılan bu çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanmayan T2DM tanılı ÜSE geçiren hastaların yaş ortalaması 55.68±1.84 olarak görülmüştür (102). Çalışmada da ÜSE ve T2DM tanısı olan ve SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hastaların yaş ortalaması 55.13±7.85 olarak diğer çalışmalara uyumlu olduğu görülmüştür. SGLT-2 inhibitörü kullanmayan T2DM ve ÜSE tanılı hastalarda kültürde üreme varlığına göre yaş ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yaş ortalamasının yüksek olmasının başlıca sebebi olarak; yaşlanma sürecinde meydana gelen fizyolojik ve morfolojik değişikliklerin olduğun düşünülmüştür. Kadınlarda yaş artışı ile birlikte; östrojen eksikliği, mesane prolapsusu veya üriner sistemdeki anormallikleri (rektosel, üretrosel, mesane divertikülü) artarken, erkeklerde üretral striktür veya girişim, prostat hastalıkları, bakterisidal etkisi olan prostat sekresyonlarının azalma meydana gelmektedir. Cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirildiğinde ise; mental durumda bozulma, üriner sistem bozuklukları, mesane atonisi, perianal kaslarda zayıflama, idrar kaçırma, idrar sondası kullanımı ve artan perineal kirlilik risk faktörü olarak sayılabilmektedir. Yine buna ek olarak idrar akımında azalma, seyrek idrar yapma, rezidüel idrar kalması ve vezikoüreteral reflü gibi mekanizmalar da ÜSE gelişimi için potansiyel risk faktörleri olarak bildirilmiş olup yaş ortalamasının yüksek olması buna bağlanabilmektedir (103–105).

Literatürde ÜSE tanısı olan; DM tanısı olan ve olmayan kadın hastalarda, erkek hastalardan daha sık görülmüştür. Reinhard Fünfstück ve arkadaşları DM ve ÜSE arasındaki ilişkiyi açıklamak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Bu yapmış oldukları çalışmaya DM ve ÜSE tanıları olan kohort olarak 6000'den fazla hasta dahil edilmiş. Dahil edilen hastalarda kadın hastaların her 1000 hastada 91.5'i ve erkek hastaların her 1000 kişide 28.2'sinin bir yılda üriner sistem enfeksiyonu geçirdikleri görülmüştür (106). Orna Nitzan ve arkadaşlarının DM tanılı hastalarda ÜSE' nun prevalansı, tanısı ve tedavisi ile ilgili yapmış oldukları çalışmada; DM tanılı kadınlarda, her bin hastanın 91,5'inde ÜSE görülmüştür. Erkek hastaların her bin hastadan 28 hastada ÜSE

görülmüştür (107). W. C. Lye ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada DM tanısı olan ÜSE' lu hastalarda; kadın hastalar %82 ve erkek hastaların oranı %18 olarak görülmüştür (100). Bizim çalışmamızda da çalışmaya dahil edilen tüm T2DM ve ÜSE tanısı olan hastaların %32.5 si erkek ve %67.5 ü kadın olarak diğer çalışmalara uyumlu olarak saptanmıştır. Ishan Hirji ve arkadaşları DM tanılı hastalarda ÜSE insidansı araştırmak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmaya 135.920 DM tanılı ve 135.920 DM tanısı olmayan hasta dahil edilmiştir. Yapılan çalışmada medyan yaşın 63 olduğu görülmüştür. Bu yapmış oldukları çalışmada DM tanısı olan ve ÜSE saptanmış olan hastalarda kadın hastaların oranı %62,537 olarak görülmüştür (108). Bizim çalışmamızda da SGLT-2 inhibitörü kullanmayan T2DM tanısı olan ve ÜSE bulunan hastalar içerisinde kadın hasta oranı %65 olarak diğer çalışmalara benzer olduğu görülmüştür.

Yi-Hsuan Lin ve arkadaşları tarafında T2DM tanılı SGLT-2 inhibitörü alan hastalarda ilk ve rekürren ÜSE ilişkisini açıklamak amacıyla retrospektif kohort bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya 70.461 hasta dahil edildiği görülmüştür. Dahil edilen T2DM tanılı hastalardan 13.304 ü bir SGLT-2 inhibitörü kullanmakta olduğu görülmüştür. Bu yapılan çalışmada ÜSE geçiren ve T2DM tanılı SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda erkek hasta oranı %22.83 ve kadın hasta oranı %77,17 olarak görülmüştür (109). Bizim çalışmamızda T2DM ve ÜSE olan, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda cinsiyete göre üreme oranları farkı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte; erkek hasta oranı %30, kadın hasta oranı %70 olarak diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür. Prevalans ve insidans tanımlama farklılıklarına göre değişmekle beraber, kadınların % 60'ında yaşamları boyunca en az bir kez semptomatik akut bakteriyel sistit gelişeceği bildirilmiştir (110). Kadın cinsiyette T2DM tanılı SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalarda olan bu ÜSE sıklığın başlıca sebepleri olarak cinsel ilişki sıklığı, kontraseptif kullanımı, antimikrobiyal kullanımı, östrojen preparatlarının kullanımı, genetik yatkınlık ve üretra-anüs arası mesafe kısalığı gibi faktörler sayılmıştır (111–113).

Aswani Srinivas ve arkadaşları DM tanısı olan ve olmayan hastalarda üriner sistemi enfeksiyonu karşılaştırılması amacıyla bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmaya 181 diyabet tansı olan ve 124 DM tanısı olmayan hasta dahil edilmiştir. Bu yapmış

oldukları çalışmada DM ve ÜSE olan hastaların medyan HbA1c değeri 9.26 ± 3.83 olarak görülmüştür (114). Ke He ve arkadaşlarının DM ve ÜSE tanılı hastalarda yapmış olduğu çalışmada medyan HbA1c değeri 9.48±0.04 olarak görülmüştür (115). Bizim çalışmaya dahil edilen T2DM ve ÜSE olan tüm katılımcıların ortalama HbA1c değeri 10.43±2.90 olarak görülmüştür. Diğer çalışmalara korele olmakla birlikte diğer çalışmalardan yüksek olduğu görülmüştür. Kristina M. Johnsson ve arkadaşları, T2DM tanılı dapagliflozin ile tedavi edilen hastalarda ÜSE'u araştırmak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Çalışmaya 12 merkezden 3152 dapagliflozin tedavisini farklı dozlarda alan ve 1393 plasebo alan hasta dahil edilmiştir. Bu yapmış oldukları ÜSE T2DM tanısı olan, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda medyan HbA1c değeri 8,25±0,15 olarak görülmüştür (116). Bizim çalışmamızda T2DM ve ÜSE tanısı olan, kültürde üreme varlığına göre HbA1c ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olmayıp medyan HbA1c değeri 10.69±2.13 olarak görülmüştür. Mario Bonadio ve arkadaşlarının DM tanısı olan ve olmayan ÜSE olan hastalarda yapmış olduğu çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanmayan diyabetik bireylerde medyan HbA1c değeri 8.6±2.05 olarak görülmüştür (117). Bizim çalışmamızda T2DM ve ÜSE tanısı olan ve SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hastalarda medyan HbA1c değeri 10.08±3.29 olarak görülmüştür. SGLT-2 inhibitörü alan ve almayan her iki grupta da çalışmamızda bulunan ortalama HbA1c değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu yüksekliğin başlıca sebebinin hastanemizin Doğu Anadolu bölgesinde bulunan en büyük merkezlerden biri olması ve üniversite hastanesi olması nedeniyle kan şekeri regüle edilemeyen hastaların sevk edilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Suzanne E. Geerlings ve arkadaşları DM tanılı hastalarda ÜSE' nun epidemiyolojisi, patogenezi ve tedavisini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Bu yapmış oldukları çalışmada DM tanısı olan ve olmayan hastaların idrar kültür üremeleri karşılaştırıldığında her iki grupta da en sık üreyen bakterinin E.coli olduğu görülmüştür (118). Andy I.M. Hoepelman ve arkadaşları T2DM tanılı bireylerde bakteriyal ÜSE patogenezi ve yönetimini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Çalışma sonucunda DM tanılı bireylerde en sık üreyen bakterinin E.Coli olduğu ve bu bakteri dışında üreyen bakterilerin Klebsiella spp, Enterobacter spp, Proteus spp, Group B Streptococcus and Enterococcus faecalis olduğu görülmüştür (119). R.

Goswami ve arkadaşları DM tanılı hastalarda ÜSE prevalansını araştırmak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmaya 155 DM tanısı olan ve 128 kontrol gurubu olmak üzere 283 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada DM ve ÜSE tanılı hastalarda, idrar kültüründe üreyen bakteriler karşılaştırılmış ve bunun sonucunda çalışmada en sık üreyen bakteri E.coli (64.3%) ve takip eden bakteriler ikinci olarak S.aureus (21.4%) ve üçüncü olarak K.pneumoniae (14.3%) olarak görülmüştür (120). Bizim çalışmamızda da T2DM ve ÜSE tanısı olan SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hastalarda en sık görülen bakteri E.coli (%54,7), ikinci Enteroccocus spp. (%18,7) ve üçüncü K.pneumoniae (%10,7) olarak bulunmuştur.

Orna Nitzan ve arkadaşlarının yapmış oluğu çalışmada sıklıkla üreyen bakterilerin Klebsiella spp., Proteus spp., Enterobacter spp., and Enterococcus spp. oldukları görülmüştür (107). Ethan M Fan ve arkadaşları T2DM tanılı hastalarda SGLT-2 inhibitörü tedavisinin ÜSE'u üzerine olan etkisini anlamak için bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmaya 18-85 yaş arası 8 kadın hasta dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların yaş ortalaması 63.5±5 olarak görülmüştür. Bu çalışmada T2DM tanılı ve SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda yapmış oldukları çalışmada en çok üreyen bakterinin E.coli olduğu görülmüştür (121). Bizim çalışmamızda da SGLT-2 inhibitörü alan T2DM ve ÜSE tanılı hastalarda en sık üreyen bakteri E.coli olarak görülmüştür. Bunun sebebi genel popülasyonda da E.coli'nin en yaygın üropatojen olması olabilir. E.coli'ye ek olarak Proteus mirabilis, Klebsiella türleri ve Enterokoklar da etken olarak bulunabilmesi ve immün sistemden kaçış mekanizmaları sayılabilir. UPEC suşları asit polisakkarit kapsül yapma yeteneklerinden dolayı Polimorfonükleer lökositlerin fagositik etkilerinden korunabilir ve kompleman aktivasyonunu önler. UPEC' lerin yüzeylerinde organlara yapışmayı kolaylaştıran pilileri ve değişik adheziv organelleri vardır. Bunlardan en çok bilinenleri P pili ve tip I pilidir. Her bir pilinin distalinde adezyon molekülleri vardır ve bunlar üst ve alt ÜSE'na yol açan bakterilerin, üriner sistem epiteline yapışma yetenekleri arasında bazı farklılıklar mevcuttur (111,122–125).

Yapılan tüm çalışmalar tarandığında literatürde SGLT-2 inhibitörü alan ve almayan DM ve ÜSE tanılı hastaların idrar kültür üremelerinin karşılaştırıldığı bir çalışma görülmedi. Bu nedenle yapmış olduğumuz bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Mario Bonadio ve arkadaşlarının yapmış olduğu SGLT-2 inhibitörü kullanmayan; 346 diyabet tanısı olan ve medyan yaş ortalaması 73,7±15 ve 975 diyabet tanısı olmayan medyan yaş ortalaması 72,7±24 olan hastalarda yapmış oldukları çalışmada DM tanısı olan ve olmayan kadın hastalarda üreyen en sık bakteri E. coli, ikinci sıklıkta Enterococcus spp ve Pseudomonas spp olarak görülmüştür. Bu çalışmada üreyen E.coli 'nin diyabeti olan ve olmayan bireylerde antibiyotik direncine bakıldığında ampisilin direnci 29% 30.6%; cotrimoxazole 19.2% karşı 17.4%; ciprofloxacin 11.6% karşı 6.6%; nitrofurantoin 8.4% karşı 6.9% olarak görülmüştür . Pseudomonas direnci karşılaştırıldığında anti psödomonal etkinliği olan antibiyotikler arasında benzer direnç özellikleri görülmektedir; ciprofloxacin 50% karşı 55.4%; ceftazidime 41.1% karşı 14.1%; imipenem 16.6% karşı 11.1%; Amikasin 16.6% vs 14.6% olarak direnç özelliği görülmüştür (126). Mario Bonadio ve arkadaşları DM tanılı hastalarda ÜSE'nu araştırmak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Çalışmaya 89 DM tanılı medyan yaş 64.9±13.2 ve 401 DM tanısı olamayan medyan yaşı 54.4±23.3 olan toplam 490 hasta dahil edilmiştir. Bu yapmış oldukları çalışmada en çok üreyen bakteriler sırası ile E.coli, Enterococcus, Pseudomonas, Proteus, Klebsiella ve Staphylococcus olarak görülmüştür. Bu çalışmada TMP-SMX direnci %48,4 ; Amikasin direnci %2,8; Ampisilin direnci %57,9; Ceftriaxone, Ceftazidime ve Aztreonam dirençleri %10,5; Nitrofurantoin ve Gentamicin direnci %18,2; İmipenem direnci %0 ve Piperasilin direnci %5,2 olarak görülmüştür (117). Ke He ve arkadaşları DM tanılı hastalarda ÜSE prevalansı, risk faktörleri ve üreyen mikroorganizmaları araştırmak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Çalışmaya 18-94 yaş aralığında, medyan yaşı 59.32±14.1 olan 33652 hastayı retrospektif olarak taranmıştır. Bu tarama sonucunda 409 hastanın idrar kültür üremesi olduğu görülmüştür. Bu hastalarda üreyen bakterilerin gram negatif olanların sırası ile E.coli, K.pneumoniae, Citrobacter freundii, Proteus mirabilis, Enterobacter spp, Acinetobacter, Pseudomonas spp ve diğerleri olduğu görülmüştür. Gram pozitif bakteriler sırası ile Enterococcus,

Staphylococcus, Streptococcus spp. ve Corynebacterium olduğu görülmüştür. Bu yapılan çalışmada gram negatif bakterilerin antibiyogramları incelendiğinde direnç sıralaması çok dirençliden az dirençliye doğru; Amoksisilin, Sefazolin, Ciprofloksasin, Sefuroksim, Sefepim, Gentamisin, Sefotaksim, Sefoksitin, Amikasin ve Meropenem olarak görülmüştür. Gram pozitif bakterilerin anti biyogramları incelendiğinde çok dirençliden az dirençliye sıralama olarak; Penisilin, Eritromisin, Ampisilin, Levofloksasin, Ciprofloksasin, Gentamisin, Nitrofurantoin, Kloramfenikol ve Vankomisin olarak görülmüştür (115). Hamdan Z Hamdan ve arkadaşlarının 200 DM tanılı hasta tarayarak elde ettiği çalışmada 39 hastada ÜSE tespit edilmiştir. Gram negatif olarak üreyen bakteriler; E. coli, K. pneumoniae ve P. Mirabilis olarak görülmüştür. Bu bakteriler 6 antibiyotik için direnç araştırılması yapılmıştır. Bu antibiyotikler; Ampisilin, Gentamisin, Amoksisilin-Klavulanik asit, Sefaleksin TMP-SMX ve Nitrofurantoin olarak çalışılmıştır. Tüm izolatların gentamisine tam duyarlı olduğu görülmüştür. Gram negatiflerin için baskın dominant olan E. coli ve P. mirabilis Sefaleksine de tam duyarlı olduğu görülmüştür. K.pnömoni'nın 9 izolatından 8 inin Sefaleksine duyarlı olduğu görülmüştür. Gram pozitif olarak tek bakteri E. Faecalis görülmüştür. Bu bakterinin de 4 antibiyotiğe karşı direnç çalışması yapılmıştır. Dört antimikrobiyal ajan olan ampisilin, amoksisilin-Klavulanik asit, nitrofurantoin ve Ciprofloksasin karşı değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede E. Faecalis Amoksisilin-Klavulanik aside ve nitrofurantoin tam duyarlı olduğu görülmüştür. E. faecalis izolatlarının sadece %20'si ampisilin ve Ciprofloksasin dirençli olarak görülmüştür (127). Çalışmamızda T2DM ve ÜSE olan tüm hasta popülasyonunda üreyen bakterilerin antibiyotik dirençleri tüm üreme olan gruplarda alfabetik sıra ile; Amikasin %30.6, Gentamisin %45.5, TMP-SMX %33.3, Levofloksasin % 32.6, Ciprofloksasin %45.2, Sefuroksim %35.3, Seftriakson %34.4, Cefixime %33.3, Sefotaxime %35.3, Seftazidim %35.3, İmipenem %9.8, Meropenem %3.3, Sefepim %32.4, Piperasilin/Tazobaktam %34.4, Ampisilin/Sulbaktam %38.1, Ertapenem %30.3 ve streptomisin %33.3 olarak görülmüştür. Çalışmamızda T2DM ve ÜSE tanısı olan ve SGLT-2 inhibitörü Kullanan hastalarda üreyen bakterilerin antibiyotik dirençleri alfabetik sıra ile; Amikasin %14.8, Gentamisin %51.2, TMP-SMX %32.6, Levofloksasin % 36.6, Ciprofloksasin %48.9, Sefuroksim %44.7, Seftriakson %42.1, Cefixime %52.6, Sefotaxime %38.9, Seftazidim %50, İmipenem

%4.8, Meropenem %1.7, Sefepim %47.4, Piperasilin/Tazobaktam %42.1, Ampisilin/Sulbaktam %45, Ertapenem %2.7 ve streptomisin %66.7 olarak görülmüştür.

SGLT-2 inhibitörü kullanan, T2DM ve ÜSE tanısı olan hastalarda Levofloksasin ve Ciprofloksasin duyarlılığına göre HbA1c ortalamaları farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Levofloksasin ve Ciprofloksasin dirençli olanların HbA1c ortalamaları daha yüksek olduğu görülmüştür. SGLT-2 inhibitörü kullanmayan, T2DM ve ÜSE tanısı olan hastalarda Meropenem duyarlılığına göre HbA1c ortalamaları farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Meropenem dirençli grubun HbA1c ortalaması daha yüksek olduğu görüldü. Yüksek HbA1c değeri, bozulmuş kan şekeri regülasyonunun bir göstergesidir. Bunun sonucunda da immün direnç azalabilmektedir. Yüksek HbA1c değerinde görülen bu direnç farkının sebebi immün direncin azalması olabilir.

Yapılan tüm çalışmalar tarandığında literatürde SGLT-2 inhibitörü alan ve almayan DM ve ÜSE tanılı hastaların idrar kültür üremelerinin ve antibiyotik dirençlerinin karşılaştırıldığı bir çalışma görülmedi. Bu nedenle yapmış olduğumuz bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Hyeri Yang ve arkadaşları T2DM tanılı hastalarda SGLT-2 inhibitörü tedavisinin ÜSE' na etkisini araştırmak amacıyla kohort bir çalışma yapmıştır. Çalışmaya metformin tedavisine ek olarak SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan 7741 kişi ve metformin tedavisine ek olarak SU, DPP-4 İnh ve THD tedavisi alan 99390 toplamda 107.131 kişi dahil edilmiştir. Bu çalışmada metformin tedavisine eklenen SGLT-2 inhibitörü tedavisinin diğer OAD tedavilerine göre genital ve üriner sistem enfeksiyonu riskinde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür (128). Keisuke Tada ve arkadaşları SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan hastaların diğer antihipertansifler, anti lipidemikler ve diğer OAD'lerle olan kombinasyonlarını inceleyen bir çalışma yapmıştır. Çalışmaya toplam 14 526 398 sayıda hasta ve 756 ilaç kombinasyonu dahil edilmiştir. Bu yapılan çalışmada SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan T2DM ve ÜSE tanılı hastaların pyelonefrit için risk olabileceği görülmüştür. Fakat yapılan bu çalışmada bu riski açıklayacak yeterli kanıt olmaması nedeniyle pyelonefrit riski yüksek olan

hastalarda kar-zarar oranı gözetilerek kullanılması önerilmiştir (129). Suzanne Geerlings ve arkadaşları farmakolojik olarak indüklenen glikozürinin T2DM tanılı hastalarda genital ve üriner sistem enfeksiyonunun araştırmak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Çalışmanın yapılma amacı olarak; T2DM hastalarında genital enfeksiyonlara ve ÜSE'larına yatkınlık olabileceği düşünülmüştür. Bu yatkınlığın sebebi olarak glukozürinin, bakterilerin üroepitelyuma yapışması ve immün disfonksiyon gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bu enfeksiyonlara olan eğilimin, yeni ortaya çıkan SGLT-2 inhibitörü sınıfı ile tedavi edilen T2DM tanılı hastalarda daha da yüksek olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda SGLT-2 inhibitörü ile farmakolojik olarak indüklenen glukozürinin, genital enfeksiyonlar ve nispeten daha az ölçüde ÜSE geliştirme riskini artırdığını gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu enfeksiyonların insidansının SGLT-2 inhibitörü dozları ile kesin bir doz ilişkisi gösterilememiştir. Bu nedenle, glukozürinin bu enfeksiyonlara neden olan bir faktör olarak kesin rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır (130). Yi-Hsuan Lin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada T2DM tanılı SGLT-2 inhibitörü alan ve GFR < 45 ml/min/1.73 m2 olan hastalarda tekrarlayan ÜSE riskinin arttığı görülmüştür. Bu çalışmada SGLT-2 inhibitörü tedavisi kesilen hastaların tekrar bu ilaca başladıklarında ÜSE riskinin tekrar arttığı görülmüştür (109). Suriyon Uitrakul ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada T2SM tanılı hastalarda diğer OAD'ler ile kıyaslandığında dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hastalardaki yüksek ÜSE insidansını vurgulamıştır. Bu bulguya ek olarak görülmüştür ki; kadın cinsiyet ve daha ileri yaştaki hastalarda SGLT-2 inhibitörü ile tedavi edildiklerinde önemli ölçüde daha yüksek bir ÜSE riski bulunmuştur (102). Steve Chaplin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada T2DM tanılı bireylerde ÜSE ve genital enfeksiyonlar için riski altında oldukları ve bu riskin, bir SGLT-2 inhibitörü ile tedavi edilenlerde daha da arttığı görülmüştür. Yayınlanmış raporlar, genitoüriner enfeksiyonları çoğunluğunun hafif ila orta yoğunlukta olduğunu göstermiştir. Standart topikal veya oral tedavi ile yönetilebilir olduğu görülmüştür ve nadiren SGLT-2 inhibitörü tedavinin kesilmesine neden olacak şekilde tanımlandığı görülmüştür (131). Hsueh-Ju Lin ve arkadaşları SGLT-2 inhibitörü alan hastalarda üriner mikrobiatayı inceleyen bir çalışma yapmıştır. Çalışmada idrar mikrobiyotasının çeşitliliği ve farklı türlerin göreceli olarak bol olduğu görülmüştür. Mikrobiyomun

hakim bakterilerinin E.coli ve Shigella spp. olduğu görülmüştür. SGLT-2 inhibitörü ile tedavi edilen T2DM hastalarında üriner mikrobiyotanın bozulduğu görülmüştür (132).

Kristina M. Johnsson ve arkadaşları T2DM tanılı hastalarda ÜSE'unu araştırmak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Çalışmada T2DM tanılı SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan hastalarda muhtemel nedensel faktörün, tedavinin beklenen bir sonucu olan glukozüri olabileceği düşünülmüştür. Veriler glukozüri ve ÜSE arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için analiz edilmiştir. Diyabeti yeterince kontrol edilemeyen hastalarda (HbA1c değeri ortalama %6.5-%12 aralığında olan hastalarda) glukozüri ve idrar yolu enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için 12 randomize, plasebo kontrollü çalışmanın güvenlik verileri bir araya getirilmiştir. Hastalara 12-24 hafta boyunca monoterapi veya metformin, insülin, SU veya THD'ye ek olarak günde bir kez dapagliflozin (2.5, 5 veya 10 mg) veya plasebo ile tedavi edilmiştir. Elde edilen bulgularda; monoterapi veya ek tedavi olarak günde bir kez dapagliflozin (2,5 mg [n = 814], 5 mg [n = 1145] veya 10 mg [n = 1193]) ve 1393 plasebo alan 3152 hastayı içermekte olduğu görülmüştür. Tedavi edilen hastalarda dapagliflozin 2.5 mg, 5 mg, 10 mg alan ve plasebo alan hastalar için sırasıyla %3.6, %5.7, %4.3 ve %3.7 olarak ÜSE bildirilmiştir. Dapagliflozin dozu ile üriner glikoz seviyelerinin progresif olarak arttığı görülmüştür. Fakat ÜSE insidansı artmadığı görülmüştür. Tespit edilen enfeksiyonların çoğunun, diyabetli hastalarda tipik olarak görülen enfeksiyonlar olduğu belirtilmiştir. ÜSE nedeniyle tedavinin kesilmesi nadir olarak gerçekleştiği görülmüştür. Teşhis edilen enfeksiyonların çoğunun hafif ila orta şiddette olduğu ve standart antimikrobiyal tedaviye yanıt verdiği görülmüştür. Sonuç olarak T2DM hastalarında kullanılan dapagliflozinin günde bir kez 5 veya 10 mg olarak kullanılmasının ÜSE riskini hafif olarak arttırdığı görülmüştür. Glukozüri ve idrar yolu enfeksiyonu arasında kesin bir doz ilişkisi gösterilememiştir (133).

Ethan M Fan ve arkadaşlarının diyabetik bireylerde ÜSE yönetimi amacıyla yapmış oldukları çalışmada E.coli'nin immün sisten tarafından salgılanan koruyucu faktörlere karşı savunmaya sahip olması nedeniyle, tüm hasta gruplarının idrarında

daha sık ürediği görülmüştür. SGLT-2 inhibitörü tedavisi kullanan T2DM tanılı hastalarda, enfeksiyonu önlemek için yeterli düzeyde immün koruyucu faktör bulunabileceğinden, genel popülasyona göre daha fazla ÜSE izlenmediği görülmüştür (121). Nasim Wiegley ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada T2DM tanılı hastalarda SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan ve almayan plasebo grubu arasında ÜSE açısından anlamlı bir risk bulunamamıştır. Yine bu çalışmada SGLT-2 inhibitörü ile diğer oral antidiyabetik ajanları(DPP-4 İnh ve GLP-1) tedavi olarak kullanan hastalar karşılaştırılmış ve ÜSE açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (134). Alkabbani ve arkadaşlarının T2DM ve ÜSE tanılı hastalarda yapmış olduğu çalışmada diğer OAD(SU, GLP-1A, DPP-4 İnh) tedavi veya insülin tedavisi kullanan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ÜSE açısından SGLT-2 inhibitörü tedavisi ve diğer tedaviler arasında anlamlı bir risk artışı olmadığı görülmüştür (101). Pantelis A. Sarafidis ve arkadaşlarının ABD merkezli iki büyük veri tabanının yakın tarihli bir değerlendirmesinde, SGLT-2 inhibitörü tedavisi verilen edilen T2DM hastalarında ÜSE riskinde artış olduğuna dair kanıt bulunamadığı belirtilmiştir (135). Chintan V. Dave ve arkadaşlarının DPP-4 İnh ve GLP-1A tedavisi alan hastalar ile SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda SGLT-2 inhibitörü tedavisi kullanan hastalarda, kullanmayan hastalara göre, ÜSE açısından bir risk olmadığı görülmüştür (136). Jiali Liu ve arkadaşlarının T2DM tanılı hastalarda yapmış olduğu meta analizler sonucunda SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan hastalarda, almayan hastalara göre ÜSE açısından anlamlı risk artışı olmadığı görülmüştür (137).

Richard F. Arakaki ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada diyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile artan ÜSE ve genital enfeksiyon riskinin altında yatan mekanizmaların tam olarak anlaşılmadığı belirtilmiştir. SGLT-2 inhibitörü tedavisiyle ilişkili glukozüri oluşması beklenen bir durumdur. Muhtemelen bu glikozürinin enfeksiyonların riskinin artmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Fakat bununla birlikte, bu ilişki tutarlı bir şekilde gözlenmemiştir. Ailesel renal glikozürisi (FRG) çok az kişide görülen ve SGLT-2'yi kodlayan SLC5A2 genindeki bir mutasyonun neden olduğu bir sendromdur. FRG, normal kan şekeri durumuna rağmen glukozüri ile tanımlanmaktadır. Bu sendroma sahip olan kişilerde

genital ve üriner enfeksiyon oranlarında artış görülmemiştir. FRG li bireyler ile SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan T2DM hastaları karşılaştırıldıklarında benzer idrar glukoz atılımı görülmüştür. Fakat bu idrar glukoz konsantrasyonuna rağmen FRG'li bireylerde; SGLT-2 inhibitörü alan hastalara kıyasla ÜSE ve genital enfeksiyon sıklığının daha az olduğu görülmüştür. FRG'li bireyler ile T2DM ilişkili glikozürisi olan hastalar karşılaştırılmıştır. FRG'li bireylerin aksine T2DM tanılı bireylerde glukozürinin temel sebebi hiperglisemi olduğu görülmüştür. Hiperglisemi ve potansiyel olarak ilişkili diğer patofizyolojik süreçler, T2DM hastalarında artan genital enfeksiyonlar ve ÜSE insidansı artışını açıklayabildiği görülmüştür. Hipergliseminin bağışıklık yanıtlarını zayıflattığı, mayanın endotelyal hücrelere yapışmasını kolaylaştırdığı, kemotaksiyi azalttığı ve polimorfonükleer hücrelerin bakterisidal aktivitesini azalttığı bilinmektedir. Hiperglisemi genel olarak; oral pamukçuk, onikomikoz, deri fronkülozu, pannikülit ve selülit gibi vücudun diğer bölgelerindeki enfeksiyonlara açıkça yatkınlık sağladığı görülmüştür. Hiperglisemi ve bu enfeksiyonlar arasındaki bağlantı, hipergliseminin glikozüriye ek olarak genital enfeksiyonlara ve ÜSE'larına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Doz ilişkili olarak etkinliğin artmasına rağmen enfeksiyonlar ile doz arasında bir ilişki tespit edilememiştir (138). Bizim çalışmamızda da SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalarda kültürde üreme oranı farkı istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Yapılan tüm çalışmalar tarandığında literatürde SGLT-2 inhibitörü alan ve almayan DM ve ÜSE tanılı hastaların idrar kültür üremelerinin ve antibiyotik dirençlerinin karşılaştırıldığı bir çalışma görülmedi. Bu nedenle yapmış olduğumuz bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmada T2DM tanılı hastalarda SGLT-2 inhibitörü tedavisi kullanan ve kullanmayan ÜSE tanısı alan hastaların idrar kültüründe üreyen bakterileri ve bu bakterilerin antibiyotik dirençleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın literatür taramasında benzer bir örneği görülmedi. Çalışmamızda üreyen bakterilerin arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda toplumun diğer popülasyonlarında olduğu gibi en sık üreyen bakterinin E. Coli olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza literatüre ışık tutması açısından önemli bir sonuç saptadık. SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan T2DM ve ÜSE tanısı olan hastalarda HbA1c değeri yükseldikçe Ciprofloksasin ve Levofloksasin direncinin daha yüksek olduğu görüldü. SGLT 2 inhibitörü kullanmayan T2DM ve ÜSE tanısı olan hastalarda HbA1c ortalamaları yükseldikçe Meropenem direncinin arttığı tespit edildi.

Çalışmamızda üreyen bakterilerin antibiyotik dirençleri SGLT-2 inhibitörü almayan hastalarda; alfabetik sıra ile, Amikasin %30.6, Gentamisin %45.5, TMP-SMX %33.3, Levofloksasin % 32.6, Ciprofloksasin %45.2, Sefuroksim %35.3, Seftriakson %34.4, Cefixime %33.3, Sefotaxime %35.3, Seftazidim %35.3, İmipenem %9.8, Meropenem %3.3, Sefepim %32.4, Piperasilin/Tazobaktam %34.4, Ampisilin/Sulbaktam %38.1, Ertapenem %30.3 ve streptomisin %33.3 olarak görüldü. Çalışmamızda üreyen bakterilerin SGLT-2 inhibitörü Kullanan hastalarda antibiyotik dirençleri alfabetik sıra ile; Amikasin %14.8, Gentamisin %51.2, TMP-SMX %32.6, Levofloksasin % 36.6, Ciprofloksasin %48.9, Sefuroksim %44.7, Seftriakson %42.1, Cefixime %52.6, Sefotaxime %38.9, Seftazidim %50, İmipenem %4.8, Meropenem %1.7, Sefepim %47.4, Piperasilin/Tazobaktam %42.1, Ampisilin/Sulbaktam %45, Ertapenem %2.7 ve streptomisin %66.7 olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Bu nedenle ayaktan başvuran ve yatış gerekmeyen hastalarda idrar kültür sonucu beklenmeden profilaktik olarak oral antibiyotik tercih edilirken, komplike ve yatış gerektiren hastalarda intravenöz antibiyotik tercihi artan dirençler sebebiyle tercih değerlendirilmelidir. Çalışmamızın sonucuna göre SGLT-2 inhibitörü tedavisi

alan ve ÜSE olan kontrolsüz diyabetik hastalarda kinolon grubu antibiyotiklerin verilmemesi, bu konuda kesin bir sonuca varmak için ise benzer çalışmaların daha yüksek sayıda hasta gruplarıyla yapılmasının literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes research and clinical practice 2017; 128(22): 40-50.
2. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA, et al. Diabetic foot ulcers and their recurrence. New England Journal of Medicine 2017; 376(24): 2367–75.
3. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. The Journal of clinical investigation 2007; 117(5): 1219–22.
4. Graham PL, Lin SX, Larson EL. A US population-based survey of Staphylococcus aureus colonization. Annals of internal medicine 2006; 144(5): 318–25.
5. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug design, development and therapy 2014; 11(8): 1335–51.
6. Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. Current opinion in nephrology and hypertension 2015; 24(5): 463–9.
7. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ open 2012; 2(5): 300-3.
8. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014; 16(10): 984–93.
9. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, et al. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. diabetes care 2016; 39(2): 165–71.
10. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. Annals of medicine 2012; 44(4): 375–93.
11. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC medicine 2013; 11(1): 112-9.

12. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Current medical research and opinion 2012; 28(7): 1173–8.
13. Hollander P, Liu J, Hill J, Johnson J, et al. Ertugliflozin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: the VERTIS SU randomized study. Diabetes Therapy 2018; 9(1): 193–207.
14. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, et al. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022; 22(1): 3-83
15. ElSayed, NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, et al. On behalf of the American Diabetes Association 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes 2023; 46(2): 19–40.
16. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of type 1 diabetes at presentation. Diabetic Medicine 2013; 30(2): 170–8.
17. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel HM, et al. A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 1989; 320(14): 881–6.
18. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabetic medicine 2020; 15(7): 539-53.
19. Patel R, Patel C, Patel M, Parmar R, et al. A Study To Assess The Effectiveness Of Burger Allen Exercise On Improving Peripheral Circulation Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients In Selected Hospitals Of Nadiad. Gujarat Journal of Pharmaceutical Negative Results 2022; 5(2): 2390-98.
20. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice 2021; 9(6): 1053-7.

21. Poretsky L. Principles of diabetes mellitus Springer Science & Business Media 2010; 1(21): 1061-79.
22. Güvener N. Cecil Textbook of Medicine. In: Ünal S. Cecil Textbook of Medicine 2006; 2(5): 1425–37.
23. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among US adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. Diabetes care 2004; 27(1): 17-20.
24. Rydén L, Standl E, Małgorzata B, Van Den Berghe G, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European heart journal 2007; 28(1): 88–136.
25. Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. The lancet Diabetes & endocrinology 2013; 1(2): 106–14.
26. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes care 2006; 32(7): 1335-43.
27. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia 2019; 62(1): 3-16.
28. Turan T, Karahan İ, Güngüneş A. Diagnostic and therapeutic approach to diabetic ketoacidosis. Journal of Health Sciences and Medicine 2019; 2(3): 92-8.
29. Kasper DL, Hauser S, Longo D, Jameson JL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 2018; 2(20): 563-89.
30. Çalapkulu M, Cander S. Diabetes Mellitusun Kronik Makrovasküler Komplikasyonları 2019; 13(2): 1031-34.
31. Gallego M, Zayas-Arrabal J, Alquiza A, Apellaniz B, et al. Electrical features of the diabetic myocardium: Arrhythmic and cardiovascular safety considerations in diabetes. Frontiers in Pharmacology 2021; 1(12): 256-75.

32. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, et al. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. Diabetes care 2002; 25(5): 894-9.
33. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2004; 110(6): 738-43.
34. Aminoff MJ Neurology and general medicine. Elsevier Health Sciences 2008; 119(8): 1705-19.
35. Wang R, Lin P, Sun H, Hu W. Increased serum asprosin is correlated with diabetic nephropathy. Diabetology & Metabolic Syndrome 2021; 1(44): 151–67.
36. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The New England journal of medicine 1993; 329(14): 977–86.
37. Atmaca A, Taşlıpınar A, Kaya A, Uysal A, et al. Diyabet Tanı Ve Tedavi Rehberi 2017; 1(5): 101–17.
38. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, et al. Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment. World journal of diabetes 2015; 6(3): 432-3.
39. Ramachandran A. Specific problems of the diabetic foot in developing countries. Diabetes/metabolism research and reviews 2004; 20(1): 19-22.
40. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. The Lancet 2005; 366(9498): 1725–35.
41. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2021; 44(1): 15–33.
42. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP) description of lifestyle intervention. Diabetes care 2002; 25(12): 2165–71.
43. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, et al. Diabetes Prevention Program Research Group: Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes care 2006; 29(9): 2102–7.

44. Davis J, Fischl AH, Beck J, Browning L, et al. 2022 National standards for diabetes self-management education and support. The science of diabetes self-management and care 2021; 44(1): 53–72.
45. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes care 2016; 39(11): 2065–79.
46. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical activity guidelines advisory committee report: US Department of Health and Human Services 2008; 1(14): 7-37.
47. Çavuşoğlu Y, Altay H, Cahn A, Celik A, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure therapy. Kalp yetersizliği tedavisinde sodyum glikoz ko-transporter 2 inhibitörleri 2020; 48(3): 330–54.
48. White JR. Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: a review of SGLT2 inhibition. Clinical Diabetes 2010; 28(1): 5–10.
49. Kalra S. Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: a review of their basic and clinical pharmacology. Diabetes Therapy 2014; 5(3): 355-66.
50. Rossetti L, Smith D, Shulman G, Papachristou D, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. The Journal of clinical investigation 1987; 79(5): 1510-15.
51. Mirabelli M, Chiefari E, Caroleo P, Vero R, et al. Long-term effectiveness and safety of SGLT-2 inhibitors in an Italian cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Research 2020; 17(1): 207.
52. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2009; 85(5): 513–9.
53. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium–glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs 2015; 75(1): 33–59.
54. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, et al. The human kidney low affinity Na+/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal

reabsorptive mechanism for D-glucose. The Journal of clinical investigation 1994; 93(1): 397-404.

55. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. British journal of nutrition 2002; 89(1): 3-9.

56. Kasichayanula S, Liu X, Pe Benito M, Yao M, et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. British journal of clinical pharmacology 2013; 76(3): 432-44.

57. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes care 2018; 41(2): 356–63.

58. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. Circulation 2016; 134(10): 752-72.

59. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. The Journal of clinical investigation 1986;77(6): 1925-30.

60. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. Annals of medicine 2012; 44(4): 375–93.

61. Li D, Wang PharmD T, Shen S, Fang Z, et al. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes, Obesity and Metabolism 2016; 19(3): 348-55.

62. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ open 2012; 2(5): 1007.

63. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium–glucose cotransporter 2 inhibition. Diabetes care 2015; 38(9): 1687–93.

64. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. New England Journal of Medicine 2017; 376(23): 2300–2.

65. Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI, Weir MR. Diabetic ketoacidosis, sodium glucose transporter-2 inhibitors and the kidney. Journal of Diabetes and its Complications 2016; 30(6): 1162–6.

66. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. The BMJ 2018; 78(12): 363.

67. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe?. Postgraduate medicine 2018; 130(1): 72–82.

68. Hollander P, Hill J, Johnson J, Jiang ZW, et al. Results of VERTIS SU extension study: safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Current Medical Research and Opinion 2018; 9(1): 193-207.

69. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC medicine 2013; 11(7): 1-10.

70. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Current medical research and opinion 2012; 28(7): 1173–8.

71. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology 2016; 101(1): 157-66.

72. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular

Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. American heart journal 2013; 166(2): 217-23.

73. Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. CANVAS-R Trial Collaborative Group. (2017). Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study–Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. Diabetes, Obesity and Metabolism 2017; 19(3): 387–93.

74. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 2017; 377(7): 644-57.

75. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, Hsu YH, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes, Obesity and Metabolism 2016; 18(12): 1199-1206.

76. Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, et al. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. JAMA internal medicine 2018; 178(9): 1242–8.

77. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, et al. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022; 22(1): 97–123.

78. Ross BD, Espinal J, Silva P. Glucose metabolism in renal tubular function. Kidney international 1986; 29(1): 54–67.

79. Conjard A, Martin M, Guitton J, Baverel G, et al. Gluconeogenesis from glutamine and lactate in the isolated humanrenal proximal tubule: longitudinal heterogeneity and lack of response to adrenaline. Biochemical Journal 2001; 360(2): 371-77.

80. Gerich JE, Woerle HJ, Meyer C, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. Diabetes care 2001; 24(2): 382–91.

81. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, et al. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. The Journal of clinical investigation 1998; 102(3): 619.

82. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. Physiological reviews 2011; 91(2): 733-94.

83. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium–glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. Kidney international 2009; 75(12): 1272–7.

84. Hediger MA, Kanai Y, You G, Nussberger S. Mammalian ion-coupled solute transporters. The Journal of Physiology 1995; 482(1): 7–17.

85. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. Journal of internal medicine 2007; 261(1): 32–43.

86. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. Therapeutic advances in urology 2020; 31(1): 35-44.

87. Tamadonfar KO, Omattage NS, Spaulding CN, Hultgren SJ. Reaching the end of the line: urinary tract infections. Microbiology spectrum 2019; 7(3): 3-7.

88. Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. Urinary tract infections: Molecular pathogenesis and clinical management 2016; 4(5): 27-40.

89. Mamıkoğlu L, İnan D, Willke Topçu A, Söyletir G, et al. İdrar yolu enfeksiyonları. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2019; 9(6): 1487-506.

90. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. The Lancet 2020; 395(10237): 1659–68.

91. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, et al. Originalarbeit Diagnose des Harnwegsinfekts: Eine systematische Übersicht. Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe B 2010; 107(21): 361–7.

92. Crader MF, Kharsa A, Leslie SW. Bacteriuria. Journal of Urology 2022; 11(2): 189–96.

93. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. Trends in molecular medicine 2016; 22(11): 946–57.

94. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host–pathogen interactions and new treatment strategies. Nature Reviews Microbiology 2020; 18(4): 211–26.

95. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. Clinical infectious diseases 2004; 38(8): 1150–8..

96. Chan WW, Leber AL. Clinical microbiology procedures handbook 2016; 4(1): 378-96.

97. Abdulhameed HM, Hassan JK, Alwafi H, Alzobai SM, et al. Enhancing the Bioavailability of Quercetin by Concomitant Administration with Enzyme Inhibitor. Journal of Pharmaceutical Negative Results 2022; 7(87): 981-91.

98. Kalyoncu BN, Koçoğlu E, Özekinci T, Biçer RT, et al. İstanbul'da Bir Şehir Hastanesinde İzole Edilen Üriner Sistem Patojenleri Ve Antibiyotik Direnç Profillerinin Değerlendirilmesi. Ankem Dergisi 2023; 37(1): 18-27.

99. Hirji I, Guo Z, Andersson SW, Hammar N, et al. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). Journal of Diabetes and its Complications 2012; 26(6): 513–6.

100. Lye WC, Chan RKT, Lee EJC, Kumarasinghe G, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. Journal of Infection 1992; 24(2): 169-174.

101. Alkabbani W, Zongo A, Minhas-Sandhu JK, Eurich DT, Shah BR, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Urinary Tract Infections: A Propensity Score–matched Population-based Cohort Study. Canadian Journal of Diabetes 2022; 46(4): 392-403.

102. Uitrakul S, Aksonnam K, Srivichai P, Wicheannarat S, et al. The Incidence and Risk Factors of Urinary Tract Infection in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using SGLT2 Inhibitors: A Real-World Observational Study. Medicines 2022; 9(12): 59.

103. Singh H, Watt K, Veitch R, Cantor M, et al. Malnutrition is prevalent in hospitalized medical patients: are housestaff identifying the malnourished patient?. Nutrition 2006; 22(4): 350–4

104. Kübra E, Demiray D, Alkan S, Önder T, et al. Yaşlılıkta Kırılganlık ve Üriner Sistem Enfeksiyonları. Black Sea Journal of Health Science 2022; 5(1): 143–9.

105. Kim SJ, Ryu JH, Kim YB, Yang O, et al. Management of Candida urinary tract infection in the elderly. Urogenital Tract Infection 2019; 14(2): 33.

106. Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Naber KG. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. Clinical nephrology 2012; 77(1): 40–8.

107. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy 2015; 7(16): 129-36.

108. Hirji I, Guo Z, Andersson SW, Hammar N, et al. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). Journal of Diabetes and its Complications 2012; 26(6): 513–6.

109. Lin YH, Lin CH, Huang YY, Tai AS, et al. Risk factors of first and recurrent genitourinary tract infection in patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors: a retrospective cohort study. Diabetes Research and Clinical Practice 2022; 27(1): 1-10

110. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infectious Disease Clinics 2014; 28(1): 1–13.

111. Franco AVM. Recurrent urinary tract infections. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 2005; 19(6): 861–73.

112. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. World journal of urology 1999; 17(6): 415–20.

113. Coşkun Ö. Rekürren üriner sistem enfeksiyonları. Gülhane Tıp Dergisi 2008; 50(3): 226-31.

114. Aswani Srinivas M, Chandrashekar UK, Shivashankara KN, Pruthvi BC. Clinical profile of urinary tract infections in diabetics and non-diabetics. The Australasian medical journal 2014; 7(1): 29–34.

115. He K, Hu Y, Shi JC, Zhu YQ, et al. Prevalence, risk factors and microorganisms of urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective study in China. Therapeutics and Clinical Risk Management 2018; 26(14): 403–8.

116. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. Journal of Diabetes and its Complications 2013; 27(5): 473–8.

117. Bonadio M, Meini M, Gigli C, Longo B, et al. Urinary tract infection in diabetic patients. Urologia internationalis 1999; 63(4): 215-19.

118. Geerlings SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. International journal of antimicrobial agents 2008; 31(1): 54–7.

119. Hoepelman AIM, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. International journal of antimicrobial agents 2003; 22(2): 35–43.

120. Goswami R, Bal CS, Tejaswi S, Punjabi GV, et al. Prevalence of urinary tract infection and renal scars in patients with diabetes mellitus. Diabetes research and clinical practice 2001; 53(3): 181-86.

121. Fan EM, Seyan ZJ, Hogins JB, Christie AL, et al. The Effect of Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Urinary Tract Infections. J Clin Diabetes 2022; 6(4): 1–3.

122. Hultgren SJ, Abraham S, Caparon M, Falk P, et al. Pilus and nonpilus bacterial adhesins: assembly and function in cell recognition. Cell 1993; 73(5): 887–901.

123. Johnson JR. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. Infectious Disease Clinics 2003; 17(2): 261–78.

124. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection: role of host defenses. Infectious disease clinics of North America 1997; 11(3): 531–49.

125. Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic Escherichia coli. Cellular microbiology 2002; 4(5): 257–71.

126. Bonadio M, Costarelli S, Morelli G, Tartaglia T. The influence of diabetes mellitus on the spectrum of uropathogens and the antimicrobial resistance in elderly adult patients with urinary tract infection. BMC infectious diseases 2006; 6(1): 1-7.

127. Hamdan HZ, Kubbara E, Adam AM, Hassan OS, et al. Urinary tract infections and antimicrobial sensitivity among diabetic patients at Khartoum, Sudan. Annals of clinical microbiology and antimicrobials 2015; 14(1): 1-6.

128. Yang H, Choi E, Park E, Na E, et al. Risk of genital and urinary tract infections associated with SGLT-2 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study in Korea. Pharmacology Research & Perspectives 2022; 10(1): 910.

129. Tada K, Gosho M. Increased risk of urinary tract infection and pyelonephritis under concomitant use of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors with antidiabetic, antidyslipidemic, and antihypertensive drugs: An observational study. Fundamental & Clinical Pharmacology 2022; 36(6): 1106–14.

130. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. Diabetes research and clinical practice 2014; 103(3): 373-81.

131. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. BMJ open 2016; 6(2): 417.

132. Lin HJ, Chuang HN, Jhan PP, Ye HY, et al. Pyuria Is Associated with Dysbiosis of the Urinary Microbiota in Type 2 Diabetes Patients Receiving Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. Microbiology Research 2022; 14(1): 34–41.

133. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. Journal of Diabetes and its Complications 2013; 27(5): 473–8.

134. Wiegley N, So PN. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Urinary Tract Infection: Is there room for real concern?. Kidney360 2022; 3(11): 1991–3.

135. Sarafidis PA, Ortiz A. The risk for urinary tract infections with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: no longer a cause of concern?. Clinical Kidney Journal 2019; 13(1): 24-26.

136. Dave C V., Schneeweiss S, Kim D, Fralick M, et al. Sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for severe urinary tract infections: a population-based cohort study. Annals of internal medicine 2019; 171(4): 248–56.

137. Liu J, Li L, Li S, Jia P, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Scientific reports 2017; 7(1): 2824.

138. Arakaki RF. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and genital and urinary tract infections in type 2 diabetes. Postgraduate medicine 2016; 128(4): 409-17.