T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI

ACE İNHİBİTÖRLERİ/ ARB KULLANAN VEYA ACE İNHİBITÖRÜ/ARB +HİDROKLOROTİYAZİD TEDAVİSİ VE BU GRUPLARIN SGLT- 2 İNHİBİTÖRLERİ İLE KOMBİNASYONUNU KULLANAN HASTALARIN ELEKTROLİT İMBALANSI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevgi Gülşen

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA 2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI

ACE İNHİBİTÖRLERI/ ARB KULLANAN VEYA ACE İNHİBITÖRÜ/ARB +HİDROKLOROTİYAZİD TEDAVİSİ VE BU GRUPLARIN SGLT- 2 İNHİBİTÖRLERİ İLE KOMBİNASYONUNU KULLANAN HASTALARIN ELEKTROLİT İMBALANSI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevgi Gülşen

Doç. Dr. Yasin Şahintürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLOLAR ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **viii**

1.GİRİŞ ve AMAÇ *1*

2.GENEL BİLGİLER *2*

2.1.Diyabetes Mellitus *2*

2.1.1. Diyabet ve Sodyum Dengesi *3*

2.1.2.Diyabet ve Potasyum Dengesi *3*

2.1.3.Diyabet ve Kalsiyum Dengesi *4*

2.1.4.Diyabet ve Fosfor Dengesi *4*

2.1.5.Diyabet ve Magnezyum Dengesi *5*

2.2. Sodyum Glukoz Ko-Transporterları *5*

2.2.1. Sodyum Glukoz Ko-Transporter Sistemi *5*

2.2.2 Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri *6*

2.2.3. SGLT2 İnhibitörleri ve Sodyum İlişkisi *7*

2.2.4.SGLT2 İnhibitörleri ve Potasyum İlişkisi *7*

2.2.5. SGLT2 İnhibitörleri ve Kalsiyum- Fosfat İlişkisi *8*

2.2.6. SGLT2 İnhibitörleri ve Magnezyum İlişkisi *9*

2.3.Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi *10*

2.4.Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerleri *12*

2.4.1.ACE İnhibitörü/ARB ve Sodyum İlişkisi *12*

2.4.2.ACE İnhibitörü/ARB ve Potasyum İlişkisi *13*

2.4.3.ACE İnhibitörü/ARB ve Kalsiyum, Fosfor ve Magnezyum İlişkisi *13*

2.5.Tiyazid *13*

2.5.1.Tiyazid ve Sodyum İlişkisi *14*

2.5.2.Tiyazid ve Potasyum İlişkisi *14*

2.5.3.Tiyazid ve Kalsiyum, Fosfor ve Magnezyum İlişkisi *15*

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER *15*

3.1. Materyal ve Metod *15*

3.2 Araştırmanın Tipi *16*
3.3 Araştırmanın Veri Toplama Aracı *16*
3.4. Verilerin Toplanması *16*
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi *17*
4.BULGULAR *17*
4.1. Demografik Veriler *17*
4.2. SGLT2 İnhibitör Etkisi *18*
4.3. ACEi/ARB Kullanım Etkisi *19*
4.4.ACEi/ARB Kullanımına SGLT2 İnhibitörü Etkisi *19*
4.5. ACEi/ARB + Tiyazid Kullanımı Etkisi *20*
4.6. ACEi/ARB + Tiyazid Kullanımına SGLT2 İnhibitör Etkisi *20*
5.TARTIŞMA *21*
7.KAYNAKLAR *30*

TEŞEKKÜR

Eğitimim sürecinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, tez konusunun belirlenmesi aşamasından tamamlanmasına kadar bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Yasin Şahintürk'e,

Bilgili ve donanımlı hekimler olabilmemiz için emek veren, hekimliği ile örnek olan, her türlü desteği gösteren, fikirleri, önerileri ve eleştirileriyle yolumuza ışık olan başta Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin ve Doç. Dr. Ayça İnci olmak üzere değerli hocalarımıza,

Asistanlık süresince zorlukları birlikte aştığımız, tecrübelerimizi paylaştığımız, desteklerini esirgemeyen uzmanlığını almış olan ve halen eğitim süreci devam eden tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatıma girdiği andan itibaren kendisine müteşekkir kaldığım, desteğini her zaman hissettiğim, varlığının umut yarattığı sevgili Lütfullah Zahit Koç'a,

En çok da beni bugünlere getiren, her daim bana destek olan, üzerimde sonsuz emekleri olan, varlığını her zaman hissettiğim ve hissetmeye devam edeceğim biricik babam İsmet Gülşen'e, canım annem ve abilerim olmak üzere bütün aileme,

Nihayetinde ise bugün bana bu satırları yazıyor olabilme fırsatını sunan,
Türkiye Cumhuriyeti Devleti'ne ve onun kurucusu Gazi Mustafa Kemal Atatürk başta olmak üzere, ülkemize hizmet eden herkese,
Teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

25(OH)D3: 25-hidroksivitamin D3

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ACEi: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ANG 1: Anjiotensin 1

ANG 2: Anjiotensin 2

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

AT1R: Anjiotensin Reseptör 1

AT2R: Anjiotensin Reseptör 2

AVP: Arginin Vazopressin

Ca: Kalsiyum

Cl: Klor

DM: Diyabetes Mellitus

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

FGF23: Fibroblast Büyüme Faktörü 23

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GLUT1: Glukoz Taşıyıcı Protein Tip 1

GLUT2: Glukoz Taşıyıcı Protein Tip 2

HbA1C: Glikozillenmiş Hemoglobin

JGH: Jukstaglomerüler Hücreler

K: Potasyum

KBH: Kronik Böbrek Hasarı

Mg: Magnezyum

Na: Sodyum

Na K ATPaz: Sodyum Potasyum Adenozin Trifosfataz

Na-Cl Transporter: Sodyum Klorür Taşıyıcısı

Na-K-2Cl: Sodyum Potasyum 2 Klor

NaCl: Sodyum Klorür

NHE3: Sodyum Hidrojen Değiştirici 3

P: Fosfor

PTH: Parathormon

RAAS: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

SGLT2-I: Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 Inhibitörü

TPMG: Transmembran Potansiyel Gradienti

TRPM6: Geçici Reseptör Potansiyeli İyon Kanalı 6

TABLOLAR

Tablo 1. Çalışma Grubunun Cinsiyet ve İlaç Kullanma Durumunun Dağılımı 17
Tablo 2. SGLT2-i Kullananlarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması 18
Tablo 3. ACEi/ARB Kullananlarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması 19
Tablo 4. SGLT2-i + ACEi/ARB Kullananlarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması 19
Tablo 5. ACEi/ARB + Tiyazid Kullananlarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması 20
Tablo 6. SGLT2 i + ACEi/ARB + Tiyazid Kullananlarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması 20

ÖZET

Giriş ve Amaç; Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i) antidiyabetik, antiproteinürik ve kardiyoprotektif etkileri nedeniyle klinik pratikte geniş bir yelpazede kullanılmaktadır. Mevcut pratikte SGLT2-i tedavisi alan hasta grupları ek hastalıkları nedeniyle sıklıkla anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACEi), anjiotensin reseptör blokeri (ARB), tiyazid ile tedavi almaktadır. SGLT2 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında hastaların elektrolit dengesi açısından dikkatle takip edilmesi önemlidir. Çalışmamızda ACEi/ ARB ± Hidroklorotiyazid tedavisi veya SGLT2-i kombine tedavisi alan hastaların elektrolit dengesi açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem; Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurul onayı alındıktan sonra, Ocak 2018-Aralık 2022 yılları arasında SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran, SGLT2 inhibitörü tedavisi alan hastaların retrospektif incelenmesi ile gerçekleştirildi. Eşlik eden ACEi/ ARB ± tiyazid kullanımı incelendi. İncelenen hasta gruplarının tedavi başlamadan önceki elektrolit değerleri ve kullandıktan sonraki elektrolit değerleri kendi içinde ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular; Çalışmaya dahil edilen 494 hastanın yaş ortalaması 57,39±12,00 yıl ve %54,86'sı kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar tedavi aldıkları ilaçlara göre gruplandırıldı. Yalnızca SGLT2 inhibitörü tedavisi alan hasta sayısı 139 (%28,14), yalnızca ACE inhibitörü/ARB alan 103(%20,85), ACE inhibitörü/ARB + Tiyazid alan 61(%12,35), ACE inhibitörü/ARB + SGLT2 inhibitörü alan 70(%14,17), ACE inhibitörü/ARB + Tiyazid + SGLT2 inhibitörü alan 116(%23,48) ve SGLT2 inhibitörü+ Tiyazid tedavisi alan hasta sayısı 5(%1,01) idi. Gruplandırılan hastaların tedavi öncesi ve tedavi başladıktan yaklaşık 6 hafta sonraki serum sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor değerleri incelendi. SGLT2-i kullananlarda tedavi sonrası sodyum değerinin, bazal sodyum değerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu (p=0,034), tedavi sonrası magnezyum değerinin de bazal değerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,004). SGLT2-i+ ACEi/ARB kullananlarda magnezyum (p=0,001) ve fosforun (p=0,003) tedavi sonrası değerinin bazal

değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. SGLT2-i+ ACEi/ARB+ Tiyazid kullananlarda ise serum sodyum(p=0,386), potasyum (p=0,118), kalsiyum (p=0,588) ve fosfor (p=0,244) değerlerinin bazal ve tedavi sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır. Tedavi sonrası magnezyum değeri bazal magnezyum değerinden istatistiksel olarak yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,002)

Sonuç; Tip 2 diyabet tanılı hastalarda ACEi/ARB kullanımında karşılaşılan hiperkalemi veya tiyazid kullanımında karşılaşılan hiperkalseminin tedaviye SGLT2-i eklenmesiyle engellenebileceği düşünülmüştür ancak bu hipotezin doğruluğunun ispatı için prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler; ace inhibitörü, arb, diyabet, elektrolit, sglt2 inhibitörü, tiyazid

ABSTRACT

Introduction and Aim: Sodium Glucose Co-Transporter 2 inhibitors (SGLT2-i) are widely used in clinical practice due to their antidiabetic, antiproteinuric, and cardioprotective effects. Patients receiving SGLT2-i therapy in current practice often receive concomitant treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-i), angiotensin receptor blocker (ARB), or thiazide due to accompanying diseases. Careful monitoring of patients' electrolyte balance is important when used in combination with SGLT2 inhibitors. Our study aimed to evaluate the electrolyte balance of patients receiving ACEi/ARB ± Hydrochlorothiazide therapy or combination therapy with SGLT2 inhibitors.

Materials and Methods: This study was conducted through retrospective analysis of patients receiving SGLT2 inhibitor therapy who applied to the Internal Medicine Outpatient Clinic of SBÜ Antalya Training and Research Hospital between January 2018 and December 2022 after obtaining approval from the Ethics Committee of Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital. Concomitant ACEi/ARB ± thiazide use was examined.

Laboratory values of the examined patient groups before and after treatment were compared.

Results: In the study, a total of 494 patients were included, with a mean age of 57.39 ± 12.00 years, and 54.86% were female. Patients included in the study were grouped according to the medications they received. The number of patients receiving only SGLT2 inhibitor therapy was 139 (28.14%), those receiving only ACE inhibitor/ARB were 103 (20.85%), those receiving ACE inhibitor/ARB + Thiazide were 61 (12.35%), those receiving ACE inhibitor/ARB + SGLT2 inhibitor were 70 (14.17%), those receiving ACE inhibitor/ARB + Thiazide + SGLT2 inhibitor were 116 (23.48%), and the number of patients receiving SGLT2 inhibitor + Thiazide therapy was 5 (1.01%). Serum sodium, potassium, calcium, magnesium, and phosphorus levels were examined before treatment and approximately 6 weeks after treatment initiation for the grouped patients. In patients using SGLT2 inhibitors, it was found that the post-treatment sodium value was statistically higher than the baseline sodium value (p=0.034), and the post-treatment magnesium value was also higher compared to the baseline value (p=0.004). In patients using SGLT2-i+ACEi/ARB, it was observed that the post-treatment magnesium (p=0.001) and phosphorus (p=0.003) values were statistically higher than the baseline values. However, in patients using SGLT2-i+ACEi/ARB+Thiazide, there was no statistically significant relationship between the baseline and post-treatment mean values of serum sodium (p=0.386), potassium (p=0.118), calcium (p=0.588), and phosphorus (p=0.244). It was found that the post-treatment magnesium value was statistically higher than the baseline magnesium value (p=0.002).

Conclusion: It has been shown that adding SGLT2-i to treatment may prevent hyperkalemia associated with ACEi/ARB use or hypercalcemia associated with thiazide use in patients with type 2 diabetes. However, more studies are needed to confirm this hypothesis.

Keywords: ACE inhibitor, ARB, diabetes, electrolyte, SGLT2 inhibitor, thiazide

1.GİRİŞ ve AMAÇ

'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT2-i), glukoz geri emiliminin sağlandığı böbrek proksimal tübüllerinde glukoz geri emilimini engelleyip glukozüri, diürez ve natriüreze neden olarak etkili olan yeni nesil antidiyabetik ajanlardır (1). İnsülinden bağımsız olarak etki gösterdiklerinden diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler.

Diyabetik bireylerde SGLT2 'nin artan ekspresyon ve aktivitesi proksimal tübülde glukoz ve eşliğinde sodyum geri emilimini artırır. Distalde macula densaya ulaşan sodyum (Na) miktarının azalması ile RAAS(renin-anjiotensin-aldosteron sistemi) aktivasyonu olur. Afferent arteriole etki eden vazokonstriktif moleküllerin sentezinin azalması ile intraglomerüller kapiller hidrostatik basınç artar ve tüm bu faktörler intraglomerüler hipertansiyon ve diyabetik nefropatinin öncüsü olan glomerüler hiperfiltrasyondan sorumludur (2).

SGLT2 inhibitörlerinin başlıca avantajları; bir miktar kilo kaybı sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmesi, kardiyovasküler ölüm, herhangi bir nedene bağlı ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış risklerini azaltmasıdır (3–5). Bu grup ilaçların başlıca dezavantajları; genitoüriner (özellikle kadınlarda genital mikotik) enfeksiyon riskini artırması, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi ve serum kreatinin düzeylerini bir miktar (başlangıçta geçici olarak) yükseltmesidir (6–8).

Böbrekte sentezlenen renin; anjiyotensinojenden anjiyotensin I' i oluşturur. Anjiotensin I ise anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile Anjiotensin II'ye dönüştürülür. Anjiotensin II güçlü bir vazokonstriktördür. Ayrıca aldosteron oluşumuna yol açarak su ve tuz tutulmasına neden olur. ACE inhibitörleri; anjiotensin 1'in anjiotensin 2 ye dönüşümünü engelleyerek etki eder (9–12). Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ise Anjiotensin 2 üretimi yerine bu maddenin vücuttaki anjiotensin 2 reseptörlerine girişini bloke ederek etkilerini engellerler. Aldosteron salınımı azalır, böylece su ve tuz tutulumu azalarak natriürez, vazodilatasyon ve plazma volümünde azalma sağlanmış olur (13). RAAS blokerleri olarak görev yaparlar. En önemli yan etkileri; postural

hipotansiyon ve hiperpotasemidir. ACE inhibitörleri ise ARB grubu ilaçlardan farklı olarak öksürük yan etkisine sahiptir.

Tiyazid grubu diüretikler distal tübüldeki Na-Cl (sodyum klorür) taşıyıcısını inhibe ederek etki gösterir. Etkisi için proksimal tübüllerden sekrete edilmesi gerekir. Distal tübüllerden kalsiyum absorbsiyonunu artırır (14). Hipokalemi, hiperürisemi, hiperkalsemi, hiponatremi gibi yan etkileri görülebilir.

SGLT2-i grubu ilaçlar proksimal tübüldeki SGLT2' yi inhibe ederek tübüllerden sodyum ve glukoz atılımını artırarak natriüretik, glukozürik ve diüretik etki sağlarlar. Distale ulaşan sodyum miktarının artması ile RAAS aktivasyonu baskılanır ve adeta bir RAAS blokeri gibi davranırlar. Sodyum ve glukoz ile birlikte olan su atılımıyla birlikte diürezi sağlamalarıyla smart diüretik olarak anılırlar.(15)

SGLT2-i ve ACEi/ARB ± Hidroklorotiyazid grubu ilaçlar benzer endikasyonlarda da kullanılabilmekle beraber aynı zamanda yan etki profili açısından da benzerlik gösterebilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızını (GFR) düşürebilir, tiyazid ve SGLT2-i kullanımı hiponatremiyi derinleştirebilir, ACEi ve SGLT2i kullanımı hiperkalemiyi indükleyebilir. Bu bilgiler ışığında ACEi/ARB veya ACEi/ARB ± Hidroklorotiyazid kullanımı ve bu ilaç kombinasyonları ile birlikte SGLT2i kombine kullanımı sinerjik etki ile elektrolit dengesizliğini derinleştirebilir. Çalışmamız ACEi/ARB ± Hidroklorotiyazid kullanımı veya SGLT2i kombine kullanımında elektrolit imbalansı ilişkisini dökümante etme ve farkındalık yaratması açısından son derece önemlidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetes Mellitus

Elektrolit bozuklukları hem toplumda hem yatan hastalarda sık gözlenen morbidite ve mortalite ile ilişkili bir durumdur (16). Elektrolit bozukluğuna yatkınlık yaratan durumların başında böbrek hasarı, malabsorbsiyon, çoklu ilaç kullanımları gelmekte olup diyabetik hastaların bu risk faktörlerine sahip olmaları olasıdır. Bu nedenle elektrolit bozukluğu sıklığının arttığı hastalıklar arasında diyabet yer almaktadır (17).

2.1.1. Diyabet ve Sodyum Dengesi

Glukoz osmotik aktif bir madde olup hiperglisemi serum osmolaritesini artırarak hiperosmolar durum yaratır. Hiperglisemide artan serum osmolaritesi ile su çekilerek dilüsyonel sodyum düşüşü sağlanır. Böyle durumlarda düzeltme faktörü kullanmak gerekir. Serum glukozunun normalin üzerindeki her 100 mg/dl artışında sodyum değerine 1,6 mmol/l, serum glukozunun 400 mg/dl' den yüksek olduğu durumda ise 2,4 mmol/l eklemek gerekir (18).

Hastanede yatan hastalarla yapılan kontrollü bir çalışmada diyabetin ve insülin kullanımının hiponatremi için risk faktörü olduğu saptanmıştır (19). Kontrolsüz diyabet ayrıca osmotik diürez nedeniyle hipovolemik hiponatremiye neden olabilir (20). Ancak osmotik diürez nedeni ile kaybedilen hipotonik kayıplar karşılanamazsa hipernatremi de oluşabilir. Hiponatremi için bir diğer durum ise diyabete eşlik eden hipertrigliseridemi gibi durumların yarattığı psödo-hiponatremidir.

2.1.2.Diyabet ve Potasyum Dengesi

Diyabetik hastalarda hipokalemi ya da hiperkalemi ile karşılaşılabilir. Hipokalemiye neden olan yolaklar arasında; insülin kullanımı ile potasyumun hücre dışından hücre içine geçişi, diyabetteki motilite bozuklukları, malabsorbsiyon nedeniyle potasyumun gastrointestinal sistemden kaybı ve osmotik diürez nedenli renal potasyum kaybı yer alabilir (20). Bazı çalışmalar, eksojen insülinin iskelet kaslarına ve karaciğer hücrelerine potasyum akışını teşvik ederek sodyum potasyum adenozin trifosfataz (Na-K ATP az) pompasının aktivitesini artırması nedeniyle hafif hipokalemiye neden olabileceğini göstermiştir (21). Hiperglisemiyle birlikte artan serum osmolaritesi hücre içi sıvının(suyun) hücre dışına çıkmasına neden olur, hücre dışına olan su göçüyle hücre içinde bulunan potasyumun konsantrasyonu artar ve hücre dışına çıkması için bir gradyan sağlanır. İnsülin uygulaması hem hipergliseminin düzeltilmesiyle hem de potasyumu hücre içine yönlendirmesiyle direkt olarak hipokalemiye yatkınlık yaratır. Bu nedenle diyabetik ketoasidoz durumunda insülin tedavisi öncesinde potasyum seviyenin düzeltilmesi önemlidir (22–24). Diyabetteki hipomagnezemi de hipokalemiye neden olabilmektedir. Hücre

içindeki düşük magnezyum konsantrasyonları böbrek dış medüller potasyum kanalını daha fazla potasyum salgılanması için aktive eder (25).

Diyabetik ketoasidozlu hastalarda toplam vücut potasyumu azalmış olmasına rağmen başvuru sırasında sıklıkla hiperkalemi mevcuttur. Bu duruma, mineralokortikoid aktivitesinin artışı ile birlikte distal nefrona artan sodyum iletiminden kaynaklanan potasyum kaybı neden olur (26). Diyabette görülen hiperkalemi sebepleri arasında diyabetik ketoasidoz, insülin eksikliği, hipertonisite ve potasyumun atılımını engelleyen ilaç kullanımı yer alabilir (27,28). Asidozda pH daki her 0,1 birim düşüş için potasyum yaklaşık 0,4 mmol/l artış gösterir. Ayrıca diyabetik böbrek hasarında veya eşlik eden kronik böbrek hasarı durumunda da potasyumun renal atılımının azalması hiperkalemiye yatkınlık yaratabilir. Bu durumlarla birlikte diyabette kronik hiperpotaseminin en yaygın sebebi hiporeninemik hipoaldosteronizm sayılabilir (29).

2.1.3.Diyabet ve Kalsiyum Dengesi

Hipokalsemi, diyabetik nefropatide glomerüler filtrasyon hızı korunmuş olsa bile görülebilen bir komplikasyondur. Diyabetik nefropatide 25-hidroksivitamin D3(25(OH)D3) ve taşıyıcı proteinin renal kaybı hipokalsemiye zemin hazırlar (30). Ayrıca hipomagnezemi de parathormon salınımında bozulma veya renal tübüllerde dirence neden olarak hipokalsemiye katkıda bulunabilir (31,32). Hiperkalsemi varlığı diyabete eşlik eden hiperparatiroidiyi akla getirmelidir. Diyabette hiperparatiroidi olma olasılığı %1, primer hiperparatiroidiye diyabet eşlik etme olasılığı ise %8 olup normal popülasyona göre risk her iki durum için artmıştır (33).

2.1.4.Diyabet ve Fosfor Dengesi

Diyabetik hastalarda hipofosfatemiye zemin hazırlayan faktörler vardır. Primer hipertiroidi, D vitamini eksikliği, malabsorbsiyon ve diüretik kullanımı başlıca faktörlerdir (34). İnsülin seviyelerindeki artışın glukozla birlikte fosfatın da iskelet kası ve karaciğer hücrelerine taşınımını artırdığı bilinmektedir (20). Ancak fosfor düzeyleri normal olan bir kişide insülin kullanımının ciddi hipofosfatemi yapması beklenmez. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada başvuru anında hiperfosfatemi görülme sıklığının %94,7

olduğu ve tedavi ile fosfat düzeyinin gerilediği saptanmış (35). İnsülin ve hidrasyon sağlanmasıyla ketoasidozun düzeltilmesi fosforun hücre içine kayması ve böylece plazma fosfor düzeylerinde keskin düşüşe neden olabilir (34).

2.1.5.Diyabet ve Magnezyum Dengesi

Hipomagnezemi diyabetli hastalarda sık görülen bir elektrolit bozukluğudur (36). Diyabetli hastada hipomagnezemi oral alımın ve gastrointestinal emiliminin azalması, renal magnezyum atılımının artışı kaynaklı olabilir. Magnezyum eksikliği, karbonhidrat intoleransı ve insülin direnci ile ilişkilidir (37). Hipomagnezemi sadece diyabet ile ilişkilendirilmemiş aynı zamanda çok sayıda çalışmada glisemik kontrol ile serum magnezyum düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (38,39). Diyabette hipomagnezemi genellikle yetersiz metabolik kontrolü olan diyabetli hastalarda veya diyabetin kronik komplikasyonları ile ilişkilidir (40).

2.2. Sodyum Glukoz Ko-Transporterları

2.2.1. Sodyum Glukoz Ko-Transporter Sistemi

Sodyum glukoz kotransporterları; 12 üye proteini olan SLC5 aktif taşıyıcı ailesine aittir (41). SLC5A2 olarak da bilinen SGLT2 ise proksimal tübülde yer alan bir proteindir (42). SGLT'lerin hepsi transmembran protein olup kademeli bir çalışma seyri içerir. Vücutta iki ana SGLT mevcuttur; SGLT1 ve SGLT2 . SGLT2 neredeyse tamamen böbrekte bulunurken; SGLT1'ler aynı zamanda ince barsak, kalp ve iskelet kasında da bulunur ve barsaktaki glukoz ve galaktozun emiliminden de sorumludur (43–45). Böbrekte SGLT2, proksimal tübülün S1 ve S2 segmentlerinin luminal membranında bulunurken SGLT1 ise yalnızca S3 segmentindeki luminal membranda bulunur (43,46). SGLT2 glukoza düşük afinite gösterir ancak yüksek kapasitesi ile proksimal tübüle ulaşan glukozun yaklaşık %97' sini yeniden emer. SGLT1 ise düşük kapasitesine rağmen glukoza olan yüksek afinitesi ile kalan glukozu proksimal tübülün S3 segmentinin luminal yüzünde geri emer (46,47). Emilim sodyum bağımlıdır ve SGLT1 için; 2:1, SGLT2 için; 1:1 oranında glukoz ile birlikte sodyum da emilir (48).

SGLT1 ve SGLT2' nin ana fizyolojik hedefi enerji kaybını önlemek amacıyla proksimal tübüle ulaşan glukozun yeniden emilimini sağlamaktır. Bu nedenle

sağlıklı bir bireyde idrarda glukoz tespit edilmesi beklenmez. Fırçamsı kenarlarda bulunan SGLT1 ve SGLT2 aracılığıyla emilen glukoz, SGLT2 için bazolateral alanda bulunan glukoz taşıyıcı protein tip 2(GLUT2) , SGLT1 için ise glukoz taşıyıcı protein tip 1(GLUT-1) aracılığıyla dolaşıma sokulur (49). SGLT aracılığıyla hücreye giren sodyum ise Na/K pompası ile bazolateral membrandan dışarı taşınır (50). Sağlıklı erişkinlerde böbrekler günlük yaklaşık 120-180 gr glukozu filtre eder ve bunun çok azı (yaklaşık 3 mmol yani yarım miligram kadarı) idrarla atılır (50). Diyabetes mellituslu hastalarda idrara ulaşan glukozun artışıyla geri emilim için SGLT ekspresyonu da artar (51,52).

2.2.2 Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

İlk SGLT2 inhibitörleri; elma ağacının kök kabuğundan türetilen ve doğal olarak oluşan bir fenolik glikozit olan 'florizin' idi. İlk zamanlar antipiretik gibi düşünülse de daha sonraki çalışmalar florizinlerin böbrek tübül hücrelerine glukoz alımını engellediğini gösterdi (53,54). SGLT2 inhibitörleri ile glukoz geri emiliminin %80-97'sinin inhibe olması beklense de çalışmalarda bu oran %30-50 'si olarak bulunmuştur (55).

SGLT2 inhibitörleri antidiyabetik olarak kullanılmaya başlansa da yapılan çalışmalarla kardiyoprotektif ve nefroprotektif etkileri ortaya çıkmıştır (5,56,57). Etki mekanizmaları insülin direncinin şiddetinden ve beta hücre yetmezliğinden bağımsız olduğundan, tip 2 diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler (58). Diyabet tedavisinde glukozürik etkiyle birlikte glikozillenmiş hemoglobini (hba1c) %0,5-1 düşürür (5,57). Diyabetik bireylerde gelişen kronik hipergliseminin direkt etkisiyle ve hipergliseminin indüklediği anjiotensin-2'nin indirekt etkisiyle SGLT2 ekspresyonu artar (49,59). Artan glukoz ve sodyum emilimiyle birlikte distale ulaşan sodyum azalır. Jukstaglomerüler alana ulaşan sodyumun azalması ile uyarılan tübüler feed back mekanizması, distale ulaşan sodyumu artırabilmek için afferent arteriyolde vazodilatasyona neden olur. Afferent arteriyolün genişlemesiyle intraglomerüler basınç artar ve diyabetik böbrek hastalığının özelliği olan hiperfiltrasyona neden olur (49). SGLT2 inhibisyonu jukstaglomerüler aparata sodyum sunumunu artırarak tubuloglomeruler geri bildirimi engeller, afferent arteriyolde daralmaya ve dolayısıyla intraglomerüler basıncın düşmesine neden olur. Sonuç olarak

hiperfiltrasyonda iyileşme sağlanır. Ayrıca SGLT2 inhibitörlerinin neden olduğu tübüler glukoz yükü hafif osmotik diüreze sebep olur ancak bu diürez vazopressin gibi osmoregülasyon mekanizmaları tarafından kolayca telafi edilir (60). SGLT2 inhibitörünün böbrekte hemodinamik değişikliklerin aracılık ettiği etkilerinin yanı sıra doğrudan antiinflamatuar ve antifibrotik nefroprotektif etkileri de vardır. SGLT2-i, reaktif oksijen türlerinin üretimini baskılayarak glomerüloskleroz ve tübülo-interstisyel fibrozisi azaltır (61,62).

SGLT2 i, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Tip 2 diyabette, Tip 2 DM ve oturmuş kardiyovasküler hastalığı olanlarda, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında, kronik böbrek hasarı olan hastalarda kullanım onayı almıştır. Tip 2 DM yetişkin hastaların tedavisinde FDA tarafından onaylanan 4 SGLT2-i mevcuttur; kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin (63).

2.2.3. SGLT2 İnhibitörleri ve Sodyum İlişkisi

Böbrekte filtre edilen sodyumun yaklaşık üçte ikisi NHE3(sodyum hidrojen değiştirici 3) etkisiyle proksimal tübülden emilir. NHE3 SGLT2 ile aynı yerde bulunur ve yapısal olarak birbirine bağlanırlar (64). SGLT2 inhibitörleri NHE3'ü modüle ederler. SGLT2-i 'lerinin etkisiyle glukoz ve sodyum proksimal tübülden emilmez ve distale geçer. SGLT2-i bazı çalışmalarda aldosteron salınımını artırır, distal kıvrımlı tübüllere gelen glukoz ise Na-Cl kotransportunu uyararak sodyum geri emilimine neden olur (64,65). Beklenen natriürez ağırlıklı olarak SGLT2 i tedavisinin erken evresinde meydana gelir ve serum sodyum konsantrasyonunda herhangi bir azalmaya neden olmadan kendiliğinden düzelir (66). Kanagliflozin ile yapılan bir çalışmada, plasebo ve kanagliflozin kullanımı sonrası sodyum değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (67).

2.2.4.SGLT2 İnhibitörleri ve Potasyum İlişkisi

SGLT2 inhibitörleri; diüretikler gibi natriürez ve diürez etkisi nedeniyle potasyum emilimini de etkileyebilir. Potasyum üzerine minimal azalmaya sebep olabileceğini düşündüren birkaç mekanizma vardır. İlki; SGLT2 inhibisyonunun neden olduğu natriürez ve osmotik diürez distale akışı artırır, distale sunulan sodyum artar, aldosteron uyarımına sebep olarak aldosteron konsantrasyonu

artar ve bunun sonucu olarak kaliürez gelişir (68). Diğer bir mekanizma ise renal dış medüller potasyum kanalı (ROMK) yoluyla distal nefronda aldosteron aracılı sodyum yeniden emilim ve potasyum atılımında artış gösterilebilir (69). Glukagonun etkisi de bazı kaynaklarca gösterilmiş olup, SGLT2 inhibisyonu ile artan glukozüri ve buna bağlı olarak artan glukagon seviyeleri, distal kıvrımlı ve toplayıcı tübüllerde kaliürezi tetikleyebileceği yönündedir (70).

Buna karşılık volüm azalmasıyla gerçekleşen hemokonsantrasyon ve SGLT2 i ile sağlanan kan şekeri regülasyonu, insülin direncindeki iyileşme ve insülin düzeylerindeki düşme ile potasyumun hücre içi boşluktan hücre dışına yeniden dağılımıyla potasyum seviyesini artırabilir (68). Kanagliflozin ile yapılan bir çalışmada böbrek hasarı olan ve/veya ACE inhibitörü/ K tutucu diüretik tedavisi alanlarda hiperkalemi riski daha yüksek bulunmuş (67) Ancak kanagliflozin ile yapılan daha sonraki çalışmalarda serum potasyum üzerine etki saptanmamış (56,71). Dapagliflozin ile Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda yapılan bir çalışmada ise GFR 30-59 mL/dk/1.73 m2 aralığında olan hasta grubunda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda potasyum düzeylerinde artış saptanmamış, artış ACE inhibitörleri/ARB veya potasyum tutucu diüretik kullananlarda da görülmemiş (72).

2.2.5. SGLT2 İnhibitörleri ve Kalsiyum- Fosfat İlişkisi

SGLT2 inhibitörlerinin, kırık riskinin artması ve kemik mineral yoğunluğunun azalması dahil olmak üzere kemik üzerinde potansiyel olumsuz etkileri olabileceği rapor edilmiştir. Tip 2 DM hastalarında empagliflozin ile yapılan bir çalışmada, plaseboya göre empagliflozin kullanan grupta serum fosfat, FGF23(fibroblast büyüme faktörü 23) ve parathormon(PTH) düzeylerinde anlamlı artmış saptanmış (73). Ancak çalışmada tedavinin üçüncü günü için anlamlı iken üçüncü ayında bakıldığında belirgin fark saptanmamış. Proksimal tübülde SGLT2 inhibisyonu ile artan sodyum atılımı, proksimal tübülde bulunan sodyum bağımlı fosfat kotransporter aracılığıyla fosfat ile birlikte tübül hücresine alınır. Tübül hücresinde kana salınan ve zamanla artan fosfat, FGF23 ve PTH salınımına sebep olarak dengede tutulmaya çalışılır. PTH, fosfatın idrarla atılımına FGF23 ise 1,25 dihidroksivitamin D3 inhibisyonu

aracılığıyla fosfatın barsaktan emiliminin azalmasına neden olur. Bu mekanizma üçüncü aydaki artışın olmamasını açıklar (73,74).

SGLT2 inhibitörleri ile görülen kemik ve mineral değişikliklerinde FGF23 ün rol oynadığı varsayılmış (75,76). Kanagliflozinin serum kalsiyumunda ve 25(OH)D3'te ılımlı artışlara neden olduğunu raporlayan çalışma da mevcuttur (67). Ancak empagliflozin ile yapılan çalışmada serum kalsiyum ve 25(OH)D konsantrasyonlarında değişiklik saptanmamış (73). Dapagliflozinle yapılan çalışmanın sonuçları da empagliflozin çalışmasıyla benzer saptanmış (77). Kanagliflozin ile sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında serum fosfat , PTH, FGF23 düzeylerinde artış 1,25(OH)D3 düzeyinde ise anlamlı azalma saptanmış, bu çalışma sağlıklı bireylerde olması ve tedavinin beşinci gününde saptanması nedeniyle farklılık göstermektedir (78). 25 randomize kontrollü çalışmanın meta analizi değerlendirildiğinde SGLT2 inhibitörlerinin serum fosfat düzeyinde artışa neden olduğu saptanmış, serum kalsiyum düzeylerinde ise anlamlı değişiklik saptanmamış (79).

2.2.6. SGLT2 İnhibitörleri ve Magnezyum İlişkisi

Magnezyum %99'dan fazlası hücre içinde yer alan ve hücre içinde en sık bulunan ikinci katyondur (36). Hipomagnezeminin Tip 2 diyabetli hastalarda normal popülasyona göre daha sık geliştiği ve hipomagnezeminin diyabet ve komplikasyonları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (36,80). Kanagliflozin, ipragliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin ile yapılan 18 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta analiz, SGLT2 inhibitörlerinin serum magnezyum düzeylerini 0.08–0.2 mEq/ L artırdığını gösterdi. Kanagliflozinin plaseboya göre serum magnezyum düzeyini anlamlı düzeyde artırdığı ve bu artışın doz bağımlı olduğu saptandı. Ayrıca meta analiz sonucunda serum magnezyumundaki ortalama 0,05 mmol/l lik bir artışın plaseboya kıyasla sistolik kan basıncında 2,00 mmHg ve diyastolik kan basıncında 1,78 mmHg azalma ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu bulundu (81). SGLT2 inhibitörleri ile yapılan kardiyovasküler mortalite çalışmalarında mortalitenin azalmasına magnezyum artışının katkıda bulunabileceği düşünülebilir (5,81). Ayrıca magnezyum artışının kardiyak aritmi riskini azaltarak kardiyovasküler fayda sağlamada etkili olabileceği de düşünülmektedir (5,57).

SGLT2 inhibisyonu ile serum magnezyum düzeyindeki artışın patofizyolojisine yönelik birçok mekanizma öne sürülmüştür. Çoğu mekanizma distal kıvrımlı tübülün apikal membranında yer alan geçici reseptör potansiyeli iyon kanalı 6 (TRPM6) üzerinden gerçekleşmektedir. TRPM6 aktif transelüler magnezyum taşınımı yoluyla filtre edilen magnezyum yükünün yaklaşık %5-10'undan sorumludur (82). Proksimal tübül filtre edilen magnezyumun yeniden emiliminde minimal bir rol oynar, asıl emilim bölgesi henle kulpunun çıkan kalın kolu olup magnezyum geri emiliminin %70 ini sağlar. Proksimal tübüldeki pasif paraselüler magnezyum taşınması; magnezyum konsantrasyonu ve transmembran potansiyel gradienti (TPMG) tarafından belirlenir. SGLT2 inhibisyonu ile tübülde artan sodyum TPMG'yi artırarak magnezyum geri emilimini artırır (83,84). Ayrıca SGLT2 i ile henle kulpuna ulaşan sodyum artışı sodyum potasyum 2 klor (Na-K-2Cl) kotransporter aktivitesi artışına neden olabilir ve henle kulpunun çıkan kalın kolunda artan TMPG magnezyumun pasif geri emilimini artırabilir (85). Ancak yapılan bazı araştırmalarda (86–88) SGLT2 inhibisyonu ile Na-K-2Cl kotransporter ekspresyonunda artış saptanmamış olması bu hipotezi güçsüz kılmakta. SGLT2 inhibitörlerini distal kıvrımlı tübül hücrelerinde epidermal büyüme faktörünü (EGF) artırdığı ve EGF'nin ise TRPM6 aktivitesini artırarak magnezyum artışına sebep olabileceği saptanmış (89,90).

Bir diğer mekanizma ise SGLT2 inhibisyonu ile distal kıvrımlı tübüle ulaşan glukozun Na/Cl kotransporter aktivasyonunu artırdığı ve bu artışın da TRPM6 ekspresyonu aracılığıyla üriner magnezyum kaybını önleyebileceği yönündedir (65,91). 25 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta analizde dapagliflozinin diğer SGLT2-inhibitörlerine kıyasla serum magnezyumunda daha büyük bir artışla ilişkili olmasına rağmen herhangi bir SGLT2 inhibitörünün diğerlerine göre önemli ölçüde üstün etkinliğine dair kanıt gösterilememiş, sonuç olarak sınıf etkisiyle tutarlı olarak SGLT2 inhibisyonu serum magnezyum düzeylerini anlamlı ölçüde artırmıştır (79).

2.3.Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

Renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) vücuttaki sodyum, su dengesini ve kan basıncını düzenleyen en önemli sistemlerden biri olarak kabul

edilir. RAAS'ın temel bileşenleri; büyük bir globüler protein olan anjiotensinojen, anjiotensinojenin anjiotensin 1 (Ang 1)'e dönüşümünü sağlayan renin, Ang 1'i anjiotensin 2(Ang II)'ye çeviren membran bağımlı metalloproteinaz olan anjiotensin konverting enzim (ACE) , RAAS'ın temel efektör peptidi Ang II ve Ang II'nin hücresel etkilerinden sorumlu anjiotensin reseptörleridir(ATR). Farklı ATR'ler (ATR1, ATR2, ATR3, ATR4) ve bu reseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıkan sinyal yolakları tanımlanmıştır(92).
Renin, preprorenin olarak jukstaglomerüler hücrelerden(JGH) sentezlenir, prorenine parçalanarak aktif formu olan renin olarak salgılanmak için granüllerde depolanır(93). JGH'ler afferent arteriyolün duvarında bulunan özelleşmiş düz kas hücreleri olup granüler hücre olarak da bilinmektedir. Aktif reninin dolaşımdaki ömrü yaklaşık 80 dakikadır. Renin sekresyonunu regüle eden 4 temel faktör vardır. İlk olarak; renal perfüzyon basıncını afferent arterioldaki basınç değişimi ile algılayan baroreseptör mekanizması, ikinci mekanizma NaCl'nin distal tübülün makula densa hücrelerine dağıtımındaki değişiklikler, üçüncü mekanizma beta 1 adrenerjik reseptör yoluyla sempatik sinir uyarımı ve son olarak anjiotensin 2'nin jukstaglomerüler hücreler üzerine direkt negatif feedback etkisi(94).

Anjiotensinojen karaciğerden salınır. Ancak birincil kaynak karaciğer olsa da anjiotensinojenin mRNA ekspresyonu beyin, kalp, böbrek, yağ dokusu gibi birçok dokuda saptanmıştır (94,95). Renin anjiotensinojeni metabolize ederek dekapeptid olan Ang 1'i serbestleştirir. Endotelyal hücrelerden salınan ACE aracılığıyla Ang 1, oktapeptid olan Ang 2'ye dönüştürülür. Ayrıca ACE Ang-(1-9)'u Ang-(1-7)' ye dönüştürür ve ayrıca vazodilatatör bradikinini ve kallikrein-kinin düzenlemesini parçalayarak etkisiz hale getirir (96). Ang 2 , anjiotensin reseptörleri aracılığıyla dokulardaki etkisini ortaya çıkarır (97). Ang 2, RAAS kaynaklı çeşitli fizyolojik etkilerin primer efektörüdür. En az 4 anjiotensin reseptör alt tipi saptanmıştır (98). Tip 1 ATR asıl etkinin çoğuna aracılık eder. Tip 2 ATR fetal yaşamda baskındır, vazodilatatör ve antiproliferatik etkiler sağlar, doğum sonrası seviyesi düşer. Her iki reseptör tipi de yedi transmembran yayılma alanına sahip G-protein-bağlı reseptör süper ailesine ait olmasına rağmen, iki Ang II reseptörünün özelliklerinin farklı olduğu gösterilmiştir (97).

ATR Tip 1 uyarımı, sodyum tutulumunun artışı , vazokonstriksiyon, kalp kontraktilitesinin artışı , kan basıncında artış , susuzluğun ve tuz isteğinin uyarılması , sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, aldosteron salınımı ve hücre proliferasyon artışına neden olur (93,94,99). Adrenal korteksin zona glomerulosa tabakasından aldosteron sentez uyarımı ile distal tübül ve toplayıcı kanallarda sodyum ve suyun geri emilimini artırır, potasyum atılımını sağlar (100).

2.4.Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerleri

ACE inhibitörleri; Anjiyotensin II oluşumunu azaltır, bradikinin düzeyini artırarak azalmış vazokonstriksiyon, azalmış su ve sodyum retansiyonu ve artmış vazodilatasyon sağlarlar. ACEi genellikle oral alınır, intravenöz formülasyonu da mevcuttur, bu ilaçlar için genel olarak son ek '-pril' dir, lisinopril, fosinopril, kaptopril ve ramipril gibi (96).

Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB), çeşitli dokularda bulunan AT1 reseptörüne yüksek afinite göstererek Ang 2' nin biyolojik etkilerinin çoğunu inhibe ederler (101). Etkileri ATR etkisinin blokajına özgün olup ACE inhibitörü ilaçlar gibi bradikinin metabolizmasını etkilemezler. Amerika Birleşik Devletinde ticari olarak temin edilebilen, Ang 2 AT1 reseptörüne seçici olarak bağlanma özelliği gösteren 8 ilaç bulunmaktadır; losartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, olmesartan, kandesartan, eprosartan ve azilsartan (13). Türkiye'de azilsartan dışında diğerleri bulunmaktadır.

2.4.1.ACE İnhibitörü/ARB ve Sodyum İlişkisi

ACEi ve ARB' ler ile sodyum ilişkisi tartışmalı olsa da literatürde hiponatremiyi indüklediği küçük çalışmalar ve vaka raporları bildirilmiştir (102–105). 2018 yılında ACEi ve ARB ler ile yapılan bir çalışmada; ACEi ve ARB alan hastaların yaklaşık %50'sinde hiponatremi oluştuğu gözlenmiş. Ancak bu iki ilacı alan hastalar arasında hiponatremi insidansı istatistiksel farklılık göstermemiş (106).

ACE inhibitörlerinin şiddetli hiponatremiye neden olabileceği mekanizma belirsiz olup uygunsuz antidiüretik hormon sendromu kaynaklı olabileceği öne sürülmüştür (104,107). Yapılan hayvan çalışmalarında intraserebroventriküler

Ang 2 enjeksiyonu sonrası arginin vazopressin (AVP) salgısı belirgin olarak artmış saptanmış (108). Düşük ve orta dozlarda ACEi 'leri , beyinde merkezi olarak değil, periferik olarak Ang 1'in Ang 2' ye dönüşümünü engelleyebilir, Ang 1'in yüksek konsantrasyonları merkezi olarak susuzluğu ve AVP sekresyonunu uyaran Ang 2' ye dönüştürülür (109). Anjiotensin 1 reseptörünün bloke edilmesinin, renal tübüler sodyum yeniden emiliminde anjiotensin 2 aracılı bir azalmaya yol açarak hiponatremiye yol açtığı tahmin edilmektedir (110).

2.4.2.ACE İnhibitörü/ARB ve Potasyum İlişkisi

Hiperkalemi, güçlü bir fizyolojik temeli olan ACEi ve ARB tedavisi ilişkili yan etkidir (111). Hiperkalemi oluşması, ACEi aracılığıyla dolaşımdaki anjiotensin II oluşumunu inhibe ederek veya ARB aracılığıyla anjiotensin 2'nin adrenal reseptöre bağlanmasını bloke ederek gerçekleşir. Bu inhibisyon ve blokajla Ang 2' nin adrenal bezdeki aldosteron salgılanması üzerindeki uyarıcı etkisine müdahale ederler ve sonuç olarak böbreklerden potasyum atılımını bozarlar (112). Yapılan bir retrospektif çalışmada ARB tedavisinin ACEi tedavisi alanlara göre hiperkalemi riskinin daha yüksek olduğu saptanmış (113).

2.4.3.ACE İnhibitörü/ARB ve Kalsiyum, Fosfor ve Magnezyum İlişkisi

Çalışmalar RAAS aktivasyonunun osteoporozu indüklediği ve iyonize kalsiyumu artırdığını göstermiştir (114,115). Ancak RAAS inhibisyonu sağlayan ACEi ve ARB grubu ilaçların kemik kırıkları üzerine yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkili saptanmış olup kalsiyum ve fosfor düzeyi üzerine herhangi bir etkisine dair kapsamlı çalışma yoktur. Yapılan bir çalışmada kalp yetmezliği hastalarında ACEi/ARB tedavisinin diüretikle kombinasyonunda idrarla magnezyum atılımını azalttığı ancak serum magnezyum konsantrasyonlarında anlamlı artış saptanmadığı bulunmuş (116).

2.5.Tiyazid

Klorotiyazid keşfedilen ilk tiyazid bileşiğidir ve bunu benzer farmakolojik ancak farklı farmakokinetik etkilere sahip diğer ek ajanlar izlemiştir (14). En sık kullanılan üç tiyazid diüretiği; hidroklorotiyazid (HCTZ), klortalidon ve indapamid'dir. Distal tübülde bulunan Na-Cl kotransportu aracılığıyla sodyum ve klor luminal membrandan hücre içine alınır (14). Tiyazid diüretikler, distal

kıvrımlı tübül hücrelerini etkileyerek sodyum ve klorür taşımasını inhibe ederek tuz ve su atılımını artırır. Ayrıca sodyum ve klorür emiliminin engellenmesi, potasyum salınımını artırır ve kalsiyum emilimini uyarır. Tiyazidler aynı zamanda karbonik anhidrazı da inhibe eder ancak henle kulpunun yedek taşıma kapasitesi tarafından tamponlanır.

2.5.1.Tiyazid ve Sodyum İlişkisi

Tiyazid hastanede yatan hastalarda hiponatreminin yaygın bir nedenidir (117). Tiyazidler distal tübülde Na-Cl kotransportunu inhibe ederek, sodyum ve klor geri emilimini etkileyerek, böbreğin idrar dilüsyon kapasitesini bozar. Distal tübül suya çok geçirgen olmadığından ve normal NaCl geri emilimi tübüler sıvıyı seyreltmeye katkıda bulunduğundan, tiyazidler dilüsyon kapasitesini bozar ancak böbrek yoğunlaşma kapasitesi üzerinde etkisi yoktur (14).

Yapılan bir derlemede yaşlı hastalarda tiyazide bağlı hiponatremi gelişme riskinin daha yüksek olduğu ve kas kütle kaybı, düşük sodyum diyeti gibi ek risk faktörlerinin varlığının riski artırdığı gözlenmiş (118). Yapılan çalışmalarda hiponatreminin gelişme süresinin 1-2 gün ila yıllar içinde olabildiği saptanmış (119,120).

Tiyazid alımına sekonder hiponatreminin altında yatan patofizyolojik mekanizmaların belirsizliğine rağmen, su alımının artması, serbest su klirensinde azalma ve renal sodyum ve/veya potasyum kaybı olmak üzere üç ana faktörün hiponatremi ile ilişkilendirildiği belirtilmektedir (121). Bazı kanıtlar, su alımının tiyazid alan hastalarda artmış olduğunu göstermektedir (122,123). Tiyazidlerin polidipsiye yol açabileceği ve bunun böbrek etkileriyle birleştiğinde toplam vücut suyunun genişlemesine ve hiponatremiye neden olduğu öne sürülmektedir. Su alımının uyarılmasının sadece hücre dışı hacmin korunmasına değil, aynı zamanda şiddetli hiponatremiye neden olan tiyazidlerin en yaygın nedenlerden biri olmasını açıklayabileceği belirtilmektedir (121).

2.5.2.Tiyazid ve Potasyum İlişkisi

Tiyazid kullanımına bağlı hipokalemi gelişme insidansı kullanmamaya göre 12 kat daha yüksek olarak saptanmıştır (124). Ayrıca yapılan çalışmalara göre hipokalemi gelişme riski doz bağımlıdır (124,125) ve bu risk kadınlarda daha yüksektir (126). Tiyazidler potasyum taşınımını doğrudan etkilemezler;

bunun yerine, potasyum sekresyonunu dolaylı olarak uyarırlar. Hipokaleminin temel nedeninin aldosteron etkisinin artmasıyla birlikte yukarı yönlü taşıma inhibisyonu olduğunu düşünülmektedir. Ancak, distal tübüller boyunca luminal kalsiyum konsantrasyonunu düşürme yetenekleri sayesinde önemli bir ek mekanizma devreye girebilir. Bu da potasyum sekresyonunu destekler. Toplayıcı tübül boyunca artmış sodyum geri emilimi potasyum salgılanmasını uyarır. Ayrıca, tiyazidler akıma duyarlı potasyum kanallarını aktive eder ve potasyum salgılanmasını artırır (127).

2.5.3.Tiyazid ve Kalsiyum, Fosfor ve Magnezyum İlişkisi

Tiyazid diüretikleri ile inhibe olan Na-Cl kotransport kanalı ile sodyum luminal hücrelerden emilemez. Magnezyum geri emilimini bozar ve kalsiyum geri emilimini artırır. Bunun nedeni tiyazid ile ilişkili ekstrasellüler hacim azalmasına bağlı olarak artan proksimal sodyum ve kalsiyum geri emilimi veya artan distal kalsiyum geri emilimi sonucu olabilir (14). Ayrıca kalsiyum artışına neden olan diğer mekanizma voltaj bağımlı geçici katyon kanalı açılması nedeniyle olabilir. Tiyazidlerin neden olduğu hücre içi sodyum azalmalarını takiben bazolateral membranda Na-Ca değişimi aracılığıyla veya interstisyumdan klor girişi sonucu elektriksel aktivite artar. Artan elektriksel negatif tübüler hücre içeriği, voltaj bağımlı geçici katyon kanallarını açarak etki gösterir (128,129).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Materyal ve Metod

ACE inhibitörleri/ARB kullanan veya ACE inhibitörü/ARB + hidroklorotiyazid tedavisi ve bu grupların SGLT2 inhibitörleri ile kombinasyonunu kullanan hastaların elektrolit imbalansı açısından değerlendirilmesi' başlıklı tez çalışması 01 Ocak 2018 ve 31 Aralık 2022 tarihleri arasında S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği tarafından yürütüldü. Çalışmanın etik açıdan uygunluğu, S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.08.2022 tarihi 2022-251 numaralı kararı ile onaylandı. Çalışmaya kronik böbrek hasarı olan (GFR düzeyi < 60 mL/dk/1.73 m2), kronik karaciğer hastalığı tanısı alanlar, gebeler, aktif enfeksiyonu olanlar, malignitesi olanlar, loop diüretik,

spironolakton, lityum gibi elektrolit imbalansını tetikleyebilecek medikal tedavi alanlar, verileri eksik olanlar ve tez danışmanı Doç.Dr.Yasin Şahintürk polikliniğinde tedavi başlanmış hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya katılım şartlarını taşıyan hastalar için ise 18 yaş ve üzeri olması ve Tip 2 diyabetes mellitus tanısı olması şartıyla hastalar dahil edildi. Çalışmada ACEi / ARB ± Hidroklorotiyazid grubu ve SGLT2-i ilaç grubu kullanan hastalar gruplandırıldı. Grup 1 yalnızca SGLT2-i kullanan hastalar, Grup 2 ACEi/ ARB kullanan hastalar, Grup 3 ACEi/ ARB + SGLT2-i kullanan hastalar, Grup 4 ACEi/ARB + Tiyazid kullanan hastalar, Grup 5 ACEi/ ARB + Tiyazid + SGLT2-i kullanan hastalar olarak belirlendi. Grupların tedavi başlamadan önce ve tedavi başladıktan ortalama altı hafta sonraki sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor düzey testleri tarafımızca çalışılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet ve tetkik sonuçları kaydedilmiştir.

3.2 Araştırmanın Tipi

Çalışmamız "Retrospektif Gözlemsel Araştırma" olarak planlandı.

3.3 Araştırmanın Veri Toplama Aracı

Araştırma sürecinde hastaların verileri hasta dosyalarından ve hastane kayıt sisteminden elde edilmiştir.

3.4. Verilerin Toplanması

Hastalardan çalışmaya yönelik herhangi bir ek tetkik istenmemiştir. Hastaların rutin hastane işleyişi içerisinde yapılmış olan biyokimyasal test sonuçları hasta bilgi yönetim sistemindeki hasta dosyalarından taranarak veriler oluşturulmuştur. Öncelikle hastaların tanı anındaki demografik ve laboratuvar verileri incelendi. Tanı anındaki yaş, cinsiyet gibi hastaya ait parametreler analiz edildi. Ayrıca hastaların tanı anındaki ve ortalama altı hafta sonraki sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor düzeyleri analiz edildi. Tüm bu veriler retrospektif olarak hastane kayıt sisteminden kaydedilmiştir. Tezin hazırlanması sırasında herhangi bir finansal destek, sponsor yardımı ya da teşvik alınmamıştır. Çalışmamız Helsinki deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yürütüldü.

3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmaya başlangıçta 1500 hasta dahil edilmiş olup 1006 hasta, kayıtlarının düzensizliği nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 494 hastadan elde edilen verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.27.0 programı kullanılmıştır. Şekillerin hazırlanmasında Graphpad Prism 9 programı kullanılmıştır. Elde edilen verilerde tanımlayıcı istatistikler; kategorik veriler için frekans ve yüzde şeklinde, sürekli veriler için aritmetik ortalama ve standart sapma ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası ortalama karşılaştırırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş olup parametrik koşullar sağlanmadığı görülmüştür. Kategori sayısı iki olan grupların ortalamaları karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde $p<0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 494 hastanın yaş ortalaması 57,39±12,00 yıl ve %54,86' sı kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar tedavi aldıkları ilaçlara göre gruplandırıldı. Yalnızca SGLT2 inhibitörü tedavisi alan hasta sayısı 139 (%28,14), yalnızca ACE inhibitörü/ARB alan 103(%20,85), ACE inhibitörü/ARB + Tiyazid alan 61(%12,35), ACE inhibitörü/ARB + SGLT2 inhibitörü alan 70(%14,17), ACE inhibitörü/ARB + Tiyazid + SGLT2 inhibitörü alan 116(%23,48) ve SGLT2 inhibitörü+ Tiyazid tedavisi alan hasta sayısı 5(% 1,01) idi (Tablo 1). Gruplandırılan hastaların tedavi öncesi ve tedavi başladıktan yaklaşık 6 hafta sonraki serum sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor değerleri incelendi. Çalışmamızda serum sodyum düzeyi hastaların serum glukoz düzeyine göre düzeltme faktörü kullanılarak düzeltilmiştir. Total çalışma grubunun tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin ortalamalarına bakıldığında; serum sodyum 138,82±3,19, potasyum 4,49±0,40, kalsiyum 9,64±0,52, magnezyum 2,01±0,24 ve fosfor 3,56±0,59 olduğu saptandı.

Tablo 1. Çalışma Grubunun Cinsiyet ve İlaç Kullanma Durumunun Dağılımı

		N	%
Cinsiyet	Erkek	223	45,14
	Kadın	271	54,86
SGLT2 i Kullanma Durumu	SGLT2 i Kullanıyor	329	66,60
	SGLT2 i Kullanmıyor	165	33,40
İlaç Grupları	SGLT2 i	39	28,14
	SGLT2 i +ACE i/ ARB	70	14,17
	SGLT2 i +Tiyazid	5	1,01
	SGLT2 i +ACE i./ ARB +Tiyazid	116	23,48
	ACE i./ ARB +Tiyazid	61	12,35
	ACE i./ ARB	103	20,85

4.2. SGLT2 İnhibitör Etkisi

SGLT2-i kullananlarda serum potasyum (p=0,176), kalsiyum (p=0,227) ve fosfor (p=0,904) değerlerinin bazal ve tedavi sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır. Tedavi sonrası serum sodyum değerinin, bazal sodyum değerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu (p=0,034), tedavi sonrası magnezyum değerinin de bazal değerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,004) (Tablo 2).

Tablo 2. SGLT2-i Kullananlarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Ort±Ss	Tedavi Sonrası Ort±Ss	P
Sodyum	137,74±2,97	138,44±3,08	0,034
Potasyum	4,58±0,36	4,52±0,38	0,176
Kalsiyum	9,54±0,44	9,62±0,57	0,227
Magnezyum	1,94±0,24	2,02±0,27	0,004
Fosfor	3,55±0,51	3,56±0,50	0,904

4.3. ACEi/ARB Kullanım Etkisi

ACEi/ARB kullananlarda serum sodyum (p=0,499), kalsiyum (p=0,878) ve magnezyum (p=0,604) değerlerinin bazal ve tedavi sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır. Potasyum (p=0,043) ve fosforun (p=0,020) tedavi sonrası değerinin bazal değerlerine göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. ACEi/ARB Kullananlarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Ort±Ss	Tedavi Sonrası Ort±Ss	P
Sodyum	138,95±2,59	139,03±3,38	0,499
Potasyum	4,45±0,42	4,52±0,43	0,043
Kalsiyum	9,56±0,48	9,58±0,43	0,878
Magnezyum	2,00±0,18	2,02±0,21	0,604
Fosfor	3,42±0,55	3,58±0,62	0,020

4.4.ACEi/ARB Kullanımına SGLT2 İnhibitörü Etkisi

SGLT2-i + ACEi/ARB kullananlarda serum sodyum (p=0,286), potasyum (p=0,617) ve kalsiyum (p=0,221) değerlerinin bazal ve tedavi sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Magnezyum (p=0,001) ve fosforun (p=0,003) tedavi sonrası değerinin bazal değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. SGLT2-i + ACEi/ARB Kullananlarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Ort±Ss	Tedavi Sonrası Ort±Ss	P
Sodyum	138,41±3,22	139,01±2,99	0,286
Potasyum	4,54±0,39	4,57±0,34	0,617
Kalsiyum	9,57±0,57	9,67±0,54	0,221
Magnezyum	1,87±0,20	2,05±0,24	0,001
Fosfor	3,23±0,57	3,49±0,48	0,003

4.5. ACEi/ARB + Tiyazid Kullanımı Etkisi

ACEi/ARB + Tiyazid kullananlarda serum sodyum (p=0,356), potasyum (p=0,937), magnezyum (p=0,436) ve fosfor (p=0,092) değerlerinin bazal ve tedavi sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır. Kalsiyum tedavi sonrası değerinin bazal değerinden istatistiksel olarak yüksek olduğu görülmüştür (p=0,044) (Tablo 5).

Tablo 5. ACEi/ARB + Tiyazid Kullananlarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Ort±Ss	Tedavi Sonrası Ort±Ss	P
Sodyum	138,89±2,88	139,26±2,75	0,356
Potasyum	4,36±0,46	4,34±0,41	0,937
Kalsiyum	9,54±0,50	9,70±0,64	0,044
Magnezyum	2,00±0,19	1,99±0,24	0,436
Fosfor	3,60±0,60	3,47±0,72	0,092

4.6. ACEi/ARB + Tiyazid Kullanımına SGLT2 İnhibitör Etkisi

SGLT2-i + ACEi/ARB + Tiyazid kullananlarda serum sodyum(p=0,386), potasyum (p=0,118), kalsiyum (p=0,588) ve fosfor (p=0,244) değerlerinin bazal ve tedavi sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır. Tedavi sonrası magnezyum değeri bazal magnezyum değerinden istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,002) (Tablo 6).

Tablo 6. SGLT2 i + ACEi/ARB + Tiyazid Kullananlarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Ort±Ss	Tedavi Sonrası Ort±Ss	P
Sodyum	138,61±3,24	138,88±2,92	0,386
Potasyum	4,56±0,40	4,47±0,41	0,118
Kalsiyum	9,60±0,42	9,64±0,45	0,588
Magnezyum	1,88±0,27	1,96±0,24	0,002
Fosfor	3,41±0,58	3,49±0,57	0,244

5.TARTIŞMA

Diyabetes mellitus dünya çapında gittikçe artmakta olan bir sağlık sorunudur. Çocukluk çağı obezitesi, sedanter yaşam, sağlıksız beslenme gibi artan risk faktörleriyle birlikte zamanla Tip 2 diyabet prevalansının da artacağı öngörülmektedir. Tip 2 diyabet varlığında eşlik eden hipertansiyon, koroner arter hastalığı komorbiditeleri de sıktır. Çoklu ilaç kullanımının sık görüldüğü bu hasta grubunda bir diğer yaygın görülen durum olan elektrolit bozukluğunu değerlendirmek istedik. Bu amaçla tez çalışmamıza hastane veri sistemimiz taranarak çalışma başlangıcında belirlenen kriterlere uyan tip 2 diyabeti olan hastalar dahil edildi. Sık kullanılan antihipertansif ilaç grubundan olan ACE-i, ARB ve tiyazid grubu ilaçlar ile yeni nesil oral antidiyabetik ilaç grubundan SGLT2 inhibitörü ilaçların kombine kullanımının serum elektrolitleri üzerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla 494 hastayı inceledik. Hastalar yalnızca SGLT2 inhibitörü kullanan grup, yalnızca ACEi/ARB kullanan grup, yalnızca tiyazid kullanan grup, ACEi/ARB ve tiyazid kullanan grup, ACEi/ARB ve SGLT2-i kullanan grup, ACEi/ARB + tiyazid ve SGLT2-i kullanan grup olmak üzere gruplandırıldı. Grupların tedavi öncesi ve tedavi başlandıktan yaklaşık altı hafta sonraki serum sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor değerleri retrospektif olarak analiz edildi.

SGLT2-i kullanan hasta sayısı 329(%66,60) , yalnızca SGLT2-i kullanan sayısı ise 139(%28,14) idi. Tedavi sonrası serum sodyum değerinin, tedavi öncesi bazal sodyum değerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,034). Refardt ve arkadaşlarının uygunsuz antidiüretik sendromu(UADHS) tanısı alan övolemik hiponatremili hastalarla yaptığı bir çalışmada plaseboya göre empagliflozin tedavisi sonrası plazma sodyum düzeyinde artış saptanmış (130). Her ne kadar plazma sodyumunu bizim çalışmamızın sonucu ile benzer şekilde artırmış olsa da bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak 43 hastanın 6'sı tip 2 diyabet hastasıydı ve ACEi/ARB ya da tiyazid gibi ilaç kullanımları bilinmiyordu.

Bir diğer çalışmada ise kronik UADHS tanılı 14 hasta üzerinde empagliflozin tedavisi sonrası plaseboya göre serum sodyum düzeyinde artış saptanmış (131). Ancak hasta sayısının az olması çalışmayı sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmaların, serbest su klirensi ölçümlerinin bulunmaması, tedavi süresinin çok kısa olması ve teşhis edilemeyen kalp yetmezliği olasılığı dahil olmak üzere temel sınırlamaları vardır (132). Tip 2 diyabet tanılı hastalarda yapılan kesitsel bir çalışmada SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilen ve edilmeyen hastalar arasında hiponatremi prevalansında ve plazma sodyum konsantrasyonlarında fark saptanmamış (133). Ancak komorbiditeler ve birlikte kullanılan ilaçların etkisi bu çalışmada değerlendirilmemiş. Kanagliflozin ile yapılan plasebo kontrollü çalışmada, tip 2 diyabet tanılı ve GFR>60 mL/min/1.73 m2 olan hasta grubunda plaseboya göre serum sodyum düzeyinde anlamlı fark saptanmamış (67). Ancak bu çalışmada da serum sodyum düzeyini etkileyebilecek ACEi/ARB, tiyazid ya da loop diüretiği gibi ilaç kullanımı dikkate alınmamış. Yapılan bir meta analizde serum sodyum düzeylerinin, kanagliflozin 300 mg için ortalama 0,36 mmol/l'lik bir azalma ve empagliflozin 25 mg için ortalama 0,31 mmol/l'lik bir artış ile SGLT2 inhibitör tipine göre farklılık gösterdiği saptanmış (81). EMPA-RESPONSE-AHF çalışmasının bir alt çalışmasında akut kalp yetmezliği ile başvuran hastalarda empagliflozin etkisi plaseboya göre karşılaştırılmış, plazma sodyum düzeyinde değişim saptanmamış ayrıca fraksiyonel sodyum atılımını da artırmamış (134). Bu çalışma hastaların aynı zamanda loop diüretiği alması ve yalnızca %33 ünde diyabet olması ve ortalama yaşın 76 olması nedeniyle farklılık göstermektedir. Kanagliflozinle tedavi edilen bir hastada diyabetik ketoasidoz ve hiperkalsemi gelişmesi nedeniyle salin infüzyonu verilmiş ve hastada osmotik diürezle birlikte hipernatremi geliştiği saptanmış (135). Salin tedavisi ve ozmotik diürez duyarlı hastalarda elektrolitsiz su kaybından dolayı hipernatremiye yol açabileceği öngörülmüş. Çalışmamızdaki hasta grubu popülasyonunun diyabetik olması, GFR>60 mL/min/1.73 m2 olması ve loop diüretiği almaması nedeniyle diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. SGLT2-i kullanımı sonrası çalışmamızda saptanan serum sodyum değerindeki 0,7 birimlik artışın osmotik diürez kaynaklı olduğunu savunmaktayız. Bu artış her ne kadar istatiksel olarak anlamlı saptansa

da ortalama serum sodyum değeri halen normal aralık içerisinde yer almaktadır. SGLT2-i'lerinin fraksiyonel glukoz atılımını artırarak osmotik diürez sağladığı fraksiyonel sodyum atılımını artırmadığı saptanmıştır. Elektrolitsiz su kaybına bağlı olarak hipernatremik dehidratasyona ve belki de intravaskuler hacim azalmasından kaynaklanan sekonder hiperaldosterona neden olmuş olabilir. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun osmotik diürez ile kaybedilen sıvıyı yerine koymaması, zayıf oral alım ve hiperglisemi dehidrasyona yol açarak sodyum düzeyindeki artışa sebep olmuş olabilir. Ayrıca hastaların diyet sodyumu retrospektif bir çalışma olduğu için bilinmemektedir ve serum sodyum değerine olan etkisini bilememekteyiz. ACEi/ARB tedavisi sonrası çalışmamızda serum sodyum düzeyinde bazal değere göre istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,499). ACEi/ARB kullanımının sıklıkla serum sodyum üzerine etkisiz olduğu düşünülmektedir. Ancak literatürde hiponatremi yaptığına dair çalışma ve vaka örnekleri mevcuttur. ACEi/ARB kullanan 50 hastayı içeren bir pilot çalışmada, hastaların %50'sinde hiponatremi saptanmış, ARB kullananlarda insidans daha düşük olmasına rağmen istatiksel olarak ACEi ile arasında anlamlı fark saptanmamış (106). Çalışmada ileri yaş grubunda (56-75 yaş) hiponatremi görülme sıklığı daha fazla saptanmış ve 66 yaş üzerinde serum sodyum düşürücü etkinin daha belirgin olduğu saptanmış. Kaptopril ve lisinopril kullanımı sonrası gelişen hiponatremi de bildirilmiştir (136,137). Hipertansiyon tedavisi nedeniyle lisinopril kullanan 76 yaşındaki bir kadında lisinopril ilişkili UADHS gelişmesi raporlanmış (107). ACEi'leri periferik dolaşımdaki Ang 1'in Ang 2'ye dönüşümünü engelleyerek etki ederken beyinde bu blokasyonu yapamaz. Dolaşımda artan Ang 1 beyne giderek Ang 2'ye dönüşür ve bunun sonucunda susuzluğun uyarımı ile hipotalamustan antidiüretik hormon salınımı gerçekleşerek hiponatremiye yol açabilir. Ayrıca ACEi/ARB ile sağlanan RAAS blokajı sonrası aldosteron etkisizliği nedeniyle de hiponatremi görülüyor olabilir. Hem pilot çalışmada hem de vaka raporlarında hasta popülasyonu yaşlı hastalardı. Bizim hasta grubumuzun yaş ortalaması 57,39±12,00 yıl olup, yaşlı hastalarda ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik etki farklılıklarından dolayı hiponatremi gelişmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda ACEi/ARB + Tiyazid kullanımıyla bazal ve tedavi sonrası serum

sodyum düzeyi ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır(p=0,356). Tiyazid için hiponatremi tipik bir elektrolit bozukluğu olup özellikle geriatrik populasyonda risk daha yüksektir (138). 114 geriatrik hastadan ouşan bir seride insidansı %11'dir (139). Birleşik Krallık'ta tiyazid kullanan hastalarla yapılan kesitsel bir çalışmada hiponatremi, hipokalemiden daha sık saptanmış (140). Çalışmada ortalama yaş 68 olup artan yaşın da hiponatremi için riski artırdığı saptanmış. Çalışmamızda veri yetersizliği nedeniyle yalnızca tiyazid alan hastaları değerlendiremedik. ACEi/ARB ile tiyazid kombinasyon tedavisini değerlendirmiş olup kombine tedavide sodyum düzeyinde istatiksel olarak anlamlı azalma saptamadık. Yapılan bir çalışmada tiyazidin tek başına veya ACEi/ARB ile kombinasyonunu kullanan hastalarda hiponatremi gelişiminin genellikle enfeksiyon, merkezi sinir sistemi bozuklukları gibi UADHS 'a eden olabilecek tetikleyici olaylar varlığında ortaya çıktığı saptanmış (141). ACEi/ARB ler Ang 2 'nin etkisini engelleyerek aldosteron salınımını azaltır, böbreklerde sodyum ve su tutulumunu azaltırken, aynı zamanda aşırı sodyum ve su kaybını önlemek için böbreklerin normal fonksiyonunu korur. ACE inhibitörleri/ARB'ler ve tiyazid diüretiklerin birlikte kullanımı, tedavi başlangıcında hiponatremiye yatkınlık yaratsa da tedavi süresi uzadıkça böbreklerin sodyum ve su dengesini kontrol etmek amacıyla kompanse ederek sodyum düzeyini normale getirdiğini düşünmekteyiz.

ACEi/ARB ve ACEi/ARB + tiyazid tedavilerine SGLT2-i eklenmesi ile serum sodyum düzeylerinde bazal değere göre istatiksel olarak anlamlı değişikliğe neden olmadığını saptadık. SGLT2-i, glikozüriye ikincil olarak ozmotik diüreze neden olur. Sodyum yeniden emiliminin inhibisyonu dolaylı olduğundan, bu ortamda su kaybı daha fazladır. Elektrolitsiz su kaybındaki artış, interstisyel hacmi kan hacminden daha fazla azaltacak, böylece arteriyel yetersiz dolumu ve ardından renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonunu en aza indirecektir. ACEi/ARB veya tiyazid diüretiği bu osmotik diürezi natriürez yoluyla yapmakta olup bu tedavilere SGLT2-i eklenmesi serum sodyum düzeyinde değişiklik olmamasını açıklayabilir. Ayrıca ACEi/ARB + tiyazid tedavisine SGLT2-i eklenmesi natriürez ve diürez etkileriyle volümde azalma sağlayarak serum sodyum konsantrasyonunu hemokonsantrasyon kaynaklı

azaltmıyor olabilir. Özellikle kombine kullanımındaki sodyum düzeyleri ile ilgili çalışmalar ve araştırmalarda önemli boşluklar olduğunu kabul ediyoruz ve klinisyenleri bu bilgi boşluklarını doldurmak için araştırmalar yapmaya teşvik ediyoruz.

SGLT2-i'leri ile yapılan klinik çalışmalarda serum potasyum konsantrasyonundaki bozukluklar yaygın bir olay değildir. Çalışmamızda SGLT2-i kullanımı ortalama serum potasyum üzerinde istatiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı. Bu sonuç CANVAS çalışması ile tutarlıdır. CANVAS çalışması Tip2 diyabet tanılı, GFR> 30 mL/min/1.73 m2 , hasta sayısı 10.142 olan iki karşılaştırılabilir çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmadan (CANVAS ve CANVAS-Renal) oluşuyordu. Katılımcılara 100 veya 300 mg kanagliflozin veya plasebo verilerek serum potasyum ölçümleri yaklaşık 6 aylık aralıklarla değerlendirildi. CANVAS ara verilerinde plaseboya kıyasla hiperkalemi epizodu daha sıktı. Ancak tamamlanmış verilerde CANVAS ara verilerindeki böbrek yetmezliği olan hastalarda, özellikle de potasyum atılımını veya RAAS engelleyen ilaçlar alan hastalarda hiperkalemi riskinin arttığına dair olan hipotez geçerliliğini yitirdi (71). Tip 2 diyabetli 21.000'den fazla hastayı içeren dört randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde, hiperkalemik bir olay yaşama olasılığı plasebo ile karşılaştırıldığında SGLT2-i tedavisi ile %28 daha düşüktü (142). Tip 2 DM ve kronik böbrek hasarı(KBH) hastalarında kanagliflozin ile plaseboya kıyasla hiperkalemi riskinde artış olmadığını gösteren CREDENCE sonuçları da potasyum etkisine yönelik bu sonuçları daha da desteklemektedir (56). SGLT2 inhibitörleri plazma volüm azalmasıyla birlikte kan basıncında ortalama 4-5 mmHg lık bir düşüş sağlar (143). Volümdeki bu azalma renin salınımını uyarır, aldosteron seviyesi artar. Ancak SGLT2-i ile distale ulaşan sodyum iletimi renin salınımını ve dolayısıyla RAAS aktivasyonunu engelleyerek aldosteron seviyesinde düşüşe neden olacaktır. Orta uzun vadede serum renin ve aldosteron seviyelerinde değişiklik beklenmez (144). Aldosteron seviyesinde anlamlı bir artışın olmaması hipokalemi görülmemesini açıklayabilir.

ACEi/ARB 'lerin hiperkalemi yapıcı etkisi kitabi bir bilgi olarak yerini almıştır. ACEi anjiotensin 2 oluşumunu bloke ederek, ARB'ler anjiotensin 2'nin

ATR bağlanmasını engelleyerek RAAS bloke eder böylece Ang 2'nin neden olduğu aldosteron salınımı ve vazokonstriksiyon engellenir. Aldosteron seviyesi azalmasıyla birlikte hiperkalemi gelişimi gözlenir. Çalışmamızda da tedavi sonrası serum potasyum seviyesinin bazal değerlerine göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,043). SGLT2-i'lerinin bu tedaviye eklenmesiyle potasyum seviyelerinde bazale göre istatiksel olarak artış saptanmadı(p=0,617). Yaklaşık 50000 hastayı içeren altı çalışmadan elde edilen bireysel hasta verilerinin meta analizinde SGLT2 inhibitörleri, diüretik alanlar da dahil olmak üzere hipokalemi riskini artırmadan hiperkalemi riskini azalttığı saptanmıştır (145). CANVAS çalışmasında da hastaların yaklaşık %80'i RAAS inhibitörleri alıyordu ve RAAS inhibitörü kullanımından bağımsız olarak kanagliflozin ile plaseboya karşı serum potasyumunda artış veya azalma riskinde anlamlı bir fark gözlenmedi, ve bu sonuçlar da ACEi/ARB + SGLT2-i kullanan grubumuzun sonuçları ile tutarlıdır. Normal koşullarda glomeruler filtrasyon ile distal nefrona potasyum iletimi dengelidir ve böbrek vücuttaki toplam potasyum içeriğini korumaya çalışır. Ancak distal nefrondaki potasyumun sekresyon hızı değişkenlik gösterir. Mineralokortikoid aktivite ile distal tübüle sodyum ve su iletimi düzenlenir(142). SGLT2-i ile distale iletilen sodyum miktarı artar, distal sodyum emilimi uyarılır ve lümenin daha negatif hale gelmesine neden olur, lümen potansiyelinin negatif hale gelmesi potasyum sekresyonunu artırır, tübüler akış hızının artışı da potasyum salgılanmasını artırır, ACEi/ARB nin neden olduğu hiperkalemiden korunma mekanizması bu şekilde açıklanabilir.

ACEi/ARB + tiyazid tedavisiyle serum potasyum değerinde anlamlı değişiklik saptanmadı(p=0,937). Tiyazidler, distal tübüle etki ederek idrarla sodyum atılımını artırır, dolaylı olarak ekstrasellüler sıvı hacmini ve periferik direnci azaltır. Bu durum, RAAS'ın aktive olmasına neden olur ve artan aldosteron salınımı ile idrarla potasyum kaybını artırır. Tiyazidin neden olduğu hipokalemiye dair yapılan çalışmalar bunu desteklemektedir (146,147). Bir ACEi/ARB'nin tiyazid diüretiklerle birlikte kullanılması, tiyazid diüretiklerin neden olduğu hipokalemiyi tersine çevirme eğilimindedir ve tiyazid ile indüklenen RAAS aktivasyonu, ACEi/ARB' lere yanıtı artırır. Tiyazid ise distal tübülde sodyum ve klor emilimini engelleyerek diürez sağlar. Tiyazid ile

sağlanan idrardan potasyum kaybı ACEi/ARB ile dengelenir. Bu tür kombinasyonlarda potasyum dengesi sağlanmaya çalışılır.

Diyabetik kişilerde hiperkalemi riski yüksek olup RAAS inhibitörü kullanımı bu riski artırır (148). Hiperkalemi gelişimi nedeniyle RAAS inhibitörü tedavi dozu azaltılmakta bazen kesilmektedir (149,150). Bu nedenle kardiyak ya da renal koruma yeterli sağlanamamaktadır (110). Ancak çalışmamız sonucunda gördüğümüz kadarıyla ACEi/ARB ile SGLT2-i kullanımı, ACEi/ARB' nin neden olduğu potasyum artışını engellemektedir. Ayrıca ACEi/ARB + tiyazid tedavisine SGLT2-i eklenmesi istatiksel olarak anlamlı saptanmasa da serum potasyum düzeyinde 0.09 birimlik düşüşe neden olmuştur. ACEi/ARB ve tiyazid kullanımına SGLT2-i eklenmesi potansiyel diskalemi etkisine karşı koruma sağlamaktadır. SGLT2-i ile hiperkalemi riskinin azalması bu ilaç grubunun böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkisini gösteriyor olabilir.

Çalışmamızda serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde SGLT2-i tedavisi sonrası istatiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. Daha önceki çalışmalara bakacak olursak; kanagliflozin ile yapılan bir çalışmada serum kalsiyumunda değişiklikler ve serum fosfor düzeyinde ılımlı artışlara neden olduğu rapor edilen çalışmalar da mevcuttur (67,76). Ancak empagliflozin ile yapılan çalışmada serum kalsiyum ve 25(OH)D3 konsantrasyonlarında değişiklik saptanmamış (73). De Jong ve arkadaşlarının dapagliflozinle yapılan çalışmasında, plaseboya göre kalsiyum düzeylerinde değişiklik saptanmazken serum fosfor düzeyinde artış olduğu saptanmış (77). IMPROVE çalışmasının post hoc analizi olan bu çalışmada çalışma grubu tip 2 DM tanılı ve erken evre kronik böbrek hasarı olan hasta grubuydu aynı zamanda stabil doz ACEi/ARB tedavisi de almaktaydı. Bizim çalışma grubumuz olan ACE i/ARB tedavisine SGLT2-i eklenmesiyle görülen serum kalsiyum düzeyinin değişmediği ve serum fosfor düzeyinin artışı da mevcut çalışmayla uyumlu saptanmıştır. Ayrıca hasta grubu sayısı olarak da 70 hasta sayısı ile diğer post hoc analizdeki 33 hastadan daha fazla hasta sayısına sahip olarak örneklem büyüklüğünü artırarak bu değerlendirmeyi yapmış olmaktayız. Ayrıca 25 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği meta analiz değerlendirildiğinde SGLT2 inhibitörlerinin serum fosfat düzeyinde artışa neden olduğu saptanmış, serum kalsiyum düzeylerinde ise anlamlı değişiklik

saptanmamış (79). Ancak bu meta analizde seçilen hasta grupları diyabetik olsa da ek ilaç kullanımı ayrımı yapılmamıştır. Bu nedenle ACEi/ARB, tiyazid ya da diüretik etkisi incelenememiştir. Tek başına kullanımda SGLT2-i' nin fosfor üzerine etkisiz olması ancak ACEi/ARB tedavisine eklendiğinde fosfor artışına neden olması, ACEi/ARB' nin etkisi olabilir. Bir diğer durum ise RAAS inhibisyonu ile kombinasyonun osmotik diürez etkisini artırması nedeniyle volüm azalması kaynaklı olabileceğidir. ACEi/ARB + tiyazid tedavisi ile serum fosfor düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmazken(p=0,092), serum kalsiyum düzeylerinde (p=0,044) istatiksel olarak anlamlı artış saptadık. Çalışmamızın tiyazidin kalsiyum arttırıcı sonuçları hem patofizyoloji hem de literatürle uyumludur. Distal tübülde sodyum geri emiliminin inhibisyonu ile renal tuz ve su kaybı, dolayısıyla hücre dışı volüm azalması sağlanır. Kompansatuar olarak proksimal tübülde sodyum geri emiliminde bir artış olduğu ve proksimal tübül segmentlerinde elektrokimyasal gradyentin arttığı gösterilmiş (151). Gradyan artışı ile pasif olarak kalsiyum emilimi sağlanır. Ayrıca distal tübülde Na-Ca değiştirici pompa aktivasyonu ile kalsiyum reabsorbsiyonunda artış sağlayarak hipokalsiüri ve hiperkalsemiye sebep olabilirler. ACEi/ARB + tiyazid tedavisine SGLT2-i eklenmesiyle serum kalsiyum düzeylerinde anlamlı artış saptanmadı. Hiperkalseminin SGLT2-i eklenmesiyle normalizasyonu SGLT2-i'nin tiyazidin hiperkalsemi mekanizmasındaki gradyenti bozması nedenli olabilir. Distal tübülde sodyum kaybına neden olan tiyazidin proksimal tübülde sodyumu geri kazanmaya çalışmasıyla oluşan gradyentin kalsiyum geri emiliminde artışa neden olduğu varsayılıyordu. SGLT2-i eklenmesiyle proksimal tübüldeki sodyum kazancı sağlanamayacak ve kalsiyum emilimine neden olan gradyent oluşturulamayacaktır. Literatürde tiyazid tedavisinin hiperkalsemi yapıcı etkisi net olarak belirlenememiş olup SGLT2-i kombinasyonunun bu etkiyi nasıl değiştireceği konusunda gördüğümüz kadarıyla çalışma olmayıp, bu konularda daha çok çalışma ve araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda SGLT2 inhibitörlerinin serum magnezyumunu artırdığını saptadık. Bu sonuç SGLT2 inhibitörlerinin daha önceki çalışmaları ile tutarlıdır. SGLT2-i'lerinin magnezyum artırıcı etkisine yönelik birkaç hipotez öne sürülmüştür. Proksimal tübüldeki pasif paraselüler magnezyum taşınması;

magnezyum konsantrasyonu ve transmembran potansiyel gradyenti (TPMG) tarafından belirlenir. SGLT2 inhibisyonu ile tübülde artan sodyum TPMG'yi artırarak magnezyum geri emilimini artırır (83,84). SGLT2-i sonrası artan glukagonun distal renal tübüllerde magnezyum emilimini artırdığı da düşünülmektedir (68). Bir diğer hipotez; SGLT2 inhibitörlerinin natriürez ve ozmotik diürezin neden olduğu hipovolemiye bağlı olarak aldosteron konsantrasyonlarını artırabileceği, aldosteronun, magnezyum taşınması üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceği ve magnezyum atılımının artmasına yol açabileceğidir (152). Tang ve arkadaşlarının kronik böbrek hasarı olmayan Tip 2 diyabetli hastalarla yapılan 18 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta analizinde serum magnezyum seviyelerinde artış saptanmış (81). ACEi/ARB ± Tiyazid kullanımında serum magnezyum değerinde herhangi bir değişiklik olmazken SGLT2-i eklenmesiyle serum magnezyum değerinde istatiksel olarak anlamlı artış saptadık. Hipomagnezemi diyabetin makrovaskuler ve mikrovasküler komplikasyonlarının oluşmasına katkıda bulunarak diyabet seyrini kötüleştirir (153,154). Diyabetin kendisi de hipomagnezemi nedeni olup tedaviye SGLT2-i eklenmesi serum magnezyum seviyesinin normalize edilmesine katkıda bulunabilir. Çalışmamızda tedavi sonrası aykırı serum magnezyum değeri saptanmamıştır. Ancak SGLT2-i tedavisi başlanacak hastalarda serum magnezyum düzeyi yüksek ise klinisyenin bu konuda daha hassas olması önem arz etmektedir. Literatüre yeni eklenecek verilerle konunun kanıt düzeyi artırılmalıdır.

6.SONUÇ

SGLT2 inhibitörlerinin; diğer tüm tedavilere eklendiği durumlarda hiponatremiyi tetiklememesi diyabet/ kalp yetmezliği gibi hiponatremiye yatkın gruplarda kullanımının tubuloglomeruler geribildirimi düzenleyerek sodyum dengesi üzerinde olumlu etkiler yapabileceğini düşündürmüştür. Hiperpotasemiye yatkın olan diyabetik ve ACEi/ARB tedavisi kullanan gruplarda serum potasyum düzeyi üzerinde nötr kalabilmesi diyabetin böbrek hemodinamisi üzerindeki patofizyolojik etkilerini geri döndürdüğünü göstermektedir. Kalsiyum düzeyi tiyazid grubu ilaçlarla yükselse dahi SGLT2-i ile birlikte kullanan hastalarda aynı düzeylerde kalması molekülün sadece

proksimal tübülde değil, renal tübülün her noktasında patofizyolojik açıdan etkin olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamıza göre SGLT2 inhibitörleri; ACEi/ARB ve tiyazid grubu gibi diyabetik hastalarda sıkça tercih edilen antihipertansif tedavilerle beraber kullanımında herhangi bir elektrolit düzensizliğine yol açmadı, diyabetin böbrek üzerindeki patofizyolojik olumsuz etkilerini düzelterek gelişebilecek elektrolit düzensizliğine karşı koruyucu olabileceğini düşündürdü.

7.KAYNAKLAR

1. Ersoy C. SGLT 2 inhibitors: Antidiabetic agents with promising effects beyond glucose control. Turk J Intern Med. 29 Ocak 2020;2(1):1-4.
2. Lioudaki E, Whyte M, Androulakis E, Stylianou K, Daphnis E, Ganotakis E. Renal Effects of SGLT2 Inhibitors and Other Anti-diabetic Drugs: Clinical Relevance and Potential Risks. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(3):470-80.
3. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016;18(8):783-94.
4. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, vd. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J. 14 Mayıs 2016;37(19):1526-34.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, vd. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 26 Kasım 2015;373(22):2117-28.
6. Singh M, Kumar A. Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. Curr Drug Saf. 01 Temmuz 2018;13(2):84-91.
7. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. Expert Opin Drug Saf. 03 Nisan 2019;18(4):295-311.
8. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? Postgrad Med. 02 Ocak 2018;130(1):72-82.
9. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Circulation. 14 Nisan 1998;97(14):1411-20.
10. Alderman CP. Adverse Effects of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Ann Pharmacother. Ocak 1996;30(1):55-61.
11. Peng H, Carretero OA, Vuljaj N, Liao TD, Motivala A, Peterson EL, vd. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Circulation. 18 Ekim 2005;112(16):2436-45.
12. Sweitzer NK. What Is an Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor? Circulation. 22 Temmuz 2003;108(3):e16-8.
13. Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin Receptor Blockers: Pharmacology, Efficacy,

and Safety. J Clin Hypertens. 2011;13(9):677-86.

14. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. Expert Opin Drug Saf. Mart 2010;9(2):243-57.

15. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nat Rev Cardiol. Aralık 2020;17(12):761-72.

16. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors. Am J Med. 01 Mart 2013;126(3):256-63.

17. Elisaf MS, Tsatsoulis AA, Katopodis KP, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis. Diabetes Res Clin Pract. 01 Eylül 1996;34(1):23-7.

18. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. Am J Med. 01 Nisan 1999;106(4):399-403.

19. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case–control study. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66(3):367-72.

20. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. World J Clin Cases WJCC. 16 Ekim 2014;2(10):488-96.

21. Minaker KL, Rowe JW. Potassium homeostasis during hyperinsulinemia: effect of insulin level, beta-blockade, and age. Am J Physiol. 01 Haziran 1982;242(6):E373-7.

22. Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of Plasma Potassium Levels in Diabetic Ketoacidosis. Medicine (Baltimore). Mayıs 1986;65(3):163.

23. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care. 01 Aralık 2006;29(12):2739-49.

24. Adrogué HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. Am J Med. 01 Eylül 1981;71(3):456-67.

25. Yang L, Frindt G, Palmer LG. Magnesium Modulates ROMK Channel–Mediated Potassium Secretion. J Am Soc Nephrol JASN. Aralık 2010;21(12):2109-16.

26. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid–Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 06 Ağustos 2015;373(6):548-59.

27. Palmer BF. Managing Hyperkalemia Caused by Inhibitors of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System. N Engl J Med. 05 Ağustos 2004;351(6):585-92.

28. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. Hyperkalemia in diabetes mellitus. J Diabet Complications. 01 Ocak 1990;4(1):3-7.

29. DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. Kidney Int. 01 Ocak 1980;17(1):118-34.

30. GOLDSTEIN DA, HALDIMANN B, SHERMAN D, NORMAN AW, MASSRY SG. Vitamin D Metabolites and Calcium Metabolism in Patients with Nephrotic Syndrome and

Normal Renal Function*. J Clin Endocrinol Metab. 01 Ocak 1981;52(1):116-21.

31. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 01 Haziran 2010;39(2):419-46.

32. Schwarz P, Sørensen HA, Momsen G, Friis T, Transbøl I, McNair P. Hypocalcemia and parathyroid hormone responsiveness in diabetes mellitus: a tri-sodium-citrate clamp study. Acta Endocrinol (Copenh). Mart 1992;126(3):260-3.

33. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. Diabetes Metab Res Rev. 2001;17(3):175-80.

34. FISHER JN, KITABCHI AE. A Randomized Study of Phosphate Therapy in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis*. J Clin Endocrinol Metab. 01 Temmuz 1983;57(1):177-80.

35. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. Am J Med. 01 Kasım 1985;79(5):571-6.

36. Pham PCT, Pham PMT, Pham SV, Miller JM, Pham PTT. Hypomagnesemia in Patients with Type 2 Diabetes. Clin J Am Soc Nephrol. Mart 2007;2(2):366.

37. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. Arch Biochem Biophys. 01 Şubat 2007;458(1):40-7.

38. Mather HM, Nisbet JA, Burton GH, Poston GJ, Bland JM, Bailey PA, vd. Hypomagnesaemia in diabetes. Clin Chim Acta. 16 Temmuz 1979;95(2):235-42.

39. Resnick LM, Altura BT, Gupta RK, Laragh JH, Alderman MH, Altura BM. Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. Ağustos 1993;36(8):767-70.

40. Sales CH, Pedrosa LDFC. Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. Clin Nutr. Ağustos 2006;25(4):554-62.

41. Wright EM. Glucose transport families SLC5 and SLC50. Mol Aspects Med. 01 Nisan 2013;34(2):183-96.

42. Ransick A, Lindström NO, Liu J, Zhu Q, Guo JJ, Alvarado GF, vd. Single-Cell Profiling Reveals Sex, Lineage, and Regional Diversity in the Mouse Kidney. Dev Cell. 04 Kasım 2019;51(3):399-413.e7.

43. Chen J, Williams S, Ho S, Loraine H, Hagan D, Whaley JM, vd. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members. Diabetes Ther. 01 Aralık 2010;1(2):57-92.

44. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. J Intern Med. 2007;261(1):32-43.

45. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of Renal Glucose Reabsorption: A Novel Strategy for Achieving Glucose Control in Type 2 Diabetes Mellitus. Endocr Pract. 01 Eylül 2008;14(6):782-90.

46. Vrhovac I, Balen Eror D, Klessen D, Burger C, Breljak D, Kraus O, vd. Localizations of Na+-d-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. Pflüg Arch - Eur J Physiol. 01 Eylül 2015;467(9):1881-98.

47. Wilcox CS. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. Hypertension. Nisan 2020;75(4):894-901.
48. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. Cell Metab. 05 Temmuz 2017;26(1):27-38.
49. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. Front Med [İnternet]. 2021 [a.yer 08 Şubat 2024];8. Erişim adresi: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.777861
50. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. Kidney360. Aralık 2021;2(12):2027.
51. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes Obes Metab. 2012;14(1):5-14.
52. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose Transporters in Human Renal Proximal Tubular Cells Isolated From the Urine of Patients With Non–Insulin-Dependent Diabetes. Diabetes. 01 Aralık 2005;54(12):3427-34.
53. Perry RJ, Shulman GI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. J Biol Chem. 16 Ekim 2020;295(42):14379-90.
54. Alvarado F, Crane RK. Phlorizin as a competitive inhibitor of the active transport of sugars by hamster small intestine, *in vitro*. Biochim Biophys Acta. 01 Ocak 1962;56:170-2.
55. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel Hypothesis to Explain Why SGLT2 Inhibitors Inhibit Only 30–50% of Filtered Glucose Load in Humans. Diabetes. 17 Eylül 2013;62(10):3324-8.
56. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, vd. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 13 Haziran 2019;380(24):2295-306.
57. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, vd. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 17 Ağustos 2017;377(7):644-57.
58. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, vd. Characterization of Renal Glucose Reabsorption in Response to Dapagliflozin in Healthy Subjects and Subjects With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 14 Eylül 2013;36(10):3169-76.
59. Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, Andreucci M, Conte G, Minutolo R, vd. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. Medicina (Mex). Haziran 2019;55(6):268.
60. Masuda T, Ohara K, Vallon V, Nagata D. SGLT2 inhibitor and loop diuretic induce different vasopressin and fluid homeostatic responses in nondiabetic rats. Am J Physiol-Ren Physiol. Eylül 2022;323(3):F361-9.
61. Ishibashi Y, Matsui T, Yamagishi S. Tofogliflozin, A Highly Selective Inhibitor of SGLT2 Blocks Proinflammatory and Proapoptotic Effects of Glucose Overload on Proximal Tubular

Cells Partly by Suppressing Oxidative Stress Generation. Horm Metab Res. Mart 2016;48(3):191-5.

62. Ojima A, Matsui T, Nishino Y, Nakamura N, Yamagishi S. Empagliflozin, an Inhibitor of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Exerts Anti-Inflammatory and Antifibrotic Effects on Experimental Diabetic Nephropathy Partly by Suppressing AGEs-Receptor Axis. Horm Metab Res. Ağustos 2015;47(9):686-92.

63. Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 13 Şubat 2024]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/

64. Packer M, Wilcox CS, Testani JM. Critical Analysis of the Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Tubular Sodium, Water and Chloride Homeostasis and Their Role in Influencing Heart Failure Outcomes. Circulation. 25 Temmuz 2023;148(4):354-72.

65. Bahena-Lopez JP, Rojas-Vega L, Chávez-Canales M, Bazua-Valenti S, Bautista-Pérez R, Lee JH, vd. Glucose/Fructose Delivery to the Distal Nephron Activates the Sodium-Chloride Cotransporter via the Calcium-Sensing Receptor. J Am Soc Nephrol. 01 Ocak 2023;34(1):55-72.

66. Meena P, Bhargava V, Bhalla A, Rana D, Mantri A. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on renal handling of electrolytes. Postgrad Med J. 01 Aralık 2021;97(1154):819-24.

67. Weir MR, Kline I, Xie J, Edwards R, Usiskin K. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). Curr Med Res Opin. 01 Eylül 2014;30(9):1759-68.

68. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Liamis G, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors-induced electrolyte abnormalities: An analysis of the associated mechanisms. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. Ocak 2018;12(1):59-63.

69. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. Adv Physiol Educ. Aralık 2016;40(4):480-90.

70. Bankir L, Bouby N, Blondeau B, Crambert G. Glucagon actions on the kidney revisited: possible role in potassium homeostasis. Am J Physiol-Ren Physiol. Ağustos 2016;311(2):F469-86.

71. Weir MR, Slee A, Sun T, Balis D, Oh R, de Zeeuw D, vd. Effects of canagliflozin on serum potassium in the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS) Program. Clin Kidney J. 01 Mayıs 2021;14(5):1396-402.

72. Yavin Y, Mansfield TA, Ptaszynska A, Johnsson K, Parikh S, Johnsson E. Effect of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Potassium Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. Diabetes Ther. 01 Mart 2016;7(1):125-37.

73. Rau M, Thiele K, Hartmann NUK, Möllmann J, Wied S, Hohl M, vd. Effects of empagliflozin on markers of calcium and phosphate homeostasis in patients with type 2 diabetes – Data from a randomized, placebo-controlled study. Bone Rep. 01 Haziran 2022;16:101175.

74. Vervloet MG, van Ittersum FJ, Büttler RM, Heijboer AC, Blankenstein MA, ter Wee PM.

Effects of Dietary Phosphate and Calcium Intake on Fibroblast Growth Factor-23. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. Şubat 2011;6(2):383-9.

75. Alba M, Xie J, Fung A, Desai M. The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin. 02 Ağustos 2016;32(8):1375-85.

76. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. Lancet Diabetes Endocrinol. 01 Ocak 2015;3(1):8-10.

77. de Jong MA, Petrykiv SI, Laverman GD, van Herwaarden AE, de Zeeuw D, Bakker SJL, vd. Effects of Dapagliflozin on Circulating Markers of Phosphate Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 07 Ocak 2019;14(1):66-73.

78. Blau JE, Bauman V, Conway EM, Piaggi P, Walter MF, Wright EC, vd. Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. JCI Insight. 3(8):e99123.

79. Zhang J, Huan Y, Leibensperger M, Seo B, Song Y. Comparative Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Serum Electrolyte Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Kidney360. 19 Ocak 2022;3(3):477-87.

80. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, de Baaij JHF. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? Diabetes. 16 Aralık 2015;65(1):3-13.

81. Tang H, Zhang X, Zhang J, Li Y, Del Gobbo LC, Zhai S, vd. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetologia. 01 Aralık 2016;59(12):2546-51.

82. Schäffers OJM, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, de Baaij JHF. The rise and fall of novel renal magnesium transporters. Am J Physiol-Ren Physiol. Haziran 2018;314(6):F1027-33.

83. Kokko JP. Proximal Tubule Potential Difference. DEPENDENCE ON GLUCOSE, HCO_3, AND AMINO ACIDS. J Clin Invest. 01 Haziran 1973;52(6):1362-7.

84. Le Grimellec C, Giocondi MC, Philippe P. Micropuncture study along the proximal convoluted tubule electrolyte reabsorption in first convolutions. Pflüg Arch. 01 Haziran 1975;354(2):133-50.

85. Shah CV, Sparks MA, Lee CT. Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Magnesium Homeostasis. Am J Kidney Dis [İnternet]. 17 Şubat 2024 [a.yer 21 Şubat 2024]; Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638623010065

86. Chung S, Kim S, Son M, Kim M, Koh ES, Shin SJ, vd. Empagliflozin Contributes to Polyuria via Regulation of Sodium Transporters and Water Channels in Diabetic Rat Kidneys. Front Physiol [İnternet]. 2019 [a.yer 22 Şubat 2024];10. Erişim adresi: https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2019.00271

87. Chen L, LaRocque LM, Efe O, Wang J, Sands JM, Klein JD. Effect of Dapagliflozin Treatment on Fluid and Electrolyte Balance in Diabetic Rats. Am J Med Sci. 01 Kasım 2016;352(5):517-23.

88. Ma C, de Baaij JHF, Millar PJ, Gault VA, de Galan BE, Bindels RJM, vd. Effect of Dapagliflozin Treatment on the Expression of Renal Sodium Transporters/Channels on High-Fat Diet Diabetic Mice. Nephron. 22 Şubat 2019;142(1):51-60.
89. Sen T, Ju W, Nair V, Ladd P, Menon R, Otto EA, vd. Sodium glucose co-transporter 2 inhibition increases epidermal growth factor expression and improves outcomes in patients with type 2 diabetes. Kidney Int. 01 Ekim 2023;104(4):828-39.
90. EGF Increases TRPM6 Activity and Surface Expression - PMC [İnternet]. [a.yer 22 Şubat 2024]. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2615736/
91. Maeoka Y, McCormick JA. NaCl cotransporter activity and Mg2+ handling by the distal convoluted tubule. Am J Physiol-Ren Physiol. Aralık 2020;319(6):F1043-53.
92. Touyz RM, Berry C. Recent advances in angiotensin II signaling. Braz J Med Biol Res. Eylül 2002;35:1001-15.
93. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. J Vet Intern Med. 2019;33(2):363-82.
94. Atlas SA. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. J Manag Care Pharm. Ekim 2007;13(8 Supp B):9-20.
95. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems. Physiol Rev. Temmuz 2006;86(3):747-803.
96. Ahmad H, Khan H, Haque S, Ahmad S, Srivastava N, Khan A. Angiotensin-Converting Enzyme and Hypertension: A Systemic Analysis of Various ACE Inhibitors, Their Side Effects, and Bioactive Peptides as a Putative Therapy for Hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 21 Haziran 2023;2023:e7890188.
97. The angiotensin II type 1 receptor and receptor-associated proteins | Cell Research [İnternet]. [a.yer 03 Mart 2024]. Erişim adresi: https://www.nature.com/articles/7290083
98. Stanton A. Therapeutic Potential of Renin Inhibitors in the Management of Cardiovascular Disorders. Am J Cardiovasc Drugs. 01 Kasım 2003;3(6):389-94.
99. Mirabito Colafella KM, Bovée DM, Danser AHJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. Exp Eye Res. 01 Eylül 2019;186:107680.
100. Funder JW. New biology of aldosterone, and experimental studies on the selective aldosterone blocker eplerenone. Am Heart J. 01 Kasım 2002;144(5, Supplement):S8-11.
101. Alp Ç, Karahan İ, Kalçik M. Antihipertansif ilaçların kullanımı ile ilişkili yan etkiler: güncel literatürler eşliğinde gözden geçirme. Turk J Clin Lab. 28 Aralık 2018;9(4):342-7.
102. Ramírez E, Rodríguez A, Queiruga J, García I, Díaz L, Martínez L, vd. Severe Hyponatremia Is Often Drug Induced: 10-Year Results of a Prospective Pharmacovigilance Program. Clin Pharmacol Ther. 2019;106(6):1362-79.
103. Severe hyponatraemia during therapy with ramipril | BMJ Case Reports [İnternet]. [a.yer 05 Mart 2024]. Erişim adresi: https://casereports.bmj.com/content/2009/bcr.06.2009.1932.short
104. Izzedine H, Fardet L, Launay-Vacher V, Dorent R, Petitclerc T, Deray G. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic

hormone: Case report and review of the literature. Clin Pharmacol Ther. 2002;71(6):503-7.

105. Das S, Bandyopadhyay S, Ramasamy A, Prabhu V, Pachiappan S. A case of losartan-induced severe hyponatremia. J Pharmacol Pharmacother. 01 Ekim 2015;6(4):219-219.

106. Bhuvaneshwari s, Vel P, Vijaya D, Sowmya M, Kumar R. Hyponatremia Induced by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers-A Pilot Study. J Clin Diagn Res. 01 Temmuz 2018;12:FC01-3.

107. Nakayama T, Fujisaki H, Hirai S, Kawauchi R, Ogawa K, Mitsui A, vd. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in the perioperative period. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 01 Ocak 2019;20(1):1470320319834409.

108. Mahon JM, Allen M, Herbert J, Fitzsimons JT. The association of thirst, sodium appetite and vasopressin release with c-*fos* expression in the forebrain of the rat after intracerebroventricular injection of angiotensin II, angiotensin-(1–7) or carbachol. Neuroscience. 01 Kasım 1995;69(1):199-208.

109. Fitzsimons JT. Angiotensin, Thirst, and Sodium Appetite. Physiol Rev. 07 Ocak 1998;78(3):583-686.

110. Falhammar H, Skov J, Calissendorff J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Associations Between Antihypertensive Medications and Severe Hyponatremia: A Swedish Population–Based Case–Control Study. J Clin Endocrinol Metab. 01 Ekim 2020;105(10):e3696-705.

111. Sica DA. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors' Side Effects—Physiologic and Non-Physiologic Considerations. J Clin Hypertens. 2005;7(s8):17-23.

112. Raebel MA. Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Cardiovasc Ther. 2012;30(3):e156-66.

113. Sadjadi SA, McMillan JI, Jaipaul N, Blakely P, Hline SS. A comparative study of the prevalence of hyperkalemia with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers. Ther Clin Risk Manag. 12 Temmuz 2009;5:547-52.

114. Yamamoto S, Kido R, Onishi Y, Fukuma S, Akizawa T, Fukagawa M, vd. Use of Renin-Angiotensin System Inhibitors Is Associated with Reduction of Fracture Risk in Hemodialysis Patients. PLOS ONE. 13 Nisan 2015;10(4):e0122691.

115. Grant FD, Mandel SJ, Brown EM, Williams GH, Seely EW. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. J Clin Endocrinol Metab. 01 Ekim 1992;75(4):988-92.

116. Stevenson RN, Keywood C, Amadi AA, Davies JR, Patterson DL. Angiotensin converting enzyme inhibitors and magnesium conservation in patients with congestive cardiac failure. Br Heart J. Temmuz 1991;66(1):19-21.

117. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med. 25 Mayıs 2000;342(21):1581-9.

118. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide–associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. J Geriatr Cardiol JGC. Şubat 2016;13(2):175-82.

119. Johnson JE, Wright LF. Thiazide-induced hyponatremia. South Med J. 01 Kasım 1983;76(11):1363-7.
120. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, vd. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. J Hum Hypertens. 01 Eylül 2002;16(9):631-631.
121. Hwang KS, Kim GH. Thiazide-Induced Hyponatremia. Electrolytes Blood Press. 17 Eylül 2013;8(1):51-7.
122. Ashraf N, Locksley R, Arieff AI. Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients. Am J Med. 01 Haziran 1981;70(6):1163-8.
123. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-Induced Hyponatremia. Ann Intern Med. Ocak 1989;110(1):24-30.
124. Rodenburg EM, Visser LE, Hoorn EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A, vd. Thiazides and the risk of hypokalemia in the general population. J Hypertens. Ekim 2014;32(10):2092.
125. Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C, Johansen P. Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. BMJ. 14 Nisan 1990;300(6730):975-8.
126. Toner JM, Ramsay LE. Thiazide-induced hypokalaemia; prevalence higher in women. Br J Clin Pharmacol. Eylül 1984;18(3):449-52.
127. Ellison DH, Loffing J. Thiazide Effects and Adverse Effects. Hypertension. Ağustos 2009;54(2):196-202.
128. Ellison DH. Edema and the Clinical Use of Diuretics. İçinde: Primer on Kidney Diseases [İnternet]. Elsevier; 2009 [a.yer 06 Mart 2024]. s. 135-46. Erişim adresi: http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85153844948&partnerID=8YFLogxK
129. Lajeunesse D, Brunette MG. The hypocalciuric effect of thiazides: subcellular localization of the action. Pflugers Arch. Ocak 1991;417(5):454-62.
130. Refardt J, Imber C, Sailer CO, Jeanloz N, Potasso L, Kutz A, vd. A Randomized Trial of Empagliflozin to Increase Plasma Sodium Levels in Patients with the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. J Am Soc Nephrol. Mart 2020;31(3):615.
131. Refardt J, Imber C, Nobbenhuis R, Sailer CO, Haslbauer A, Monnerat S, vd. Treatment Effect of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Chronic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. J Am Soc Nephrol JASN. Şubat 2023;34(2):322-32.
132. SGLT2 Inhibitors to Treat Hyponatremia Associated with SIADH: A Novel Indication? | American Journal of Nephrology | Karger Publishers [İnternet]. [a.yer 22 Mart 2024]. Erişim adresi: https://karger.com/ajn/article/51/7/553/33642
133. Monnerat S, Atila C, Refardt J, Christ-Crain M. Prevalence of Admission Hyponatremia in Patients With Diabetes Treated With and Without an SGLT2 inhibitor. J Endocr Soc. 01 Nisan 2023;7(4):bvad011.
134. Boorsma EM, Beusekamp JC, ter Maaten JM, Figarska SM, Danser AHJ, van Veldhuisen DJ, vd. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute

heart failure. Eur J Heart Fail. 2021;23(1):68-78.

135. Kaur A, Winters SJ. Severe hypercalcemia and hypernatremia in a patient treated with canagliflozin. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep [Internet]. 01 Temmuz 2015 [a.yer 22 Mart 2024];2015(1). Erişim adresi: https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2015/1/EDM15-0042.xml

136. Al-Mufti HI, Arieff AI. Captopril-induced hyponatremia with irreversible neurologic damage. Am J Med. 01 Aralık 1985;79(6):769-71.

137. Shaikh ZHA, Taylor HC, Maroo PV, Llerena LA. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Associated with Lisinopril. Ann Pharmacother. 01 Şubat 2000;34(2):176-9.

138. Chow KM, Szeto CC, Wong TYH, Leung CB, Li PKT. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. QJM Int J Med. 01 Aralık 2003;96(12):911-7.

139. Byatt CM, Millard PH, Levin GE. Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. J R Soc Med. Kasım 1990;83(11):704-8.

140. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. Br J Clin Pharmacol. 2006;61(1):87-95.

141. Pareek A, Chandurkar N, Dharmadhikari S. Risk vs Benefits of Thiazides in Clinical Use: Need for a Holistic Approach. Am J Med. 01 Mart 2022;135(3):e82-3.

142. Charlwood C, Chudasama J, Darling AL, Logan Ellis H, Whyte MB. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on plasma potassium: A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 01 Şubat 2023;196:110239.

143. Palmer BF, Clegg DJ. Kidney-Protective Effects of SGLT2 Inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol. Şubat 2023;18(2):279.

144. Palmer BF, Clegg DJ. SGLT2 Inhibition and Kidney Potassium Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. Mart 2024;19(3):399.

145. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, vd. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. Circulation. 10 Mayıs 2022;145(19):1460-70.

146. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, Scapellato L. Long-Term Effects of Indapamide: Final Results of a Two-Year Italian Multicenter Study in Systemic Hypertension. Am J Cardiol. 02 Mayıs 1990;65(17):H67-71.

147. Elliott WJ, Weber RR, Murphy MB. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Comparison of the Metabolic Effects of Low-Dose Hydrochlorothiazide and Indapamide. J Clin Pharmacol. 1991;31(8):751-7.

148. Rafique Z, Weir MR, Onuigbo M, Pitt B, Lafayette R, MD, vd. Expert Panel Recommendations for the Identification and Management of Hyperkalemia and Role of Patiromer in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Failure. J Manag Care Spec Pharm. Nisan 2017;23(4-a Suppl):S10-9.

149. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes: Expert Opinion

on Pharmacotherapy: Vol 20, No 3 [İnternet]. [a.yer 18 Mart 2024]. Erişim adresi: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14656566.2018.1551362

150. Rastogi A, Arman F, Alipourfetrati S. New Agents in Treatment of Hyperkalemia: an Opportunity to Optimize Use of RAAS Inhibitors for Blood Pressure Control and Organ Protection in Patients with Chronic Kidney Disease. Curr Hypertens Rep. 26 Mayıs 2016;18(7):55.

151. The effect of chronic hydrochlorothiazide administration on renal function in the rat | Clinical Science | Portland Press [İnternet]. [a.yer 23 Mart 2024]. Erişim adresi: https://portlandpress.com/clinsci/article-abstract/70/4/379/73798/The-effect-of-chronic-hydrochlorothiazide

152. Cianciolo G, De Pascalis A, Gasperoni L, Tondolo F, Zappulo F, Capelli I, vd. The Off-Target Effects, Electrolyte and Mineral Disorders of SGLT2i. Molecules. Ocak 2020;25(12):2757.

153. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, Diabetes Mellitus, and Insulin Resistance: The Role of Intracellular Magnesium. Am J Hypertens. 01 Mart 1997;10(3):346-55.

154. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Low Serum Magnesium Levels and Foot Ulcers in Subjects with Type 2 Diabetes. Arch Med Res. 01 Temmuz 2001;32(4):300-3.