



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ADANA TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KALP YETMEZLİĞİ VE DİYABETİ OLAN  
HASTALARDA SGLT-2 İNHİBİTÖRÜNÜN NEOPTERİN  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emre SEZİCİ**

**ADANA-2023**





**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ADANA TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KALP YETMEZLİĞİ VE DİYABETİ OLAN  
HASTALARDA SGLT-2 İNHİBİTÖRÜNÜN NEOPTERİN  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emre SEZİCİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Şerafettin DEMİR**

**ADANA-2023**

## TEŞEKKÜR

Akademik eğitimim için desteğini ve yardımını esirgemeyen, farkını her zaman farklı bir bakış açısıyla ortaya koyan, bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, mesleki olarak beni yetiştiren saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. İBRAHİM HALİL KURT'a, Prof. Dr. MEVLÜT KOÇ'a, Prof. Dr. DURMUŞ YILDIRAY ŞAHİN'e, Prof. Dr. ŞERAFETTİN DEMİR'e,

Berber çalıştığım tüm öğretim görevlisi hocalarıma,

Ömür boyu her zaman yanımda olacak ve en iyi arkadaşlarım olarak kalacak olan Dr. ABDULLAH YILDIRIM'a, Dr. MUSTAFA LÜTFULLAH ARDIÇ'a,

Asistanlık sürecimde bana arkadaşlıktan daha çok aile gibi olan tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Berber çalıştım tüm uzman abi ve ablalarıma, hemşirelere ve yardımcı sağlık personellerine,

Bulduğum konumu borçlu olduğum, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen beni büyütüp yetiştiren canım aileme,

Son olarak herkesten ayrı bir yere yazmak istediğim, büyük fedakarlık göstererek bu zorlu asistanlık sürecinde omuzlarımdaki yükü hafifleten, bana her konuda destek olan, hiçbir zaman sevgisini ve desteğini esirgemeyen, her anımı güzelleştiren, her zaman yanımda olan, her düştüğümde elimi tutup ayağa kaldıran canım eşim CANAN SEZİCİ ve biricik kızım LAVİN SEZİCİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emre Sezici

Adana - 2023

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİSTESİ .....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	V
KISALTMALAR LİSTESİ .....	VI
ÖZET .....	VII
ABSTRACT .....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. KALP YETMEZLİĞİ.....	3
2.1.1. Tanımı .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji .....	4
2.1.4. Patofizyoloji .....	5
2.1.5. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması .....	6
2.1.6. Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları .....	8
2.1.7. Kalp Yetmezliği Tanısı.....	8
2.1.7.1. Laboratuvar testleri.....	10
2.1.7.2. Elektrokardiyografi (EKG), egzersiz testi, holter EKG ve telekardiyografi .....	10
2.1.7.3. Ekokardiyografi.....	10
2.1.7.4. Girişimsel tanı yöntemleri.....	11
2.1.8. Kalp Yetmezliği Tedavisi .....	11
2.2. NEOPTERİN .....	14

2.2.1. Neopterinin Tarihçesi.....	14
2.2.2. Neopterinin Klinik Önemi .....	15
2.2.3. Neopterinin Ölçüm Yöntemleri ve Düzeyleri .....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. HASTA GRUBU .....	17
3.2. LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ .....	18
3.3. İKİ BOYUTLU EKOKARDİYOĞRAFİ İNCELEMESİ .....	18
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	19
4. BULGULAR .....	20
4.1. HASTALARIN GENEL DEMOGRAFİK VERİLERİ .....	20
4.2. HASTALARIN KULLANDIKLARI İLAÇLARIN GÖSTERİLMESİ .....	21
4.3. HASTALARIN LABORATUVAR VE EKOKARDİYOĞRAFİ VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....	21
4.4. TEDAVİ ÖNCESİ DEVAMLILIK DEĞİŞKENLER ARASI KORELASYON ANALİZİ .....	22
4.5. TEDAVİ SONRASI DEVAMLILIK DEĞİŞKENLER ARASI KORELASYON ANALİZİ .....	24
5. TARTIŞMA .....	27
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....	31
7. KAYNAKLAR .....	33

## TABLULAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Hastaların genel demografik verilerinin gösterilmesi .....	20
Tablo 2. Hastaların kullandıkları ilaçları gösterilmesi.....	21
Tablo 3. Hastaların SGLT-2 inhibitörü öncesi ve sonrası laboratuvar ve ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması .....	22
Tablo 4. Tedavi öncesi devamlı değişkenler arası korelasyon analizi .....	23
Tablo 5. SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi neopterin düzeyinin bağımsız prediktörleri.....	24
Tablo 6. Tedavi sonrası devamlı değişkenler arası korelasyon .....	25
Tablo 7. SGLT-2 inhibitörü tedavi sonrası neopterin düzeyinin bağımsız prediktörleri.....	25

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kalp yetmezliği tanı algoritması .....	9
Şekil 2. SGLT-2 inhibitörü tedavi öncesi ALT değeri ile Neopterin düzeyi arasındaki ilişki .....	24
Şekil 3. SGLT-2 inhibitörü tedavi sonrası NT-proBNP değeri ile Neopterin düzeyi arasındaki ilişki.....	26



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACC-AHA</b>	: Amerikan Kardiyoloji Topluluğu/Amerikan Kalp Derneği
<b>ADEİ</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>ARB</b>	: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
<b>ARNİ</b>	: Anjiyotensin Reseptör-Neprisilin İnhibitörü
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>DEF-KY</b>	: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>ELISA</b>	: Enzim Linked İmmünosorbant Assay
<b>ESC</b>	: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
<b>GFH</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>HAEF-KY</b>	: Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
<b>HAPPY</b>	: Heart Failure Prevalence and Predictors
<b>HbA1c</b>	: Glikolize Hemoglobin
<b>HPLC</b>	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi
<b>HS-CRP</b>	: Yüksek Duyarlılık C-reaktif Protein
<b>KEF-KY</b>	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
<b>KY</b>	: Kalp Yetmezliği
<b>MRA</b>	: Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri
<b>NHYA</b>	: New York Kalp Cemiyeti
<b>NT-proBNP</b>	: N Terminal B Tipi Natriüretik Peptit
<b>PND</b>	: Paroksizmal Noktürnal Dispne
<b>RIA</b>	: Radyoimmün Assay
<b>SGLT-2</b>	: Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı 2
<b>SVEF</b>	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonuna

## ÖZET

### Kalp Yetmezliği ve Diyabeti Olan Hastalarda SGLT-2 İnhibitörünün Neopterin Üzerine Etkisi

**Amaç:** Sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2 (SGLT-2) inhibitörü tedavisi sonrası kalp yetmezliği semptom ve bulgularına düzelme olduğu bilinse de literatürde inflamatuvar biyobelirteç olan neopterin düzeyi ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. Neopterin, IFN- $\gamma$  (interferon gama) uyarısıyla makrofaj ve monositler salınan hücrel immün yanıtın herhangi bir spesifikliği olmayan biyolojik bir göstergesidir. Bu çalışmada daha önceden bilinen diyabet ve kalp yetmezliği olup SGLT-2 inhibitörleri kullanmayan hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin neopterin düzeyleri üzerine etkisini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza hastanemize başvuran daha önceden bilinen kalp yetmezliği ve diyabetes mellitusu olan 96 adet (73 erkek, 23 kadın) hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, fizik muayenesi, ayrıntılı anamnezi, ekokardiyografisi, laboratuvar değerlendirmesi yapıldıktan sonra SGLT-2 inhibitörü başlanması açısından endokrinolojiye danışıldı. Hastalar ilaç başladıktan 6 ay sonra kontrole muayenesine çağırılıp fizik muayenesi, ekokardiyografisi ve laboratuvar bulgularına tekrardan bakılıp kayıt altına alındı.

**Bulgular:** Sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörü tedavi sonrasında ejeksiyon fraksiyon ( $p<0.001$ ), hemoglobin ve hematokrit ( $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ), kreatin de anlamlı bir artış ( $p=0.013$ ), glomerüler filtrasyon hızı ( $p=0.016$ ), neopterin ( $p<0.001$ ), alanin aminotransferaz ( $p=0.029$ ), aspartat aminotransferaz ( $p=0.010$ ), glikolize hemoglobin (HbA1c) ( $p=0.003$ ) ve N terminal B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) ( $p=0,002$ ) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrasında bağımsız değişkenler arası korelasyon analizi yapılmıştır. Bunun sonucunda tedavi öncesi neopterin ile alanin aminotransferaz (ALT) arasında orta dereceli korelasyon izlendi ( $r:0,472,p=0,08$ ). Korelasyon analizinde istatistiksel anlamlı çıkan bağımsız değişkenler arasında lineer regresyon analizi yapıldı. Tedavi öncesi ALT değeri neopterin ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (beta:0.5, %95 GA:0.1-0.89,  $p=0.015$ ). Tedavi sonrası neopterin ile NT-proBNP arası zayıf korelasyon izlendi ( $r:0,215,p=0,004$ ). Yapılan lineer regresyon analizinde NT-proBNP değeri, neopterin ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (beta:0.024, %95 GA:0,004-0,036,  $p=0.011$ ).

**Sonuç:** Kalp yetmezliği inflamatuvar bir süreç olup inflamasyon biyobelirteci olan neopterin düzeyi kalp yetmezliği olan hastalarda kalp yetmezliği olmayan hastalara göre artmış olarak bulunur. Sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörleri ile tedavi sonrası bu düzey azaldı ve kalp yetmezliği inflamasyon süreci baskılandı. Kalp yetmezliğinde klinik olarak iyileşme takip edileceği gibi NT-proBNP'ye ek olarak neopterin düzeyi bakmak inflamasyonun baskılanması açısından önemli bilgiler verdi. Kalp yetmezliği hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin inflamasyon

belirteçleri ile ilişkisi olduğunu gösteren daha geniş kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp Yetmezliği, SGLT-2 inhibitörü, Neopterin



## ABSTRACT

### Effect of SGLT-2 Inhibitor on Neopterin in Patients with Heart Failure and Diabetes

**Purpose:** Although it is known that heart failure symptoms and signs improve after sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor treatment, there is no information in the literature about the level of neopterin, an inflammatory biomarker. Neopterin is a non-specific biological indicator of the cellular immune response released from macrophages and monocytes upon stimulation by IFN- $\gamma$  (interferon gamma). In this study, we investigated the effect of SGLT-2 inhibitors on neopterin levels in patients with known diabetes and heart failure who were not using SGLT-2 inhibitors.

**Materials and Methods:** Our study included 96 patients (73 men, 23 women) with previously known heart failure and diabetes mellitus who were admitted to our hospital. After the demographic data, physical examination, detailed anamnesis, echocardiography and laboratory evaluation of the patients were performed, endocrinology was consulted regarding the initiation of SGLT-2 inhibitors. The patients were called for a follow-up examination 6 months after starting the medication, and their physical examination, echocardiography and laboratory findings were reviewed and recorded.

**Results:** After sodium glucose cotransporter 2 inhibitor treatment, there was a significant increase in ejection fraction ( $p < 0.001$ ), hemoglobin and hematocrit ( $p = 0.002$ ,  $p < 0.001$ ), creatine ( $p = 0.013$ ), glomerular filtration rate ( $p = 0.016$ ), neopterin ( $p < 0.001$ ), alanine aminotransferase ( $p = 0.029$ ), aspartate aminotransferase ( $p = 0.010$ ), glycated hemoglobin (HbA1c) ( $p = 0.003$ ) and N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) (A statistically significant decrease was detected in ( $p = 0.002$ ) levels. Correlation analysis was performed between independent variables before and after treatment. As a result, a moderate correlation was observed between neopterin and alanine aminotransferase (ALT) before treatment ( $r: 0.472$ ,  $p = 0.08$ ). Linear regression analysis was performed between the independent variables that were statistically significant in the correlation analysis. Pre-treatment ALT value was found to be independently associated with neopterin (beta: 0.5, 95% CI: 0.1-0.89,  $p = 0.015$ ). A weak correlation was observed between neopterin and NT-proBNP after treatment ( $r: 0.215$ ,  $p = 0.004$ ). In the linear regression analysis, NT-proBNP value was found to be independently associated with neopterin (beta: 0.024, 95% CI: 0.004-0.036,  $p = 0.011$ ).

**Conclusion:** Heart failure is an inflammatory process, and the level of neopterin, which is an inflammation biomarker, is found to be increased in patients with heart failure compared to patients without heart failure. After treatment with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, this level decreased and the heart failure inflammation process was suppressed. Clinical improvement in heart failure will be monitored, and checking neopterin levels in addition to NT-proBNP provided

important information in terms of suppressing inflammation. More comprehensive clinical studies are needed to show that SGLT-2 inhibitors are associated with inflammatory markers in heart failure patients.

**Keywords:** Heart Failure, SGLT-2 inhibitor, Neopterin



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp yetmezliği, vücudun metabolik ihtiyacını karşılayabilecek yetecek seviyede kanı vücuda gönderemediği ya da bu ihtiyacı karşılayabilmesi için yeterli miktarda dolum basınçlarını sağlayamadığı fizyopatolojik bir durumdur (1). Kalp yetmezliği çoğunlukla kalp damar hastalığı sonucu meydana gelir. Bunun yanında kalp krizi, kapak hastalığı, tansiyon yüksekliği gibi kalbin çalışma performansını azaltan ya da kalbin yeteri kanı pompalamak için sarfettiği iş yükünü arttıran durumlar sonucu meydana gelir. Yaşa göre bakıldığında kalp yetmezliği çoğunlukla ileri yaşlarda görülür. Kalp yetersizliği sıklıkla ilerleyen yaşla birlikte artmasına karşın herhangi bir yaşta da görülebilir. Yaşa göre kategorize olarak bakıldığında 65 yaş altındaki bireylerde görülme sıklığı %1, 75-84 yaş arasında görülme sıklığı %7, 85 yaş üzerinde ise %15 olarak rapor edilmiştir. Hastaneye yatış nedenleri arasında 65 yaş üstü bireylerde birinci sırada gelmektedir. Giderek artan insidans ve prevalans ile tedavideki ilerlemelere rağmen kalp yetersizliğinde yıllık mortalite halen %20 civarında seyretmektedir (2).

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) 2021 kalp yetmezliği kılavuzunda korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olarak 3 gruba ayrılmıştır (2). Kalp yetmezliği prevalansı dünya genelinde %1-2 civarında olarak bildirilmesine rağmen (2), yakın zamanda ülkemizde yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalence and Predictors) çalışmasına bakıldığında ülkemizde %2,9 civarında olduğu tespit edilmiştir (3, 4). Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2021 kalp yetmezliği kılavuzunda medikal tedavide yeni gelişmelerden bahsedilmiş olup SGLT-2 inhibitörlerini sınıf I endikasyonla önermiştir (3).

Sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2, böbrek tübüllerinden proksimal tübülde bulunur. Günlük filtre edilen glukozun yaklaşık %90'ının geri emiliminden sorumludur. Sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörleri bu geri emilimi %70 inhibe eder ve glukozun idrar ile atılımını sağlar (5). Glukoz ile beraber sodyum atılımı ile proksimal tübülde diürezisi sağlar. Aynı zamanda diyabetik hastalarda inflamasyon, oksidatif stres ve glukoz toksisitesini azaltarak, vasküler yaşlanmayı geciktirdiği, endotelial disfonksiyonu durdurduğu bilinmektedir. Fakat SGLT-2 inhibitörlerinin

kalp yetmezliği olan hastalarda inflamasyon üzerine etkisi olan çalışmalar olsa da inflamasyon biyobelirteci olan neopterin üzerine etkisi bilinmemektedir. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2021 kalp yetmezliği kılavuzunu daha önceki kılavuzla karşılaştırdığımızda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin medikal tedavisinde sınıf I endikasyonla SGLT-2 inhibitörlerini önermektedir. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2023 kalp yetmezliği güncelleme kılavuzu ise korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu ve hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tedavisinde de sınıf I endikasyon olarak gösterilmiştir (6, 7).

Neopterin, IFN- $\gamma$  uyarısıyla makrofaj ve monositlerden salınan hücrel immün yanıtın herhangi bir spesifikliği olmayan biyolojik bir göstergesidir (8). Kalp yetmezliği inflamatuvar bir süreç olup kardiyovasküler hastalıkların tanısında ve takibinde tedavi ile neopterin düzeyinin azalmasının istatistiksel ve klinik olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır (9). Her ne kadar SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası kalp yetmezliği semptom ve bulgularına düzelme olduğu bilirse de inflamatuvar biyobelirteçler ve bunların neopterin düzeyi ile ilişkisini içeren literatürde bir bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız daha önceden bilinen diyabet ve kalp yetmezliği olup SGLT-2 inhibitörleri kullanmayan hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin inflamasyon biyobelirteci olan neopterin düzeyleri üzerine etkisini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KALP YETMEZLİĞİ

#### 2.1.1. Tanımı

Kalp yetmezliği, vücudun metabolik ihtiyacını karşılayabilecek yeterli miktarda kanı pompalayamamasına ya da bu ihtiyacı karşılayabilmesi için dolum basınçlarını arttırmasına ihtiyaç duyan fizyopatolojik bir tanımdır (1).

Güncel yayımlanan kılavuzlara bakıldığında kalp yetmezliği, kalbin hem fonksiyonel hem de yapısal anormalliğine bağlı oluşan; doluş basınçlarının artmasıyla beraber olan ya da egzersiz ve/veya istirahatte kardiyak debinin azalmasının neden olduğu kardinal semptomların (halsizlik, nefes darlığı, ayak bileği ödemi, çabuk yorulma) muayenede saptanan bulgularla (akciğer konjesyonu, akciğer oskültasyonunda krepitan raller, juguler venlerde dolgunluk gibi) beraber görülen klinik bir tanımlamadır (10).

Kalp yetmezliğine tanı koymak için tek ve özgül spesifik bir test bulunmamaktadır. Kalp yetmezliğine tanı koymak yüksek oranda klinik değerlendirme sonucu olmaktadır. Tanı koymada dikkatli fizik muayene ve ayrıntılı anamnez çok önem arz etmektedir.

Kalp yetmezliği alanında son zamanlarda tanı ve tedavi kolundaki son gelişmelere rağmen mortalite ve morbidite tüm dünya genelinde halen sıklığı çok yüksektir. Bu durum kalp yetmezliği risk altında olan kişilerin önceden saptanması ve bunlara yönelik riskin azaltılması için gereken önlemlerin alınmasının gerekliliğini göz önüne sermektedir (11). Sonucunda kalp yetmezliği gelişebilecek yapısal ya da işlevsel kardiyak hastalıklar semptom vermeden tanı konulabilir. Bu durumdaki hastaların zamanında tanı ve tedavisi ile mortalite ve morbiditesini azaltmak mümkündür (12).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Kalp yetmezliği prevalansı; dünya nüfusunun giderek yaşlanması, akut koroner sendromlarda sağlanan yüksek başarılar, yeni gelişen tanı araçları nedeniyle giderek artmaya devam etmektedir (13). Dünya genelinde herhangi bir bireyin

herhangi bir zamanda kalp yetmezliği ile karşılaşma ihtimali %20 civarındadır. Avrupa'da kalp yetmezliği insidansı yılda 3/1000-5/1000 civarlarındadır (14). Halihazırda kalp yetmezliği prevalansı yetişkinlerde %1-2 civarındadır (3). Yaş ilerledikçe kalp yetmezliği prevalansı artarak devam etmektedir. 55 yaş altındaki bireylerde görölme sıklığı %1 iken, 70 yaş ve üzerinde olan bireyler için %10 ve üzerindedir (15). Türkiye'de yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalence and Predictors) çalışmasına baktığımızda kalp yetmezliği sıklığının %2.9 olduğu, bundan 1.5 milyon insanın etkilendiği açıkça gösterilmiştir. Bu çalışma asemptomatik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tanıyı erken koymanın ve tedaviye erken başlamının kalp yetmezliğine gidişatı önleyebileceği kanısına varılmıştır. Ayrıca kalp yetmezliği prevalansının düşeceğini göstermiştir (4).

Kalp yetersizliği görölme sıklığı için yapılan Framingham çalışmasında 50-59 yaş aralığındaki kadın ve erkeklerde %0,8 oranında görölürken, 80- 89 yaş aralığında kadınlarda ise %7,9 oranında, erkeklerde %6,6 oranında olduğu görölmüştür. Erken yaşlarda erkeklerde koroner arter hastalığı kadınlara göre daha sık göröldüğünden dolayı genç yaşta kalp yetmezliği erkeklerde daha sık görölür. İleri yaşlarda kadın ve erkekler arası kalp yetmezliği gelişme riski açısından fark yoktur (16).

Kalp yetmezliği (KY) hastaları incelendiğinde %50'den daha fazlası düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY) oluşturmaktadır. Bunun yanında korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) hastaları DEF-KY ile karşılaştırıldığında kadınlarda ve obezlerde daha sık görölmektedir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında koroner arter hastalığı daha sık iken, KEF-KY hastalarında hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon daha sıktır (17, 18). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarının prognozu DEF-KY ile karşılaştırıldığında KEF-KY hastaları daha iyi bir prognoza sahiptir.

### **2.1.3. Etiyoloji**

Günümüzde KY'nin en sık sebebi koroner arter hastalığıdır (19). İkinci en sık neden ise hipertansiyondur (20). Bu iki majör neden dışında diğer nedenler;

- Kalp kapak hastalıkları
- Aritmiler
- Diyabetes mellitus

- Kardiyomiyopatiler
- Konjenital kalp hastalıkları
- İnfiltratif hastalıklar (Sarkidoz, Amiloidoz)
- İlaça bağlı (Antrasiklinler, Transtzumab, VEGF İn.)
- Enfektif durumlar (HIV, Lyme hastalığı, Chagas hastalığı, viral miyokardit)
- Depo hastalıkları (Fabry, glikojen depo hastalıkları, hemokromatozis)
- Nörohumoral hastalıklar (Friedreich's Ataksi, Müsküler Distrofi)
- Perikard hastalıkları (İnfiltrasyon, kalsifikasyon)
- Metabolik hastalıklar (Otoimmün Hastalıklar, Tiamin eksikliği, B1 eksikliği, selenyum eksikliği, Endokrin Hastalıklar)

#### 2.1.4. Patofizyoloji

Kalp yetmezliği bir pompa yetmezliği ile beraber beyin, miyokard ve damar endotelinin de aktivasyonda beraberce rol aldığı nörohumoral bir semptomlar topluluğudur. KY başlatan indeks olay sonucunda miyokardın yaralanmasına bağlı gelişen ve ilerleme gösteren süreç topluluğudur. İndeks olay sonucunda zamanla kalbin pompalama kuvveti azalmaktadır. Kalbin pompalama kuvveti azalmasına rağmen bazı hastalar uzun süre kalp yetmezliği semptomları ortaya çıkmamaktadır. Bunun nedeni ise intrensek kompensatuar mekanizmalardır. Bu intrensek mekanizmanın amacı sol ventrikül sistolik fonksiyonları fizyolojik sınırlar içerisinde tutmaktır (21).

İntrensek kompensatuar mekanizmalar 3 başlık altında değerlendirilebilir. Bunlar;

##### 1) Nörohormonal Sistem ve Sitokinlerin Aktivasyonu:

- Natriüretik Peptidler
- Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
- Endotelin-1 ve diğer mediyatörler
- Sempatik Sinir Sistemi aktivasyonu
- Sitokinler
- Arjinin-Vazopressin

2) Frank-Starling Mekanizması

3) Ventriküler yeniden şekillenme (Remodeling)

Sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarının düşmesi, kalpte diyastol sonunda hacim artışına sebep olmaktadır. Ön yükteki bu artışı kompanse etmek için sarkomerin boyu uzamaktadır. Böylece ventrikülün sistolik fonksiyonları korunmaktadır. Bu olaya Frank-Starling mekanizması denilmektedir. Sarkomerin belli bir uzama kapasitesi vardır. Bu kapasitenin üzerine çıkıldığında yeteri kadar kardiyak debi oluşturulamaz (21). Zaman içerisinde sarkomerin kasılma sınırlarının aşılması sonrası sol ventrikül hem sistol hem de diyastol sonunda volüm ve basınç yüklenmesine neden olmaktadır. Bundan dolayı ventrikülde yeniden şekillenme başlar. Yeniden şekillenme sonucunda mitral ve triküspit anulusunda pozisyon değişmesi papiller adelelerde pozisyon değişikliği sonucunda kapak yetmezlikleri gelişir. Kardiyak debi çok daha fazla düşer ve kısır döngü oluşarak sol ventrikül dilate olur (22).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının azalmasıyla beraber adaptasyon amacıyla renin anjiyotensin aldosteron sistemi, sempatik sinir sistemi ve nörohumoral sistem aktivasyonu meydana gelir. Kalp hızı, miyokard kasılma gücü, gevşeme hızı sempatik sistemin aktivasyonuna bağlı olarak artış gösterir. Dolaşımda venöz ve arteriyel damar kasılması kalbin ön yükünde ve art yükünde artışa sebep olur. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin çalışmasına bağlı olarak vücutta sodyum ve su tutulumu artar. Venöz ve arteriyel damar kasılması ile ön ve art yük artışı olur. Buna bağlı olarak miyokardiyal kasılma gücü artmasına meydana gelir. Endotelin1, arjinin, vazopressin, atriyal ve beyin natriüretik peptidler ve prostoglandinlerde nörohormonal sistem aktivasyonu sonucu artar. Bu süreçlerin önüne geçilmesi KY tedavilerinin ana amacıdır (23).

### **2.1.5. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması**

Kalp yetmezliği için en önemli konulardan bir tanesi de sınıflandırmadır. Günümüz pratiğinde en sık üç sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bunlar;

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre sınıflandırma, Amerikan Kardiyoloji Topluluğu/Amerikan Kalp Derneği (ACC-AHA) sınıflandırması ve New

York Kalp Cemiyeti (NHYA) sınıflandırmasıdır. Bu üçünün de kullanım yönünden farklılıkları vardır.

Amerikan Kardiyoloji Topluluğu/Amerikan Kalp Derneği 2022 kılavuzuna bakıldığında dört grup altında sınıflandırma yapılmıştır. Bunlar (10);

- EVRE A: Kalp yetmezliği oluşması yönünden riski bulunan hastalardır. Bu hastaların yapısal herhangi kardiyak patolojisi ve semptomları bulunmamaktadır.
- EVRE B: Bu hastalarda kalp yetmezliği semptomu bulunmamaktadır. Fakat KY gelişme ihtimali yüksektir. Tanı açısından yapısal kalp hastalığı, artmış natriüretik peptid ile beraber doluş basınçlarının yüksek olması, kalıcı kardiyak enzim yüksekliğinden en az biri bulunmamaktadır.
- EVRE C: Yapısal kalp hastalığıyla birlikte mevcut ya da önceden var olan kalp yetmezliği bulguları vardır.
- EVRE D: İleri evre kalp yetmezliğidir. Tekrarlayan ve dirençli hastaneye yatışları mevcuttur

New York Kalp Cemiyeti'ne bakıldığında bu sınıflandırma, semptomatik ve ileri evre kalp yetmezliği olan hastaların fonksiyonel olarak sınıflandırma esasına dayanır. Klinik anlamda bu sınıflandırma tedaviye uyumunun ya da cevabın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılır. Mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsüdür. Bu sınıflama;

- NHYA SINIF I: Fiziksel aktivitede sınırlama bulunmamaktadır. Egzersisi(2)z sırasında nefes darlığı, çarpıntı, halsizlik yoktur
- NHYA SINIF II: Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanmalar başlamıştır. İstirahat halinde semptomu olmayan hasta normal fiziksel aktivite de beklenenden daha çok nefes darlığı, çarpıntı, halsizlik olması durumudur.
- NHYA SINIF III: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanmalar mevcuttur. İstirahatte semptom yoktur ancak normal fiziksel aktivite düzeyinin de aşağısında olan durumlarda nefes darlığı, çarpıntı, halsizlik olmaktadır.
- NHYA SINIF IV: Fiziksel aktivite ileri derecede kısıtlanmıştır. Semptomu olamadan herhangi fiziksel aktivitede bulunamaz. İstirahatte bile semptom bulunmamaktadır.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (SVEF) göre de kalp yetmezliği üç sınıfta incelenmektedir Bunlar; (2)

- Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde (DEF-KY) SVEF < %40
- Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde (HAEF-KY) SVEF % 40-49
- Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde (KEF-KY) SVEF  $\geq$  %50 olarak tanımlanmıştır.

### **2.1.6. Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları**

Ortopne, paroksizmal noktürnal dispne (PND), egzersiz kapasitesinde azalma, halsizlik, nefes darlığı, egzersiz sonrasında nefesin düzelme süresinin uzaması, çabuk yorulma, ayak bileğinde ödem kalp yetmezliğinin en sık karşılaşılan belirtilerindendir.

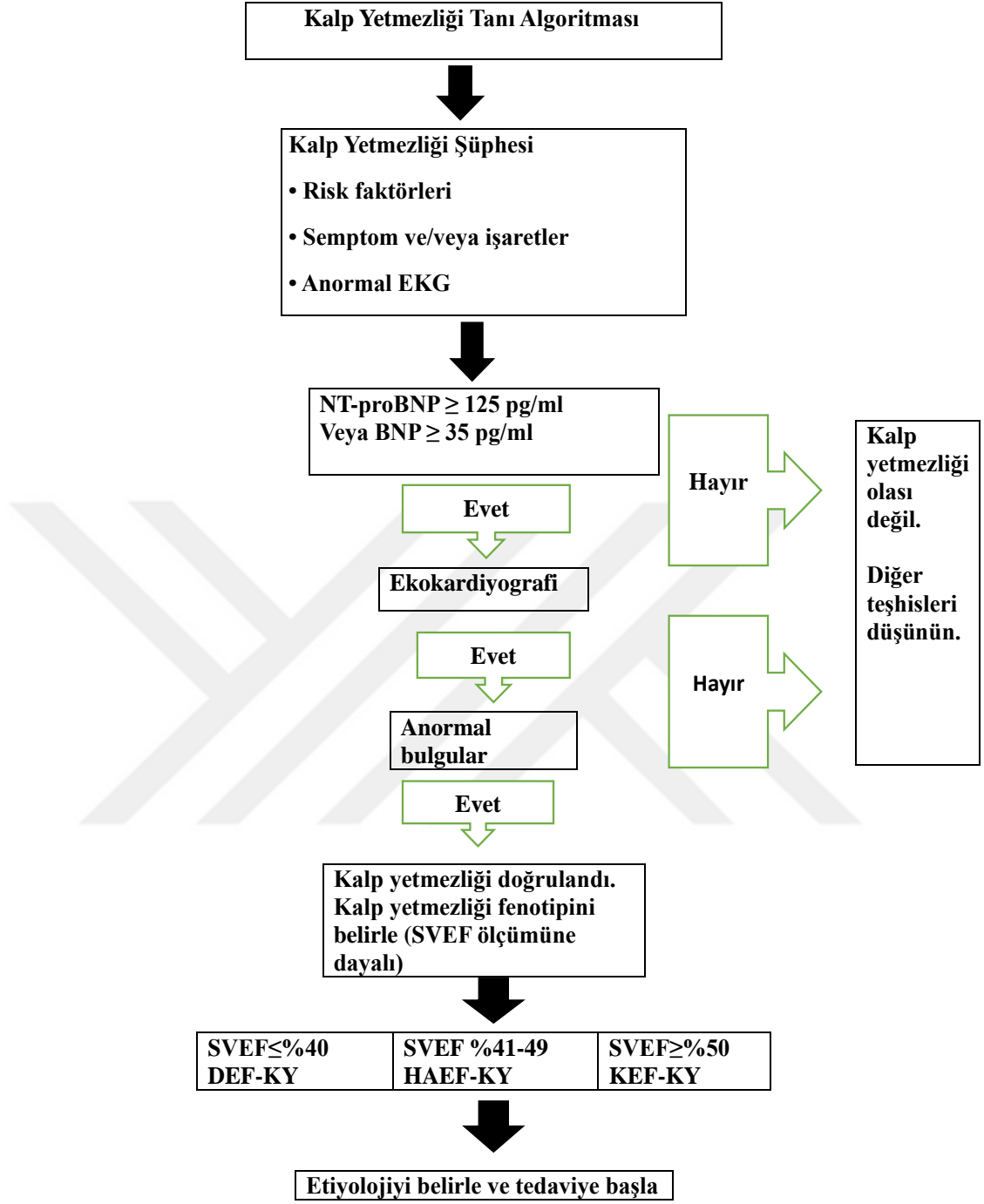
Hazımsızlık, şişkinlik, iştahsızlık, çarpıntı, konfüzyon, depresyon, gece oluşan öksürük, hırıltılı solunum, kilo kaybı, kilo artışı daha nadir karşılaşılan daha az tipik belirlilerdir (20).

Jügüler venlerde dolgunluk, üçüncü kalp sesinin varlığı, kalp tepe vuru noktasının sola kayması, hepatojügüler reflü bulunması, beraberinde bulunan kapak hastalıklarına bağlı üfürümler KY'nin özgül klinik bulgularındandır.

Akciğerlerde krepitasyon, plevral efüzyon, akciğerlerde havalanma azlığı, periferik ödem, hepatomegali, kaşeksi, asit, düzensiz nabız, taşipne kalp yetmezliğinde karşılaşıcağımız daha az özgül bulgulardır (20).

### **2.1.7. Kalp Yetmezliği Tanısı**

Kalp yetmezliği tanısında semptomlar, klinik bulgular, elektrokardiyografi, natriüretik peptitler ve ekokardiyografi beraber kullanılır (24). Kalp yetmezliği risk faktörleri arasında kalp krizi, arteriyel hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, ailede ani ölüm öyküsü, ailede kardiyomiyopati öyküsü, alkol kötüye kullanımı gibi faktörler vardır. Bu risk faktörleri olan hastalarda KY gelişme ihtimali daha vardır. Kalp yetmezliği tanı algoritması şekil 1' de anlatılmıştır.



**BNP** = B tipi natriüretik peptit; **HAEF-KY** = hafif düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; **KEF-KY** = korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; **DEF-KY** = düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; **SVEF** = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **NT-proBNP** = N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit

**Şekil 1. Kalp yetmezliği tanı algoritması**

### **2.1.7.1. Laboratuvar testleri**

Kalp yetersizliği bulguları ağır değil ise laboratuvar testleri çoğunlukla normal olarak grlr. KY bulunan hastalarda elektrolitler yakından takip edilmelidir. Kardiyak debi düşüklüğü ve böbrek kan akımındaki azalma prerenal azotemiye sebep olur. Kalp yetmezliğinin ilerlemesi sonucu genellikle kansızlığa neden olduğu bilinmektedir. Karaciğerde kan göllenmesine bağlı olarak karaciğer işlev testlerinde artma meydana gelebilir. Aynı zamansa KY bulunanlarda serum troponin T düzeylerinde de yükselme meydana gelebilir (24). Kalp yetmezliği etyolojisi hakkında bazı biyokimyasal testler bize değerli bilgiler verebilir. Örneğin atriyal fibrilasyon hastalarında hipertriroidi görülmesi gibi. Kalp yetmezliği ayırıcı tanısında NT-proBNP sıklıkla kullanılır. Diyastol sonu hacim ve basınç artışına bağlı olarak ventriküllerden salgılanır. Klinik hakkında NT-proBNP bize değerli bilgiler verir. Erken tanı açısından NT-proBNP çok kıymetlidir (25).

### **2.1.7.2. Elektrokardiyografi (EKG), egzersiz testi, holter EKG ve telekardiyografi**

Sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, perikart efüzyonu ve intraventriküler ileti anormalliklerinde EKG değerlendirilmesi önemli bilgiler verebilmektedir. İnaventrikler ileti gecikmeleri, QRS süresi ve QT süresi kalp yetmezliğinde prognozla ilişkisi olan EKG bulgularıdır (26). Holter EKG, kalp yetmezliği etyolojisinde bulunan aritmik hadiselerin teşhisinde kullanılır. İntertisyel akciğer dem, kalp büyümesi, pulmoner venlerin genişlemesi, Kerley A ve B izgileri KY'nin telekardiyografik bulgularındandır.

### **2.1.7.3. Ekokardiyografi**

Girişimsel olamayan kalbin değerlendirildiği en değerli tanı yöntemidir. Anatomi ve işlev bakımından çok değerli bilgiler sunar. Kalp yetersizliği ile başvuran hastalarda tanısal açıdan ilk ekokardiyografi kullanılır (27). Ekokardiyografi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun nedeni ise maliyetinin düşük olması ve hızlı değerlendirilebilir olmasıdır.

#### 2.1.7.4. Girişimsel tanı yöntemleri

Girişimsel yöntemlere tanı koymak için ihtiyaç bulunmamaktadır. Fakat KY'nin etiyojisi hakkında bazı bilgiler vermektedir (24).

**i. Koroner anjiyografi:** İskemik bir nedene bağlı KY düşünülüyorsa koroner anjiyografi hastalara yapılmalıdır (24).

**ii. Hemodinamik değerlendirme:** Sağ kalp kateterizasyonu KY tedavisi düzenlenmesi açısından rutin olarak önerilmemektedir. (24)

**iii. Endomiyokardiyal biyopsi:** Nedeni bilinmeyen kalp yetersizliği olan hastalarda endomiyokardiyal biyopsi düşünülebilir. Fakat KY'de endomiyokardiyal biyopsinin rutinde yeri yoktur (24).

**iv. Elektrofizyolojik izlem:** Aritmilerin saptanması için senkop, presenkop ve resüsitasyon öyküsü olan hastalarda elektrofizyolojik tetkikler önemli bilgiler verebilir. Kalp yetersizliği hastalarında ventriküler aritmiler sık görülür. Hastaların %50'sinde ani ölümler görülebilir. Bunun için elektrofizyolojik çalışma ile tanı konulup mortaliteye katkı sağlanır. Kalp yetmezliğinde QT dispersiyonun artması, T dalgasının ters dönmesi, kalp hızı değişkenliğinin azalması kalp yetmezliği nedeniyle ölümlerde ilişkisi olduğu bilinmektedir (28-30).

#### 2.1.8. Kalp Yetmezliği Tedavisi

Kalp yetmezliğinde tedavide üç ana hedef bulunmaktadır. Bunlar (31-33);

- Mortalitenin azaltılması
- KY'nin kötüye gitmesi nedeniyle hastaneye tekrarlayan yatışların önlenmesi
- Fonksiyonel kapasitenin ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi

Kalp yetmezliği patofizyolojisinde renin anjiyotensin aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi başrol oynamaktadır. Tedavide ana prensip bu sistemlerin blokajıdır. Bu nedenle KY hastalarında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) veya anjiyotensin reseptör-nepresilin inhibitörü (ARNİ), beta blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bu ilaçların kalp yetmezliğinde sağ kalımı iyileştirdiği, hastaneye yatışlarını azalttığı ve semptomların giderildiği kanıtlanmıştır (31, 32).

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2021 KY kılavuzunda ADEİ, beta bloker, MRA tedavisi altında semptomatik olan hastalarda ADEİ yerine ARNI kullanmasını önermektedir (34, 35). Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ADEİ ve ARNI tolere edemeyen hastalarda hala yeri vardır.

Mevcut tedavisi ADEİ/ARNI/beta-bloker/MRA olan hastalara tedaviye eklenen SGLT2 inhibitörleri dapagliflozin ve empagliflozin, DEF-KY'li hastalarda kardiyovasküler ölüm ve KY'den hastaneye yatışları ve semptomları azaltmıştır (36, 37). Herhangi bir kontraendikasyonu olmadığı sürece KY tedavisi alan hastalara diyabetten bağımsız SGLT2 inhibitörleri sınıf I endikasyonla önerilmektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri DEF-KY'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilen ilk ilaç sınıfındandır (37-39). Kontrendike olmadığı veya tolere edilebildiği sürece tüm hastalara ADEİ sınıf I endikasyonla önerilir. Tolere edilen maksimum dozlara yükseltilmelidirler. Başlangıçta ADEİ tedavisine düşük dozda başlanması hipotansiyon ve azotemi riskini azaltır (40). Tedaviye başlama dozundan 1-2 hafta sonra hasta ilacı tolere edebiliyorsa doz artırılması gerekir. Her doz değiştiğinde hastalar 1-2 hafta sonra kontrole çağırılmalıdır. Kontrolde hastaların böbrek fonksiyon testleri ve plazma potasyum düzeyleri kontrol edilmelidir.

Beta blokerlerin ADEİ ve diüretik tedavisine ek olarak DEF-KY'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı kanıtlanmıştır (41-44). Beta blokerler klinik olarak stabil olan hastalarda ve volüm yükü olamayan hastalarda tedaviye düşük dozlarda başlanılmalıdır. Sonrasında hastanın tolere edebileceği maksimum doza yükseltilmelidir. Akut kalp yetmezliği ile başvuran hastalarda, hasta hemodinamik olarak stabil hale geldikten sonra beta blokerlerler hastanede dikkatlice başlatılabilir. Mortaliteyi azalttığı kanıtlanan beta blokerler bisoprolol, metoprolol, karvedilol ve nebivololdur. Tedaviye bu ilaçlardan herhangi biri ile başlayıp hasta tolere ettiği müddetçe iki hafta arayla iki kez doz artırılması önerilmektedir (45).

Kalp yetmezliğinde kullanılan mineralokortikoid/aldosteron reseptör antagonistleri olan ilaçlar spironolakton ve eplerenondur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve beta bloker tedavisi kullanmasına rağmen KY semptomları devam hastalarda mortalite ve hastaneye yatışları ciddi seviyede azaltırlar (46, 47). Spironolaktonun androjen ve progesteron reseptörlerine nonselektif bağlanır. Bunun

sonucunda endokrin yan etkiler meydana gelir. Eplerenon ise spironolaktona göre mineralokortikoid reseptörlerine göre daha spesifik bağlanır. Bundan dolayı endokrin yan etkiler daha az olarak görülür. Tedavi başladıktan sonraki haftalarda böbrek fonksiyon testleri yakından takip edilmelidir.

Bir ARNI olan sakubitril/valsartan incelendiğinde, **PARADİGM-HF** (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) çalışmasında DEF-KY'li hastalarda bir ADEİ olan enalapril ile karşılaştırıldığında mortalite ve hastaneye yatışlarda anlamlı azalma sağlamıştır. Buna ek olarak semptomlarda iyileşme (48), insülin tedavisi gerektiren diyabet vakalarında azalma (49), hiperkalemi gelişmesinde azalma (50), glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma ihtimalinin azalması (51) yönünde enalapril kolundan daha üstün bulunmuştur. Ayrıca ARNI kullanan hastalarda ADEİ kullanan hastalara göre loop diüretiklere karşı ihtiyaçta azalma mevcuttur (52). Bu nedenle, optimal medikal tedavi alıp semptomatik olan KY hastalarında ADEİ veya ARB'nin ARNI ile değiştirilmesi önerilir. Anjiyödem riskini en aza indirmek için ADEİ alan hastalar son dozdan 36 saat sonra ARNI başlanabilir. Neprilisin inhibisyonu nedeniyle neprisilin, bradikinin ve diğer peptidlerin yıkımı yavaşlamaktadır. Dolaşımdaki yüksek olan ANP ve BNP fizyolojik etkilerini neprisilin reseptörlerine bağlanarak cGMP üretimini arttırarak gerçekleştirmektedir. Bunun sonucunda idrar çıkışı, natriürez, miyokardiyal gevşeme ve anti-remodelingi arttırırlar. ANP ve BNP bu etkinin yanında renin ve aldosteron salınımını da engelleyerek etki ederler. Selektif AT-1 reseptör blokajı ise vazokonstriksiyon, miyokard hipertrofisi ve sodyum su tutulumunu azaltma eğilimindedir (53, 54).

Sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2, proksimal tübülde bulunur. Günlük filtre edilen glukozun yaklaşık % 90'ının geri emiliminden sorumludur. Sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörleri bu geri emilimi %70'ini inhibe eder ve glukozun idrar ile atılımını sağlar (5).

DAPA-HF (The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure Trial) çalışması, ayaktan DEF-KY hastalarında optimal tıbbi tedaviye ek olarak dapagliflozinin plaseboya kıyasla morbidite ve mortalite üzerindeki uzun vadeli etkilerini araştırmak üzere yapılmıştır. Çalışmaya NYHA sınıf II-IV'de olan ve optimal medikal tedaviye rağmen SVEF'si  $\leq$ %40 olan hastalar alınmıştır (36).

Çalışmanın sonucunda primer sonlanım noktası olan KY'nin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölüm %26 azalmıştır. Ayrıca dapagliflozin, KY semptomlarını hafifletti, fiziksel aktiviteyi arttırdı ve yaşam kalitesini iyileştirdi. Tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttı.(55). Daha sonra EMPEROR REDUCED (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) çalışması empagliflozin ile yapıldı. Sonuç olarak primer sonlanım noktasında %25 azalma saptandı (37).

Bu nedenle hastaların diyabet durumuna bakılmaksızın DEF-KY'li tüm hastalara sınıf I endikasyonla SGLT-2 inhibitörleri verilmektedir. Ayrıca akut ve kronik kalp yetmezliği güncelleme kılavuzunda SGLT-2 inhibitörleri KEF-KY ve HAEF-KY hastalarında sınıf I endikasyona alınmıştır (6, 7).

Medikal tedaviye ek olarak yapılabilen diğer tedavi yöntemleri arasında implante edilebilen kardiyoverter-defibrilatör (İKD) ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi yer alır. Ventriküler aritmilerin neden olduğu ölüm riskinin azaltılmasında İKD'nin çok önemli bir rolü vardır. İKD'ler kardiyak arrest gelişip sonrasında hayatta olanlarda ve sürekli semptomatik ventriküler aritmileri bulunanlarda ölümü azaltmada çok ciddi bir role sahiptir. Sonuç olarak, bu hastalarda SVEF'den bağımsız işlevsel kapasitesi iyi olan, yaşam beklentisi bir yıldan uzun ise sağkalımı artırmak nedeniyle İKD implantasyonu önerilir (56, 57). Semptomatik (NYHA sınıf III– IV), SVEF < % 35 ve QRS süresi > 120 ms olan KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) önerilmektedir. KRT uygulanmaya uygun olan KY hastalarında KRT sonrası hastaların semptomları azalması, yaşam kalitesini artması ve sol ventrikül işlevlerinin iyileşmesi beklenir (58, 59).

## **2.2. NEOPTERİN**

### **2.2.1. Neopterinin Tarihçesi**

Neopterin, IFN- $\gamma$  uyarısıyla makrofaj ve monositlerden salınan hücresel immün yanıtın spesifik olmayan biyolojik bir göstergesidir (8).

1979 yılında neopterinin malign hastalıklarda ve viral hastalıklarda yüksekliğini gösteren ilk çalışma yayınlanmıştır (60). İnsan periferik kanında IFN- $\gamma$  uyarısıyla mononükleer hücrelerden in vitro neopterin sentez edildiği 1982-1983

yılında gösterilmiştir. Neopterin üretimi ve immün aktivasyonu arasındaki ilişki ilerleyen zamanlarda yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Günümüzde ise farklı sıvılardan elde edilen neopterin düzeyi ile inflamatuvar hastalıkların tanı ve takibinde önemli yere sahip olduğu bilinmektedir (61).

Son olarak kardiyovasküler hastalıkların tanı ve takibinde neopterin düzeyinin bakılması klinik olarak değerli bilgiler vermektedir (9).

### **2.2.2. Neopterinin Klinik Önemi**

Reaktif oksijen metabolitlerinin etkilerini neopterine bağlı artarak patojenlere karşı vücudu savunmada çok önemli bir role sahiptir. Aynı zamanda monosit ve makrofajlardaki sitotoksik savunma mekanizmasında rol almaktadır. Enfeksiyon, inflamasyon ve malignite şiddetinin artmasıyla neopterin düzeyinin artması savunma mekanizmasına ait olduğunun güçlü bir göstergesidir (62).

Neopterinin salınımı, T lenfosit çoğalması pik seviyeye ulaşmadan 3 gün önce başlamaktadır. Bundan dolayı spesifik antikörler ortaya çıkmasından 1 hafta önce neopterinde artış meydana gelmektedir. Bundan için neopterin inflamasyonun erken biyobelirtecidir.

Neopterin düzeylerinin artmasına birçok hastalıklar sebep olmaktadır. Bunlar; maligniteler, bakteriyel ve viral enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü gibi hastalıklarda neopterin düzeyi artış göstermektedir (63).

### **2.2.3. Neopterinin Ölçüm Yöntemleri ve Düzeyleri**

Vücut sıvılarında neopterin düzeyi belirli bir aralıkta bulunmaktadır. Neopterin kandaki konsantrasyonu idrardaki düzeyinden daha azdır. Neopterin vasküler yapıdan dışarı çıkmaz. Bunun için böbrekten geri emilmeden idrarla atılmaktadır. Bunun sonucunda idrar neopterin seviyesi IFN- $\gamma$  seviyesi hakkında dolaylı da olsa bilgi sahibi olunur.

Neopterin ölçümü için vücut sıvılarında çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Bunlar; radyoimmün assay (RIA) testi, yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) ve enzim linked immünosorbant assay (ELISA)'dir. Enzim linked immünosorbant assay neopterine spesifik bağlanma alanları kullanılarak serumda

işaretlenmemiş neopterin ile peroksit kullanılarak işaretlenen neopterinin bağlanması esasına dayanır. Neopterin serum ve idrar örnekleri saklama koşulları ısıya göre değişkenlik gösterir. Bunun için 2-8°C derecede 24 saate kadar, -20°C'de ise ışık görmeyen yerde yaklaşık 6 aya kadar muhafaza edilmektedir. Uzun süreli saklamalar için -80°C kullanılması gerekir.

Serum neopterin düzeyleri yetişkinlerde yaklaşık olarak 2,6-8,7 nmol/L aralığındadır. Sağlıklı kişilerde neopterin düzeyinin üst sınırı 10 nmol/L olarak kabul edilmektedir.



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. HASTA GRUBU

Bu çalışmaya Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran diyabetik kalp yetmezliği hastaları dahil edilmiştir. Çalışma 14/11/2021-14/09/2023 tarihleri arasında hastanemize müracat eden hastalar alınmıştır. Bu çalışmaya dahil olma kriteri olarak ESC 2021 kalp yetmezliği kılavuzuna göre kalp yetmezliği bulunan ve daha önce iç hastalıkları tarafından diyabetes mellitus tanısı konulup halihazırda oral antidiyabetik veya insülin kullanan diyabetik hastalar dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri;

- Aktif malignensi
- Ciddi böbrek hastalığı (GFR<30 ml/dk)
- Diyalize giren hastalar
- Gebelik
- Son bir ay içinde serebrovasküler olay geçiren hastalar
- Metabolik ve otoimmün hastalık öyküsü olanlar
- Organ nakli olmuş ya da hali hazırda immüsupresif tedavi altında olanlar
- Çalışma için onam vermeyen hastalar
- Endokrinolojinin sgl-2 inhibitörü başlamadığı hastalar

Çalışma için 200 hasta değerlendirilmiştir. 104 hasta dışlama kriterlerine sahip oldukları için çalışmadan dışlanmıştır. Sonuç olarak çalışmaya 96 hasta (73 erkek, 23 kadın ve yaş ortalaması 67.2±9.4) dahil edilmiştir.

Tüm hastalar çalışma öncesi ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapıldı. Hastalara anemnezde kullandıkları ilaçlar ve özgeçmişinde bulunun hastalıklar sorularak not edildi. Hastaların boy ve kiloları ölçülüp not edildi. En az 15 dk dinlenir pozisyonda uygun manşon ile sağ koldan sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülerek kayıt altında alındı. Sistolik tansiyon için korotkoff seslerinin ilk duyulduğu basınç, diyastolik tansiyon için korotkoff seslerinin kaybolduğu basınç not edildi. Çalışmaya alınan hastalar halihazırda diyabetes mellitus tanısı olan hastalardı. Bu hastalar oral antidiyabetik olarak SGLT-2 inhibitörleri

kullanılmamaktaydı. Hastalar hastanemiz biriminde bulunun endokrinoloji birimine SGLT-2 inhibitörleri başlanması açısından konsülte edildi. Endokrinolojinin uygun gördüğü tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastalar ilaç başladıktan 6 ay sonra tekrar kontrol muayenesinde değerlendirilmek üzere çağırıldı. Tekrar ayrıntılı değerlendirme, ekokardiyografi ve kan örneklemeleri yapıldı.

Çalışma ile alakalı hastaların hepsine bilgi verildi ve aydınlatılmış onamları alındı. Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 1491 karar no ile 14.07.2021 tarihinde onaylandı

### **3.2. LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ**

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların ilaç başlamadan önce ve ilaç başladıktan 6 ay sonra kan biyokimyası ve hemogramı ölçüldü. Bulgular kayıt altına alındı. Biyokimya parametreleri olarak üre, kreatin, GFH, ALT, aspartat aminotransferaz (AST), glukoz, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (HS-CRP), HbA1c, NT-proBNP bakıldı. Hemogram parametreleri olarak hemoglobin, beyaz küre, hematokrit, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, monosit sayısı bakıldı ve kayıt altına alındı.

**Neopterin düzeyinin ölçülmesi:** Eş zamanlı ilaç başlamadan önce ve başladıktan 6 ay sonra hastalardan jelli serum ayırma tüpüne antekübital venden hemolizden kaçınarak 10 cc yeşil uçlu enjektöre 5 cc venöz kan alındı. Alınan örnekler ivedilikle 5000 devir 5 dk olacak şekilde santrifüj edildi. Santrifüj için 'NOVA®NF 12008' marka ve model santrifüj cihazı kullanıldı. Santrifüj edilen örneklerden serum kısmı pipet yardımıyla 1.5 cc serum ependorflara alınıp örnek - 80°C'de muhafaza edildi.

Numuneler Rel Assay Diagnostics laboratuvarında, Biobase marka BK-EL10C cihazında BT-LAB firmasına ait E3155Hu katalog numaralı Human Neopterin ELİSA kiti ile mikroelisa yöntemiyle çalışıldı.

### **3.3. İKİ BOYUTLU EKOKARDİYOGRAFI İNCELEMESİ**

Çalışmaya alınan tüm hastalar ilaç başlamadan önce ve 6 ay sonra Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi ekokardiyografi laboratuvarında Siemens Prime

Acuson SC2000 cihazı ile değerlendirildi. Ekokardiyografide hastaların hepsinin SVEF'sine bakıldı. Bunun için Simpson yöntemi kullanıldı.

### 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu araştırmanın verileri Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp. SPSS Inc., Chicago, Illinois, Birleşik Devletler) istatistik programı kullanılarak kaydedildi. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak kaydedildi. Sürekli değişkenlerin dağılım analizi yapılarak normal dağılan değişkenlerin tespitinde histogram grafiği, çarpıklık ve basıklık, Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılan değişkenler ortalama±standart sapma şeklinde, normal dağılmayan değişkenler ise ortanca (çeyrekler arası değişim aralığı: 75. yüzdilik- 25. Yüzdilik) şeklinde ifade edildi. SGLT-2 inhibitörü tedavi öncesindeki ve 6 aylık tedavi sonrası devamlı değişkenler karşılaştırılırken bağımlı örnekler T testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası devamlı değişkenler arasında korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizi sonucuna göre neopterin düzeyi ile korele olan parametreler ile lineer regresyon analizi yapıldı. Neopterin düzeyini bağımsız olarak etkileyen parametreler tespit edildi. Analizlerde p değeri <0.05 olması anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. HASTALARIN GENEL DEMOGRAFİK VERİLERİ

Çalışmamıza toplam 96 hasta dahil edilmiştir. Hastaların genel demografik verileri incelendiğinde; yaş ortalaması  $67.2 \pm 9.4$ , %76'sı erkek cinsiyetten oluşmaktadır. Sistolik kan basınç ortalaması  $124.7 \pm 13.6$  mmhg, diyastolik kan basınç ortalaması  $74.0 \pm 8.1$  mmhg olarak bulundu. Hastaların %79'u hipertansiyon, %50'si hiperlipidemi, %83.3'ü koroner arter hastalığı, %28.1'i kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %38.5'i kronik böbrek hastalığı, %3.1'i serebrovasküler olay, %1'i gastrointestinal kanama öyküsü mevcuttu. Hastaların %53'ü sigara kullanmaktaydı. Hastalara ait demografik veriler Tablo 1'de genel olarak gösterilmiştir.

**Tablo 1. Hastaların genel demografik verilerinin gösterilmesi**

	<b>Hastalar (n=96)</b>
Yaş (yıl)	67.2±9.4
Erkek Cinsiyet, n (%)	73(76)
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	124.7±13.6
Diyastolik Kan Basıncı (mm Hg)	74.0 ±8.1
Sigara, n (%)	51(53)
HT, n (%)	76 (79)
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	26.4±1.9
HPL, n (%)	48 (50)
KAH, n (%)	80 (83.3)
SVO, n (%)	3(3.1)
GIS KANAMA, n (%)	1(1)
KOAH, n (%)	27(28.1)
KBH; n (%)	37(38.5)

**BKİ:** Beden Kitle İndeksi, **HT:** Hipertansiyon, **HPL:** Hiperlipidemi, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **PAH:** Periferik Arter Hastalığı, **SVO:** Serebrovasküler Olay, **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı, **GIS:** Gastrointestinal Sistem

## 4.2. HASTALARIN KULLANDIKLARI İLAÇLARIN GÖSTERİLMESİ

Çalışmaya dahil edilen hastalar incelendiğinde hastaların %87.5'i antiagregan, %29.1'i antikoagülan, %91.6'sı betabloker, %67.7'si ADEİ, %13.5'i ARB, %64.5'i mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA), %92.7'si diüretik kullanmakta idi. Aynı zamanda hastaların %94.7'si oral antidiyabetik, %35.4'ü insülin kullanmakta idi. Hastaların kullandıkları ilaçlar genel olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Hastaların kullandıkları ilaçları gösterilmesi**

İlaçlar	Hastalar (n=96)
Antiagregan (%)	84 (87.5)
Antikoagülan (%)	28 (29.1)
Betabloker (%)	88 (91.6)
Arni (%)	2 (2.08)
Ade İnhibitörü (%)	65 (67.7)
Arb (%)	13 (13.5)
Diüretik (%)	89 (92.7)
Statin (%)	47 (48.9)
Oad (%)	91 (94.7)
İnsülin (%)	34 (35.4)
Mra (%)	62 (64.5)

**ARNİ:** Anjiyotensin Reseptör–Neprilisin İnhibitorü, **ADEİ:**Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitorü, **ARB:** Anjiyotensin Reseptör Blokeri, **OAD:**Oral Antidiyabetik, **MRA:**Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti

## 4.3. HASTALARIN LABORATUVAR VE EKOKARDİYOGRAFI VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalar SGLT-2 inhibitörü başlamada önce ve başladıktan 6 ay sonra laboratuvar ve ekokardiyografik olarak karşılaştırılmıştır. Bulgular incelendiğinde tedavi sonrası SVEF, hemoglobin ve hematokrit, kreatin de anlamlı bir artış sağlanmıştır (p değerleri sırasıyla <0.001, 0.002, <0.001, 0.013). Aynı zamanda GFH, neopterin, ALT, AST, HbA1c istatikselsel olarak anlamlı derecede azalmıştır (p değerleri sırasıyla 0.016, <0.001, 0.029, 0.010, 0.003). Diğer bulgular arasında istatikselsel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların SGLT-2 inhibitörü öncesi ve

sonrası laboratuvar ve ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması Tablo 3’de detaylı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 3. Hastaların SGLT-2 inhibitörü öncesi ve sonrası laboratuvar ve ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması**

	<b>SGLT-2 tedavi öncesi (n=96)</b>	<b>SGLT-2 tedavi sonrası (n=96)</b>	<b>p</b>
Üre (mg/dL), mean±SD	49.34± 26.64	54.31±29.49	0.106
Kreatin (mg/dL), mean±SD	1.065±0.43	1.15±0.49	0.013
Gfh (ml/dk), mean±SD	71.52±23.42	67.14±24.93	0.016
Plt (hücre/ml), mean±SD	242.95± 95.52	233.36±69.28	0.284
Neopterin(nmol/L),mean±SD	4.920±3.615	2.662±1.377	<0.001
Glukoz (mg/dL), mean±SD	185.4±81.76	193.52±84.93	0.344
Wbc (uL), mean±SD	8.59±2.00	8.93±2.53	0.200
Hgb (g/dL), mean±SD	12.33±1.84	12.84±2.00	0.002
Htc (%),mean±SD	37.17±5.11	38.77±5.57	<0.001
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /μ), mean±SD	1.69±0.69	1.83±0.96	0.190
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /μ), mean±SD	6.55±6.09	6.19±2.36	0.581
Monosit (10 <sup>3</sup> /μ) , mean±SD	0.89±1.25	0.75±0.29	0.269
Hs-CRP(mg/L), median(IQR)	8.0 (11.3)	7.7(8.9)	0.837
Alt (U/L) , mean±SD	31.56± 32.73	19.48±11.33	0.029
Ast (U/L), mean±SD	42.96±41.95	27.52± 23.05	0.010
NT-proBNP (pg/mL), median, (IQR)	3045(6444)	2058(4180)	0.002
HbA1c (NGSP), mean±SD	7.84±1.2	7.53±1.14	0.003
SVEF (%), mean±SD	34.97± 6.94	38.91±8.82	<0.001

**WBC:** Beyaz Kan Hücresi, **Htc:** Hematokrit, **Hs-CRP:** Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein, **HbA1c:** Glikolize Hemoglobin, **NT-proBNP:** N terminal B tipi natriüretik peptit, **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı, **SVEF:** Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyon, **HGB:** Hemoglobin, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **PLT:** Platelet

#### 4.4. TEDAVİ ÖNCESİ DEVAMLILIK DEĞİŞKENLER ARASI KORELASYON ANALİZİ

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası devamlılık değişkenleri arası korelasyon analizi yapılmıştır. Tedavi öncesi; yaş ile GFH arasında negatif zayıf korelasyon (r:-0,232, p=0,025), yaş ile HGB arasında negatif zayıf korelasyon (r:-0,262, p=0,011), sistolik kan basıncı ile neopterin arasında zayıf korelasyon (r:0,224, p=0,05), SVEF

ile NT-proBNP arasında negatif zayıf korelasyon (r:-0,271, p=0,014), SVEF ile HbA1c arasında orta derecede korelasyon (r:0,339, p=0,002), GFH ile kreatin arasında negatif güçlü korelasyon (r:-0,837, p=0,000), GFH ile HGB arasında zayıf korelasyon (r:0,244, p=0,018), GFH ile NT-proBNP arasında negatif zayıf korelasyon (r:-0,218, p=0,045), kreatin ile ALT arasında negatif zayıf korelasyon (r:-0,410, p=0,024), neopterin ile ALT arasında orta dereceli korelasyon (r:0,472, p=0,08), HGB ile WBC arasında zayıf korelasyon (r:0,199, p=0,054), HS-CRP ile HGB arasında negatif zayıf korelasyon ( r:-0,209, p=0,044), HS-CRP ile NT-proBNP arasında orta derecede korelasyon (r:0,322, p=0,003), ALT ile NT-proBNP arasında güçlü korelasyon izlenmiştir (r:0,770, p=0,000 ). Tedavi öncesi devamlı değişkenler arası korelasyon analizi detaylı olarak Tablo 4’de gösterilmiştir.

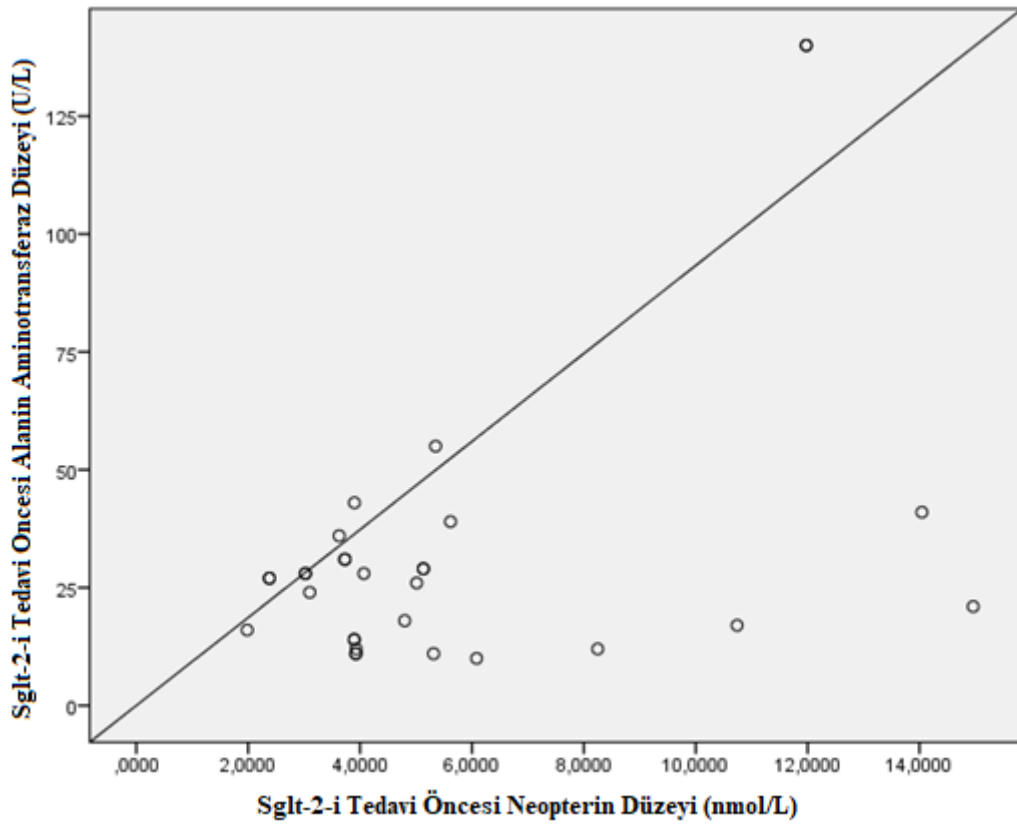
**Tablo 4. Tedavi öncesi devamlı değişkenler arası korelasyon analizi**

		sistolik	vkı	svf	gfh	Kreatin	neopterin	hgb	wbc	Hs-crp	alt	NT-proBNP	hba1c
Yaş	r	0,089	0,044	0,277	-0,232	-0,091	0,025	-0,262	-0,179	0,075	0,114	0,082	-0,103
	p	0,390	0,670	0,007	0,025	0,383	0,828	0,011	0,085	0,478	0,550	0,457	0,346
Sistolik	r	1	-0,066	-0,130	0,029	-0,002	0,224	0,109	0,049	-0,016	0,199	-0,084	0,001
	p		0,525	0,213	0,783	0,986	0,050	0,296	0,638	0,880	0,291	0,447	0,994
VKİ	r		1	0,116	0,078	-0,094	-0,152	-0,007	-0,052	-0,005	0,267	0,154	-0,053
	p			0,269	0,454	0,370	0,186	0,946	0,618	0,962	0,154	0,159	0,630
Svf	r			1	-0,009	-0,140	-0,109	0,050	-0,014	-0,173	0,178	-0,271	0,339
	p				0,933	0,184	0,356	0,635	0,898	0,103	0,375	0,014	0,002
Gfh	r				1	-0,837	-0,165	0,244	-0,075	0,062	-0,188	-0,218	0,040
	p					0,000	0,151	0,018	0,474	0,553	0,320	0,045	0,715
Kreatinin	r					1	-0,033	-0,077	0,179	-0,115	-0,410	0,032	-0,070
	p						0,773	0,464	0,084	0,273	0,024	0,774	0,526
Neopterin	r						1	-0,003	-0,163	0,051	0,472	0,171	-0,044
	p							0,982	0,157	0,665	0,008	0,154	0,721
Hgb	r							1	0,199	-0,209*	-0,089	-0,337	0,172
	p								0,054	0,044	0,642	0,002	0,116
WBC	r								1	0,073	-0,273	-0,202	0,150
	p									0,484	0,145	0,063	0,172
Hs-CRP	r									1	0,171	0,322	-0,005
	p										0,375	0,003	0,962
ALT	r										1	0,770	0,022
	p											0,000	0,914
NT-proBNP	r											1	-0,167
	p												0,142

**Tablo 5. SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi neopterin düzeyinin bağımsız prediktörleri**

	Beta	%95 Güvenlik aralığı	p
ALT (U/L)	0.5	0.1-0.89	<b>0.015</b>
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	0.033	-0.051-0.117	0.425

Korelasyon analizinde neopterin düzeyi ile anlamlı çıkan devamlı değişkenlerle lineer regresyon analizi yapıldı. Sadece ALT değeri neopterin ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (beta:0.5, %95 GA:0.1-0.89, p=0.015).



**Şekil 2. SGLT-2 inhibitörü tedavi öncesi ALT değeri ile Neopterin düzeyi arasındaki ilişki**

#### **4.5. TEDAVİ SONRASI DEVAMLILIK DEĞİŞKENLER ARASI KORELASYON ANALİZİ**

Tedavi sonrası; yaş ile WBC arası negatif orta derecede korelasyon (r:-0,345, p=0,001), SVEF ile WBC arası orta derecede korelasyon (r:0,349, p=0,001), SVEF ile HbA1c arası orta derecede korelasyon (r:0,307, p=0,007), GFH ile yaş arası negatif zayıf korelasyon (r:-0,232, p=0,025), GFH ile Kreatin arası negatif güçlü

korelasyon (r:-0,837, p=0,000), GFH ile HGB arası orta derecede korelasyon (r:0,376, p=0,000), GFH ile HS-CRP arası negatif zayıf korelasyon (r:-0,217, p=0,040), GFH ile alt arası negatif orta derecede korelasyon (r:-0,398, p=0,04), GFH ile NT-proBNP arasında orta dereceli negatif korelasyon (r:-0,305, p=0,006), kreatin ile HGB arasında negatif zayıf korelasyon (r:-0,275, p=0,008), kreatin ile HS-CRP arasında zayıf korelasyon (r:0,201, p=0,057), kreatin ile NT-proBNP arası zayıf korelasyon (r:0,219, p=0,053), neopterin ile NT-proBNP arası zayıf korelasyon (r:0,215, p=0,004), HGB ile NT-proBNP arası negatif zayıf korelasyon (r:-0,229, p=0,042), HGB ile HbA1c arası zayıf korelasyon (r:0,286, p=0,011), HGB ve HS-CRP arası negatif zayıf korelasyon (r:-0,242, p=0,022), HS-CRP ile NT-proBNP arası zayıf korelasyon (r:-0,246, p=0,031), ALT ile NT-proBNP arası güçlü korelasyon izlenmiştir (r:0,628, p=0,002). Tedavi sonrası devamlı değişkenler arası korelasyon detaylı olarak Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6. Tedavi sonrası devamlı değişkenler arası korelasyon**

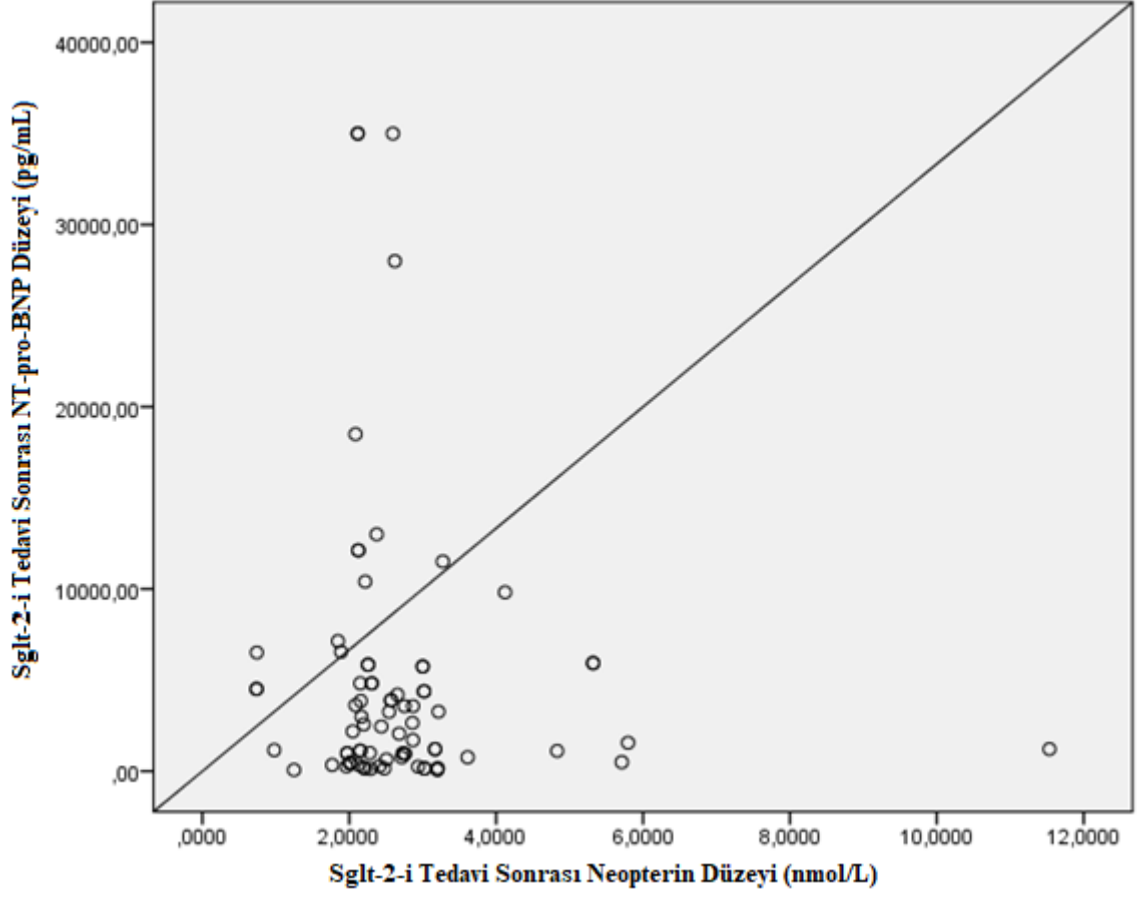
		sistolik	svf	gfh	Kreatin	neopterin	hgb	wbc	Hs-crp	alt	NT-proBNP	hba1c
Yaş	r	0,089	0,277	-0,192	-0,040	-0,035	-0,094	-0,345	-0,006	0,240	0,132	-0,059
	p	0,390	0,007	0,067	0,705	0,733	0,372	0,001	0,954	0,228	0,245	0,604
Sistolik	r	1	-0,130	-0,107	0,167	-0,086	0,141	-0,007	0,041	0,115	0,079	-0,022
	p		0,213	0,308	0,111	0,406	0,180	0,949	0,705	0,567	0,488	0,847
Svf	r		1	0,081	-0,145	-0,100	0,038	-0,349	-0,073	-0,061	-0,163	0,307
	p			0,448	0,174	0,342	0,727	0,001	0,502	0,775	0,157	0,007
Gfh	r			1	-0,869	0,114	0,376	-0,094	-0,217	-0,398	-0,305	0,145
	p				0,000	0,282	0,000	0,376	0,040	0,040	0,006	0,201
Kreatinin	r				1	-0,081	-0,275	0,155	0,201	0,293	0,219	-0,102
	p					0,444	0,008	0,144	0,057	0,138	0,053	0,371
Neopterin	r					1	0,134	0,135	-0,085	-0,149	0,215	0,119
	p						0,207	0,206	0,429	0,458	0,004	0,295
Hgb	r						1	-0,005	-0,242	-0,273	-0,229	0,286
	p							0,960	0,022	0,167	0,042	0,011
WBC	r							1	0,165	-0,015	-0,078	0,052
	p								0,121	0,941	0,495	0,652
Hs-CRP	r								1	0,032	0,246	-0,027
	p									0,881	0,031	0,814
ALT	r									1	0,628	0,119
	p										0,002	0,572
NT-proBNP	r										1	-0,063
	p											0,606

**Tablo 7. SGLT-2 inhibitörü tedavi sonrası neopterin düzeyinin bağımsız prediktörleri**

	Beta	%95 Güvenlik aralığı	p
NT-proBNP (pg/mL)	0.024	0.04-0.036	<b>0.011</b>

Korelasyon analizinde neopterin düzeyi ile anlamlı çıkan devamlı değişkenlerle lineer regresyon analizi yapıldı. Tedavi sonrası NT-proBNP değeri

neopterin ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (beta:0.024, %95 GA:0,004-0,036, p=0.011).



Şekil 3. SGLT-2 inhibitörü tedavi sonrası NT-proBNP değeri ile Neopterin düzeyi arasındaki ilişki

## 5. TARTIŞMA

Tip 2 DM'li ve kalp yetmezliği olan hastalarda standart tedaviye ek olarak verilen SGLT-2 inhibitörlerinin rutin parametreler yanında ek olarak neopterin düzeyinin üzerine etkisini araştırdığımız çalışmamızda istatistiksel anlamlı olan sonuçlara ulaşılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar; SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile neopterin düzeyinin anlamlı oranda ( $p < 0,001$ ) düştüğü tespit edilmiştir. Ayrıca bu düşmeye eşlik eden NT-proBNP düzeyi ile anlamlı oranda korele olduğu ( $r: 0,215$ ,  $p = 0,004$ ) ve tedavi sonrası birbirleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir ( $\beta: 0,024$ , %95 GA:  $0,004-0,036$ ,  $p = 0,011$ ).

Bunların yanında SVEF tedavi ile anlamlı oranda artmış gözükse de ( $p < 0,001$ ) ne NT-proBNP ile ne de neopterin düzeyi ile ilişkisi bağımsız olarak tespit edilememiştir (sırasıyla  $r$  ve  $p$  değeri  $r: -0,163$ ,  $p = 0,157$ ,  $r: -0,100$ ,  $p = 0,342$ ). Tedavi öncesi neopterin düzeyi ile ALT enzim seviyesi ve sistolik kan basıncı düzeyi arasında zayıf korelasyon (sırasıyla  $r$  ve  $p$  değeri  $r: 0,478$ ,  $p = 0,008$ ,  $r: 0,224$ ,  $p = 0,05$ ) bulunmuşsa da aralarında bağımsız bir ilişki tespit edilememiştir. Tedavi sonrasında ise neopterin ile NT-proBNP arasında zayıf korelasyon izlenmiş olup ( $r: 0,215$ ,  $p = 0,004$ ) lineer regresyon analizinde birbirleri ile diğer değişkenlerden bağımsız olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir ( $\beta: 0,024$ , %95 GA:  $0,004-0,036$ ,  $p = 0,011$ ).

Sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörü kullanımının etkilerinin araştırıldığı tip 2 DM'li hayvanlar üzerinde yapılmış olan deneylerde; inflamasyon, oksidatif stres ve glukoz toksisitesini azaltarak, vasküler yaşlanmayı geciktirdiği, endotelial disfonksiyonu durdurduğu ve mikro RNA üretimini düzenleyerek ateroskleroza durdurduğu sonucuna varılmıştır (64, 65). Ayrıca KY olup DM'si olmayan hastalarda kullanılan SGLT-2 inhibitörlerinin tüm nedenlere bağlı ölümleri azalttığı, renal fonksiyonları arttırdığı, kalp yetmezliğine bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltabileceği sonucuna varılmıştır (66, 67). Başka bir meta analizde ise yaş ile kategorize edilmiş tip 2 DM'li hastalarda; SGLT-2 inhibitörü ve plasebo alan hastalar incelenmiş, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak major kardiyovasküler olay (MACE) açısından fark olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (68). Kliniğimize başvuran DM'li KY hastalarında yaptığımız çalışmamızda ise SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile rutin laboratuvar parametrelerin yanında neopterin düzeyi incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda inflamasyon biyobelirteci olan HS-CRP normal aralıkla olup kontrol muayenesinde de normal aralıklarda seyretmiş ve istatistiksel olarak anlamlı oranda artma veya azalma saptanmamıştır (p=0.837). Daha önceki çalışmalarda SGLT-2 inhibitörü tedavisinin olumlu etkisinden bahsedilmesine rağmen neopterin düzeyi üzerine literatürde herhangi çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın temel amacı bir inflamasyon biyobelirteci olan neopterin düzeyi SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmış (p<0,001). Bu sonuç daha önceki çalışmalarda olduğu gibi SGLT-2 inhibitörlerinin olumlu etkilerinin inflamasyon biyobelirteci olan neopterin üzerinde de olumlu yönde olduğunu göstermiştir.

Mc Murray ve ark. Yapmış olduğu, SGLT-2 inhibitörleri ile plasebo tedavisinin karşılaştırılmış olduğu bir çalışmada, kalp yetmezliği sebebiyle hastaneye yatış, kardiyovasküler ölüm gibi sonlanım noktaları araştırılmış ve ortalama 4 ay süre ile takip edilmiştir (69). Sonuç olarak SGLT-2 tedavisi alan hasta grubunda kalp yetmezliği sebebiyle hastaneye yatış ve kardiyovasküler mortalite anlamlı oranda daha az bulunmuştur. Randomize klinik çalışma olan **DAPA-HF** ve **DELIVER** (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure) çalışmasındaki hastalar sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre gruplandırılmış ve SGLT-2 inhibitörü tedavisinin, bu gruplar üzerindeki etkisine bakılmıştır (70). Progresif kalp yetmezliği olan düşük SVEF'li olan grupta ani kardiyak ölüm insidansı daha az bulunmasına rağmen, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bakılmaksızın, bütün gruplarda kardiyovasküler mortalite ve inmede eşit faydalar sağlamıştır (70). Başka bir meta-analizde **EMPEROR-REDUCED** ve **DAPA-HF** çalışmaları analiz edilmiştir (71). Diğer meta analizlerden farkı ise diyabeti olmaksızın SGLT-2 inhibitörleri verilen hastalar incelemiş olmalarıdır. Her iki çalışmada da seçilmiş hastaların SGLT-2 tedavisini iyi tolere ettiği sonucuna varılmıştır. Uygun kalp yetmezliği tedavisi kullanan hastalara verilen empagliflozin/dapagliflozinin kalp yetmezliği sebebiyle hastaneye yatış, kardiyovasküler sebepli ölümü anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (71). Çalışmamız daha önceki çalışmalardan farklı olarak bir mortalite ve morbidite çalışması değildir. Hastaların 6 aylık takip süresince hastaneye yatışları takip edilmemiştir. Hastalarımızda mortalite gözlenmemiştir. Tüm hasta grubu SGLT-2

inhibitörü kullandığı için bir karşılaştırma yapılmamıştır. Hastalarımızın ortalama SVEF değerleri %35-40 arasında olduğu için, KEF-KY'li veya HAEF-KY'li hasta gruplarında bir karşılaştırma yapılmamıştır. Tüm bunlara rağmen, tedavi sonrasında, SVEF değeri anlamlı oranda yükselmiş ( $p<0,001$ ), neopterin düzeyi ve NT-proBNP düzeyi anlamlı oranda düşmüş olarak bulunmuştur (sırasıyla  $p$  değeri,  $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ).

Kalp yetmezliği her ne kadar klinik bir durum olsa da daha öncesinde yapılmış çalışmalarda inflamatuvar biyobelirteçlerin de yükseldiği, bu sebeple inflamatuvar bir süreç olduğu söylenmiştir (72).

Hem eski çalışmalarda hem de yakın zamanda yapılan birçok çalışmada kalp yetmezliğinin ciddiyeti ile neopterin düzeyi arasında yakın ilişki olduğu söylenmiştir (73-75). Aynı zamanda artmış neopterin düzeylerinin kötü prognoz kriteri olduğu ve kardiyovasküler ölüm, hastaneye yatış ve hatta ölüm ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (76). Bizim çalışmamız mortalite veya morbidite çalışması değildir. Hastalara SGLT-2 inhibitörü tedavisi verilmiş ve 6 ay sonrasında rutin kan parametreleri ve neopterin düzeyi karşılaştırılmıştır. Bu sebeple neopterin düzeyinin yüksekliği ile mortalite veya morbidite arasında ilişki olduğundan bahsedilmemiş olup bunun için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

N terminal B tipi natriüretik peptid düzeyi kalp yetmezliğinin tanısında, takip sürecinde çok sık kullanılan bir biyobelirteçtir. Kalp yetmezliği olan hastalarda sıvı yüklenmesinde bağlı olarak düzeyi artış göstermektedir. Tıpkı neopterin gibi kalp yetmezliğinin ciddiyeti ile NT-proBNP düzeyi ilişkili bulunmuştur (77-79). Bu yakın ilişkiye rağmen, hipertrofik kardiyomiopati, diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül hipertrofisi, solunum sistemi hastalıklarında da NT-proBNP artışı olabileceği söylenmiştir (80). Kalp yetmezliği olan hastalarda hem NT-proBNP, hem de neopterin düzeyinin artması, aralarında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür ve 2019 yılında yapılan bir çalışma da kalp yetmezliği olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırılmış, kalp yetmezliği olan hastalarda anlamlı oranda artmış olarak tespit edilmiştir (73). Başka bir çalışmada ise NT-proBNP ve neopterin düzeyinin korele olduğu sonucuna varılmıştır (81). Non-iskemik kardiyomiopati hastalarda yapılmış başka bir çalışmada hastalık ciddiyeti ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (76).

Çalışmamızda hem tedavi öncesinde hem de sonrasında NT-proBNP normal düzeyinden yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmanın dikkat çekici bir sonucu ise tedavi öncesinde korele olmayan NT-proBNP ve neopterin, tedavi sonrasında korelasyon gösterecek şekilde azalmış ( $r:0,215$ ,  $p=0,004$ ) ve bu azalmanın bağımsız olarak birbiri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ( $\beta:0.024$ , %95 GA: $0,004-0,036$ ,  $p=0.011$ ). Bu sonuç önceki çalışmalar ile karşılaştırıldığında birebir uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır.

### **Kısıtlamalar**

Çalışmamız nispeten az sayıda hasta ile yapılmıştır olup daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Takip süreleri 6 ay ile sınırlandırılmış, uzun dönem sonuçları bilinmemektedir. Neopterin düzeylerinde olan azalma devamlı olacak ya da oransal olarak belli bir eşik değeri olacak mı bilinmemektedir. SGLT-2 inhibitörü tedavisinin özellikle neopterin üzerine olan etkisi, klinik iyileşme ile ilgili olabileceği bilinmesine rağmen, direk olarak SGLT-2 inhibitörlerinin inflamasyonu baskılayıcı etkisinin olması netlik kazanmamıştır. Kalp yetmezliği hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin inflamasyon belirteçleri ile ilişkisi olduğunu gösteren daha geniş kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmamıza 96 kalp yetmezliği olan diyabetik hasta dahil edilmiştir.
2. Hastaların yaş ortalaması  $67.2 \pm 9.4$  yıl olarak tespit edilmiştir.
3. Hastaların %76'sı erkek, hastaların %79'u hipertansiyon, %50'si hiperlipidemi, %83.3'ü koroner arter hastalığı, %28.1'i kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %38.5'i kronik böbrek hastalığı mevcuttu.
4. Çalışmaya dahil edilen hastaların %87.5'i antiagregan, %29.1'i antikoagülan, %91.6'sı betabloker, %67.7'si ADEİ, %13.5'i ARB, %64.5'i MRA, %92.7'si diüretik kullanımı mevcuttu.
5. Hastaların %94.7'si oral antidiyabetik, %35.4'ü insülin kullanıyordu.
6. SGLT-2 inhibitörü tedavi sonrasında SVEF, HGB ve HCT, kreatin de istatistiksel anlamlı bir artış, GFH, neopterin, ALT, AST, HbA1c ve NT-proBNP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir.
7. Tedavi öncesi; yaş ile GFH arasında negatif zayıf korelasyon, sistolik kan basıncı ile neopterin arasında zayıf korelasyon, SVEF ile NT-proBNP arasında negatif zayıf korelasyon, SVEF ile HbA1c arasında orta derecede korelasyon, GFH ile kreatin arasında negatif güçlü korelasyon GFH ile HGB arasında zayıf korelasyon, GFH ile NT-proBNP arasında negatif zayıf korelasyon, kreatinin ile ALT arasında negatif zayıf korelasyon izlenmiştir
8. Tedavi öncesi neopterin ile ALT arasında orta dereceli korelasyon izlenmiş ve bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.
9. HS-CRP ile NT-proBNP arasında orta derecede korelasyon, ALT ile NT-proBNP arasında güçlü korelasyon izlenmiştir
10. SGLT-2 inhibitörü tedavi sonrası; yaş ile WBC arası negatif orta derecede korelasyon, SVEF ile WBC arası orta derecede korelasyon, GFH ile HS-CRP arası negatif zayıf korelasyon, GFH ile ALT ve NT-proBNP arasında orta dereceli negatif korelasyon izlenmiştir.
11. Kreatin ile NT-proBNP arası zayıf korelasyon, neopterin ile NT-proBNP arası zayıf korelasyon izlenmiştir. HGB ile NT-proBNP arası negatif

zayıf korelasyon, HS-CRP ile NT-proBNP arası zayıf korelasyon, alt ile NT-proBNP arası güçlü korelasyon izlenmiştir.

12. Tedavi sonrası NT-proBNP değeri neopterin ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.
13. Neopterin düzeyi kalp yetmezliği olan hastalarda artmış olarak bulunabilir, tedavi sonrası bu düzey azalabilir. SGLT-2 tedavisi ile bu iyileşme süreci hızlanabilir.
14. İyileşme süreci klinik olarak takip edildiği gibi, ihtiyaç duyulması durumunda NT-proBNP'ye ek olarak neopterin düzeyinin bakılması klinik çalışmalarda faydalı olacaktır.



## 7. KAYNAKLAR

1. **Ercan S, Oylumlu M, Oylumlu M, Soydiç S, Davutoğlu V.** The effect of the glucose-insulin-potassium solution on the p-wave dispersion of the heart failure patients: Kalp yetersizliği hastalarında glukoz-insülin-potasyum infüzyonunun p dalga dispersiyonu üzerine etkisi. *European Journal of Therapeutics*. **2012**; 18(2):85-9.
2. **McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.** 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. **2023**; 195.
3. **Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.** Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. **2020**; 141(9):139-596.
4. **Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al.** Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. **2012**; 40(4):298-308.
5. **Clar C, Gill JA, Waugh N.** Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ open*. **2012**; 2(5):1007.
6. **Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al.** Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. **2022**; 387(12):1089-98.
7. **Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al.** Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. **2021**; 385(16):1451-61.
8. **Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D.** Neopterin as a marker for immune system activation. *Current Drug Metabolism*, **2002**; 3(2):175-87.
9. **Pacileo M, Cirillo P, De Rosa S, Ucci G, Petrillo G, Sasso L, et al.** The role of neopterin in cardiovascular disease. *Monaldi Archives for Chest Disease*. **2007**; 68(2).

10. **Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al.** 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. **2022**; 79(17):1757-80.
11. **Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D.** The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. **1993**; 22(4):6-13.
12. **Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS.** Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. **2003**; 108(8):977-82.
13. **Mair FS, Crowley TS, Bundred PE.** Prevalence, aetiology and management of heart failure in general practice. *British Journal of General Practice*. **1996**; 46(403):77-9.
14. **Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al.** Sex differences in new-onset heart failure. *Clinical Research in Cardiology*. **2015**; 104:342-50.
15. **van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH.** Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European journal of heart failure*. **2016**; 18(3):242-52.
16. **Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al.** Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *New England Journal of Medicine*. **2002**; 347(18):1397-402.
17. **Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM.** Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. **2006**; 355(3):251-9.
18. **Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff D, Shah SJ.** Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) heart failure risk score: validation of a simple tool for the prediction of morbidity and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*. **2018**; 7(20):9594.
19. **Garg R, Yusuf S, Bussmann W, Sleight P, Uprichard A, Massie B, et al.** Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *Jama*. **1995**; 273(18):1450-6.
20. **Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A.** Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *International journal of cardiology*. **2013**; 168(2):1186-94.

21. **Schwinger R, Böhm M, Koch A, Schmidt U, Morano I, Eissner HJ, et al.** The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. *Circulation research*. **1994**; 74(5):959-69.
22. **Hogan ES, Cowger AJ.** Systolic heart failure. *Inpatient Cardiovascular Medicine*. **2014**; 154-65.
23. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. **2016**; 74(10):1037-147.
24. **Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. **2005**; 26(11):1115-40.
25. **de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH.** B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *The Lancet*. **2003**; 362(9380):316-22.
26. **Pinsky DJ, Sciacca ES, Robert R, Steinberg JS.** QT dispersion as a marker of risk in patients awaiting heart transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. **1997**; 29(7):1576-84.
27. **Hunt S.** American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol*. **2005**; 46:1-82.
28. **Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B.** Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation*. **2003**; 107(13):1764-9.
29. **Zareba W, Moss AJ, le Cessie S.** Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. **1994**; 74(6):550-3.
30. **Klingenheben T, Zabel M, D'Agostino R, Cohen R, Hohnloser S.** Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *The Lancet*. **2000**; 356(9230):651-2.

31. **Gheorghiade M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, et al.** Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart failure clinics*. **2013**; 9(3):285-90.
32. **Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al.** The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *Journal of the American College of Cardiology*. **2014**; 63(12):1123-33.
33. **Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Ceconi C, Cowie MR, et al.** Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *European Journal of Heart Failure*. **2016**; 18(5):482-9.
34. **Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al.** Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *New England Journal of Medicine*. **2019**; 380(6):539-48.
35. **Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al.** Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *European journal of heart failure*. **2019**; 21(8):998-1007.
36. **McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.** Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. **2019**; 381(21):1995-2008.
37. **Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.** Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*. **2020**; 383(15):1413-24.
38. **Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al.** Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation*. **1999**; 100(23):2312-8.
39. **Investigators S.** Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. **1991**; 325(5):293-302.

40. **Kostis JB, Shelton BJ, Yusuf S, Weiss MB, Capone RJ, Pepine CJ, et al.** Tolerability of enalapril initiation by patients with left ventricular dysfunction: results of the medication challenge phase of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *American heart journal*. **1994**; 128(2):358-64.
41. **Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al.** The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. **1996**; 334(21):1349-55.
42. **Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al.** Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. **2001**; 344(22):1651-8.
43. **Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al.** Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Jama*. **2000**; 283(10):1295-302.
44. **Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al.** Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European heart journal*. **2005**; 26(3):215-25.
45. **Eichhorn EJ, Bristow MR.** Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *American Journal of Cardiology*. **1997**; 79(6):794-8.
46. **Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al.** The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*. **1999**; 341(10):709-17.
47. **Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al.** Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine*. **2011**; 364(1):11-21.
48. **McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.** Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. **2014**; 371(11):993-1004.
49. **Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al.** Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. **2017**; 5(5):333-40.

50. **Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, et al.** Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA cardiology*. **2017**; 2(1):79-85.
51. **Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al.** Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC: Heart Failure*. **2018**; 6(6):489-98.
52. **Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al.** Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *European journal of heart failure*. **2019**; 21(3):337-41.
53. **King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA.** Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. **2015**; 35(9):823-37.
54. **Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC.** Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *European heart journal*. **2013**; 34(12):886-93.
55. **Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al.** Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation*. **2020**; 141(2):90-9.
56. **Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al.** Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *New England Journal of Medicine*. **1996**; 335(26):1933-40.
57. **Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al.** Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. **2005**; 352(3):225-37.
58. **Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al.** Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. **2004**; 350(21):2140-50.
59. **Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al.** The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *New England Journal of Medicine*. **2005**; 352(15):1539-49.

60. **Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER.** Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Advances in clinical chemistry.* **1989**; 27:81-141.
61. **Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H.** The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Critical reviews in clinical laboratory sciences.* **1992**; 29(3):307-44.
62. **Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H.** Chronic immune stimulation, oxidative stress, and apoptosis in HIV infection. *Biochemical pharmacology.* **1997**; 53(6):755-63.
63. **Duch DS, Bowers SW, Woolf JH, Nichol CA.** Biopterin cofactor biosynthesis: GTP cyclohydrolase, neopterin and biopterin in tissues and body fluids of mammalian species. *Life sciences.* **1984**; 35(18):1895-901.
64. **Schönberger E, Mihaljević V, Steiner K, Šarić S, Kurevija T, Majnarić LT, et al.** Immunomodulatory Effects of SGLT2 Inhibitors-Targeting Inflammation and Oxidative Stress in Aging. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* **2023**; 20(17):6671.
65. **Liu L, Ni YQ, Zhan JK, Liu YS.** The role of SGLT2 inhibitors in vascular aging. *Aging and disease.* **2021**; 12(5):1323.
66. **Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.** Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine.* **2020**; 383(15):1436-46.
67. **Silverii GA, Monami M, Mannucci E.** Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* **2021**; 23(4):1052-6.
68. **Giugliano D, Longo M, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Solerte SB, et al.** Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Research and Clinical Practice.* **2020**; 162:108114.
69. **Huynh K.** Dapagliflozin-a breakthrough in the search for drugs to treat HFREF. *Nature Reviews Cardiology.* **2019**; 16(12):700.
70. **Desai AS, Jhund PS, Claggett BL, Vaduganathan M, Miao ZM, Kondo T, et al.** Effect of dapagliflozin on cause-specific mortality in patients with heart failure across the spectrum of ejection fraction: a participant-level pooled analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA cardiology.* **2022**; 7(12):1227-34.

71. **Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.** SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*. **2020**; 396(10254):819-29.
  
72. **Dogheim GM, Amralla MT, Werida RH.** Role of neopterin as an inflammatory biomarker in congestive heart failure with insights on effect of drug therapies on its level. *Inflammopharmacology*. **2022**; 30(5):1617-22.
  
73. **Demir Ş, Ede H, Kaplan M, Yavuz F, Yücel C, Kurt İH.** Neopterin as a novel marker; well correlated with mortality and morbidity in patients with advanced systolic heart failure. *Acta Cardiologica*. **2019**; 74(3):216-21.
  
74. **Wiedermann CJ, Beimbold H, Herold M, Knapp E, Braunsteiner H.** Increased levels of serum neopterin and decreased production of neutrophil superoxide anions in chronic heart failure with elevated levels of tumor necrosis factor-alpha. *Journal of the American College of Cardiology*. **1993**; 22(7):1897-901.
  
75. **Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, Kusaka H, Tabata N, Tsujita K, et al.** The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *ESC heart failure*. **2016**; 3(1):53-9.
  
76. **Lanser L, Pölzl G, Fuchs D, Weiss G, Kurz K.** Neopterin is associated with disease severity and outcome in patients with non-ischaemic heart failure. *Journal of Clinical Medicine*. **2019**; 8(12):2230.
  
77. **Bettencourt P.** NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *European Journal of Heart Failure*. **2004**; 6(3):359-63.
  
78. **McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.** 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. **2021**; 42(36):3599-726.
  
79. **Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, et al.** Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *American heart journal*. **1999**; 138(6):1126-32.
  
80. **Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Francis GS, et al.** BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congestive heart failure*. **2004**; 10:1-30.

81. **Dogheim GM, Khairat I, Omran GA, El-Haggag SM, Amrawy AME, Werida RH.** Clinical comparative study assessing the effect of ivabradine on neopterin and NT-Pro BNP against standard treatment in chronic heart failure patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. **2022**; 78(6):943-54.

