



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SGLT-2
İNHİBİTÖRLERİNİN EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR,
OKSİDATİF STRES GÖSTERGELERİ, ENDOPEPTİDAZ ENZİM
DENGESİ VE FONKSİYONEL KAPASİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert Deniz SAVCILIOĞLU

GAZİANTEP

2022

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SGLT-2
İNHİBİTÖRLERİNİN EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR,
OKSİDATİF STRES GÖSTERGELERİ, ENDOPEPTİDAZ ENZİM
DENGESİ VE FONKSİYONEL KAPASİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert Deniz SAVCILIOĞLU

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İrfan Veysel DÜZEN**

GAZİANTEP

2022

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

DİYABETİK KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN
EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR, OKSİDATİF STRES GÖSTERGELERİ,
ENDOPEPTİDAZ ENZİM DENGESİ VE FONKSİYONEL KAPASİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Dr.Mert Deniz SAVCILIOĞLU

01.11.2022

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr.Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)

Prof.Dr.Murat SUCU
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç.Dr.İrfan Veysel DÜZEN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr.Murat SUCU
2. Doç.Dr.İrfan Veysel DÜZEN
3. Doç.Dr.Alper SERÇELİK
4. Doç.Dr.Ertan VURUŞKAN
5. Doç.Dr.Mehmet KAPLAN

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini aktararak mesleki deneyimime büyük katkı sağlayan, tez hazırlama sürecinde de benden vaktini ve emeğini esirgemeyen kıymetli tez danışmanı hocam Doç. Dr. İrfan Veysel DÜZEN'e teşekkür ederim.

Uzun ve yorucu uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok değerli hocalarım; Prof.Dr. Murat SUCU'ya, Doç.Dr. Ertan VURUŞKAN'a, Doç.Dr. Gökhan ALTUNBAŞ'a ve Doç.Dr. Mehmet KAPLAN'a çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan canım annem Tülay Solmaz SAVCILIOĞLU'na, aramızdan erken ayrılan çok sevgili babam merhum Osman Enez SAVCILIOĞLU'na ve desteklerini benden hiç esirgemeyen biricik abim Mehmet Emir SAVCILIOĞLU'na minnetlerimi sunarım.

Bugüne kadar birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve özellikle hayatımda bir dönüm noktası olan Nil ÇELİKKALKAN'a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Kardiyoloji polikliniği, kardiyoloji servisi, koroner anjiyografi ve koroner yoğun bakım ünitesinde birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma da ayrıca teşekkür ederim.

Dr.Mert Deniz SAVCILIOĞLU

GAZİANTEP-2022

II. ÖZET

SAVCILIOĞLU D.M., Kalp Yetmezliği Olan Diyabetik Hastalarda SGLT-2 İnhibitörü İlaçların 3 Aylık Takiplerde Ekokardiyografik Bulgular, Oksidatif Stres Göstergeleri, Endopeptidaz Enzim Dengesi ve Fonksiyonel Kapasite Üzerine Etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, 2022

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne 15.03.2022 ve 15.06.2022 tarihleri arasında başvuran; Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (HFrEF) olan ve beraberinde Tip 2 diyabeti bulunan 56 hasta ve randomizasyon amacıyla bilinen sağlık problemi olmayan 30 adet sağlıklı gönüllünün dahil edildiği araştırmamızın sonucunda SGLT-2 inhibitörü moleküllerin etkilerinin mekanizmalarını incelemeyi hedefledik. Bunun yanında mortalite ve morbidite azalmasını sağlayan bu gizemli moleküllerin etki mekanizmalarının ekokardiyografik olarak tespit edilebilirliği üzerine de çalışmamızı genişlettik. Hasta grubunda; SGLT-2 inhibitörü ilaç kullanımı başlangıcında ve 3. ayda olmak üzere iki kez, benzer cinsiyette olan kontrol grubundaki sağlıklı gönüllerden ise normalizasyon amacıyla yalnızca başlangıçta bir kez 5 cc venöz kan örnekleri toplandı. Her iki gruba da aynı değerlendirme esnasında rutin transtorasik ekokardiyografik incelemenin yanında sol ventrikül longitudinal ve sol atrial strain ekokardiyografik ölçümler yapıldı. Çalışma sonunda alınan venöz kan örneklerinden Gaziantep Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda biyokimyasal parametreler, oksidatif stres göstergeleri ve çeşitli endopeptidaz enzim dengesi (MMP, TIMPs, SESTRIN-2, NRF2, KEAP 1, Asprosin) çalışıldı.

Çalışmamızın sonucunda kalp yetmezliği olan grubun başlangıç değerleri sağlıklı gönüllülere kıyaslandığında; LVEF (Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu), GLS Average (Ortalama Global Longitudinal Strain), LA Vmax (Sol Atrial Maksimum Volüm), LA Vmin (Sol Atrial Minimum Volüm), LA EF (Sol Atrial Ejeksiyon Fraksiyonu), LA Strain (Sol Atrial Strain Ekokardiyografi), Sestrin 2 ve Asprosin değerlerinde anlamlı düzeyde azalma tespit edildi.

Çalışmanın kalp yetmezliği kolunda SGLT-2 inhibitörü moleküllerin kullanımını takip eden 3. ay değerleriyle başlangıç değerleri kıyaslandığında ise yine LVEF (Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu), GLS Average (Ortalama Global Longitudinal Strain), LA Vmax (Sol Atrial Maksimum Volüm), LA Vmin (Sol Atrial Minimum Volüm), LA EF (Sol Atrial Ejeksiyon Fraksiyonu), LA Strain (Sol Atrial Strain Ekokardiyografi), HbA1C (Glikolize hemoglobin), CRP (C-reaktif protein), nt-proBNP (N-terminal pro Brain Natriüretik Peptid), Sestrin 2 ve Asprosin değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı artış ve azalmalar saptandı.

Anahtar kelimeler; Kalp Yetmezliği'nde Oksidatif Stres, Tip-2 Diyabet, SGLT-2 İnhibitörleri, Global Longitudinal Strain, Pik Atrial Longitudinal Strain

III. ABSTARCT

SAVCILIOĞLU D.M., The Effect of SGLT-2 Inhibitor Drugs on Echocardiographic Findings, Oxidative Stress Indicators, Endopeptidase Enzyme Balance and Functional Capacity at 3-Month Follow-Up in Diabetic Patients with Heart Failure, Thesis in Medicine, Department of Cardiology.

In our study, 56 patients with Low Ejection Fraction Heart Failure (HFrEF) and concomitant Type 2 diabetes who applied to Gaziantep University Şahinbey Practice and Research Hospital between 15.03.2022 and 15.06.2022, and 30 healthy volunteers with no known health problems for randomization were included in our study. We aimed to examine the mechanisms of the effects of 2 inhibitor molecules. In addition, we expanded our study on the echocardiographic detection of the mechanisms of action of these mysterious molecules, which reduce mortality and morbidity. In the patient group; 5 cc venous blood samples were collected twice, at the beginning of the use of SGLT-2 inhibitor drug use and at the 3rd month, and only once at the beginning for normalization from healthy subjects of the same sex control group. In addition to routine transthoracic echocardiographic examination, left ventricular longitudinal and left atrial strain echocardiographic measurements were performed in both groups during the same evaluation. Biochemical parameters, oxidative stress indicators and various endopeptidase enzyme balance (MMP, TIMPs, SESTRIN-2, NRF2, KEAP 1, Asprosin) were studied from venous blood samples taken at the end of the study in Gaziantep University Department of Biochemistry.

As a result of our study, when the initial values of the group with heart failure were compared to healthy volunteers; LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction), GLS Average (Mean Global Longitudinal Strain), LA Vmax (Left Atrial Maximum Volume), LA Vmin (Left Atrial Minimum Volume), LA EF (Left Atrial Ejection Fraction), LA Strain (Left Atrial Strain) Echocardiography), Sestrin 2 and Asprosin values were statistically significantly decreased.

When the baseline values were compared with the 3rd month values following the use of SGLT-2 inhibitor molecules in the heart failure arm of the study, statistically

significant increases and decreases were found in; LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction), GLS Average (Mean Global Longitudinal Strain), LA Vmax (Left Atrial Maximum Volume), LA Vmin (Left Atrial Minimum Volume), LA EF (Left Atrial Ejection Fraction), LA Strain (Left Atrial Strain Echocardiography), HbA1C (Glycolized hemoglobin), CRP (C-reactive protein), nt-proBNP (N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide), Sestrin 2 and Asprosin values.

Keywords: Oxidative Stress in Heart Failure, Type-2 Diabetes, SGLT-2 Inhibitors, Global Longitudinal Strain, Peak Atrial Longitudinal Strain



IV. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	i
II. ÖZET	ii
III. ABSTARCT	iv
IV. İÇİNDEKİLER	vi
V. SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
VI. TABLOLAR	x
VII. ŞEKİLLER	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kalp Yetmezliği	3
2.1.1.Tanımı.....	3
2.1.3.Etiyoloji	5
2.1.4.Fizyopatoloji.....	6
2.1.5.Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları	8
2.1.5.2. Bulgular	8
2.1.6.Kalp Yetmezliği Sınıflaması	8
2.1.7. Kalp Yetmezliğinde Oskidatif Stres Mekanizmaları.....	11
2.1.7.1.Asprosin.....	14
2.1.7.2. Sestrin-2 (SESN2)	16
2.1.7.3.Nükleer Faktör E2 İlişkili Faktör-2 (NRF2) / Kelch Benzeri ECH ile İlişkili Protein 1 (Keap-1)	17
2.1.7.4.Matriks Metalloproteinaz Enzim Ailesi ve Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri.....	18
2.1.8. Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Tanısal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri.....	19
2.1.8.1.Laboratuvar Tetkikleri.....	19
2.1.8.2.Elektrokardiyografi.....	20
2.1.8.3.Ekokardiyografi	21
2.1.8.4.Göğüs Radyogramı	26
2.1.8.5.Nükleer Görüntüleme	26
2.1.8.6. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi (CT).....	26
2.1.8.7. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	26

2.1.8.9. Girişimsel Tanı Yöntemleri	27
2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	27
2.2.1. Tanım.....	27
2.2.1.Epidemiyoloji	27
2.2.3.Tedavide Kullanılan Ajanlar	28
2.2.3.1.SGLT-2 İnhibitörü İlaçların Kalp Yetmezliğinde Bilinen ve Olası Fayda Mekanizmaları.....	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1.Hasta Seçimi.....	31
3.2. İzlenecek Parametreler	33
3.3.Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması	33
3.4.Ekokardiyografik Değerlendirme.....	33
3.5.Fonksiyonel Kapasite Değerlendirmesi	34
3.6.İstatistiksel Analiz Yöntemi	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	47
6.SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	60

V. SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC/AHA: Amerikan Kardiyoloji Topluluğu/Amerikan Kalp Derneği

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ARB:Anjiotensin Reseptör Blokeri

BPN: B tipi natriüretik peptit

CAT: Katalaz

CO: Kardiyak Output

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4

ECM: Ekstrasellüler Matriks

ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti

GPx: Glutasyon Peroksidaz

GSH: Glutasyon

HAPPY: Heart Failure Prevalence and Predictors Çalışması

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

HF:Kalp Yetmezliği

HF_{rEF}: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

HF_{mrEF}: Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

HF_{impEF}: İyileşmiş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

HF_{pEF}: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

Keap-1: Kelch Benzeri ECH ile İlişkili Protein 1

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

LA: Sol Atriyum

LA_{EF}: Sol Atriyal Ejeksiyon Fraksiyonu

LV: Sol Ventrikül

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

MMP: Matriks Metalloproteinaz

MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti

MR-proANP: Orta Bölge pro-Atriyal Natriüretik Peptit

NAD⁺: Nikotinamid Adenin Denükleotid

NRF2: Nükleer Faktör E2 İlişkili Faktör-2

NT-proBNP : N-terminal pro-B tipi Natriüretik Peptit

O₂⁻: Süperoksit

OH⁻: Hidroksil Radikali

PND: PARoksismal Nokturnal Dispne

RAAS: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

ROS: Reaktif Oksijen Metabolitleri

SERCA: Sarkoplazmik Retikulum Kalsiyum ATPaz

SESN2: Sestrin2

SGLT -2: Sodyum Glukoz Ko-transporter 2

TAKTİK: Türkiye Akut Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavi Anketi

TIMP: Doku Metaaloproteinaz İnhibitörü

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

VI. TABLOLAR

Tablo 1: ESC 2021 Kalp Yetmezliği Kılavuzuna Göre KY Nedenleri ve Klinik Prezentasyonu	5
Tablo 2: ACC/AHA 2022 Kalp Yetmezliği Kılavuzuna Göre Kalp Yetmezliği Evrelemesi	9
Tablo 3:ESC 2021 Kalp Yetmezliği Kılavuzuna Göre NYHA Fonksiyonel Kapasite Sınıflaması	9
Tablo 4: ESC 2021 Kalp Yetmezliği Kılavuzuna Göre Kalp Yetmezliği Sınıflaması	10
Tablo 5: Sol Atrial Strain Ekokardiyografik Normal Değerleri	26
Tablo 6: Hasta ve Sağlıklı Gönüllülere Ait Demografik Özellikler	36
Tablo 7: Hasta Grubunun Kullanılan İlaçlar.....	37
Tablo 8: Ekokardiyografik ve Fonksiyonel Parametrelerin Gruplar Arasındaki ve Grup İçindeki Farklılıklarının İncelenmesi.....	37
Tablo 9: Rutin Laboratuvar Parametrelerin Takiplerde Grup İçindeki Farklılıklarının İncelenmesi	41
Tablo 10: Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Gruplar Arasındaki ve Grup İçindeki Farklılıklarının İncelenmesi	44

VII. ŞEKİLLER

Şekil 1. Reaktif Oksijen Metabolitlerinin (ROS) enzimatik oluşum mekanizmaları ve patofizyolojik etkileri	13
Şekil 2. Reaktif Oksijen Metabolitlerinin(ROS) oluşum ve yıkım reaksiyonları	13
Şekil 3: Artmış oksidatif stresin miyokard üzerindeki etkileri	14
Şekil 4: Asprosinin olası santral ve periferik etki mekanizmaları	15
Şekil 5: Sol Ventrikül Global Longitudinal Stain (LV GLS)	24
Şekil 6: Pik Atrial Longitudinal Strain (PALS)	25
Şekil 7: Kalp Yetmezliğinde SGLT-2 İnhibitörlerinin Olası Etki Mekanizmaları	30

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet ve kalp yetmezliğinin ayrılmaz birlikteliği nedeniyle bu iki kardinal sağlık sorununun tedavisi için araştırmacılar dünya çapında araştırmalarına olağanca hızıyla devam etmektedir.

Diyabetik hastaların tedavisinde kullanılan Sodyum Glukoz Ko-transporter (SGLT-2) inhibitörü moleküllerin Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (LVEF <%40) olan hastalardaki morbidite ve mortalite azaltıcı etkisi de tesadüfen saptanmış olup; bu gruptaki ilaçlar randomize kontrollü çalışmalarla güncel kılavuzlarda Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu (LVEF < %40) Kalp yetmezliği olan diyabetik olup olmaması farketmeksizin tüm hastalarda hastane yatışlarını ve mortaliteyi azaltması nedeniyle yüksek kanıt düzeyleriyle önerilmektedir. Bu olumlu etkilerin olası-kesin mekanizmaları hala net olarak açıklanamamış, bu konuda araştırmalar olağan hızıyla devam etmektedir. SGLT-2 inhibitörü moleküllerle ilgili yapılan EMPAREG OUT-COME, CANVAS, DAPA-HF ve DECLARE TIMI-58 araştırmaları güncel tedavi yaklaşımının ve kılavuz önerilerinin değişmesini sağlayacak kalibrede büyük ve etkili çalışmalardır (1,2,5–8). SGLT-2 inhibitörü moleküllerin proksimal tübülde osmotik diürez ve natriürez etkisi üzerinden azalmış preload ve azalmış kan basıncı daha iyi endotel fonksiyonlarına ikincil azalmış afterload ile sistolik ve/veya diastolik sol ventrikül işlevlerinde iyileşme sağladığı bilinmektedir. Yine SGLT-2 inhibitörü moleküllerin miyokartta Na-H değiştirici-1 (NHE) reseptörüne bağlanarak bu reseptörü inhibe ettiği, sitozolik sodyum ve kalsiyum dengesine etki ettiği ve mitokondriyal işlevleri iyileştirdiği, oksidatif stresi azaltmakla birlikte kardiyak fibrozisi de engellediği düşünülmektedir. Son olarak gliflozinlerin karaciğerde keton cisimlerinin üretiminde artış ile daha verimli yakıt sunumunu (insülin glukagon oranını da değiştirerek) sağladığı düşünülmektedir (9). Tüm bu bulgular ışığında yukarıda belirtilenlerin dışında açıklanamamış olası farklı mekanizmaların varlığı araştırmaya açıktır. Güncel kılavuzlarda HFrEF grubundaki hastaların tedavisinde kullanılan diğer ajanlara eklenerek devrim niteliğinde bir değişiklik yapan bu molekülün henüz tespit edilmemiş mekanizma ve etkilerini

araştırmayı hedefleyerek bu çalışmayı dizayn ettik. Çalışma neticesinde bu moleküllerin diyabetik ve kalp yetmezlikli hastalarda; oksidatif stres yanıtına etkisi ve bu etkinin klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik olarak tespit edilebilirliğine dair bulguları elde etmeyi hedefledik.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kalp Yetmezliği

2.1.1.Tanımı

Kalp Yetmezliği (KY) en eski tanımı; 1933 yılında Thomas Lewis tarafından “Kalbin muhteviyatını yeteri kadar boşaltamadığı durum” olarak yapılmıştır (10). Kalp yetmezliği, kalbin metabolizan dokuların ihtiyaçlarını karşılayacak yeterli miktarda kan pompalayamaması ya da bu ihtiyacı yalnızca artmış dolum basınçlarıyla sağlayabilmesi olarak tanımlanabilecek fizyopatolojik bir durumdur (11).

Güncel kılavuzlara göre kalp yetmezliği; kalbin yapısal ve fonksiyonel anormalliğine bağlı oluşan; artmış dolum basınçlarıyla birlikte olan ya da istirahat ve/veya egzersizle azalmış kardiyak output’un neden olduğu kardinal semptomların (nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, ayak bileğinde ödem) muayene bulgularıyla (pulmoner konjesyon, krepitan raller, artmış juguler venöz dolgunluk gibi) birlikte görüldüğü klinik bir semptomdur (1). Kalp yetmezliğini değerlendirmek için özgün ve tek bir tanısal test olmamakla birlikte kalp yetmezliği büyük oranda klinik değerlendirme ile tanı alır. Hastanın şikayetlerini irdelleyen ayrıntılı anamnez ve etkili bir fizik muayenenin payı tanıda oldukça fazladır.

2.1.2.Epidemiyoloji

Kalp Yetmezliği (KY) tüm dünyada yaşam süresindeki artışa bağlı olarak görülme sıklığı gitgide artan ve yüksek ekonomik maliyetlere sebep olan kardinal bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Yine son veriler ışığında gelişmiş ülkelerde dahi; kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki gelişmelere bağlı olarak yaşa bağlı KY görülme insidansı azalmış olmasına rağmen artan genel yaşam süresi nedeniyle genel insidans artmaktadır (1,2). Yetişkinlerde Kalp yetmezliği prevalansı yaşla doğru orantılı olarak artış göstermekle birlikte yetişkin popülasyonda prevalans %1-2 iken 55 yaş üstü için bu oran %6-10 arasında değişmektedir (2).

Ülkemizde yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalence and Predictors) çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye’de kalp yetmezliği sıklığının %2.9 olduğu, yaklaşık 1.5 milyon insanın bundan etkilendiği ve gelecekte 3 milyon insanın da kalp yetmezliği riskiyle karşı karşıya olduğu gösterilmiştir ve hastalık dünya çapında etkilerini sürdürmektedir (12).

Koroner arter hastalığının erkeklerde erken yaşlarda daha sık görülmesi nedeniyle genç yaş gruplarında erkeklerde KY kadınlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir. Ancak ileri yaşlarda kadın ve erkeklerde KY görülme sıklığı birbirine eşittir (13).

Çalışmalar, KY hastalarının %30-40’ında tanıdan sonra 1 yıl içinde, %60-70’inde 5 yıl içinde öncelikle kalp yetmezliğinde kötüleşme ya da ani gelişen muhtemel ventriküler kaynaklı aritmiler nedeniyle öldüğünü göstermiştir (14).

Kalp Yetmezliği belirti ve bulgularının erken tespiti ve tedavisi tüm dünyada; ölümleri azaltmakla birlikte azalmış morbidite oranlarıyla birlikte yaşam kalitesini de arttıracaktır. Ancak mortalite azaltıcı etkisi randomize klinik araştırmalarla kanıtlanmış, güncel kılavuzlarca yüksek kanıt düzeyiyle tedavide önerilen kardinal ilaçların dahi kullanım oranları istenilen oranlara ulaşabilmiş değildir.

Türkiye’de akut KY nedeni ile hastaneye yatan hastalar üzerinde yapılan TAKTİK (Türkiye Akut Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavi Anketi) çalışmasının sonuçlarına göre hastaların hastaneye yatış anında; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri, beta-bloker ve mineralokortikoid reseptör antagonisti ilaç kullanım oranları yazılış sırasına göre %60, %46 ve %40 olarak açıklanmış olup hastane içi mortalite %3.4 olarak sonuçlanmıştır (15).

Yine kalp yetersizliği hastalarının %50 den fazlasının HFrEF grubunda olduğu bilinmektedir. HFpEF olan hastalar ile HFrEF olan hastalar kıyaslandığında iki grup arasında epidemiyolojik farklılıkların olduğu gözlemlenmiştir. HFpEF grubundaki hastalar sıklıkla kadın cinsiyete sahip ve HFrEF hastalarına kıyasla daha yaşlı ve daha kiloludur. HFpEF olan grupta ise koroner kalp hastalığı daha az sıklıkta görülürken, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon ise fazla rastlanılan

komorbiditelerdir. (16,17). Prognoz ise; HFpEF hastalarında HFrEF hastalarına göre daha iyidir (13).

2.1.3.Etiyoloji

Kalp yetersizliği; dünya çapında farklı sıklıkta nedenlerle ortaya çıkmakta ve tüm dünyada yüksek ekonomik maliyetlere neden olan kardinal bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Framingham Kalp Çalışmasına göre, cinsiyet farketmeden, her beş kişiden birisi Ky riskiyle karşı karşıyadır (18). Günümüzde KY'nin en sık rastlanılan nedeni ise koroner kalp hastalığıdır (KKH) (14).

KY, genellikle koroner arter hastalıklarından miyokard enfarktüsü sonrasında gelişse de infarktüs dışı diğer etiyolojik nedenlerle de KY gelişebilmektedir. Kalp yetmezliğinin en sık karşılaşılan ikinci neden hipertansiyon ve hipertansiyonun kalp üzerinde yol açtığı olumsuz etkileridir (19). Bu iki majör nedenin dışında tabloda belirtilen çeşitli bazı hastalıklar da KY'ne neden olabilir (Tablo-1).

Bu farklı etyolojilerin tanımlanması, tedavi yönetimine karar verilmesi yönüyle önem arz etmektedir (2).

Tablo 1: ESC 2021 Kalp Yetmezliği Kılavuzuna Göre KY Nedenleri ve Klinik Prezantasyonu (4)

Kalp Yetmezliği Nedeni	Klinik Prezantasyon Örneği
Koroner Arter Hastalığı	Miyokard Enfarktüsü Angina ya da angina eşdeğeri Aritmiler
Hipertansiyon	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği Malign Hipertansiyon / Akut Pulmoner Ödem
Kalk Kapak Hastalıkları	Primer Kapak Hastalıkları (Aort Darlığı/Mitral Darlık) Sekonder Kapak Hastalıkları (Fonksiyonel Yetmezlikler) Konjenital Kpak Hastalıkları
Artitmiler	Atrial Taşıaritmiler Ventriküler Taşıaritmiler
Kardiyomiyopatiler	Dilate Hipertrofik Restriktif ARVC Peripartum Takotsubo Sendromu Toksinler(alkol,kokain,demir)

Tablo 1: ESC 2021 Kalp Yetmezliği Kılavuzuna Göre KY Nedenleri ve Klinik Prezantasyonu (4)

Konjenital Kalp Hastalıkları	Düzeltilmiş/Onarılmış Büyük Arter Transpozisyonu Şantlar Onarılmış Fallot Tetralojisi Ebstein Anomalisi
Enfektif	Viral Miyokardit Chagas Hastalığı HIV Lyme Hastalığı
İlaç İlişkili	Antrasiklinler Transtuzumab VEGF inhibitörleri Proteozom inhibitörleri
İnfiltratif	Amiloidozis Sarkoidozis Neoplastik
Depo Hastalıkları	Hemokromatozis FABRY Hastalığı Glikojen Depo Hastalıkları
Perikard Hastalıkları	Kalsifikasyon İnfiltratif
Metabolik	Endokrin Hastalıklar Beslenme Bozuklukları (Tiamin, B1, selenyum eksikliği) Otoimmün Hastalıklar
Nöromusküler Hastalıklar	Friedreich's Ataksi Musküler Distrofi

2.1.4.Fizyopatoloji

Kalp Yetmezliği fizyopatolojisi kalp ve ilişkili diğer organ ve sistemlere ait çeşitli mekanizmalarla açıklanabilen kompleks bir durumdur. Kalbin kanı pompalama fonksiyonunda azalma ya da bu fonksiyonunu devam ettirebilmek için diyastolik basıncın artması ve neticede kalp debisinin azalması temel problemdir (20).

Kalp yetmezliği her zaman bir tetikleyici olayla başlar. Tetikleyici olayı, bir genetik mutasyonun ifadesi gibi klinik olarak sessiz olabilir veya akut miyokard enfarktüsünden büyük bir kasılma dokusu kütesinin felaket, ani kaybı gibi belirgin olabilir. İndeks olaya karşı 'yaralanmaya yanıt' mekanizması devreye girer. Tüm

dokularda olduğu gibi hücrenin ve bütününüle doku ve organın hayatta kalabilmesi için gerekli mekanik ve kimyasal değışiklikler silsilesi başlar (20).

Ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki azalma ve kardiyak debideki düşüşe karşı gelişen erken kurtarıcı mekanizma debiyi korumak için debinin belirleyicisi olan atım hacminin, kalp hızının ya da her ikisinin de artışıdır (20).

Kalbin preload ve afterload'unda meydana gelen artış neticesinde ventrikülün diyastol sonu hacmi ve basıncı yükselir. Bunun sonucunda debiyi sabit tutmak için sarkomer uzunluğu artar ve ejeksiyon fraksiyonu korunur. Bu mekanizma Frank-Starling mekanizması olarak bilinmektedir. Sarkomerin uzama sınırı aşıldığında ise preload ve afterload artışı sarkomer kontraktilesini arttıramaz ve dilate olmuş sol ventrikül yeterli kasılmayı oluşturamaz. Bunun sonucunda atım volüm azalır (21). Devam eden süreçte sol ventrikülün ejeksiyon fraksiyonundaki azalma neticesinde kalbin doluş basınçlarında değışiklikle birlikte sistol sonu ve diastol sonu volüm ve basıçlardaki değışiklikler neticesinde sol ventrikülde yeniden şekillenme süreci başlamış olur. Yeniden şekillenmeye bağılı olarak mitral ve triküspit kapaklarda anüler dilatasyon, papiller kaslarda uzama ve buna bağılı kapak regürjitasyonları meydana gelir. Kardiyak output daha fazla azalarak ventrikülde hacim ve basınç sistol sonunda artar, buna bağılı paradoks bir döngüde halinde sol ventrikül geometrisinde genişleme meydana gelir (18,20).

Sistolik fonksiyonda görülen azalmayla ihtiyacın karşılanamaması sonucunda; kompensasyon ve adaptasyon amacıyla devreye giren mekanizmalarla sempatik sinir sistemi, renin/anjiotensin/aldosteron sistemi ve nöro-hormonal sistem aktive olur. Aktive olan sempatik sistem etkisi neticesinde dakikadaki kalp hızında, miyokardın kasılabilirliğinde ve miyokard gevşeme hızında artış görülür bununla birlikte periferik arteriyel ve venöz vazokonstriksiyon ise preload ve afterload artışına neden olur. Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu neticesinde renal sodyum ve su tutulumunda artış yine arteriyel ve venöz vazokonstriksiyon nedenli preload ve afterload artışına bağılı artmış miyokard kontraktilesine sebep olmaktadır. Nöro-hormonal sistemin aktivasyonu ise endotelin1, arjinin, vazopressin, atrial natriüretik peptidler (ANP), brain natriüretik peptidler (BNP, bt-proBNP) ve prostoglandinlerde artışa neden olmaktadır.

Başlangıçta kompensatuvar olarak devreye giren ancak ilerleyen dönemde geri dönüşümsüz hasar oluşumuna neden olan bu mekanizmaların engellenmesi KY tedavisinin temelini oluşturur (21).

2.1.5.Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları

2.1.5.1. Belirtiler

Paroksizmal noktürnal dispne (PND), nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma, halsizlik, ortopne, egzersiz sonrasında toparlanma için gerekli uzaması, yorgunluk, ayak bileğinde şişlik KY'nin sık görülen belirtilerdir.

Gece öksürüğü, hırıltılı solunumu, kilo artışı (2 kg/hafta <), kilo kaybı (ileri evre KY belirtilerinden), hazımsızlık, şişkinlik, iştahsızlık, çarpıntı ise diğer belirtilerdendir (1,2,19).

2.1.5.2. Bulgular

Jügüler venöz dolgunluk, hepatojügüler reflü, üçüncü kalp sesinin varlığı (S3 gallop ritmi), kalp tepe vuru noktasının sola kayması, eşlik eden kapak hastalıklarına bağlı üfürümler KY'nin klinikte sık görülen bulgularıdır.

Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal), akciğerlerde krepitan raller, hipoventilasyon, plevral sıvı, takikardi, nabız düzensizliği (pulsus parvus at altus), takipne (>16 solunum/dk), hepatomegali (HM), assit, ise klinikte karşılaşılabilen diğer KY bulguları arasındadır (1,2,19).

2.1.6.Kalp Yetmezliği Sınıflaması

Kalp yetmezliği ile ilgili başka önemli bir kavramda KY'nin sınıflandırmasıdır. Günlük pratikte en sık kullanılan iki sınıflama mevcuttur.

Amerikan Kardiyoloji Topluluğu /Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) ve New York Kalp Cemiyeti (NYHA) tarafından oluşturulan iki sınıflamanın kullanım farklılıkları da mevcuttur.

New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflandırması, semptomatik (evre C) KY veya ileri KY (evre D) olan hastaların semptomlarını ve fonksiyonel kapasitesini karakterize etmek için kullanılır (1). Bu klinisyenler tarafından yapılan subjektif bir değerlendirmedir ve zaman içerisinde değişebilir. Tekrarlanabilirlik ve geçerlilik

sınırlı olabilse de, NYHA fonksiyonel sınıflandırması mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsüdür ve klinik uygulamada hastaların tedavi stratejilerine uygunluğunu belirlemek üzere sıklıkla kullanılmaktadır (Tablo-3) (1).

Bu evrelendirmeye göre KY için yüksek riskli olup yapısal kalp hastalığı ve KY semptomu olmayan hastalar evre A, yapısal kalp hastalığı olup ama KY bulgusu ve semptomu olmayan hastalar evre B, yapısal kalp hastalığıyla birlikte önceden ve hala devam eden KY semptomları olan hastalar evre C, dirençli ve tekrarlayan hastane yatışı olan hastalar ise evre D olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo-2)(1).

Tablo 2: ACC/AHA 2022 Kalp Yetmezliği Kılavuzuna Göre Kalp Yetmezliği Evrelemesi (1)

Evre A	Kalp yetersizliği gelişmesi yönünden riski olan hastalardır. Bu hastalarda kalp yetersizliğinin bulgu ve semptomları yoktur. Ventriküllerde ve kapaklarda yapısal veya fonksiyonel bozukluklar yoktur. Örneğin; sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, obezite gibi
Evre B	Kalp yetersizliği semptomları ve/veya bulguları yoktur. Bu hastaların kalp yetersizliği olma ihtimali yüksektir. Tanı için en az birisinin varlığı gereklidir. (Yapısal kalp hastalığı varlığı, artmış ventriküler doluş basıncı, risk faktörleriyle birlikte artmış natriüretik peptid miktarı ya da persistant olarak mevcut troponin yüksekliği)
Evre C	Mevcut ya da önceden kalp yetersizliği semptomlarının bulunması
Evre D	İleri düzey tedavilere rağmen kalp yetersizliğinin belirgin semptomları olan hastalardır. Bu hastalar özel müdahale gerektirirler. Örneğin; hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, devamlı hastane bakımı gerektiren, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, semptomların rahatlaması için evde devamlı intravenöz ilaç tedavisi alan hastalar veya mekanik dolaşım için destek cihazı uygulanan hastalar.

Tablo 3:ESC 2021 Kalp Yetmezliği Kılavuzuna Göre NYHA Fonksiyonel Kapasite Sınıflaması (2)

NHYA sınıf 1	Fiziksel aktivite sınırlaması yoktur. Sıradan fiziksel aktivite aşırı nefes darlığına, yorgunluğa veya çarpıntıya neden olmaz.
NHYA sınıf 2	Fiziksel aktivitenin hafif kısıtlanmıştır. İstirahatte asemptomatiktir, ancak olağan fiziksel aktivite; aşırı nefes darlığı, yorgunluk ve çarpıntıya neden olur.
NHYA sınıf 3	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılık mevcuttur. İstirahatte asemptomatiktir, ancak olağandan daha az aktivite; aşırı nefes darlığı, yorgunluk ve çarpıntıya neden olur.
NHYA sınıf 4	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel aktiviteyi sürdürmez. İstirahatte semptomlar mevcut olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılırsa, rahatsızlık artar.

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) göre de kalp yetmezliği 3 sınıfa ayrılmıştır. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde (HFrEF) LVEF < %40, hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde (HFmrEF) LVEF % 40-49 ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği'nde (HFpEF) LVEF $\geq$ %50 olarak tanımlanmıştır (Tablo 4) (2).

Ayrıca daha önceden HFrEF (LVEF < % 40) olup seri değerlendirme ve yeniden sınıflama sonucu LVEF > % 40 olan grup HFimpEF (İyileşmiş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği) olarak tanımlanmıştır (1).

Tablo 4: ESC 2021 Kalp Yetmezliği Kılavuzuna Göre Kalp Yetmezliği Sınıflaması (2)

KY Tipi		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriter		Belirti $\pm$ Bulgu ^a	Belirti $\pm$ Bulgu ^a	Belirti $\pm$ Bulgu ^a
		LVEF < % 40	LVEF % 40-49 ^b	LVEF $\geq$ % 50
		-	-	Artmış LV doluş basınçları ve/veya LV diyastolik disfonksiyonu ile ilişkilendirilen yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak anormalliklerin varlığı (artmış natriüretik peptitler düzeyleri dahil olmak üzere) ^c

KY: Kalp Yetmezliği, HFrEF: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği, HFmrEF: Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği, HFpEF: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği, LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

a KY'nin erken evrelerinde (özellikle HFpEF'de) ve optimal olarak tedavi edilen hastalarda belirtiler mevcut olmayabilir.

b HFmrEF tanısı için, yapısal kalp hastalığına ilişkin diğer kanıtların (örn. artmış sol atriyal boyutu, LV hipertrofisi veya bozulmuş LV dolumunun ekokardiyografik ölçümleri) varlığı tanıyı daha olası kılar.

c HFpEF tanısı için, mevcut anormalliklerin sayısı ne kadar fazlaysa, HFpEF olasılığı da o kadar yüksek olur.

2.1.7. Kalp Yetmezliğinde Oksidatif Stres Mekanizmaları

Dokularda oksijen kullanımının sonucu olarak reaktif oksijen metabolitleri (ROS) açığa çıkar. Vücutta tüketilen oksijenin yaklaşık % 1-3 kadarı reaktif oksijen metabolitlerine dönüşür (22). Serbest oksijen metabolitlerinin bilinen en önemli özellikleri dış yörüngelerinde $1 \leq$ eşlenmemiş elektrona sahip olmalarıdır. Bu eşlenmemiş serbest elektronlar diğer başka moleküllerle de reaksiyona girip, reaksiyona girdiği molekülde yapı ve/veya fonksiyon değişikliğine yol açarlar (23).

Oluşan bu metabolitlerin etkilerini önleyen veya geri çeviren maddelere ise antioksidan maddeler denilmektedir (24). Oluşan reaktif oksijen metabolitleri ve serbest radikaller insan vücudunda sürekli bir oluşum ve yıkım dengesindedir (25).

Bir yandan reaktif oksijen metabolitleri oluşurken diğer yandan oluşan reaktif oksijen metabolitleri antioksidan savunma sistemi tarafından uzaklaştırılır. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik aşırı derecede reaktif oksijen türlerinin oluşmasına ve dokuda oksidatif hasara neden olur. Oksidatif stres, antioksidan seviyelerine göre aşırı ROS üretimi olarak tanımlanır (24-26). ROS, yüksek reaktiviteye sahip oksijen bazlı kimyasal türlerdir (26).

Bunlar, süperoksit (O_2^-) ve hidroksil radikali (OH^-) gibi serbest radikalleri ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oluşturabilen ancak radikal olmayanları içerir. Süperoksit (O_2^-); hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil (OH^-) gibi diğer ROS'ların oluşumuna yol açabilecek öncül radikal olarak bilinmektedir (Şekil-1)(26). Antioksidan mekanizma ile karşılanmamış ROS; etkilenen hücre ve dokuların oksidatif hasara karşı daha duyarlı olan kısımlarıyla (hücre membran lipidleri, DNA'daki nükleotidler, proteinlerin sülfidril grupları ve ribo-nükleo-proteinlerdeki çapraz bağlanma kısımlarıyla) reaksiyona girerek hücre yapı ve fonksiyonlarında hasara ve değişime yol açar (22).

Günümüzde yaşlanma süreci, Alzheimer, demans, aterosklerotik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği gibi bir çok patolojik olayın gelişiminde serbest oksijen metabolitlerinin katkısı olduğu bilinmektedir (27,28).

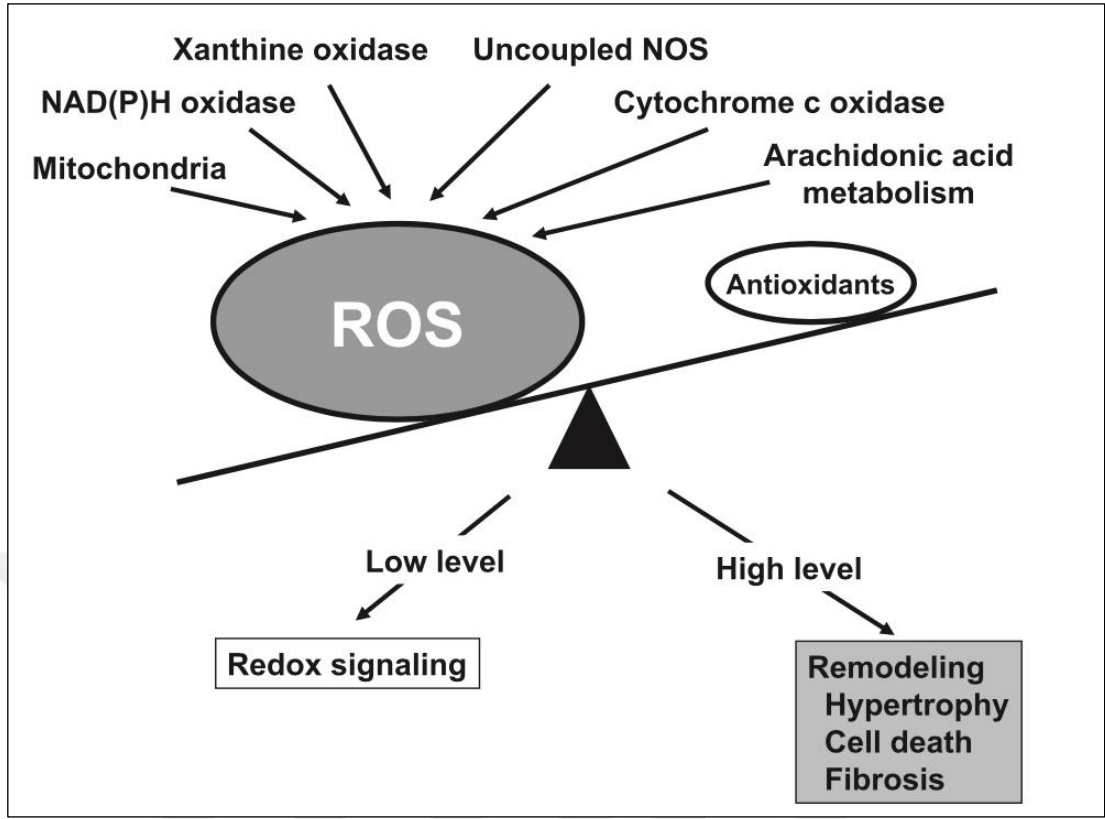
Kalpte; ROS'un inaktivasyonundan sorumlu antioksidan savunma mekanizmasının ana endojen bileşenleri, diğer dokularda da olduğu gibi; süperoksit

dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), nikotinamid adenin dinükleotit (NAD⁺) ve glutatyondur (GSH)(Şekil-2)(29).

Kalpte, antioksidan mekanizmayla karşılanamamış ve artmış ROS miktarı bozulmuş miyokardiyal yeniden şekillenme ve kalp yetmezliği gelişmesine ve ilerlemesine yol açabilir (29). Artmış ROS kalpte, L-tipi kalsiyum kanalları, sodyum kanalları, potasyum kanalları ve sodyum kalsiyum değiştirici kanallar dahil kalbin uyarı-kasılma dinamiğinin merkezinde yer alan proteinleri değiştirerek kardiyomiyositlerin elektrofizyolojisini ve kasılma mekanizmasını doğrudan bozar (29).

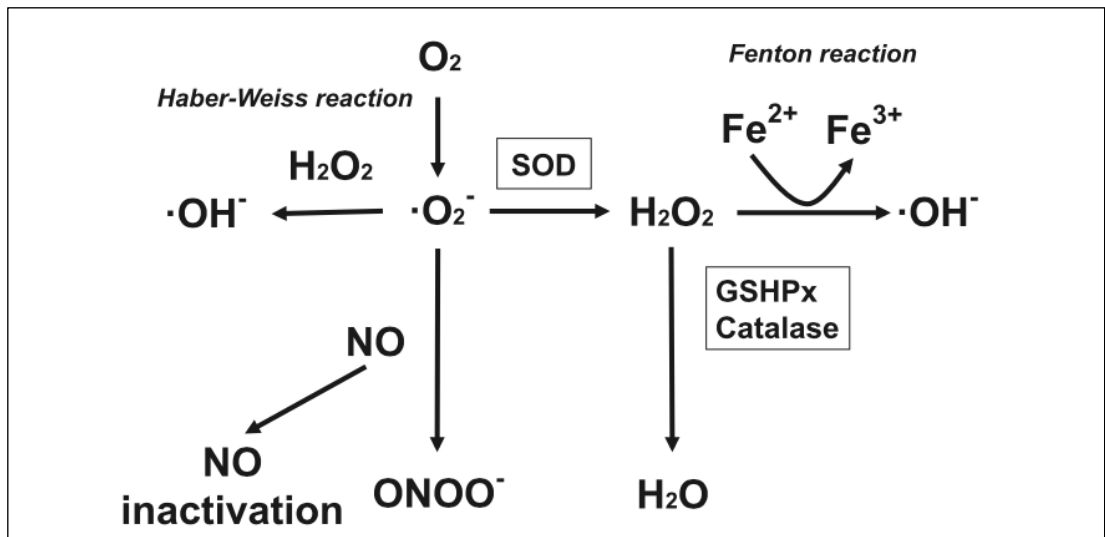
Yine antioksidan mekanizma ile karşılanamayarak miktarı artan ROS; Sarkoplazmik Retikulum Kalsiyum ATPaz (SERCA) aktivitesini değiştirebilir ve ayrıca miyofilament kalsiyum duyarlılığını azaltabilir. Ayrıca, artmış oksidatif stres enerji metabolizmasında yer alan proteinlerin işlevini etkileyerek bir enerji açığına neden olur (29). Son olarak ise artmış ROS; kardiyak fibroblast proliferasyonunu ve hücre dışı yeniden şekillenme ile sonuçlanan matriks metalloproteinazlarını indükler ve artmış fibrozis ile ilişkilendirilir (Şekil-3)(29).

Oksidatif stres, KY patofizyolojisinde önemli rol oynar (26,30,31). Kalp yetmezliğinde oksidatif stres mekanizmalarını araştıran pek çok in vitro çalışma ve hayvan deneyi vardır ve KY hastalarında serum oksidatif stres beliteç düzeylerinde artış beklenmekle birlikte bu artış mortalitenin de faydalı bir göstergesi olarak düşünülmektedir (22–24).

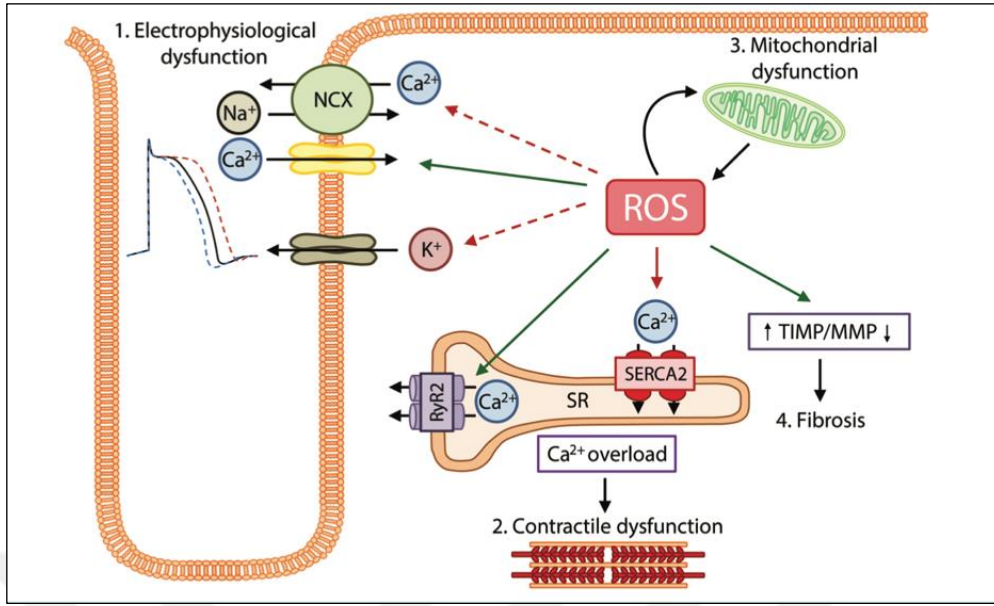


Şekil 1. Reaktif Oksijen Metabolitlerinin (ROS) enzimatik oluşum mekanizmaları ve patofizyolojik etkileri (26)

ROS: Reaktif Oksijen Metabolitleri, NAD(P)H: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat, NOS: Nitrik oksit sentaz,



Şekil 2. Reaktif Oksijen Metabolitlerinin(ROS) oluşum ve yıkım reaksiyonları (26)



Şekil 3: Artmış oksidatif stresin miyokard üzerindeki etkileri (24)

2.1.7.1. Asprosin

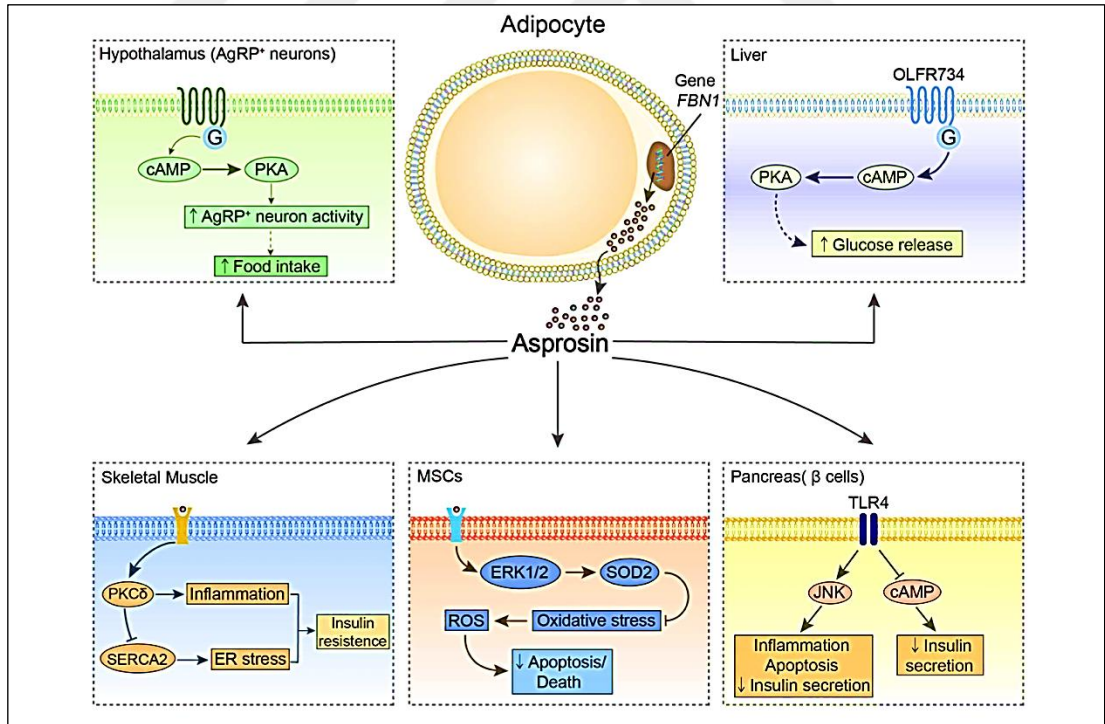
Asprosin; ilk olarak 2016 yılında keşfedilen ve beyaz adipoz dokudan salınan bir adipokindir (33). Asprosin; FBN1 geninin iki ekzonu tarafından kodlanmaktadır.

Adipokinler, adipoz dokudan salgılanan; iştah, enerji, lipid ve karbonhidrat metabolizması, kan basıncı düzenlemesi ve inflamasyon dahil olmak üzere pek çok fonksiyonu bulunan biyoaktif maddelerdir (34).

Asprosin, açlık süresince salınmakta olup henüz tanımlanmamış bir G-protein yolağı (G protein-bağlı reseptör (GPCR)) aracılığıyla cAMP sinyal yolu üzerinden karaciğerde glukoz sentezi ve/veya salınımı sağlayarak hipotalamus düzeyinde iştah merkezini uyarır (34). Bunun yanında serbest dolaşan asprosinin hedef diğer organları; karaciğer, pankreas, iskelet kası ve kalptir (35). Hipotalamustaki etkilerini arcuat nükleus üzerinde orojenik agouti-related peptide (AgRP) nöronları üzerinden göstermektedir. Sonuç olarak açlık hissini uyarmaktadır (34). Karaciğerdeki etkilerini ise olfactory receptor (OLFR734) yoluyla yine cAMP sinyal yolu üzerinden glukojen salınımının artışı olarak göstermektedir (34,35). Pankreastaki etkilerini ise Toll Like Reseptor-4 (TLR-4) üzerinden insülin salınımında azalma, azalmış fibrozis ve apoptozis olarak göstermektedir (34,35). Kalp üzerindeki olumlu

etkilerini, deneysel modellerde azalmış reaktif oksijen metabolitleri ile , ERK1/2 , SOD-2 yolları üzerinden apoptozisi inhibe ederek yaptığı düşünülmektedir (Şekil-4)(34). Yine kalp yetmezliğinde mitokondriyal enerji kaynağının yağ asitlerinden glikolitik yollara geçişi göz önüne alındığında, plazma glukozunun glukojenik adipokinler tarafından hızlı ve kesin olarak düzenlenmesi, özellikle hemodinamik strese yanıt olarak myositlerin enerji ihtiyacını karşılamak için önemli bir mekanizma olabilir (36). Bu enerji adaptasyon mekanizmasına dayanarak, asprosinin dilate kardiyomiyopati hastalarda klinik sonuçları modüle edebileceğini ve kardiyomiyositlerdeki mitokondriyal fonksiyonları etkileyebileceği düşünülmekte ve bu konudaki araştırmalar halen devam etmektedir (36).

Bu konuda akut koroner sendromu olan hastalar dahil edilerek yapılan bir çalışmada; serum asprosin düzeyinin koroner arter hastalığının anatomik ciddiyetini derecelendirmede kullanılan SYNTAX (SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) skorlamasıyla pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (37,38).



Şekil 4: Asprosinin olası santral ve periferik etki mekanizmaları (39)

2.1.7.2. Sestrin-2 (SESN2)

Sestrinler, ilk olarak 2003 yılında tanımlanan temel olarak hücrelerde stres varlığında indüklenen, çoğunlukla korunmuş bir proteindir (40,41).

Sestrin izoformları, üç spesifik kodlama geni SESN1, SESN2 ve SESN3 tarafından ifade edilen Sestrin-1, Sestrin-2 ve Sestrin-3'ten oluşur (42).

Sestrin proteinlerinin ekspresyonu; istirahat halindeki hücrelerde nispeten düşüktür (34). Yüksek düzeyde korunmuş, stresle indüklenebilir bir metabolik protein olan Sestrin2'nin (SESN2), reaktif oksijen metabolitlerini (ROS) baskıladığı ve oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi ve hipoksi de dahil olmak üzere çeşitli zararlı uyarılara karşı sitoproteksiyon sağladığı bilinmektedir. Yine benzer bulgular ışığında SESN2 düzeyinin hipertansiyon, kardiyak iskemi, fibrosiz, atrial fibrilasyon gibi kardiyovasküler patolojilerin gelişmesi ve ilerlemesiyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir (40,42). Sestrin-2'nin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmesinin temelinde; antioksidan etki, reaktif oksijen metabolitlerinin (ROS) inhibisyonu ve rapamisin protein kinaz (mTOR) sinyal düzenlemesinin olduğu düşünülmektedir (42).

Hücre büyümesi, metabolizma, translasyon kontrolü ve protein homeostazında yer alan evrimsel olarak korunmuş bir sinyal yolunun parçası olan mTOR, yaşlanma ve kardiyovasküler sistemin önemli bir aracısı olarak konumlandırılmıştır (43).

mTOR; mTORC1 ve mTORC2 olmak üzere iki farklı multiprotein kompleksi oluşturmak için spesifik proteinlerle etkileşime girerek kardiyovasküler homeostazı ve stres adaptasyonunu düzenler. SESN2, glikoz ve lipid metabolizmasını düzenlemek ve ateroskleroz gelişimini engellemek için mTORC1 aktivitesini negatif olarak düzenler (44).

Antioksidasyon ve mTOR düzenlemesindeki işlevlerine ek olarak SESN2, otofaji, apoptoz, ER stresi ve inflamasyon dahil olmak üzere hücre yaşlanmasında önemli rollere sahip çeşitli hücresel süreçleri düzenler.

SESN2'nin inflammatuar yanıt, bağışıklık, iskemi, aterosklerozis üzerindeki potansiyel rollerine ek olarak, anjiyotensin-2'nin endotelial toksisitesine karşı antioksidan aktivitesi ve koruyucu etkileri olduğu da gösterilmiştir (45).

2.1.7.3.Nükleer Faktör E2 İlişkili Faktör-2 (NRF2) / Kelch Benzeri ECH ile İlişkili Protein 1 (Keap-1)

Kalp yetmezliği ile artmış oksidatif stres seviyeleri ilişkisi önceden bu yana bilinmektedir. NRF2 geni de antioksidan ve detoksifikasyon genlerinin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörünü kodlar. Kalp yetmezliğinde, NRF2'nin ekspresyonu ve onun negatif düzenleyicisi olan Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein-1 (Keap1) 'in düzeylerinde değişiklikler görülmektedir (46).

Normal koşullar altında, NRF2, Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (Keap1) tarafından sitoplazmada tutulur. NRF2 ve Keap-1 düzeyleri daha çok iskemik kaynaklı kardiyak hasarlanma ve sol ventrikül yeniden şekillenmesiyle ilişkilendirilmiştir (47).

NRF2; NADPH dehidrojenaz, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) dahil olmak üzere bir dizi antioksidan yanıt elementlerinin (ARE) transkripsiyonel aktivasyonunu indükler. NRF2 tarafından düzenlenen enzimlerin çoğu, kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol alır (48).

Ateroskleroz basit tanımlamayla, endotel infiltrasyonu ve okside olmuş düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) endotele infiltrasyonu ve endotelde fiziksel hasara neden olması ile karakterize inflammatuar bir prosestir (49).

Aterosklerotik plak oluşumunun önemli bir aşaması da, makrofajlar tarafından okside olmuş LDL moleküllerinin fagositozu neticesinde köpük hücre oluşumudur. Yine yapılan araştırmalarda görülmüş ki; NRF2 bu süreçte önemli bir bileşendir. Okside LDL moleküllerine maruz kalan makrofajlar, yanıt olarak NRF2 ekspresyonunu arttırarak faz II antioksidan enzim aktivitesi yoluyla oksidatif hasardan dolayı olarak korunmaktadır (50). Yine kalp yetmezliğinde; artmış ROS, nekroz ve apoptoz mekanizmasıyla ile kardiyak fonksiyonu bozar ve toksik etkilerle aritmiye duyarlılığı arttırır (51–53). Bununla birlikte, NRF2'nin akut aktivasyonu koruyucu olsa da, NRF2'nin kronik aktivasyonunun patofizyolojik süreçlere ve kalp

yetmezliğine yol açan kalp fonksiyonuna zararlı olabileceğine dair kanıtlar da mevcuttur (54–56).

NRF2'nin kronik aktivasyonu sonucunda insan α B-kristalin'in aşırı ekspresyonunun kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği modelinde "indirgeyici stres" kavramıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (57,58).

2.1.7.4.Matriks Metalloproteinaz Enzim Ailesi ve Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri

Matriks metalloproteinazlar (MMPs); ekstrasellüler matriks (ECM) ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip bir enzim ailesidir. Bu enzimler dokuların rejenerasyonu, morfogenezis, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi çeşitli fizyolojik durumlarda önemli rol oynadıkları gibi tümör hücrelerinin invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi pek çok patolojik süreçlerde de yer alırlar (59,60).

Matriks metalloproteinaz (MMP) ailesinin daha önceleri tanımlanmış 7 üyesine güncel araştırmalar ışığında birçok yeni metalloproteinaz eklenmesi ile bugün 18 den fazla enzim olduğu bilinmektedir (61).

MMP'ları inhibe eden bazı faktörler de tanımlanmıştır. Bunlar; genel proteinaz inhibitörü olarak bilinen ve yüksek molekül ağırlıkları sebebiyle dokulara girmesi zor olan α 2-makroglobulin ve antikollajenaz aktiviteye sahip olduğu bilinen serum C-reaktif proteindir (62).

Bunlarla birlikte daha spesifik MMPs doku inhibitörleri (TIMPs) de tanımlanmış olup, MMP aktivasyonunun regülasyonunda TIMPs'ler kilit role sahiptir. MMPs ve TIMPs arasındaki denge çeşitli patolojik ve fizyolojik süreçlerde değişmekte ve dengedeki bozulmalar farklı patolojilerin açıklanmasında önemli bir role sahiptir (63–65).

MMP'lerin ECM'nin parçalanmasında, neoplastik olmayan dokuların yeniden oluşmasında ve neoplastik hücrelerin invazyonunda da önemli rolü bulunmaktadır. MMPs santral sinir sistemi, baş-boyun, mide, pankreas, kolon, böbrek, deri ve prostatın malign tümörlerinin invazyonunda önemli role sahiptir (62).

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin kalp üzerine olan etkileri kronik kalp hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Kardiyak fibroblastların aktivasyonu ile interstisyumda fibriler tip I ve tip II kollajen sentezlenir. Kardiyak fibroblastların aktivasyonu sadece hemodinamik yol ile düzenlenmez. Anjiyotensin II'nin MMP aktivitesini inhibe etme özelliği olduğundan, anjiyotensin II ve aldosteron kollajenin MMP ile parçalanmasını engelleyerek ve kollajen sentezini uyararak myokardın kollajen matriksinin yeniden yapılanma sürecinde rol alırlar. Bu nedenle myokarda interstisyel kollajenin parçalanması açısından anjiyotensin II anahtar enzimdir. Bu bulgular anjiyotensin konverting enzim blokerlerinin; hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve dilate kardiyomyopati nedeni ile gelişen konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanımasını açıklamaktadır (59,60,65,66).

2.1.8. Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Tanısal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri

2.1.8.1.Laboratuvar Tetkikleri

Kan hücre sayımı, açlık glukoz düzeyi, elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum ve fosfo, magnezyum), serum kreatinin düzeyi, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, Hemoglobin A1c (HbA1c), demir parametreleri, tiroid stimüle edici hormon düzeyi ve idrar analizi kalp yetmezliği olan bir hastanın standart tanısal değerlendirmesinin bir parçasıdır. Rutin değerlendirmeye ek olarak, KY hastalarında nedeni ve eşlik eden komorbiditeleri belirlemek için spesifik tanısal testler ve değerlendirme sıklıkla gereklidir (1,2,67).

NT-proBNP ve BNP, kalp yetersizliği tedavisinde hem tanıda hem de tedavinin etkinliğinin takibinde klinisyenlerce sık kullanılan önemli biyobelirteçlerdir. Başlangıç tanı testi olarak natriüretik peptitler, ekokardiyografiye ulaşımın olanaksız olduğu durumlarda kullanılabilir.

Güncel kılavuzlarda NP düzeylerinin KY tanısını dışlamada kullanılması önerilmektedir. Plazmada B tipi natriüretik peptit (BNP) konsantrasyonu <35 pg/mL, N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) <125 pg/ mL veya orta bölge pro-atrilyal natriüretik peptit (MR-proANP) < 40 pmol/L ise KY tanısı olası değildir. Ancak dikkat edilmesi gerek nokta; natriüretik peptidlerin düzeylerinin kalp

yetersizliği dışında atriyal fibrilasyon (AF), yaş, renal yetmezlikve obezite gibi durumlardan etkilenebileceğidir (1,68,69). Diğer taraftan yine obez hastalarda natriüretik peptidlerin düzeyleri orantısız olarak düşük olabilir (70).

Hematolojik anormallikler de klinik pratikte kalp yetersizliği hastalarının %40'ında görülmektedir. Rutin değerlendirme sırasında farkedilen düşük hemoglobin düzeyleri artmış KY semptomlarının varlığı egzersiz kapasitesinde düşüş, azalmış yaşam kalitesi, yeniden hastaneye yatışlarda artma ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (71). Demir eksikliği de diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi KY'de de sıklıkla görülen bir bulgudur. KY hastalarında demir eksikliği hastalığın prognozunu kötüleştiren faktörlerdendir (72). Yapılan çalışmalarda intavenöz demir (ferrik karboksimaltoz) tedavisi alan KY hastalarının (serum ferritin düzeyleri <100 µg/L ya da ferritin düzeyleri 100 ila 299 µg/L arasında olanlarda transferrin saturasyonu < %20) egzersiz kapasitesinde artış gözlenmiş, hastaneye yatış oranlarında ise düşüş saptanmıştır (73,74).

KY tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık % 60- %70'inde tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızında (CKD-EPI ye göre hesaplanan eGFR) düşüş izlenmiş olup yine hastaların %20-%30 oranında serum kreatinin (Cr) seviyelerinde >0,3 mg/dl'lik bir artış olduğu belirlenmiştir (75). Bu durumun da başlangıçtaki kreatininin değerinden bağımsız olarak mortalite açısından ön görücü olduğu düşünülmektedir (76,77).

2.1.8.2.Elektrokardiyografi

Elektrokardiyogram (EKG) hastaların standart değerlendirmenin önemli bir parçasıdır. KY olan hastalarda EKG normal olabilir ancak bunun yanında tedavi yönlendirici kıymetli bazı bulgular içerebilir. Akut KY nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda yapılan ilk incelemelerde patolojik EKG bulgularının varlığının %2'nin altında olduğu gözlenmiştir (78,79).

EKG, daha önce geçirilmiş miyokard enfarktüsüne bağlı patolojik Q dalgalarını, kalp boşluklarının dilatasyonu, miyokard hipertrofisini, ileti defektlerini, ventriküler ve supraventriküler aritmileri saptamada önemli olduğu gibi ritim ve QRS dalga süresi uzunluğu ile tedavi yönetimi (resenkronizasyon) açısından yol

göstericidir (1,2,80,81). Yine 12 derivasyonlu EKG ile tanımlanamayan aritmilerin tespiti için 24 saatlik ambulator ritim holter kullanılabilir (67).

2.1.8.3.Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kalbin yapısal ve işlevsel fonksiyonları ile ilgili bilgi sağlar.

KY şüphesi varlığında hastaların tanınmasında hemen her zaman ihtiyaç duyulan, ulaşılabilir olan ve yüksek güvenilirliğe sahip bir tanı metodudur. Kalbin anatomisi, sağ ve sol ventrikülün sistolik-diastolik fonksiyonları, kapak yapısı ve fonksiyonları, perikardiyal özellikler, pulmoner arter basıncı, duvar hareketleri ve infiltratif hastalıkların kardiyak tutulumu gibi birçok durumda klinisyene bilgi verir.

Ekokardiyografi ile sol ventrikül işlev ve fonksiyonları değerlendirilirken kullanılan en yaygın yöntem ekokardiyografik olarak ejeksiyon fraksiyonunun (EF) ölçülmesidir.

Güncel öneriler ışığında, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ölçümünde daha az subjektif sonuç elde edilebilmesi amacıyla biplan diskler yönteminin (modifiye Simpson yöntemi) kullanılması önerilmektedir (82–84).

2.1.8.3.1.Kalp Yetmezliğinde Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi

Ekokardiyografik görüntülemelerdeki teknolojik gelişmeler, sol ve sağ kalp boşluklarının değerlendirilmesinde daha net ve daha az subjektif değerlendirme olanağı sunmaktadır. Standart uygulanan ekokardiyografik değerlendirmeler daha çok uygulayan operatöre bağımlıdır değişken oranlarda subjektif değerlendirmeye imkân vermektedir.

Günümüzde ekokardiyografik görüntülemelerdeki gelişmelerle birlikte strain ekokardiyografik hesaplamalar klinik pratikte kullanılmakta ve bazı gruplarda takiplerde rutin değerlendirmeye dahil edilmektedir. Apikal görüntülerden elde edilen; modifiye 5 boşluk, apikal dört boşluk pencere ve iki boşluk görüntüler kaydedildikten sonra program yardımıyla oluşturulan noktalama yöntemi sayesinde duvar hareketlerinin global olarak ölçümü ve hacim ölçümleri sonucunda program formüle edilerek strain ve strain rate hesaplanabilmektedir. Sol ventriküle ait strain

hesaplamaları standart ekokardiyografik hesaplamalardan daha hassas olması ve erken teşhis imkânı sağlaması sebebiyle önemini korumaktadır. Standart görüntüleme yöntemleriyle ventrikül disfonksiyonunun tespit edilemediği durumlarda strain değerlerindeki değişiklik hastaların geri dönüşümsüz KY'ye ilerlemesini engelleyerek tedavi yanıtının değerlendirilmesini de sağlayabilir (85–87).

2.1.8.3.2.Sol Ventrikül ve Sol Atriyal Speckle Tracking Ekokardiyografi Değerlendirmesi

2.1.8.3.2.1. Strain İnceleme

Son zamanlarda daha sık kullanılmaya başlanan strain ve strain rate ekokardiyografi, doku doppler prensibine dayalı bir kardiyak görüntüleme metodudur. İlk kez Mirskey ve Parmley, miyokardın mekanik özelliklerini değerlendirmek amacıyla miyokardiyal straini tanımlamışlardır (88). İlk tanımlanan Longitudinal strain ölçümü ve strain hızı doku doppler metodu ile Heimdal ve ark. tarafından 1982 yılında yapılmıştır (89).

Strain; temel olarak herhangi bir cisme uygulanan kuvvetten sonra cisimde oluşan şekil ve büyüklük değişiminin başlangıç değerlerine kıyaslanmasıyla ifade edilir. Strain hızı ise bu değişikliğin gerçekleşme hızının ifadesi olarak açıklanmaktadır.

Sembolü; S veya epsilon (ϵ)'dur. L_0 cismin başlangıçtaki uzunluğunu, L ise cisme yük uygulamasını takiben oluşan uzunluğu, ΔL ise iki değer arasındaki değişimi gösterir.

$S=(L-L_0)/L_0=\Delta L/L_0$ formülü ile hesaplanır.

Strain rate miyokarddaki şekil değişikliğinin gerçekleşme hızını temsil eder. 1/saniye olarak birimlendirilir (88,89). Pozitif olan strain sonuçları uzama-kalınlaşma, negatif olan strain sonuçları ise kısalma-incelme şeklindeki değişimleri işaret eder.

Kardiyak siklus boyunca, miyokardda üç farklı bölgesel deformasyon meydana gelmektedir. Bunlar longitudinal, sirkumferensiyal ve radyal deformasyondur. Ventrikül kontraksiyonunda kalp kası longitudinal ve

sirküferensiyal yönde kısalırken; radyal yönde uzayıp kalınlaşmaktadır. Buradan yola çıkılarak miyokardda gelişen şekil değişikliklerinin incelenmesinde kullanılan strain ekokardiyografinin; radyal, sirküferensiyal ve longitudinal olarak 3 alt tipi bulunmaktadır (90). Kasılma sırasında kalp kası longitudinal ve sirküferensiyal yönde kıaldığından hesaplanan strain değeri negatif; radyal yönde uzadığından hesaplanan strain değeri pozitif olarak bulunmaktadır (90,91).

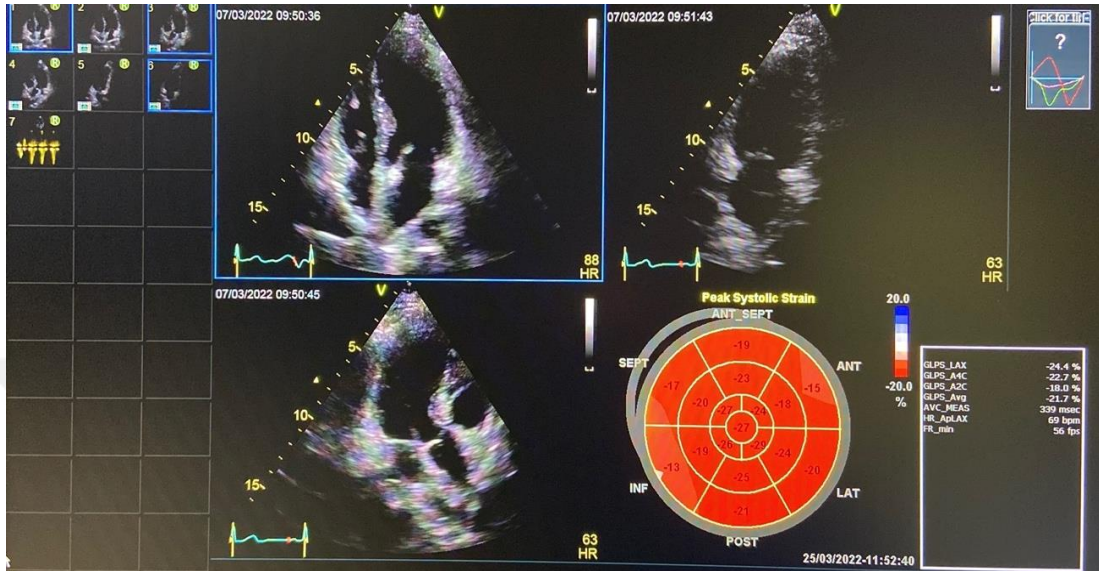
Longitudinal strain miyokardda oluşan deformasyonun bazalden apeks yönünde olan komponentini temsil eder. Fizyolojik olarak sistol sırasında ventrikül miyokard fibrilleri bazalden apekse doğru kısalır. Apikal inceleme ile elde edilen 4 boşluk, 2 boşluk ve parasternal uzun aksdan elde edilen görüntüler ile longitudinal strain değerlendirmesi yapılarak hem global hem de bölgesel strain değerleri elde edilebilir (92). Longitudinal strain hesaplamaları sonucu programın oluşturduğu ‘boğa gözü (bull's eye)’ imajı vesilesiyle bölgesel ve global sol ventrikül fonksiyonu birleştirilmiş tek diyagram olarak gösterilebilmektedir. Longitudinal miyokard deformasyonunun strain rate ile analizindeki ölçümler sol atriya da uygulanabilir (92).

2.1.8.3.2.2. Sol Ventrikül Strain Ekokardiyografik Değerlendirmesi

Global longitudinal strain (GLS), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) kıyasla kardiyovasküler sonuçların tahmin edilmesinde önemli rolü olan güncel araştırmaların merkezine yerleşmiş bir yöntemdir. LVEF, çok uzun zamandır kullanılan ve incelenen aynı zamanda rutin kardiyoloji kliniği pratiğinde de standart olarak hesaplanan kardiyak pompalama işlevidir. Bununla birlikte, son çalışmalar, kalp yetmezliği hastalarında LVEF ile mortalite arasındaki ilişkinin paralellik göstermekle birlikte net fikir vermediği; azalmış GLS'nin, LVEF'den bağımsız olarak kalp yetmezliği ile prognoz arasında olağanüstü bir öngörücü olduğunu göstermektedir (93,94).

Ancak GLS değerlerinin, hesaplamada kullanılan programlara göre değişiklik göstermesi metodun sınırlamaları arasındadır. İkinci olarak, GLS görüntüleme kalitesine bağlı olduğundan, görüntü kalitesi iyi olmayan hastalarda hesaplamada farklılıklar olması kaçınılmazdır. GLS, prognozda olumsuz sonuçların tahmininde LVEF'ye büyük katkı sağlar. KY hastalarında GLS'nin kapsamlı değerlendirmesi, ek

prognostik bilgi sağlamakla birlikte, kronik kalp yetmezliğinde risk sınıflandırmasının iyileştirilmesinde önemli bir rol oynayabilir (95,96).



Şekil 5: Sol Ventrikül Global Longitudinal Stain (LV GLS)

2.1.8.3.2.3. Sol Atriyal Strain Ekokardiyografik Değerlendirmesi

Sol atrium, sol ventrikül doluşunda önemli bir role sahiptir ve kardiyak outputun 1/3'ine katkı sağlar. Sol atrium fonksiyonları 3 fazda değerlendirilir. Ventriküler sistol sırasında rezervoir faz, erken diyastol sırasında conduit faz ve geç diyastol sırasında (sinüs ritminde) aktif kontraksiyon fazı gözlenir (97–99).

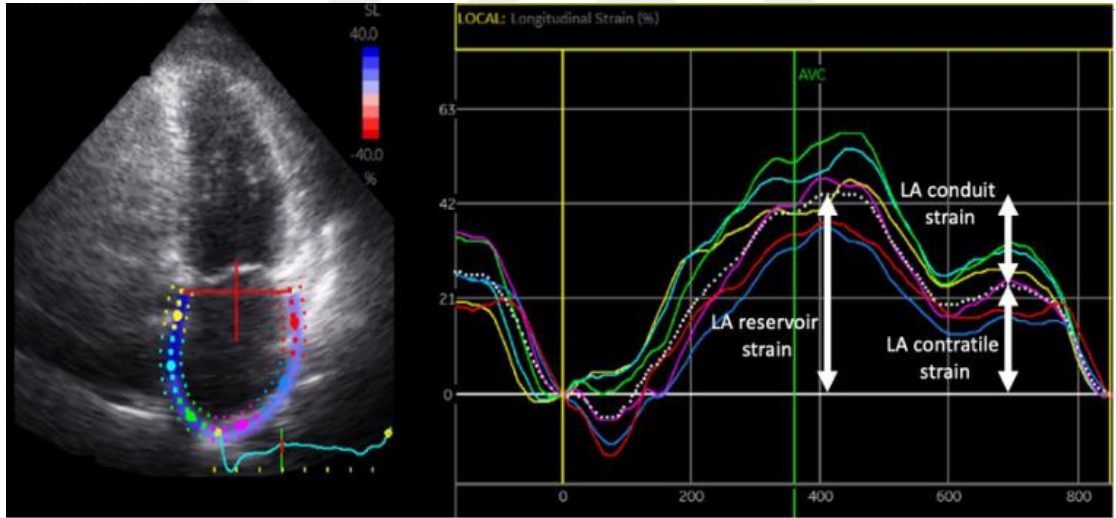
Ventrikül sistolü sırasında mitral kapak halkası apekse doğru çekilir ve sol atriyum (LA) tabanı aşağı doğru hareket ederken LA volümü artmış olur. LA volümündeki artış LA basıncında azalma ve pulmoner venlerden LA'ya doğru artmış kan akımıyla birlitedir. Mitral kapak hareketiyle akım tekrar LA dan Lv'ye doyrur olur. Diyastolün erken dönemlerinde hesaplanabilen conduit fazda ise pulmoner venlerden gelen akım direk olarak sol atriumdan sol ventriküle doğru olur (98,100–102).

Atrium sistolü esnasında pektinat kasların da kasılmasıyla mitral kapak orifisi sol ventrikül apeksinden uzaklaşarak LA volumünde azalmaya neden olur. Atrial

kontraksiyonun görülmediği atrial fibrilasyon (AF) ya da ventriküler pacing ritmi gibi durumlarda kardiyak output (CO) %15-20 oranında azalmaktadır (103).

Strain parametreleri volüm yüküne bağlı sonuçlarda farklılık tespiti bakımından diğer geleneksel ölçüm yöntemlerine kıyasla az değişiklik göstermektedir. Ayrıca strain parametreleri kardiyak siklus boyunca atrial fonksiyon fazlarının (reservoir, conduit, kontraksiyon) değerlendirilmesine olanak sağlar (3).

Neticede; LA doluşu reservoir fazda gerçekleşir. İlk pozitif atrial strain değeri LA doluşunun sonuna doğru atrioventriküler kapaklar açılmadan hemen önce ölçülür. Mitral kapağın açılımını takiben conduit fazda ise LA volümü LV ye akmaya başlar. Bu strain değerinde negatif defleksiyona neden olarak diyastaz analogu kabul edilen plato periyodunu oluşturur. Son olarak atrial kontraksiyon ile strain dalgasında ikinci negatif sapma oluşur. Pik atrial longitudinal strain (PALS) ya da LA sistolik strain ölçümleri rezervuar fazın sonunda yapılmalıdır (Şekil-6)(104).



Şekil 6: Pik Atrial Longitudinal Strain (PALS)

La strain değerlerinde kullanılan cihaz, donanım ve yazılım değişikliklerine bağlı farklı sonuçlar oluşması muhtemeldir. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin 40 çalışmayı retrospektif olarak inceleyerek yaptığı metaanalizde normal rezervuar, conduit ve kontraksiyon strain değerleri tabloda gösterilmiştir (Tablo-5).

Tablo 5: Sol Atrial Strain Ekokardiyografî Normal Değerleri (3,4)

LA Strain;	Ortalama Değer	Çalışma Sayısı
Rezervuar	39.4% (38.0–40.8%)	40
Conduit	23.0% (20.7–25.2%)	14
Kontraksiyon	17.4% (16.0–19.0%)	18

LA:Sol Atrium

2.1.8.4.Göğüs Radyogramı

Göğüs radyogramı KY’de tamamen normal alabileceği gibi nefes darlığının diğer potansiyel nedenlerini (akciğer hastalıkları) araştırmak için başvurulacak tetkiklerdendir. Göğüs radyogramı kardiyak yapılar ve sınırları, pulmoner parankimi ve damarsal yapıları, plevral efüzyon ve plevral sıvı mevcudiyetinin tanınmasında yardımcıdır (2,105).

2.1.8.5.Nükleer Görüntüleme

SPECT (Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi) altta yatan koroner arter hastalığı şüphesi varlığında iskemi ve miyokard canlılığının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemdir. Yine benzer amaçla PET (Pozitron emisyon tomografisi) ile de iskemi ve canlılık değerlendirilebilir (106).

2.1.8.6. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi (CT)

Kardiyak Bilgisayarlı tomografi ile; kalp boşlukları ve damar yapıları, pulmoner parankimin konjesyon durumu gibi bir çok değerlendirme yapılabilir (107).

2.1.8.7. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Kardiyak MRI, iskemik ve iskemik olmayan miyokardı, skar ve fibrozisi ayırt etmekle birlikte aynı zamanda amiloidoz, sarkoidoz, Fabry hastalığı gibi depo hastalıklarını ve “non-compaction” kardiyomiyopati ve hemokromatozis gibi tanılara spesifik miyokard tutulumunu göstermede duyarlı bir tetkiktir (108).

2.1.8.9. Girişimsel Tanı Yöntemleri

Koroner anjiyografi, sağ kalp kateterizasyonu ve endomiyokardiyal biyopsi kullanılabilecek ileri girişimsel yöntemlerdendir.

2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

2.2.1. Tanım

Diyabetin tarihçesi milattan önce 1500'lü yıllara kadar uzanır ve bilinen en eski kayıt Antik Mısır papirüslerinde “çok fazla idrar boşaltılması” ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır.

Basitleştirilmiş biçimde diyabetes mellitus hipergliseminin öncelikli sorumlu tutulduğu karbonhidrat metabolizması anormalliği olarak tanımlanmaktadır. Endokrin olarak insülin sekresyon azalması ya da periferik dokuda insüline direnç mekanizmalar arasındadır. Başta böbrek, kalp, göz olmak üzere çeşitli organlarda ikincil patolojiler oluşarak düzenli ve sürekli tıbbi tedavi ihtiyaç oluşumuna neden olan, yüksek tedavi maliyetleri ile de global bir sorun olan kronik metabolik bir hastalıktır (109,110).

Diyabetes Mellitus; hipergliseminin patogenezinine göre sınıflandırılmaktadır. Genel olarak Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, gestasyonel diğer ekzokrin panreas hastalıkları olarak geniş bir yelpazede sınıflandırılmaktadır (111).

Bulgu ve belirtiler arasında; ağız kuruluğu, fazla yemek yeme, artmış su içme isteği, sık sık idrara çıkma, geceleri idrar yapma isteği ile uyanma, istemsiz kilo kaybı, görme bozuklukları, bacaklarda uyuşukluk, ayaklarda yanma, kaşıntı, genital ve üriner sistem enfeksiyonları, artmış mantar enfeksiyonu sıklığı ve ciltte kurumadır (109).

2.2.1.Epidemiyoloji

Batı toplumlarında diyabet insidansı yaklaşık %3-5 arasında değişmekte olup görülme sıklığı yaşla birlikte yükselmektedir. Tüm dünyada yaş bağımsız değerlendirmede 2000'li yıllarda %2.8 olan diyabet prevalansının 2030 yılına yaklaşıırken %4.4 olması beklenmektedir (112).

Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre; 2016 yılında tüm dünyada e diyabet prevalansı %8.3 olarak açıklanmış ve 2030 yılına gelindiğinde diyabetik hasta sayısının tüm dünyada 592 milyonu geçmesi beklenmektedir (113,114).

Diyet alışkanlıklarının sebep olduğu global obezite sorunu sebebiyle tip 2 diyabet prevalansındaki artış devam etmektedir (115).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de diabetes mellitus sıklığı hızla artmaktadır. Ülkemizde yapılan TURDEP-I çalışmasında 1997-1998 yılları arasında 24.788 erişkin hasta incelenmiş, inceleme neticesinde diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ise %6.7 olarak saptanmıştır. Bu oranların kırsal bölgelerde bulunan grupta şehir merkezinde bulunanlara kıyasla daha düşük olduğu belirtilmiştir (116,117). Çalışmanın devamı niteliğinde ilk çalışmadan 12 yıl sonra TURDEP-II çalışması yürütülmüş, 26.499 hasta üzerinde yapılan çalışmada ülkemizde diyabet prevalansı %16.5 (yeni tanı %7.5) olarak sonuçlanmıştır (117).

2018 yılında yayınlanan PURE (The Prospective of Urban Rural Epidemiology)-Türkiye çalışmasına göre 2015 yılında ülkemizde diyabet prevalansı %21 olarak güncellenmiştir (118). Bu çalışmalar ülkemizde ve dünyada artan diyabet sıklığının ortaya koymuş ve bu global sorunun ciddiyetini göstermiştir. Artan yaşam beklentisi ile birlikte karşımıza çıkan komplikasyonlar mortalite ve morbidite açısından önem arz etmektedir.

2.2.3.Tedavide Kullanılan Ajanlar

Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalar için öncelikle yaşam tarzı değişikliği ve egzersiz yaklaşımı önerilmekle birlikte, hastalar ilerleyen dönemlerde oral anti diyabetik ilaçlar veya insülin preparatları ile tedavi edilmektedirler.

Farmakolojik tedavide kullanılan ajanlar çok çeşitli olup başlıca; Biguanidler, sülfonilüreler, tiazolidionlar, α -glukozidaz inhibitörleri, meglitinidler, GLP-1 reseptör agonistleri, Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 (SGLT -2) inhibitörleri, Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4i) ve insülinler olarak sınıflandırılmaktadırlar (119).

2.2.3.1.SGLT-2 İnhibitörü İlaçların Kalp Yetmezliğinde Bilinen ve Olası Fayda Mekanizmaları

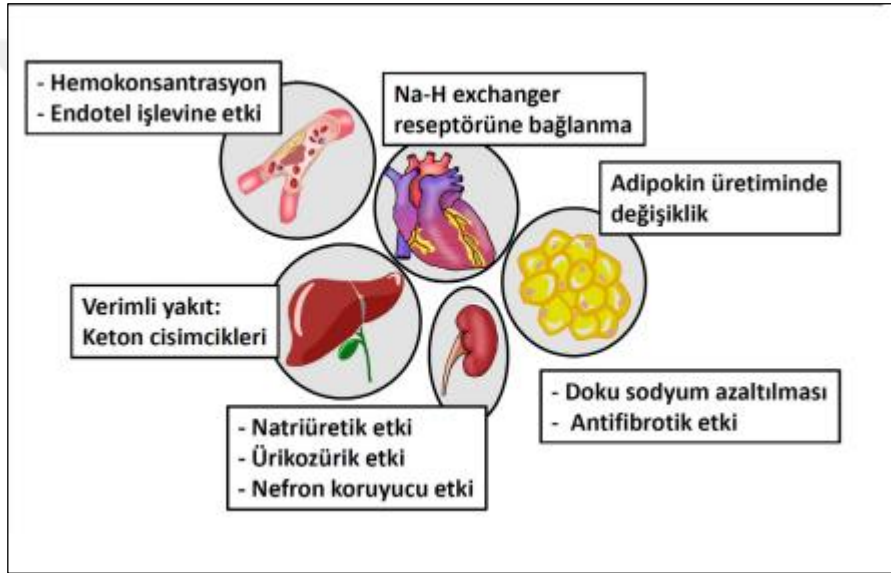
Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2), proksimal tübülde eksprese edilir ve filtre edilen glukozun yaklaşık % 90'ının reabsorbsiyonunu sağlar. SGLT-2 inhibitörü moleküller ise proksimal tübüldeki glukoz emiliminin % 70'lik kısmını inhibe ederek glukozun böbreklerden atılmasını sağlar ve bu mekanizma üzerinden tip 2 diyabet hastalarında kan şekerini düşürücü etki gösterir (120).

SGLT-2 inhibitörü moleküllerin hipoglisemi yan etkileri bulunmamaktadır. Ayrıca kan basıncını azaltırlar ve kilo vermeye de katkı sağlarlar (120). SGLT-2 inhibitörü moleküller Tip 2 diyabetli hastalar için ilk tercih tedavi diyagramında metforminle birlikte yer alırlar. Metformin ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen glisemik kontrol sağlanamayan, kalp yetmezliği olan, nefropatisi olan ($eGFR > 45$ ml/dk/m²) veya glukagon benzeri peptid -1 (GLP-1) agonistlerinin kontrendike olduğu durumlarda ve artan insülin dozları nedeniyle kilo artışı olan hastalarda tercih edilebilirler (121,122).

Diyabetik hastaların tedavisinde kullanılan SGLT-2 inhibitörü moleküllerin Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (HFrEF) olan hastalardaki mortalite ve morbidite üzerine azaltıcı etkisi tesadüfen saptanmış olup; bu gruptaki ilaçlar randomize kontrollü çalışmalarla güncel kılavuzlarda Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu (LVEF < %40) Kalp yetmezliği olan diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda hastane yatışlarını ve mortaliteyi azaltması nedeniyle yüksek kanıt düzeyiyle önerilmektedir (1,2,5,6). Ancak bu olumlu etkilerin mekanizması hala tam olarak olarak açıklanmış olmayıp bu konudaki araştırmalar devam etmektedir.

SGLT-2 inhibitörü moleküller; proksimal tübül üzerinden sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibisyonu ile glikoz reabsorbsiyonundan % 70-90 oranında sorumlu olduğu , üriner glikoz atılımıyla birlikte sodyum atılımını da sağladığı , osmotik diürez ve sodyum atılımı ile birlikte sıvı atılımını da sağladığı adeta bir diüretik olarak etki ettiği ve intravasküler ve ekstravasküler volümde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (5,6). Yine SGLT-2 inhibitörlerinin etki mekanizmalarıyla ilgili farklı başka görüşler de mevcut olup bunlar arasında; artmış diürece sekonder azalmış plazma ve interstisyel volümle birlikte kardiyak ön yükte azalma ve kardiyak

remodelling desteği; yağ asitleri ve glukozdan daha verimli bir enerji substratı olan keton metabolizmasına geçişle artmış miyokardiyal enerji verimliliği; uyarılabilir hücrel programlama ile (sirtuin 1 ve adenosine monophosphate activated protein kinase üzerinden) artmış antioksidan ve antiinflamatuvar etki; Sodyum- Hidrojen ko-transporter (Na-H exchanger) inhibisyonu ile sitozolik sodyum ve kalsiyum üzerine etki ile kardiyak fibrosiz, remodelling ve hipertrofi üzerine etkisi bulunmakla birlikte farklı başka mekanizmalar da öne sürülmüş olup kardiyak faydaların net mekanizmasının aydınlatılması amacıyla çalışmalar günümüzde tüm hızıyla devam etmektedir (123).



Şekil 7:Kalp Yetmezliğinde SGLT-2 İnhibitörlerinin Olası Etki Mekanizmaları (9)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak T.C. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 09.03.2022 tarihinde, 2021/353 sayı numarası ile onayı sonrasında başlanmıştır (EK-1).

3.1.Hasta Seçimi

Araştırmaya 56 adet hasta, 30 adet sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 86 kişi bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilen hastalar; 18-80 yaş arası dahil edilme kriterlerini karşılayan kadın ve erkeklerden oluşmaktadır.

Kontrol grubu ise yine Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran 18-80 yaş aralığında, yapılan tetkik ve değerlendirmeler neticesinde herhangi bir sağlık problemi olmayan bilgilendirilmiş onam formu alınan sağlıklı erkek ve kadın bireylerden oluşmaktadır.

Çalışmada 15.03.2022 ile 15.06.2022 tarihleri arasında; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Endokrin ve Metabolizma Kliniği'ne başvuran ve Endokrinoloji Kliniği'nce tedavisine SGLT-2 inhibitörü eklenen 56 adet hasta Gaziantep Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılan transtorasik ekokardiyografi ile Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği tespit edildikten sonra dahil edildi. Hastaların çalışmaya dahil edildikleri anda kalp yetmezliği güncel kılavuzlarına göre optimal tedavi alıyor olmaları gerekmektedir. Düşük ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği için kılavuz ışığında sınır değer LVEF < % 40 olarak alındı.

Hastaların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- 1.Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği varlığı
- 2.Güncel Kalp Yetmezliği Kılavuzlarına uygun olarak; kalp yetmezliği tedavisi alıyor olmak
- 3.Diyabetes Mellitus varlığı

4.18 yaşından büyük olmak

5.Şahsen olur verebilecek gönüllüler

Hastaların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;

1.Hafif Azalmış ve Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

2.Malignite

3.Özel Hassas Gruplar

4.Kardiyak Girişim Sonrasında Klinik İyileşmenin Öngörülemezliği Hastalar
(Revaskülarizasyon /Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi/AF Ablasyonu v.b)

5.Gebelik / Emzirme

6.Acil Kardiyak Müdahale Gerektirecek Hastalar

7.Son Dönem Böbrek Hastalığı Olanlar

8.Bilinen Otoimmün Hastalığı Olanlar

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri;

1.Bilinen ya da tespit edilen bir hastalığının olmayışı

2.18 yaşından büyük , 80 yaşından küçük olmak

3.Şahsen olur verebilecek gönüllüler

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;

1.Malignite

2.Özel Hassas Gruplar

3.Düşük , Hafif Azalmış ve Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
varlığı

4.Gebelik / Emzirme

5.Acil Kardiyak Müdahale Gerektirecek Hastalar

6.Son Dönem Böbrek Hastalığı Olanlar

7.Bilinen Otoimmün Hastalığı Olanlar

3.2. İzlenecek Parametreler

1. Speckle Tracking Ekokardiyografik bulgular (Sol Ventrikül ve Sol Atriyal Global Longitudinal Strain),
2. Poliklinik başvurusunda incelenen rutin kan parametreleri,
3. Fonksiyonel Kapasite Değişimi,
4. MMP/TIMPs (Matrix Metalloproteinase, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases) düzeyleri ve oranı,
5. Sestrin-2 düzeyi,
6. NRF2(Nuclear Factor Erythroid Related Factor-2) düzeyi,
7. KEAP-1(Kelch-like ECH Associated Protein-1) düzeyi,
8. Asprosin düzeyi

3.3.Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Hasta grubundan başlangıçta ve üçüncü ayda olmak üzere iki kez, benzer cinsiyette olan kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerden ise normalizasyon amacıyla yalnızca başlangıçta bir kez antekübital venden 5cc venöz kan alındı. EDTA'lı tüplere alınan kan 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum ayrılıp ependorfta -80 °C' de saklandı. MMP/TIMPs, Sestrin-2, NRF2, KEAP-1 ve Asprosin düzeyleri Enzim Bağlı İmmünoSorbent Deneyi (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Yine hasta grubundan başlangıçta ve üçüncü ayda olmak üzere iki kez, benzer yaş ve cinsiyette olan kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerden ise normalizasyon amacıyla yalnızca başlangıçta bir kez; Transtorasik ekokardiyografik inceleme, Sol ventrikül ve Sol Atrial Global Longitudinal Strain incelemesi ve Fonksiyonel Kapasite Değerlendirmesi yapıldı.

3.4.Ekokardiyografik Değerlendirme

Ekokardiyografi görüntülerinin sorumlu araştırmacı tarafından hastalara sol dekübit pozisyonu verilerek, Vivid S90 sistemleri (GE Healthcare) kullanılarak kaydedildi ve sonrasında EchoPAC programına aktarıldı. Tüm kayıtlar 3 siklus uzunluğunda olacak şekilde ayarlandı. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin standart ekokardiyografik değerlendirme güncel ekokardiyografi kılavuzlarına (Amerikan

Ekokardiyografi Cemiyeti) göre yapıldı. Apikal 4 boşluk (A4C), apikal uzun aks (PLAX) ve 2 boşluk görüntüleri kaydedildi. Kayıt esnasında tüm hastalar EKG ile monitörize edildi. Tüm gruplarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu biplane olarak modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı.

Alınan kayıtlar strain analizlerinin yapılabilmesi için farklı bir bilgisayarda bulunan Echo-PAC programına aktarıldı. Strain ölçümleri, iki boyutlu ölçümlerden 3 atım süresince kaydedilen 3 imajdan, 60-80 frps olacak şekilde hesaplandı. Strain ölçümlerinin hepsi güncel kılavuzlarına göre yapıldı. Optimal ölçüm sağlamayan görüntüler çalışmaya dahil edilmedi. LV strain ölçümlerinde; sol ventrikül çıkış yolundan anterior mitral anulusa kadar olan bölge noktalarla işaretlendi. LA strain ölçümlerinde apikal dört boşluk (A4C) görüntülerde sol atriyum (LA) bazal, lateral ve roof işaretlendi. Program miyokard sınırlarını algıladıktan sonra gerekli düzeltmeler de yapılarak ölçüm tam verimle yapılmaya çalışıldı.

‘Bulls Eye’ oluşturulduktan sonra LV global longitudinal strain (GLS) değerlerinden GLS- avarage her katılımcı için kaydedildi.

LA strain değerlerinden; reservoir strain, condiut strain, kontraksiyon strain, sol atrial ejeksiyon fraksiyonu (LA-EF), sol atrial maksimum ve minimum volüm indeksi değerleri kaydedildi.

3.5.Fonksiyonel Kapasite Değerlendirmesi

Fonksiyonel Kapasite değerlendirme sorumlu araştırmacı tarafından başlangıçta ve 3. ayda olmak üzere iki kez kılavuzlar ışığında NYHA’ ya göre her hasta için yapıldı.

3.6.İstatistiksel Analiz Yöntemi

İstatistiksel analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır. (Ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum) Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzdelerle tanımlanmıştır.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile incelenmiştir.

Normal dağılıma uygunluk gösteren iki bağımsız değişken arasındaki ilişki Student t testi ile, normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki bağımsız değişken arasındaki ilişki Mann Whitney u testi ile incelenmiştir.

Normal dağılıma uygunluk gösteren iki bağımlı değişken arasındaki ilişki Eşli t testi ile, normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki bağımlı değişken arasındaki ilişki Wilcoxon Signed Rank testi ile incelenmiştir.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Araştırma kapsamında değerlendirilen hastaların toplam 86 hastanın %65,1'i (n=56) hasta grubu iken %34,9'u (n=30) kontrol grubuydu.

Hasta grubundaki hastaların yaş ortalaması 66,94±10,1 (min=42, max=86), kontrol grubuna göre 29,9±2,73 (min=26, max=36) daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 6).

Hasta grubunun %44,4'ü kadın iken, %55,6'sı erkek olduğu, kontrol grubunda %43,3'ü kadın iken, %56,7'si erkek olduğu, aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0.962)

Yine hastaların %5,6'sı antikoagülan, %59,3'ü antiagregan, %92,7'si B-bloker, %60,7'si ACE (Anjiotensin Dönütürücü Enzim) İnhibitörü, %30,3'ü Anjiotensin Reseptör Blokeri, %0,3'ü Anjiotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü, %42,6'sı Diüretik, %64,2'si Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri, %16,7'si Digoxin, %50'si Empagliflozin, %50'si Dapagliflozin kullandığı görülmüştür (Tablo 7).

Tablo 6: Hasta ve Sağlıklı Gönüllülere Ait Demografik Özellikler

	Kalp Yetmezliği	Kontrol	p
Cinsiyet			0,962 ²
Erkek	30 (53,6)	17 (56,7)	
Kadın	26 (46,4)	13 (43,3)	
Yaş			
Ort±SS	67±9,9	29,9±2,7	
Med(min-max)	68(42-86)	30(26-36)	

^p <0,05

Tablo 7: Hasta Grubunun Kullanılan İlaçlar

	N (%)
Antikoagülan	3 (5,6)
Antiagregan	32 (59,3)
B-bloker	52(92,8)
Anjiotensin Dönütürücü Enzim İnhibitörü	34(60,7)
Anjiotensin Reseptör Blokeri	17(30,3)
Anjiotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü	2(0,3)
Diüretik	23 (42,6)
MRA (Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri)	34(64,2)
Digoxin	9 (16,7)
Empagliflozin	27 (50)
Dapagliflozin	27 (50)

Tablo 8: Ekokardiyografik ve Fonksiyonel Parametrelerin Gruplar Arasındaki ve Grup İçindeki Farklılıklarının İncelenmesi

	0. Ay	3. Ay	P
HR (bpm)			0,547 ¹
Kalp Yetmezliği			
Ort±SS	76,9±13,4	76,1±11,1	
Med(min-max)	77,5(50-103)	77(50-103)	
Kontrol			
Ort±SS	78,3±8		
Med(min-max)	78,5(64-94)		
P	0,540 ³		
NYHA Sınıfı			
Kalp Yetmezliği Grubu			0.629 ²
Sınıf 1	11 (19,8)	15 (27)	
Sınıf 2	9 (16,3)	13 (23,4)	
Sınıf 3	20 (36)	18 (32,6)	
Sınıf 4	16 (28,7)	10 (18)	
LVEF (%) Simpson Yöntemiyle			0,593 ²
Kalp Yetmezliği			
Ort+SS	33,3±6,9	33,5±7,1	

Tablo 8: Ekokardiyografik ve Fonksiyonel Parametrelerin Gruplar Arasındaki ve Grup İçindeki Farklılıklarının İncelenmesi (devamı)

Med(min-max)	35(12-39)	35(12-47)	
Kontrol			
Ort+SS	59±1,8		
Med(min-max)	59 (55-63)		
p	<0,001⁴		
IVS (cm)			
Kalp Yetmezliği			
Ort+SS	1,1±0,2		
Med(min-max)	1,1(0,8-1,5)		
LAEF (%) (A4C-Apikal Dört Boşluk)			<0,001¹
Kalp Yetmezliği			
Ort+SS	36,3±9,4	42,1±8,7	
Med(min-max)	36(11-55)	41,5(19-60)	
Kontrol			
Ort+SS	66,4±3,1		
Med(min-max)	66,4(60-71)		
p	<0,001³		
LA Vmax (ml) (A4C-Apikal Dört Boşluk)			0,716 ²
Kalp Yetmezliği			
Ort+SS	60,2±21	59,2±17,6	
Med(min-max)	54(36-157)	55(35-134)	
Kontrol			
Ort+SS	22,3±2,3		
Med(min-max)	22,5(17-26)		
p	<0,001⁴		
LA Vmin (ml) (A4C- Apikal Dört Boşluk)			0,018²
Kalp Yetmezliği			
Ort+SS	37,4±15,1	34,9±12,5	
Med(min-max)	32,5(19-96)	32(20-86)	
Reservoir Left Atrial Strain			<0,001²
Kalp Yetmezliği			

Tablo 8: Ekokardiyografik ve Fonksiyonel Parametrelerin Gruplar Arasındaki ve Grup İçindeki Farklılıklarının İncelenmesi (devamı)

Ort±SS	-7,6±14,1	15,9±5,8	
Med(min-max)	-13(-27-25)	16,5(2-26)	
Kontrol			
Ort±SS	40±1		
Med(min-max)	40(38-42)		
p	<0,001 ⁴		
Conduit Left Atrial Strain			0,122 ²
Kalp Yetmezliği			
Ort±SS	-7,5±4,2	-6,3±4,3	
Med(min-max)	-7(-20-0)	-6(-18-2)	
Kontrol			
Ort±SS	22,2±1,2		
Med(min-max)	22(20-24)		
p	<0,001 ⁴		
Contraction Left Atrial Strain			0,014 ²
Kalp Yetmezliği			
Ort±SS	-7,7±4,3	-9,4±5,6	
Med(min-max)	-7(-16-0)	-8(-21-0)	
Kontrol			
Ort±SS	17,8±1		
Med(min-max)	18(16-20)		
p	<0,001 ⁴		
GLS (Global Longitudinal Strain)			<0,001 ¹
Kalp Yetmezliği			
Ort±SS	-8,6±2,3	-9±2,5	
Med(min-max)	-8,5(-13,4-	-9,2(-15,3-(-	
Kontrol			
Ort±SS	21,3±1		
Med(min-max)	21,5(19,5-		
p	<0,001 ³		

p < 0,05, Average: Ortalama, A4C:Apikal Dört Boşluk Pencere, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, HR: Kalp Atım Hızı, GLS: Global Longitudinal Strain, IVS: İnterventriküler Septum, LA:Sol Atrium, LV: Sol Ventrikül, NYHA: New York Kalp Cemiyeti,SS: Standart Sapma, Vmax: Maksimum Volüm, Vmin: Minimum Volüm

HR parametresinde kalp yetmezliği grubunda 0. Aydan 3. Aya istatistiksel anlamlı değişim göstermemektedir ($p=0,547$).

HR parametresinde 0.ayda kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,540$).

NYHA parametresinde kalp yetmezliği grubunda 0. Aydan 3. Aya istatistiksel anlamlı değişim göstermemektedir ($p=0,629$).

LVEF parametresi kalp yetmezliği grubunda 0. aydan 3. Aya istatistiksel anlamlı değişim göstermemektedir ($p=0,593$).

LVEF parametresi 0.ayda kalp yetmezliği grubu ($33,3\pm6,9$) ile kontrol grubu ($59\pm1,8$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$).

GLS Average parametresinde kalp yetmezliği grubunda 0. aydan ($-8,6\pm2,3$), 3. aya ($-9\pm2,5$) istatistiksel anlamlı değişim göstermektedir ($p<0.001$).

GLS Average parametresinde 0.ayda kalp yetmezliği grubu ($-8,6\pm2,3$) ile kontrol grubu ($21,3\pm1$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$).

LA EF (%) parametresine bakıldığında; 0.aya göre ($36,35\pm9,52$), 3. Ayda ($42,37\pm8,8$) istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü ($p<0.001$).

LA EF (%) parametresinde 0. aya göre ($36,35\pm9,52$), kontrol grubu ($66,4\pm3,1$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$).

LA Vmax parametresi kalp yetmezliği grubunda 0. Aydan 3. Aya istatistiksel anlamlı değişim göstermemektedir ($p=0,716$).

LA Vmax parametresinde 0.ayda kalp yetmezliği grubu ($60,2\pm21$) ile kontrol grubu ($22,3\pm2,3$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$).

LA Vmin parametresi kalp yetmezliği grubunda 0. aydan ($37,4\pm15,1$), 3.aya ($34,9\pm12,5$) istatistiksel anlamlı değişim göstermektedir ($p=0,018$).

Reservoir Left Atrial Strain parametresine bakıldığında kalp yetmezliği grubunda 0. aydan ($7,6\pm14,1$), 3. aya ($15,9\pm5,8$) istatistiksel anlamlı değişim göstermektedir ($p<0.001$).

Reservoir Left Atrial Strain parametresine bakıldığında 0.ayda kalp yetmezliği grubu ($7,6\pm14,1$) ile kontrol grubu (40 ± 1) arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$).

Conduit Left Atrial Strain parametresi kalp yetmezliği grubunda 0. Aydan 3. Aya istatistiksel anlamlı değişim göstermemektedir ($p=0,122$).

Conduit Left Atrial Strain parametresinde 0.ayda kalp yetmezliği grubu ($-7,5\pm4,2$) ile kontrol grubu ($22,2\pm1,2$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$).

Contraction Left Atrial Strain parametresi kalp yetmezliği grubunda 0. aydan ($-7,7\pm4,3$) 3. aya ($-9,4\pm5,6$) istatistiksel anlamlı değişim göstermektedir ($p=0,014$)

Contraction Left Atrial Strain parametresinde 0.ayda kalp yetmezliği grubu ($-7,7\pm4,3$) ile kontrol grubu ($17,8\pm1$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$).

Tablo 9: Rutin Laboratuvar Parametrelerin Takiplerde Grup İçindeki Farklılıklarının İncelenmesi

Kalp Yetmezliği Grubu	0. Ay	3. Ay	p
WBC(10^3/ ul)			0,075 ¹
Ort $\pm$ SS	9,3 $\pm$ 2,7	8,8 $\pm$ 2,7	
Med(min-max)	8,9(5,1-19,6)	8,5(4,7-19,5)	
Hct			0,147 ²
Ort $\pm$ SS	40,2 $\pm$ 4,7	41,1 $\pm$ 4	
Med(min-max)	39,9(26,3-51,7)	41(34,2-49,5)	
Plt (10^3/ ul)			0,527 ¹
Ort $\pm$ SS	255,5 $\pm$ 74,6	252,5 $\pm$ 79,3	
Med(min-max)	250,5(131-451)	246,5(130-516)	
Kreatinin (mg/dL)			0,689 ¹
Ort $\pm$ SS	1,1 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,4	
Med(min-max)	0,9(0,4-2,4)	1(0,4-2,7)	
eGFR CKD-EPI (mldk1.73m2)			0,567 ¹
Ort $\pm$ SS	73,7 $\pm$ 24,8	72,5 $\pm$ 24,2	
Med(min-max)	75,5(20-112)	73(19-115)	
Üre (mg/dL)			0,985 ¹
Ort $\pm$ SS	56,3 $\pm$ 30	53,4 $\pm$ 21,2	
Med(min-max)	48(19-192)	52(19-140)	

Tablo9: Rutin Laboratuvar Parametrelerin Takiplerde Grup İçindeki Farklılıklarının İncelenmesi (devamı)

Na (mmol/L)		0,064¹
Ort±SS	136,8±4	136,3±13,8
Med(min-max)	138(129-146)	138(39-146)
K (mmol/L)		0,194¹
Ort±SS	4,5±0,6	4,6±0,6
Med(min-max)	4,4(3,2-6,7)	4,6(3,7-6,5)
Ca (mmol/L)		
Ort±SS	9,1±1,1	
Med(min-max)	9,2(4-11)	
Mg (mmol/L)		
Ort±SS	2±0,3	
Med(min-max)	2(1,4-2,9)	
Folat (mmol/L)		
Ort±SS	8,5±2,2	
Med(min-max)	8,6(5-12,5)	
HBA1C (%)		<0,001¹
Ort±SS	9±2	8,1±1,6
Med(min-max)	8,5(5,7-14,8)	7,7(5,6-12,4)
CPEPTİD (ug/L)		0,502¹
Ort±SS	5±3,3	4,8±2,8
Med(min-max)	4(0,6-16,3)	3,8(1-12,9)
CRP (mg/L)		0,016¹
Ort±SS	14,1±27,9	8,6±15,9
Med(min-max)	6(0,5-168,7)	4,4(0,3-96,3)
Ferritin (ng/mL)		0,119¹
Ort±SS	101,3±69,1	85,1±75,1
Med(min-max)	81,1(12-247,9)	67,4(1,5-291,2)
Nt-proBNP (pg/ml)		0,037¹
Ort±SS	2801,4±1705,9	1872,7±1171,8
Med(min-max)	955,4(27,7-13459,3)	894,9(43,2-15150,4)

Tablo 9: Rutin Laboratuvar Parametrelerin Takiplerde Grup İçindeki Farklılıklarının İncelenmesi (devamı)

ALBUMİN (g/dL)			
Ort±SS	34,9±3,5		
Med(min-max)	35(25-43)		
LDL (mg/dL)			0,184 ¹
Ort±SS	113±38,1	107,8±35,4	
Med(min-max)	108,5(37-242)	100(28-210)	
HDL (mg/dL)			
Ort±SS	45,9±11,9		
Med(min-max)	46(23-72)		
TSH (mU/L)			0,125 ¹
Ort±SS	3±10,6	1,6±1,4	
Med(min-max)	1,1(0,2-72,8)	1,3(0,1-9,1)	
Ft4 (ng/dL)			
Ort±SS	1,1±0,3		
Med(min-max)	1,1(0,8-1,4)		

p<0,05, CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology, CRP: C-Reaktif Protein, eGFR: Tahmin Edilen Glomerular Filtrasyon Hızı, HbA1C:Glikolize Hemoglobin A1C, K: Potasyum, Na: Sodyum, nt-proBNP:N-terminal pro Natriüretik Peptid, SS:Standart Sapma, WBC: Kan Hücre Sayımı

Kan hücre sayımı (WBC), hematokrit (hct), platelet, kreatinin, eGFR, üre, sodyum, potasyum, c-peptid, ferritin, LDL ve TSH değerleri kalp yetmezliği grubunda 0. Aydan 3. aya istatistiksel anlamlı değişim göstermemektedir (sırasıyla; p=0,075, p=0,147, p=0,527, p=0,689, p=0,567, p=0,985, p=0,064, p=0,194, p=0,502, p=0,119, p=0,184, p=0,125).

HbA1C değeri hasta grubunda 0. aydan (9±2), 3. aya (8,1±1,6) istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir (p<0.001).

CRP değeri hasta grubunda 0. aydan (14,1±27,9), 3. aya (8,6±15,9) istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir (p<0.001).

NYHA parametresinde hasta grubunda 0. aydan 3. aya istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiştir (p=0.629).

Tablo 10: Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Gruplar Arasındaki ve Grup İçindeki Farklılıklarının İncelenmesi

	0. Ay	3. Ay	p
ASPROSIN (ng/mL)			0,032 ²
Kalp Yetmezliği			
Ort±SS	11,7±5,1	14±7,4	
Med(min-max)	9,8(5,2-22,5)	12,4(7,8-59,6)	
Kontrol			
Ort±SS	20,9±13,3		
Med(min-max)	21,7(5,1-43,8)		
p	0,017¹		
KEAP1(ng/mL)			0,087 ²
Kalp Yetmezliği			
Ort±SS	453,1±244,1	370,7±198,6	
Med(min-max)	370,9(124-1205,3)	320,2(102,7-993,2)	
Kontrol			
Ort±SS	771,1±480,3		
Med(min-max)	691,1(166,5-1667,9)		
p	0,010¹		
SESTRIN2 (ng/mL)			0,002²
Kalp Yetmezliği			
Ort±SS	1,1±0,6	1,6±0,9	
Med(min-max)	1(0,5-3,2)	1,4(0,5-4,7)	
Kontrol			
Ort±SS	2,6±1,7		
Med(min-max)	2,6(0,8-7,7)		
p	<0,001¹		
MMP (Matriks Metalloproteinaz) (ng/mL)			0,278 ²
Kalp Yetmezliği			
Ort±SS	7,3±3,8	6,4±3,2	
Med(min-max)	6,3(2,6-21,6)	5,5(2,2-16,3)	
Kontrol			
Ort±SS	11,7±6,8		
Med(min-max)	11,6(2,4-30)		
p	0,005¹		
TIMP (Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü) (ng/mL)			0,401 ²
Kalp Yetmezliği			
Ort±SS	5±2,7	4,7±2,4	
Med(min-max)	4,4(1,9-14,8)	3,9(1,8-13,3)	
Kontrol			
Ort±SS	7,9±4,8		
Med(min-max)	7,3(2,1-20,9)		
p	0,019¹		
NRF2 (ng/mL)			0,088 ²

Tablo 10: Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Gruplar Arasındaki ve Grup İçindeki Farklılıklarının İncelenmesi(devamı)

Kalp Yetmezliği		
<i>Ort±SS</i>	10,3±6,1	9,2±8
<i>Med(min-max)</i>	8,4(3,7-33,8)	8,1(2,9-58,9)
Kontrol		
<i>Ort±SS</i>	21,1±13,9	
<i>Med(min-max)</i>	21,4(2,6-49)	
p	0,003¹	

p<0,05, KEAP1: Kelch Benzeri ECH ile İlişkili Protein 1, MMP: Matrix Metalloproteinaz, Nükleer Faktör E2 İlişkili Faktör-2, SS:Standart Sapma, TIPMs: Matriks Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri

Asprosin parametresi kalp yetmezliği grubunda 0. aydan 3. aya istatistiksel anlamlı değişim göstermektedir (p=0,041).

Asprosin parametresinde kalp yetmezliği grubuyla 0.ayda, kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,017).

Keap-1 parametresi kalp yetmezliği grubunda 0. aydan 3. aya istatistiksel anlamlı değişim göstermemektedir (p=0,087).

Keap-1 parametresinde kalp yetmezliği grubuyla 0.ayda (453,1±244,1), kontrol (771,1±480,3) grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,01)

Sestrin-2 parametresi kalp yetmezliği grubunda 0. aydan (1,1±0,6) 3. aya (1,6±0,9) istatistiksel anlamlı değişim göstermektedir (p=0,002).

Sestrin-2 parametresinde kalp yetmezliği grubuyla 0.ayda (1,1±0,6), kontrol grubu (2,6±1,7) arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.001).

MMP parametresi kalp yetmezliği grubunda 0. Aydan 3. Aya istatistiksel anlamlı değişim göstermemektedir (p=0,278).

MMP parametresinde kalp yetmezliği grubuyla 0.ayda (7,3±3,8), kontrol grubu (11,7±6,8) arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,005).

TIMP parametresi kalp yetmezliği grubunda 0. Aydan 3. Aya istatistiksel anlamlı değişim göstermemektedir (p=0,401).

TIMP parametresinde kalp yetmezliği grubuyla 0.ayda ($5\pm2,7$), kontrol grubu ($7,9\pm4,8$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,019$).

NRF2 parametresi kalp yetmezliği grubunda 0. Aydan 3. Aya istatistiksel anlamlı değişim göstermemektedir ($p=0,088$).

NRF2 parametresinde kalp yetmezliği grubuyla 0.ayda ($10,3\pm6,1$), kontrol grubu ($21,1\pm13,9$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,003$).



5. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği; dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı sıklıkta ve farklı nedenlerle ortaya çıkmakta ve sağlık politikalarında yüksek ekonomik maliyetlere neden olan kardinal global bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Diyabet ve kalp yetmezliğinin ayrılmaz birlikteliği nedeniyle bu iki kardinal sağlık sorununun tedavisi ile ilgili araştırmalar dünya çapında tüm hızıyla devam etmektedir. Mevcut ilaç geliştirme politikalarının bir getirisi olarak araştırmalarda belirli alt grupların yan etki üzerine incelenmesi kural olarak kabul görmüş ve rastlantısal keşiflerin önünü açmıştır.

Diyabetik hastaların tedavisinde kullanılan Sodyum Glukoz Ko-transporter (SGLT-2) inhibitörü moleküllerin düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (LVEF < %40) olan hastalardaki mortalite ve morbidite üzerine azaltıcı etkisi de tesadüfen saptanmış olup; bu gruptaki ilaçlar randomize kontrollü çalışmalarla güncel kılavuzlarda Düşük ejeksiyon fraksiyonlu (LVEF < %40) kalp yetmezliği olan diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda hastane yatışlarını ve mortaliteyi azaltması nedeniyle yüksek kanıt düzeyiyle önerilmektedir. Bu olumlu etkilerin olası-kesin mekanizmaları hala net olarak açıklanamamış olup bu konudaki araştırmalar devam etmektedir. SGLT-2 inhibitörü moleküllerle ilgili yapılan EMPAREG OUT-COME, CANVAS, DAPA-HF ve DECLARE TIMI-58 araştırmaları güncel tedavi yaklaşımının ve kılavuz önerilerinin değişmesini sağlayacak kalibrede büyük ve etkili çalışmalardır.

SGLT-2 inhibitörü moleküllerden olan empagliflozinin kalp yetmezliği ve diyabette kardiyovasküler (KV) sonuçlar üzerine etkisi değerlendiren ilk çalışma EMPAREG OUT-COME çalışmasıdır. Çalışmaya 7.020 aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan tip 2 diyabet hastası dahil edilerek empagliflozin ile plasebo kolu KV sonuçlar açısından karşılaştırılmıştır. Ortalama 3.1 yıllık takibin ardından primer sonlanım noktası; kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü stroke açısından yapılan kıyaslamada empagliflozinin plaseboya göre üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda KY nedenli hastaneye yatışta %35 ve

kardiyovasküler ölümlerde %38 azalma gözlemlenmiştir (5). Daha sonra açıklanan CANVAS çalışmasında 10.142 aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan tip 2 diyabet hastası dahil edilerek kanagliflozin ile plasebo kardiyovasküler sonuçlar açısından kıyaslanmıştır. Ortalama 3.6 yıllık takip sonucunda primer sonlanım noktaları olan kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve stroke açısından yapılan kıyaslamada kanagliflozinin plaseboya göre daha az primer kötü sonlanımla ilgili olduğu görülmüştür. Aynı zamanda KY nedenli hastaneye yatışta %33 azalma gözlenmiş ancak, kardiyovasküler ölümlerde %13 anlamsız azalma gözlemlendiği açıklanmıştır (8). DECLARE-TIMI 58 çalışmasına 17,160 aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan tip 2 diyabet hastası dahil edilerek dapagliflozin, plasebo kolu ile kıyaslanmıştır. Ortalama 4.2 yıllık takibin ardından primer sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve stroke açısından yapılan kıyaslamada dapagliflozinin plaseboya göre primer sonlanımda inferior olmadığı ancak anlamlı üstünlükte sağlamayadığı sonucuna varılmıştır (7). Bunun ardından SGLT-2 inhibitörü moleküllerle yapılan diğer çalışmalarda kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışları azalttığının gösterilmesi nedeniyle sadece kalp yetmezliği bulunan olguların dahil edildiği DAPA-HF tasarlanmıştır. Diyabet varlığından bağımsız LVEF <%40 olan güncel kılavuzlara göre optimal medikal tedavi almakta olan 4744 hastası dahil edilerek dapagliflozin ile plasebo kolu karşılaştırılmıştır. Ortalama 1.5 yıllık takibin ardından primer sonlanım noktası olan acil servis başvurusu, kalp yetmezliği nedenli hastane yatışı ve kardiyovasküler ölüm açısından yapılan kıyaslamada dapagliflozin kolunda plaseboya göre tüm nedenlere bağlı ölümlerde ve yeniden hastane yatışlarında anlamlı azalma görülmüştür. Ayrıca hasta grubunun %94' ünün anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, angiotensin reseptör blokerleri veya ARNI, %96'sının beta bloker, %71'inin mineralokortikoid reseptör antagonisti alması da SGLT-2 inhibitörü moleküllerin güncel kılavuzlara göre optimal medikal tedaviye eklendiğinde etkilerinin kıyaslanması açısından değerlidir (6). Tüm bu çalışmaların sonuçlarına bakıldığında SGLT-2 inhibitörü moleküllerin diyabette kardiyovasküler (KV) risk profili arttıkça KV ölümleri ve tüm nedenli ölümleri önleyici faydasının arttığı gözlenmektedir. Bununla birlikte DAPA-HF çalışmasının sonuçları, SGLT-2i'lerin diyabeti olmayan KY olgularında da klinik fayda gösterdiğini belirtmektedir.

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesine 15.03.2022 ve 15.06.2022 tarihleri arasında başvuran; düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFrEF) olan ve beraberinde Tip 2 diyabeti bulunan 56 hasta ve randomizasyon amacıyla bilinen sağlık problemi olmayan 30 adet sağlıklı gönüllünün dahil edildiği araştırmamızın sonucunda SGLT-2 inhibitörü moleküllerin etkilerinin mekanizmalarını incelemeyi hedefledik. Bunun yanında mortalite ve morbidite azalmasını sağlayan bu gizemli moleküllerin etki mekanizmalarının ekokardiyografik olarak tespit edilebilirliği üzerine de çalışmamızı genişlettik.

Çalışmamız kapsamında değerlendirilen toplam 86 hastanın %65,1'i (n=56) hasta grubu iken %34,9'u (n=30) kontrol grubunu oluşturmaktadır. Çalışmanın başlangıcında kalp yetmezliği grubuna dahil edilen 5 hastanın 3. ay izlemlerinde kardiyovasküler hastalık nedeni hayatını kabettiği saptanmıştır. Bu hastalara ait 3. ay verilerine ulaşılamadığından çalışma dışı bırakılmıştır.

Hasta grubunun %44,4'ü kadın iken, %55,6'sı erkek olduğu, kontrol grubunda %43,3'ü kadın iken, %56,7'si erkek oranının benzer oluşu çalışmayı anlamlı kılmaktadır.

Yine çalışmamıza katılan hastaların %5,6'sı antikoagülan, %59,3'ü antiagregan, %92,7'si b-bloker, %91,3'ü ACE (Anjiotensin Dönütürücü Enzim) İnhibitörü/Anjiotensin Reseptör Blokeri /Anjiotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü, %42,6'sı diüretik, %64,2'si mineralokortikoid reseptör antagonistleri, %16,7'si digoxin kullandığı, literatürde yapılan benzer çalışmalarda da SGLT-2 inhibitörü moleküllerin güncel kılavuzlarca önerilen ve hastaların tolere edebildiği maksimal medikal tedaviye eklenerek etkilerinin kıyaslanması çalışmamızla paralellik göstermektedir. Çalışmamıza dahil edilen kalp yetmezlikli hasta grubunun %59,3'ü iskemik, %40,7'si non-iskemik kalp yetmezliği olarak değerlendirildi.

Çalışmamızın sonucunda kalp yetmezliği olan grubun başlangıç değerleri sağlıklı gönüllülere kıyaslandığında; LVEF (Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu), GLS Average (Ortalama Global Longitudinal Strain), LA Vmax (Sol Atrial Maksimum Volüm), LA Vmin (Sol Atrial Minimum Volüm), LA EF (Sol Atrial Ejeksiyon Fraksiyonu), LA Strain (Sol Atrial Strain Ekokardiyografi), Sestrin 2 ve Asprosin değerlerinde anlamlı düşüş tespit edildi.

Çalışmanın kalp yetmezliği kolunda SGLT-2 inhibitörü moleküllerin kullanımını takip eden 3. ay değerleriyle başlangıç değerleri kıyaslandığında ise yine LVEF (Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu) değeri değişmezken GLS Average (Ortalama Global Longitudinal Strain), Sestrin 2 ve Asprosin değerinde belirgin bir artış olduğu görüldü. LA Vmax (Sol Atrial Maksimum Volüm), LA Vmin (Sol Atrial Minimum Volüm), LA EF (Sol Atrial Ejeksiyon Fraksiyonu) değerlerinde takiplerde anlamlı artış ve fonksiyonel iyileşme tespit edildi. HbA1C (Glikolize hemoglobin), CRP (C-reaktif protein) ve nt-proBNP (N-terminal pro Brain Natriüretik Peptid) değerlerinde ise beklenildiği üzere istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edildi.

LVEF değerinin kalp yetmezliği olan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olması hasta grubuna ait çalışmaya dahil edilme kriterleri nedeniyle gerçekleştiği ortadadır. Hasta grubunda LVEF < %40 dahil edilme kriteri olarak şart koşulmuştur.

LVEF değerinin kalp yetmezliği kolunda başlangıç ve SGLT-2 inhibitörü molekül kullanımı sonrası 3.ay sonuçlarının kıyaslanması neticesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olup, yine sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun daha hassas bir belirleyicisi olan GLS parametresinde molekülün kullanımını takiben anlamlı artış olması kalp yetmezliği tedavisinin etkisinin değerlendirmesinde LV GLS kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Anne G.Raafs ve ark. 2 merkezli çalışmasında kalp yetmezliği için kılavuzların önerdiği optimal medikal tedavi altındaki 323 dilate kardiyomiyopati hastası dahil edilmiş, hasta grubunda LVEF (ort: %42±11) ve GLS (ort:-15±4) olarak hesaplanmış primer sonlanım noktası olarak kalp yetmezliği nedeniyle yeniden hastane yatışı, malign aritmiler ve ani kardiyak ölüm belirlenmiş. 4-6 aylık takip sonrasında bazal GLS değeri düşüklüğü artmış primer kötü sonlanım (kalp yetmezliği nedeniyle yeniden hastane yatışı, malign aritmiler ve ani kardiyak ölüm) ile ilişkilendirilerek kalp yetmezliği hastalarının takiplerinde GLS'nin rutin kullanımı önerilmiştir (124). Jin Joo Park ve ark. yapmış olduğu 4172 hastalık büyük bir araştırmada, hastalar LVEF'ye göre düşük, hafif azalmış ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu olarak sınıflandırılmış yine tüm gruplar GLS'ye göre hafif (>-12,6), orta (-8,1<,<12,5), ciddi (≤8) azalmış olarak gruplandırılmıştır. Sonlanım noktası olarak tüm nedenlere bağlı 5 yıllık mortalite

belirlenmiştir. Araştırmanın sonunda orta ve ciddi azalmış GLS değerlerine sahip hastalarda mortalitede anlamlı artış tespit edilmiştir ($p<0,001$). Mortalite değerlendirmesinde LVEF parametresinde anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Yine aynı çalışmanın sonucunda GLS değerindeki her %1 lik azalmada 5 yıllık mortalitede %5 lik artış ile ilişkilendirilerek GLS'nin kalp yetmezliği hastalarının takibinde rutin olarak değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır (125). Kashif ve ark. mortalite üzerine LVEF ve GLS'nin karşılaştırıldığı 15 prospektif ve 1 retrospektif toplam 16 çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği geniş kapsamlı bir metaanalizde 5721 adet hasta incelenmiş, sonuçta GLS'nin bağımsız olarak mortalite öngördürücüsü olduğu ortaya koyulmuştur (94).

Araştırmamız sonucunda elde edilen bulgularla SGLT-2 moleküllerinin kullanımını takiben sol ventrikül sistolik fonksiyonlarındaki düzelmenin GLS'nin tanı ve takipteki değerini ortaya koymaktadır. Ayrıca bulgularımız bu moleküllerin azalmış hastane yatışı ve mortalite üzerine etkileriyle de koraledir.

Tüm bu bulgular ışığında kalp yetmezliği olan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonun GLS ile takibinin; tedaviye yanıtın düzeyi, mortalite ve morbidite ön gördürücü özellikleri göz önünde bulundurularak bir değerlendirme yöntemi olarak benimsenmesi akılcı olabilir.

LA Strain Ekokardiyografi değerlendirmesi; sol ventrikül dolumunun dengelenmesi ve düzenlenmesinde önemli bir role sahip olan sol atrial fonksiyonların değerlendirmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir.

Kardiyak outputun yaklaşık üçte birine direkt olarak katkısı olan sol atriumun fonksiyonlarındaki değişiklikler (atrial fibrilasyon, ventriküler pacing gibi atrial kontraksiyonun kaybolduğu durumlar) kardiyak outputta %15-20 oranında azalmaya neden olmaktadır.

Çalışmamız sonucunda sol atrial fonksiyonların 3 fazının da (reservoir, conduit, kontraksiyon) değerlendirilmesine imkan sağlayan LA Strain değerlerinde (LA EF, LA reservoir, LA conduit, LA kontraksiyon, LA Vmin strain); kalp yetmezliği kolundaki hastalarda başlangıç değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. Kalp yetmezliği patofizyolojisinin doğal

sonuçlarından olan bozulmuş sistolik ve diastolik fonksiyonlar kalp yetmezliği olan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel farkı net olarak açıklamaktadır. Bu bulgular beklenenle koraledir.

Yine LA EF, LA reservoir, LA kontraksiyon, LA Vmin strain değerlerinin kalp yetmezliği kolunda başlangıç ve SGLT-2 inhibitörü moleklül kullanımı sonrası 3.ay sonuçlarının kıyaslanması neticesinde tüm değerlerin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. SGLT-2 inhibitörü moleküllerin osmotik diürez ve natriürez etkisi üzerinden azalmış preload ve azalmış kan basıncı daha iyi endotel fonksiyonlarına ikincil azalmış afterload ile sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarında iyileşme sağladığı bilinmektedir (126). SGLT-2 inhibitörü moleküllerin myokartta Na-H exchanger 1 (NHE) reseptörüne inhibitör olarak bağlandığı ve aynı reseptörün bir başka izoformunun böbrekte eksprese edilerek tübüler sodyum geri alımından sorumlu olduğu bilinmektedir. Deneysel KY modellerinde sitozolik sodyum ve kalsiyumu arttırdığı bilinen NHE'nin inhibisyonu ile birlikte insülin glukagon dengesi üzerinden keton cisimlerinin oluşumunun artışı ve enerji metabolizmasının daha verimli olan bu yolağa yönlendirilmesi de olası etkiler arasında sayılmaktadır (9).

Allessandro Malagoli ve ark. 286 HFrEF hastasının dahil edildiği çalışmada LVEF, LA reservoir strain ve renal fonksiyonlar incelenerek majör kardiyak olay ve atrial fibrilasyon (AF) gelişimi sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda hastaların %23'ünün öldüğü, %19'unda AF geliştiği gözlemlenmiştir. Çalışma verilerine göre düşük LA reservoir strain değerlerine sahip kalp yetmezlikli hastalarda olaysız sağ kalımda azalmayla birlikte AF gelişme riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir (127). Erberto Carluccio ve ark. düşük ejeksiyon fraksiyonlu 405 hasta üzerinde yaptığı çalışmada LA EF ve LA Reservoir Strain değerleri hesaplanarak ölüm ve kalp yetmezliği nedeni yeniden hastaneye yatış sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda başlangıç değerleri düşük LA EF ve LA Reservoir Strain olan grup artmış kötü sonlanım (ölüm ve kalp yetmezliği nedeni yeniden hastaneye yatış) ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda bu grupta LV sistolik ve diastolik fonksiyonlarında, LV GLS, RV sistolik fonksiyonlarında ve atrial volümlerde de anlamlı azalma tespit edilmiştir (128).

Andrea Rossi ve ark. 626 HFrEF hastasının dahil edildiği; hastaların LA volüm ve LA EF değerlendirilerek 4 grupta incelendiği (LA volüm: normal-artmış, LA EF normal-azalmış) çalışmasının neticesinde hem artmış hem de normal volümdeki sol atriuma sahip azalmış LA EF'li grupta tüm nedenlere bağlı ölüme ve kalp yetmezliği nedeni yeniden hastaneye yatışlarda artış olduğu bulunmuştur (129). Matteo Cameli ve ark. 50 yaş üzeri bilinen kardiyak patolojisi olmayan 312 gönüllüyü dahil ettiği farklı bir çalışmada strain ekokardiyografik tüm ölçümler sonucunda $3,1 \pm 1,4$ yıllık takipler yapmış ve primer sonlanım noktası olarak yeni AF, kalp yetmezliği, inme, geçici iskemik atak, miyokard enfarktüsü belirlenmiştir. Takip neticesinde 43 hastada 61 adet yeni gelişen olay (yeni gelişen AF, kalp yetmezliği, inme, geçici iskemik atak, miyokard enfarktüsü) saptanmış ve çalışma neticesinde başlangıç PALS, LA EF değerleri düşük olan grupta sıklığın artmış olduğu belirtilmiştir. Çalışma neticesinde başlangıç değerlendirmesinin kötü sonlanımla ilişkili prognostik değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (130).

Çalışmamıza ve diğer benzer çalışmalara ait mevcut bulgular ışığında SGLT-2 inhibitörü moleküllerin kullanımını takiben sol atrial sistolik fonksiyonlarında ve sol atrial sistol sonu volümde anlamlı iyileşme tespit edilmiş olup ilaç kullanımını takiben sol kalp fonksiyonlarında (sistol ve diyastol) iyileşmenin GLS ve LA strain görüntülemeleriyle tespit edilebileceği ve olumlu etkinin SGLT-2 inhibitörü moleküller olduğu düşünülmektedir.

Hücrel stresle indüklenebilir bir metabolik protein olan Sestrin-2'nin (SESN2), reaktif oksijen metabolitlerini (ROS) baskıladığı ve oksidatif stres, endoplazmik retikulum (ER) stresi ve hipoksi dahil olmak üzere çeşitli zararlı uyaranlara karşı sitoproteksiyon sağladığı bilinmektedir. İstirahat halinde düşük düzeylerde tespit edilmesi beklenmektedir. Sestrin-2 düzeylerinin kalp yetmezliği olan gruba kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olması sitoproteksiyon sağlayan bu proteinin; kalp yetmezliği olan grupta kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek olması beklenmekteydi ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı ancak diğer çalışmalara ait bulgulara ve çalışma öncesi beklentilerin aksine daha düşük değerlerde sonuçlandı. Sestrin-2 düzeylerinin kalp yetmezliği kolunda başlangıç ve SGLT-2 inhibitörü molekül kullanımı sonrası 3.ay sonuçlarının

kıyaslanması neticesinde; SGLT-2 inhibitörü moleküllerin kullanımını takiben sestrin-2 düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Haixiong Wang ve ark. yapmış olduğu 220 kalp yetmezliği hastası ve 80 adet sağlıklı gönüllünün katıldığı kapsamlı bir çalışmada grupların sestrin-2 düzeyleri kıyaslanmıştır. Sestrin-2 düzeyiyle LVEF parametresinin ters, BNP değerinin ise doğru orantıyla korelasyon gösterdiği 36 aylık takipte sonuçlandırılmıştır. Çalışma sonucunda sestrin-2 düzeyinin kalp yetmezliğinin ileri evrelerinde daha yüksek olduğu ve yüksek değerlerin majör kardiyak olaylarla yakından ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (131). Menglong Wang ve ark. yapmış olduğu; son dönem kalp yetmezliği olan 28 hastanın plazma Sestrin-2 değeri ölçülerek, laboratuvar ortamında fareler üzerinde doksorubisin ile indüklenen dilate ve iskemi ile indüklenen iskemik kalp yetmezliği modelleri üzerinde yapılan ölçümlerde her üç grupta da sestrin-2 düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Ek olarak dilate ve iskemik grup arasında yapılan kıyaslamada iskemik grupta şaşırtıcı olarak sestrin-2 düzeyinin daha fazla arttığı gözlemlenmiştir (132). Hye Soo Chung ve ark. yaptığı 240 katılımlı (196 tip 2 diabet, 46 kontrol) bir çalışmada yeni tanı almış diyabet hastalarında serum sestrin-2 düzeyinin kardiyometabolik risk faktörlerine bağlı değişimi incelenmiştir. Sonuç olarak sestrin-2 düzeylerinin; trigliserit yüksekliği, ALT yüksekliği, insülin direnci varlığı, kreatinin yüksekliği, obezite gibi birden fazla değişkenden etkilendiği ve bu gruptaki hastalarda yüksek bulunduğu sonucuna varılmış, sestrin-2 düzeyleri ile ateroskleroz ilişkilendirilememiştir (133).

Çalışmamız sonucunda plazma Asprosin değerleri kalp yetmezliği olan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı (kalp yetmezliği kolunda daha düşük değerlerde) olup mevcut bulgular, diğer çalışmalara ait bulgularla ve çalışma öncesi beklentilerle çelişmektedir. Asprosin değerinin kalp yetmezliği kolunda başlangıç ve SGLT-2 inhibitörü molekül kullanımı sonrası 3.ay sonuçlarının kıyaslanması neticesinde plazma asprosin değerlerinde artış saptanmış olup mevcut bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve diğer çalışmalara ait bulgularla koraledir.

Asprosin kalp üzerindeki olumlu etkilerini; deneysel modellerde azalmış reaktif oksijen metabolitleri, ERK1/2, SOD-2 yolları üzerinden apoptozisi inhibe

ederek yaptığı düşünülmektedir. Bunun yanında, enerji adaptasyon mekanizmasına dayanarak kalp yetmezlikli hastalarda yağ asitlerinden glikolitik yollara kayan enerji metabolizması üzerinden de faydalı olduğu düşünülmektedir (34,39). Literatürde kalp hastalıklarında asprosin seviyesi ilişkisini karşılaştıran az sayıda araştırma bulunmakla birlikte mevcut çalışmalar ışığında kalp yetmezlikli hastalarda plazma asprosin değerlerinde artış beklenmekte ve yüksek plazma asprosin seviyeleri azalmış apoptoz ile ilişkilendirilmiştir.

Ming-Shein Wen ve ark. dilate kardiyomiyopati tanılı 50 hasta ile yaptığı bir çalışmada başlangıç serum Asprosin değeri düşük olan grupta, başlangıç düzeyleri yüksek olan gruba kıyasla 2012-2017 yılları arasında 5 yıllık takipte daha fazla majör kardiyak olay (yeni gelişen AF, tüm nedenlere bağlı ölüm, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış, inme) gelişmiştir. Bu sonuçlar; asprosin değerlerinin hipoksiye bağlı hücre ölümünde azalma, artmış mitokondriyal solunum ve hipoksiye yanıt olarak hücre dışına azalmış proton sızması gibi farklı mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir (36). Güven Cengiz ve ark. yaptığı koroner anjiyografi yapılan 80 hastanın verilerinin incelendiği çalışmada 4 grup incelenmiştir. Hastalar koroner anjiyografi sonucunda göre medikal takip, tek damar hastalığı, iki damar hastalığı ve çoklu damar hastalığı olarak 4 grupta toplanmıştır. Çoklu damar hastalığı ve iki damar hastalığı olan gruplarda kendi aralarında ve diğer gruplara kıyasla plazma Asprosin düzeyinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Tek damar hastalığı olan grupla medikal takip kararı alınan grupta anlamlı fark saptanmamıştır (134).

Bizim çalışmamızın sonucunda da SGLT-2 inhibitörü kullanımıyla birlikte serum Asprosin değerlerinde de artış görülmesi mevcut moleküllerin olası etki mekanizmaları aydınlatmak açısından gelecekteki çalışmalara ışık tutabilir. Yine ilerleyen zamanda plazma Asprosin düzeyinin koroner arter hastalığı ile ilişkilendirileceği araştırmaların cesaretlendirilmesi ve devamının desteklenmesi önemlidir.

Kalp yetmezliği ile artmış oksidatif stres seviyeleri ilişkisi önceden bu yana bilinmektedir. NRF2 geni de antioksidan ve detoksifikasyon genlerinin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörünü kodlar. Kalp yetmezliğinde, NRF2'nin ekspresyonu ve onun negatif düzenleyicisi olan Kelch benzeri ECH ile

ilişkili protein-1 (Keap1) 'in düzeylerinde değişiklikler görülmektedir (46). Normalde NRF2, Keap-1 tarafından sitoplazmada tutulur. NRF2 ve Keap1 düzeyleri daha çok iskemik kaynaklı kardiyak hasarlanma ve sol ventrikül yeniden şekillenmesiyle ilişkilendirilmiştir (47).

Tüm bunlarla birlikte NRF2'nin kronik aktivasyonu sonucunda insan α B-kristalin'in aşırı ekspresyonunun kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği modelinde "indirgeyici stres" kavramıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (57,58).

Çalışmamız sonucunda plazma NRF2 ve Keap-1 değerlerinin kalp yetmezliği kolunda başlangıç ve SGLT-2 inhibitörü molekül kullanımı sonrası 3.ay sonuçlarının kıyaslanması neticesinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Ancak NRF2 ve Keap-1 değerlerinin kalp yetmezliği olan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup bulgular literatürdeki farklı çalışmalarla çelişmektedir. Masaaki Konishi ve ark. çalışmasında; son dönem kalp yetmezliği olan 39 hastanın transplantasyon sonrasında ve 19 bilinen kardiyak öyküsü olmayan donörün örneklerinde dokuda NRF2 ve Keap-1 düzeylerini araştırmış ve sonuçta kalp yetmezliği kolunda donör grubuna kıyasla NRF2 düzeyinde istatistiksel anlamlı değişiklik tespit edilmemiş ancak Keap-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir (135). Jinqing li ve ark. fareler üzerinde artmış stres yanıtla kardiyak hipertrofiyi ve disfonksiyonu indüklemeyen önce ve sonrasında plazma NRF2 değerlerini kıyasladığı çalışmasında; NRF2 düzeylerinde indüksiyonla başlangıçta artış gözlemlendiği ancak sonrasında bazal değerlere geri düşüşün olduğu gözlenmiştir (136). Bu bulgular ışığında çalışmamızda kalp yetmezliği kolunda gönüllülere kıyasla Keap-1 düzeyindeki azalmaya karşılık olarak NRF2 düzeylerinde beklenen artış gözlenmemiş olup NRF2 ve Keap-1'in farklı moleküler mekanizmalarla etki ettiği de düşünülmekte ve literatüre yeni çalışmalarla veriler eklemek gerekliliği aşıkardır.

Matriks metalloproteinazlar (MMPs); dokuların yeniden yapılanması, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi çeşitli fizyolojik durumlarda önemli rol oynadıkları gibi tümör hücrelerinin invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi pek çok patolojik süreçlerde de yer alırlar (59,60). MMP'ları inhibe eden proteinaz inhibitörlerine ek olarak daha spesifik MMPs doku inhibitörleri (TIMPs) de

tanımlanmış olup, MMP aktivasyonunun regülasyonunda TIMPs'ler kilit bir role sahiptir (63–65). Kalp yetmezliğinde sol ventrikülün yeniden yapılanmasında önemli rol alan MMP-1 ve onun inhibitörü olan TIMP-1 in dahil edildiği çalışmamız sonucunda; plazma değerlerinin kalp yetmezliği kolunda başlangıç ve SGLT-2 inhibitörü molekül kullanımı sonrası 3.ay sonuçlarının karşılaştırması neticesinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Plazma MMP-1 ve TIMP-1 değerleri; kalp yetmezliği olan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup mevcut çalışmalar ışığında kalp yetmezliği grubunda düşük MMP-1 değerlerine karşın artmış TIMP-1 değerleri beklenmekte ancak bu açıdan çalışmamız literatürle çelişmektedir. Jordan A. ve ark. yapmış olduğu 103 (50 kalp yetmezliği, 53 kontrol) kişilik çalışmada $17,5 \pm 8,9$ aylık takipler neticesinde kalp yetmezliği grubunda kontrol grubuna kıyasla TIMP-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek, MMP-1 düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. MMP-1/TIMP-1 oranında anlamlı değişiklik izlenmemiş olup, takiplerde 23 kalp yetmezliği hastası kötü primer sonlanımla (kalp yetmezliği nedeni hastane yatışı ve ölüm) karşılaşmış ve bu hastaların da başlangıç TIMP-1 düzeylerinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Neticede kalp yetmezliğinde MMP-1 ve TIMP-1 düzeylerinin bağımsız olarak prognostik değeri olduğu sonucuna varılmıştır (137). Frantz S. ve ark. 249 kronik kalp yetmezliği ve 74 sağlıklı gönüllü üzerinde yapmış olduğu çalışmada MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri kıyaslanmış, kontrol grubuna göre MMP-9 düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmemiş, TIMP-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüş. TIMP-1 düzeylerinin kalp yetmezliği olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerde bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (138). Tüm bu bulgular ışığında çalışmamızda kalp yetmezliği kolunda gönüllülere kıyasla MMP-1 düzeyindeki azalmaya karşılık olarak TIMP-1 düzeylerinde beklenen artış gözlenmemiş olup literatüre yeni çalışmalarla veriler eklemek gerekliliği aşikardır.

NYHA parametresinde çalışma süresince izlenen değişikliklerin gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemesi; NYHA değerlendirmesinin standartizasyonunun bulunmaması ve genellikle subjektif olması nedeniyle gerçekleştirildiği düşünülmektedir.

NT-proBNP kalp yetmezliği tedavisinde hem tanı hem de prognostik belirteç olarak klinik pratikte sık kullanılan bir parametredir. NT-proBNP değerinin kalp yetmezliği kolunda başlangıç ve SGLT-2 inhibitörü molekül kullanımı sonrası 3.ay sonuçlarının kıyaslanması neticesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiş olup bu sonucun; SGLT-2 inhibitörü moleküllerin osmotik diürez ve natriürez etkisi üzerinden azalmış preload, azalmış kan basıncı ve daha iyi endotel fonksiyonlarına ikincil azalmış afterload ile sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarında iyileşme sağlamasıyla ilişkilendirilmiştir. EMPEROR-Reduced çalışmasının analizlerinde hastaların NT-proBNP düzeyleri bazalde, 4. haftada, 12. haftada, 52. haftada ve 100. haftada değerlendirilmiş ve empagliflozin tedavisinin 52 hafta boyunca incelenen tüm zaman noktalarında NT-proBNP'yi önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (5). Bu bulgular da çalışmamızla paralellik göstermektedir.

HbA1C; 2010 yılından sonra WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve ADA (Amerikan Diyabet Cemiyeti) tarafından diabetes mellitus tanısında kullanılmaya başlamış ve kabul görmüştür. Standardize ölçümlerde HbA1c düzeyinin $\geq 6,5$ (≥ 48 mmol/mol) olması tanı için kullanılan değerlerdir (109). Diyabet tedavisinde kullanılan çeşitli ajanların HbA1C değerleri üzerinde farklı etki güçleri olmakla birlikte çalışmamıza katılan grupta kullanılan ajanların HbA1C değeri üzerine etkisi yaklaşık %0,5-1 arasında değişmektedir (109). Özçelik Serhat ve ark. yapmış olduğu 60 katılımcının bulunduğu bir çalışmada düşük (10 mg) ve yüksek (25 mg) doz empagliflozin kullanımını takiben 12. haftada HbA1C düzeyindeki değişim araştırılmış; çalışma neticesinde HbA1C düzeylerinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüş (139). Yine bizim çalışmamızda da HbA1C değerinin kalp yetmezliği kolunda başlangıç ve SGLT-2 inhibitörü molekül kullanımı sonrası 3.ay sonuçlarının kıyaslanması neticesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiş olup benzer diğer çalışmalar da aynı sonuçla koraleder.

6.SONUÇ

Diyabet ve kalp yetmezliğinin ayrılmaz birlikteliği nedeniyle bu iki kardinal sağlık sorununun tedavisi için araştırmacılar dünya çapında araştırmalarına tüm hızıyla devam etmektedir.

Diyabetik hastaların tedavisinde kullanılan Sodyum Glukoz Ko-transporter (SGLT-2) inhibitörü moleküllerin düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (LVEF <%40) olan hastalardaki morbidite ve mortalite azaltıcı etkisi de tesadüfen saptanmış olup; etki mekanizmaları gizemini korumaktadır.

Çalışmamıza ait sonuçların; SGLT-2i ilaçların biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin muhtemel etki mekanizmalarını açıklamakta gelecekte planlanacak çalışmalara referans olacağını düşünmekteyiz. Yine sol ventrikül üzerine etkilerin GLS ile ölçümü de GLS'nin tanıda ve tedavinin etkinlik takibinde rutin olarak kullanılabilirliğini desteklemiştir.

7. KAYNAKLAR

- 1.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. Journal of the American College of Cardiology. 2022 Apr;S0735109721083959.
- 2.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: 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. 2021 Sep 21;42:3599–726.
- 3.Buggey J, Hoit BD. Left atrial strain: measurement and clinical application. Current opinion in cardiology. 2018;33:479–85.
- 4.Miglioranza MH, Badano LP, Mihăilă S, Peluso D, Cucchini U, Soriani N, et al. Physiologic determinants of left atrial longitudinal strain: a two-dimensional speckle-tracking and three-dimensional echocardiographic study in healthy volunteers. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016;29:1023-1034.
- 5.Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373:2117–28.
- 6.McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381:1995–2008.
- 7.Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380:347–57.
- 8.Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondü N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377:644–57.

9. Çavuşoğlu Y, Altay H, Cahn A, Çelik A, Demir S, Kılıçaslan B, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2020;48:330–54.
10. Davis RC, Hobbs FDR, Lip GYH. History and epidemiology. *BMJ.* 2000 Jan 1;320:39–42.
11. Ercan S, Oylumlu M, Oylumlu M, Soydinc S, Davutoglu V. The effect of the glucose-insulin-potassium solution on the p-wave dispersion of the heart failure patients. *Gaziantep Med J.* 2012;18:85.
12. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012 Jun;40:298–308.
13. Levy D, Kengehaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002 Oct 31;347:1397–402.
14. Garg R, Yusuf S, Bussmann WD, 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 May 10;273:1450–6.
15. Eren M. Turkish Registry for Diagnosis and Treatment of Acute Heart Failure: TAKTIK Study. *Arch Turk Soc Cardiol.* Available from: <http://archivestsc.com/en/turkish-registry-for-diagnosis-and-treatment-of-acute-heart-failure-taktik-study-13678>, 2016.
16. 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. [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/JAHA.118.009594>
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;355:251–9.

18. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22:6–13.
19. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168:1186–94.
20. Francis GS, Tang WW. Pathophysiology of congestive heart failure. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2003;4:14–20.
21. Oeing C, Tschöpe C, Pieske B. [The new ESC Guidelines for acute and chronic heart failure 2016]. *Herz*. 2016 Dec;41:655–63.
22. Hamamcıoglu AC. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetes mellitus. *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*. 2017;1:7–13.
23. Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free radical biology and medicine*. 2000;29:222–30.
24. Ulaş T. The effect of acute decompensated heart failure treatment on oxidative stress. *JCEI*. 2011 Sep 1;2011:267–72.
25. Yucel D, Senes M, ya B, Zengi O. Oxidative / Nitrosative Stress ss in Chronic Heart Failure: A Critical Review. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2006 Jun 1;31.
26. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *American journal of physiology-Heart and circulatory physiology*. 2011;301:H2181–90.
27. Valgimigli M, Merli E, Malagutti P, Soukhomovskaia O, Cicchitelli G, Antelli A, et al. Hydroxyl radical generation, levels of tumor necrosis factor-alpha, and progression to heart failure after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:2000–8.
28. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*. 2005;12:1161–208.

- 29.van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21:425–35.
- 30.McMurray J, McLay J, Chopra M, Bridges A, Belch JJF. Evidence for enhanced free radical activity in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 1990;65:1261–2.
- 31.Belch JJ, Bridges AB, Scott N, Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Heart*. 1991;65:245–8.
- 32.Tsutsui T, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39:957–62.
- 33.Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*. 2016 Apr;165:566–79.
- 34.Keser MG, Ünüsan N. Asprosin ve Glikoz Metabolizması Üzerine Etkileri. *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*. 2021 Apr 24;5:89–95.
- 35.Naiemian S, Naeemipour M, Zarei M, Lari Najafi M, Gohari A, Behroozikhah MR, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Dec;12:65.
- 36.Wen MS, Wang CY, Yeh JK, Chen CC, Tsai ML, Ho MY, et al. The role of Asprosin in patients with dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Dec;20:402.
- 37.Bağcı A. Koroner arter hastalığında SYNTAX skorunun yeri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 9:44–50.
- 38.Acara AC, Bolatkale M, Kızıloğlu İ, İbişoğlu E, Can Ç. A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: Asprosin. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2018 Aug;36:1504–5.
39. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: a novel player in metabolic diseases. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:64.

40. Sun Y, Wu Y, Tang S, Liu H, Jiang Y. Sestrin proteins in cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*. 2020 Sep;508:43–6.
41. Peeters H, Debeer P, Bairoch A, Wilquet V, Huysmans C, Parthoens E, et al. PA26 is a candidate gene for heterotaxia in humans: identification of a novel PA26-related gene family in human and mouse. *Hum Genet*. 2003 May;112:573–80.
42. Gao A, Li F, Zhou Q, Chen L. Sestrin2 as a potential therapeutic target for cardiovascular diseases. *Pharmacological Research*. 2020 Sep;159:104990.
43. Sciarretta S, Forte M, Frati G, Sadoshima J, 2018. New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system. *Circ. Res*. 122, 489–505.
44. Sundararajan S, Jayachandran I, Balasubramanyam M, Mohan V, Venkatesan B, Manickam N. Sestrin2 regulates monocyte activation through AMPK-mTOR nexus under high-glucose and dyslipidemic conditions. *Journal of cellular biochemistry*. 2019;120:8201–13.
45. Yi L, Li F, Yong Y, Jianting D, Liting Z, Xuansheng H, et al. Upregulation of sestrin-2 expression protects against endothelial toxicity of angiotensin II. *Cell Biology and Toxicology*. 2014;30:147–56.
46. Tian C, Gao L, Zucker IH. Regulation of Nrf2 signaling pathway in heart failure: Role of extracellular vesicles and non-coding RNAs. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021 May;167:218–31.
47. Zhou S, Sun W, Zhang Z, Zheng Y. The Role of Nrf2-Mediated Pathway in Cardiac Remodeling and Heart Failure. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:1–16.
48. Hybertson BM, Gao B, Bose SK, McCord JM. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. *Molecular aspects of medicine*. 2011;32:234–46.
49. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 1999;340:115–26.

50. Zhu H, Jia Z, Zhang L, Yamamoto M, Misra HP, Trush MA, et al. Antioxidants and phase 2 enzymes in macrophages: regulation by Nrf2 signaling and protection against oxidative and electrophilic stress. *Experimental biology and medicine*. 2008;233:463–74.
51. Chesley A, Lundberg MS, Asai T, Xiao RP, Ohtani S, Lakatta EG, et al. The β 2-adrenergic receptor delivers an antiapoptotic signal to cardiac myocytes through Gi-dependent coupling to phosphatidylinositol 3'-kinase. *Circulation research*. 2000;87:1172–9.
52. Beresewicz A, Horackova M. Alterations in electrical and contractile behavior of isolated cardiomyocytes by hydrogen peroxide: possible ionic mechanisms. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1991;23:899–918.
53. Bolli R, Zhu WX, Hartley CJ, Michael LH, Repine JE, Hess ML, et al. Attenuation of dysfunction in the postischemic 'stunned' myocardium by dimethylthiourea. *Circulation*. 1987;76:458–68.
54. Calvert JW, Jha S, Gundewar S, Elrod JW, Ramachandran A, Pattillo CB, et al. Hydrogen sulfide mediates cardioprotection through Nrf2 signaling. *Circulation research*. 2009;105:365–74.
55. Zhang Y, Sano M, Shinmura K, Tamaki K, Katsumata Y, Matsushashi T, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal protects against cardiac ischemia–reperfusion injury via the Nrf2-dependent pathway. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010;49:576–86.
56. Motohashi H, Yamamoto M. Nrf2–Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism. *Trends in molecular medicine*. 2004;10:549–57.
57. Rajasekaran NS, Varadharaj S, Khanderao GD, Davidson CJ, Kannan S, Firpo MA, et al. Sustained activation of nuclear erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element signaling promotes reductive stress in the human mutant protein aggregation cardiomyopathy in mice. *Antioxidants & redox signaling*. 2011;14:957–71.

- 58.Rajasekaran NS, Connell P, Christians ES, Yan LJ, Taylor RP, Orosz A, et al. Human α B-crystallin mutation causes oxido-reductive stress and protein aggregation cardiomyopathy in mice. *Cell*. 2007;130:427–39.
59. Öztürk ÖG. Matriks metalloproteinaz enzim ailesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2013;22:209–20.
- 60.Polyakova V, Hein S, Kostin S, Ziegelhoeffer T, Schaper J. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44:1609–18.
- 61.Sethi CS, Bailey TA, Luthert PJ, Chong NHV. Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *British Journal of Ophthalmology*. 2000;84:654–66.
- 62.Thorgeirsson UP, Lindsay CK, Cottam DW, Gomez DE. Tumor invasion, proteolysis, and angiogenesis. *Brain Tumor Invasiveness*. 1994;1–15.
- 63.Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Tanaka S, Ohmichi M, Abe S. Sputum matrix metalloproteinase-9: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;105:900–5.
- 64.Brew K, Dinakarbandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*. 2000;1477:267–83.
- 65.Aksun SA, Özmen D, Bayindir O. Metalloproteinazlar, İnhibitörleri ve İlişkili Fizyolojik ve Patolojik Durumlar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*.2001;21:332–42.
- 66.Wilke A, Funck R, Rupp H, Brilla CG. Effect of the renin-angiotensinaldosterone system on the cardiac interstium in heart failure. *Basic Research in Cardiology*. 1996;91:79–84.
- 67.Topol Manual Of Cardiovascular Medicine 5th Edition, 2021.
- 68.Maisel A, Mueller C, Adams Jr K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European journal of heart failure*. 2008;10:824–39.

- 69.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 Sep 21;42:3599–726.
- 70.Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure: results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *American heart journal*. 2006;151:999–1005.
- 71.Cleland JG, Zhang J, Pellicori P, Dicken B, Dierckx R, Shoaib A, et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA cardiology*. 2016;1:539–47.
- 72.Tang WW, Yeo PD. Epidemiology of anemia in heart failure. *Heart Failure Clinics*. 2010;6:271–8.
- 73.Cavusoglu Y, Altay H, Cetiner M, Guvenc TS, Temizhan A, Ural D, et al. Iron deficiency and anemia in heart failure. 2017;3:17-45
- 74.Wong CC, Ng AC, Kritharides L, Sindone AP. Iron deficiency in heart failure: looking beyond anaemia. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25:209–16.
- 75.Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi Jr JL. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Critical care medicine*. 2014;42:2109–17.
- 76.Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *European heart journal*.2014;35:455–69.
- 77.Royston P, Altman DG. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. *Jama*. 2005;293:2467–8.
- 78.Van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *European journal of heart failure*. 2014;16:772–7.

79. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124:2865–73.
80. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TRD, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *British Medical Journal*. 1996;312:222–3.
81. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *The American journal of medicine*. 2002;112:437–45.
82. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2007;28:2539–50.
83. Potter E, Marwick TH. Assessment of left ventricular function by echocardiography: the case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11:260–74.
84. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16:1–11.
85. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:447–56.
86. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:1401–13.

87. Smiseth OA, Ihlen H. Strain rate imaging: why do we need it? Vol. 42, Journal of the American College of Cardiology. American College of Cardiology Foundation Washington, DC; 2003.
88. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? Journal of the American College of cardiology. 2006;47:1313–27.
89. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. European Journal of Echocardiography. 2000;1:154–70.
90. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. Circulation. 2007;116:2597–609.
91. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. Journal of the American Society of Echocardiography. 2004;17:1021–9.
92. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. Journal of Ultrasound in Medicine. 2011;30:71–83.
93. Ashish K, Faisaluddin M, Bandyopadhyay D, Hajra A, Herzog E. Prognostic value of global longitudinal strain in heart failure subjects: A recent prototype. Int J Cardiol Heart Vasc. 2018 Dec 13;22:48–9.
94. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. Heart. 2014 Nov 1;100:1673–80.
95. Morris DA, Ma XX, Belyavskiy E, Kumar RA, Kropf M, Kraft R, et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. Vol. 4, Open Heart. Archives of Disease in childhood; 2017.

96. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71:1947–57.
97. Matsuda Y, Toma Y, Ogawa H, Matsuzaki M, Katayama K, Fujii T, et al. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1983;67:566–71.
98. Yamaguchi M, Arakawa M, A tanaka T, Takaya T, Nagano T, Hirakawa S. Study on left atrial contractile performance: Participation of Frank-Starling mechanism. *Japanese circulation journal*. 1987;51:1001–9.
99. Pathan F, D’Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30:59-70.
100. Yuda S, Muranaka A, Miura T. Clinical implications of left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography. *J Echocardiogr*. 2016 Sep;14:104–12.
101. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. *European heart journal*. 2001;22:22–36.
102. Bowman AW, Kovács SJ. Left atrial conduit volume is generated by deviation from the constant-volume state of the left heart: a combined MRI-echocardiographic study. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2004;286:H2416–24.
103. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. *European heart journal*. 2001;22:22–36.
104. Karagöz U: Transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisi saptanan hastaların sol atrial strain parametlerinin elektrokardiyografik bulgularla değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir*, 2021,19-28.

- 105.Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *European journal of heart failure*. 2009;11:130–9.
- 106.Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *Journal of cardiovascular translational research*. 2011;4:416–24.
- 107.Butler J. The emerging role of multi-detector computed tomography in heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2007;13:215–26.
- 108.Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Current heart failure reports*. 2015;12:276–83.
- 109.TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020, s15-29. In.
- 110.American Diabetes Association. Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35: 64-71. In.
- 111.Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes care*. 2018;41:13–27.
- 112.Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27:1047–53.
- 113.Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. An epidemiologic analysis of diabetes in Colombia. *Annals of global health*. 2015;81:742–53.
- 114.Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS, et al. Prevalence of diagnosed diabetes in adults by diabetes type—United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67:359.
- 115.Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*. 2014;311:1778–86.

- 116.Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. *Diabetes Care*. 2002 Sep 1;25:1551–6.
- 117.Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28:169–80.
- 118.Oğuz A. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*:2018;46:613–23.
- 119.Quianzon CC, Cheikh IE. History of current non-insulin medications for diabetes mellitus. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*. 2012;2:19081.
- 120.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:e001007.
- 121.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, Obesity and Metabolism*. 2016;18:783–94.
- 122.Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6:e009417.
- 123.Williams DM, Evans M. Are SGLT-2 Inhibitors the Future of Heart Failure Treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. *Diabetes Ther*. 2020 Sep;11:1925–34.
- 124.Raafs AG, Boscutti A, Henkens MT, van den Broek WW, Verdonschot JA, Weerts J, et al. Global longitudinal strain is incremental to left ventricular ejection fraction for the prediction of outcome in optimally treated dilated cardiomyopathy patients. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11:e024505.

125. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 May;71:1947–57.
126. Lam CS, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 inhibitors in heart failure: current management, unmet needs, and therapeutic prospects. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8:e013389.
127. Malagoli A, Rossi L, Bursi F, Zanni A, Sticozzi C, Piepoli MF, et al. Left atrial function predicts cardiovascular events in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32:248–56.
128. Carluccio E, Biagioli P, Mengoni A, Francesca Cerasa M, Lauciello R, Zuchi C, et al. Left atrial reservoir function and outcome in heart failure with reduced ejection fraction: the importance of atrial strain by speckle tracking echocardiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018;11:e007696.
129. Rossi A, Carluccio E, Cameli M, Inciardi RM, Mandoli GE, D'Agostino A, et al. Left atrial structural and mechanical remodelling in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2021;8:4751–9.
130. Cameli M, Lisi M, Focardi M, Reccia R, Natali BM, Sparla S, et al. Left Atrial Deformation Analysis by Speckle Tracking Echocardiography for Prediction of Cardiovascular Outcomes. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110:264–9.
131. Wang H, Li N, Shao X, Li J, Guo L, Yu X, et al. Increased plasma sestrin2 concentrations in patients with chronic heart failure and predicted the occurrence of major adverse cardiac events: A 36-month follow-up cohort study. *Clinica Chimica Acta*. 2019 Aug;495:338–44.
132. Wang M, Liu J, Qin J, Liu M, Feng Y, Shi L, et al. Increased expression of Sestrin2 in human and experimental heart failure. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9:8075–82.

133. Chung HS, Hwang HJ, Hwang SY, Kim NH, Seo JA, Kim SG, et al. Association of serum Sestrin2 level with metabolic risk factors in newly diagnosed drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;144:34–41.
134. Güven C, Kafadar H. Evaluation of Plasma Asprosin Concentration in Patients with Coronary Artery Disease. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2022;
135. Konishi M, Baumgarten A, Ishida J, Saitoh M, Anker SD, Springer J. Protein levels in Keap1-Nrf2 system in human failing heart. *International Journal of Cardiology*. 2016;225:62–4.
136. Li J, Ichikawa T, Villacorta L, Janicki JS, Brower GL, Yamamoto M, et al. Nrf2 protects against maladaptive cardiac responses to hemodynamic stress. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29:1843–50.
137. Jordan A, Roldan V, Garcia M, Monmeneu J, De Burgos FG, Lip GYH, et al. Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis. *Journal of internal medicine*. 2007;262:385–92.
138. Frantz S, Störk S, Michels K, Eigenthaler M, Ertl G, Bauersachs J, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases levels in patients with chronic heart failure: an independent predictor of mortality. *European journal of heart failure*. 2008;10:388–95.
139. Ozcelik S, Celik M, Vural A, Aydin B. The effect of low and high dose empagliflozin on HbA1c and lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A real-world data. *North Clin Istanbul*. 2019 Dec 2;7:167–73.