T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

65 YAŞ ALTI DİYABETES MELLİTUSLU VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK GEÇMİŞİ OLMAYAN HASTALARDA SODYUM-GLİKOZ KOTRANSPORTER-2 İNHİBİTÖRLERİNİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Hazırlayan
Arş. Gör. Dr. Ömer Faruk YILMAZ

Danışman
Doç. Dr. Uğur AKSU

2025 –AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

65 YAŞ ALTI DİYABETES MELLİTUSLU VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK GEÇMİŞİ OLMAYAN HASTALARDA SODYUM-GLİKOZ KOTRANSPORTER-2 İNHİBİTÖRLERİNİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Hazırlayan

Arş. Gör. Dr. Ömer Faruk YILMAZ

Danışman

Doç. Dr. Uğur AKSU

AFYONKARAHİSAR-2025

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın	**Danışmanın**
Adı Soyadı: Dr. Ömer Faruk YILMAZ	Adı Soyadı: Doç.Dr. Uğur AKSU
İmza:	İmza:

KABUL VE ONAY

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: 65 Yaş Altı Diyabetes Mellituslu ve Kardiyovasküler Hastalık Geçmişi Olmayan Hastalarda Sodyum-Glikoz Kotransporter-2 İnhibitörlerinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Tezi Hazırlayan: Arş. Gör. Dr. Ömer Faruk YILMAZ

Tez Savunma Tarihi: 14 Mayıs 2025

Tez Kabul Tarihi: 14 Mayıs 2025

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Uğur AKSU

İş bu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI'NDA TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Doç. Dr. Serkan GÖKASLAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D.

ÜYE

Doç. Dr. Uğur AKSU

Afyonkarahisar
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D.

ÜYE

Doç. Dr. İbrahim Etem DURAL

Afyonkarahisar
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D.

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Necip BECİT
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren ilgi ve desteğini esirgemeyen; bilgi birikimi, hasta yaklaşımı ve insan yönetimi konularında bana her zaman örnek olan değerli bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Ersel ONRAT hocama en içten şükranlarımı ve derin saygılarımı sunarım.

Tezim süresince değerli vaktini paylaşarak bana rehberlik eden; girişimsel işlemlerdeki üstün başarısı ve çalışma azmi ile örnek aldığım kıymetli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Uğur AKSU hocama minnettarım. Ayrıca, tezime desteklerini esirgemeyen Dahiliye ana bilim dalından Sayın Doç. Dr. Mahmut APAYDIN hocama, Uzm. Dr. Serdar GÖK, Dr. Merve DOĞRUOĞLU, Dr. Pirsu UĞUZ YILDIRIM, Dr. Maryam MAMMADZADA ve diğer meslektaşlarım ile Hem. Ayşe ÖZCAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Hasta muayenesindeki özenli yaklaşımı, eğitici yönü ve ilham verici rehberliğiyle bana yol gösteren kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Alaettin AVŞAR'a; Kardiyoloji Bölümü'ne adım attığım ilk günden itibaren yanımda olup her zaman sorunlarıma çözüm bulan, sıcak ve samimi desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Serkan GÖKASLAN hocama; içten destekleri ve sahiplenici yaklaşımları için Doç. Dr. Çiğdem Özer GÖKASLAN hocama ve zor zamanlarımda yanımda olup desteğini her daim hissettiren Sayın Doç. Dr. Semiha ORHAN hocama gönülden teşekkür ederim.

Hekimlik kariyerim ve akademik gelişimimde bana rol model olan Sayın Doç. Dr. İbrahim Etem DURAL hocama; ilk anjiyografi işlemimde beni cesaretlendiren Sayın Doç. Dr. Zafer YALIM hocama ve bilgi birikimi, çalışkanlığı, akademik çalışmaları ve destekleriyle bana örnek olan Sayın Dr. Yusuf Ziya ŞENER hocama en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, meslektaşlarıma ve yoğun bakım, servis, anjiyo ve poliklinik ekiplerindeki değerli çalışma arkadaşlarıma sevgi, saygı ve teşekkürlerimi iletmek isterim.

Bugünlere ulaşmamda en büyük pay sahibi olan, bana her zaman doğruluktan ve ilim yolundan ayrılmamayı öğreten, duruşlarıyla bana örnek olan sevgili aileme; özellikle babam Prof. Dr. Ramazan YILMAZ'a ve anneme tüm emekleri için şükranlarımı sunarım. Kardeşime de ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca yanımda olan, sevgisi ve desteğiyle bana güç veren sevgili eşime; hayatıma anlam katan, neşeleriyle içimi ısıtan sevgili kızlarıma ve bana her zaman sevgi ve desteklerini esirgemeyen değerli eşimin ailesine de gönülden teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği olan, bana bilgi ve erdemi öğreten tüm öğretmenlerime de en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer Faruk YILMAZ
Afyonkarahisar, 2025

65 YAŞ ALTI DİYABETES MELLİTUSLU VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK GEÇMİŞİ OLMAYAN HASTALARDA SODYUM-GLİKOZ KOTRANSPORTER-2 İNHİBİTÖRLERİNİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

Arş. Gör. Dr. Ömer Faruk YILMAZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi
Mayıs 2025

Danışman: Doç. Dr. Uğur AKSU

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, 65 yaş altı ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan tip 2 diyabetli bireylerde SGLT-2 inhibitörlerinin otonom sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine erken etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Üç ay boyunca empagliflozin veya dapagliflozin kullanan hastalarda, 24 saatlik ritim holter ile kalp hızı değişkenliği, kalp hızı türbülansı, speckle tracking ekokardiyografi, yüzey elektrokardiyografi ve biyokimyasal parametreler karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 52 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 53,04 yıl olup yaşları 36 ile 65 arasında değişmekteydi; %48,08'i erkekti. Hastaların %78,85'i empagliflozin (25 mg/gün), %21,15'i ise dapagliflozin (10 mg/gün) kullanmaktaydı. Hastaların ortalama diyabet süresi 3,64 yıl olarak saptanmıştır. Üç aylık tedavi sonrası, SDANN ($p=0,036$) ve LF gücü ($p=0,020$) anlamlı şekilde arttı; LF/HF oranında değişiklik izlenmedi ($p=0,357$). 24 saatlik ritim Holter analizine göre, minimum kalp hızı 1,86 bpm azaldı ($p=0,039$). Yüzey elektrokardiyografi ile ölçülen ortalama kalp hızı ise 4,26 bpm düşerek istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$). Vücut ağırlığında 5,67±3,63 kg ($p<0,001$), vücut kitle indeksinde 2,07±1,27 kg/m² ($p<0,001$) ve HbA1c düzeyinde %1,11 ($p<0,001$) oranında anlamlı düşüş saptandı. Ayrıca, serum magnezyum düzeyinde 0,06±0,18 mmol/L'lik artış izlendi ($p=0,014$). Global longitudinal strain değerinde 2,23±2,55 birimlik anlamlı iyileşme kaydedildi ($p<0,001$). Elektrokardiyografik incelemelerde; QT interval süresi 16,23±21,42 ms ($p<0,001$), QTc Bazett 8,47±23,64 ms ($p=0,012$), QTc Fridericia 11,39±18,88 ms ($p<0,001$) ve QTc Hodges 8,76±18,64 ms ($p=0,001$) düzeyinde anlamlı uzamalar gösterdi.

Sonuç: SGLT-2 inhibitörleri, diyabetik hastalarda otonom sinir sistemi üzerinde dengeleyici ve düzenleyici etkiler göstermiş; kalp hızı değişkenliği ve sol ventrikül mekanik fonksiyonlarında anlamlı iyileşmelere yol açmıştır. Bu bulgular, söz konusu ajanların otonom disfonksiyonun erken dönem modülasyonunda potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, QT ve QTc interval uzamalarının olası proaritmik etkileri açısından dikkatli olunmalı ve elde edilen veriler, daha büyük örneklemli, uzun dönemli çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kalp hızı değişkenliği, Kardiyovasküler koruma, Otonom sinir sistemi, SGLT-2 inhibitörleri, Speckle tracking ekokardiyografi

THE EFFECT OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS UNDER 65 YEARS OF AGE WITH DIABETES MELLITUS AND NO HISTORY OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Res. Asst. Dr. Ömer Faruk YILMAZ

Afyonkarahisar Health Sciences University
Faculty of Medicine Department of Cardiology Medical Specialty Thesis
May 2025

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Uğur AKSU

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the early effects of SGLT-2 inhibitors on the autonomic nervous system and cardiovascular system in individuals under the age of 65 with type 2 diabetes mellitus and no known cardiovascular disease.

Methods: Patients who received empagliflozin or dapagliflozin for three months were evaluated using 24-hour Holter monitoring (to assess heart rate variability and heart rate turbulence), speckle-tracking echocardiography, surface electrocardiography, and biochemical parameters.

Results: A total of 52 patients were included in the study. The mean age was 53.04 years (range: 36–65), and 48.08% were male. Among the patients, 78.85% used empagliflozin (25 mg/day) and 21.15% used dapagliflozin (10 mg/day). The mean duration of diabetes was 3.64 years. After three months of treatment, SDANN ($p=0.036$) and LF power ($p=0.020$) significantly increased, while no significant change was observed in the LF/HF ratio ($p=0.357$). According to the 24-hour Holter analysis, the minimum heart rate decreased by 1.86 bpm ($p=0.039$). The mean heart rate measured by surface electrocardiography also showed a statistically significant reduction of 4.26 bpm ($p=0.007$). Significant reductions were observed in body weight (5.67 ± 3.63 kg, $p<0.001$), body mass index (2.07 ± 1.27 kg/m², $p<0.001$), and HbA1c levels (1.11%, $p<0.001$). Additionally, a significant increase of 0.06 ± 0.18 mmol/L in serum magnesium levels was recorded ($p=0.014$). A significant improvement of 2.23 ± 2.55 units in global longitudinal strain was noted ($p<0.001$). Electrocardiographic evaluations revealed significant prolongations in QT interval (16.23 ± 21.42 ms, $p<0.001$), QTc Bazett (8.47 ± 23.64 ms, $p=0.012$), QTc Fridericia (11.39 ± 18.88 ms, $p<0.001$), and QTc Hodges (8.76 ± 18.64 ms, $p=0.001$).

Conclusion: SGLT-2 inhibitors demonstrated balancing and regulatory effects on the autonomic nervous system in diabetic patients and resulted in significant improvements in heart rate variability and left ventricular mechanical function. These findings suggest that such agents may offer a potential therapeutic option for the early modulation of autonomic dysfunction. However, caution is warranted regarding the observed prolongations in QT and QTc intervals due to their potential proarrhythmic implications, and the results should be validated by larger, long-term studies.

Key words: Autonomic nervous system, Cardiovascular protection, Heart rate variability, SGLT-2 inhibitors, Speckle tracking echocardiography

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK ii
KABUL VE ONAY iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
İÇİNDEKİLER vii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ ix
TABLOLAR DİZİNİ xii
ŞEKİLLER DİZİNİ xiii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Diyabetes Mellitus 4
2.1.1. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi 4
2.1.2. Türkiye ve Türk Dünyasında Diyabetin Epidemiyolojisi 4
2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus 5
2.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklar 7
2.3.1. Diyabetik Kardiyomiyopati 8
2.3.2. Diyabetik Kardiyak Otonomik Nöropati 11
2.4. Kalp Hızı Değişkenliği ve Kalp Hızı Türbülansı 12
2.5. Sodyum-Glikoz Kotransportör-2 İnhibitörleri 14
2.5.1. Metabolik Etkileri 15
2.5.2. Aterosklerotik Kalp Hastalığı ve İnflamasyon 16
2.5.3. Speckle Tracking Ekokardiyografi ve SGLT-2 İnhibitörleri 17
2.5.4. SGLT-2 İnhibitörlerinin Anti-aritmik Potansiyeli 19
2.6. Çalışmanın Hipotezi ve Hedefleri 20

3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. Etik Kurul Onayı 22
3.2. Çalışma Dizaynı ve Hasta Popülasyonu 22
3.3. İzlenen Parametreler ve Ölçümler 24
3.3.1. Ritim Holter Ölçümleri 24
3.3.2. Antropometrik ve Laboratuvar Ölçümleri 25
3.3.3. Speckle Tracking Ekokardiyografi Ölçümleri 26
3.3.4. Elektrokardiyografi Ölçümleri 27
3.4. İstatistiksel Analiz 30
4. BULGULAR 32
4.1. Demografik Özellikler 32
4.2. Primer Sonlanım Noktası: Kardiyak Otonom Değerlendirme 33
4.2.1. HRV Düşüklüğünün Değerlendirilmesi ve Alt Grup Analizleri 38
4.3. Sekonder Sonlanım Noktaları 40
4.3.1. Metabolik ve Hematolojik Parametreler 40
4.3.2. Sol Ventrikül Mekanik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi 46
4.3.3. Elektrokardiyografik Etkilerinin Değerlendirilmesi 50
5. TARTIŞMA 57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 69
7. KAYNAKLAR 70
EKLER 92
EK-1: Etik Kurul İzin Belgesi 92

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AF	Atriyal fibrilasyon
AFSÜ	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
AGE	İleri Glikasyon Son Ürünü
AKH	Aterosklerotik kalp hastalığı
AKÖ	Ani Kardiyak Ölüm
BNP	B-tipi Natriüretik Peptit
Ca^{+2}	Kalsiyum
Cl^{-}	Klor
CRP	C-reaktif protein
DAN	Diyabetik Otonom Nöropati
DKM	Diyabetik Kardiyomiyopati
DM	Diyabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EPO	Eritropoietin
GA	Güven Aralığı
GCS	Global Sirkumferansiyel Strain
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
GLS	Global Longitudinal Strain
HbA1c	Glikozile hemoglobin
Hct	Hematokrit
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HF	Yüksek Frekans
HFmrEF	Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
HFpEF	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
HFrEF	Azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetersizliği
HRV	Kalp Hızı Değişkenliği
HRT	Kalp Hızı Türbülansı
IL-6	İnterlökin 6
IRS	Insülin Reseptör Substratı

K^+	Potasyum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
K_{ATP}	ATP-duyarlı potasyum
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	Konjestif Kalp Yetersizliği
KON	Kardiyak Otonomik Nöropati
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LF	Düşük Frekans
LGI	Düşük Dereceli İnflamasyon
LVEF	Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu
MACE	Majör Adverse Kardiyovasküler Olay
Mg^{+2}	Magnezyum
MI	Miyokard Enfarktüsü
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSC	Mezenkimal kök hücre
n	Çalışma Populasyonu
Na^+	Sodyum
NLR	Nötrofil-Lenfosit Oranı
OSA	Obstrüktif Uyku Apnesi
OSS	Otonom Sinir Sistemi
pNN50	Ardışık NN Çiftleri Arasındaki Farkın >50 Ms Olduğu Çiftlerin Yüzdesi
PPAR-γ	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama
RAGE	İleri Glikasyon Son Ürün Reseptörü
RMSSD	Ardışık NN Aralıkları Arasındaki Farkların Karekök Ortalaması
SD	Standart Sapma
SDANN	24 Saatlik Holter EKG Kayıtlarının 5 Dakikalık Segmentlerinin Ortalama RR Aralıklarının Standart Sapması
SDNN	Tüm Normal RR Aralıklarının Standart Sapması
SE	Standart Hata
SGLT-2	Sodyum-Glikoz Kotransportör-2
SII	Sistemik İnflamatuar İndeks
SMAD	Sma ve Mad İlişkili Proteinler Ailesi
STE	Speckle Tracking Ekokardiyografi

SYA	Serbest Yağ Asidi
T1DM	Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TDI	Doku dopler görüntüleme
TGF-β1	Transforming Growth Faktör Beta 1
TI	Triangular İndeks
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TO	Türbülans onset
TS	Türbülans slope
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VT	Ventriküler Taşikardi
Δ	Değişim
µL	Mikrolitre

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1 Demografik Özellikler 33
Tablo 4.2 SGLT-2 İnhibitörlerinin Kardiyak Otonomik Fonksiyon Üzerine Etkisi.. 37
Tablo 4.3 SGLT-2 İnhibitörü Tedavisinin HRV Düşüklüğü Üzerine Etkisi 39
Tablo 4.4 Metabolik ve Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi 45
Tablo 4.5 Sol Ventrikül Mekanik Fonksiyonlarının İncelenmesi 49
Tablo 4.6 QT ve QTc Değişimlerinin Klinik Değişkenlerle Pearson Korelasyonu... 53
Tablo 4.7 SGLT-2 İnhibitörlerinin Kardiyak Elektriksel İletim Üzerine Etkileri 56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Tip 2 Diyabetes Mellitusun Temel Patofizyolojisi 6
Şekil 2.2 Diyabetik Kardiyomiyopati Patofizyolojisi 9
Şekil 2.3 SGLT-2 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması..... 15
Şekil 2.4 Sol Ventrikül Global Sirkumferansiyel Strain Analizine Örnek Görsel..... 17
Şekil 3.1 Türbülans Onset Formülü 25
Şekil 3.2 QTc İntervali Bazett, Fridericia ve Hodges Formülleri 29
Şekil 4.1 Yaş Gruplarına Göre Hasta Dağılımı..... 32
Şekil 4.2 Zaman Alanı Parametreleri 34
Şekil 4.3 Frekans Alanı Parametreleri 35
Şekil 4.4 HRT Parametreleri 35
Şekil 4.5 Kalp Hızı Ölçümleri..... 36
Şekil 4.6 SGLT-2 İnhibitörü Kullanımına Göre HRV Düşüklüğü (%) 38
Şekil 4.7 Kilo, VKİ ve HbA1c değerlerinde gözlenen değişimler..... 40
Şekil 4.8 Elektrolit ve mineral parametrelerinde değişimler 41
Şekil 4.9 Hematolojik Parametrelerde Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişim..... 42
Şekil 4.10 Lökosit ve Lenfosit Alt Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişim 42
Şekil 4.11 Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks Değişimi..... 43
Şekil 4.12 CRP ve Nötrofil-Lenfosit Oranı Değişimi 43
Şekil 4.13 Albumin ve Total Protein Değişimi..... 44
Şekil 4.14 Sol Ventrikül Fonksiyonel Parametreler Karşılaştırması 46
Şekil 4.15 Sol Ventrikül Strain Parametrelerinin Karşılaştırılması (%) 47
Şekil 4.16 Kısa Eksen ve Endokardiyal Strain Karşılaştırması 47
Şekil 4.17 Sol Ventrikül Hacim ve Yüzey Alanı Değişim Parametreleri 48
Şekil 4.18 Yüzey EKG Temel Parametrelerinde Ortalama Değişim..... 50
Şekil 4.19 QT ve QTc İntevallerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Değerleri 51
Şekil 4.20 Ortalama EKG Kalp Hızı ile QT Değişimi Arasındaki İlişki 52
Şekil 4.21 Holter Minimum Kalp Hızı ile QT Değişimi Arasındaki İlişki..... 52
Şekil 4.22 Tp-e Süresi Değişimi 54
Şekil 4.23 Transmural Repolarizasyon İndekslerinde Zamanla Değişim..... 54
Şekil 4.24 Frontal QRS-T Aksı Değişimi 55

1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile seyreden kompleks bir metabolik bozukluk olup, insülin sekresyonu, insülin etkisi ya da her ikisindeki defektlere bağlı olarak gelişmektedir. Hastalığa ilişkin ilk tanımların milattan önce Antik Mısır metinlerinde yer aldığı bilinmekle birlikte, geçen yüzyıllar içerisinde DM'nin patofizyolojik temelleri ve yol açtığı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar büyük ölçüde aydınlatılmıştır (1–3). Günümüzde özellikle Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), yaşam tarzı değişiklikleri, obezite ve yaşlanma gibi faktörlerin etkisiyle küresel düzeyde en önemli halk sağlığı problemlerinden biri haline gelmiştir. Uluslararası epidemiyolojik tahminlere göre, günümüzde dünya genelinde 537 milyondan fazla birey diyabetle yaşamaktadır ve bu sayının 2045 yılına kadar 783 milyona ulaşması öngörülmektedir (4).

DM'nin sistemik doğası, hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonların gelişimine zemin hazırlayarak hastalık yükünü belirgin şekilde artırmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar arasında koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler olaylar, kalp yetersizliği (KY) ve periferik arter hastalığı yer alırken; mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik retinopati, nefropati ve kardiyak otonom nöropati (KON) gibi klinik tablolarda kendini göstermektedir (5). Bu bağlamda, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyabetli bireylerde hem morbidite hem de mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Literatürde, diyabetli erişkinlerin kardiyovasküler olay geçirme riskinin diyabeti olmayan bireylere göre iki ila dört kat daha yüksek olduğu raporlanmıştır (6,7). Bu artmış riskin patofizyolojik temelinde; kronik hiperglisemi, insülin direnci, sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi çoklu mekanizmalar yer almaktadır. Özellikle uzun süreli hiperglisemi, vasküler yapılarda ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) birikimine neden olarak endotelyal hasarı artırmakta ve aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır. Bu durum, miyokard enfarktüsü (MI) başta olmak üzere çeşitli kardiyovasküler olayların gelişme olasılığını anlamlı ölçüde yükseltmektedir (5,8,9).

T2DM'de artan kardiyovasküler riskin altında yatan önemli patofizyolojik mekanizmalardan biri de diyabetik KON'dur. KON, otonom sinir sistemindeki

(OSS) disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ve genellikle diyabetin uzun seyri boyunca gelişen bir nöropatik komplikasyondur. OSS içindeki sempatik ve parasempatik denge bozulduğunda, kalp hızı değişkenliği (HRV) azalır ve kardiyak elektriksel stabilite zayıflar. Bunun sonucunda diyabetik bireylerde istirahat taşikardisi, efor kapasitesinde azalma, ortostatik hipotansiyon ve non-dipping fenomeni gibi otonomik disfonksiyon bulguları gözlenebilir. Ayrıca KON, QT intervalinde uzama, ventriküler repolarizasyon bozuklukları ve ani kardiyak ölüm (AKÖ) riskinde artış gibi klinik olarak anlamlı kardiyak etkilerle ilişkilidir (10).

Son yıllarda, sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri, diyabet tedavisinde yalnızca glisemik kontrolü hedefleyen klasik yaklaşımların ötesine geçerek terapötik paradigmayı köklü biçimde dönüştürmüştür. Bu ajanlar, kan glikoz düzeylerini düşürücü etkilerinin ötesinde, kardiyovasküler ve renal sistemler üzerinde sağladıkları belirgin koruyucu faydalar ile ön plana çıkmaktadır (11–13). Etkilerini, böbrek proksimal tübüllerindeki SGLT-2 taşıyıcı proteinlerini inhibe ederek sodyum ve glikoz reabsorpsiyonunu engellemek suretiyle gösterirler. Bu mekanizma ile oluşturdukları glikozüri ve natriürezis, intravasküler volümün azalmasına ve dolayısıyla sistemik kan basıncında düşüşe neden olur (14). Bu hemodinamik değişiklikler, preload ve afterload üzerinde azaltıcı etki yaratarak miyokardiyal iş yükünü hafifletir ve KY'nin ilerleyişini yavaşlatır (15). Öte yandan, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler koruyuculuğu yalnızca hemodinamik faydalarla sınırlı kalmamakta; hücresel düzeyde Na^+/H^+ değişiminin düzenlenmesi yoluyla mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiği ve inflamatuvar süreci baskıladığı da gösterilmiştir (16).

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler koruyucu etkilerinin önemli bir bileşeni, kardiyak OSS üzerindeki düzenleyici rolleri olabilir. Bu ilaçların, özellikle, diüretik etkilerine rağmen tedavi sürecinde refleks taşikardi gözlenmemesi, SGLT-2 inhibitörlerinin sempatik tonusu azalttığını düşündürmektedir (17). Klinik ve preklinik çalışmalarda, bu ilaçların HRV ve kalp hızı türbülansı (HRT) gibi kardiyak OSS parametrelerini iyileştirdiği gösterilmiştir (18,19). Ancak, bu alandaki çalışmalar hâlâ sınırlıdır ve özellikle daha genç ve KVH öyküsü bulunmayan T2DM tanılı hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin OSS üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmanın temel amacı, KVH tanısı bulunmayan genç ve orta yaş grubu T2DM hastalarında, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler sistem ve OSS üzerindeki etkilerini çok yönlü parametrelerle değerlendirmektir. Bu doğrultuda, primer sonlanım noktası olarak kardiyak otonom fonksiyonların incelenmesi planlandı; bu kapsamda HRV, HRT ve diğer OSS göstergelerinin incelenmesi hedeflenen başlıca parametreleri oluşturmaktadır. Sekonder sonlanım noktaları çerçevesinde ise metabolik, hematolojik, inflamatuvar belirteçler ile miyokardiyal mekanik fonksiyonlar ve yüzey elektrokardiyografisi (EKG) bulgularının analiz edilmesi öngörülmektedir. Mevcut literatürde, genç-orta yaş T2DM popülasyonunda OSS temelli parametrelerin prospektif şekilde incelendiği ve bu sayede kardiyak otonom disfonksiyon gelişiminin önlenmesine yönelik öngörü sağlayan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu bağlamda, çalışmamızın SGLT-2 inhibitörlerinin olası otonom denge düzenleyici etkilerine odaklanarak, erken dönemde tanısal farkındalığa ve önleyici yaklaşımlara katkı sunması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

DM, pankreasın yeterli miktarda insülin üretememesi veya vücudun insüline karşı direnç geliştirmesi sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır. DM, yalnızca karbonhidrat metabolizmasını değil, aynı zamanda lipit ve protein metabolizmasını da bozarak çoklu organ sistemlerinde ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu sebeple, diyabet dünya genelinde hızla büyüyen bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (20,21).

2.1.1. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

DM, küresel ölçekte hızla artan bir halk sağlığı sorunu olup, 2021'de 537 milyon olan hasta sayısının 2045'te 783 milyona ulaşması beklenmektedir (4,22). Bu artış; obezite, fiziksel inaktivite ve yaşlanmayla ilişkilidir (23,24). Düşük ve orta gelirli ülkelerde farkındalık eksikliği ve yetersiz yönetim, komplikasyonları artırmaktadır (4,20,25). Geleneksel olarak 45 yaş üstünde sık görülen T2DM, günümüzde genç bireylerde de artış göstermektedir. Obeziteye bağlı gelişen insülin direnci, T2DM'nin daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (26,27). Cinsiyet farklılıkları da önemlidir. Bazı bölgelerde kadınlarda prevalans daha yüksektir (4). Kadınlara özgü riskler arasında gestasyonel diyabet öyküsü dikkat çekicidir. Gebelikte ortaya çıkan bu durum, doğum sonrası normale dönse bile, ilerleyen yıllarda T2DM gelişme riskini artırmaktadır (20,21,28,29).

2.1.2. Türkiye ve Türk Dünyasında Diyabetin Epidemiyolojisi

Türkiye ve Türk dünyası ülkelerinde diyabet, küresel eğilimlere paralel olarak artan bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle T2DM prevalansındaki yükseliş; obezite, kentleşme ve batı tarzı yaşam biçiminin yaygınlaşmasıyla ilişkilidir. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans-I (TURDEP-I) çalışmasında diyabet prevalansı %7,2 iken, 2010'daki TURDEP-II çalışmasında bu oran %13,7'ye çıkmıştır (30,31). Bu dramatik artış, yaşam tarzındaki olumsuz değişiklikleri ve obezitenin yaygınlaşması ile doğrudan ilişkilendirilmektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin çalışmasına göre, diyabetli bireylerin %59'u obezdir ve kadınlarda obezite oranı daha yüksektir (32). Konya ve Trabzon'da yapılan araştırmalar, obez kadınlarda diyabet riskinin daha belirgin olduğunu

göstermektedir (33,34). Menopoz sonrası artan visseral yağlanma da kadınlarda metabolik riskleri artırmaktadır (35). HELIUS çalışması (29) da Avrupa'daki etnik gruplar arasında, kadınlarda daha yüksek diyabet oranlarını bildirmiştir. Bu nedenle, diyabet ve obezitenin cinsiyet bazlı farklılıkları dikkate alınarak oluşturulacak önleyici programlar, uzun vadede diyabet prevalansında önemli bir azalma sağlayabilir.

Türk dünyası ülkelerinde de benzer eğilimler gözlenmektedir. Azerbaycan'da diyabet prevalansı %12,1 olup, 2045'te %14,7'ye ulaşması beklenmektedir. Kazakistan'da bu oran %11,5 olup, 2045 için %13,9 öngörülmektedir. Türkmenistan'da 2020'de prevalans %10,9'dur ve 2045'te %13,5'e çıkacağı tahmin edilmektedir. Kentsel alanlarda oranlar daha yüksektir ve kadınlarda diyabet prevalansı erkeklere kıyasla daha fazladır (4). Bu bulgular, Türkiye ve çevre Türk topluluklarında diyabet prevalansının benzer eğilimler göstermesinin, ortak genetik yapıdan kaynaklanabilecek potansiyel bir yatkınlık ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Farklı coğrafyalarda yaşamalarına ve yaşam tarzlarında bazı farklılıklar bulunmasına rağmen, diyabetin temel risk faktörlerinin ve görülme oranlarının benzer olması, genetik faktörlerin diyabet epidemiyolojisindeki rolünü vurgulamaktadır. Bu durum, toplumlar arası karşılaştırmalı araştırmaların önemini ortaya koymakta ve genetik ile çevresel etkileşimlerin daha iyi anlaşılması için ortak multidisipliner çalışmaların gerekliliğini göstermektedir.

2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

T2DM, genetik yatkınlık, obezite, abdominal yağlanma, sedanter yaşam tarzı ve hormonal düzensizliklerin etkileşimiyle ortaya çıkan kronik, progresif ve kompleks bir metabolik hastalıktır (36–38). T2DM'nin patofizyolojisinde periferik insülin direnci ve β-hücre disfonksiyonu temel rol oynar. Yağ dokusunun artması serbest yağ asitlerinin (SYA) düzeyini yükselterek iskelet kası ve karaciğerde insülin sinyal iletimini bozar, glikoz alımını azaltır. Serin kinazların aktive olmasıyla insülin reseptör substratları (IRS-1/2) serin fosforilasyona uğrayarak insülin duyarlılığını azaltır. TNF-α, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artması ve adiponektin düzeylerinin azalması da bu süreci şiddetlendirir. Endokrin sistemden salınan büyüme hormonu lipolizi, kortizol ise hepatik glukoneogenezi artırarak insülin etkilerini zayıflatır. Moleküler düzeyde PI3K/Akt sinyal yolaklarında bozulma, glikoz taşınmasını engellerken, protein kinaz C-ε aktivasyonunun artması insülin reseptör gen ekspresyonunu baskılar.

Hastalığın ilerleyici doğasında β-hücre fonksiyon kaybı da belirleyicidir; başlangıçta insülin salınımı artarak insülin direncini kompanse etmeye çalışsa da zamanla bu telafi mekanizması yetersiz kalır. Kronik hiperglisemi, lipotoksisite, oksidatif stres, inflamasyon ve amiloid birikimi β-hücre hasarını hızlandırır. Bu süreçlerin sonunda pankreatik insülin rezervi %50'den fazlasını kaybedebilir ve glisemik kontrol bozulur. Tüm bu mekanizmalar T2DM'nin progresif doğasını yansıtarak hastalığın uzun dönem yönetimini zorlaştırmaktadır (39–44). T2DM'nin bu çok faktörlü patofizyolojik süreci, Şekil 2.1'de şematik olarak özetlendi.



Şekil 2.1 Tip 2 Diyabetes Mellitusun Temel Patofizyolojisi

(Kısaltmalar: KAH, Koroner arter hastalığı; PAH, Periferik arter hastalığı; T2DM, Tip 2 diyabetes mellitus)

T2DM, polidipsi, poliüri, polifaji, kronik yorgunluk ve bulanık görme gibi semptomlarla seyredebilir ve tanısı açlık plazma glikozu, oral glikoz tolerans testi ve HbA1c düzeyleriyle konur (20,45–47). Tedavinin temel amacı glisemik kontrolü sağlamak, hastalığın progresyonunu yavaşlatmak ve diyabetik komplikasyonları önlemektir. Bu hedeflere ulaşmak multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik ajanların birlikte kullanıldığı kombine tedavi yaklaşımları tercih edilirken, özellikle hastalığın erken dönemlerinde sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve kilo kontrolü gibi müdahaleler insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü destekler. Obezite, T2DM gelişiminde

merkezi bir rol oynadığı için kilo kaybı tedavinin temel hedeflerinden biridir. Düşük glisemik indeksli karbonhidratlar ve liften zengin besinler tokluk hissini artırarak kilo yönetimini kolaylaştırırken, haftada en az 150 dakika önerilen orta yoğunlukta aerobik egzersiz kas dokusunun glikoz kullanımını artırarak insülin duyarlılığını iyileştirir (48–51).

Yaşam tarzı değişiklikleri yetersiz kaldığında, T2DM tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar gündeme gelir. Tedavi bireyselleştirilmeli; eşlik eden hastalıklar ve hipoglisemi riski göz önünde bulundurulmalıdır (21,52,53). İlk basamak ilaç olan metformin, hepatik glikoz üretimini azaltır ve insülin duyarlılığını artırır (54,55). Sekretagoglar (sülfonilüreler, glinidler) insülin salınımını artırır ancak hipoglisemi riski taşır (56,57). Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, glikoz bağımlı insülin salınımı sağlar; SAVOR-TIMI 53 (58) ve EXAMINE (59) çalışmaları bu ajanların KY riski açısından dikkatli kullanımını önermektedir (60). Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri (liraglutid, semaglutid), glukagonu baskılar, insülini artırır ve kardiyovasküler yarar sağlar (61–65). SGLT-2 inhibitörleri, glikozun idrarla atılımını artırarak glisemiyi düşürür; EMPA-REG OUTCOME (11), CANVAS (12) ve DECLARE-TIMI 58 (13) çalışmaları kardiyorenal koruma göstermiştir (21,66). Tiazolidindionlar, insülin duyarlılığını artırır ancak ödem ve KY riski taşır (21,66,67). Alfa-glikozidaz inhibitörleri, postprandiyal glisemiyi düzenler (68). Tüm bu ajanların etkinliği, ancak düzenli klinik izlem ve metabolik parametrelerin takibiyle değerlendirilebilir. Bu nedenle, T2DM yönetiminde düzenli izlem, tedavinin başarısı için hayati öneme sahiptir. Kan glikozu ve HbA1c düzeylerinin düzenli takibi, komplikasyonların önlenmesi açısından kritiktir (21).

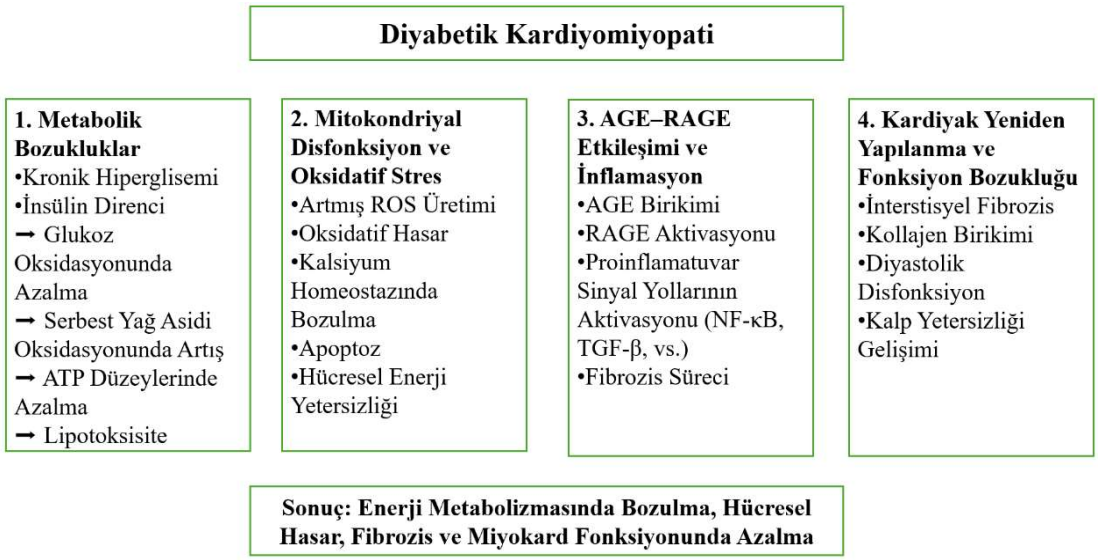
2.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabet, KVH yükünü önemli ölçüde artırmakta ve diyabetli hastalarda KVH kaynaklı ölüm oranları, diyabeti olmayan popülasyona kıyasla belirgin şekilde daha yüksektir. Güncel epidemiyolojik veriler, yalnızca temel ölüm nedeni esas alınarak yapılan standart ölüm istatistiklerinde bile, diyabet tanısı olan bireylerdeki mortalitenin yaklaşık üçte birinin KVH'den kaynaklandığını göstermektedir (69). Diyabetin beraberinde getirdiği kronik hiperglisemi ve insülin direnci; endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamasyon gibi patolojik süreçleri tetikleyerek ateroskleroza zemin hazırlar. Ayrıca, diyabetik dislipidemi (yüksek trigliserit, düşük

HDL düzeyleri ve küçük yoğun LDL partiküllerinin varlığı) ile hiperkoagülabilite, makrovasküler hasarı daha da şiddetlendirir. Bu nedenle diyabetik hastalarda KAH, kardiyomiyopati, KY ve otonomik nöropati gibi kardiyak komplikasyonların görülme sıklığı artarken, bu durum morbidite ve mortaliteyi anlamlı ölçüde yükseltmektedir (21,70–78). Bu bağlamda, T2DM'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini daha iyi anlayabilmek adına, bu bölümde diyabete bağlı gelişen kardiyak komplikasyonlar çok boyutlu bir yaklaşımla ele alınacaktır. İlk olarak, diyabetik kardiyomiyopati (DKM) başlığı altında, miyokardiyal düzeyde gelişen yapısal ve fonksiyonel bozukluklar, altta yatan hücresel/moleküler mekanizmalar, klinik yansımalar ve güncel tedavi yaklaşımları değerlendirilecektir. Ardından, diyabetik otonomik nöropati (DAN) kapsamında özellikle KON ele alınarak, OSS hasarının kardiyak risk profiline etkisi, tanı yöntemleri ve klinik sonuçları irdelenecektir.

2.3.1. Diyabetik Kardiyomiyopati

Diyabetin kardiyak etkileri uzun süre koroner aterosklerozla açıklansa da, Rubler ve arkadaşları (79), KAH olmayan diyabetik hastalarda KY gelişimini tanımlayarak "DKM" kavramını ortaya koymuştur. DKM; KAH, hipertansiyon veya kapak hastalığı olmaksızın, diyabetin doğrudan etkileriyle gelişen miyokardiyal yapısal ve fonksiyonel bozulmadır (80). Temel patolojik bulgular; miyokardiyal hipertrofi, interstisyel fibrozis ve miyosit kaybıdır. Klinik süreçte önce diyastolik disfonksiyon, ardından sistolik bozulma ve aritmiler gelişebilir (79,81). DKM'nin patofizyolojisi çok etkenli ve karmaşıktır. Kronik hiperglisemi ve insülin direnci, kardiyomiyositlerde glikoz kullanımını azaltıp, SYA oksidasyonunu artırarak verimsiz enerji üretimine ve ATP rezervlerinin azalmasına yol açar. Bu süreç oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, Ca^{+2} dengesizliği ve apoptoz ile derinleşir. Ayrıca AGE-RAGE etkileşimi, inflamatuvar yolakları uyararak fibrozisi hızlandırır. Enerji metabolizmasındaki bozulma, lipotoksisite, interstisyel fibrozis ve diyastolik sertlik ile sonuçlanarak DKM'nin progresyonuna katkı sağlar (82,83). Bu mekanizmalar sonucunda miyokard esnekliğini yitirir; erken dönemde diyastolik işlev kaybı, ileri evrelerde ise KY ve aritmik komplikasyonlar gelişebilir. Şekil 2.2, bu süreci özetlemektedir.



Şekil 2.2 Diyabetik Kardiyomiyopati Patofizyolojisi

(Kısaltmalar: AGE, İleri glikasyon son ürünleri; ATP, Adenozin trifosfat; NF-κB, Nükleer faktör kappa B; RAGE, İleri glikasyon son ürünleri reseptörü; TGF-β, Transforming growth faktör beta)

DKM, sinsi seyirli bir hastalık olup çoğu hastada uzun süre belirti vermeden ilerler ve genellikle hipertansiyon veya KAH gibi komorbiditeler araştırılırken tesadüfen saptanır. En erken klinik belirti, diyastolik disfonksiyonu yansıtan efor dispnesi ve egzersiz intoleransıdır; anjina pektoris, KAH eşlik etmediği sürece genellikle görülmez, ancak diyabetik nöropati varlığında sessiz iskemi göz ardı edilmemelidir. Fizik muayene genellikle normaldir; ileri evrelerde KY bulguları gelişebilir (84).

Tanıda en yaygın kullanılan yöntem ekokardiyografidir (EKO); bu yöntemle diyastolik disfonksiyon, duvar kalınlığında artış ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) hafif düşüş saptanabilir. Erken evrede LVEF normal olsa da, speckle tracking ekokardiyografi (STE) ile yapılan strain analizleri subklinik miyokardiyal disfonksiyonu gösterebilir (85,86).

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), DKM tanısında altın standart tetkik olup, miyokardiyal fibrozisi, ventrikül hacimlerini ve fonksiyonlarını hassas biçimde değerlendirir; T1 haritalama tekniği ile kontrast madde kullanılmaksızın diffüz fibrozis saptanabilir. Spesifik bir biyomarker tanımlanmamış olsa da, NT-proBNP ve yüksek duyarlılıklı troponin gibi klasik KY belirteçleri subklinik miyokardiyal hasarı yansıtabilir. Ayrıca mikroRNA'lar gibi yeni nesil biyomarkerlar, erken tanı ve prognoz tayini açısından araştırılmaktadır (87,88).

DKM'ye özgü bir tedavi bulunmamakla birlikte, temel yaklaşım iyi glisemik kontrol ve KY tedavisinin kombinasyonuna dayanmaktadır. SGLT-2 inhibitörleri ve metformin gibi ajanlar yalnızca glikoz düzeylerini düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda TGF-β1/SMAD yolaklarını inhibe ederek miyokardiyal fibrozis ve inflamasyonu da baskılar. Bu mekanizmalar, kalp kası yapısının korunmasına ve ventriküler yeniden şekillenmenin önlenmesine katkı sağlar (89,90). Zhang ve arkadaşları (89), SGLT-2 inhibitörlerinin TGF-β1/SMAD aktivitesini azaltarak fibrozisi gerilettiğini; Titus ve arkadaşları (90) ise metforminin benzer mekanizmalarla pro-fibrotik gen ekspresyonunu baskıladığını göstermiştir. Konvansiyonel KY tedavilerinden anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokeri ve beta-blokerler de mortaliteyi azaltıcı etkileri nedeniyle DKM'li diyabetik hastalarda kullanılmaktadır (91).

DKM tedavisinde geliştirilen yenilikçi stratejilerden biri de mezenkimal kök hücrelerin (MSC) kullanımıdır. MSC'ler, anti-inflamatuvar ve kardiyoprotektif özellikleri sayesinde, miyokardiyal fibrozisi azaltarak ve inflamasyonu baskılayarak kalp fonksiyonlarını iyileştirme potansiyeli taşımaktadır. Özellikle parakrin etkiler aracılığıyla doku rejenerasyonunu desteklemesi ve inflamatuvar yanıtı azaltması, bu hücreleri DKM için umut verici bir tedavi seçeneği haline getirmiştir (92). Bununla birlikte, MSC tedavisinin potansiyel faydalarının yanında dikkat edilmesi gereken bazı klinik riskler de vardır. İnvaziv uygulamalara bağlı enfeksiyon riski, özellikle sterilizasyon yetersizliğinde artmaktadır. Allojenik MSC uygulamalarında immün yanıt gelişme olasılığı, graft-versus-host hastalığı gibi komplikasyonlara yol açabilir. Ayrıca MSC'lerin yüksek proliferatif kapasitesi, bazı durumlarda tümör mikroçevresini destekleyerek neoplastik dönüşüme katkıda bulunabilir. Pulmoner mikroemboli, intravenöz uygulamalarda bildirilen ciddi bir komplikasyondur. Bunun dışında, istenmeyen doku diferansiyasyonu (örneğin kemik/kıkırdak oluşumu) ve immünmodülasyon yoluyla enfeksiyonlara duyarlılık artışı gibi durumlar da klinik izlem açısından önemlidir (93,94).

Sonuç olarak, DKM gibi karmaşık ve progresif bir klinik tablonun yönetiminde, yenilikçi tedavi stratejilerine olan ihtiyaç artmaktadır. Kök hücre temelli yaklaşımlar bu alanda gelecek vaat etse de, uzun dönem güvenlik ve etkinlik verilerinin daha net ortaya konması gerekmektedir (95,96).

2.3.2. Diyabetik Kardiyak Otonomik Nöropati

DAN, diyabetin OSS üzerindeki nörodejeneratif etkileri sonucu gelişen, yaygın ve ciddi bir komplikasyondur. Genellikle sinsi seyirli olup tanısı gecikebilir; bu nedenle hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde düşürür. DAN, başta kardiyovasküler olmak üzere, gastrointestinal ve genitoüriner sistemleri etkileyerek çoklu organ disfonksiyonlarına yol açar. Kardiyovasküler tutulumda istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon ve egzersize yanıt bozukluğu sık izlenirken; gastrointestinal sistemde gastroparezi, bulantı ve konstipasyon gibi motilite bozuklukları ön plandadır. Genitoüriner sistemde ise mesane disfonksiyonu, idrar retansiyonu, inkontinans ve erektil disfonksiyon gibi semptomlar dikkat çeker (97). DAN'ın kardiyak formu olan KON, diyabetik hastalarda genellikle klinik vermeden seyretmesine rağmen, ciddi morbidite ve mortalite risk artışıyla ilişkilidir. Sessiz miyokard iskemisi, KY, kardiyak aritmiler ve ani kardiyak ölüm (AKÖ) gibi klinik sonuçların gelişme olasılığı KON varlığında belirgin şekilde artmaktadır (98). Gerritsen ve arkadaşlarının (99) Hoorn çalışmasında, KON'un kardiyovasküler mortalite riskini yaklaşık iki kat artırdığı ve ek risk faktörlerinin bu riski daha da yükselttiği gösterilmiştir. KON'un epidemiyolojik verileri, prevalansının tahmin edilenden çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle uzun süreli diyabet öyküsü bulunan ve glisemik kontrolü kötü olan hastalarda KON prevalansının belirgin biçimde arttığı bilinmektedir. Low ve arkadaşlarının (100) yaptığı araştırmada, T1DM hastalarında otonomik disfonksiyon prevalansının %54, T2DM hastalarında ise %73 olduğu rapor edilmiştir. Çin'de yapılan başka bir çalışmada T2DM hastalarında KON prevalansı %56,9 olarak belirlenmiş ve açlık kan şekeri, HbA1c, LDL-kolesterol, istirahat kalp hızı gibi faktörlerin bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (101). EURODIAB çalışmasında (102) ise T1DM hastalarında anormal HRV prevalansı %19,3 olarak bulunmuştur. Bu bulgular KON'un, toplumda yaygın ancak klinikte sıkça gözden kaçan bir durum olduğunu vurgulamaktadır. KON'un patogenezinde kronik hipergliseminin tetiklediği kompleks metabolik, vasküler ve inflamatuvar mekanizmalar rol oynar. Hiperglisemi, poliol yolu aktivasyonu, AGE birikimi, oksidatif stres artışı ve mikrovasküler hasar yoluyla otonom sinir liflerinde dejenerasyon ve demiyelinizasyona neden olur. Özellikle uzun ve miyelinli vagus siniri lifleri erken etkilenmekte, bu durum KON'un başlangıç dönemlerinde vagal tonus kaybı ile ilişkili istirahat taşikardisi ve egzersiz intoleransına yol açmaktadır.

Hastalık ilerledikçe sempatik disfonksiyon ortaya çıkar ve kan basıncı düzenlemesi bozulur, ortostatik hipotansiyon gelişir (103,104).

Tanısal yaklaşımlar açısından değerlendirildiğinde, semptom temelli değerlendirmeler tek başına yetersiz kalmakta olup objektif değerlendirme yöntemlerinin kullanımı gereklidir (100). Bu nedenle tanıda kardiyovasküler otonom fonksiyon testleri ve efor testleri kritik öneme sahiptir. Özellikle HRV ölçümleri, valsalva manevrasına bağlı kalp hızı değişiklikleri ve 24 saatlik ritim Holter monitorizasyonu sıklıkla tercih edilmektedir ve objektif tanıda önemli bir rol oynar (97). Toronto Konsensüs Paneli rehberlerinden yararlanan Spallone ve arkadaşlarının çalışması (105), KON tanısında kardiyovasküler refleks testleri ve HRV analizlerinin önemine dikkat çekmektedir. Ayrıca HbA1c düzeyinin %7'nin üzerinde olması, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı gibi risk faktörlerinin ya da diğer mikroanjiyopatik komplikasyonların varlığı durumunda, diyabeti olan hastaların düzenli olarak bu komplikasyon açısından taranması önerilmektedir. Günümüzde KON için tam küratif bir tedavi mevcut değildir. Ancak komplikasyonların ilerlemesini yavaşlatmak için optimal glisemik kontrol sağlanması, hipertansiyonun etkin biçimde tedavi edilmesi, düzenli fiziksel aktivite ve sigaranın bırakılması önerilmektedir. Ortostatik hipotansiyon gibi semptomatik durumlarda ise yeterli sıvı ve tuz alımı, elastik çorap kullanımı ve ilaç tedavileri (örneğin midodrin, fludrokortizon) semptomların azaltılmasında faydalıdır. Ancak farmakolojik tedavilerin, mevcut kardiyak durum ve eşlik eden diğer riskler göz önüne alınarak dikkatle uygulanması gerekir (106,107). Son yıllarda SGLT-2 inhibitörlerinin KON üzerindeki potansiyel koruyucu etkileri incelenmeye başlanmıştır. Dapagliflozin ve empagliflozin gibi ajanların sempatik tonusu azaltarak ve parasempatik tonusu destekleyerek HRV üzerine olumlu etkiler sağlayabileceği öne sürülmektedir. Ancak bu etkilerin klinik önemi henüz net değildir ve bu konuda yapılacak ileri çalışmalarla daha net sonuçlara ulaşılması beklenmektedir (108,109). SGLT-2 inhibitörlerinin KON üzerindeki etki mekanizmaları ve klinik yansımaları ilerleyen bölümlerde (Bkz. 2.5.4) ayrıntılı olarak ele alındı.

2.4. Kalp Hızı Değişkenliği ve Kalp Hızı Türbülansı

OSS, kalp hızını sempatik ve parasempatik komponentler aracılığıyla dinamik şekilde düzenler. Bu düzenleme, solunumsal sinüs aritmisi gibi fizyolojik örneklerde

olduğu gibi çevresel ve içsel uyaranlara karşı hızlı adaptasyon sağlar. OSS'nin bu modülasyonu, HRV ile kantitatif olarak değerlendirilebilir. HRV analizi, vagal aktivite düzeylerini ve otonom dengeyi yansıtan noninvaziv bir yöntem olup, düşük HRV düzeyleri genellikle otonom disfonksiyon ve artmış sempatik tonus ile ilişkilidir (105,106). Çeşitli çalışmalar, azalmış HRV'nin KON, sessiz iskemiler ve AKÖ gibi komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (107). Ayrıca, düşük HRV'nin tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir belirteç olduğu çok merkezli kohort çalışmalarıyla da desteklenmektedir.

HRV ölçümünde iki temel yöntem kullanılmaktadır: zaman alanı (time-domain) ve frekans alanı (frequency-domain) analizleri. Zaman alanı analizinde kullanılan temel parametrelerden biri olan SDNN (Standard Deviation of NN intervals), tüm RR aralıklarındaki genel değişkenliği göstererek toplam OSS aktivitesini yansıtır. SDANN ise 24 saatlik Holter kaydındaki segmentlerin ortalama RR aralıklarının standart sapmasını hesaplayarak sirkadiyen OSS fluktuasyonlarını temsil eder. RMSSD ve pNN50, ardışık RR aralıklarındaki kısa dönem varyasyonları değerlendirir ve özellikle vagal tonusu yansıtan hassas göstergelerdir. HRV Triangular Index (TI), RR aralıklarının histogramına dayalı bir ölçüm olup uzun dönemli HRV düzeyini belirtir. Düşük TI değerleri genellikle OSS disfonksiyonunu işaret eder (105–107,110). Frekans alanı analizinde ise en sık değerlendirilen parametrelerden biri olan HF bandı (0.15–0.35 Hz), respiratuvar sinüs aritmisine paralel olarak parasempatik aktiviteyi ve özellikle vagal tonusu yansıtır. LF bandı (0.05–0.15 Hz) ise hem sempatik hem de parasempatik etkileri içermekle birlikte, barorefleks aracılığıyla sempatik baskınlığı daha belirgin şekilde yansıttığı kabul edilmektedir. LF/HF oranı, sempatovagal dengeyi kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla kullanılmakta olup, artmış oran sempatik dominansı, azalmış oran ise parasempatik üstünlüğü düşündürmektedir. Ancak bu oran yorumlanırken LF ve HF bileşenlerinin çoklu fizyolojik etkileşimlerden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (105–107,110). Holter EKG kayıtları süresince elde edilen maksimum ve minimum kalp hızı değerleri, OSS'nin kardiyak yanıt kapasitesine dair bilgi verirken; artmış ortalama kalp hızı genellikle azalmış HRV ve buna bağlı artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (110).

HRT, ventriküler erken atım sonrası görülen kısa süreli kalp hızı değişimini tanımlar ve otonomik fonksiyonun barorefleks aracılı kontrolünü yansıtır. Sağlıklı

bireylerde ventriküler erken atım sonrası kalp hızı önce hafifçe hızlanır (türbülans onset, TO < %0 normal), ardından barorefleks aracılığıyla yavaşlayarak normal seviyesine döner (türbülans slope, TS > 2,5 ms/RR normal). Diyabetik hastalarda, KON ilerledikçe bu refleks yanıtlar bozulur ve TS değerinde anlamlı azalma, TO değerinde ise normalden sapmalar gözlenir. Bu nedenle HRT, diyabetik hastalarda kardiyak otonom disfonksiyonun erken ve duyarlı bir göstergesi olarak önem taşımaktadır (105–107).

2.5. Sodyum-Glikoz Kotransportör-2 İnhibitörleri

SGLT-2 inhibitörleri, T2DM tedavisinde nispeten yeni bir ilaç grubu olup, insülin bağımsız mekanizmalarla kan glikoz seviyelerini düşüren oral antidiyabetiklerdir. Bu ajanlar, böbreklerin proksimal tübüllerinde bulunan SGLT-2 proteinlerini selektif olarak inhibe ederek glikozun geri emilimini engeller. Fizyolojik olarak, glomerüllerden süzülen glikozun yaklaşık %90'ı SGLT-2 aracılığıyla yeniden emilirken, SGLT-2 inhibitörleri bu süreci bozarak idrarla atılan glikoz miktarını artırır ve böylece kan glikoz düzeylerini düşürür. Bu mekanizma sayesinde SGLT-2 inhibitörleri, insülin salınımından bağımsız olarak hiperglisemiyi kontrol altına alır. Bu ilaçlar, glikoz geri emilimini engellediği için genellikle kan glikoz seviyeleri 180 mg/dL'nin üzerine çıktığında aktif hale gelir. Bu özellikleri nedeniyle hipoglisemi riski görece düşüktür (14). Yapılan klinik araştırmalarda, SGLT-2 inhibitörlerinin tek başına kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama %0,5 ila %0,8 arasında HbA1c azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (111). SGLT-2 inhibitörlerinin sağladığı faydalar yalnızca glisemik kontrol ile sınırlı olmayıp, hemodinamik, metabolik ve anti-inflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla kardiyovasküler ve renal sistemler üzerinde çok yönlü koruma sağlamaktadır. Bu ilaçlar, natriürez ve ozmotik diürez yoluyla kan hacmini azaltarak kan basıncını düşürmekte, ayrıca kilo kaybı, endotel fonksiyonlarının iyileşmesi, oksidatif stresin azalması ve inflamasyonun baskılanması gibi ek mekanizmalarla bu koruyucu etkilerini desteklemektedir (Şekil 2.3) (11–13,112–114).



Şekil 2.3 SGLT-2 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması
(Kısaltma: SGLT-2, Sodyum-glikoz kotransporter 2)

2.5.1. Metabolik Etkileri

SGLT-2 inhibitörleri, yalnızca glisemik kontrol sağlamakla kalmayıp; kilo kaybı, insülin duyarlılığı artışı, kan basıncı regülasyonu ve kardiyometabolik riskin azaltılması gibi çok yönlü faydalar sunmaktadır (11–13,111,115–117). Meta-analizler, bu ajanların ortalama 2–3 kg'lık kilo kaybına neden olduğunu göstermektedir. Bu etki, glikozüriye bağlı kalori kaybı ve osmotik diürez yoluyla gelişmekte; uzun vadede ise viseral yağ dokusunda belirgin azalma ile devam etmektedir (118). Viseral yağdaki bu azalma, insülin direnciyle ilişkili inflamatuvar yanıtı azaltarak glisemik kontrolü desteklemektedir. Ek olarak, hepatik yağlanmayı azaltarak pankreatik β-hücre fonksiyonlarının korunmasına katkı sağladığı bildirilmektedir. Kilo kaybına bağlı olarak obeziteye bağlı KV risk faktörlerinde azalma gözlenmektedir. Vücut kitle indeksi (VKİ) artışı; hipertansiyon, dislipidemi ve sistemik inflamasyonla ilişkilidir ve bu mekanizmalar, endotel disfonksiyonu ve diyastolik disfonksiyon yoluyla KY riskini artırmaktadır (32,63,72,119). Bu nedenle, SGLT-2 inhibitörleri, obezite yönetiminde de değerli bir seçenektir. Bu ajanların osmotik diürez etkisiyle plazma volümünü azaltması, sistolik kan basıncında 3–6 mmHg, diyastolik basınçta ise 1–2 mmHg düzeyinde azalma sağlamaktadır. Volüm kaybına ek olarak, arteriyel sertlikteki azalma da bu antihipertansif etkiye katkı sunmaktadır (111,115,117). Metabolik açıdan bir diğer önemli etki, ürik asit düzeylerinde azalma sağlamasıdır. Artan

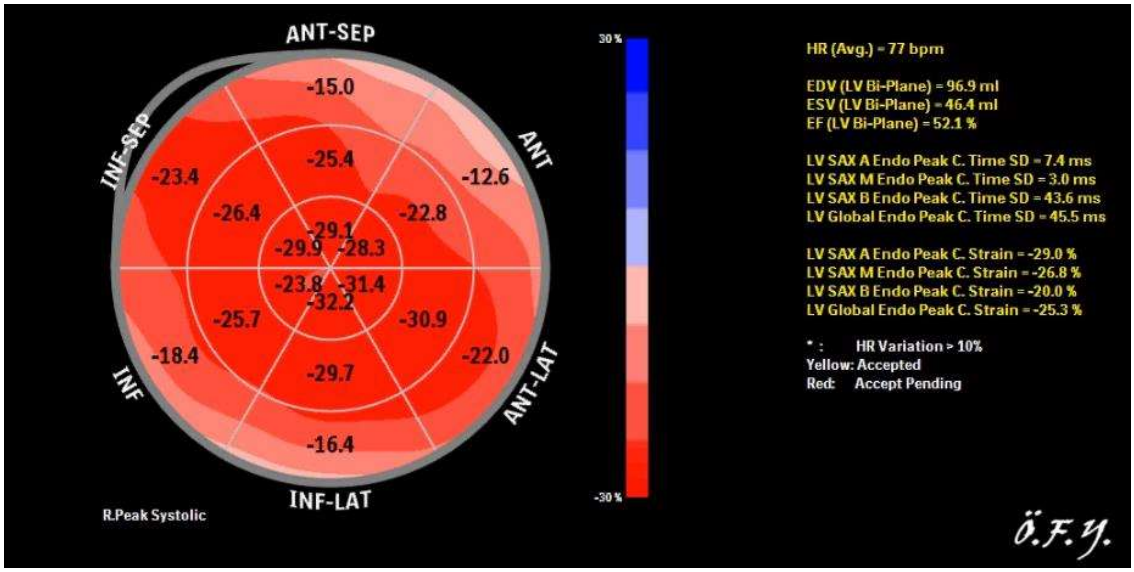
ürikozürik etki, inflamasyonun baskılanmasına ve metabolik riskin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca, yağ asidi oksidasyonunu artırarak hepatik steatozu azaltabileceği ve periferik insülin duyarlılığını iyileştirebileceği bildirilmektedir (111,116,117,120). Tüm bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik kontrolün ötesinde çok yönlü kardiyometabolik ve renoprotektif etkiler sunduğunu ve bu nedenle modern diyabet tedavisinde merkezi bir konumda yer aldığını göstermektedir.

2.5.2. Aterosklerotik Kalp Hastalığı ve İnflamasyon

Aterosklerotik kalp hastalığı (AKH), MI ve inme gibi majör kardiyovasküler olayların temel nedenlerinden biri olup, hastalığın önlenmesine yönelik yeni tedavi stratejileri önem kazanmaktadır. SGLT-2 inhibitörleri, yalnızca glisemik kontrol değil, aynı zamanda inflamatuvar yanıtın modülasyonu yoluyla da AKH progresyonunu yavaşlatma potansiyeli taşımaktadır (11–13). Kronik inflamasyonun aterosklerozun temel patogenezinde rol aldığı ve CRP ile IL-6 gibi belirteçlerin artışıyla AKH riskinin yükseldiği bilinmektedir (121–123). Dapagliflozin, KY ve obstrüktif uyku apnesi (OSA) olan hastalarda hem sistemik inflamasyonu hem de uyku apne parametrelerini iyileştirmiştir (124). Benzer şekilde, Rosalba La Grotta ve ark. (125), SGLT-2 inhibitörlerinin düşük dereceli inflamasyonu (LGI) baskılayarak IL-6 düzeylerini düşürdüğünü ve bu etkinin ürik asit ile insülin seviyelerinde azalma aracılığıyla gerçekleşebileceğini bildirmiştir (125,126). Valeria Pellegrini ve ark. (127) LGI'nın, T2DM ve KVH gelişimindeki rolünü vurgularken, inflamatuvar dirençli yolakların da varlığını ortaya koymuştur. Bu durum, LGI'yı hedefleyen tedavilerin diyabetik hastalarda klinik fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda inflamasyonu yansıtan sistemik inflamatuvar indeks (SII) ve nötrofil-lenfosit oranı (NLR) gibi biyobelirteçler önem kazanmıştır (128,129). Raj Verma ve ark. (130) EMPA-HEART CardioLink-6 çalışmasının alt analizinde, empagliflozinin sol ventrikül kütle indeksini anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Bu etki NLR yüksekliğinden bağımsız olmakla birlikte, inflamatuvar yükü yüksek hastalarda daha belirgin bulunmuştur. Bu veriler, SGLT-2 inhibitörlerinin anti-inflamatuvar etkilerinin, yalnızca biyokimyasal değil, kardiyak yeniden yapılanma üzerinde de klinik karşılık bulduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, inflamasyonu hedefleyen SGLT-2 inhibitörleri, aterosklerotik KVH'nın önlenmesi ve yönetiminde değerli bir farmakolojik yaklaşım sunmaktadır.

2.5.3. Speckle Tracking Ekokardiyografi ve SGLT-2 İnhibitörleri

STE, miyokardiyal strain'in kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlayan ileri düzey bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, sol ventrikülün kasılma ve gevşeme fonksiyonlarını konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlere kıyasla daha hassas, objektif ve yükten bağımsız bir şekilde analiz etme imkânı sunar. STE, özellikle subklinik miyokardiyal disfonksiyonların erken dönemde saptanmasında kritik bir rol oynamakta olup, kardiyovasküler hastalıkların tanısında ve tedavi takibinde önemli bir yere sahiptir (131). Bu yöntemin en sık kullanılan parametrelerinden biri olan GLS, subklinik miyokardiyal disfonksiyonun ve KY'nin erken göstergesi olarak kabul edilmektedir (132). STE ile elde edilen GLS değerleri, konvansiyonel LVEF normal sınırlar içinde olsa dahi, miyokardiyal hasarın tespiti açısından yüksek duyarlılığa sahiptir. STE ile yapılan ölçümlerde, sol ventrikül GLS için normal değerler genellikle –18% ile –22% arasında kabul edilmektedir. Global sirkumferansiyel strain (GCS) için bu aralık –20% ile –27%, radyal strain (GRS) için ise +35% ile +60% olarak bildirilmektedir. Bu değerler; yaş, cinsiyet ve kullanılan görüntüleme yazılımına bağlı olarak sınırlı varyasyon gösterebilse de, özellikle GLS'nin –18%'in üzerinde olması subklinik disfonksiyonun tanısında önemli bir eşik olarak değerlendirilmektedir (133–135). Sol ventrikülün farklı eksenlerdeki deformasyon kapasitesini gösteren strain analizlerine ait örnek görsel Şekil 2.4'te sunuldu.



Şekil 2.4 Sol Ventrikül Global Sirkumferansiyel Strain Analizine Örnek Görsel

(Kısa eksen görünümünde global sirkumferansiyel strain analizi örneği sunulmuştur. Farklı segmentlere ait strain değerleri renk kodlaması ile gösterilmektedir. Not: Bu şekil, çalışmada elde edilen özgün verilerden oluşturuldu)

Strain kavramı ilk kez 1970'lerde Mirsky ve Parmley (136) tarafından miyokardiyal performans değerlendirmesi amacıyla tanımlanmıştır. Daha sonra doku doppler görüntüleme (Tissue Doppler Imaging, TDI) teknolojisi ile Heimdal ve ark. (137) tarafından geliştirilen strain ölçüm yöntemleri, miyokardiyal deformasyonun değerlendirilmesine yeni bir boyut kazandırmıştır. Ancak, Doppler temelli ölçümlerdeki açı bağımlılığı önemli bir sınırlayıcı faktör oluşturmaktadır. Bu sınırlılığı aşmak amacıyla 1990'ların sonlarında geliştirilen STE yöntemi, açısal bağımlılığı ortadan kaldırarak miyokardiyal deformasyonun daha güvenilir ve açısal bağımsız şekilde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (138). STE, miyokardiyal deformasyonu longitudinal, sirkumferensiyel ve radyal eksenlerde değerlendirme olanağı sunmakta olup; bu yöntemin klinik kullanımı 2000'li yılların başlarından itibaren giderek yaygınlaşmıştır (132). DKM'nin erken teşhisinde STE kritik bir rol üstlenmektedir. DKM, miyokardiyal fibrozis ve mikrovasküler disfonksiyon gibi yapısal değişikliklerle ilişkili olup sol ventrikül GLS değerlerinde azalma ile karakterizedir (139). Qingqing Wang ve ark. (85) 3D-STE ile subklinik sistolik disfonksiyonun erken saptanabileceğini, Jellis ve ark. (86) ise GLS'nin konvansiyonel ölçütlere kıyasla daha hassas olduğunu göstermiştir. Son yıllarda gerçekleştirilen çok sayıda çalışma, SGLT-2 inhibitörlerinin miyokardiyal strain parametreleri üzerinde olumlu etkiler sağladığını bildirmektedir. Özellikle empagliflozin, dapagliflozin ve GLP-1 reseptör agonistleri ile SGLT-2 inhibitörlerinin kombine kullanımının; GLS, GCS, sol atriyal strain ve arteriyel elastikiyet gibi parametrelerde anlamlı düzeyde iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (140–146). Özellikle Dural ve ark. (141) ile Katogiannis ve ark. (142) çalışmaları, kardiyak mekanik-enerjetik verimlilik ve atriyal rezervuar fonksiyonlarında dikkat çekici kazanımlar bildirmiştir. Biter (143), Palmiero (144) ve Savcılıoğlu'nun (145) çalışmaları, bu ilaçların KAH eşlik etsin ya da etmesin ventriküler remodelling ve GLS iyileşmesi sağladığını; Song (146) ve Frundi'nin (147) çalışmaları ise epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve fiziksel performansta iyileşme ile birlikte sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiğini ortaya koymuştur. Tüm bu çalışmaların sonuçları, SGLT-2 inhibitörlerinin miyokardiyal fonksiyonlar üzerinde koruyucu ve iyileştirici etkilere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, özellikle diyabetik hastalarda miyokardiyal fibrozisi azaltarak KYnin ilerlemesini önlemek veya yavaşlatmak amacıyla bu ilaçların klinik kullanımı önem kazanmaktadır. STE yöntemi, SGLT-2 inhibitörlerinin miyokard üzerindeki bu olumlu

etkilerinin değerlendirilmesinde temel bir araçtır ve kardiyovasküler tedavi protokollerinde daha yaygın kullanılması önemlidir.

2.5.4. SGLT-2 İnhibitörlerinin Anti-aritmik Potansiyeli

Diyabet, kardiyak elektriksel iletimi bozarak hem atriyal hem de ventriküler aritmi riskini artırmaktadır. Bu doğrultuda, SGLT-2 inhibitörleri, aritmi gelişimini önlemede potansiyel fayda sağlayabilecek ajanlar arasında yer almakta; repolarizasyon stabilizasyonu ve OSS regülasyonu gibi ek etkileri literatürde tanımlanmaktadır. Diyabetin, atriyal iletim hızını yavaşlattığı, aksiyon potansiyelini bozduğu ve mitokondriyal enerji metabolizmasını etkileyerek atriyal fibrilasyon (AF) gelişimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (148–151). SGLT-2 inhibitörlerinin bu patofizyolojik süreçlere karşı koruyucu etkiler sağlayabileceğine dair çeşitli kanıtlar mevcuttur (152–154). Ventriküler aritmilere ilişkin veriler ise daha heterojendir; bazı çalışmalarda diyabetin aritmi riskini artırdığı, bazılarında ise ventriküler aritmilerin paradoksal olarak daha az görüldüğü bildirilmiştir (155–157). Bu farklılık, komorbiditeler ve nörohormonal faktörler gibi bireysel değişkenlerle ilişkilendirilmektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin QT süresi ve Tp-e/QT oranlarını azaltarak repolarizasyonu iyileştirdiği ve bu yolla aritmi riskini düşürdüğü de rapor edilmiştir (158). Ayrıca, bu ajanların KON üzerindeki etkilerine dair veriler giderek artmaktadır. SACRA (159) ve EMBODY (160) çalışmaları, empagliflozinin sempatik aktiviteyi baskılayıp parasempatik tonusu artırarak kalp hızı ve kan basıncı kontrolünü iyileştirdiğini göstermiştir. Ancak EMPA-HEART CardioLink-6 çalışmasında (18), stabil KAH ve T2DM'li hastalarda HRV parametreleri açısından plasebo ile empagliflozin arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde, Lynn Ang ve ark. (109) tarafından yürütülen çalışmada, dapagliflozin metabolik parametrelerde iyileşme sağlamasına rağmen, KON'a ilişkin objektif ölçütlerde belirgin bir değişiklik izlenmemiştir.

Sonuç olarak, SGLT-2 inhibitörleri diyabetik hastalarda genel kardiyovasküler koruma potansiyeline sahip olmakla birlikte, KON üzerinde belirgin bir iyileşme sağladığına dair net bulgular henüz elde edilememiştir. Bununla birlikte, bu ilaçların atriyal ve ventriküler aritmilerde koruyucu etkiler gösterebileceği ve otonom disfonksiyonların yönetiminde değerli bir tedavi seçeneği olabileceği öne sürülmektedir.

2.6. Çalışmanın Hipotezi ve Hedefleri

Önceki bölümlerde sunulan bilgiler, T2DM tanılı hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler sistem üzerine çarpıcı koruyucu etkileri olabileceğini göstermektedir. Büyük klinik çalışmalarda bu ilaçların kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış, olası mekanizmalar arasında OSS modülasyonu, anti-inflamatuvar etkiler ve subklinik kalp fonksiyonlarında iyileşme sayılmıştır. Ancak bu çalışmaların çoğu, ileri yaş ortalamasına sahip, halihazırda AKH bulunan veya yüksek riskli popülasyonlarda gerçekleştirilmiştir. SGLT-2 inhibitörlerinin daha genç ve henüz kliniğe yansıyan KVH gelişmemiş diyabetik hastalarda benzer kardiyoprotektif etkileri sağlayıp sağlamadığı belirsizdir. Bu noktada bizim çalışmamızın çıkış noktası şekillenmektedir. Hipotezimiz SGLT-2 inhibitörleri, T2DM'si olan ve henüz belirgin KVH gelişmemiş genç-orta yaş grubu hastalarda, kardiyak otonom fonksiyonları iyileştirerek (HRV ve HRT parametrelerini düzeltip) ve subklinik miyokard fonksiyonunu güçlendirerek kardiyovasküler sisteme belirgin faydalar sağlayacaktır. Bu popülasyonda SGLT-2 inhibitör tedavisi, metabolik risk faktörlerini düzeltmenin ötesinde, erken dönemde KON'un ilerlemesini durdurup geriletecek ve sistolik işlevleri optimize edecektir. Bu sayede, SGLT-2 inhibitörleri sadece yüksek riskli hastalarda değil, primer koruma grubundaki diyabetiklerde de kardiyoprotektif etki gösterebilir. Bu hipotez doğrultusunda, çalışmamızın temel amacı; T2DM'li ve bilinen KVH öyküsü olmayan hastalarda, SGLT-2 inhibitörü tedavisinin (25 mg/gün Empagliflozin veya 10 mg/gün Dapagliflozin) üç aylık dönemde kardiyak OSS fonksiyonları, EKG parametreleri ve sol ventrikül subklinik sistolik fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmaktır. KON ve subklinik fonksiyon değerlendirmelerinde, özellikle HRV/HRT parametrelerinin kısa ve orta vadede (üç ila altı ay) değişim gösterebildiği bilinmektedir. Metabolik ve inflamatuvar göstergelerde (örneğin HbA1c) belirgin iyileşmenin ortaya çıkması için klinik pratikte en az üç aylık bir sürenin yeterli kabul edildiği göz önüne alındığında, bu çalışmada üç ay, kısa sürede ölçülebilir değişimleri yakalamak açısından uygun bir aralık olarak belirlenmiştir. Çalışmamızın spesifik hedefleri ise şunlardır:

- Hedef 1: SGLT-2 inhibitörü başlanan diyabetik hastalarda üç aylık tedavi sonunda 24 saatlik Holter EKG ile ölçülen HRV parametrelerinde (SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50, TI, LF, HF, LF/HF) meydana gelen değişimleri incelemektir.

Hipotezimiz, SGLT-2 inhibitörlerinin HRV parametrelerinde anlamlı iyileşme (örn. SDNN'de artış, LF/HF oranında azalma) olacağı yönündedir.

- Hedef 2: HRT parametrelerini (TO ve TS) karşılaştırmak. SGLT-2 inhibitörü kullanımının TS'nin yükselterek barorefleks hassasiyetinde düzelme görüleceğini, TO'nun ise daha negatif değerlere düşürerek normalleşeceğini öngörüyoruz. Bu da KON'un kısmen gerilediğini gösterecektir.

- Hedef 3: Kilo, VKİ, HgA1c, elektrolit düzeyleri, albumin, total protein, CRP ve SII gibi metabolik ve inflamatuvar parametrelerdeki değişimlerin, SGLT-2 inhibitörü tedavisinin üçüncü ay sonunda gözlenen kardiyak otonom ve fonksiyonel değişimlerle birlikte değerlendirilmesidir. Bu değerlendirme ile, kardiyak etkilerin yalnızca metabolik iyileşmelerle sınırlı kalmayıp, SGLT-2 inhibitörlerinin potansiyel olarak kardiyak faydalar sunabileceği yönündeki hipotez desteklenmektedir.

- Hedef 4: Ekokardiyografik olarak, üç aylık tedavi öncesi ve sonrası dönemde STE yöntemiyle ölçülen GLS değerlerini karşılaştırmak. SGLT-2 inhibitörü alan hastalarda GLS'nin (mutlak değerce) iyileşip iyileşmediğini görmek istiyoruz. Örneğin, başlangıçta ortalama –16% olan GLS'nin tedavi sonunda –18% düzeyine çıkması, subklinik sistolik fonksiyonda düzelme olduğunu gösterecektir.

- Hedef 5: Yüzey EKG ile takip edilen repolarizasyon ve aritmi parametrelerinde (kalp hızı, PR, PRd, QRS, QT, QTc (Bazett, Fridericia, Hodges), Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc, F(QRS-T) açısı vb.) meydana gelen değişimleri değerlendirmektir. Hipotezimiz SGLT-2 inhibitörleri, sempatik-otokontrol mekanizmalarını iyileştirerek aritmi riskini azaltabilir ve repolarizasyon göstergelerinde (örneğin QTc sürelerinde, Tp-e/QTc oranında) iyileşme sağlayabilir.

Bu çalışmanın literatüre potansiyel katkısı, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler yararlarının, bilinen kardiyovasküler hastalığı bulunmayan ve orta yaş grubundaki T2DM'li hastalar üzerindeki etkilerini ortaya koyarak, bu ilaçların düşük risk profiline sahip hastalardaki rolünü daha iyi aydınlatmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma protokolü, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunuldu ve gerekli etik onay alındı (Etik Kurul No: 2024/4, EK-1). Etik kurul onayı, araştırmanın Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüleceğini, katılımcı haklarının korunacağını ve veri toplama süreçlerinin gizlilik ilkelerine uygun şekilde gerçekleştirileceğini garanti altına almaktadır. Çalışmaya katılan tüm bireylere detaylı bilgilendirme yapıldı ve yazılı Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalatıldı. Katılımcıların çalışma süresince istedikleri zaman çalışmadan çekilme hakları olduğu ve elde edilen verilerin gizliliğinin titizlikle korunacağı kendilerine açıkça bildirildi.

3.2. Çalışma Dizaynı ve Hasta Popülasyonu

Bu çalışma, AFSÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda, 65 yaş ve altındaki, T2DM tanısı olan ve bilinen KVH öyküsü olmayan bireyler üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma; prospektif, gözlemsel ve tek kollu öncesi-sonrası analiz tasarımı ile yürütüldü. 2024 yılı boyunca AFSÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran ve belirlenen dahil edilme kriterlerini karşılayan T2DM tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hasta dahil edilme süreci rastlantısal olarak, klinik başvuru sırasına göre gerçekleştirilmiş olup, herhangi bir özel randomizasyon veya eşleştirme yöntemi uygulanmadı. Bu metodolojik yaklaşım, seçim yanlılığını (selection bias) en aza indirmeyi ve elde edilen örneklemin genel hasta popülasyonunu daha iyi temsil etmesini sağlamayı amaçladı. Çalışmanın hedeflediği hasta profiline uygunluk sağlamak amacıyla belirlenen dahil edilme ve hariç tutma kriterleri şu şekilde belirlendi:

Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olmak,
- Önceden bilinen KVH'nın olmaması (KAH, KY, inme veya periferik arter hastalığı öyküsü bulunmaması),
- Takip sürecinde gerekli tetkik incelemelerinin yapılmasını kabul etmek
- Fonksiyonel kapasitesinin NYHA Sınıf I veya II olması

Hariç Tutma Kriterleri

- Kronik böbrek hastalığı (GFR < 45 mL/dk/1.73m²),
- Elektrolit dengesizlikleri (hiponatremi, hiperkalemi, hipokalsemi vb.),
- Gebelik veya emzirme dönemi,
- SGLT-2 inhibitörlerinin tolere edilememesi nedeniyle tedavinin sonlandırılması,
- Takip sürecinde aktif enfeksiyon gelişmesi,
- Takibe devam etmeme veya takip protokolüne uyumsuzluk.

Belirtilen kriterleri karşılayan ve yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan gönüllü bireyler çalışmaya dahil edildi. Takip süresince hariç tutma kriterlerinden herhangi birine uyan durumların gelişmesi halinde, ilgili katılımcılar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı, daha önce endokrinoloji veya dahiliye kliniklerinde empagliflozin ya da dapagliflozin tedavisine başlanmış bireylerden oluştu. Kardiyoloji polikliniğine rutin kardiyak değerlendirme amacıyla başvuran bu hastalar, mevcut tedavi rejimleri altında izlendi ve çalışma kapsamında herhangi bir yeni farmakolojik ajan uygulanmadı.

Hastaların tedavi süreçleri ve izlemleri Kardiyoloji Polikliniği'nde yürütüldü; tüm ölçümler, önceden belirlenmiş standart protokollere uygun şekilde gerçekleştirildi. Başlangıçta 71 hasta değerlendirmeye alındı; ancak takip sürecinde tedaviyi tolere edememe veya çalışmaya devam etmeme gibi nedenlerle 19 hasta analiz dışı bırakıldı. Böylece, istatistiksel analizler 52 hasta üzerinden gerçekleştirildi.

Çalışmanın istatistiksel yeterliliğini değerlendirmek ve gerekli örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla güç analizi, GPower 3.1 yazılımı (Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany) kullanılarak gerçekleştirildi. Analizde etki büyüklüğü 0,465 (orta düzey etki), alfa hata olasılığı (α) 0,05 ve istatistiksel güç (1-β) 0,95 olarak kabul edildi. Bu parametreler doğrultusunda, minimum gerekli örneklem büyüklüğü 52 olarak hesaplandı. Çalışma sonunda elde edilen örneklem büyüklüğü (n=52), bu gerekliliği karşıladı ve istatistiksel analizler açısından yeterli kabul edildi.

Türkiye'de SGLT-2 inhibitörleri arasında en yaygın kullanılan ajanlar olan empagliflozin ve dapagliflozin, bu çalışmada değerlendirilen iki ilaç olarak belirlendi.

Katılımcılardan 41'i empagliflozin (25 mg/gün), 11'i ise dapagliflozin (10 mg/gün) tedavisi almaktaydı. Her iki ajan farklı moleküller olsa da aynı farmakolojik gruba dahil olmaları nedeniyle genel analizlerde tek bir grup olarak değerlendirildi.

Bununla birlikte, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerindeki potansiyel farklılıkların klinik sonuçlara yansımasını ortaya koymak amacıyla ilaçlara özel alt grup analizleri de planlandı. Bu metodolojik yaklaşım sayesinde, yalnızca alt grup düzeyinde olmak üzere, farklı SGLT-2 inhibitörlerinin kısa vadeli kardiyak OSS ve kardiyovasküler parametreler üzerindeki etkileri karşılaştırmalı olarak incelendi.

3.3. İzlenen Parametreler ve Ölçümler

Bu çalışmada primer sonlanım noktası olarak kardiyak otonom fonksiyonlar değerlendirildi. Kardiyak otonom yanıtı belirlemek amacıyla 24 saatlik ritim Holter kaydı alındı ve HRV, HRT ve kalp hızı parametreleri analiz edildi.

Sekonder sonlanım noktaları kapsamında ise metabolik, hematolojik ve inflamatuvar belirteçler, STE verileri ve 12 derivasyonlu yüzey EKG parametreleri ayrıntılı biçimde incelendi. Bu çok boyutlu değerlendirme ile SGLT-2 inhibitörlerinin yalnızca OSS üzerindeki değil, aynı zamanda kardiyak elektriksel aktivite, miyokardiyal deformasyon ve metabolik süreçler üzerindeki etkileri de bütüncül olarak ele alındı.

İlgili tüm parametreler, SGLT-2 inhibitörü tedavisine başlama öncesi ve tedavinin üçüncü ayında olmak üzere iki zaman noktasında ölçülmüştür. Değerlendirmeler, kardiyoloji alanında deneyimli iki bağımsız uzman tarafından yapılmış ve gözlemciler arasında yüksek düzeyde uyum sağlandığı belirlendi. Körleme yöntemi ile yürütülen değerlendirme sürecinde, görüş farklılığı durumunda üçüncü bir kardiyoloğun görüşüne başvuruldu. Analizlerin güvenilirliğini artırmak amacıyla gözlemciler arası uyum katsayısı hesaplanmış ve istatistiksel olarak yüksek düzeyde tutarlılık elde edildi.

3.3.1. Ritim Holter Ölçümleri

Ritim Holter kayıt işlemi sabah 08:00-09:00 saatleri arasında gerçekleştirilmiş olup, cihaz ortalama 24 saat süreyle hastaların üzerinde kaldı. Ölçümler, "3-lead set for Lifecard CF ECG recorder" cihazı kullanılarak yapıldı ve HRV verileri "Spacelabs

Healthcare 2017 - Sentinel v10.5.0.8939" yazılımı ile analiz edildi. HRT parametreleri (TO ve TS) ise manuel hesaplama yöntemiyle belirlendi.

- **Türbülans Onset:** Ventriküler erken atım sonrası kalp hızında meydana gelen değişimi yüzdesel olarak ifade eder ve Şekil 3.1'deki formül ile hesaplandı:

Şekil 3.1 Türbülans Onset Formülü

$$TO = \frac{(RR1 + RR2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{(RR_{-2} + RR_{-1})} \times 100$$

(Bu şekildeki formülde RR1 ve RR2, ventriküler erken atımdan sonraki ilk iki sinüs RR aralığı; RR_{-2} ve RR_{-1} ise erken atımdan önceki son iki sinüs RR aralığıdır.)

- **Türbülans Slope:** Ventriküler erken atımı takiben ilk 20 sinüs RR aralığı içinde, her 5'li RR segmentinin regresyon eğimlerinin en yüksek pozitif değeri olarak hesaplandı.

Bu değerlendirme kapsamında, HRV parametreleri (SDNN, SDANN, RMSSD, TI, Total Power, LF, HF, LF/HF oranı), HRT parametreleri (TO ve TS) ve kalp hızı ölçümleri (maksimum, minimum ve ortalama kalp hızı) analiz edildi.

3.3.2. Antropometrik ve Laboratuvar Ölçümleri

Antropometrik ve laboratuvar ölçümleri, SGLT-2 inhibitörlerinin metabolik, elektrolit dengesi ve inflamatuvar yanıt üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirildi. Bu ölçümler, kardiyovasküler sağlık durumu ve sistemik inflamasyon göstergeleri hakkında kapsamlı bilgi sağlamaktadır.

Antropometrik Ölçümler

Hastaların vücut ağırlığı ve boy uzunluğu, standart klinik prosedürlere uygun şekilde aynı eğitimli sağlık personeli tarafından ölçüldü ve VKİ hesaplandı. VKİ hesaplamasında, "VKİ = Kilo (kg) / Boy (m^2)" formülü kullanıldı.

Laboratuvar Parametreleri

Kan örnekleri, sabah açlık durumunda, 09:00–12:00 saatleri arasında, standart klinik protokollere uygun şekilde alınmış olup, tüm biyokimyasal analizler uygun

laboratuvar koşullarında ve birbirine eşdeğer cihaz ve yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. Ölçülen laboratuvar parametreleri şu şekilde sınıflandırıldı:

- HbA1c: Uzun vadeli glisemik kontrolü yansıtan bir parametre olup, diyabetin metabolik yönetiminin etkinliğini değerlendirmek amacıyla ölçüldü.
- Hemoglobin: Kardiyovasküler oksijen taşıma kapasitesinin bir göstergesi olup, anemi ve eritrositoz gibi durumları değerlendirmek için analiz edildi.
- Platalet Sayısı: Hemostatik dengeyi ve inflamatuvar yanıtı yansıtan önemli bir biyobelirteçtir.
- MCV (Ortalama Korpüsküler Hacim): Eritrositlerin ortalama hacmini göstererek hematolojik dengenin değerlendirilmesine yardımcı oldu.
- Sodyum (Na^+), Potasyum (K^+), Klor (Cl^-), Magnezyum (Mg^{2+}) ve Kalsiyum (Ca^{2+}): Elektrolit dengesi ve kardiyovasküler fonksiyonların değerlendirilmesi açısından analiz edildi.
- Albumin ve Total Protein: Karaciğer fonksiyonları, beslenme durumu ve plazma onkotik basıncın korunması açısından değerlendirildi.
- CRP: Sistemik inflamasyonun belirteci olarak değerlendirilmiş olup, inflamatuvar aktiviteyi yansıtmak amacıyla analiz edildi.
- SII: İnflamasyon ve trombotik aktivitenin bütüncül bir göstergesi olarak kabul edildi ve "SII= Platalet×Nötrofil/Lenfosit" formülü kullanılarak hesaplandı.
- Nötrofil, Lenfosit, Eozinofil ve Bazofil Sayıları: Bağışıklık sistemi aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla analiz edilmiş olup, özellikle NLR hesaplanarak sistemik inflamatuvar yük belirlendi.

3.3.3. Speckle Tracking Ekokardiyografi Ölçümleri

Çalışmada ekokardiyografik değerlendirmeler, yüksek çözünürlüklü görüntüleme kapasitesine sahip Philips EPIQ CVx cihazı ile gerçekleştirildi ve strain analizleri, cihazın entegre yazılımı olan Philips Software Version 7.0.5 aracılığıyla yapıldı.

Hastalar, ekokardiyografi sırasında sol lateral dekübitus pozisyonunda değerlendirildi ve 2,5 MHz transdüser ile 70–90 fps kare hızında yüksek kaliteli görüntüler elde edildi. Her hasta için üç ardışık kardiyak siklus kaydedildi ve speckle tracking analizi, apikal dört boşluk (AP4), iki boşluk (AP2) ve üç boşluk (AP3)

projeksiyonlarının yanı sıra, parasternal kısa eksen görüntülerinden (bazal, orta ve apikal düzey) elde edilen veriler üzerinden gerçekleştirildi.

Analiz süreci üç temel aşamada gerçekleştirildi:

1. ROI Tanımlama: Apikal AP2, AP3 ve AP4 görüntülerinde mitral anulusun endokardiyal sınırları ve apeks noktaları işaretlendi, analiz kapsamındaki miyokardiyal segmentler tanımlandı.
2. Otomatik İzleme: Yazılım tarafından endokardiyal sınırlar izlenmiş; segment hareketlerinin doğruluğu değerlendirildi ve artefakt içeren segmentler analiz dışında bırakıldı.
3. Strain Hesaplaması: GLS değerleri hesaplanarak sol ventrikül deformasyonu segment bazında analiz edildi. Buna ek olarak, LV Global Endo C (global endokardiyal strain), LV SAX B (bazal kısa eksen strain), LV SAX M (mid-ventriküler strain) ve LV SAX A (apikal kısa eksen strain) gibi parametreler de değerlendirmeye alındı.

Sol ventrikülün dolum ve boşaltım kapasitesi, apikal dört boşluk (AP4) görüntülerinden elde edilen end-diastolik volüm (EDV) ve end-sistolik volüm (ESV) ölçümleriyle değerlendirildi.

Sistolik fonksiyonun temel göstergesi olan LVEF; LV AP4 EF, AP2 EF ve biplan (BP EF) yöntemleriyle hesaplandı.

Miyokardiyal kontraktilitenin objektif bir göstergesi olan fraksiyonel alan değişimi (FAC), diyastol ve sistol arasındaki alan farkını belirlemek için şu formülle hesaplandı:

$$FAC = [(EDA - ESA) \times 100] / [EDA]$$

Burada, EDA (end-diastolik alan) ve ESA (end-sistolik alan), ventrikülün diyastol ve sistol fazlarındaki alanlarını ifade etmektedir.

3.3.4. Elektrokardiyografi Ölçümleri

Çalışmada, hastaların kardiyak elektriksel aktivitesini ve repolarizasyon süreçlerini değerlendirmek amacıyla 12 derivasyonlu yüzey EKG ölçümleri gerçekleştirildi. Ölçümler, poliklinik koşullarında, sabah 09:00-12:00 saatleri

arasında, standardize edilmiş klinik ortamda gerçekleştirildi. Tüm kayıtlar, Nihon Kohden KardiofaxC veya Nihon Kohden Cardiofax GEM EKG-9022K cihazları kullanılarak alındı ve analiz edildi. Bu cihazlar, kardiyak iletim sistemini ve repolarizasyon süreçlerini değerlendirmek için yüksek doğruluk oranına sahip olup, geniş kapsamlı bilgi sağlamaktadır.

Hastalarımızı her çekim öncesinde en az beş dakika istirahat ettirdikten sonra, supin pozisyonda konumlandırdık ve metal aksesuarlar ile ter veya yağlı tabakaları gidererek elektrot temasını optimize ettik. Odanın ısısını kas titremesini önleyecek düzeyde tuttuk, aşırı sıcak ortamın neden olacağı terlemeyi ise en aza indirerek elektrot bağlantısını koruduk. Elektriksel ve manyetik parazit kaynaklarından uzak durarak ölçüm koşullarını iyileştirdik; kayıtlarımızı 25 mm/sn hızında, 1 mV = 10 mm kalibrasyonuyla ve 0,05–100/150 Hz filtre ayarlarıyla aldık. Hastaların konuşma veya hareketinin sinyali bozmasını engellemek için kayıt sırasında hareketsiz kalmalarını sağladık, gerektiğinde özel elektrot jelleri ve temizleyicilerle cilt direncini düşürerek ideal temas elde ettik, ayrıca topraklama hattının doğru çalıştığını kontrol ederek 50/60 Hz şebeke gürültüsünü en aza indirdik. Kayıt öncesinde her derivasyondaki dalga formlarını kalite ve genlik açısından değerlendirip kabul edilebilir düzeye ulaştığımızda EKG çekimini başlattık, parazit devam ediyorsa tekrarlı çekimler yaparak veri kalitesini artırdık. Tüm EKG kayıtlarında hastanın kimlik ve demografik bilgilerini (örneğin adı, yaşı, çekim tarihi ve saati) eksiksiz not ettik, kullanılan cihazların model ve ayarlarını da kaydederek analizlerde tutarlılığı sağladık.

Değerlendirilen Kardiyak Parametreler:

- Kalp Hızı (HR): Ortalama kalp hızı, EKG ölçümlerinden elde edilen temel parametrelerden biridir ve OSSnin kardiyak regülasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek için kullanıldı.
- P Dalgası Süresi (P): Atrial depolarizasyon sürecinin süresini belirlemek için analiz edildi.
- PR İntervali (PR): Atrioventriküler (AV) iletimi değerlendirmek amacıyla analiz edildi. PR intervali, sinüs düğümünden ventriküllere kadar olan elektriksel aktivitenin iletim süresini yansıtır ve iletim bozukluklarını belirlemede kritik bir parametredir.

- PR Dispersiyonu (PRd): PR intervalinin farklı derivasyonlardaki varyasyonunu ölçerek AV iletim heterojenitesini değerlendirmek için kullanıldı.
- QRS Süresi: Ventriküler depolarizasyon süresini değerlendirmek için ölçüldü. QRS süresi, ventriküler iletim sisteminin bütünlüğünü ve potansiyel iletim anomalilerini ortaya koymada önemli bir göstergedir.
- QT ve QTc İntervaller: QT intervali, ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyon süreçlerini kapsarken, kalp hızına bağlı değişkenliği azaltmak amacıyla QTc intervali (Bazett, Fridericia ve Hodges formülleri kullanılarak) de hesaplandı (Şekil 3.2). Klinik pratikte en yaygın kullanılan yöntem Bazett formülü olup, özellikle düşük ve yüksek kalp hızlarında doğruluğu sınırlı olabileceğinden, değerlendirme doğruluğunu artırmak için Fridericia ve Hodges formülleri ile desteklendi.

QTc Bazett:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

QTc Fridericia:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

QTc Hodges:

$$QTc = QT + 1.75(HR - 60)$$

Şekil 3.2 QTc İntervali Bazett, Fridericia ve Hodges Formülleri

- Tp-e İntervali: Transmural dispersiyonun göstergesi olup, epikardiyal ve endokardiyal repolarizasyon süreçleri arasındaki zaman farkını ölçmek amacıyla kullanıldı. Artmış Tp-e süresi, ventriküler aritmi riskini artırabilecek bir belirteçtir.
- Tp-e/QT ve Tp-e/QTc Oranları: Ventriküler repolarizasyon dispersiyonunu değerlendirmek için hesaplandı. Bu oranlar, ventriküler aritmi riskini

belirlemede önemli göstergeler olarak kullanılmış olup, elektriksel heterojeniteyi yansıtmaktadır.

- F(QRS-T) aksı: Depolarizasyon ve repolarizasyon süreçleri arasındaki uyum bozukluklarını analiz etmek için kullanılan bir parametredir. Kardiyak elektriksel aktivitenin yönelimini ve dengesini değerlendirmek amacıyla hesaplandı.

$$F(QRS\text{-}T) = |QRS\ ekseni - T\ ekseni|$$

Eğer |QRS ekseni - T ekseni| değeri 180°'yi aşarsa, daha anlamlı bir açı ölçümü elde etmek için 180° değeri çıkarılarak hesaplanır:

$$F(QRS\text{-}T) = 180 - |QRS\ ekseni - T\ ekseni|$$

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında, verilerin dağılım özellikleri dikkate alınarak uygun parametrik ya da non-parametrik testler tercih edildi. Parametrik test uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla Shapiro-Wilk normallik testi kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterdiği durumlarda eşleştirilmiş örneklem t-testi (paired samples t-test) ile tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasındaki fark analiz edildi. Normallik varsayımı sağlanmadığında ise Wilcoxon işaretli sıra testi ile analiz yapıldı.

Betimleyici istatistikler, ortalama ± standart sapma (mean ± standard deviation, SD) olarak raporlandı. Ayrıca, değişkenlerin dağılım özellikleri histogramlar ve normal olasılık (Q-Q) grafikleri ile görsel olarak da değerlendirildi. Tüm analizlerde iki kuyruklu (Two-tailed) $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

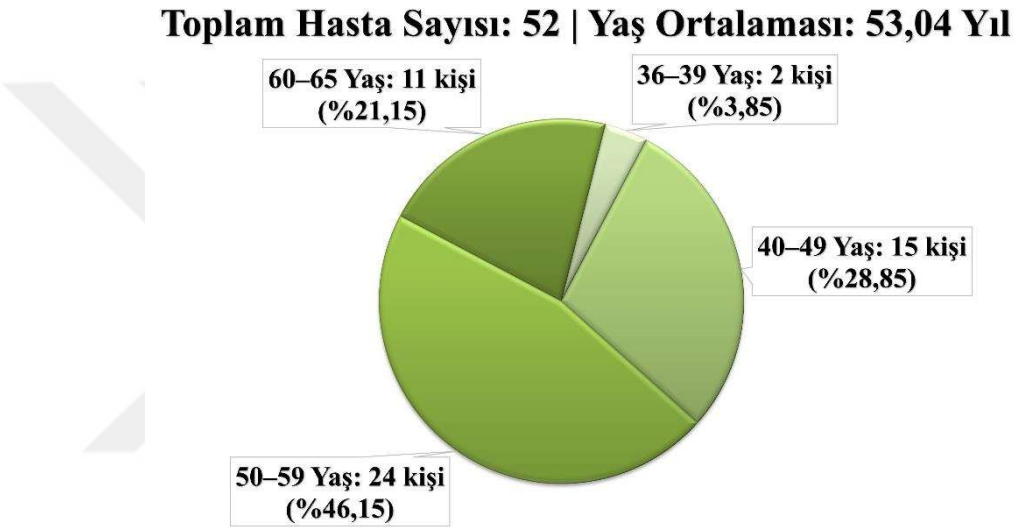
QT ve QTc değişimlerinin diğer klinik-elektrofizyolojik değişkenlerle doğrusal ilişkisini incelemek için Pearson korelasyon analizi uygulandı. Korelasyon katsayısı (r) ve iki kuyruklu anlamlılık değeri (p) raporlandı; korelasyon şiddeti Evans sınıflamasına göre yorumlandı (|r|: 0,00–0,19 çok zayıf; 0,20–0,39 zayıf; 0,40–0,59 orta; 0,60–0,79 güçlü; ≥ 0,80 çok güçlü). Tüm korelasyon analizlerinde anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Elde edilen farkların istatistiksel güvenilirliğini artırmak amacıyla %95 güven aralıkları (GA) hesaplandı. Bunun için standart hata (SE) değeri, ilgili değişkenin standart sapmasının örneklem büyüklüğünün karekköküne bölünmesiyle elde edildi ($SE = SD/\sqrt{n}$), ardından %95 güven aralığı "$GA = Ortalama \pm (1{,}96 \times SE)$" formülü kullanılarak hesaplandı. Burada kullanılan 1,96 katsayısı, normal dağılım altında %95 güven düzeyi için standart z-değeridir.

4. BULGULAR

4.1.Demografik Özellikler

Bu çalışmaya toplam 52 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 53,04 yıl olarak hesaplandı ve yaş aralığı 36 ile 65 yıl arasında değişmekteydi. Yaş dağılımına göre; 2 hasta (%3,85) 36–39 yaş aralığında, 15 hasta (%28,85) 40–49 yaş aralığında, 24 hasta (%46,15) 50–59 yaş aralığında ve 11 hasta (%21,15) 60–65 yaş aralığında yer aldı (Şekil 4.1). Cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise 25 hastanın (%48,08) erkek olduğu görüldü.



Şekil 4.1 Yaş Gruplarına Göre Hasta Dağılımı

SGLT-2 inhibitörü tedavisi açısından değerlendirildiğinde; 41 hasta (%78,85) empagliflozin (25 mg/gün), 11 hasta (%21,15) ise dapagliflozin (10 mg/gün) kullanmaktaydı. Hastaların diyabet tanı süresi ortalama 3,64 yıl olarak hesaplandı. Diyabete 10 yıl ve üzeri maruziyeti olan hasta sayısı 7 (%13,46) iken, 10 yıl ve üzeri sigara kullanım öyküsü bulunan hasta sayısı 10 (%19,23) idi. Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde; 20 hastada (%38,46) hipertansiyon, 6 hastada (%11,54) ise hipotiroidi mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de ayrıntılı olarak sunuldu.

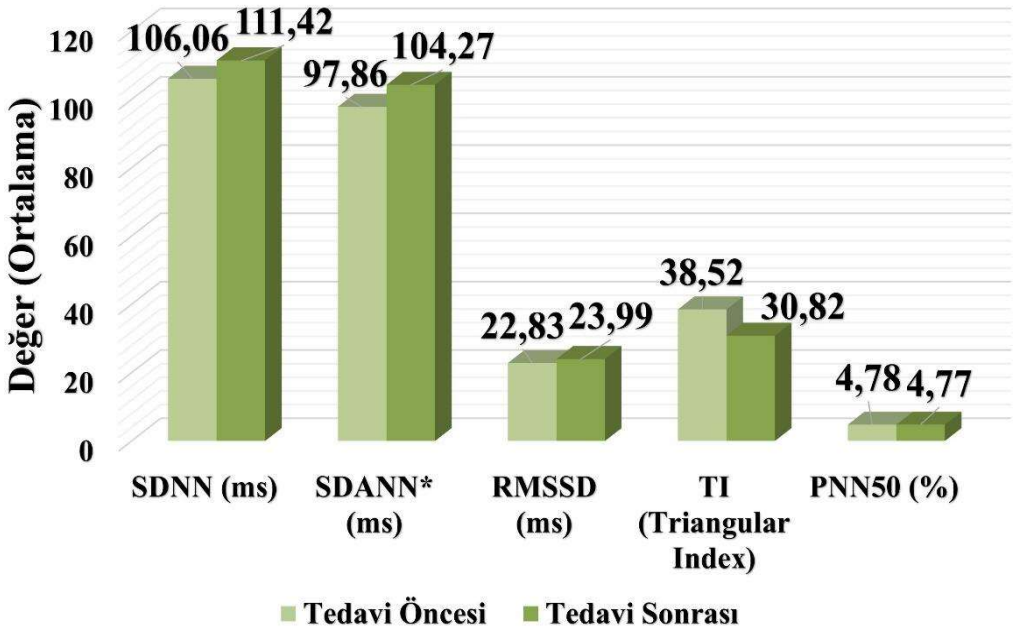
Tablo 4.1 Demografik Özellikler

Demografik Özellikler	
Toplam Hasta Sayısı, n	52
Yaş, Ortalama (en küçük-en büyük), Yıl	53,04 (36-65)
Yaş 36-39, n (%) Yaş 40-49, n (%) Yaş 50-59, n (%) Yaş 60-65, n (%)	2 (% 3,85) 15 (% 28,85) 24 (% 46,15) 11 (% 21,15)
Cinsiyet	
Erkek, n (%)	25 (% 48,08)
SGLT-2 inh Kullanımı	
Empagliflozin (25 mg gün), n (%) Dapagliflozin (10 mg gün), n (%)	41 (% 78,85) 11 (% 21,15)
Maruziyet	
Diyabet Süresi (Yıl)	3,64
≥ 10 Yıl Diyabet Süresi, n (%) ≥ 10 Yıl Sigara Kullanımı, n (%)	7 (% 13,46) 10 (% 19,23)
Ek Hastalıklar	
Hipertansiyon, n (%) Hipotiroidi, n (%)	20 (% 38,46) 6 (% 11,54)

4.2. Primer Sonlanım Noktası: Kardiyak Otonom Değerlendirme

Zaman alanı parametreleri incelendiğinde, SDNN değeri tedavi öncesi 106,06±38,58 ms iken, tedavi sonrası 111,42±36,25 ms olarak saptandı. SDNN'de 5,35±21,13 ms'lik artış gözlenmiş olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,074; %95 GA: -0,44 – 11,14). SDANN parametresi ise tedavi öncesi 97,86±35,69 ms'den, tedavi sonrası 104,27±33,52 ms'ye yükseldi. Değişim ortalaması 6,41±21,47 ms olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,036; %95 GA: 0,44 – 12,39). RMSSD değerinde 1,16±6,63 ms'lik artış saptandı (p=0,211;

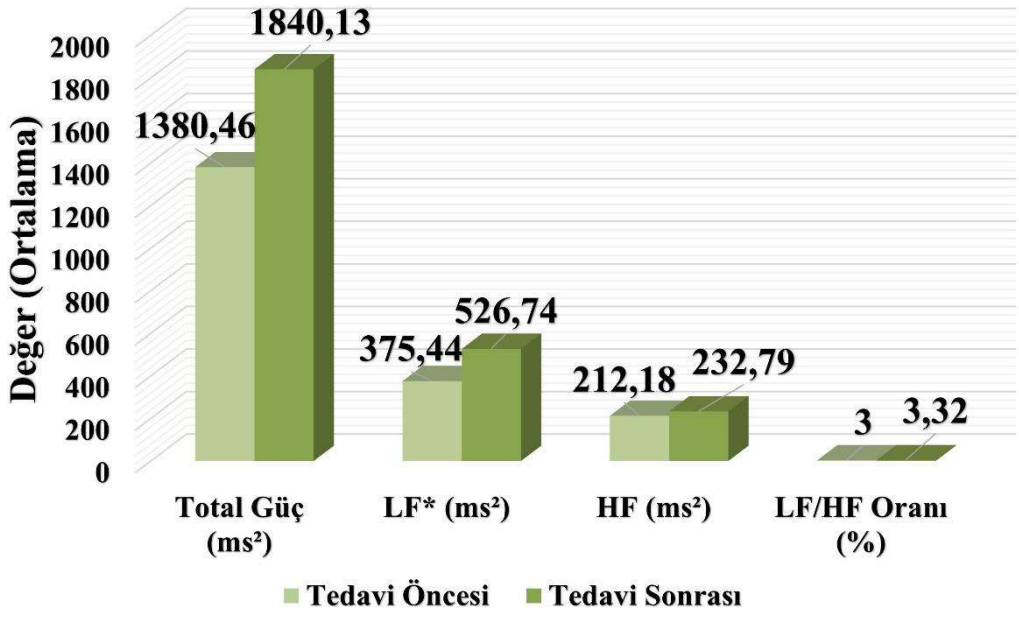
%95 GA: -0,67 – 2,99). TI parametresi tedavi sonrası ortalama olarak azaldı (değişim: -7,70±62,05), ancak bu değişiklik istatistiksel anlamlılık göstermedi (p=0,375; %95 GA: -24,88 – 9,48). PNN50 değerinde anlamlı bir değişiklik izlenmedi (p=0,994; %95 GA: -1,01 – 1,01) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Zaman Alanı Parametreleri

(Kısaltmalar: ms, Milisaniye; PNN50, RR aralıkları farkının >50 ms olduğu çiftlerin yüzdesi; RMSSD, Ardışık RR aralıklarındaki farkların karekök ortalaması; SD, Standart sapma; SDANN, 5 dakikalık segmentlerin RR ortalamalarının standart sapması; SDNN, Tüm RR aralıklarının standart sapması. *:p<0,05)

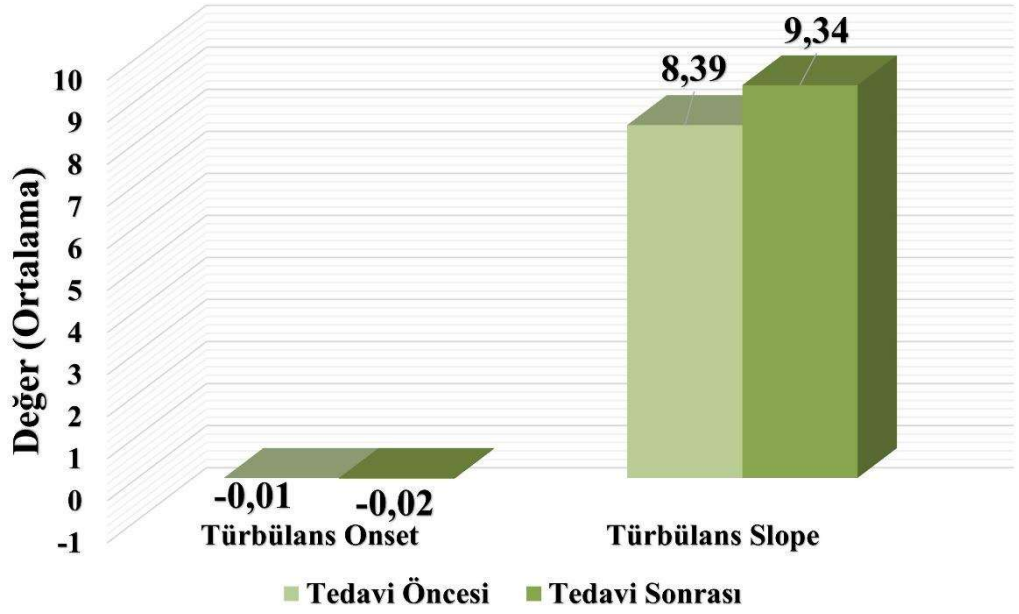
Frekans alanı parametreleri kapsamında, total güç tedavi sonrası artış gösterdi (değişim ortalaması: 459,67±1700,95 ms²), ancak bu fark istatistiksel anlamlılık eşiğine yakın olmasına rağmen anlamlı kabul edilmedi (p=0,057; %95 GA: -17,61 – 936,95). LF değeri 151,29±456,04 ms² artış gösterdi ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,020; %95 GA: 25,64 – 276,94). HF parametresinde saptanan 20,60±221,00 ms²'lik artış anlamlı değildi (p=0,504; %95 GA: -40,94 – 82,14). LF/HF oranı ise ortalama 0,31±2,44 birim artış gösterdi, ancak bu değişiklik anlamlı bulunmadı (p=0,357; %95 GA: -0,35 – 0,97) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Frekans Alanı Parametreleri

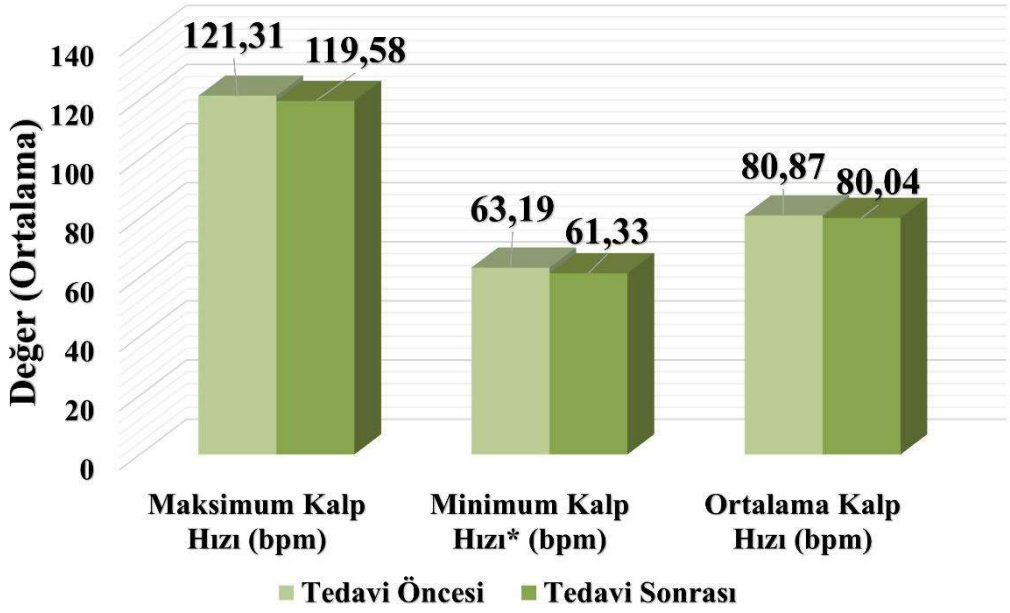
(Kısaltmalar: HF, Yüksek Frekans Gücü; LF, Düşük Frekans Gücü; LF/HF, Düşük ve Yüksek Frekans Gücü Oranı; ms, Milisaniye. *:p<0,05)

HRT parametreleri açısından değerlendirildiğinde, TO değeri -0,01±0,06 olarak hesaplandı ve anlamlı bir değişiklik izlenmedi (p=0,214; %95 GA: -0,03 – 0,01). TS parametresinde gözlenen 0,94±7,30 birimlik artış da istatistiksel anlamlılık göstermedi (p=0,354; %95 GA: -1,08 – 2,97) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 HRT Parametreleri

Kalp hızı ölçümleri incelendiğinde, maksimum kalp hızı 121,31±14,39 bpm'den 119,58±13,08 bpm'ye düşerek 1,73±11,09 bpm'lik bir azalma gösterdi; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,266; %95 GA: -4,81 – 1,36). Minimum kalp hızı 63,19±9,45 bpm'den 61,33±8,23 bpm'ye düştü ve 1,86±6,34 bpm'lik bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,039; %95 GA: -3,65 – -0,07). Ortalama kalp hızı 80,87±9,94 bpm'den 80,04±9,65 bpm'ye geriledi ve 0,82±6,80 bpm'lik bu değişiklik anlamlılık düzeyine ulaşmadı (p=0,385; %95 GA: -2,72 – 1,08) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 Kalp Hızı Ölçümleri

(Kısaltma: bpm, Dakika başına atım. *:p<0,05)

Holter analizine ait zaman ve frekans alanı parametreleri, HRT değerleri ve kalp hızı ölçümlerine ilişkin tüm nicel veriler Tablo 4.2'de sunuldu.

Tablo 4.2 SGLT-2 İnhibitörlerinin Kardiyak Otonomik Fonksiyon Üzerine Etkisi

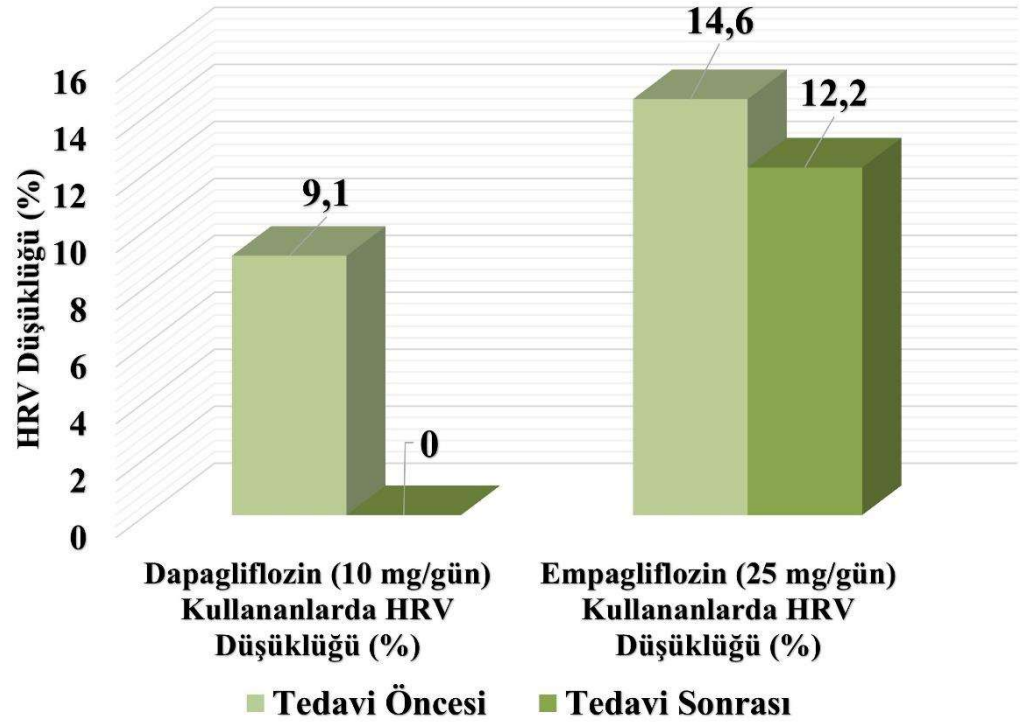
Parametreler	Tedavi Öncesi (Mean ± SD)	Tedavi Sonrası (Mean ± SD)	Değişim (Mean ± SD)	Std. Hata	p-değeri
Zaman Alanı Parametreleri					
SDNN (ms)	106,06±38,58	111,42±36,25	5,35±21,13	2,93	0,074
SDANN (ms)	97,86±35,69	104,27±33,52	6,41±21,47	2,97	**0,036***
RMSSD (ms)	22,83±13,02	23,99±11,05	1,16±6,63	0,91	0,211
TI (Triangular Index)	38,52±62,09	30,82±11,78	-7,70±62,05	8,60	0,375
PNN50 (%)	4,78±8,59	4,77±6,69	-0,00±3,54	0,49	0,994
Frekans Alanı Parametreleri					
Total Güç (ms^2)	1380,46±1112,91	1840,13±2004,28	459,67± 1700,95	235,88	0,057
LF (ms^2)	375,44±300,65	526,74±567,46	151,29± 456,04	63,24	**0,020***
HF (ms^2)	212,18±323,01	232,79±314,95	20,60±221,00	30,64	0,504
LF/HF Oranı (%)	3,00±1,98	3,32±2,32	0,31±2,44	0,33	0,357
HRT Parametreleri					
TO	-0,01±0,03	-0,02±0,04	-0,01±0,06	0,00	0,214
TS	8,39±5,47	9,34±5,96	0,94±7,30	1,01	0,354
Kalp Hızı Ölçümleri					
Maksimum Kalp Hızı (bpm)	121,31±14,39	119,58±13,08	-1,73±11,09	1,53	0,266
Minimum Kalp Hızı (bpm)	63,19±9,45	61,33±8,23	-1,86±6,34	0,87	**0,039***
Ortalama Kalp Hızı (bpm)	80,87±9,94	80,04±9,65	-0,82±6,80	0,94	0,385

(Kısaltmalar: HF, Yüksek Frekans Gücü; LF, Düşük Frekans Gücü; LF/HF, Düşük ve Yüksek Frekans Gücü Oranı; PNN50, RR aralıkları farkının >50 ms olduğu çiftlerin yüzdesi; RMSSD, Ardışık RR aralıklarındaki farkların karekök ortalaması; SD, Standart sapma; SDANN, 5 dakikalık segmentlerin RR ortalamalarının standart sapması; SDNN, Tüm RR aralıklarının standart sapması; Std, Standart; TI, Triangular Index; TO, Türbülans Onset; Total Güç, Kalp Hızı Değişkenliğinin Tüm Frekans Bileşenlerinin Toplam Gücü; TS, Türbülans Slope. *:p<0,05)

4.2.1. HRV Düşüklüğünün Değerlendirilmesi ve Alt Grup Analizleri

Tüm çalışma grubunda HRV düşüklüğü oranı tedavi öncesinde %13,5 (n=7) olarak saptanırken, tedavi sonrasında bu oran %9,6 (n=5) olarak belirlendi (p=0,23).

İlaç türüne göre alt grup analizinde, dapagliflozin (10 mg/gün) kullanan hastalarda HRV düşüklüğü oranı tedavi öncesinde %9,1 (n=1), tedavi sonrasında %0,0 (n=0) olarak kaydedildi (p=0,12). Empagliflozin (25 mg/gün) kullanan hastalarda ise tedavi öncesi HRV düşüklüğü oranı %14,6 (n=6), tedavi sonrası %12,2 (n=5) olarak tespit edildi (p=0,41) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 SGLT-2 İnhibitörü Kullanımına Göre HRV Düşüklüğü (%)
(Kısaltmalar: HRV, Kalp hızı değişkenliği; mg, Miligram)

Cinsiyete göre yapılan alt grup analizinde, erkek hastalarda HRV düşüklüğü oranı tedavi öncesinde %8,0 (n=2), tedavi sonrasında %4,0 (n=1) idi (p=0,33). Dapagliflozin kullanan erkek hastalarda HRV düşüklüğü izlenmezken (tedavi öncesi ve sonrası %0,0), empagliflozin kullanan erkek hastalarda oranlar sırasıyla %9,5 (n=2) ve %4,8 (n=1) olarak kaydedildi (p=0,45).

Kadın hastalarda HRV düşüklüğü oranı tedavi öncesinde %18,5 (n=5), tedavi sonrasında %14,8 (n=4) idi (p=0,39). Dapagliflozin kullanan kadın hastalarda HRV düşüklüğü tedavi öncesinde %14,3 (n=1), tedavi sonrasında %0,0 (n=0) olarak saptandı (p=0,15). Empagliflozin kullanan kadın hastalarda ise HRV düşüklüğü oranı tedavi öncesi ve sonrası dönemde değişmeyerek %20,0 (n=4) olarak kaldı (p=1,00). İlgili parametrelere ait detaylı nicel bulgular Tablo 4.3'te ayrıntılı şekilde sunuldu.

Tablo 4.3 SGLT-2 İnhibitörü Tedavisinin HRV Düşüklüğü Üzerine Etkisi

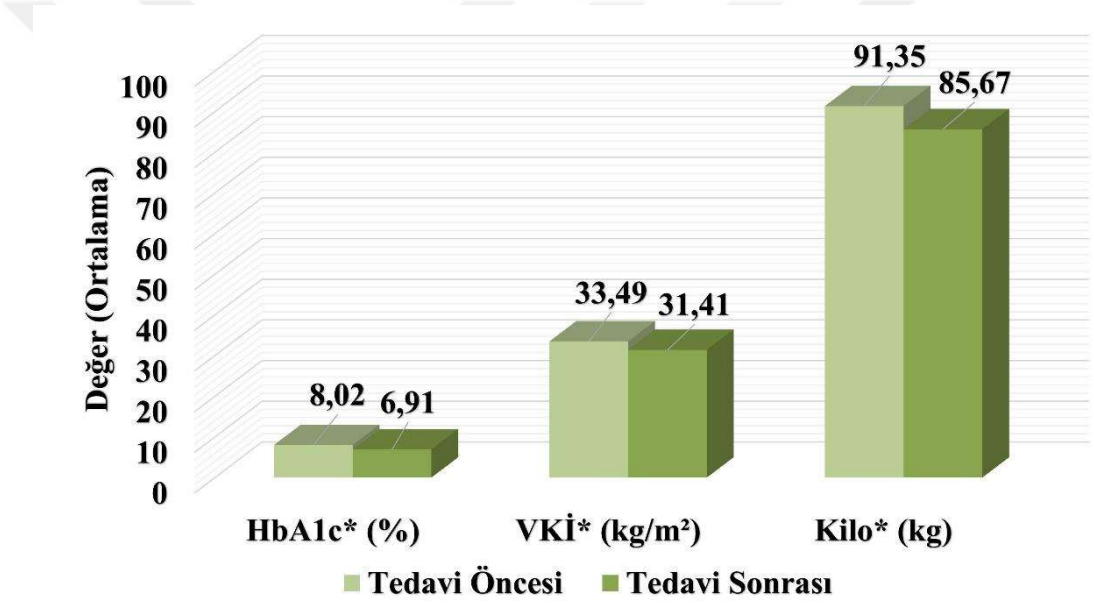
Parametreler	Tedavi Öncesi (n (%))	Tedavi Sonrası (n (%))	p-değeri
Çalışma Popülasyonunda HRV Düşüklüğü	7 (13,5%)	5 (9,6%)	0,23
İlaç Türüne Göre Değişim			
Dapagliflozin (10 mg/gün) Kullananlarda HRV Düşüklüğü	1 (9,1%)	0 (0,0%)	0,12
Empagliflozin (25 mg/gün) Kullananlarda HRV Düşüklüğü	6 (14,6%)	5 (12,2%)	0,41
Cinsiyete Göre Değişim			
Erkeklerde HRV Düşüklüğü	2 (8,0%)	1 (4,0%)	0,33
Dapagliflozin (10 mg/gün) Kullanan Erkekler	0 (0%)	0 (0%)	-
Empagliflozin (25 mg/gün) Kullanan Erkekler	2 (9,5%)	1 (4,8%)	0,45
Kadınlarda HRV Düşüklüğü	5 (18,5%)	4 (14,8%)	0,39
Dapagliflozin (10 mg/gün) Kullanan Kadınlar	1 (%14,3)	0 (%0)	0,15
Empagliflozin (25 mg/gün) Kullanan Kadınlar	4 (%20)	4 (%20)	1,0

(Kısaltmalar: HRV, Kalp hızı değişkenliği; mg, Miligram; n, Hasta sayısı)

4.3. Sekonder Sonlanım Noktaları

4.3.1. Metabolik ve Hematolojik Parametreler

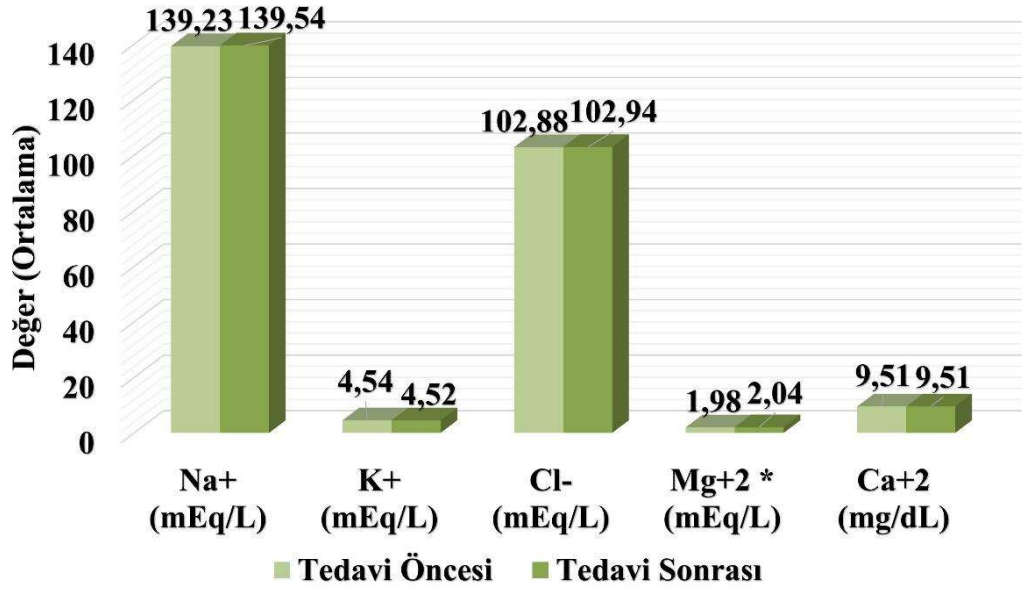
Hastaların kilo ortalaması tedavi öncesinde 91,35±16,80 kg iken, tedavi sonrasında 85,67±14,99 kg olarak saptandı. Ortalama 5,67±3,63 kg'lık azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001; 95% GA: -6,70 – -4,64). VKİ, tedavi öncesinde 33,49±5,99 kg/m² iken, tedavi sonrasında 31,41±5,34 kg/m² olarak ölçüldü. Ortalama 2,07±1,27 kg/m²'lik azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001; 95% GA: -2,42 – -1,71). HbA1c seviyesinde belirgin bir düşüş gözlendi. Ortalama 1,11±1,70%'lik azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001; 95% GA: -1,58 – -0,64) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7 Kilo, VKİ ve HbA1c değerlerinde gözlenen değişimler
(Kısaltmalar: HbA1c, Glikozile hemoglobin; VKİ, Vücut kitle indeksi. *: p<0,05)

Na^+ düzeyi, tedavi öncesinde 139,23±1,99 mEq/L iken, tedavi sonrası 139,54±2,12 mEq/L olarak ölçüldü. Değişim ortalaması 0,31±2,01 mEq/L olup, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,274; 95% GA: -0,25 – 0,86). K^+ seviyesinde -0,02±0,36 mEq/L değişim gözlendi (p=0,650; 95% GA: -0,12 – 0,08), Cl^- seviyesinde ise 0,06±2,04 mEq/L değişiklik saptandı (p=0,839; 95% GA: -0,50 – 0,61). Mg^{+2} seviyesi tedavi öncesi 1,98±0,21 mEq/L iken, tedavi sonrası 2,04±0,23 mEq/L olarak ölçüldü. Artış 0,06±0,18 mEq/L olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,014;

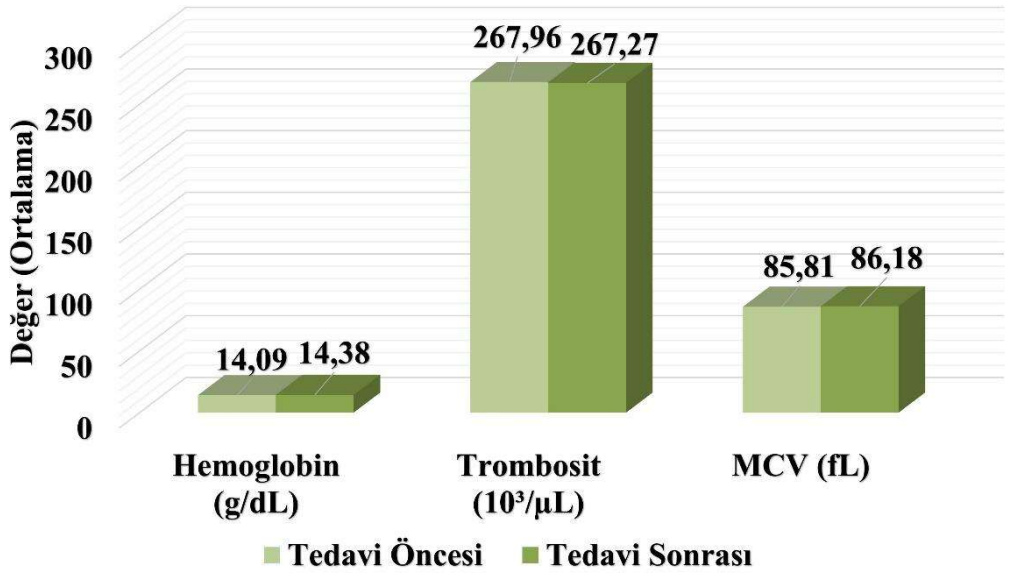
95% GA: 0,01 – 0,11). Ca^{+2} seviyesinde anlamlı bir değişim gözlenmedi (p=0,931; 95% GA: -0,14 – 0,15) (Şekil 4.8)



Şekil 4.8 Elektrolit ve mineral parametrelerinde değişimler

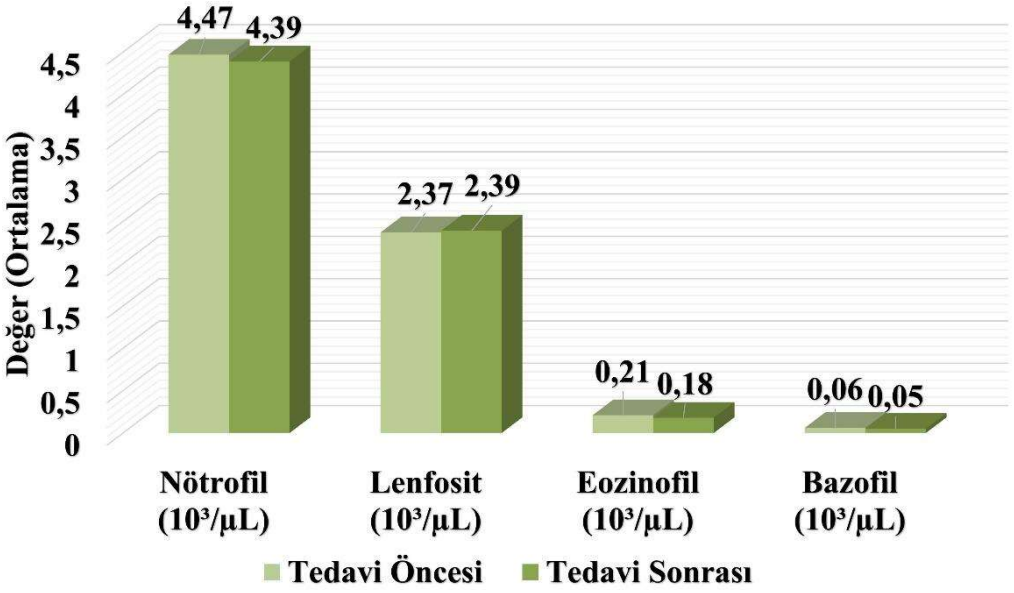
(Kısaltmalar: Ca^{+2}, Kalsiyum; Cl^{-}, Klor; dL, Desilitre; K^{+}, Potasyum; L, Litre; mEq, Miliekivalan; Mg^{+2}, Magnezyum; Na^{+}, Sodyum *: p<0,05)

Hemoglobin düzeyi tedavi öncesinde 14,09±1,46 g/dL, tedavi sonrasında 14,38±1,46 g/dL olarak ölçüldü. Değişim 0,28±1,05 g/dL olup, istatistiksel anlamlılık göstermedi (p=0,058; 95% GA: -0,01 – 0,57). Trombosit sayısında -0,69±34,98 (10^3/µL) değişim gözlendi (p=0,887; 95% GA: -10,45 – 9,08). MCV değeri tedavi öncesinde 85,81±4,64 fL, tedavi sonrasında ise 86,18±5,33 fL olarak ölçüldü. Ortalama değişim 0,37±3,06 fL olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,381; %95 GA: -0,47 – 1,21) (Şekil 4.9).



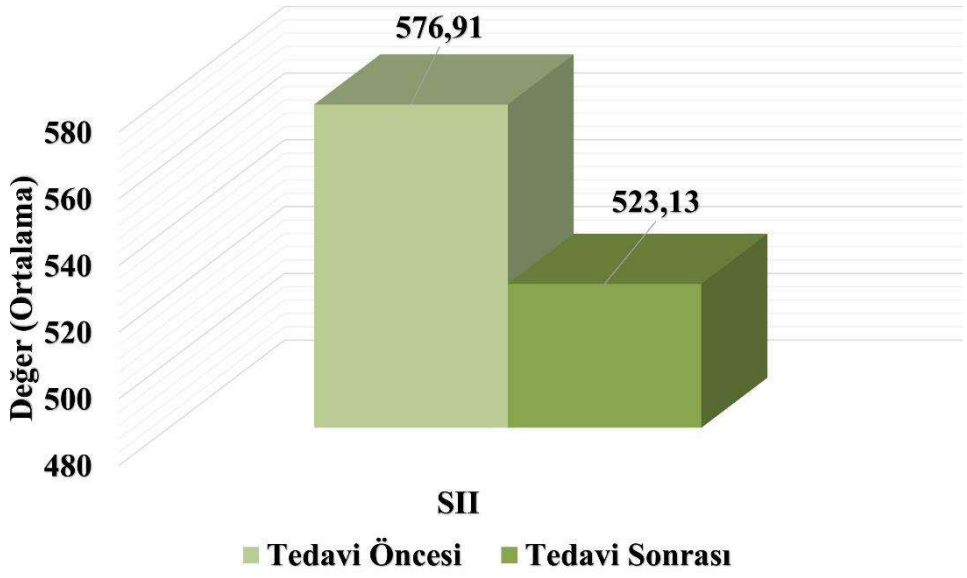
Şekil 4.9 Hematolojik Parametrelerde Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişim
(Kısaltma: dL, Desilitre; fL, Femtolitre; g, Gram; MCV, Ortalama korpusküler hacim; µL, Mikrolitre)

Lökosit ve lenfosit alt grupları açısından değerlendirildiğinde, nötrofil seviyesinde -0,08±1,12 (10^3/µL) değişim (p=0,601; 95% GA: -0,36 – 0,21), lenfosit seviyesinde ise 0,02±0,45 (10^3/µL) değişim (p=0,746; 95% GA: -0,11 – 0,15) gözlendi. Eozinofil ve bazofil seviyelerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı (p=0,089 ve p=0,499) (Şekil 4.10).



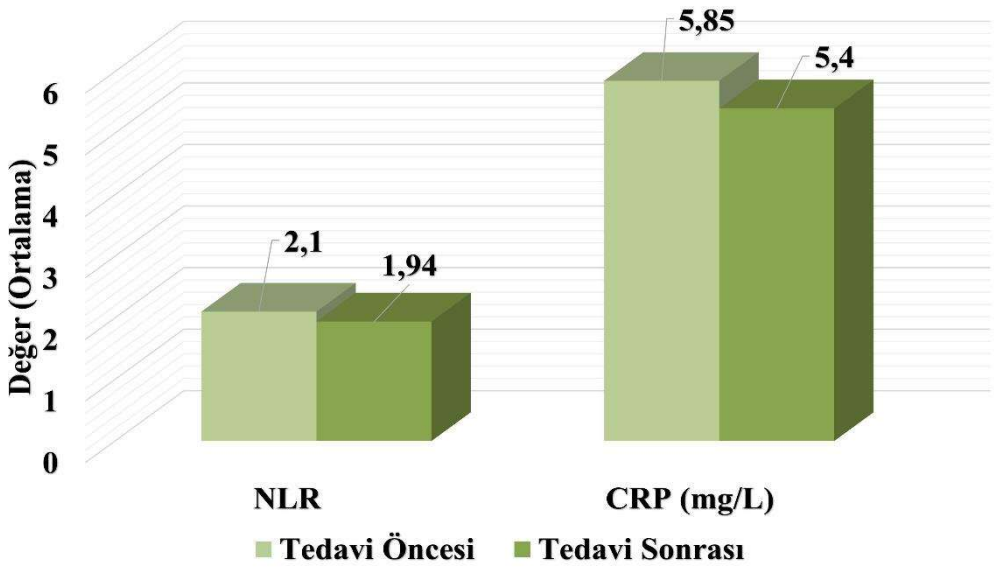
Şekil 4.10 Lökosit ve Lenfosit Alt Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişim
(Kısaltma: µL, Mikrolitre)

SII, -53,77±311,40 değişim gösterdi ancak istatistiksel anlamlılık göstermedi (p=0,219; 95% GA: -139,69 – 32,15). Nötrofil/lenfosit oranında (NLR) -0,16±1,07 değişiklik gözlendi ancak anlamlı bulunmadı (p=0,291; 95% GA: -0,47 – 0,15). CRP seviyesinde -0,45±5,72 mg/L değişim gözlendi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,577; 95% GA: -1,99 – 1,08). (Şekil 4.11 ve Şekil 4.12).



Şekil 4.11 Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks Değişimi

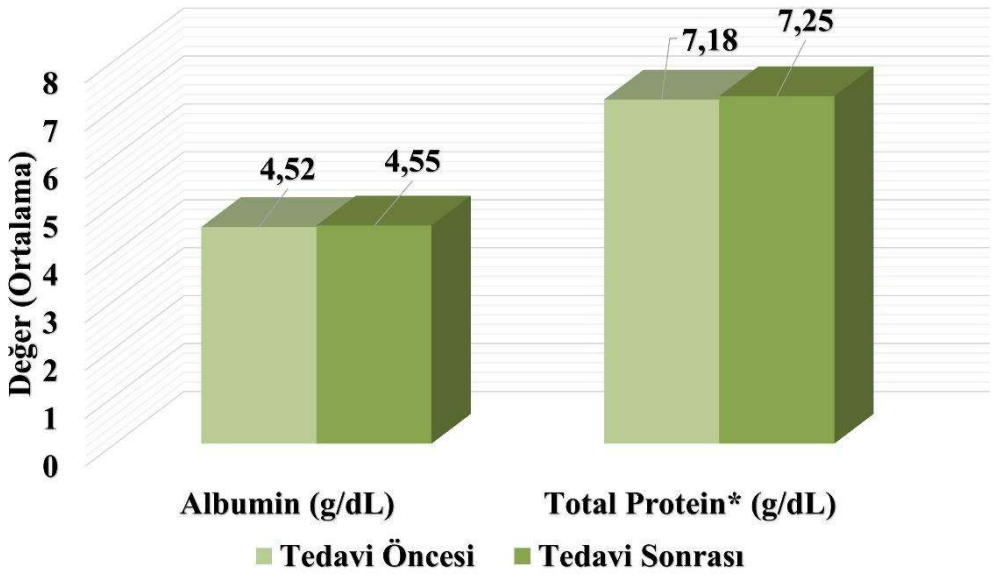
(Kısaltma: SII, Sistemik inflamatuvar indeks)



Şekil 4.12 CRP ve Nötrofil-Lenfosit Oranı Değişimi

(Kısaltmalar: CRP, C-Reaktif protein; L, Litre; mg, Milgram; NLR, Nötrofil-Lenfosit Oranı)

Albumin seviyesinde 0,03±0,21 g/dL değişim gözlendi ancak anlamlı bulunmadı (p=0,326; 95% GA: -0,03 – 0,08). Total protein düzeyi 7,18±0,39 g/dL'den 7,25±0,42 g/dL'ye yükseldi. Artış 0,08±0,23 g/dL olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,021; 95% GA: 0,01 – 0,15) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13 Albumin ve Total Protein Değişimi
(Kısaltmalar: dL, Desilitre; g, Gram. *:p<0,05)

Çalışma kapsamında değerlendirilen metabolik ve hematolojik biyo-belirteçlerin tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerlerine ilişkin nicel bulgular Tablo 4.4'te ayrıntılı şekilde sunuldu.

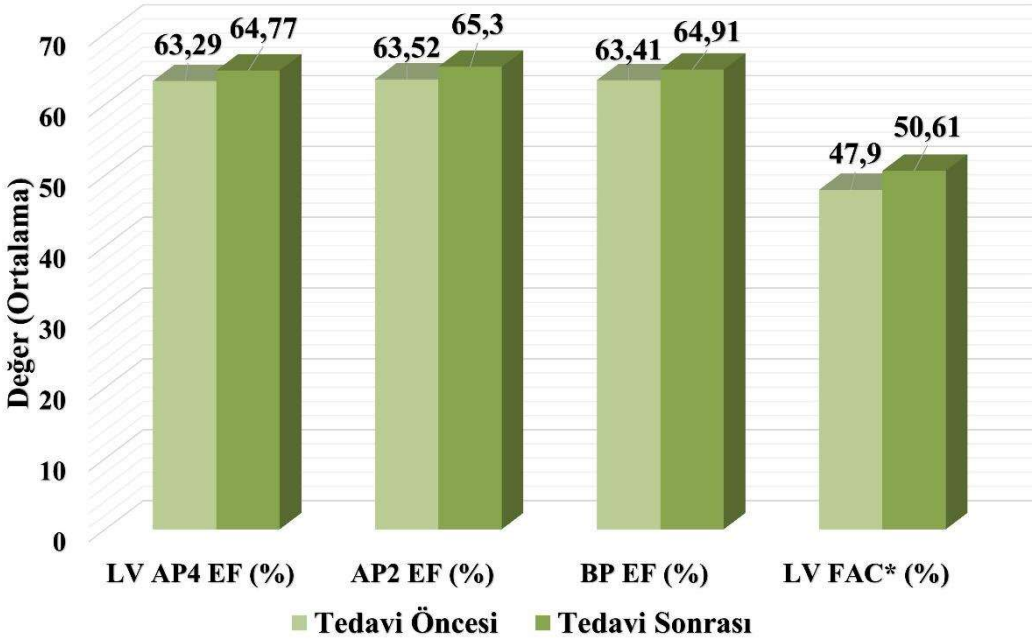
Tablo 4.4 Metabolik ve Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Parametreler	Tedavi Öncesi (Mean ± SD)	Tedavi Sonrası (Mean ± SD)	Değişim (Mean ± SD)	Std. Hata	p-değeri
Kilo (kg)	91,35±16,80	85,67±14,99	-5,67±3,63	0,50	**0,000***
VKİ (kg/m²)	33,49±5,99	31.41±5.34	-2,07±1,27	0,17	**0,000***
HbA1c (%)	8,02±2,04	6,91±0,90	-1,11±1,70	0,23	**0,000***
Na^+ (mEq/L)	139,23±1,99	139,54±2,12	0,31±2,01	0,28	0,274
K^+ (mEq/L)	4,54±0,37	4,52±0,30	-0,02±0,36	0,05	0,650
Cl^- (mEq/L)	102,88±2,76	102,94±2,65	0,06±2,04	0,28	0,839
Mg^{+2} (mEq/L)	1,98±0,21	2,04±0,23	0,06±0,18	0,03	**0,014***
Ca^{+2} (mg/dL)	9,51±0,49	9,51±0,47	0,01±0,49	0,07	0,931
Hemoglobin (g/dL)	14,09±1,46	14,38±1,46	0,28±1,05	0,14	0,058
Trombosit (10^3/µL)	267,96±76,43	267,27±80,29	-0,692±34,98	4,85	0,887
Nötrofil (10^3/µL)	4,47±1,31	4,39±1,27	-0,08±1,12	0,15	0,601
Lenfosit (10^3/µL)	2,37±0,74	2,39±0,69	0,02±0,45	0,06	0,746
Eozinofil (10^3/µL)	0,21±0,15	0,18±0,11	-0,03±0,13	0,02	0,089
Bazofil (10^3/µL)	0,06±0,09	0,05±0,04	-0,01±0,10	0,01	0,499
MCV (fL)	85,81±4,64	86,18±5,33	0,37±3,06	0,42	0,381
SII	576,91±465,38	523,13±319,31	-53,77 ±311,40	43,18	0,219
NLR	2,10±1,15	1,94±0,70	-0,16±1,07	0,15	0,291
CRP (mg/L)	5,85±6,83	5,40±4,67	-0,45±5,72	0,79	0,577
Albumin (g/dL)	4,52±0,26	4,55±0,28	0,03±0,21	0,03	0,326
Total Protein (g/dL)	7,18±0,39	7,25±0,42	0,08±0,23	0,03	**0,021***

(Kısaltmalar:CRP, C-Reaktif Protein; dL, Desilitre; fL, Femtolitre; HbA1c, Glikozile hemoglobin; L, Litre; MCV, Ortalama korpüsküler hacim; mEq, Miliekivalan; NLR, Nötrofil lenfosit oranı; SII, Sistemik inflamatuvar indeks; SD, Standart sapma; Std, Standart; VKİ, Vücut kitle indeksi; µL, Mikrolitre. *:p<0,05)

4.3.2. Sol Ventrikül Mekanik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

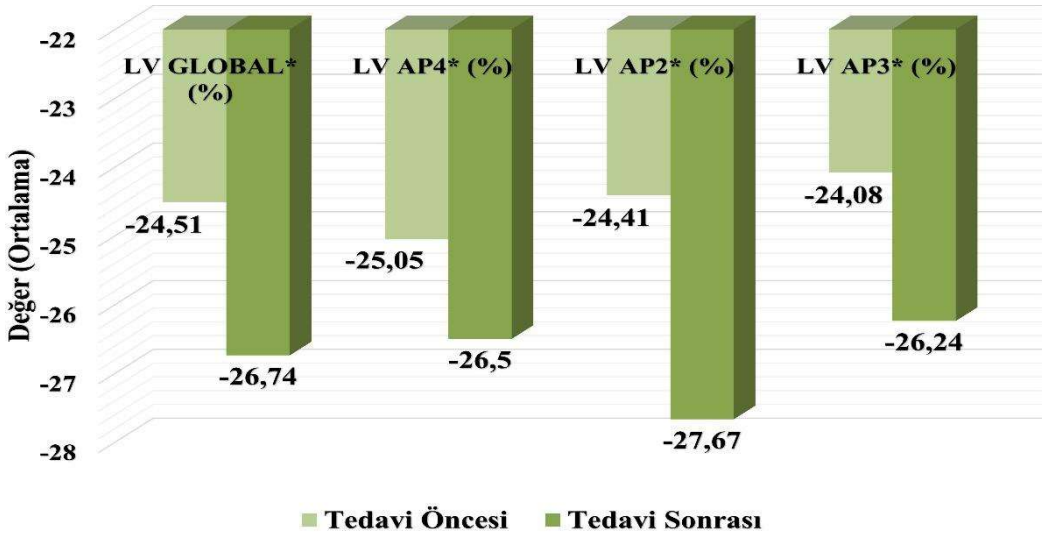
LVEF açısından LV AP4 EF %63,29±5,42'den %64,77±3,51'ye yükseldi (değişim: 1,47±5,60; p=0,064; %95 GA: -0,08 – 3,03). AP2 EF ve BP EF değerlerinde benzer şekilde artış izlendi (sırasıyla p=0,067 ve p=0,051). LV FAC değeri %47,90±7,56'dan %50,61±6,77'ye yükseldi (değişim: 2,70±9,18; p=0,038; %95 GA: 0,15 – 5,25) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14 Sol Ventrikül Fonksiyonel Parametreler Karşılaştırması

(Kısaltmalar: LV AP4 EF, sol ventrikül apikal dört boşluk görüntüsünden ejeksiyon fraksiyonu; AP2 EF, apikal iki boşluk görüntüsünden ejeksiyon fraksiyonu; BP EF, Simpson biplane yöntemiyle hesaplanmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LV FAC, sol ventrikül fraksiyonel alan değişimi. *:p<0,05)

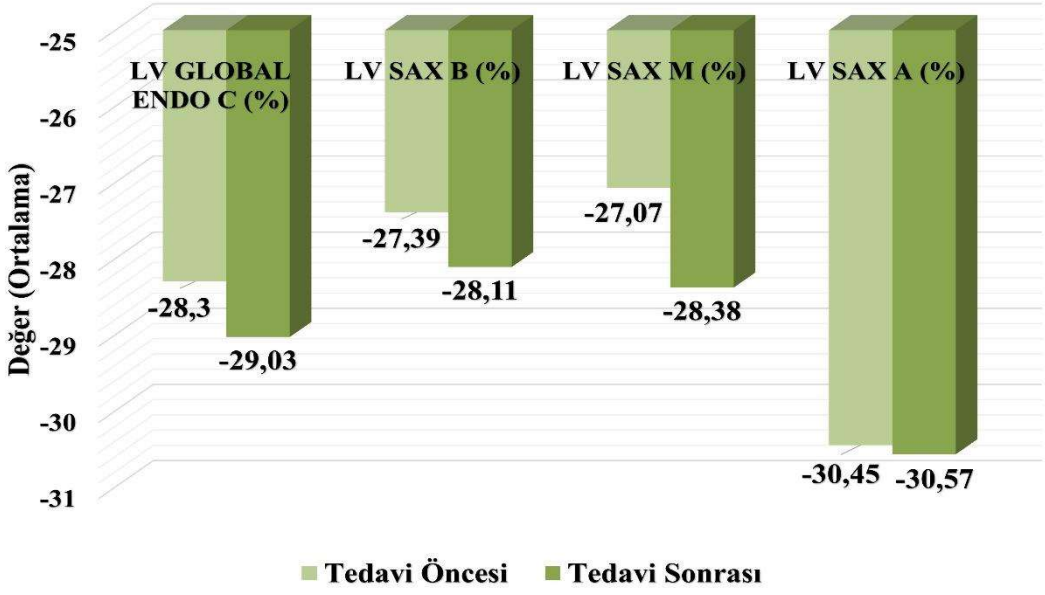
LV Global Strain değeri tedavi öncesi ortalama -24,51±2,00 iken, tedavi sonrası -26,74±2,05 olarak ölçüldü. Bu değişim -2,23±2,55 birim olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001; %95 GA: -2,93 – -1,53). LV AP4 segmentinde strain değeri -25,05±2,54'ten -26,50±3,13'e yükseldi (değişim: -1,45±3,94; p=0,010; %95 GA: -2,54 – -0,36). AP2 segmentinde belirgin bir değişim izlendi (değişim: -3,26±4,17; p<0,001; %95 GA: -4,41 – -2,12). AP3 segmentindeki strain değeri de -24,08±2,77'den -26,24±2,47'ye yükseldi (değişim: -2,16±2,90; p<0,001; %95 GA: -2,98 – -1,35) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15 Sol Ventrikül Strain Parametrelerinin Karşılaştırılması (%)

(Kısaltmalar: LV GLOBAL, Sol ventrikül global strain; LV AP4, Apikal 4 boşluk strain; LV AP2, Apikal 2 boşluk strain; LV AP3, Apikal 3 boşluk strain. *:p<0,05)

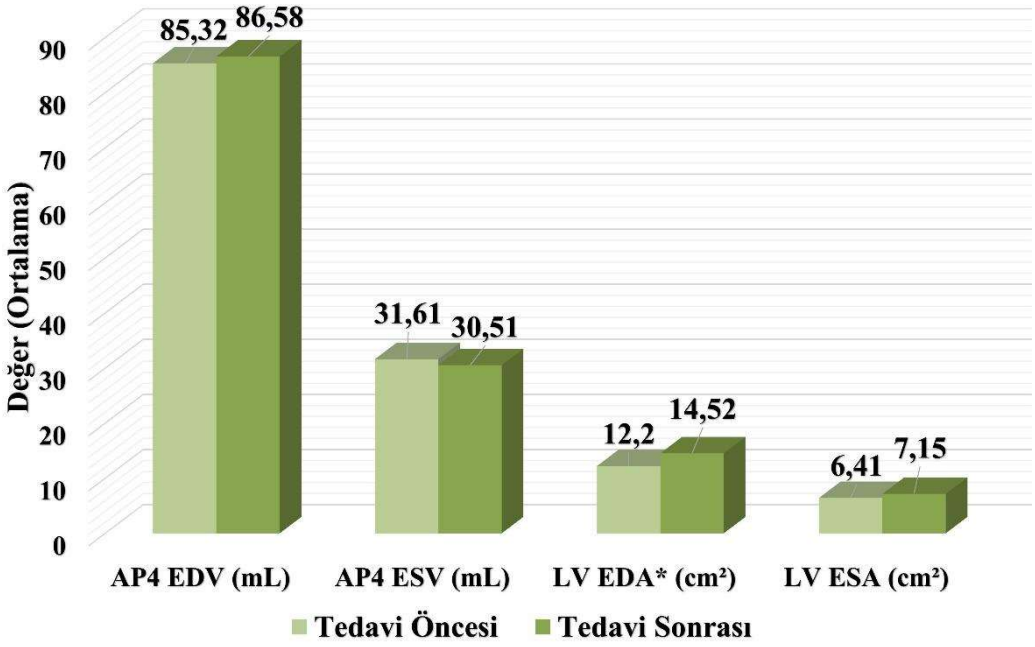
Global endokardiyal strain (LV Global Endo C) tedavi öncesi -28,30±4,12 iken tedavi sonrası -29,03±3,64 olarak ölçüldü (değişim: -0,72±4,79; p=0,277; %95 GA: -2,05 – 0,60). LV SAX bazal, mid ve apikal segmentlerinde anlamlı olmayan düzeyde değişiklikler gözlendi (sırasıyla p=0,397; p=0,107; p=0,919) (Şekil 4.16).



Şekil 4.16 Kısa Eksen ve Endokardiyal Strain Karşılaştırması

(Kısaltmalar: LV GLOBAL ENDO C, Sol ventrikül global endokardiyal strain; LV SAX B, Kısa eksen bazal segment; LV SAX M, Kısa eksen midventriküler segment; LV SAX A, Kısa eksen apikal segment)

Ventriküler hacim parametreleri değerlendirildiğinde, AP4 EDV değeri 85,32±25,07 mL'den 86,58±24,75 mL'ye yükseldi (değişim: 1,26±24,05; p=0,707; %95 GA: -7,47 – 9,99). AP4 ESV değeri 31,61±11,38 mL'den 30,51±9,31 mL'ye geriledi (değişim: -1,09±9,20; p=0,395; %95 GA: -3,64 – 1,45). Sol ventrikül end-diyastolik alan değeri 12,20±3,49 cm²'den 14,52±5,09 cm²'ye yükseldi (değişim: 2,32±4,99; p=0,001; %95 GA: 0,93 – 3,71). End-sistolik alan ise 6,41±2,26 cm²'den 7,15±2,80 cm²'ye çıktı (değişim: 0,74±2,95; p=0,075; %95 GA: -0,08 – 1,55) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17 Sol Ventrikül Hacim ve Yüzey Alanı Değişim Parametreleri

(Kısaltmalar: AP4 EDV, Apikal dört boşluk diyastolik hacmi; AP4 ESV, Apikal dört boşluk sistolik hacmi; LV EDA, Sol ventrikül end-diyastolik alan; LV ESA, Sol ventrikül end-sistolik alan. *:p<0,05)

Sol ventrikül strain analizine ilişkin tüm nicel STE verileri, Tablo 4.5'te ayrıntılı olarak sunuldu.

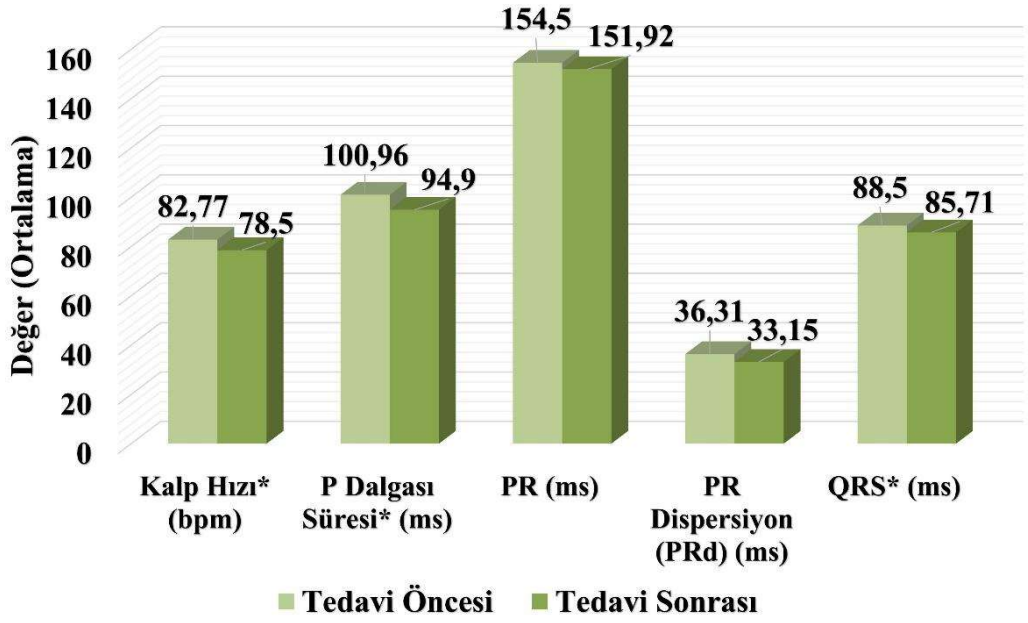
Tablo 4.5 Sol Ventrikül Mekanik Fonksiyonlarının İncelenmesi

Parametreler	Tedavi Öncesi (Mean ± SD)	Tedavi Sonrası (Mean ± SD)	Değişim (Mean ± SD)	Std. Hata	p-değeri
LV GLOBAL (%)	-24,51±2,00	-26,74±2,05	-2,23±2,55	0,35	**0,000***
LV AP4 (%)	-25,05±2,54	-26,50±3,13	-1,45±3,94	0,54	**0,010***
LV AP2 (%)	-24,41±2,95	-27,67±2,95	-3,26±4,17	0,57	**0,000***
LV AP3 (%)	-24,08±2,77	-26,24±2,47	-2,16±2,90	0,40	**0,000***
AP4 EDV (mL)	85,32±25,07	86,58±24,75	1,26±24,05	3,33	0,707
AP4 ESV (mL)	31,61±11,38	30,51±9,31	-1,09±9,20	1,27	0,395
LV AP4 EF (%)	63,29±5,42	64,77±3,51	1,47±5,60	0,77	0,064
AP2 EF (%)	63,52±4,94	65,30±4,87	1,77±6,86	0,95	0,067
BP EF (%)	63,41±4,57	64,91±3,78	1,50±5,40	0,74	0,051
LV GLOBAL ENDO C (%)	-28,30±4,12	-29,03±3,64	-0,72±4,79	0,66	0,277
LV SAX B (%)	-27,39±4,66	-28,11±4,52	-0,71±6,00	0,83	0,397
LV SAX M (%)	-27,07±5,18	-28,38±4,36	-1,31±5,76	0,79	0,107
LV SAX A (%)	-30,45±7,02	-30,57±6,25	-0,12±8,61	1,19	0,919
LV EDA (cm^2)	12,20±3,49	14,52±5,09	2,32±4,99	0,69	**0,001***
LV ESA (cm^2)	6,41±2,26	7,15±2,80	0,74±2,95	0,40	0,075
LV FAC (%)	47,90±7,56	50,61±6,77	2,70±9,18	1,27	**0,038***

(Kısaltmalar: AP2 EF, Apikal iki boşluk ejeksiyon fraksiyonu; AP4 EDV, Apikal dört boşluk end-diyastolik volüm; AP4 ESV, Apikal dört boşluk end-sistolik volüm; BP EF, Biplan ejeksiyon fraksiyonu; LV AP2, Sol ventrikül apikal iki boşluk strain; LV AP3, Sol ventrikül apikal üç boşluk strain; LV AP4, Sol ventrikül apikal dört boşluk strain; LV AP4 EF, Sol ventrikül apikal dört boşluk ejeksiyon fraksiyonu; LV FAC, Sol ventrikül fraksiyonel alan değişimi; LV FAC EDA, Sol ventrikül end-diyastolik alan; LV FAC ESA, Sol ventrikül end-sistolik alan; LV GLOBAL, Sol ventrikül global longitudinal strain; LV GLOBAL ENDO C, Sol ventrikül global endokardiyal strain; LV SAX A, Sol ventrikül kısa eksen apikal strain; LV SAX B, Sol ventrikül kısa eksen bazal strain; LV SAX M; Sol ventrikül kısa eksen medyal strain; mL, Mililitre; SD, Standart sapma; Std, Standart. *:$p<0,05$)

4.3.3. Elektrokardiyografik Etkilerinin Değerlendirilmesi

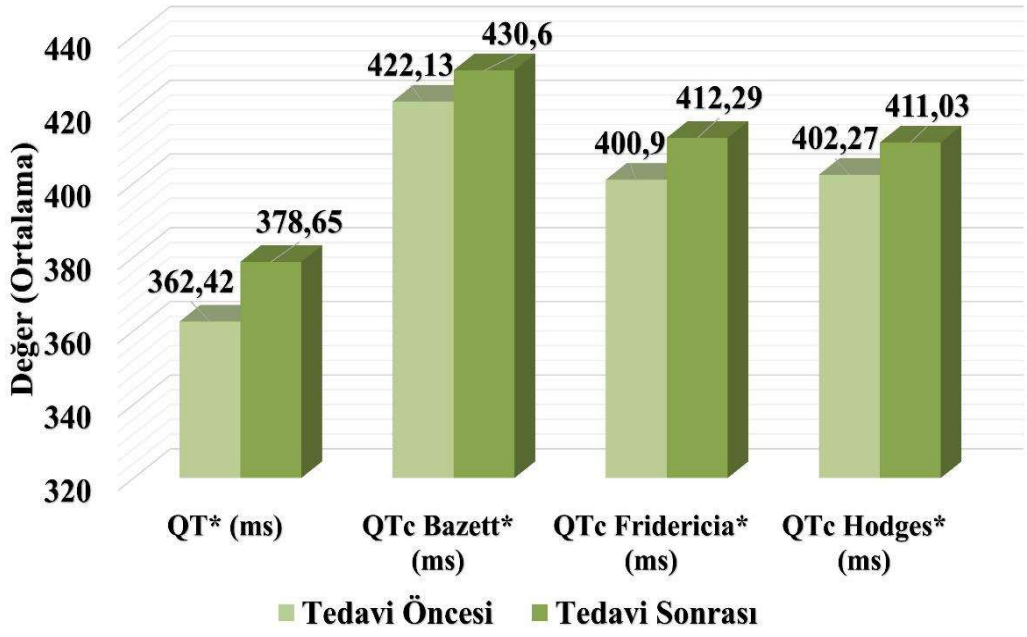
Ortalama kalp hızı, tedavi öncesi 82,77±13,32 bpm iken tedavi sonrası 78,50±11,58 bpm'ye düşmüş olup, bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (değişim: -4,26±10,91 bpm; p=0,007; %95 GA: -7,28 – -1,24). P dalgası süresi tedavi sonrası anlamlı şekilde azaldı (100,96±17,31 ms → 94,90±18,05 ms; değişim: -6,05±20,34 ms; p=0,037; %95 GA: -11,78 – -0,32). PR interval süresi 154,50±20,32 ms'den 151,92±22,75 ms'ye düşmesine rağmen bu değişiklik anlamlılık düzeyine ulaşmadı (değişim: -2,57±10,33 ms; p=0,078;%95 GA: -5,40 – 0,25). PR dispersiyonu açısından da benzer şekilde anlamlı bir fark izlenmedi (36,31±14,19 ms → 33,15±12,73 ms; değişim: -3,15±14,96 ms; p=0,135; %95 GA: -7,26 – 0,95). QRS süresi ise 88,50±10,80 ms'den 85,71±10,47 ms'ye azaldı (değişim: -2,78±9,91 ms; p=0,048; %95 GA: -5,55 – -0,01) (Şekil 4.18).



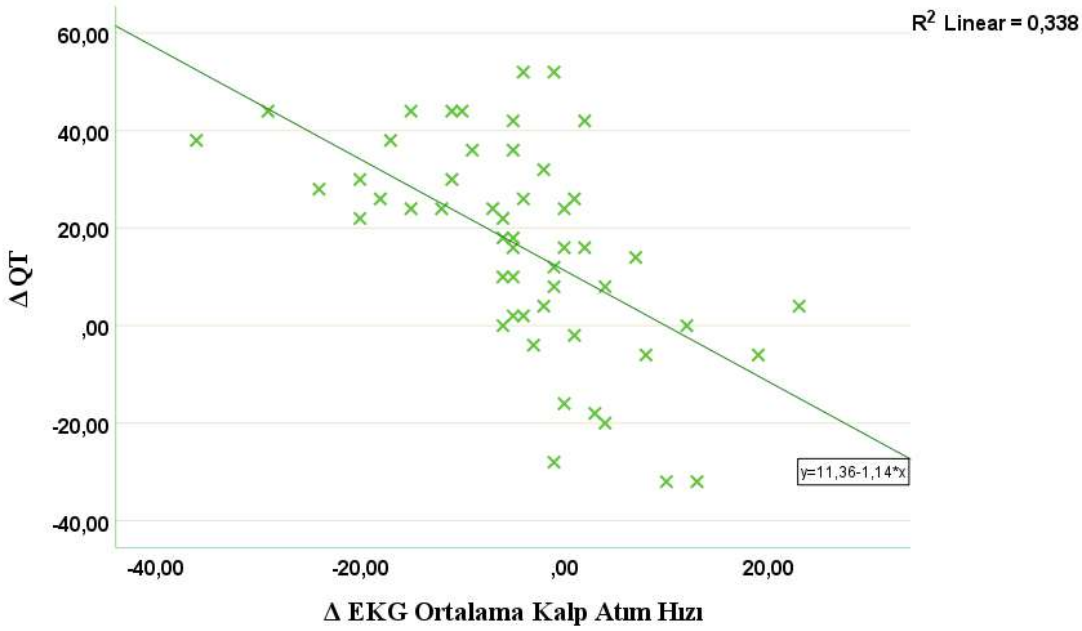
Şekil 4.18 Yüzey EKG Temel Parametrelerinde Ortalama Değişim
(Kısaltmalar: bpm, dakika başına atım; ms, milisaniye. *:p<0,05)

QT interval süresi, tedavi öncesi dönemde 362,42±29,48 ms olarak ölçülürken, tedavi sonrasında 378,65±24,48 ms'ye uzadı. Bu değişim ortalaması 16,23±21,42 ms olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001; %95 GA: 10,20 – 22,27). QT süresine yönelik üç farklı düzeltme yöntemine göre hesaplanan QTc değerlerinde de anlamlı uzama gözlendi. QTc Bazett değeri, 422,13±22,89 ms'den 430,60±24,06 ms'ye uzadı (değişim: 8,47±23,64 ms; p=0,012;

%95 GA: 1,81 – 15,13), QTc Fridericia değeri 400,90±20,05 ms'den 412,29±19,51 ms'ye uzadı (değişim: 11,39±18,88 ms; p<0,001; %95 GA: 6,15–16,62). QTc Hodges değeri ise 402,27±19,06 ms'den 411,03±18,55 ms'ye uzadı ve bu değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (değişim: 8,76±18,64 ms; p=0,001; %95 GA: 3,64 – 13,88) (Şekil 4.19). QT aralığındaki (ΔQT) değişimin hangi klinik parametrelerle ilişkili olduğunu belirlemek amacıyla yapılan Pearson korelasyon analizinde; ΔQT artışı ile EKG'de ölçülen kalp atım hızı değişimi (ΔHR) (r = –0,58, p < 0,001), frontal QRS-T açısı (r = –0,28, p = 0,044) ve Holter'de kaydedilen minimum kalp hızı (r = –0,33, p = 0,017) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. Buna karşılık, HF bileşenindeki artışla ΔQT artışı arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu (r = 0,38, p = 0,006) (Şekil 4.20 ve Şekil 4.21). Bazett formülü ile hesaplanan ΔQTc değişimleri, Holter kaynaklı maksimum kalp hızı (r = –0,30, p = 0,029) ve EKG'de ölçülen frontal QRS-T açısı (r = –0,30, p = 0,031) ile anlamlı düzeyde negatif korelasyon gösterdi (Tablo 4.6).

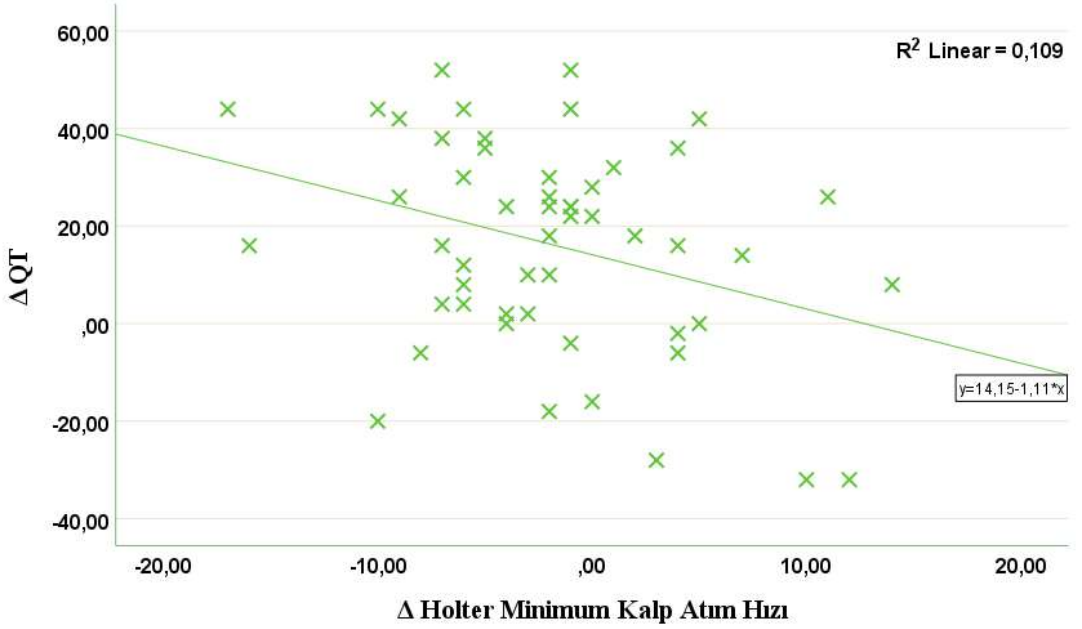


Şekil 4.19 QT ve QTc İntevallerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Değerleri
(Kısaltmalar: ms, Milisaniye; QTc, Düzeltilmiş QT süresi. *:p<0,05)



Şekil 4.20 Ortalama EKG Kalp Hızı ile QT Değişimi Arasındaki İlişki

(Şekilde, Δ EKG ortalama kalp atım hızı ile ΔQT arasındaki ilişki dağılım grafiği ile gösterildi. Her bir nokta, tedavi öncesi ve sonrası değer farkını (Δ) temsil eden bir hastayı ifade etti (n = 52). Pearson korelasyon analizi sonucunda elde edilen regresyon denklemi y = 11,36 – 1,14·x şeklinde hesaplandı. Regresyon doğrusu negatif eğimliydi ve Δ EKG ortalama kalp atım hızı arttıkça ΔQT değerinin azaldığını gösterdi. Korelasyon katsayısının karesi R^2 = 0,338 olarak belirlendi ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p < 0,001))



Şekil 4.21 Holter Minimum Kalp Hızı ile QT Değişimi Arasındaki İlişki

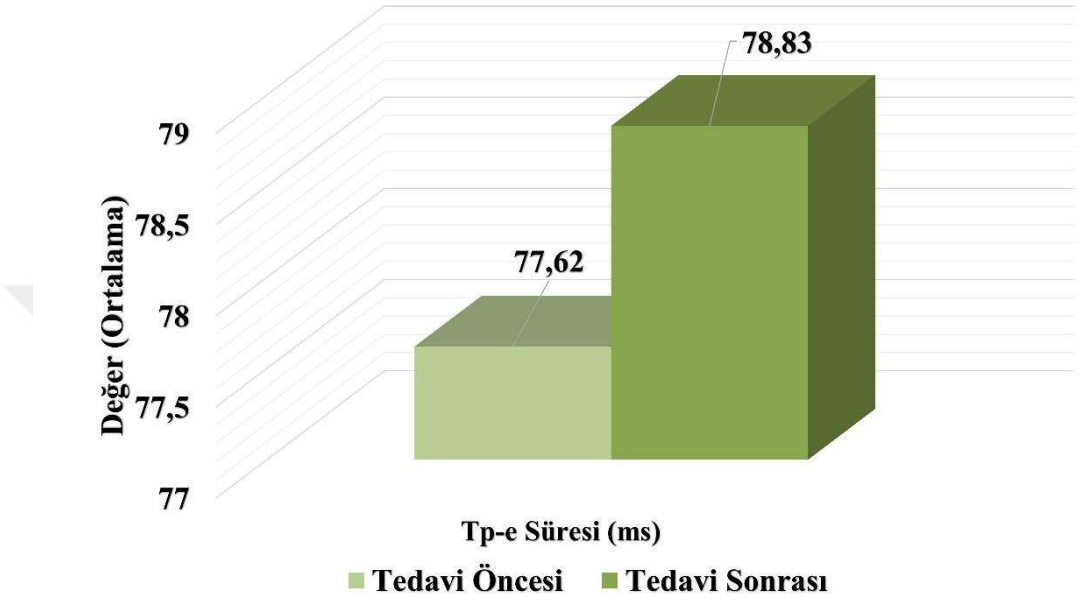
(Şekilde, Δ holter minimum kalp atım hızı ile ΔQT arasındaki ilişki dağılım grafiği ile gösterildi. Her bir nokta, tedavi öncesi ve sonrası değer farkını (Δ) temsil eden bir hastayı ifade etti (n = 52). Regresyon denklemi y = 14,15 – 1,11·x olarak hesaplandı. Negatif eğimli regresyon doğrusu, minimum kalp atım hızı arttıkça QT süresi değişiminin azaldığını gösterdi. Pearson korelasyon analizi sonucunda korelasyon katsayısının karesi R^2 = 0,109 olarak bulundu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p = 0,017))

Tablo 4.6 QT ve QTc Değişimlerinin Klinik Değişkenlerle Pearson Korelasyonu

Değişken grubu / Parametre	ΔQT: r	ΔQT: p	ΔQTc: r	ΔQTc: p
Klinik ve Laboratuvar Parametreleri				
ΔHbA1c	-0,055	0,697	-0,079	0,579
ΔVKİ	-0,026	0,852	0,029	0,839
ΔSII	-0,084	0,555	0,128	0,365
ΔCRP	0,159	0,261	0,210	0,135
ΔNa^{+}	0,169	0,230	-0,041	0,775
ΔCl^{-}	0,025	0,862	-0,111	0,431
ΔK^{+}	0,114	0,421	-0,090	0,526
ΔCa^{+2}	0,060	0,674	-0,166	0,239
ΔMg^{+2}	0,016	0,909	-0,060	0,675
24 Saatlik Ritim Holter Parametreleri				
ΔSDNN	0,084	0,552	-0,017	0,902
ΔLF	0,096	0,497	0,158	0,264
ΔHF	**0,376**	**0,006***	0,057	0,688
ΔTO	-0,067	0,636	-0,209	0,136
ΔTS	0,077	0,588	-0,213	0,129
ΔMaksimum Hız	-0,165	0,244	**-0,304**	**0,029***
ΔMinimum Hız	**-0,329**	**0,017***	-0,133	0,348
ΔOrtalama Hız	-0,202	0,150	-0,123	0,383
Speckle Tracking Ekokardiyografi Parametreleri				
ΔGLS	-0,048	0,737	-0,032	0,823
EKG Parametreleri				
ΔP Dalgası	0,026	0,852	0,095	0,505
ΔPR İntervali	0,091	0,521	-0,170	0,228
ΔPR Dispersiyonu	-0,058	0,685	0,079	0,579
ΔQRS İntervali	0,234	0,095	-0,113	0,426
ΔKalp Atım Hızı	**-0,582**	**<0,001***	0,212	0,131
ΔTp-e	-0,132	0,350	-0,136	0,337
ΔF(QRS-T)	**-0,281**	**0,044***	**-0,299**	**0,031***

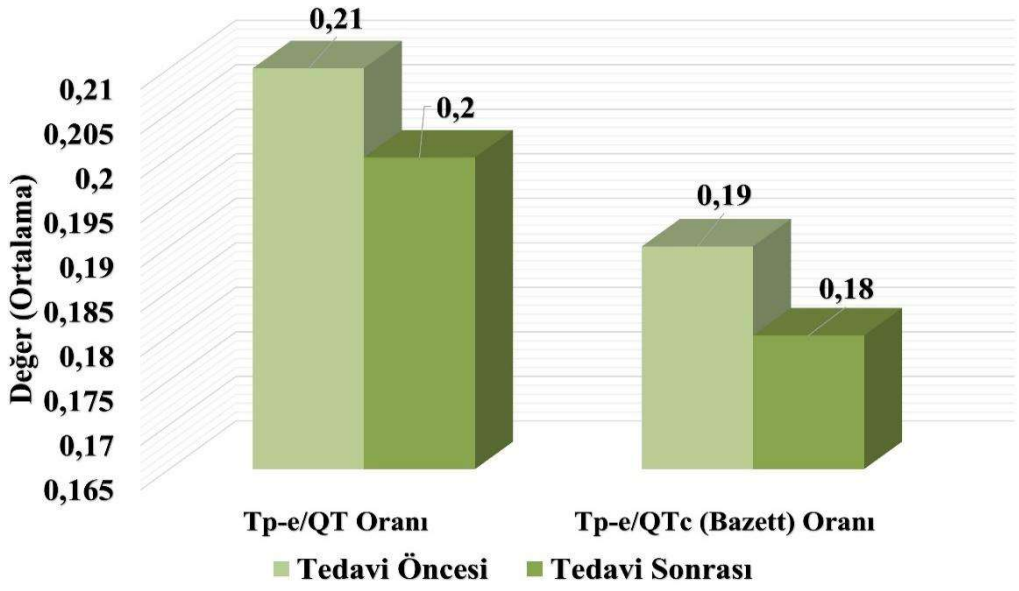
(Kısaltmalar: CRP, C-reaktif protein; EKG, Elektrokardiyografi; F(QRS-T), Frontal QRS-T Aksı; GLS, Global longitudinal strain; HbA1c, Glikozile hemoglobin; HF, Yüksek Frekans Gücü; LF, Düşük Frekans Gücü; p, Anlamlılık değeri; QTc, Bazett formülü ile düzeltilmiş QT süresi; r, Pearson korelasyon katsayısı; SDNN, Tüm RR aralıklarının standart sapması; SII, Sistemik inflamasyon indeksi; Tp-e, T dalgası başlangıcından bitimine kadar olan süre; TO, Türbülans Onset; TS, Türbülans Slope; VKİ, Vücut kütle indeksi; Δ, Değişim. *:p<0,05)

Tp-e süresi tedavi öncesi 77,62±9,95 ms iken tedavi sonrası 78,83±12,82 ms olarak ölçüldü. Bu parametrede gözlenen 1,21±13,42 ms'lik uzama istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (p=0,518; %95 GA: -2,47 – 4,89) (Şekil 4.22). Tp-e/QT ve Tp-e/QTc (Bazett) oranlarında da tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=0,282 ve p=0,177) (Şekil 4.23).



Şekil 4.22 Tp-e Süresi Değişimi

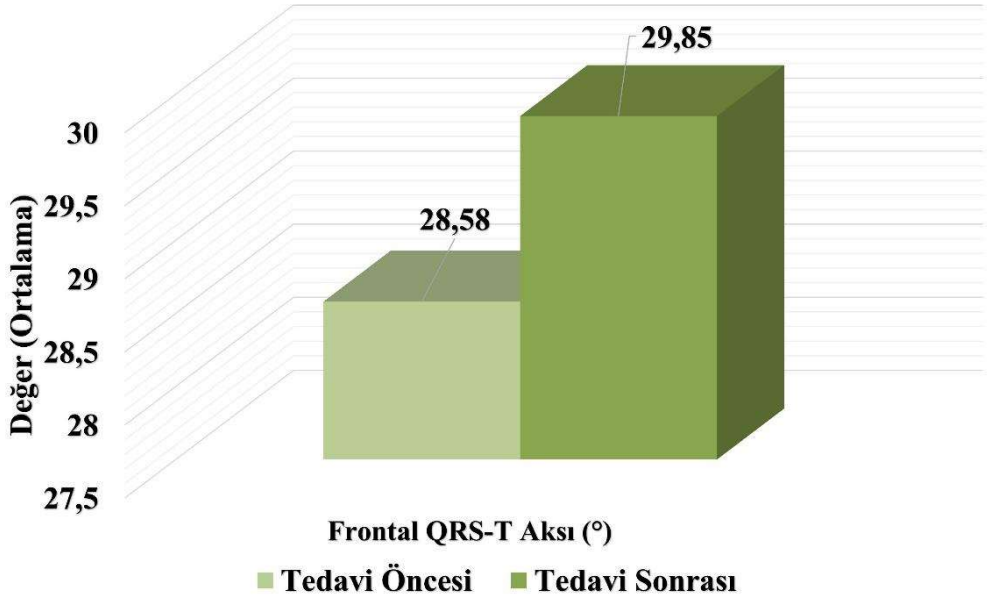
(Kısaltmalar: ms, Milisaniye; Tp-e, T dalgası sonu – T dalgası tepe süresi)



Şekil 4.23 Transmural Repolarizasyon İndekslerinde Zamanla Değişim

(Kısaltmalar: QTc, düzeltilmiş QT süresi; Tp-e, T dalgası sonu – T dalgası tepe süresi)

Frontal QRS-T aksı, tedavi öncesi dönemde 28,58±33,54° iken, tedavi sonrası dönemde 29,85±29,30° olarak ölçüldü. Gözlenen 1,26±26,32°'lik değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,730; %95 GA: -5,94 – 8,47) (Şekil 4.24).



Şekil 4.24 Frontal QRS-T Aksı Değişimi

İlgili yüzey EKG parametrelerine ait sayısal bulgular, ortalama değerler ve istatistiksel analiz sonuçları ile birlikte Tablo 4.7'de ayrıntılı olarak sunuldu.

Tablo 4.7 SGLT-2 İnhibitörlerinin Kardiyak Elektriksel İletim Üzerine Etkileri

Parametreler	Tedavi Öncesi (Mean ± SD)	Tedavi Sonrası (Mean ± SD)	Değişim (Mean ± SD)	Std. Hata	p-değeri
PR (ms)	154,50±20,32	151,92±22,75	-2,57±10,33	1,43	0,078
PR Dispersiyon (PRd) (ms)	36,31±14,19	33,15±12,73	-3,15±14,96	2,07	0,135
P Dalgası Süresi (ms)	100,96±17,31	94,90±18,05	-6,05±20,34	2,82	**0,037***
QRS (ms)	88,50±10,80	85,71±10,47	-2,78±9,91	1,37	**0,048***
Kalp Hızı (bpm)	82,77±13,32	78,50±11,58	-4,26±10,91	1,51	**0,007***
QT (ms)	362,42±29,48	378,65±24,48	16,23±21,42	2,97	**0,000***
QTc Bazett (ms)	422,13±22,89	430,60±24,06	8,47±23,64	3,28	**0,012***
QTc Fridericia (ms)	400,90±20,05	412,29±19,51	11,39±18,88	2,62	**0,000***
QTc Hodges (ms)	402,27±19,06	411,03±18,55	8,76±18,64	2,59	**0,001***
Tp-e Süresi (ms)	77,62±9,95	78,83±12,82	1,21±13,42	1,86	0,518
Tp-e/QT Oranı	0,21±0,03	0,20±0,03	-0,00±0,03	0,00	0,282
Tp-e/QTc (Bazett) Oranı	0,19±0,02	0,18±0,03	-0,00±0,03	0,00	0,177
Frontal QRS-T Aksı (°)	28,58±33,54	29,85±29,30	1,26±26,32	3,65	0,730

(Kısaltmalar: bpm, dakika başına atım; ms, milisaniye; QTc, QT düzeltilmiş süresi; Tp-e, T dalgası başlangıcından bitimine kadar olan süre; Tp-e/QT, Tp-e ve QT süresi oranı; Tp-e/QTc, Tp-e ve QTc süresi oranı; SD, Standart sapma; Std, Standart. *:p<0,05)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, 65 yaş altı ve bilinen KVH'ı bulunmayan T2DM tanılı hastalarda, üç ay süreyle uygulanan empagliflozin veya dapagliflozin tedavisinin; sempatik ve parasempatik sinir sistemi aktivitesi, metabolik parametreler, sol ventrikül mekanik fonksiyonları ve elektrokardiyografik ölçümler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı değişikliklere neden olduğu belirlendi.

OSS, kardiyovasküler fonksiyonların dinamik regülasyonunda kritik bir rol oynamaktadır. Bu sistemin iki ana bileşeni olan sempatik ve parasempatik sinir sistemleri, kalp hızı, kan basıncı ve vasküler tonusun anlık değişimlerini dengeleyerek homeostazı sağlamaktadır. OSS aktivitesinin non-invaziv olarak değerlendirilmesine olanak tanıyan HRV ve HRT parametreleri, kardiyak otonom regülasyonun objektif göstergeleri olarak kabul edilmektedir (10). Düşük HRV ve bozulmuş HRT, kardiyovasküler mortalite ve aritmi riskinde artış ile ilişkili bulunmuş olup, KON başta olmak üzere çeşitli kardiyometabolik hastalıklarda prognozu belirleyen önemli biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır (98,99).

Son yıllarda SGLT-2 inhibitörleri, diyabet tedavisinde yalnızca glisemik kontrol sağlayan ajanlar olmaktan çıkıp, kardiyovasküler ve renal koruyucu etkileriyle ön plana çıkan çok yönlü bir tedavi stratejisi olarak dikkat çekmektedir. Bu ajanların kan glikoz seviyelerini düşürmenin ötesinde, hemodinamik düzenlemeyi destekleme, kardiyovasküler olayları azaltma ve OSS fonksiyonlarını modüle etme gibi kardiyometabolik etkileri olduğu gösterilmiştir (11–13). Bununla birlikte, SGLT-2 inhibitörlerinin OSS üzerindeki spesifik etkileri ile bu etkilerin kardiyak fonksiyonlarla olan etkileşim mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yine de mevcut literatür, bu ajanların OSS fonksiyonlarını iyileştirebileceğine dair umut verici bulgular sunmaktadır. Bu bağlamda, literatürdeki önemli çalışmalardan biri olan Balcıoğlu ve arkadaşlarının (17) çalışmasında, 24 hafta boyunca günde 10 mg dapagliflozin kullanan 42 hastada, dapagliflozin kullanmayan 38 hastaya kıyasla HRV ve HRT parametrelerinde anlamlı iyileşme bildirilmiştir. Özellikle sempatik aktivitenin baskılanarak OSS regülasyonunun sağlandığı vurgulanmıştır. Buna karşın, bizim çalışmamızda benzer bulgular aynı düzeyde belirgin olarak gözlenmedi. Bu farklılığın olası nedenlerinden biri, çalışmamızın yalnızca üç aylık bir takip süresine sahip olması ve SGLT-2 inhibitörlerinin OSS üzerindeki düzenleyici etkilerinin zaman içerisinde kademeli olarak ortaya çıkma

eğiliminde olması ihtimalidir. Nitekim çalışmamızda, HRV parametrelerinden sempatik aktiviteyi yansıtan LF bileşeninde artış gözlenmesi ve LF/HF oranında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmaması, OSS'nin yeniden düzenlendiğini ve sempatovagal dengenin korunduğunu düşündürmektedir. Öte yandan, Balcıoğlu ve arkadaşlarının (17) çalışmasında frekans alanı parametrelerine (LF, HF ve LF/HF) ilişkin spesifik verilerin raporlanmamış olması, sempatik-parasempatik dengeye yönelik ayrıntılı ve karşılaştırmalı bir değerlendirme yapılmasını güçleştirmektedir.

SGLT-2 inhibitörlerinin OSS üzerindeki etkileri daha geniş bir hasta grubunda ve uzun dönemde inceleyen önemli bir referans da SCAN çalışmasıdır (161). Bu prospektif, çok merkezli çalışmada, SGLT-2 inhibitörü kullanan 161 hasta ile kullanmayan 163 hasta 12 ay boyunca izlenmiş; sonuçta SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta sempatik hiperaktivitenin baskılandığı, OSS regülasyonunun iyileştiği ve vazovagal senkop tekrar oranlarının azaldığı rapor edilmiştir. Özellikle OSS disfonksiyonunun belirgin olduğu bireylerde, bu olumlu değişikliklerin zamanla daha da kuvvetlendiği belirtilmiştir. Bizim bulgularımız da SCAN çalışması (161) ile uyumlu olarak SGLT-2 inhibitörlerinin OSS üzerinde düzenleyici etkileri olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda özellikle SDANN ve LF değerlerinde anlamlı artış saptandı ama diğer HRV ve HRT parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Buna karşın, SCAN çalışmasında (161) OSS disfonksiyonunun belirgin olduğu hasta grubunda daha geniş kapsamlı iyileşmelerin zamanla derinleştiği bildirilmiştir. Bu farklılık birkaç nedene bağlanabilir. İlk olarak, hasta popülasyonları oldukça farklıdır: SCAN çalışması (161), senkop öyküsü olan ve belirgin OSS disfonksiyonu bulunan bireyleri içerirken, bizim çalışmamız KVH öyküsü olmayan, genç ve orta yaşlı T2DM hastalarına odaklandı. Başlangıçta OSS fonksiyonu daha bozuk hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin düzenleyici etkilerinin daha bariz ortaya çıkabileceği düşünülebilir. İkinci olarak, takip süresi önemlidir. SCAN çalışmasında (161) hastalar 12 ay izlenirken bizim çalışmamız üç aylık izlemle sınırlıdır. Daha uzun bir takip, OSS üzerindeki düzenleyici etkilerin zamanla güçlenerek ortaya çıkmasını sağlayabilir. Üçüncü bir fark, çalışma dizaynından kaynaklanmaktadır. SCAN çalışması (161), SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan grupları karşılaştırırken, bizim çalışmamızda her hasta kendi tedavi öncesi ve sonrası verileriyle değerlendirildi (tek kollu tasarım). Bu metodolojik farklar, sonuçların yorumlanmasını ve genel-

lenebilirliğini etkileyebilmektedir. Tüm bu bulgular ışığında, SGLT-2 inhibitörlerinin OSS üzerindeki etkilerinin hasta popülasyonuna, başlangıçtaki OSS fonksiyon düzeyine ve takip süresine bağlı olarak değişebileceği anlaşılmaktadır.

Kario ve arkadaşlarının (159) yaptığı çalışmada, OSS fonksiyonu özellikle gece kan basıncı değişimleri üzerinden değerlendirilmiş ve SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda gece sistolik kan basıncında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Bu düşüşün, sempatik ve parasempatik bileşenler arasındaki dengenin yeniden sağlanması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Söz konusu bulgu, SGLT-2 inhibitörlerinin OSS aktivitesini hem doğrudan düzenleyici etkiler yoluyla, hem de kan basıncı regülasyonunu iyileştirerek dolaylı yoldan etkileyebileceğini göstermesi bakımından dikkat çekicidir. Benzer şekilde, çalışmamızda 24 saatlik ritim Holter verileri incelendiğinde, minimum kalp hızında anlamlı bir düşüş saptandı. Bu bulgu, gece döneminde fizyolojik olarak beklenen sempatik aktivitenin baskılanması ve parasempatik tonusun artması yönündeki OSS yanıtıyla uyumlu bulundu. Kario ve arkadaşlarının (159) çalışmasında bu düzenleyici değişimin, hemodinamik parametrelerdeki iyileşmeler ve natriüretik peptid düzeylerindeki azalmayla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Buna karşılık, biz çalışmamızda OSS'yi doğrudan HRV parametreleri üzerinden değerlendirdik ve böylece aynı fizyolojik süreci farklı bir ölçüm düzleminde ele almış olduk.

SGLT-2 inhibitörlerinin sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak kardiyoprotektif etki gösterebileceği literatürde bildirilmektedir. Bu doğrultuda, Lymperopoulos ve ark. (162) tarafından yapılan çalışmada, dapagliflozinin FFAR3 reseptörleri üzerinden sempatik aktiviteyi baskıladığı, nöronal deşarj frekansını ve norepinefrin salınımını azalttığı gösterilmiştir. Bu etkilerin, SGLT-2 inhibitörlerinin keton cisimciklerini artırarak sempatik sinir sistemi yanıtlarını düzenlemesiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da EKG takibinde gözlenen ortalama kalp hızı azalması, SGLT-2 inhibitörlerinin sempatik tonusu azaltıcı ve parasempatik aktiviteyi artırıcı etkileriyle açıklanabilir.

Öte yandan, bazı çalışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin OSS üzerindeki etkileri net olarak ortaya konulamamıştır. Bu bağlamda, EMPA-HEART CardioLink-6 çalışmasında (18), T2DM ve KAH tanılı hastalarda, altı ay boyunca günde 10 mg/gün empagliflozin kullanımı sonrasında HRV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı

bir iyileşme saptanmamış; ancak LVMİ'de belirgin bir azalma bildirilmiştir. Bu durum, hasta popülasyonu ve komorbidite profili gibi faktörlerin, SGLT-2 inhibitörlerinin OSS üzerindeki etkilerini sınırlandırabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında, yalnızca hasta profili değil; kullanılan ilacın dozu da SGLT-2 inhibitörlerinin OSS üzerindeki etkilerini şekillendiren önemli bir değişken olabilir. Çalışmamız, ilgili çalışma ile karşılaştırıldığında hasta popülasyonu ve ilaç dozajı açısından önemli farklılıklar içermektedir. Öncelikle, bu çalışma KAH tanılı hastalarda yürütülmüşken, bizim çalışmamız KVH öyküsü olmayan, genç-orta yaş T2DM hastalarına odaklandı. KAH gibi komorbiditelerin OSS disfonksiyonunu daha ileri seviyelere taşıdığı ve OSS düzenleyici mekanizmaları sınırlayabileceği göz önünde bulundurulduğunda, farklı hasta gruplarında alınan sonuçların değişkenlik göstermesi beklenen bir durumdur. Ayrıca, bu çalışmada empagliflozin 10 mg/gün kullanılmışken, çalışmamızda empagliflozin 25 mg/gün veya dapagliflozin 10 mg/gün olmak üzere maksimum terapötik dozlar tercih edildi. Daha yüksek dozların OSS üzerindeki etkilerini artırabileceği hipotezi göz önüne alındığında, çalışmamızda OSS parametrelerinde anlamlı değişimlerin gözlenmesi, kullanılan doz farklılığı ile ilişkili olabilir.

SGLT-2 inhibitörlerinin bu etkileri dışında esas etkisi glisemik regülasyon üzerinedir. DECLARE-TIMI 58 çalışmasında (13), dapagliflozin kullanan hastalarda HbA1c'de ortalama %0,42'lik bir azalma rapor edilmiştir. Benzer şekilde, EMPA-REG OUTCOME çalışmasında (11), empagliflozinin HbA1c seviyelerinde 0,54% ila 0,60% arasında bir azalma sağladığı bildirilmiştir. HbA1c'deki düşüşün, artmış renal glikoz atılımı, insülin bağımsız metabolik adaptasyon mekanizmaları ve insülin duyarlılığındaki iyileşme ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda üç aylık tedavi sonunda HbA1c'de ortalama ~%1,11'lik daha belirgin bir düşüş gözlenmesi, hasta popülasyonumuzun genç olması ve KVH öyküsünün bulunmamasının yanı sıra ilaçların maksimum dozlarda kullanılmasıyla ilişkili olabilir. Kilo kaybı açısından DECLARE-TIMI 58 (13) ve EMPA-REG OUTCOME (11) çalışmalarında sırasıyla ortalama 1,8 kg ve 2–3 kg azalma rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise üç ay sonunda ortalama 5,7 kg'lik kayıp saptanması, genç ve komorbiditesi az hastalar üzerinde maksimum doz tedavinin uygulanmasının oluşturduğu ek metabolik katkılara işaret edebilir.

Serum elektrolit homeostazı üzerinde de SGLT-2 inhibitörlerinin potansiyel etkisi vardır. Zhang ve arkadaşlarının (163) geniş çaplı meta-analizinde, SGLT-2 inhibitörlerinin serum magnezyum seviyelerinde anlamlı bir artış sağladığı gösterilmiş olup, bu etkinin ilaç türüne ve dozuna bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği belirtilmiştir. Spesifik olarak, dapagliflozin kullanan hastalarda 0,16 mmol/L (~0,39 mg/dL) ve empagliflozin kullananlarda 0,07 mmol/L (~0,17 mg/dL) magnezyum artışı rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Tang ve arkadaşlarının (164) gerçekleştirdiği bir diğer meta-analizinde, SGLT-2 inhibitör-lerine bağlı magnezyum artışının, ilaca özgü bir özellik olmaktan çok sınıf etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Bu artışın, artmış glikozüri ile oluşan ozmotik diürez, değişen renal hemodinamikler ve proksimal tübül seviyesindeki geri emilim mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada magnezyum düzeylerindeki yükselişin insülin duyarlılığı, oksidatif stres regülasyonu ve kardiyak elektriksel stabilite açısından potansiyel klinik önemine dikkat çekilmiştir. Özellikle SGLT-2 inhibitörlerinin magnezyum geri emilimini artırarak hipomagnezemiye karşı koruyucu rol oynayabileceği vurgulanmıştır.

Magnezyumun metabolik etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu elementin insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rolü olduğunu destek-lemektedir. Örneğin Toprak ve arkadaşlarının (165) yürüttüğü randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, magnezyum takviyesinin hipomagnezemik, prediyabetik ve obez kronik böbrek hastalarında metabolik profili iyileştirdiği gösterilmiştir. Çalışma sonunda, magnezyum replasmanı alan hastalarda insülin direnci (HOMA-IR), açlık insülin seviyeleri ve HbA1c'de anlamlı düşüşler gözlenmiş, buna ek olarak sistemik inflamasyon belirteçleri ve ürik asit seviyeleri azalmış, albümin seviyeleri ise yükselmiştir. Bu sonuçlar, magnezyumun yalnızca elektrolit dengesi açısından değil, aynı zamanda glisemik kontrol, metabolik homeostaz ve kardiyovasküler sağlığın düzenlenmesi açısından da kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Bu veriler, SGLT-2 inhibitörlerinin magnezyum seviyelerini artırarak insülin direnci, inflamasyon ve metabolik sendrom üzerine olumlu etkiler gösterebileceği hipotezini desteklemektedir. Ayrıca magnezyum düzeyindeki yükselmenin insülin duyarlılığı, oksidatif stresin baskılanması ve kardiyak elektriksel stabilitenin korunması açısından taşıdığı önem vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda da serum magnezyum düzeyinde anlamlı bir yükselme gözlenmesi, literatürdeki bu verilerle örtüşmekte ve

SGLT-2 inhibitörlerinin hipomagnezemi riskini azaltarak uzun dönemde diyabetik komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

SGLT-2 inhibitörlerinin hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayılarında artışa neden olarak anemi riskini azalttığı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Hu ve arkadaşlarının (166) geniş çaplı kohort çalışmasında, SGLT-2 inhibitörlerinin anemi insidansını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiş ve bu etkinin hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayısındaki artışlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmada, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda anemi gelişme riskinin %19 oranında azaldığı ve bu etkinin, eritropoietin (EPO) seviyelerindeki artış ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Benzer şekilde, Sano ve arkadaşlarının (167) yaptığı çalışmada da SGLT-2 inhibitörlerinin hematokrit düzeylerini anlamlı ölçüde artırdığı ve bu etkinin yalnızca diüretik mekanizmalara bağlı olmadığı gösterilmiştir. Araştırmacılar, bu artışta renal tubulointerstisyel fonksiyonlardaki iyileşmenin ve buna bağlı olarak EPO üretimindeki artışın da etkili olabileceğini vurgulamıştır. Özellikle empagliflozin ve dapagliflozin kullanımının renal hipoksiyi azaltarak interstisyel fibroblastların yeniden fonksiyon kazanmasına ve EPO üretimine katkıda bulunmasına aracılık ettiği gösterilmiştir.

Bu veriler, SGLT-2 inhibitörlerinin yalnızca hiperglisemi kontrolü ve kardiyovasküler koruma sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda hematolojik sistem üzerinde de olumlu etkiler gösterebileceğine işaret etmektedir. Özellikle, bu ilaçların anemi gelişme riskini azaltabileceği, hemoglobin düzeylerini iyileştirebileceği ve renal hipoksiyi düzelterek eritropoezi artırabileceği yönündeki hipotez literatürde giderek daha fazla destek bulmaktadır (168,169). Bizim çalışmamızda hemoglobin düzeyinde anlamlı olmasa da bir artış eğilimi tespit edilmesi, SGLT-2 inhibitörlerinin diüretik etkisiyle bağlantılı hafif hemokonsantrasyonun yanı sıra EPO üretimini artırıcı potansiyelinden de kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte, gözlenen bu eğilimin istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olması, büyük olasılıkla takip süresinin kısıtlılığı veya örneklem hacminin yetersizliğiyle açıklanabilir.

Kronik düşük dereceli inflamasyonun diyabet ve kardiyovasküler riskin artışıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Literatürde, SGLT-2 inhibitörlerinin CRP, IL-6, TNF-α ve NF-κB gibi inflamatuvar belirteçleri azaltabildiği ve bu yolla ateroskleroz progresyonunu yavaşlatabildiği rapor edilmiştir. Bu bağlamda, Wang ve arkadaş-

larının (170) gerçekleştirdiği sistematik derleme ve meta-analiz, SGLT-2 inhibitörlerinin CRP, IL-6 ve TNF-α seviyelerini anlamlı düzeyde azalttığını ve bu etkinin oksidatif stresin azalması, inflamatuvar yanıtın modülasyonu ve metabolik inflamasyonun baskılanmasıyla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, Zhang ve arkadaşlarının (171) çalışması, SGLT-2 inhibitörlerinin NF-κB ve inflamatuvar sitokin sinyal yolaklarını düzenleyerek aterosklerotik süreci yavaşlatabileceğini ve diyabetik kardiyovasküler hastalık progresyonunu önleyici bir rol oynayabileceğini bildirmiştir. Bu mekanizmalara ek olarak, SGLT-2 inhibitörlerinin antioksidan sistemleri aktive ederek inflamatuvar yanıtı baskılayabileceği ve böylece endotelyal disfonksiyonun azalmasına ve vasküler bütünlüğün korunmasına katkı sağlayabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda ise CRP, SII ve N/L oranında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmamakla birlikte, azalma yönünde bir eğilim dikkat çekmiştir. Bu durum, kısa süreli takip süresi, sınırlı örneklem büyüklüğü ya da çalışmamızdaki hasta popülasyonunun inflamatuvar yanıt açısından düşük riskli bir grubu temsil etmesiyle ilişkili olabilir.

Hemodinamik uyumlar ve beslenme durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişebilen total protein düzeyinin, çalışmamızda istatistiksel anlamda artış göstermesi de dikkat çekicidir. Bu artışın sıvı dengesi değişimleri veya potansiyel olarak hepatik protein sentezinin artması gibi mekanizmalarla ilişkili olabileceği ileri sürülebilir (172). Ayrıca, bu bulgu SGLT-2 inhibitörlerinin kilo kaybına yol açarken protein metabolizmasında belirgin bir katabolik etkiye neden olmadığını da dolaylı olarak düşündürebilir. Ancak bu yorumun doğrulanabilmesi için daha uzun süreli, kontrollü ve metabolik parametreleri daha ayrıntılı değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut veriler ışığında, SGLT-2 inhibitörlerinin total protein düzeyi üzerindeki doğrudan etkisini net olarak ortaya koymak henüz mümkün değildir.

Sol ventrikül fonksiyonlarının erken dönemde daha hassas biçimde değerlendirilebilmesi için konvansiyonel ekokardiyografi yerine STE önerilmektedir (131). Yapılan çeşitli çalışmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin STE ile değerlendirilen kardiyak strain parametreleri üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Nitekim Dural ve ark. (141) tarafından yapılan bir çalışmada, üç aylık empagliflozin tedavisinin GLS değerinde anlamlı iyileşmeye yol açtığı ve miyokardiyal iş verimliliğini artırdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, Ikonomidis ve ark. (140), SGLT-2 inhibitörlerinin vasküler sertliği azalttığını, miyokardiyal iş

yükünü optimize ettiğini ve özellikle GLS, GCS ve GRS gibi kardiyak strain parametrelerinde belirgin iyileşmeler sağladığını rapor etmiştir. Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin yalnızca glisemik kontrol mekanizmaları üzerinden değil, aynı zamanda miyokardiyal enerji kullanımı, arteriyel fonksiyon ve kardiyak iş yükü düzenlenmesi gibi hemodinamik yollar üzerinden de kardiyoprotektif etkiler gösterdiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda da benzer şekilde, LVEF'de gözlenen artış eğilimi istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olmakla birlikte, GLS değerinde belirgin bir artış saptandı. Bu bulgu, SGLT-2 inhibitörlerinin erken dönemde, subklinik düzeyde dahi miyokardiyal mekanik fonksiyonları iyileştirme potansiyelini ortaya koymaktadır. Ayrıca, bu durum söz konusu ajanların miyokardiyal enerji metabolizmasını erken fazda düzenleyerek strain parametreleri üzerinde hızlı ve duyarlı etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, konvansiyonel sistolik fonksiyon belirteçlerinde anlamlı değişikliklerin gözlenebilmesi için daha uzun süreli bir yeniden şekillenme sürecine ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır. Nitekim literatürde; mitokondriyal fonksiyonların iyileşmesi, miyokardiyal inflamasyonun azalması ve interstisyel fibrozisin gerilemesi gibi subklinik yapısal değişimlerin erken dönemde öncelikle strain analizleriyle saptanabildiği, buna karşılık LVEF gibi konvansiyonel ölçümlerde bu etkilerin anlamlı farklılıklara yol açabilmesi için zaman gerektiği vurgulanmaktadır (141).

Bu fizyopatolojik zemini destekleyen deneysel bir modelde, Zhang ve ark. (89) yaptığı hayvan çalışmasında, dapagliflozin tedavisinin anjiyotensin II ile indüklenen kardiyak fibrozis üzerinde etkileri değerlendirilmiş ve dapagliflozin'in TGF-β1/Smad sinyal yolunu baskılayarak miyokardiyal kollajen birikimini ve α-SMA ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu etkilerin glisemik kontrolden bağımsız olarak gerçekleştiği, dapagliflozin'in miyokardiyal esnekliği koruyarak yapısal düzeyde kalp fonksiyonlarını desteklediği belirtilmiştir. Bu bulgular, STE ile erken dönemde saptanabilen fibrotik iyileşmelerin fizyopatolojik altyapısını açıklamada yol gösterici olabilir. Bu veriler temel alındığında, çalışmamızdaki hasta grubunda sol ventrikül diyastol sonu alanında gözlenen anlamlı artış, SGLT-2 inhibitörlerinin fibrozisle ilişkili hücresel mekanizmalara (TGF-β1/Smad veya DDR2/ECM eksenine) etki ederek miyokardiyal duvar sertliğini azaltabildiğini ve diyastolik dolum kapasitesini artırabildiğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, strain parametrelerinde erken dönemde

saptanan değişimlerin konvansiyonel sistolik göstergelere yansımasının zaman alabileceği, yalnızca literatürle değil, çalışmamızın klinik gözlemleriyle de örtüşmektedir (173).

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler faydalarının tam olarak anlaşılabilmesi için, bu ajanların kardiyak ileti sistemi ve ventriküler repolarizasyon üzerindeki etkilerinin de dikkatle incelenmesi gerekmektedir. Zira bu elektrofizyolojik parametreler, aritmi gelişimi açısından klinik açıdan belirleyici unsurlar arasında yer almaktadır. Literatürde, SGLT-2 inhibitörlerinin atriyal ve ventriküler miyokard düzeyinde stabilizasyon sağlayarak aritmi riskini azaltabileceği yönünde bulgular mevcuttur (174,175). Özellikle Wolfes ve ark. (174) deneysel ortamda dapagliflozinin atriyal refrakter periyodu ve aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak atriyal aritmi yükünü azalttığını göstermiştir. PR süresindeki değişimin SGLT-2 inhibitörlerinin atriyal miyokard üzerinde doğrudan bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. How Ting Ong ve ark. (175) tarafından yapılan bir meta-analizde, SGLT-2 inhibitörlerinin AF insidansını anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgu, SGLT-2 inhibitörlerinin atriyal miyokardiyal stabiliteyi artırarak aritmi yükünü hafifletebileceğini düşündürmektedir. Ancak söz konusu çalışmada PR veya QRS süresi gibi ileti ölçütleri doğrudan değerlendirilmemiştir; dolayısıyla AF riskindeki azalmanın atriyal ileti veya refrakter periyot değişimiyle ilişkili olup olmadığı net değildir. Donniacuo ve arkadaşlarının (176) yaptığı derlemede bu ilaçların histon modifikasyonları, DNA metilasyonu ve belirli mikroRNA'ların regülasyonu yoluyla atriyal miyokardda iyon kanal ekspresyonunu değiştirebileceği bildirilmiştir. Bu tür mekanizmalar uzun vadede atriyal refrakter sürelerin kısalmasına ve atriyoventriküler nod ileti hızının artmasına yol açarak PR süresinde küçük değişiklikler meydana getirebilir.

Çalışmamızda incelenen hasta grubunda PR intervalinde ve QRS süresinde kısalma eğilimi görülmesi de bu ilaçların atriyal ve ventriküler ileti sistemleri üzerinde olumlu etkileri olabileceğini akla getirmektedir. Buna karşın, ventriküler repolarizasyon göstergeleri olan QT ve QTc aralıklarında tedavi sonrasında sınırlı bir uzama izlendi. Repolarizasyon parametrelerindeki bu artış, ileti parametrelerindeki iyileşme ile birlikte ele alındığında klinik açıdan dikkat gerektiren ikili bir etki profili ortaya koydu. Bu ikili profilin altında yatan fizyolojik mekanizmaları aydınlatmak amacıyla, ileti ve repolarizasyon parametreleri arasındaki ilişkiler korelasyon

analizleriyle değerlendirildi. Bu analizler, QT ve QTc sürelerindeki artışların yalnızca farmakolojik etkilerle sınırlı kalmadığını; aynı zamanda çeşitli fizyolojik parametrelerle anlamlı ilişkiler gösterdiğini ortaya koydu. EKG ile ölçülen ortalama kalp atım hızı ile QT süresi arasında; holter verilerinden elde edilen minimum ve maksimum kalp hızı değişimleri ile sırasıyla QT ve QTc süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, ters yönlü korelasyonlar tespit edildi. Bu bulgular, bradikardinin QT uzaması üzerindeki etkisini vurgulayan literatürle uyumlu bulundu (177). Bununla birlikte, serum elektrolit düzeyleri (sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum) ile QT/QTc parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaması, gözlenen uzamanın elektrolit dengesizliklerinden ziyade OSS aktivitesi ve nörohormonal düzenleme ile ilişkili olabileceğini ortaya koydu.

QT intervali, ventriküler depolarizasyonun başlangıcından repolarizasyonun sonuna kadar geçen süreyi yansıtarak, miyokardın elektriksel aktivitesinin tamamını kapsayan önemli bir elektrofizyolojik parametredir. Ancak bu süre kalp hızından doğrudan etkilendiğinden, doğru yorumlanabilmesi için düzeltilmiş ölçümler gerekmektedir. Bu nedenle, kalp hızına göre QTc hesaplamaları klinik değerlendirmelerde standart hale gelmiştir. QTc süresinin hesaplanmasında en sık kullanılan yöntem Bazett formülüdür; ancak bu formül, özellikle bradikardi ve taşikardi durumlarında QTc'yi gerçekte olduğundan daha uzun hesaplayarak ölçüm sapmalarına yol açabilmektedir (178). Benzer şekilde, Hodges formülü de QTc'yi doğrudan kalp hızı üzerinden hesaplaması ve klinik pratikte kullanım kolaylığı sunması nedeniyle sıkça kullanılan bir yöntemdir. Ancak bu formülün de özellikle değişken kalp hızı koşullarında QTc süresini olduğundan sapmalı hesaplayabileceği bildirilmiştir (179). Öte yandan, kalp hızına daha düşük duyarlılık göstermesi nedeniyle Fridericia formülü, özellikle klinik ilaç çalışmalarında daha doğru ölçümler sağladığı için yaygın olarak önerilmektedir (180). Çalışmamızda ise, hasta grubunda belirgin bradikardi veya taşikardi gözlenmemekle birlikte, metodolojik çeşitlilik sağlamak ve hesaplama yöntemleri arasında karşılaştırmalı analiz yapabilmek amacıyla Bazett, Fridericia ve Hodges formülleri birlikte kullanıldı. Ancak temel istatistiksel analizlerde Bazett formülü esas alındı; Fridericia ve Hodges ile elde edilen veriler destekleyici olarak sunuldu.

QT ve QTc süresinde gözlenen bu sınırlı uzamanın klinik açıdan taşıdığı anlamı değerlendirebilmek için, mevcut literatürde kabul edilen proaritmik eşik değerlere

başvurulması gereklidir. Bu bağlamda, QTc süresinin 500 ms'nin üzerine çıkması veya bazal değere göre 60 ms'den fazla artış göstermesi, potansiyel malign aritmi riski açısından kritik sınırlar olarak tanımlanmaktadır (181,182). Çalışmamızda ise, ortalama QTc artışı yalnızca 16,23 ms ile sınırlı kaldı ve hiçbir hastada 500 ms eşiği aşılmadı. Bu bulgu, SGLT-2 inhibitörlerinin elektrofizyolojik güvenlik profili açısından klinik olarak güven verici kabul edildi. Elde edilen veriler, De Vecchis ve arkadaşlarının (181) retrospektif çalışmasındaki verilerle de örtüşmektedir; söz konusu çalışmada ilaç kaynaklı QT uzamasının malign ventriküler aritmilerle doğrudan ilişkilendirilmediği bildirilmiştir. Ayrıca daha geniş veri havuzları da, SGLT-2 inhibitörlerinin torsades de pointes gibi malign aritmilerle ilişkili olmadığını ve uzun dönemde ek bir proaritmik risk taşımadığını ortaya koymuştur (183,184). Ancak, QT/QTc değişimlerinin malign ventriküler taşiaritmi riskine olası etkilerinin daha net ortaya konabilmesi için, farklı hasta gruplarında yürütülecek uzun süreli, prospektif izlem çalışmalarına ihtiyaç devam etmektedir (158,185).

Ventriküler repolarizasyon, yalnızca QT intervali ile değil, aynı zamanda Tp-e süresi, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranı gibi parametrelerle de kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir. Tp-e süresi, transmural repolarizasyon dispersiyonunun noninvaziv bir belirteci olarak kabul edilmekte olup; Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları ise bu dispersiyonun kalp siklusu süresine göre normalize edilmesini sağlayarak, aritmojenik riskin kalp hızı değişkenliğinden bağımsız şekilde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bu parametrelerdeki uzama, özellikle torsades de pointes, monomorfik/polimorfik ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi malign aritmilere yatkınlığı artırabilir. Dolayısıyla, farmakolojik ajanların ventriküler repolarizasyon üzerindeki potansiyel etkilerinin araştırılması, aritmojenik güvenlilik profili açısından önemli bir değerlendirme ölçütüdür.

Tokatli ve arkadaşları (185), diyabetik hastalarda Tp-e süresi ile Tp-e/QTc oranlarının sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde daha uzun olduğunu ve bu durumun ventriküler aritmi riskini artırabileceğini göstermiştir. Duran ve arkadaşlarının (158) çalışmasında ise, SGLT-2 inhibitörlerinin Tp-e süresi ve Tp-e/QTc oranlarını azaltarak transmural repolarizasyon heterojenitesini düşürdüğü ve bu sayede aritmi riskini azaltabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda Tp-e süresinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gözlenirken, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarında azalma eğilimi saptandı. Bu durum, repolarizasyon sürecindeki zamansal

uzamaya rağmen, transmural düzeyde elektriksel dağılımın daha homojen seyrettiğini düşündürmekte ve SGLT-2 inhibitörlerinin, Duran ve arkadaşlarının (158) çalışmasında bildirilen düzeyde olmasa da, ventriküler elektriksel stabilite üzerinde koruyucu etkiler gösterebileceğine işaret etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın genel bulguları, SGLT-2 inhibitörlerinin 65 yaş altı, KVH öyküsü olmayan T2DM tanılı hastalarda OSS ve kardiyovasküler sistem üzerinde çok yönlü olumlu etkiler ortaya koyduğunu göstermektedir. Kısa süreli (üç aylık) tedavi sonucunda kalp hızında azalma, HRV parametrelerinde iyileşme ve özellikle sempatik tonusta baskılanma lehine bulgular gözlenmesi, bu ilaçların kardiyak otonom dengeyi düzelterek potansiyel aritmi riskini azalttığına işaret etmektedir.

Elde ettiğimiz veriler, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik hastalarda OSS işlev bozukluğunu geri çevirmede ve DAN gelişimini önlemede faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanı sıra kardiyak fonksiyonlar açısından, SGLT-2 inhibitörleri ile glisemik kontrol ve kilo yönetimindeki belirgin iyileşmelerin ötesinde, miyokardiyal strain ölçümlerinde (özellikle GLS) anlamlı düzelmeler saptandı. Bu durum, bu ilaçların miyokard üzerindeki enerji kullanımı ve kontraktil fonksiyonları erken dönemde olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Konvansiyonel LVEF gibi ölçümlerde henüz anlamlı değişiklik olmasa da strain parametrelerindeki iyileşme, DKM gelişiminin yavaşlatılabileceğini ve uzun vadede sol ventrikül fonksiyonlarında korunma sağlanabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca SGLT-2 inhibitörleriyle serum magnezyum düzeylerinde artış, hematolojik parametrelerde iyileşme eğilimleri ve inflamatuvar belirteçlerde azalma gibi sistemik etkiler de gözlenmiştir. Bu sistemik etkiler, ilacın metabolik ve hemodinamik yükü azaltarak kardiyovasküler risk üzerinde ek bir koruyucu rol oynayabileceğini göstermektedir.

Öte yandan, QT ve QTc aralıklarında sınırlı düzeyde uzama izlendi; bu değişimin kalp hızı yavaşlamasına sekonder fizyolojik bir adaptasyon olabileceği düşünülmektedir. Ancak, bu parametrelerdeki değişimlerin malign ventriküler taşiaritmilere olası etkilerini netleştirmek amacıyla uzun süreli, prospektif izlem çalışmalarına ihtiyaç devam etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Reed JA. Aretaeus, the Cappadocian History Enlightens the Present. Diabetes. 01 Eylül 1954;3(5):419-21.

2. Wu JHY, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, ve ark. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. Mayıs 2016;4(5):411-9.

3. King KM, Rubin G. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. Br J Nurs. 12(18):1091-5.

4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10. baskı. Brüksel: International Diabetes Federation; 2021. Erişim tarihi: 19 Ekim 2024. Erişim adresi: https://www.diabetesatlas.org

5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, ve ark. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 07 Ocak 2020;41(2):255-323.

6. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. Cardiovasc Diabetol. 08 Aralık 2018;17(1):83.

7. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot JS, Marx N, ve ark. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. Eur Heart J. 21 Aralık 2018;39(48):4243-54.

8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. Ocak 2007;45(1):S5-67.

9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, ve ark. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. J Am Coll Cardiol. Mayıs 2018;71(19):e127-248.

10. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. Diabetes Metab J. Şubat 2019;43(1):3-30.

11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, ve ark. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 26 Kasım 2015;373(22):2117-28.

12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, ve ark. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 17 Ağustos 2017;377(7):644-57.

13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, ve ark. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 24 Ocak 2019;380(4):347-57.

14. Hummel CS, Lu C, Loo DDF, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na+/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. Am J Physiol Cell Physiol. Ocak 2011;300(1):C14-21.

15. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, ve ark. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 09 Aralık 2015;17(12):1180-93.

16. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. Circulation. 24 Ekim 2017;136(17):1643-58.

17. Balcıoğlu AS, Çelik E, Şahin M, Göçer K, Aksu E, Aykan AÇ. Dapagliflozin Improves Cardiac Autonomic Function Measures in Type 2 Diabetic Patients

with Cardiac Autonomic Neuropathy. Anatol J Cardiol. Kasım 2022;26(11):832-40.

18. Garg V, Verma S, Connelly KA, Yan AT, Sikand A, Garg A, ve ark. Does empagliflozin modulate the autonomic nervous system among individuals with type 2 diabetes and coronary artery disease? The EMPA-HEART CardioLink-6 Holter analysis. Metabol Open. Eylül 2020;7:100039.

19. Ang L, Kidwell KM, Dillon B, Reiss J, Fang F, Leone V, ve ark. Dapagliflozin and measures of cardiovascular autonomic function in patients with type 2 diabetes (T2D). J Diabetes Complications. Ağustos 2021;35(8):107949.

20. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 01 Ocak 2024;47(Suppl 1):S20-42.

21. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu – 2024 [İnternet]. 2024. Erişim tarihi: 26 Haziran 2024. Erişim adresi: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf

22. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, ve ark. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. Ophthalmology. Kasım 2021;128(11):1580-91.

23. Zhang J, Yuan Z, Mo C, Kang Y, Wang F, Wei X, ve ark. The global burden of cardiovascular diseases and type 2 diabetes attributable to low physical activity, 1990-2019: an analysis from the global burden of disease study. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1247705.

24. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, ve ark. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. Kasım 2019;157:107843.

25. Safiri S, Karamzad N, Kaufman JS, Bell AW, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, ve ark. Prevalence, Deaths and Disability-Adjusted-Life-Years (DALYs) Due to Type 2 Diabetes and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:838027.

26. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. Lancet Diabetes Endocrinol. Haziran 2016;4(6):537-47.

27. India State-Level Disease Burden Initiative Diabetes Collaborators. The increasing burden of diabetes and variations among the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990-2016. Lancet Glob Health. Aralık 2018;6(12):e1352-62.

28. Lam AA, Lepe A, Wild SH, Jackson C. Diabetes comorbidities in low- and middle-income countries: An umbrella review. J Glob Health. 2021;11:04040.

29. Hummel B, van Oortmerssen JAE, Borst CharlotteSM, Harskamp RE, Galenkamp H, Postema PG, ve ark. Sex and ethnic differences in unrecognized myocardial infarctions: Observations on recognition and preventive therapies from the multiethnic population-based HELIUS cohort. International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention. Mart 2024;20:200237.

30. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, ve ark. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. Eylül 2002;25(9):1551-6.

31. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, ve ark. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. Şubat 2013;28(2):169-80.

32. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, Demirci I, Barcin C, Kıyıcı S, ve ark. Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Obesity Study). Obes Facts. 2019;12(2):167-78.

33. Yumuk VD, Hatemi H, Tarakci T, Uyar N, Turan N, Bagrıacik N, ve ark. High prevalence of obesity and diabetes mellitus in Konya, a central Anatolian city in Turkey. Diabetes Res Clin Pract. Kasım 2005;70(2):151-8.

34. Erem C, Yildiz R, Kavgaci H, Karahan C, Deger O, Çan G, ve ark. Prevalence of diabetes, obesity and hypertension in a Turkish population (Trabzon city). Diabetes Res Clin Pract. Aralık 2001;54(3):203-8.

35. Aydin A, Goktas Aydin S. A Case-Control Study of the Correlation Between Blood Parameters and Obesity. Cureus. 20 Eylül 2024;

36. Khalid M, Alkaabi J, Khan MAB, Adem A. Insulin Signal Transduction Perturbations in Insulin Resistance. Int J Mol Sci. 10 Ağustos 2021;22(16).

37. Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PIH, Newsholme P. Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and β-Cell Dysfunction. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:181643.

38. Ye J, Li L, Wang M, Ma Q, Tian Y, Zhang Q, ve ark. Diabetes Mellitus Promotes the Development of Atherosclerosis: The Role of NLRP3. Front Immunol. 29 Haziran 2022;13.

39. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, ve ark. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 30 Ağustos 2020;21(17):6275.

40. Olaogun I, Farag M, Hamid P. The Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus in Non-obese Individuals: An Overview of the Current Understanding. Cureus. 10 Nisan 2020;

41. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes. 15 Temmuz 2010;1(3):68-75.

42. Karpe F. Insulin resistance by adiponectin deficiency: is the action in skeletal muscle? Diabetes. Mart 2013;62(3):701-2.

43. Hjelholt AJ, Charidemou E, Griffin JL, Pedersen SB, Gudiksen A, Pilegaard H, ve ark. Insulin resistance induced by growth hormone is linked to lipolysis and associated with suppressed pyruvate dehydrogenase activity in skeletal muscle:

a 2 × 2 factorial, randomised, crossover study in human individuals. Diabetologia. Aralık 2020;63(12):2641-53.

44. Dludla P V, Mabhida SE, Ziqubu K, Nkambule BB, Mazibuko-Mbeje SE, Hanser S, ve ark. Pancreatic β-cell dysfunction in type 2 diabetes: Implications of inflammation and oxidative stress. World J Diabetes. 15 Mart 2023;14(3):130-46.

45. Ali J, Haider SMS, Ali SM, Haider T, Anwar A, Hashmi AA. Overall Clinical Features of Type 2 Diabetes Mellitus With Respect to Gender. Cureus. Mart 2023;15(3):e35771.

46. Jabeen R, Kausar ST. Maternal Diabetes Mellitus and Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Cohort Study. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. 30 Mayıs 2022;16(5):1180-1.

47. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus [İnternet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [erişim tarihi: 24 Haziran 2024]. Erişim adresi: https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus

48. Rock CL, Flatt SW, Pakiz B, Taylor KS, Leone AF, Brelje K, ve ark. Weight Loss, Glycemic Control, and Cardiovascular Disease Risk Factors in Response to Differential Diet Composition in a Weight Loss Program in Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. Diabetes Care. 01 Haziran 2014;37(6):1573-80.

49. Sauchelli S, Bradley J, Cox J, England C, Perry R. Weight maintenance interventions for people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review protocol. Syst Rev. 12 Aralık 2020;9(1):210.

50. Collins KA, Ross LM, Slentz CA, Huffman KM, Kraus WE. Differential Effects of Amount, Intensity, and Mode of Exercise Training on Insulin Sensitivity and Glucose Homeostasis: A Narrative Review. Sports Med Open. 14 Aralık 2022;8(1):90.

51. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, ve ark. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the

American Diabetes Association. Diabetes Care. 01 Kasım 2016;39(11):2065-79.

52. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, ve ark. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. Front Endocrinol (Lausanne). 24 Ocak 2017;8.

53. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, ve ark. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. Haziran 2012;35(6):1364-79.

54. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. Diabetologia. 02 Eylül 2017;60(9):1586-93.

55. Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V, Plomondon R, Anderson V, Rasouli N. Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? Ther Adv Endocrinol Metab. 13 Ocak 2021;12.

56. Amod A. The Place of Sulfonylureas in Guidelines: Why Are There Differences? Diabetes Therapy. 22 Haziran 2020;11(S1):5-14.

57. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, ve ark. State of the art paper Sulfonylureas and their use in clinical practice. Archives of Medical Science. 2015;4:840-8.

58. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, ve ark. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 03 Ekim 2013;369(14):1317-26.

59. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, ve ark. EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptIN versus standard of carE in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. Am Heart J. Ekim 2011;162(4):620-626.e1.

60. Deacon CF. Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 15 Şubat 2019;10.

61. Caruso I, Cignarelli A, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 Receptor Agonists for Cardiovascular Protection: A Matter of Time. Diabetes Care. 01 Şubat 2022;45(2):e30-1.

62. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, ve ark. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 28 Temmuz 2016;375(4):311-22.

63. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. Diabetes Obes Metab. Ocak 2023;25(1):18-35.

64. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, ve ark. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. Am Heart J. Kasım 2013;166(5):823-30.e5.

65. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, ve ark. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 10 Kasım 2016;375(19):1834-44.

66. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 01 Ocak 2024;47(Suppl 1):S158-78.

67. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 01 Ocak 2024;47(Suppl 1):S179-218.

68. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to

Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care. Ekim 1998;21(10):1720-5.

69. Fedeli U, Schievano E, Targher G, Bonora E, Corti MC, Zoppini G. Estimating the real burden of cardiovascular mortality in diabetes. Eur Rev Med Pharmacol Sci. Ağustos 2019;23(15):6700-6.

70. Clyne AM. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport. Biochem Soc Trans. 26 Şubat 2021;49(1):313-25.

71. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. Pathol Int. Mart 2022;72(3):151-60.

72. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. Cell Tissue Res. Ocak 2009;335(1):165-89.

73. Meza CA, La Favor JD, Kim DH, Hickner RC. Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? Int J Mol Sci. 02 Ağustos 2019;20(15).

74. González P, Lozano P, Ros G, Solano F. Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. Int J Mol Sci. 27 Mayıs 2023;24(11).

75. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. Pharmacol Ther. Ekim 2008;120(1):1-34.

76. Zhang X, Xing L, Jia X, Pang X, Xiang Q, Zhao X, ve ark. Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials. Cardiovasc Ther. 2020;2020:3987065.

77. Waiz M, Alvi SS, Ahmad S, Khan MS. Association of PCSK-9 with the Biomarkers of Type-2 Diabetes and its Complications in the Indian Population: a Pilot Study. Clin Lab. 01 Şubat 2024;70(2).

78. Bahiru E, Hsiao R, Phillipson D, Watson KE. Mechanisms and Treatment of Dyslipidemia in Diabetes. Curr Cardiol Rep. 02 Mart 2021;23(4):26.

79. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol. Kasım 1972;30(6):595-602.

80. Moir S, Hanekom L, Fang ZY, Haluska B, Wong C, Burgess M, ve ark. Relationship between myocardial perfusion and dysfunction in diabetic cardiomyopathy: a study of quantitative contrast echocardiography and strain rate imaging. Heart. Ekim 2006;92(10):1414-9.

81. Dillmann WH. Diabetic Cardiomyopathy. Circ Res. 12 Nisan 2019;124(8):1160-2.

82. Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. Nat Rev Cardiol. 20 Eylül 2020;17(9):585-607.

83. Guo Z, Tuo H, Tang N, Liu FY, Ma SQ, An P, ve ark. Neuraminidase 1 deficiency attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, inflammatory via AMPK-SIRT3 pathway in diabetic cardiomyopathy mice. Int J Biol Sci. 2022;18(2):826-40.

84. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K, ve ark. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 25 Mart 2022;23(7).

85. Wang Q, Tan K, Xia H, Gao Y. Left ventricular structural alterations are accompanied by subclinical systolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients with concomitant hyperlipidemia: An analysis based on 3D speckle tracking echocardiography. Echocardiography. 06 Temmuz 2018;35(7):965-74.

86. Jellis CL, Stanton T, Leano R, Martin J, Marwick TH. Usefulness of At Rest and Exercise Hemodynamics to Detect Subclinical Myocardial Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Cardiol. Şubat 2011;107(4):615-21.

87. Radzioch E, Dąbek B, Balcerczyk-Lis M, Frąk W, Fularski P, Młynarska E, ve ark. Diabetic Cardiomyopathy—From Basics through Diagnosis to Treatment. Biomedicines. 29 Mart 2024;12(4):765.

88. Mathur P, Rani V. MicroRNAs: A Critical Regulator and a Promising Therapeutic and Diagnostic Molecule for Diabetic Cardiomyopathy. Curr Gene Ther. 18 Ekim 2021;21(4):313-26.

89. Zhang Y, Lin X, Chu Y, Chen X, Du H, Zhang H, ve ark. Dapagliflozin: a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrotic remodeling by regulating TGFβ1/Smad signaling. Cardiovasc Diabetol. 11 Aralık 2021;20(1):121.

90. Titus AS, Ushakumary MG, Venugopal H, Wang M, Lakatta EG, Kailasam S. Metformin Attenuates Hyperglycaemia-Stimulated Pro-Fibrotic Gene Expression in Adventitial Fibroblasts via Inhibition of Discoidin Domain Receptor 2. Int J Mol Sci. 29 Aralık 2022;24(1):585.

91. Shou Y, Li X, Fang Q, Xie A, Zhang Y, Fu X, ve ark. Progress in the treatment of diabetic cardiomyopathy, a systematic review. Pharmacol Res Perspect. Nisan 2024;12(2):e1177.

92. da Silva JS, Gonçalves RGJ, Vasques JF, Rocha BS, Nascimento-Carlos B, Montagnoli TL, ve ark. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Diabetic Cardiomyopathy. Cells. 11 Ocak 2022;11(2):240.

93. Ringdén O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lönnies H, ve ark. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. Transplantation. 27 Mayıs 2006;81(10):1390-7.

94. Munir H, McGettrick HM. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Autoimmune Disease: Risks and Rewards. Stem Cells Dev. 15 Eylül 2015;24(18):2091-100.

95. Januzzi JL, Butler J, Del Prato S, Ezekowitz JA, Ibrahim NE, Lam CSP, ve ark. Rationale and design of the Aldose Reductase Inhibition for Stabilization of Exercise Capacity in Heart Failure Trial (ARISE-HF) in patients with high-risk diabetic cardiomyopathy. Am Heart J. Şubat 2023;256:25-36.

96. Kleissl-Muir S, Owen A, Rasmussen B, Zinn C, Driscoll A. Effects of a low carbohydrate diet on heart failure symptoms and quality of life in patients with diabetic cardiomyopathy: A randomised controlled trial pilot study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. Aralık 2023;33(12):2455-63.

97. Strand N, Anderson MA, Attanti S, Gill B, Wie C, Dawodu A, ve ark. Diabetic Neuropathy: Pathophysiology Review. Curr Pain Headache Rep. Haziran 2024;28(6):481-7.

98. Ang L, Dillon B, Mizokami-Stout K, Pop-Busui R. Cardiovascular autonomic neuropathy: A silent killer with long reach. Autonomic Neuroscience. Mayıs 2020;225:102646.

99. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, ve ark. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. Diabetes Care. Ekim 2001;24(10):1793-8.

100. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, ve ark. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. Diabetes Care. Aralık 2004;27(12):2942-7.

101. Liu Y, Liu SX, Zheng F, Cai Y, Xie KL, Zhang WL. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Investig. Temmuz 2016;7(4):615-21.

102. Stephenson J, Fuller JH. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia. Mart 1994;37(3):278-85.

103. Kaur D, Tiwana H, Stino A, Sandroni P. Autonomic neuropathies. Muscle Nerve. Ocak 2021;63(1):10-21.

104. Souza Neto EG de, Peixoto JVC, Rank Filho C, Petterle RR, Fogaça RTH, Wolska BM, ve ark. Effects of High-Intensity Interval Training and Continuous Training on Exercise Capacity, Heart Rate Variability and Isolated Hearts in Diabetic Rats. Arq Bras Cardiol. 2023;120(1):e20220396.

105. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, ve ark. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev. Ekim 2011;27(7):639-53.

106. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. World J Diabetes. 15 Şubat 2014;5(1):17-39.

107. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2018;14(4):251-6.

108. Patoulias D, Katsimardou A, Fragakis N, Papadopoulos C, Doumas M. Effect of SGLT-2 inhibitors on cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol. Ocak 2023;60(1):1-8.

109. Ang L, Kidwell KM, Dillon B, Reiss J, Fang F, Leone V, ve ark. Dapagliflozin and measures of cardiovascular autonomic function in patients with type 2 diabetes (T2D). J Diabetes Complications. Ağustos 2021;35(8):107949.

110. Electrophysiology TF of the ES of C the NA. Heart Rate Variability. Circulation. Mart 1996;93(5):1043-65.

111. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, ve ark. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. Ann Intern Med. 20 Ağustos 2013;159(4):262-74.

112. Verma S. Potential Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor-Related Cardiovascular Benefits. Am J Cardiol. 15 Aralık 2019;124 Suppl 1:S36-44.

113. Razaghizad A, Ni J, Marques P, Mavrakanas TA, Tsoukas MA, Possik E, ve ark. Cardiovascular phenotypes in type 2 diabetes: Latent class analysis of the CANVAS Program and CREDENCE trial. Diabetes Obes Metab. Kasım 2024;26(11):5025-35.

114. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, ve ark. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 13 Haziran 2019;380(24):2295-306.

115. Carbone S, O'Keefe JH, Lavie CJ. SGLT2 Inhibition, Visceral Adiposity, Weight, and Type 2 Diabetes Mellitus. Obesity. 22 Temmuz 2020;28(7):1173-1173.

116. Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on metabolism: unanswered questions and controversies. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 03 Nisan 2017;13(4):399-408.

117. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. Diabetologia. 22 Ekim 2018;61(10):2098-107.

118. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, ve ark. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest. Şubat 2014;124(2):499-508.

119. Preda A, Carbone F, Tirandi A, Montecucco F, Liberale L. Obesity phenotypes and cardiovascular risk: From pathophysiology to clinical management. Rev Endocr Metab Disord. Ekim 2023;24(5):901-19.

120. Yanai H, Hakoshima M, Adachi H, Katsuyama H. Multi-Organ Protective Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. Int J Mol Sci. 23 Nisan 2021;22(9).

121. Xie L, Xiao Y, Tai S, Yang H, Zhou S, Zhou Z. Emerging Roles of Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitors in Diabetic Cardiovascular Diseases: Focusing on Immunity, Inflammation and Metabolism. Front Pharmacol. 28 Şubat 2022;13.

122. Bendotti G, Montefusco L, Pastore I, Lazzaroni E, Lunati ME, Fiorina P. The anti-inflammatory and immunological properties of SGLT-2 inhibitors. J Endocrinol Invest. 03 Ağustos 2023;46(12):2445-52.

123. Li Z, Zhao H, Wang J. Metabolism and Chronic Inflammation: The Links Between Chronic Heart Failure and Comorbidities. Front Cardiovasc Med. 05 Mayıs 2021;8.

124. Xie L, Li S, Yu X, Wei Q, Yu F, Tong J. DAHOS Study: Efficacy of dapagliflozin in treating heart failure with reduced ejection fraction and obstructive sleep apnea syndrome — A 3-month, multicenter, randomized controlled clinical trial. Eur J Clin Pharmacol. 22 Mayıs 2024;80(5):771-80.

125. La Grotta R, de Candia P, Olivieri F, Matacchione G, Giuliani A, Rippo MR, ve ark. Anti-inflammatory effect of SGLT-2 inhibitors via uric acid and insulin. Cellular and Molecular Life Sciences. 03 Mayıs 2022;79(5):273.

126. Packer M. Hyperuricemia and Gout Reduction by SGLT2 Inhibitors in Diabetes and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 16 Ocak 2024;83(2):371-81.

127. Pellegrini V, La Grotta R, Carreras F, Giuliani A, Sabbatinelli J, Olivieri F, ve ark. Inflammatory Trajectory of Type 2 Diabetes: Novel Opportunities for Early and Late Treatment. Cells. 08 Ekim 2024;13(19):1662.

128. Zhao Z, Zhang X, Sun T, Huang X, Ma M, Yang S, ve ark. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in CAD patients: Systematic review and meta-analyses. Eur J Clin Invest. Şubat 2024;54(2):e14100.

129. Al-Mhanna SB, Batrakoulis A, Wan Ghazali WS, Mohamed M, Aldayel A, Alhussain MH, ve ark. Effects of combined aerobic and resistance training on glycemic control, blood pressure, inflammation, cardiorespiratory fitness and quality of life in patients with type 2 diabetes and overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. PeerJ. 2024;12:e17525.

130. Verma R, Moroney M, Hibino M, Mazer CD, Connelly KA, Yan AT, ve ark. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio and efficacy of SGLT2 inhibition with empagliflozin on cardiac remodelling. ESC Heart Fail. Haziran 2023;10(3):2127-33.

131. Deedwania P. SGLT2 Inhibitors: The Dawn of a New Era in Cardio-Metabolic Therapeutics. American Journal of Cardiovascular Drugs. 30 Ocak 2022;22(1):1-4.

132. Braunwald E (Ed.). Braunwald's Heart Disease: Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th bs. C. 1-2. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.

133. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, ve ark. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. Ocak 2015;28(1):1-39.e14.

134. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. Journal of the American Society of Echocardiography. Şubat 2013;26(2):185-91.

135. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Kohncke C, Bekfani T, Carstensen T, ve ark. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 01 Nisan 2015;16(4):364-72.

136. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. Circ Res. Ağustos 1973;33(2):233-43.

137. Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjærpe T. Real-Time Strain Rate Imaging of the Left Ventricle by Ultrasound. Journal of the American Society of Echocardiography. Kasım 1998;11(11):1013-9.

138. Bohs LN, Friemel BH, Kisslo J, Harfe DT, Nightingale KR, Trahey GE. Three-dimensional flow images by reconstruction from two-dimensional vector velocity maps. Journal of the American Society of Echocardiography. Kasım 1995;8(6):915-23.

139. Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. Heart Fail Rev. 28 Mart 2013;18(2):149-66.

140. Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, Birba D, Kalogeris A, Kousathana F, ve ark. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After 12-Month Treatment. J Am Heart Assoc. 05 Mayıs 2020;9(9).

141. Dural İE, Sarı A, Ersoy İ. Effects of 3 months of treatment with empagliflozin on left ventricle global longitudinal strain and myocardial mechano-energetic effiency. Echocardiography. 21 Ağustos 2022;39(8):1095-100.

142. Katogiannis K, Thymis J, Kousathana F, Pavlidis G, Korakas E, Kountouri A, ve ark. Effects of Liraglutide, Empagliflozin and Their Combination on Left Atrial Strain and Arterial Function. Medicina (B Aires). 26 Şubat 2024;60(3):395.

143. Biter HI, Cakal S, Cakal B, Aapaydin Z, Kilinc AY, Oguz H, ve ark. The impact of using SGLT-2 inhibitor on left ventricular longitudinal strain and NT-proBNP levels during six-month follow-up in diabetic patients with and without coronary artery disease with preserved ejection fraction. Polish Heart Journal. 28 Haziran 2024;82(6):640-6.

144. Palmiero G, Cesaro A, Galiero R, Loffredo G, Caturano A, Vetrano E, ve ark. Impact of gliflozins on cardiac remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus & reduced ejection fraction heart failure: A pilot prospective study. GLISCAR study. Diabetes Res Clin Pract. Haziran 2023;200:110686.

145. Savcılıoglu MD, Duzen I V, Tuluce SY, Savcılıoglu N, Vuruskan E, Altunbas G, ve ark. The effects of SGLT-2 inhibitors on echocardiographic indices and antioxidative properties in patients with heart failure with reduced ejection fraction and diabetes mellitus. Eur Rev Med Pharmacol Sci. Ağustos 2024;28(16):4121-35.

146. Song X ting, Wei Y long, Rui Y fei, Fan L. Echocardiographic evaluation of the effect of dapagliflozin on epicardial adipose tissue and left ventricular systolic function in type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. Temmuz 2023;37(7):108509.

147. Frundi DS, Kettig E, Popp LL, Hoffman M, Dumartin M, Hughes M, ve ark. Physical performance and glycemic control under SGLT-2-inhibitors in patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular diseases or high cardiovascular risk (PUSH): Design of a 4-week prospective observational study. Front Cardiovasc Med. 22 Temmuz 2022;9.

148. Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, Wilton SB, Gillis AM. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights. Front Physiol. 26 Şubat 2019;10.

149. Grisanti LA. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. Front Physiol. 26 Kasım 2018;9.

150. Kanaan GN, Patten DA, Redpath CJ, Harper ME. Atrial Fibrillation Is Associated With Impaired Atrial Mitochondrial Energetics and Supercomplex Formation in Adults With Type 2 Diabetes. Can J Diabetes. Şubat 2019;43(1):67-75.e1.

151. Lorenzo-Almorós A, Casado Cerrada J, Álvarez-Sala Walther LA, Méndez Bailón M, Lorenzo González Ó. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: Dangerous Liaisons or Innocent Bystanders? J Clin Med. 14 Nisan 2023;12(8).

152. Bode D, Semmler L, Wakula P, Hegemann N, Primessnig U, Beindorff N, ve ark. Dual SGLT-1 and SGLT-2 inhibition improves left atrial dysfunction in HFpEF. Cardiovasc Diabetol. 07 Ocak 2021;20(1):7.

153. Liao J, Ebrahimi R, Ling Z, Meyer C, Martinek M, Sommer P, ve ark. Effect of SGLT-2 inhibitors on arrhythmia events: insight from an updated secondary analysis of > 80,000 patients (the SGLT2i-Arrhythmias and Sudden Cardiac Death). Cardiovasc Diabetol. 24 Şubat 2024;23(1):78.

154. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, Penalver J, Knijnik L, Mitrani RD, ve ark. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. Heart Rhythm. Temmuz 2021;18(7):1098-105.

155. Sanjuan R, Blasco ML, Martinez-Maicas H, Carbonell N, Miñana G, Nuñez J, ve ark. Acute myocardial infarction: high risk ventricular tachyarrhythmias and

admission glucose level in patients with and without diabetes mellitus. Curr Diabetes Rev. Mart 2011;7(2):126-34.

156. Aronson D, Burger AJ. Diabetes and the occurrence of ventricular arrhythmic events in patients with severe left ventricular dysfunction. Diabetologia. Ekim 2002;45(10):1440-5.

157. Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, Bolzan B, Pernigo M, Morani G, ve ark. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Ventricular Arrhythmias in Patients With Type 2 Diabetes Referred for Clinically Indicated 24-Hour Holter Monitoring. Diabetes Care. 01 Ağustos 2016;39(8):1416-23.

158. Duran M, Ziyrek M, Alsancak Y. Effects of SGLT2 Inhibitors as an Add-on Therapy to Metformin on Electrocardiographic Indices of Ventricular Repolarization. Acta Cardiol Sin. Kasım 2020;36(6):626-32.

159. Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, ve ark. Twenty-Four-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results From the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. Circulation. 30 Nisan 2019;139(18):2089-97.

160. Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, Mozawa K, Tara S, Tokita Y, ve ark. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. Cardiovasc Diabetol. 25 Eylül 2020;19(1):148.

161. Sardu C, Massimo Massetti M, Rambaldi P, Gatta G, Cappabianca S, Sasso FC, ve ark. SGLT2-inhibitors reduce the cardiac autonomic neuropathy dysfunction and vaso-vagal syncope recurrence in patients with type 2 diabetes mellitus: the SCAN study. Metabolism. Aralık 2022;137:155243.

162. Lymperopoulos A, Borges JI, Cora N, Sizova A. Sympatholytic Mechanisms for the Beneficial Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibitors: A Research Hypothesis for Dapagliflozin's Effects in the Adrenal Gland. Int J Mol Sci. 19 Temmuz 2021;22(14):7684.

163. Zhang J, Huan Y, Leibensperger M, Seo B, Song Y. Comparative Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Serum Electrolyte Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Kidney360. 31 Mart 2022;3(3):477-87.

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

165. Toprak O, Kurt H, Sarı Y, Şarkış C, Us H, Kırık A. Magnesium Replacement Improves the Metabolic Profile in Obese and Pre-Diabetic Patients with Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease: A 3-Month, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Kidney Blood Press Res. 2017;42(1):33-42.

166. Hu JC, Shao SC, Tsai DHT, Chuang ATM, Liu KH, Lai ECC. Use of SGLT2 Inhibitors vs GLP-1 RAs and Anemia in Patients With Diabetes and CKD. JAMA Netw Open. 04 Mart 2024;7(3):e240946.

167. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. J Clin Med Res. Aralık 2016;8(12):844-7.

168. Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, Tanriover C, Cevik E, Demiray A, ve ark. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. Nisan 2022;54(4):827-41.

169. Packer M. Mechanisms of enhanced renal and hepatic erythropoietin synthesis by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. Eur Heart J. 21 Aralık 2023;44(48):5027-35.

170. Wang D, Liu J, Zhong L, Li S, Zhou L, Zhang Q, ve ark. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on biomarkers of inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol. 2022;13:1045235.

171. Zhang R, Xie Q, Lu X, Fan R, Tong N. Research advances in the anti-inflammatory effects of SGLT inhibitors in type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 12 Mayıs 2024;16(1):99.

172. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, ve ark. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation. 04 Şubat 2014;129(5):587-97.

173. Kuetting DLR, Feisst A, Dabir D, Homsi R, Sprinkart AM, Luetkens J, ve ark. Comparison of magnetic resonance feature tracking with CSPAMM HARP for the assessment of global and regional layer specific strain. Int J Cardiol. 01 Ekim 2017;244:340-6.

174. Wolfes J, Uphoff J, Kemena S, Wegner F, Rath B, Eckardt L, ve ark. Divergent electrophysiologic action of dapagliflozin and empagliflozin on ventricular and atrial tachyarrhythmias in isolated rabbit hearts. Front Cardiovasc Med. 22 Şubat 2024;11.

175. Ong HT, Teo YH, Teo YN, Syn NL, Wee CF, Leong S, ve ark. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter Inhibitors on Atrial Fibrillation and Stroke: A Meta-Analysis. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. Ocak 2022;31(1):106159.

176. Donniacuo M, De Angelis A, Telesca M, Bellocchio G, Riemma MA, Paolisso P, ve ark. Atrial fibrillation: Epigenetic aspects and role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. Pharmacol Res. Şubat 2023;188:106591.

177. Tamr Agha MK, Fakhri G, Ahmed M, El Sedawy O, Abi Saleh B, Bitar F, ve ark. QTc interval on 24-hour holter monitor: To trust or not to trust? Annals of Noninvasive Electrocardiology. 24 Ocak 2022;27(1).

178. Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, ve ark. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? J Am Heart Assoc. 17 Haziran 2016;5(6).

179. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, ve ark. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation

of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. J Am Coll Cardiol. 17 Mart 2009;53(11):982-91.

180. Food and Drug Administration H. International Conference on Harmonisation; guidance on E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs; availability. Notice. Fed Regist. 20 Ekim 2005;70(202):61134-5.

181. De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, Noutsias M. Malignant Ventricular Arrhythmias Resulting From Drug-Induced QTc Prolongation: A Retrospective Study. J Clin Med Res. Temmuz 2018;10(7):593-600.

182. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. Lancet. 06 Kasım 1999;354(9190):1625-33.

183. Wu VCC, Chiu KP, Wang CL, Hsu CY, Tu HT, Huang YT, ve ark. Electrocardiographic changes associated with SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors: A multi-center retrospective study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:934193.

184. Ozturk F, Tuner H, Atici A, Ali Barman H. Effect of Empagliflozin Treatment on Ventricular Repolarization Parameters. Rev Cardiovasc Med. Şubat 2024;25(2):64.

185. Tokatli A, Kiliçaslan F, Alis M, Yiginer O, Uzun M. Prolonged Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio and Tp-e/QTc Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Endocrinol Metab (Seoul). Mart 2016;31(1):105-12.