

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



SODYUM GLİKOZ KO-TRANSPORTER -2
İNHİBİTÖRLERİNİN DİYABETES MELLİTUS
HASTALARINDA AORTİK SERTLİK, DİYASTOLİK
FONKSİYON VE AKIM ARACILI DİLATASYON ÜZERİNE
ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

OĞUZ KAYABAŞI

BOLU, OCAK - 2021

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



SODYUM GLİKOZ KO-TRANSPORTER -2
İNHİBİTÖRLERİNİN DİYABETES MELLİTUS
HASTALARINDA AORTİK SERTLİK, DİYASTOLİK
FONKSİYON VE AKIM ARACILI DİLATASYON ÜZERİNE
ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

OĞUZ KAYABAŞI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yılmaz GÜNEŞ

İKİNCİ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet COŞGUN

BOLU, OCAK - 2021

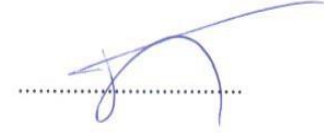
KABUL VE ONAY SAYFASI

Oğuz KAYABAŞI tarafından hazırlanan “**SODYUM GLİKOZ KO-TRANSPORTER -2 İNHİBİTÖRLERİNİN DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA AORTİK SERTLİK, DİYASTOLİK FONKSİYON VE AKIM ARACILI DİLATASYON ÜZERİNE ETKİLERİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’ nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 7/01/2021

Jüri Üyeleri
Danışman

Prof. Dr. Yılmaz GÜNEŞ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

İmza



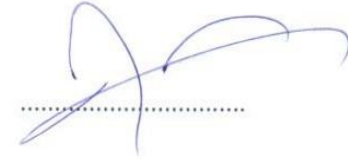
Üye

Prof. Dr. Sait ALAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi



Üye

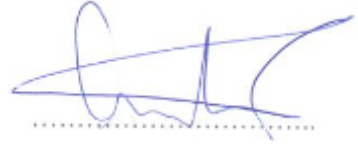
Doç. Dr. Osman KAYAPINAR
Düzce Üniversitesi



ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.



OĞUZ KAYABAŞI

ÖZET

SODYUM GLİKOZ KO-TRANSPORTER -2 İNHİBİTÖRLERİNİN DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA AORTİK SERTLİK, DİYASTOLİK FONKSİYON VE AKIM ARACILI DİLATASYON ÜZERİNE ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

OĞUZ KAYABAŞI

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. YILMAZ GÜNEŞ)

(İKİNCİ DANIŞMAN: DR. ÖĞR. ÜYESİ MEHMET COŞGUN)

BOLU, OCAK - 2021

XVI + 57

Giriş ve Amaç: Aterosklerotik kalp hastalığı mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir. Endotel disfonksiyonu ateroskleroz ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. Diyabetes mellitus endotel disfonksiyonuna neden olarak aterosklerozun gelişmesinde önemli rol oynar. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tedavisinde kullanılan sodyum glikoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri kardiyovasküler nedene bağlı ölüm, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış ve kalp yetmezliğine bağlı ölüm oranlarını azaltmaktadır. Çalışmamızın amacı mevcut tedavisine SGLT-2 inhibitörü eklenen T2DM hastalarında endotel fonksiyonlarını yansıtan diyastolik parametrelerin, akım aracılı dilatasyonun ve aortik sertliğin değişimini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 17(%23)' si kadın 57(%77)' si erkek toplam 74 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 57,85±9,81 idi. Daha önce T2DM tanısı almış, sinüs ritminde, hipotansif olmayan, glomerüler filtrasyon hızı >60 ml/dk/1,73 m² üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. SGLT-2 inhibitörü başlanan hastalarda tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki diyastolik parametreler, akım aracılı dilatasyon ve aortik sertlik değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: SGLT-2 inhibitörü başlanan hastalarda yapılan ekokardiyografik ölçümlerde 3. ay sonunda septum kalınlığında (p<0,001), sol ventrikül posterior duvar kalınlığında (p=0,015) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Septal e' (p=0,002) ve lateral e' velositelerinde (p=0,003) anlamlı artış saptandı. Diyastolik

disfonksiyon derecelerinde istatistiksel olarak iyileşme görüldü ($p=0,007$). Aortik β sertlik indeksinde ($p=0,015$) tedavi sonrası 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı değişim olurken akım aracılı dilatasyonda ($p=0,198$) yeterli vazodilatasyon olmadı. Hastaların tedavi sonrası ölçülen ofis sistolik kan basıncında ($p=0,027$) anlamlı azalma olmasına karşın ofis diyastolik kan basıncında ($p=0,229$) istatistiksel olarak yeterli değişim olmadı.

Sonuç: SGLT-2 inhibitörlerinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında ve aortik sertlik parametrelerinde belirgin iyileşme sağladığını gözlemledik. Akım aracılı dilatasyonda ise istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi. SGLT-2 inhibitörlerinin endotel fonksiyonlarıyla ilişkisinin araştırıldığı daha geniş çaplı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: SGLT-2 inhibitörü, Diyastolik disfonksiyon, Diyabetes mellitus, Hipertansiyon

ABSTRACT

EFFECTS OF SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER-2 INHIBITORS ON AORTIC STIFFNESS, DIASTOLIC FUNCTION AND FLOW- MEDIATED DILATION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

THESIS IN MEDICINE

OGUZ KAYABASI

GRADUATE SCHOOL OF BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

CARDIOLOGY DEPARTMENT

(SUPERVISOR: PROF. DR. YILMAZ GUNES

(CO-SUPERVISOR: ASSIST. PROF. DR. MEHMET COSGUN)

BOLU, JANUARY 2021

XVI + 57

Introduction and Objectives: Atherosclerotic heart disease is the most common cause of mortality and morbidity. Endothelial dysfunction is associated with atherosclerosis and cardiovascular risk factors. Diabetes mellitus plays an important role in the development of atherosclerosis by causing endothelial dysfunction. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors used in T2DM treatment reduce cardiovascular death, hospitalization for heart failure and mortality rates due to heart failure. The aim of our study is to reveal the change in diastolic parameters, flow-mediated dilatation and aortic stiffness reflecting endothelial functions in T2DM patients in whom SGLT-2 inhibitor was added to their current treatment

Materials and Methods: A total of 74 patients, 17 (23%) female, 57 (77%) male, were included in the study. The mean age of the patients was 57.85 ± 9.81 . Patients with a previous diagnosis of T2DM, sinus rhythm, non-hypotensive, glomerular filtration rate >60 ml/min/1.73 m² were included in the study. The diastolic parameters, flow mediated dilatation and aortic stiffness values before and 3 months after treatment were compared in patients who were started with SGLT-2 inhibitors.

Results: In the echocardiographic measurements performed in patients who were started with SGLT-2 inhibitor, a statistically significant decrease was found in septum thickness ($p < 0.001$) and left ventricular posterior wall thickness ($p = 0.015$) at the end of the 3rd month. Significant increase was found in septal e' ($p =$

0.002) and lateral e' velocities ($p = 0.003$). A statistically significant improvement was observed in diastolic dysfunction degrees ($p = 0.007$). While there was a statistically significant change in the aortic β stiffness index ($p = 0.015$) at 3 months after treatment, there was no significant change in flow mediated dilatation ($p = 0.198$). Office systolic blood pressure ($p = 0.027$) was significantly decreased after treatment, whereas there was no statistically significant change in the office diastolic blood pressure ($p = 0.229$).

Conclusion: We observed that SGLT-2 inhibitors provided significant improvement in left ventricular diastolic functions and aortic stiffness parameters. However, no statistically significant change was observed in flow mediated dilatation. Larger and long-term studies are needed to investigate the relationship between SGLT-2 inhibitors and endothelial functions.

KEYWORDS: SGLT-2 inhibitor, Diastolic dysfunction, Diabetes mellitus, Hypertension

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
TABLO LİSTESİ	xii
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xiii
TEŞEKKÜR	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Endotel.....	3
2.1.1. Endotel Fonksiyonları	3
2.1.2. Endotel Disfonksiyonları	5
2.1.2.1. Ateroskleroz	5
2.1.2.2. Hipertansiyon	7
2.1.2.3. Diyabetes Mellitus.....	7
2.1.2.4. Hiperkolesterolemi	8
2.1.2.5. Sigara İçmek.....	9
2.1.3. Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi.....	9
2.1.3.1. Girişimsel provokatif testler.....	10
2.1.3.2. Pozitron emisyon tomografisi	10
2.1.3.3. Non invaziv ultrasonografi metodu	11
2.2. Kalp yetmezliği	12
2.3. Diyastolik Disfonksiyon.....	17
2.3.1. Diyastolik Disfonksiyonun Değerlendirilmesi	18
2.3.2. Diyastolik Disfonksiyonun Sınıflandırılması	19
2.4. Arteriyel Sertlik	22
2.4.1. Arteriyel Sertlik Ölçüm Yöntemleri	23
2.4.1.1. Nabız Dalga Hızı Ölçümü	23
2.4.1.2. Basınca Bağlı Olarak Arter Çap Değişiminin Ölçümü	23
2.5. Diyabetes Mellitus ve Kalp Yetmezliği	24
2.5.1. Kalp Yetmezliği ve Oral Antidiyabetikler	25
2.5.1.1. Biguanidler	25
2.5.1.2. Sülfonilüreler.....	25
2.5.1.3. Tiazolidindionlar	25
2.5.1.4. İncretin Benzeri İlaçlar.....	25
2.5.1.5. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri.....	25
2.5.1.6. Sodyum Glikoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri.....	26

3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1	İstatistiksel Analiz	29
4.	BULGULAR	31
5.	TARTIŞMA	40
6.	SONUÇ	47
7.	KAYNAKLAR.....	48
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	57

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Sfigmomanometrenin AAD ölçümleri esnasında yerleştirilme bölgeleri ve damar çapının değişimleri.	12
Şekil 2.2. Diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesi algoritması	21
Şekil 4.1. Hastaların sigara içme oranları	32
Şekil 4.2. Koroner arter hastalığı, HT olan hastaların oranı	32
Şekil 4.3. SGLT-2 inhibitörünün dağılımı	32
Şekil 4.4. Sistolik ve diyastolik kan basıncının değişimi	33
Şekil 4.5. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu ölçümleri ile diyastolik parametreleri	34
Şekil 4.6. Aortik β sertlik indeksindeki değişim.....	35
Şekil 4.7. Akım aracılı dilatasyonun, brakiyal arterin çapının ve akım hızının değişimi	35
Şekil 4.8. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), açlık kan şekeri ve kolesterol değerlerinin değişimi.....	39
Şekil 4.9. HbA1c değerinin değişimi.....	39

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Endotel disfonksiyonuna yol açan durumlar.....	5
Tablo 2.2. DM ve glikoz metabolizma bozukluğundaki tanı kriterleri.....	7
Tablo 2.3. Endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan fonksiyonel yöntemler.....	9
Tablo 2.4. Endotel fonksiyonunda kullanılan biyokimyasal belirteçler.....	10
Tablo 2.5. Kalp yetmezliğinin ejeksiyon fraksiyonuna göre sınıflandırılması.....	13
Tablo 2.6. Kalp yetmezliği semptom ve bulgular.....	15
Tablo 2.7. Kalp yetmezliği yapan nedenler.....	16
Tablo 2.8. Amerikan Kalp Derneği kalp yetmezliği sınıflaması.....	16
Tablo 2.9. Newyork Kalp Derneği Kalp yetmezliği sınıflaması.....	17
Tablo 2.10. Arteriyel sertlik yapan nedenler.....	22
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların özellikleri.....	31
Tablo 4.2. Diyastolik fonksiyonların bazal ve 3. ay sonundaki kontrol ölçümler.....	36
Tablo 4.3. Bazal ve 3. ay sonundaki ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.4. Bazal ve 3. ay sonundaki ölçülen kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	38

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AAD	: Akım Aracılı Dilatasyon
ADMA	: Asetil Dimetil Arjinin
ADP	: Adenozin Difosfat
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
Aix	: Augmentasyon İndeksi
AoD	: Aort Diyastolik
AoS	: Aort Sistolik
ATIII	: Antitrombin III
BAG	: Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CW	: Sürekli Dalga
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DPP4-i	: Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörü
DZ	: Deselerasyon Zamanı
EDHF	: Endotel Kaynaklı Hiperpolarize Edici Faktör
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ET-1	: Endotelin 1
ET-A	: Endotelin A
FXII	: Faktör 12
FXIII	: Faktör 13
GLP	: Glukagon Benzeri Peptid
Gp	: Glikoprotein
GPIIb/IIIa	: Glikoprotein 2b/3a
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin A1c

HpL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü 1
IF-γ	: İnterferon Gama
IL-1	: İnterlökin 1
K	: Potasyum
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KY	: Kalp Yetmezliği
LA	: Sol Atriyum
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Lp	: Lipoprotein
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein 1
NDH	: Nabız Dalga Hızı
NF-Kb	: Nükleer Faktör Kappa b
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
NT-proBNP	: N terminal Pro Brain Natriüretik Peptid
NYHA	: Newyork Kalp Cemiyeti
OAD	: Oral Anti Diyabetik
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
PAF	: Plazmin Aktive Edici Faktör
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PARP	: Poli ADP Riboz Polimeraz Enzimi
PGI2	: Prostrasiklin
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PPAR	: Peroksizomal Proliferatör Aktive Reseptör
PW	: Nabız Dalgası
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
SERCA2a	: Sarkoplazmik retikulum Kalsiyum ATPaz
SGLT	: Sodyum Glikoz Ko-transporter
TFPI	: Doku Faktör Yolağı İnhibitörü
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör

t-PA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TRV	: Triküspit Yetmezlik Velositesi
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
vWF	: Von Willebrand Faktör
YRG	: Yüksek Riskli Grup



TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen tez danışmanım başta Prof. Dr. Yılmaz Güneş ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet COŞGUN' a

Asistanlık hayatımda tecrübe ve bilgilerini paylaşan, bugünlere gelebilmemde özveri ile uğraşan, çalışma ortamını bir aile ortamına dönüştürmesini sağladıkları için Prof. Dr. Sait ALAN, Prof. Dr. İbrahim Akın İZGİ, Doç. Dr. İsa SİNCER, Doç. Dr. Mehmet İNANIR, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim DÖNMEZ, Dr. Öğr. Üyesi Emrah ACAR'a

Şahsıma ve diğer asistan arkadaşlarıma ilk tecrübelerimizi yaşattıkları için Uzm. Dr. Zafer KÖK, Uzm. Dr. Aslı Kurtar MANSIROĞLU, Uzm. Dr. Emrah ERDAL, Uzm. Dr. Esad ÇEKİN' e

Asistanlık sürecindeki zorlukları paylaştığım Dr. Osman Yasin YALÇIN, Dr. Tuğba DİŞİKIRIK, Dr. Hande SEYMEN, Dr. M. Emre GÜLEŞİR' e

Çalıştığım dönem boyunca hep desteğini gördüğüm koroner yoğun bakım, kardiyoloji servisi ve koroner anjiyografi ekibine

Hayatımın her anında ve her alanında sevgisini ve desteğini hissettiğim sevgili anneme, babama ve beni hiç yalnız bırakmayan eşim Ceyda KAYABAŞI' na sonsuz teşekkürler...

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya çapında morbidite ve mortalitenin en sık sebebi aterosklerotik kalp hastalığıdır. 2019 yılında kardiyovasküler hastalık nedeni ile dünyada yaklaşık 17.9 milyon kişi ölmüştür (1). Ateroskleroz iskemik kalp hastalığı, inme, periferik vasküler hastalığa neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (2, 3). Ateroskleroz stabil olmayan plak rüptürü, ve trombosit agregasyonuna neden olarak akut kardiyovasküler hastalığın ortaya çıkmasına sebep olur (4). Ateroskleroz patofizyolojisindeki temel mekanizma endotel disfonksiyonudur. Endotel, damar iç yüzeyini döşeyen trombozis, inflamasyon, bariyer ve homeostazis sürecini dengeleyen yapıdır. Endotel yapısında ve fonksiyonlarındaki bozulma ile endotel disfonksiyonu gelişmektedir. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun ve KAH' ın erken tanısında prognostik öneme sahiptir. Aterosklerotik plak stabilizasyonu ve modifikasyonu yaşam tarzı değişikliği, farmakolojik tedavi ve invaziv girişimler ile sağlanabilir (5).

KAH gelişiminde birçok risk faktörü rol almaktadır. Diyabetes mellitus (DM), sigara içmek, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HpL), obezite, homosistinüri ve psikososyal faktörler bu risk faktörlerinin önde gelenleridir (6).

DM bir metabolizma hastalığı olup, insülin sentezindeki yetersizlik veya etki mekanizmasındaki bozukluk ile oluşan, birden fazla organ tutulumu ile akut ve kronik dönemde komplikasyonlar ile seyreden çoklu sistem hastalığıdır (7). Dünyada DM ilişkili ölümlerin sayısı 1.6 milyon kişi olup dünya genelinde 422 milyon DM hastası vardır (8). Hiperglisemi endotel fonksiyon bozukluğuna neden olarak makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlamaktadır (9).

Kalp yetmezliği (KY), kalbin vücuda pompaladığı kanda azalma olması ve kalp içi basınçların arttığı dispne, yorgunluk, terleme gibi semptomların eşlik ettiği klinik bir durumdur. Kalp yetmezliği aterosklerotik veya non aterosklerotik süreçte gelişebilir. İskemik kalp hastalıkları günümüzde KY' nin en sık nedenidir (10).

Endotel disfonksiyonu miyokardın hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyonuna neden olmaktadır. Ekokardiyografi sistolik ve diyastolik fonksiyonları belirlemede hızlı, güvenilir ve pratik bir yöntemdir. Sistolik fonksiyonları korunmuş, diyastolik fonksiyonları bozulmuş hastalarda KY semptomları gelişebilir. Mitral akım hızları ve doku doppler ile ölçülen diyastolik

parametreler diyastolik disfonksiyonun belirlenmesi ve derecesinin tespitinde yarar sağlar (11).

Akım aracılı dilatasyon endotel fonksiyonunu yansıtan noninvaziv bir parametredir. Endotel disfonksiyonu geliştiğinde endotel bağımlı yeterli vazodilatasyon cevabı gelişmemektedir. Periferik bozulmuş akım aracılı dilatasyon koroner arterlerdeki endotel disfonksiyonunu yansıtabilir (12).

Aort sertliğindeki artış koroner kan akımının azalmasına ve sol ventrikül kütlelerinde artışa yol açar. Sistolik kan basıncında, nabız dalga hızında ve nabız basıncında artışa ve azalmış subendokardiyal kan akımına neden olmaktadır. Aort sertliği ateroskleroza yansıtmaktadır (13).

Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, tip 2 DM hastalarında kullanılır ve böbrekteki SGLT-2 reseptörünü inhibe ederek glikoz reabsorbsiyonunu engeller. Üriner glikoz atılımını artırarak kan glikoz düzeyini düşürmesinin yanında natriürezisi de sağlar (14). Bunun sonucunda kan basıncında düşme ilk olarak diürezise bağlı olsa da ilerleyen süreçte kilo kaybı ve sempatik sistem üzerine etkisiyle olmaktadır (15). SGLT-2 inhibitörleri kardiyovasküler nedene bağlı ölüm, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış ve kalp yetmezliğine bağlı ölüm oranlarını azaltmaktadır (16).

Bu çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin T2DM hastalarında endotel fonksiyonu ile ilişkili olan vasküler parametrelerden diyastolik fonksiyon, aortik sertlik ve akım aracılı dilatasyon üzerine etkilerini araştırmayı amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Endotel

Vasküler yapıların iç yüzeyini kaplayan, bazal membrana bağlı tek katlı yassı hücrelerden oluşan yapıdır. Bazal membran altındaki katmanda düz kas hücre tabakası mevcut olup kapillerlerde ise mezenkimal kökenli kasılabilen perisit hücreleri de bulunmaktadır. İntegrin proteinleri sayesinde aralıklı olarak bazal membrana tutunur (17).

2.1.1 Endotel Fonksiyonları

Endotel hücresi histolojik olarak heterojen yapıya sahiptir. Sürekli, fenestralı, sinüzoidal endotel olarak sınıflandırılmıştır. Bu özellik sayesinde çeşitli bölgelerde bariyer işlevi görürken bazı bölgelerde madde alışverişini sağlar.

Endotel hücresi hemostazı sağlayarak koagülasyon ve antikoagülasyonun denge halinde sürdürülmesini sağlar.

Endotelin asıl fonksiyonu antikoagülan özellikte olmasıdır. Dış yüzeyinde fosfotidilserin bulunmamasından dolayı koagülan faktörler aktive olamaz. Ayrıca yüzeyinde bulunan glikokaliks tabaka sayesinde oluşan negatif elektriksel yük trombositleri iterek aktive olmalarını engeller. Koagülasyon kaskadındaki faktör II, IX, X, XI, XII antitrombin III (ATIII) tarafından inhibe edilir. Protein S, protein C' nin aktive olmasını sağlar. Protein C ise faktör V ve VIII' i inhibe eder ve koagülasyonu engeller. Koagülasyonda rol alan faktör VIII ve doku faktörü ise endotelden salınan doku faktör yolağı inhibitörü (TFPI) ile inhibe edilir (18). Fibrinoliz, damar lümeninde oluşan trombüsün yüzeyindeki fibrinin plazmin ile parçalanması ile oluşur. Plazminin aktivasyonu plazminojenin endotelden salgılanan doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz ile etkileşime geçmesiyle oluşur. Ürokinaz endotel, lökosit ve bazı özelleşmiş epitel dokusunda bulunmaktadır, t-PA ise yalnızca endotelde sentezlenir (17, 19, 20). Çeşitli sitokinler ve vasküler hasar, koagülasyon kaskadını uyararak endotel hücresinden plazmin aktive edici faktör (PAF), von Willebrand faktör (vWF) gibi mediatörlerin salgılanmasını uyarır. PAF

trombositlerin damar duvarına adezyonunu sağlar. vWF ise Weibel-Palade cisimciğinde bulunur ve koagülasyon sürecinde plazmaya salgılanarak faktör VIII' in stabilizasyonunu sağlar. Glikoprotein IIb/IIIa (GpIIb/IIIa) reseptörleri aktive olan trombositlerin birbirine tutunmasını ve agregasyonunu uyarır. İntrinsik koagülasyon kaskadı FXII aktivasyonu ile başlar ve enzimatik yollar ile trombinin fibrinojeni fibrine dönüştürmesiyle sonlanır. FXIII ise oluşan fibrini stabilize eder (19, 21, 22).

Ekstresek koagülasyon yolağında endotel hücresinin altında bulunan doku faktörü endotel bütünlüğünün bozulmasıyla faktör VII ile birleşir. Bunun sonucunda ekstresek koagülasyon yolağı aktive olur (19).

Endotel dokusundan salgılanan nitrik oksit (NO) damar düz kas hücresinde guanilat siklazın aktive olmasını uyarak siklik guanozin monofosfat (cGMP)' in oluşmasını sağlar. cGMP düz kasların gevşemesini sağlar. NO salgılanması damar duvarının gerilmesiyle, katekolaminler, trombin, serotonin, adenosin difosfat (ADP), histamin, bradikinin gibi mediatörler ile uyarılır. Prostaglandin (PGI₂) ise siklik adenosin monofosfatı (cAMP) kullanarak fonksiyon gösterir. İntraselüler kalsiyumu (Ca) azaltarak vasküler düz kası gevşetir. Endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF) damar düz kas hücresinde bulunan potasyum kanalını açarak intravasküler hiperpolarizasyon sonucu gevşemeye neden olur.(19, 23, 24)

Endotelin 1 (ET-1) endotelden salgılanır ve vasküler kas hücresinde bulunan endotelin A (ET-A)' ya bağlanarak vazokonstriksiyonu sağlar. Eğer ET-1 endotel hücresinin yüzeyinde bulunan endotelin B' ye bağlanırsa NO sentezini uyarak vazodilatasyona neden olur (25).

Herhangi bir inflamasyon durumunda çeşitli sitokinler (tümör nekrozis faktör- α , interlekin-1) salgılanarak endotel ve inflamatuvar hücrelerinin birbiriyle etkileşime geçmesini sağlar. Endotel yüzeyinde bulunan selektinler inflamatuvar hücrelerin adezyonunu sağlar. İntegrin proteinleri ile lökositlerin inflamasyon bölgesine ulaşmasını yönetir(19).

2.1.2 Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu ilk olarak çeşitli mediatörlere karşı bozulmuş vazodilatasyon olarak tanımlansa da artmış trombotik süreçle ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Endotel disfonksiyonu endotel hasarı, azalmış NO düzeyi ve artmış oksidatif stres durumunda gelişebilmektedir. Ateroskleroz, DM, sigara kullanımı, hipertansiyon (HT), ileri yaş, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, insülin rezistansı, preeklampsi, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PHT) gibi başlıca nedenler endotel disfonksiyonuna neden olur (26, 27) (Tablo 1).

Tablo 2.1. Endotel disfonksiyonuna yol açan durumlar

Ateroskleroz	Metionin yüklenmesi
Hipertansiyon	Artmış Lp (a)
İnsülin rezistansı	Hiperkolesterolemi
DM	Düşük HDL düzeyi
Preeklampsi	Kawasaki hastalığı
PHT	Vaskülitler
Hiperhomosisteinemi	Chagas hastalığı
Dilate kardiyomiyopati	Sendrom X
İleri yaş	Sigara içmek
Östrojen eksikliği ve menapoz	Artmış inflamatuvar sitokinler

2.1.2.1 Ateroskleroz

Endotel disfonksiyonu ile ilgili yapılan bazı çalışmalar günlük aktiviteler sırasında aterosklerozlu bireylerin kalp hızındaki artışa vazokonstriksiyon ile reaksiyon gösterdiklerini belirtmektedir (28). NO, vasküler etki olarak asetilkoline bağlı vazodilatasyon cevabı oluşturur. Ancak endotel disfonksiyonunda damar düz kas hücrelerinde yeterli NO cevabı oluşmadığı için muskarinik reseptörlerin uyarılmasıyla vazokonstriksiyona yol açarak kronik hasara neden olur. Ayrıca endotel disfonksiyonu aterosklerozun gelişiminde ve plak stabilizasyonunun bozulmasında rol oynar (29).

İnflamasyon endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik sürecin gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Endotel fonksiyonları, inflamasyon zemininde salgılanan VCAM-1, ICAM-1, TNF- α (Tümör nekroz faktör α), IL-1 (interlökin 1), IF- γ (interferon gama) mediatörlerine yanıt olarak değişikliğe uğrar. Ayrıca inflamasyon sonucu oluşan NF-kB (nükleer faktör kappa B) pleotropik etki göstererek damardaki endotelial ve düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olarak aterosklerotik sürecin gelişmesine katkıda bulunur (30, 31).

Aterosklerotik plak yapısının ilerleme süreci 8 safhaya ayrılmıştır (32);

- Tip 1 lezyon en erken olan lezyondur, az miktarda lipid ve makrofaj köpük hücresi içerir.
- Tip 2 lezyon yağlı çizgilenme şeklinde ortaya çıkar ve makrofaj köpük hücresi artmıştır.
- Tip 3 lezyon aterosklerotik plak olarak tanımlanan safhadır. Ayrıca ekstraselüler lipid birikimi mevcuttur.
- Tip 4 lezyonda kolesterolden zengin olup makrofaj köpük hücresinin miktarı azdır. Damar duvar kalınlığının artmasına neden olur.
- Tip 5 lezyon merkezinde lipid doku bulunan etrafını fibröz dokunun sardığı lezyondur. Damar lümeninde daralmalara yol açtığı için genellikle anjiyografik olarak tespit edilebilir.
- Tip 6 lezyonda plak içerisinde kanama ve trombüs izlenmektedir. Plak rüptürü ve erozyonlar sonucu miyokardiyal enfarktüs gibi klinik durumların gelişmesine neden olur. Plak içinde oluşan trombüsün fibröz kapsül içinde organize olması sağlanarak lezyonun Tip 5 yapısına dönmesi sağlanır.
- Tip 7 lezyon lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren yapısının yanında yoğun kalsiyum birikimi olan lezyondur.
- Tip 8 lezyonda Tip 7 lezyon özelliğine sahip olup kalsiyum yerine yoğun kollajen yapıya sahiptir.

2.1.2.2 Hipertansiyon

HT endotel hücresindeki NO salınımının ve etkisinin azalmasına neden olurken ET-1 ve anjiyotensin II miktarını artırır. Anjiyotensin II, AT-1 reseptörüne bağlanır, ICAM 1 ve VCAM 1 sentezinin artmasını sağlar ve damar düz kasında katekolamin yanıtını artırır. Bu etkiler ile vazokonstriksiyon ve damar düz kasında proliferasyon meydana gelir (33). Ayrıca shear stress (kan basıncının damar lümenine yaptığı basınç) ile endotel hasarı gelişip disfonksiyona yol açabilir. HT endotel disfonksiyonu yapsa da normotansif olan kişilerde de endotel disfonksiyonu görülebilmektedir (34).

2.1.2.3 Diyabetes Mellitus

DM, insülin sekresyonunun veya etkisinin bozulması ile hücredeki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının yetersiz olması sonucu oluşan hiperglisemi ile seyreden kronik bir hastalıktır. Tip 1 DM, Tip 2 DM ve gestasyonel DM primer DM olarak isimlendirilirken, diğer spesifik durumlarda görülen (monogenik DM formları, immün sistem aracılı DM, genetik sendromlar sonrası görülen DM, enfeksiyonlar sonrası görülen DM vb.) formlarına ise sekonder DM olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 2.2. DM ve glikoz metabolizma bozukluğundaki tanı kriterleri (7)

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
Açlık plazma glikozu	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	< 100 mg/dl	100 -125 mg/dl	-
OGTT sonrası 2. saat plazma glikozu	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl	140 - 199 mg/dl	140 - 199 mg/dl	-
Rastgele plazma glikozu	≥ 200 mg/dl + DM semptomları	-	-	-	-
HbA1c	$\geq \%6.5$ (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	$\% 5.7 - 6.4$ (39-47 mmol/mol)

DM tanısı herhangi bir zamanda ölçülen açlık plazma glikozunun ≥ 126 mg/dl, oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. Saat plazma glikozunun ≥ 200 mg/dl veya HbA1c (glikozile hemoglobin A1c) düzeyinin $\geq \%6,5$ ölçülmesi ile konulur. İzole bozulmuş açlık glikozu (BAG) ise açlık plazma glikozunun 100-125 mg/dl veya OGTT sonrası 2.saatte ölçülen kan glikozunun <140 mg/dl olmasıdır. İzole bozulmuş glikoz toleransı açlık plazma glikozunun <100 mg/dl veya OGTT sonrası 2.saatte ölçülen plazma glikozunun 140-199 mg/dl arasında olmasıdır. HbA1c değeri $\%5.7$ ile $\%6.4$ arasında olan hastalar yüksek riskli grubu(YRG) temsil etmektedir (7).

DM kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli yere sahiptir. DM hastalarında kardiyovasküler risk DM olmayanlara göre belirgin derecede artmıştır. Altta yatan asıl neden artmış oksidatif strestir. Deneysel çalışmalarda insülin direncinin oksidatif stres ile kronik maruziyet sonucu olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres ile glikoz metabolizması ve atılımı bozulmaktadır. Glikoz seviyesindeki artış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) salınımını artırarak trombotik süreci aktive eder. Ayrıca LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) glikozilasyon sonucu tromboksan A2 salınımı artırıp PGI2 salınımını azaltarak koagülasyon sürecine etki eder (9, 35).

2.1.2.4 Hiperkolesterolemi

Hiperkolesterolemi kandaki kolesterol seviyesinin yükselmesidir. Artmış kolesterol ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon molekülleri ile monosit kemoatraktan protein-1(MCP-1) molekülünün sentezini uyarak monositlerin subendotelial alana geçişini artırır. Hiperkolesterolemi sonucu süperoksit radikalleri artarak LDL oksidasyonuna yol açar. Yüzey yapısı bozulan endotelde hücre içi kolesterol miktarından bağımsız olarak LDL alımı artar ve okside hale getirilir. Subendotelial bölgedeki makrofajlar okside LDL' yi hücre içine alması sonucu köpük hücreleri oluşur. Sitokinler vasıtasıyla hem monosit infiltrasyonu artarken hem de damar duvarında okside LDL artması sonucu damar lümeninde daralma meydana gelir. Okside LDL ET-1 üretiminin artmasına ve endotelin reaktivitesinin artmasına neden olur (36-38).

2.1.2.5 Sigara İçmek

Sigara dumanı içinde bulunan peroksinitrit ve oksijen radikalleri gibi maddeler asimetrik dimetilarjinin (ADMA) artması sonucu nitrikoksit sentetaz (NOS) aktivitesini azaltarak NO düzeyinin ve etkisinin azalmasına yol açarak endotel disfonksiyonuna neden olur. Sigara dumanı süperoksit radikallerinin oluşmasını sağlayarak sitotoksik etki yaratır ve endotel disfonksiyonunda rol alır.(39).

2.1.3 Endotel Disfonksiyonun Değerlendirilmesi

Koroner arter hastalığına neden olan DM, sigara, hiperkolesterolemi gibi faktörlerin endotel disfonksiyonuna da yol açabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle ateroskleroza ilerleyiş sürecinde endotel disfonksiyonun belirlenmesi büyük önem arz etmektedir. KAH için artmış risk faktörlerinin tedavisi endotel disfonksiyonunu ve ateroskleroza geri döndürebilmektedir. Endotel disfonksiyonu tanısında kullanılan yöntemler tablo 2.3’ te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan fonksiyonel yöntemler

Endotel Fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan fonksiyonel testler	
1.Girişimsel provokatif testler	➤ İnvaziv koroner test ➤ Ön kol pletismografi metodu
2. Pozitron emisyon tomografisi	
3.Noninvaziv ultrasonografi metodu	➤ Akım aracılı dilatasyon ➤ Ön kol petismografi metodu

Tablo 2.4. Endotel fonksiyonunda kullanılan biyokimyasal belirteçler

<u>Endotel fonksiyonu ile ilgili dolaşımdaki belirteçler</u>	
Endotelin -1	ICAM-1
Von willebrand faktör	VCAM-1
Doku plazminojen aktivatörü	P selektin
Asimetrik dimetilarjinin	E selektin
Plazminojen aktivatör inhibitörü	

2.1.3.1 Girişimsel Provokatif Testler

a. İnvaziv Koroner Testi

Ludmer ve ark. ilk kez 1986 yılında intrakoroner asetilkolin verilmesi sonrası vasküler yanıtın endotel fonksiyonu normal olan bireylerde vazodilatasyon, endotel disfonksiyonu olan hastalarda azalmış NO salınımına karşı artmış vasküler düz kas kasılması sonucu koroner vazokonstriksiyon yanıtı gösterilmiştir (40).

b. İnvaziv Ön Kol Pletismografi Metodu

Brakiyal arter kateterizasyonu sonrası endotel bağımlı ve bağımsız vazodilatör ajan verilerek venöz oklüzyon pletismografi teknikleriyle ön koldaki akımın ve vasküler rezistansın değerlendirilmesi sağlanır. Amaç asetilkoline sonrası NO bağımlı akımın incelenmesidir (41).

2.1.3.2 Pozitron Emisyon Tomografisi

Koroner kan akımının adenozin veya dipiridamol ile istirahat halinde uyarılması sonucu koroner akım rezervinin kantitatif olarak ölçülmesini sağlar.

2.1.3.3 Non İnvaziv Ultrasonografi Metodu

Akım Aracılı Dilatasyon (AAD)

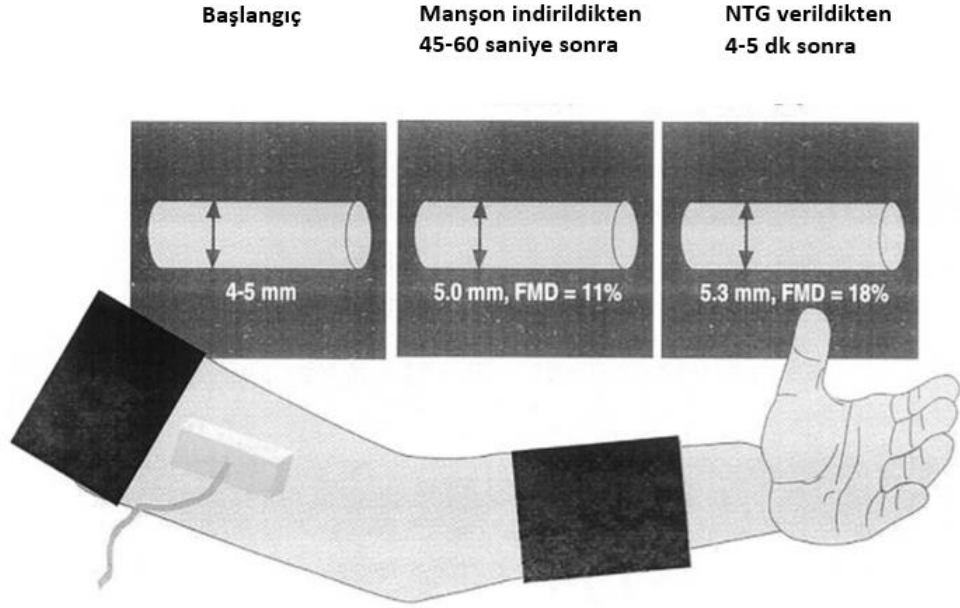
Brakiyal arterin iskemiye cevabının ultrasonografi eşliğinde değerlendirildiği noninvaziv bir ölçümdür. Akım aracılı dilatasyon koroner arterlerin endotel fonksiyonu ve aterosklerozundan etkilenmektedir (42). Ayrıca AAD hipertansif hastalarda kardiyovasküler hastalık olmaksızın artmış karotis intima media kalınlığıyla ilişkili bulunmuştur. Brakiyal arterde akımın manşon yardımıyla kesilmesiyle endotel tarafından çeşitli mekanizmalar ile NO salgılanır ve vazodilatasyon kapasitesi ölçülür. Ölçümlerin yapılabilmesi için gerekli koşullar;

- ✓ Hasta 8 ila 12 saat aç olmalı
- ✓ İşlemin yapılacağı oda ısısı uygun ve sessiz olmalı
- ✓ Vasküler tonusu etkileyebilecek ilaçlar yarılanma ömrünün 4 katı kadar bir süre önce kesilmeli eğer ilaçlar kesilemiyorsa makul bir zaman sonrası ölçümler standardize olarak yapılmalı
- ✓ İşlemden en az 6 saat öncesi sigara içilmemeli, en az 12 saat öncesi ölçümleri etkileyebilecek yiyecekler ve vitaminler alınmamalı
- ✓ Ölçüm öncesinde uykusuzluk olmamalı, 24 saat öncesinde egzersiz yapılmamalı
- ✓ Menstrüasyon dönemi sorgulanmalıdır.
- ✓ Hasta işlem öncesi 10-15 dakika dinlenmiş olmalı.

AAD ölçümü yapılırken hasta sırt üstü yatırılır ve kol rahat bir konumda olmalıdır. Sfigmomanometre antekubital fossanın bir miktar proksimaline yerleştirilir. Brakiyal arter longitudinal ekseninde iki boyutlu ultrasonografi probu ile tespit edildikten sonra bazal arter çapı ve akım hızı ölçülür. Sfigmomanometre sistolik kan basıncından 50 mmHg fazla olacak şekilde şişirilerek azami hipereminin sağlanması için 5 dakika boyunca beklenir ve sonrasında manşon hızlı bir şekilde indirilir. Brakiyal arterde 15. saniyede PW doppler ile akım hızı ölçülür. Hiperemi sonrası oluşan maksimum damar çapı 1. dakikada ölçülerek kayıt altına alınır. AAD ölçümü esnasında ölçümlerin aynı yerden alınarak yapılmasına özen gösterilmelidir. Ölçüm

elektrokardiyogram eşliğinde yapılması ve R dalgasının başlangıcında yapılmalıdır (43).

AAD dislipidemi, HT, ileri yaş, damar yapısı, operatör deneyimi gibi birçok faktörden etkilenmektedir (44).



Şekil 2.1. Sfıgmomanometrenin AAD ölçümleri esnasında yerleştirilme bölgeleri ve damar çapının değışimleri (43)

2.2 Kalp Yetmezliğı

Kalp yetmezliğı gelişmiş ülkelerde %1-2 civarında görülmektedir. Yaşla birlikte bu oran %10 düzeyine yükselmektedir. Kalp yetmezliğı dispne, yorgunluk ve ödem gibi çeşitli klinik durumların eşlik ettiğı kalbin fonksiyon ve yapısındaki değışimler sonucu intrakardiyak basınçların arttığı klinik bir durumdur. Ayrıca bu değışimler sonucu kardiyak atım hacmi azalmaktadır (45, 46).

Kalp yetmezliğinin erken tanı ve tedavisi mortalite ve morbiditede azalmayı sağlar. KY tanısında kan parametreleri, elektrokardiyografi, kalp yetmezliğıne neden olabilecek koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi ek hastalıkları ve ortopne,

paroksizmal noktürnal dispne gibi özgeçmiş bulguları ile ekokardiyografi önemli yere sahiptir. Ekokardiyografi ile kapak yapıları, EF, diyastolik fonksiyonlar, kalp boşluklarının yapısı ve birçok parametre değerlendirilebilmekte ve kalp yetmezliğinin tespit edilmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca elektrokardiyografi ile kalp yetmezliği olan hastalarda görülebilen sol dal bloğu, atriyal fibrilasyon, atriyoventriküler bloklar görülebilmektedir. Atriyal fibrilasyon HFrEF' li hastalarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur (47).

Kalp yetmezliği sınıflandırmasında özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) kullanılmaktadır.

Tablo 2.5. Kalp yetmezliğinin ejeksiyon fraksiyonuna göre sınıflandırılması

HFpEF	HFmrEF	HFrEF
LVEF $\geq$ %50	LVEF %40-49	LVEF <%40
Natriüretik peptid düzeyinde artma olması*	Natriüretik peptid düzeyinde artma olması*	-
Diyastolik disfonksiyon veya yapısal kalp hastalığı olması	Diyastolik disfonksiyon veya yapısal kalp hastalığı olması	
Semptom var veya yok	Semptom var veya yok	Semptom var veya yok

*BNP > 35 pg/ml veya NT-proBNP > 125 pg/ml

Kalp yetmezliği LVEF' ye göre 3' e ayrılmaktadır. LVEF <%40 azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFrEF), LVEF %40-49 aralığında hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFmrEF) ve LVEF $\geq$ %50 ise korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olarak tanımlanmıştır. HFrEF tanısı ekokardiyografi ile kolayca konabilmektedir. HFpEF tanısı ekokardiyografi ile direkt olarak olmasa da çeşitli bulgular bize yol gösterici olmaktadır. Sol ventrikül duvar kalınlığının artması, sol atriyum boyutlarındaki genişleme ve diyastolik disfonksiyon

HFpEF tanısını koymada yardımcı olmaktadır. HFrEF ise sadece sistolik fonksiyon bozukluğu olmayıp aynı zamanda diyastolik fonksiyonda da bozulma olabilmektedir. Diyastolik kalp yetmezliği olan hastalar düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarla mortalite yönüyle benzerdir (48).



Semptomlar	Bulgular
Tipik	Spesifik
Dispne	Artmış juguler venöz basınç
Paroksizmal noktürnal dispne	S3 duyulması
Yorgunluk	Apikal kalp vurusunun laterale kayması
Ortopne	Hepatojuguler reflü
Azalmış egzersiz toleransı	
Alt ekstremitelerde ödem	
Tipik olmayan	Spesifik olmayan
Gece öksürüğü	Kilo alma (>2kg/haftada)
Bendopne	Kilo verme (ileri kalp yetmezliğinde)
Senkop	Kaşeksi
Çarpıntı	Kardiyak üfürüm
Huzursuzluk	Periferik ödem
Şişkinlik hissi	Akciğerde krepitasyon duyulması
Bilinç bulanıklığı	Plevral efüzyon
Depresyon	Taşikardi
	Düzensiz nabız
	Cheyne Stokes solunum tipi
	Hepatomegali
	Asit
	Soğuk ekstremiteler
	Oligoüri
	Azalmış nabız basıncı

Tablo 2.6. Kalp yetmezliği semptom ve bulguları (49)

Tablo 2.7. Kalp yetmezliği yapan nedenler (49)

➤	Koroner arter hastalığı
➤	Endotel disfonksiyonu
➤	Miyokardiyal skar dokusunun varlığı
➤	Miyokardit
➤	Metabolik bozukluklar
➤	Nutrisyonel denge bozukluğu
➤	Gebelik
➤	Kalıtımsal bozukluklar
➤	Bradiaritmi ve taşiaritmiler
➤	Perikardiyum hastalıkları
➤	İnfiltratif hastalıklar
➤	Konjenital veya yapısal kalp kapak hastalıkları
➤	Böbrek yetmezliği gibi aşırı intravasküler sıvı artışı

Klinik olarak kalp yetmezliği değerlendirilmesinde Newyork kalp cemiyeti (NYHA) ve Amerikan kalp cemiyetinin (AHA) sınıflandırmaları kullanılabilir.

Tablo 2.8. Amerikan Kalp Derneği KY sınıflaması (50)

A	Kalp yetmezliği bulgusu ve herhangi bir yapısal kalp hastalığı olmayıp KY için risk faktörleri mevcut olmak
B	KY semptomu olmaksızın altta yatan bir yapısal kalp hastalığı mevcut
C	Yapısal kalp hastalığına bağlı olarak KY semptomları olan hastalar
D	Optimal tedaviye rağmen progrese olmuş yapısal kalp hastalığı nedeniyle semptomatik hastalar

Tablo 2.9. Newyork Kalp Derneği KY sınıflaması (51)

I	Yapısal kalp hastalığı olup fiziksel aktivitelerde kısıtlama oluşmuyor
II	Yapısal kalp hastalığı olup günlük aktivitelerinde hafif kısıtlama oluşuyor
III	İstirahat halinde semptomu olmayıp günlük aktivitelerinde belirgin kısıtlanma mevcut
IV	İstirahat halinde semptomatik ve fiziksel aktivite ciddi derecede kısıtlı

Natriüretik peptidler KY hastalarının teşhisinde ve prognozunu belirlemede yardımcı olur ve kardiyovasküler dengenin korunmasını sağlar. Anti-inflamatuar, renin anjiyotensin aldosteron sistemi ve transforming büyüme faktörü β (TGF- β) antagonisti özelliği sayesinde miyokard üzerinde koruyucu etkisi vardır. Natriürezis, diürezis ve vazodilatör etkiye sahiptir. A ve B tipi natriüretik peptidler miyokard gerilimine bağlı salgılanırken, C tipi natriüretik peptid endotel ve renal hücrelerden salgılanır. Vücut sıvı dengesini düzenler. KY hastalarında BNP > 35 pg/ml veya NT-proBNP > 125 pg/ml olması sıvı retansiyonunu göstermektedir (52).

2.3 Diyastolik Disfonksiyon

Diyastolik fonksiyonlar kalbin atım hacminin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. LV diyastol fazları izovolümetrik relaksasyon, hızlı doluş, diyastaz ve atriyum kontraksiyonu süreçlerini kapsamaktadır. Diyastolik disfonksiyon bu süreçlerin bozulması sonucu meydana gelmektedir. Miyokardın yeterli ve hızlı relaksasyonu ve kompliyansı olmaması sonucu sol ventrikülün doluşu yüksek atriyal basınca bağlı olabilmektedir. Miyokard kompliyansı esneyebilme özelliğini yansıtır. Relaksasyon ise miyokardın gevşeyebilmesidir.

Hücresel düzeyde sarkoplazmik retikulum sitozoldeki kalsiyumu sarkoplazmik retikulum ATPaz (SERCA2a) ve fosfolamban aracılığıyla içine alır, aktin ve miyozin köprülerinin ayrılması sonucu diyastolde gevşeme meydana gelir. Fosfolamban

SERCA2a üzerinde fosforile olmadığı zaman inhibitör etki yaparak hücre içi kalsiyum miktarının artmasını sağlar. cAMP ile fosforilasyonu sonrası SERCA2a üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalkar. cAMP beta adrenarjik uyarı ile aktive olur, bu durum ATP bağımlı gerçekleşmektedir. Miyokard iskemisi diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır (53).

2.3.1 Diyastolik Disfonksiyonun Değerlendirilmesi

Diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde non invaziv ve kolay uygulanabilir olması sebebiyle eko-kardiyografik parametreler sıkça kullanılmaktadır.

E dalga velositesi: E dalgası ventrikülün erken doluş fazını gösterir. Apikal 4 boşluk görüntülemesinde mitral kapakta pulse wave (PW) doppler kullanılarak ölçülür. E dalgasının yüksekliği erken doluş fazının en hızlı olduğu dönemi gösterir. LV volüm yaşa bağlı değişiklikler gösterir. Yaşla birlikte azalmaktadır.

Deselerasyon zamanı (DZ): DZ E dalgasının pik velositesinden bazal düzeye gelene kadar olan süreyi belirtir. Ventriküler kompliyansın azalması ile uzamaktadır. Azalmış LVEF olduğu durumlarda diyastol sonu basınç ile ilişkilidir. E ve A dalgası füzyon oluşturduğunda yanıltıcı olabilir.

A dalga velositesi: A dalgası diyastolün geç fazındaki atriyum sistolünü gösterir. Atrial fibrilasyonda görülmez. Yaşla birlikte artmaktadır.

e' dalgası: Apikal 4 boşluk görüntülemesinde doku doppleri kullanılarak mitral kapak septal ve lateral birleşme noktasından PW doppler ile ölçülür. Ölçülen lateral ve septal değerlerin ortalaması alınır. Konstriktif perikardit, segmenter duvar hareket bozukluklarında değerler farklı olabilir.

Valsalvanın dalga velositeleri üzerine etkisi: İnspiryum sonrası nefes vermeden zorlu ekspirasyonun yapılmasıyla normal ve psödonormal diyastolik paternlerin ayırt edilmesi amacıyla yapılan mekanizmadır. E/A oranında $\geq$ %50 azalma veya A dalga velositesindeki artış anlamlıdır.

Mitral E/A oranı: LV dolum paternlerini tanımlamak amacıyla kullanılır. AF ritminde saptanmaz. Yaşla birlikte azalma gösterir.

Mitral E/e' oranı: LV dolum basınçlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Oranın 8 altında olması normal dolum basıncını gösterirken 14 üzerinde artmış dolum basıncını göstermektedir. Koroner arter hastalığı ve segmenter duvar hareket bozukluğu olan, ciddi mitral kapak kalsifikasyonu ve perikardiyal hastalıklarda E/e' doğruluk oranı değişmektedir.

LA hacim indeksi: LA hacminin apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntülerde atriyumun diyastol sonu alanı ve atriyumun longitudinal uzunluğu ölçülür. Vücut yüzey alanına bölünerek hesaplanır. Alan ölçümü yapılırken atriyal apendiks ve pulmoner venler dahil edilmez. LA hacim indeksindeki artış AF, iskemik inme, KY için bağımsız bir göstergedir.

Pulmoner ven dalgaları: S dalgası sistolik velositeyi gösterir. LA, LV kontraktilesi ve LA basıncı ile ilişkilidir. D dalgası diyastolik velositeyi gösterir. Erken diyastolik LV doluşu ile ilişkilidir. LA kompliyansının azalması ve LA basıncının artmasıyla S dalga velositesi azalırken D dalgasının velositesi artar.

Triküspit yetmezlik velositesi (TRV): Triküspit kapak üzerinde renkli doppler ile akım yeri tespit edildikten sonra sürekli akım (CW) doppleri ile ölçülür. Ölçülen değer ile hem sistolik hemde diyastolik pulmoner arter basıncı hesaplanabilir. Pulmoner hastalık olmadığı durumlarda sistolik pulmoner arter basıncı LA basıncı ile korelasyon gösterir (54).

2.3.2 Diastolik Disfonksiyonun Sınıflandırılması

Diyastolik disfonksiyon ekokardiyografi ile normal LVEF olan hastalarda 4 parametre ile değerlendirilir:

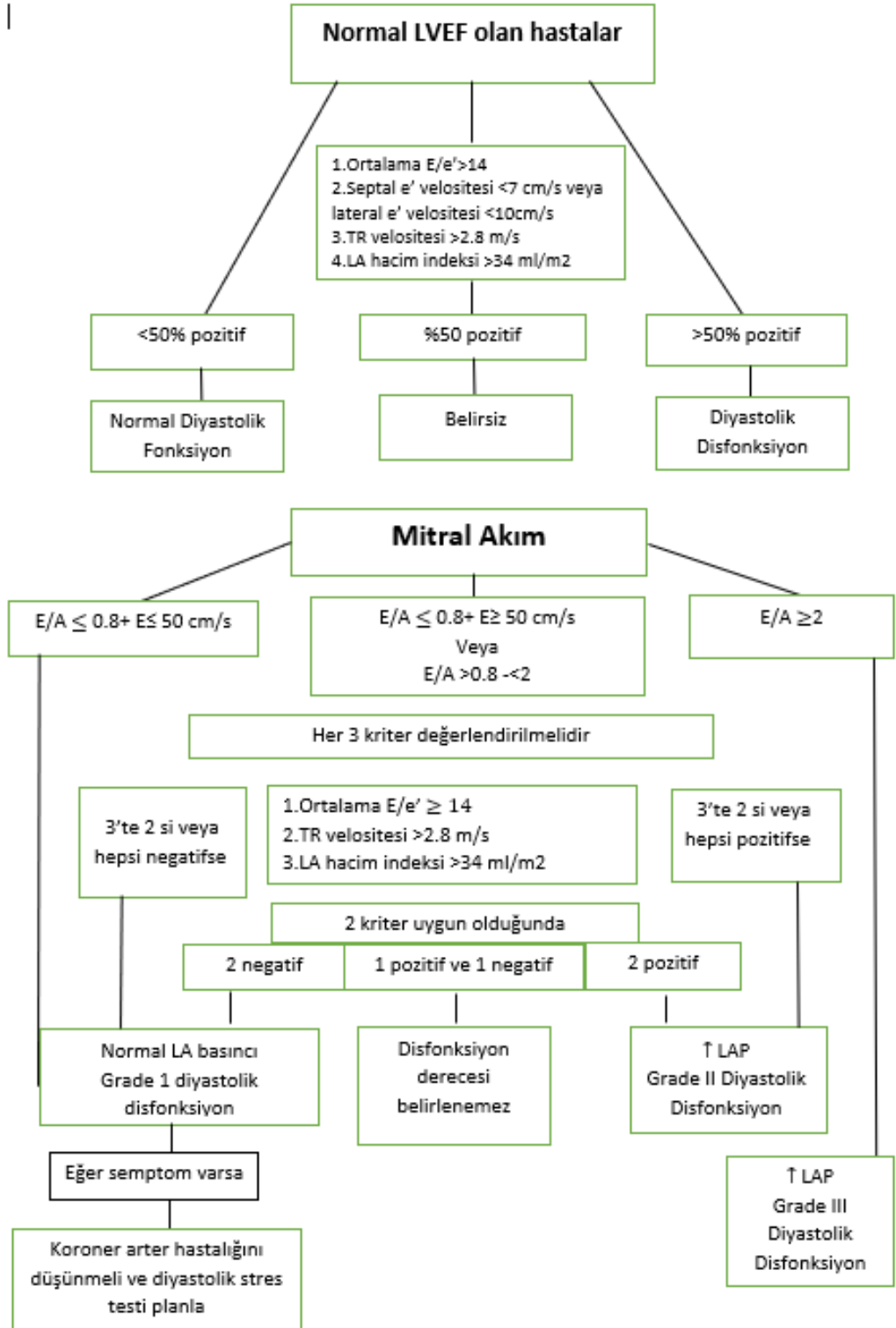
- Ortalama E/e' oranı >14
- Septal e'<7 cm/s veya lateral e'<10 cm/s
- TR (Triküspit regürjitasyonu) velositesi > 2.8 m/s

- $LAVI > 34 \text{ ml/m}^2$

Bu parametrelerden 3 ve daha fazlası mevcutsa diyastolik disfonksiyon mevcuttur. Ama 2 parametreden daha az pozitif ölçüm varsa diyastolik fonksiyonlar normaldir. Sadece 2 parametre mevcutsa diyastolik disfonksiyon açısından belirsizlik vardır. Düşük EF ve normal LVEF olup miyokardiyal hastalığı olan hastalarda mitral E ve A pik hızları oranlarına göre diyastolik disfonksiyon sınıflaması yapılır. $E/A \leq 0.8$ ve $E \leq 50 \text{ cm/sn}$ ise LA basıncı normaldir ve 1. derece diyastolik disfonksiyon vardır. E/A oranı 0.8 ile 2 arasında veya $E/A \leq 0.8$ ve $E > 50 \text{ cm/s}$ ise 3 parametreye daha bakmak gerekir:

- Ortalama $E/e' \geq 14$
- TR hızı $> 2.8 \text{ m/s}$
- $LAVI > 34 \text{ ml/m}^2$

Bu parametrelerden herhangi biri yoksa veya biri mevcutsa normal LA basıncı ve 1. derece diyastolik disfonksiyon mevcuttur. 2 veya daha fazla parametre mevcutsa 2. derece diyastolik disfonksiyon vardır. $E/A \geq 2$ 3. derece diyastolik disfonksiyon mevcuttur. Diyastolik fonksiyonun belirlenmesi ve derecelendirilmesi intrakardiyak artmış dolum basınçları için yol göstericidir. Dolum basıncındaki az bir miktar yükselmesi artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (55). Asemptomatik diyastolik disfonksiyonun tespiti kardiyak bozuklukların semptomatik hale gelmeden değerlendirilebilmesini ve progresyonunun azaltılmasını sağlar (56).



Şekil 2.2 Diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesi algoritması (57)

2.4 Arteriyel Sertlik

Arteriyel sertlik kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda ve endotel disfonksiyonunun gelişmesinde erken evrede meydana gelen vasküler belirteçtir. Büyük arterler duvarlarındaki elastin sayesinde esneyebilme özelliğine sahiptir. Bu özellik sayesinde ventrikül sistolü sırasında kanı depolayabilme ve kanı diyastolde periferik arterlere yönlendirebilir. Artmış arteriyel sertlik esneyebilme özelliğinin azalmasına ve buna bağlı olarak ventriküler hipertrofi, sistolik hipertansiyon ve koroner perfüzyonun azalması gibi kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin artmasına neden olur. Arteriyel sertlik en sık yaşla birlikte artmaktadır.

Tablo 2.10. Arteriyel sertlik yapan nedenler (58)

➤ Yaşlanma ➤ Cinsiyet ➤ Hipertansiyon ➤ Koroner arter hastalığı ➤ Kalp yetmezliği ➤ Endotel disfonksiyonu ➤ Diyabetes mellitus ➤ Bozulmuş glikoz toleransı ➤ Uyku apne sendromu ➤ Son dönem böbrek yetersizliği	➤ Dislipidemi ➤ Metabolik sendrom ➤ Hipotroidizm ➤ Hiperhomosisteinemi ➤ Obezite ➤ Sigara içmek ➤ Alkol, kahve tüketimi ➤ Genetik ➤ Menopoz ➤ Sedanter yaşam tarzı
---	--

Sertlik, elastik bir maddeye uygulanan kuvvete karşı genişleme kapasitesinin azalmasıdır. Aortik sertlik ventrikül sistolü sırasında kanın aorta uyguladığı basınca karşı direncidir. Kompliyans ise basınç artışına karşı çap veya hacimde meydana gelen değişimi ifade eder. Distensibilite ise arterin esneyebilme veya gerilebilme özelliğini gösterir. Artmış aortik sertlik ve azalmış aortik distensibilite ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Büyük arterlerde sertlik artış kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite ile ilişkili olup invaziv ve non invaziv yöntemler ile değerlendirilmesi riskin belirlenmesinde yararlı olmaktadır.

Arteriyel sertlik artmış sistolik hipertansiyona yol açarak böbrek yetmezliği, inme, vasküler damarda artmış strese bağlı plak rüptürüne ve ileri yaşta ortostatik hipotansiyon oluşmasına yol açabilir (59).

2.4.1 Arteriyel Sertlik Ölçüm Yöntemleri

Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde aorta femoral nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi (Aix), aortik strain ve aortik distensibilite gibi girişimsel olmayan yöntemler hem kolay hem de pratik olması bakımından sık kullanılan yöntemlerdir.

2.4.1.1 Nabız Dalga Hızı Ölçümü

Arteriyel sertlik arttıkça kalpten atılan kan periferik arterlere daha hızlı iletilir. Perifere iletilen sistol dalgası periferik arterlerin esneyebilme özelliğinin az olması nedeniyle aort köküne doğru yansıma dalgası oluşturur. Yansıyan dalga diyastolde koroner kan akımını destekler. Aort sertliği arttıkça sistolik dalganın hızı artacağı için yansıyan dalga aort köküne diyastol yerine geç sistolde ulaşır. Sistolik dalga ile birleşmesi sonucu sistolik dalganın artmasına yol açar. Bu durum sistolik basıncın artmasına neden olur. Aort sertliğini belirleyebilmek için sağ karotis ve femoral arterler arasındaki nabız dalga hızları ve aradaki mesafenin ölçülmesiyle belirlenebilir.

$$NDH = D(\text{metre}) / \Delta t (\text{saniye})$$

2.4.1.2 Basınca Bağlı Olarak Arter Çap Değişiminin Ölçümü

$$\text{Aortik strain}(\%) = [(A_s - A_d) / A_d] \times 100$$

$$\text{Aortik } \beta \text{ sertlik indeksi} = \log (SBP/DBP) / [(A_{\text{max}} - A_{\text{min}}) / A_{\text{min}}]$$

$$\text{Aort distensibilitesi} = 2 \times (\text{aortik strain}) / (\text{sistolik basınç} - \text{diyastolik basınç})$$

İnvaziv olmayan arteriyel sertlik parametreleri invaziv metodlara göre uygulanabilirliği daha kolaydır ve bulunan sonuçlar benzerdir (13).

2.5 Diyabetes Mellitus ve Kalp Yetmezliği

Tip 2 DM yüksek prevelansa sahip global bir sağlık sorunudur. 2013 yılında 382 milyon insanı etkileyen hastalığın 2035 yılında 592 milyon insanı etkileyeceği ön görölmektedir (60). DM tanısı olan hastalarda kalp yetmezliği gelişme riski normal popölasyona göre iki kat fazladır (61). Diyabetik kardiyomiyopati; insölin direnci, mikrovasköler bozukluk, metabolik bozukluklar, kardiyak otonomik disfonksiyon, renin anjiyotensin-aldosteron sistemindeki (RAAS) değişiklikler ve anormal immöün yanıtlar sonucu oluşın multıfaktöriyel etyolojiye sahiptir (62). Kronik hiperglisemi ise diyabetik kardiyomiyopati gelişiminde önemli bir yere sahiptir. Diyabetes mellitus hastalarında sık görölen hiperglisemi, hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklar, serbest radikal örünleri oluşumuna neden olur. Bu örünlerin oluşturduğu oksidatif strese bağlı diyabetik nefropati, diyabetik kardiyomiyopati ve diyabetik retinopati gibi komplikasyonlara ortaya çıkar (63). Reaktif oksijen örünleri DNA hasarına yol aarak kardiyomiyositlerin apoptozisine neden olur ve miyokard kontraktilesi azaltır (64). DNA hasarı sonucu bir DNA onarım enzimi olan poli ADP riboz polimeraz enzimi (PARP) aktive olur. Bu enzim, glikolitik yoldan ayrı olarak mediatörlerin salınımını uyarır ve hücrel hasara yol aar. Glikasyon son örünleri, hücre içi ve dışı proteinlere kovalent bağlanır, kollajen ve elastine bağlanması sonucu miyokardiyal sertlik gelişir, gevşeme bozulur (65). Ayrıca hiperglisemi heksosamin ve poliol yolaklarını aktive ederek sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınması azalır miyokardiyal gevşeme bozulur, sorbitol oluşumuna bağlı miyositlerde apoptoz meydana gelir (66).

Diyabet tedavisinin optimal olması mikrovasköler komplikasyonların önlenmesini sağlar. Artmış plazma glikozu ile sentezlenen mediatörler kardiyomiyopati gelişme riskini artırmaktadır (67).

KY mortalitesi aasından DM prediktif öneme sahiptir. KY türünden bağımsız olarak DM ve KY olan hastalarda KY' ye bağlı mortalite %50 ila %90 oranında artmaktadır. HFpEF diyabetes mellitus, ileri yaşı, kadınlarda ve HT hastalarında daha sık görölmektedir (68).

2.5.1 Kalp Yetmezliği ve Oral Antidiyabetikler

Oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar biguanidler, insülin salgılatıcıları, tiazolidindionlar, inkretin bazlı ilaçlar, alfa glikozidaz inhibitörleri, amilin analogları ve sodyum glikoz ko-transporter 2 inhibitörleri olacak şekilde gruplandırılır.

2.5.1.1 Biguanidler

Metformin bu grubun temel ilacıdır. Tip 2 DM de karaciğerde glikoneogenezi inhibe ederek etki gösterir. İştahı baskılar. Glomerül filtrasyon hızı > 30 mL/dk olduğunda kalp yetmezliğinde kullanılabilir (69).

2.5.1.2 Sülfonilüre

Sülfonilüreler pankreas β hücrelerindeki enerji bağımlı potasyum (K) kanalını inhibe ederek insülin sekresyonunu arttırıcı etkiye sahiptir. KY hastalarında sülfonilüreler metformine göre artmış mortalite ile ilişkilidir (70).

2.5.1.3 Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar nükleer faktör olan PPAR- γ (peroksizomal proliferatör aktive reseptör γ) agonisti özelliği sayesinde karaciğerde glikoz sentezini azaltır ve periferik dokularda insülin direncinin azalmasını sağlar. Vücutta sıvı retansiyonuna neden olur ve KY' ne bağlı hastane yatışını arttırdığı çalışmalar mevcuttur (71, 72).

2.5.1.4 İnkretin benzeri ilaçlar

Glukagon benzeri peptid -1 (GLP-1) reseptör agonistleri GLP-1 reseptörlerini uyarak β hücresinin glikoz duyarlılığını artırır, glukagon sekresyonu inhibe olur ve tokluk hissi oluşmasını sağlar. KY üzerine etkisi nötrdür (73).

2.5.1.5 Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP4-i)

DPP-4 inhibisyonu yoluyla GLP-1 yıkımını azaltarak insülin sekresyonunun artmasını sağlar. Saksagliptinin kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışını arttırdığı gösterilmiştir (74). DPP-4 inhibitörleri cAMP sentezini artırır, sempatik aktivitenin

artması ile miyokardiyal hipertrofi ve aritmiye neden olabilir (75). KY hastalarında miyokardiyal fibrozis ve diyastolik disfonksiyona yol açabilir (76).

2.5.1.6 Sodyum glikoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri

İlk kez elma ağacı kabuğundan florizin isimli maddenin izolasyonu ile elde edilmiştir. Böbrek proksimal tübülde SGLT-2 inhibisyonu yaparak glikoz emilimini azaltır ve idrarda glikoz atılımını artırır. SGLT-2 inhibitörleri glikozüri ve poliüriye neden olarak kilo kaybını sağlar. Kan basıncında ve glikolize hemoglobin düzeyinde azalma meydana gelir (77). Visseral adipoz doku miktarını ve albüminüriyi azaltır (78, 79). SGLT-2 inhibitörleri arteriyel sertlik, diyastolik fonksiyonlar, akım aracılı dilatasyon ve aortik sertlik üzerine olumlu etkileri ile endotel fonksiyonunun düzelmesini sağlar (14, 80, 81). Empagliflozin ve kanagliflozine göre dapagliflozinin daha uzun etkili olduğu belirtilmektedir. Empagliflozin KY' ne bağlı hastaneye yatış oranlarında %35, tüm nedenlere bağlı ölümlerde %32' ye kadar azalma sağlar (16). Glikozüriye bağlı genitoüretal enfeksiyon sıklığını arttırmazlar.

SGLT-2 inhibitörleri nefroprotektif etkiye sahiptirler. DM hastalarında afferent arteriyollerinde basınç artması sonucu barotravmaya uğrayan glomerüller proteinüriye neden olur. SGLT-2 inhibitörleri afferent arteriyeldeki tübüloglomerüler feed back mekanizmaları sonucu afferent arteriyollerde vazokonstriksiyon yaparak bu barotravmayı önler, proteinüri gelişmesini engeller. SGLT-2 inhibitörlerine bağlı oluşan diüretik etki intravasküler sıvı miktarına göre intersitisyel sıvının daha fazla atılması şeklindedir.

Kardiyak miyositler DM' de kullandığı non-ester yağ asitleri metabolizması sonucu oluşan lipotoksisite sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salgılanmasını bozarak diyastolik disfonksiyon gelişimine neden olur. SGLT-2 inhibitörleri miyokardın artmış enerji ihtiyacının keton cisimciklerinden kullanılmasını sağlar (82). Bununla ilgili domuzlar üzerinde kardiyak enerji metabolizmasının düzenlenmesinde empagliflozinin miyokardiyal dokuda glikoz kullanımının azalttığı ve laktat birikiminin önüne geçtiği belirtilmiştir (83).

SGLT-2 inhibitörleri Na\H (sodyum \hidrojen) değiştirici kanalını inhibe eder. Sitoplazmik sodyum ve kalsiyumun azaltır, mitokondriyal kalsiyumun artmasını sağlayarak kardiyoprotektif etki gösterir (84).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Abant İzzet Baysal Üniversitesi iç hastalıkları ve kardiyoloji anabilim dalında yapılan bu çalışma 2019/326 numaralı etik kurul kararıyla onaylanmıştır. Çalışmaya katılma koşulları daha önce T2DM tanısı almış olan ve mevcut tedavisine ek olarak sadece SGLT-2 inhibitörü eklenen, 18 ile 75 yaş arasında olan, elektrokardiyografisinde sinüs ritmi olan, hipotansif olmayan, glomerüler filtrasyon hızı >60 ml/dk/1,73 m² üzerinde olan ve gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Hipertansiyon varlığı sistolik 140 mmHg üzeri ve diyastolik 90 mmHg üzeri veya herhangi bir antihipertansif ilaç kullanımı olarak değerlendirildi. Koroner arter hastalığı varlığı ise son 6 ay içinde olmayan ve invaziv koroner veya bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığı tanısı almış olanlar bu grupta değerlendirildi. Sigara içme durumu, son altı içinde bırakmış veya halen sigara içenler olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların boy, kilo, yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, HT öyküsü, koroner arter hastalığı öyküsü, dislipidemi öyküsü, ilaç kullanımı ve hangi ilaçları kullandıklarının bilgisi, yeni başlanan SGLT-2 inhibitörünün çeşidi değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların ilaç öncesi ve 3 ay düzenli kullandıktan sonra tekrardan diyastolik fonksiyonları, akım aracılı dilatasyon değerleri ve aortik sertlik parametreleri aynı operatör tarafından ölçüldü. 3 ay sonunda parametrelerin değişimleri karşılaştırıldı.

Ekokardiyografik değerlendirme hastalar 12 saatlik açlık sonrası normal oda ısısında 10 dk bekledikten sonra sol lateral dekübit pozisyonunda Vivid S5 cihazı ve 3S-RS ekokardiyografi probu kullanılarak yapıldı. EKG ile eş zamanlı görüntüler alındı. Parasternal uzun, kısa aks ve apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüler alındı. Apikal 4B görüntülerden modifiye simpson metodu kullanılarak diyastol ve sistol sonu ölçümleri ile ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü. M mod ekokardiyografi ile diyastol sonu interventriküler septum ve posterior duvar kalınlıkları ölçüldü. Mitral kapak uçlarından E ve A dalga velositesileri ölçüldü, PW doku doppler kullanılarak ölçülen septal ve lateral e' değerlerinin ortalamaları alınarak bulunan değerler ile E/e' hesaplandı. LAVİ parasternal uzun eksende sol atriyumun en geniş olduğu andaki sol

atriyum alanı ile longitudinal çapı kullanılarak hesaplanan hacmin vücut yüzey alanına bölünmesiyle elde edilir.

Akım aracılı dilatasyonun değerlendirilmesinde Vivid S5 cihazı ve 7,5 MHz lineer ultrason probu kullanıldı. Hastalar 12 saatlik açlık sonrası 21-23 °C sıcaklığı olan odada sırt üstü yatırılarak aynı operatör tarafından ölçümleri yapıldı. Transdüser antekübital fossanın birkaç santimetre proksimaline yerleştirilerek brakiyal arter longitudinal olacak şekilde görüntülendi. Transdüser standart ölçüm olacak şekilde yeri ayarlandı. Brakiyal arter ölçümleri intimadan intimaya olacak şekilde ölçülerek kaydedildi. Akım hızı PW doppler kullanılarak ölçüldü. Ölçümler 3 kez tekrarlanarak ortalaması alınmıştır. Sfigmomanometre kola bağlanarak 250 mmHg basınca kadar şişirildi ve 5 dk boyunca bekletildi. Sfigmomanometre hızlı bir şekilde havası indirilerek 15. saniyede hiperemik faz PW Doppler kullanılarak ölçüldü. 1 dk sonunda brakiyal arter çapı ölçüldü.

Akım aracılı dilatasyon = $100 \times (\text{reaktif hiperemi sonrası arter çapı} - \text{bazal arter çapı}) / \text{bazal arter çapı}$ formülü ile hesaplandı.

Aortik sertlik parametreleri 2-D ekokardiyografi asendan aortun sistolik (AoS) ve diyastolik (AoD) çapları sırasıyla sistolde ve diyastolde ölçüldü. Ölçümler aort kapağın 3 cm distalinden, sistolik faz aort kapak uçlarının tam açık olduğu diyastolik faz ise EKG' nin R dalgasına denk geldiği anda ölçüldü. Ölçümler 3 kez tekrarlanarak ortalama değerleri alındı.

Laboratuar parametrelerinden DM hastalarında rutin olarak bakılan tam kan sayımı, açlık kan şekeri, glikozile hemoglobin A1c (HbA1c), üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid gibi parametreler değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular SPSS 23.0 for Windows (Statistical Package for Social Sciences ver 23.0 for Windows, Chicago, IL, USA) programında istatistiksel olarak değerlendirildi. Sayılabilen parametreler ortalama $\pm$ standart sapma (SS),

sayılamayan niteliksel parametreler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Tedavi öncesi ve sonrası bağımlı değerlerin kıyaslanması için eşleştirilmiş (paired) t testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası bağımlı oranların karşılaştırılması (diyastolik disfonksiyon sınıflaması) McNemar Bowker testi ile yapıldı. P değeri 0.05' in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



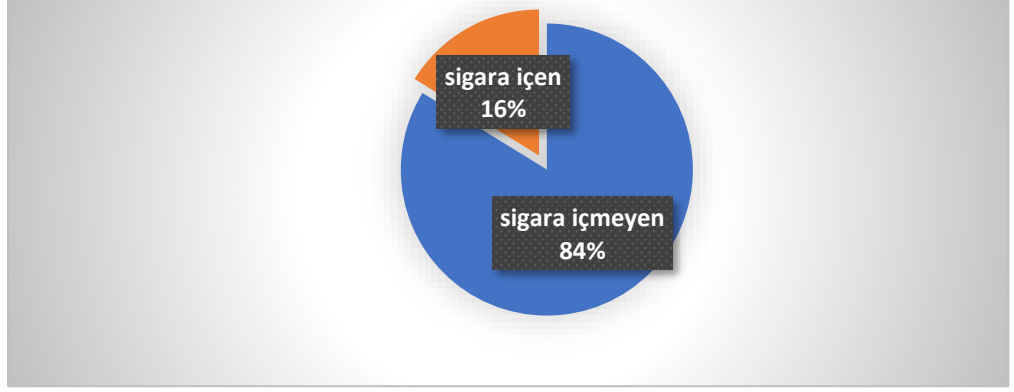
4. BULGULAR

Çalışmaya DM nedeniyle takipli olup iç hastalıkları polikliniğinde yeni SGLT-2 inhibitörü başlanan ve mevcut tedavisinde ek herhangi bir değişiklik yapılmayan hastalar dahil edildi. Toplam hasta sayısı 100 olarak planlandı. Hastalara ilaç başlamadan önce ve ilaç başlangıcından 3 ay sonrasında diyastolik fonksiyonları, akım aracılı dilatasyon ve arteriyel sertlik parametreleri değerlendirildi. İlaç tedavisine devam etmeyen 12, akut böbrek yetmezliği gelişmesi nedeniyle 1, üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle 2 ve koronavirüs pandemisi nedeniyle hastaneye kontrole gelmeyen 11 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

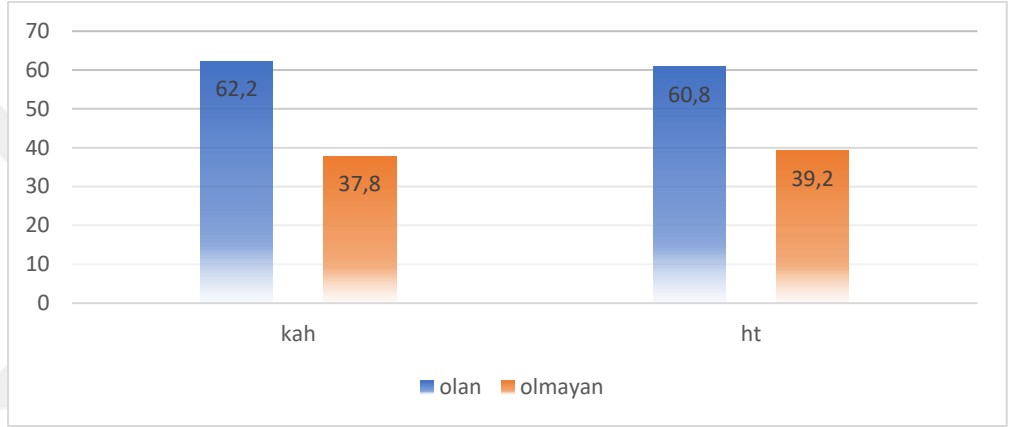
Çalışmaya katılan 74 hastanın 57'si (%77) erkek 17'si (%23) kadındı. Yaş ortalamaları $57,91 \pm 9,91$, vücut kitle indeksleri $31,2 \pm 4,94 \text{ kg/m}^2$, vücut ağırlıkları $86,39 \pm 14,2 \text{ kg}$ idi. 62 hasta (%83,8) sigara içmiyordu, 12 hasta (%16,2) sigara içmekteydi. HT olan 45(%60,8), olmayan 29 hasta (%39,2) vardı. KAH olan 46 hasta (%62,2), olmayan 28 hasta (%37,8) hasta vardı.

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

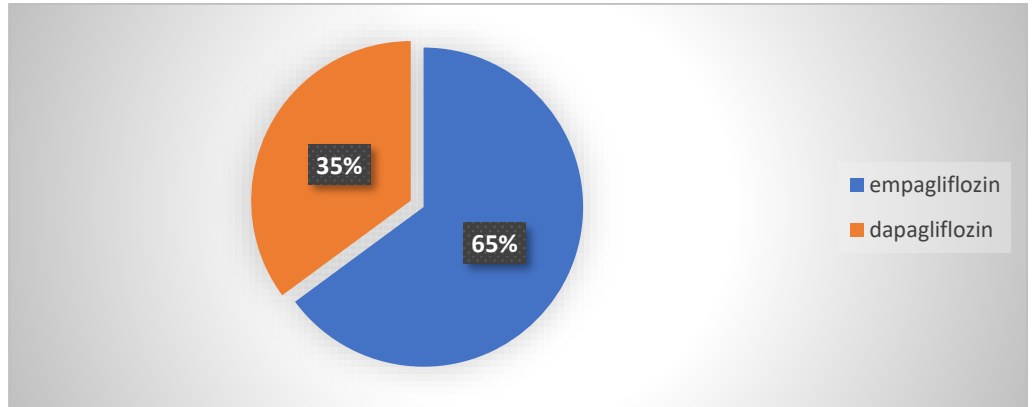
Yaş	57,85 $\pm$ 9,81
Cinsiyet	17 (%23) kadın , 57 (%77) erkek
Sigara içen	12 (%16,2)
HT olan	45 (%60,8)
KAH olan	46 (%62,2)
SGLT-2 İnhibitörünün çeşidi	48(%64,9) empagliflozin, 26(%35,1) dapagliflozin
BMI (kg/m²)	31,20 $\pm$ 4,94



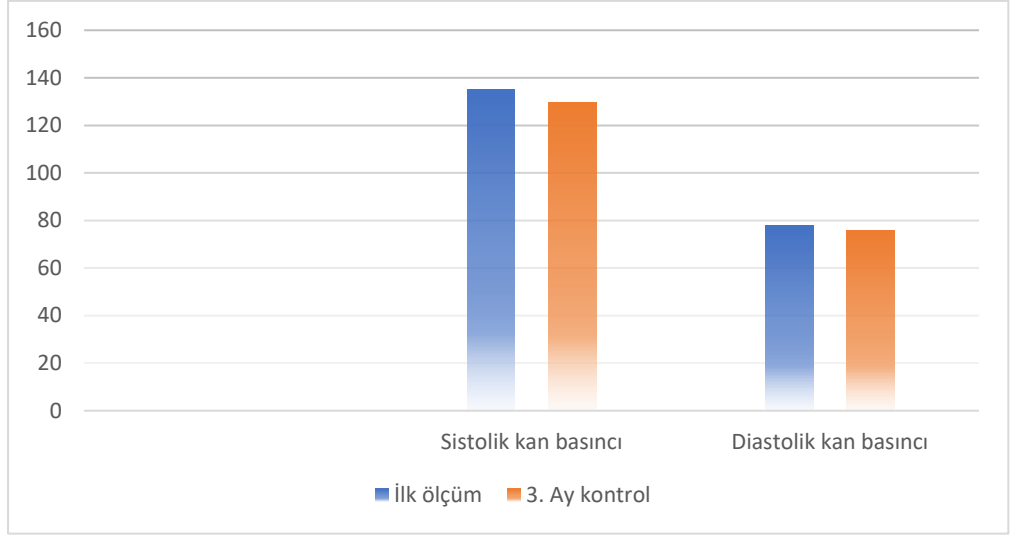
Şekil 4.1. Hastaların sigara içme oranları



Şekil 4.2. Koroner arter hastalığı, HT olan hastaların oranı



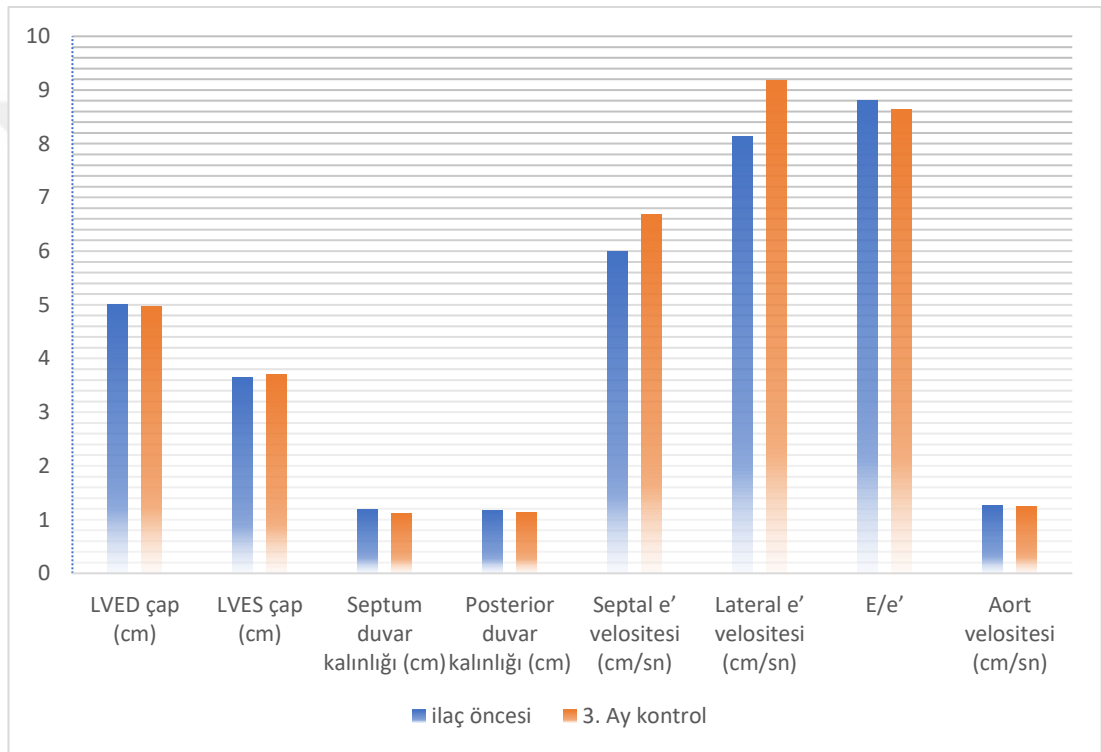
Şekil 4.3. SGLT-2 inhibitörünün dağılımı



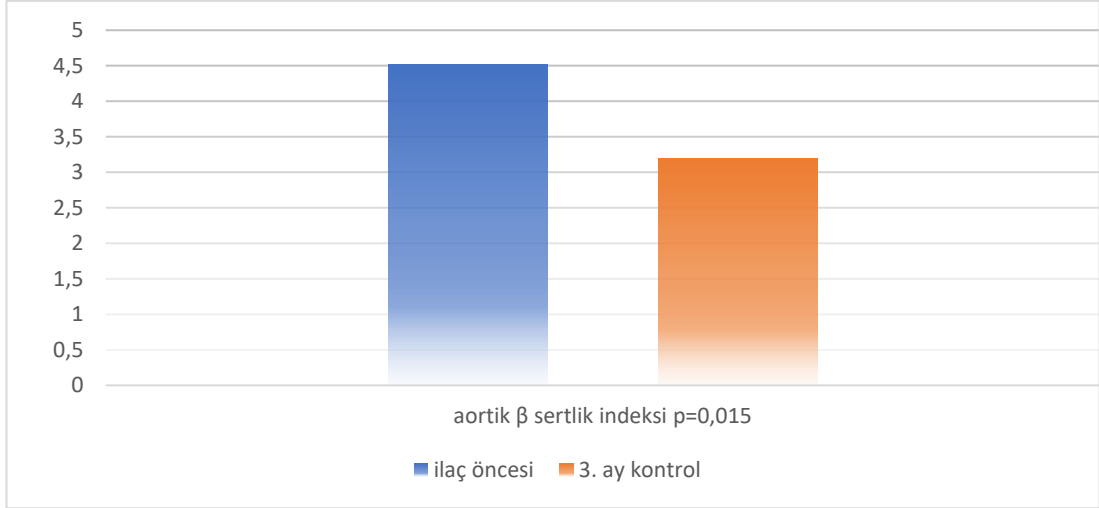
Şekil 4.4. Sistolik ve diyastolik kan basıncının değişimi

Çalışmaya dahil olan hastaların yapılan bazal ve SGLT-2 inhibitörü başlangıcından 3 ay sonra yapılan kontrol ölçümleri sonucunda sistolik kan basıncında $135,27 \pm 18,31$ mmHg' den $129,59 \pm 17,01$ mmHg' ye azalma olmuştur ($p=0,027$). Diyastolik kan basıncı bazalde $77,74 \pm 12,18$ mmHg iken 3 ay sonra yapılan kontrolünde $75,75 \pm 10,03$ mmHg olmuştur ve diyastolik kan basıncaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,229$). Ekokardiyografi ile ölçülen LVED çapı $5,01 \pm 0,62$ iken 3 ay sonunda $4,97 \pm 0,53$ cm olmuştur ($p=0,436$), LVES çapı ise bazalde $3,64 \pm 0,73$ cm' dir. 3 ay sonunda yapılan kontrol ölçümünde $3,71 \pm 0,65$ cm olup LV çaplarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,202$). Septum duvar kalınlığında $1,18 \pm 0,19$ cm' den $1,12 \pm 0,15$ cm' ye ($p<0,001$), posterior duvar kalınlığında ise $1,17 \pm 0,14$ cm' den $1,13 \pm 0,13$ cm' ye istatistiksel olarak azalma olmuştur ($p=0,015$). Doku doppler ile ölçülen septal e' velositesi bazalde $1,18 \pm 0,19$ cm/sn iken 3. ay sonunda $1,12 \pm 0,15$ cm/sn ölçülmüştür ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$). Lateral e' velositesi ise bazalde $8,13 \pm 2,75$ cm/sn iken 3 ay sonunda $9,17 \pm 2,96$ olup aradaki ölçülen değerler arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,003$). Aortik β sertlik indeksi bazalde $4,52 \pm 4,27$ olup 3 ay sonunda $3,20 \pm 2,16$ olmuştur ($p=0,015$). Brakiyal arterin çapı bazal ölçümde $4,28 \pm 0,59$ mm iken 3 ay sonunda $4,36 \pm 0,60$ mm olmuştur ($p=0,195$). Brakiyal arterin sfigmomanometre ile akımının kesildikten sonra akımının yeniden sağlanması sonrası oluşan reaktif reaktif çapı ise ilaç öncesi $4,64 \pm 0,58$ mm iken 3 ay sonraki kontrolünde

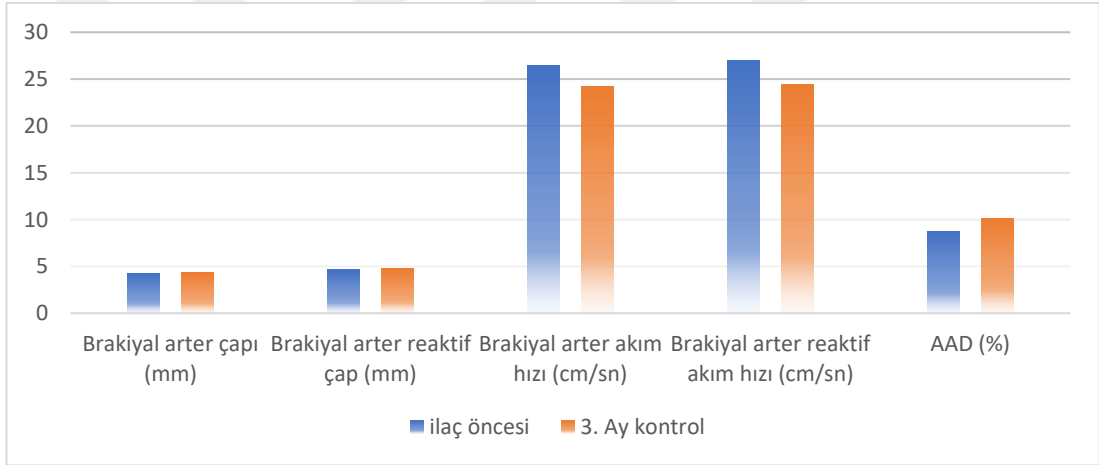
4,78 $\pm$ 0,57 mm olup aradaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,012). Brakiyal arterden ölçülen akım hızı ilaç öncesi 26,45 $\pm$ 8,65 olup 3 ay sonundaki ölçümde 24,17 $\pm$ 7,13 olmuştur (p=0,052). Brakiyal arterin reaktif akım hızı bazalde 26,45 $\pm$ 8,65 olup 3. ay ölçümünde 24,17 $\pm$ 7,13 istatistiksel olarak anlamlı değişim olmamıştır (p=0,010). Brakiyal arter reaktif arter çapının ve akım hızının istatistiksel olarak anlamlı değişim olmasına rağmen AAD oranı ilaç öncesi 8,73 $\pm$ 6,40 olup 3. ay sonunda 10,12 $\pm$ 6,93 hesaplanmıştır. AAD’ daki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,198).



Şekil 4.5. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu ölçümleri ile diyastolik parametreleri



Şekil 4.6. Aortik β sertlik indeksindeki değişim



Şekil 4.7. Akım aracılı dilatasyonun, brakiyal arterin çapının ve akım hızının değişimi

Diyastolik fonksiyon parametreleri ölçülen hastaların elde edilen verilerinden ilaç öncesi normal diyastolik paterne sahip 14 hasta (%18.9) olup 3. ay sonunda normal diyastolik fonksiyonu olan 24 hasta (%32.4) olmuştur. Grade 1 diyastolik disfonksiyona sahip 53 hasta (%71.6) mevcuttur ve 3. ay sonunda bu hastaların 12 (%22.6)' sinde normal diyastolik fonksiyon, 1 hastada (%1.9) grade 2 diyastolik disfonksiyon olduğu değerlendirilmiştir. Grade 2 diyastolik disfonksiyon görülen 5 (%6.8) hastanın tamamında 3. ay sonunda grade 1 diyastolik disfonksiyon görülmüştür. Grade 3 diyastolik disfonksiyonu olan 2 hastanın (%2,7) 3. Ay

kontrolünde birinde grade 2, birinde grade 3 diyastolik disfonksiyon görülmüştür. Diyastolik fonksiyonlarda görülen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,007). (Tablo 12)

Tablo 4.2. Diyastolik fonksiyonların bazal ve 3. ay sonundaki kontrol ölçümleri

		3. ay diyastolik fonksiyonlar				Toplam	p değeri
		Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3		
Bazal diyastolik fonksiyonlar	Normal	12 85,7%	1 7,1%	0 0,0%	1 7,1%	14 100,0%	0,007
	Grade 1	12 22,6%	40 75,5%	1 1,9%	0 0,0%	53 100,0%	
	Grade 2	0 0,0%	5 100,0%	0 0,0%	0 0,0%	5 100,0%	
	Grade 3	0 0,0%	0 0,0%	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0%	
	Toplam	24 2,4%	46 62,2%	2 2,7%	2 2,7%	74 100,0%	

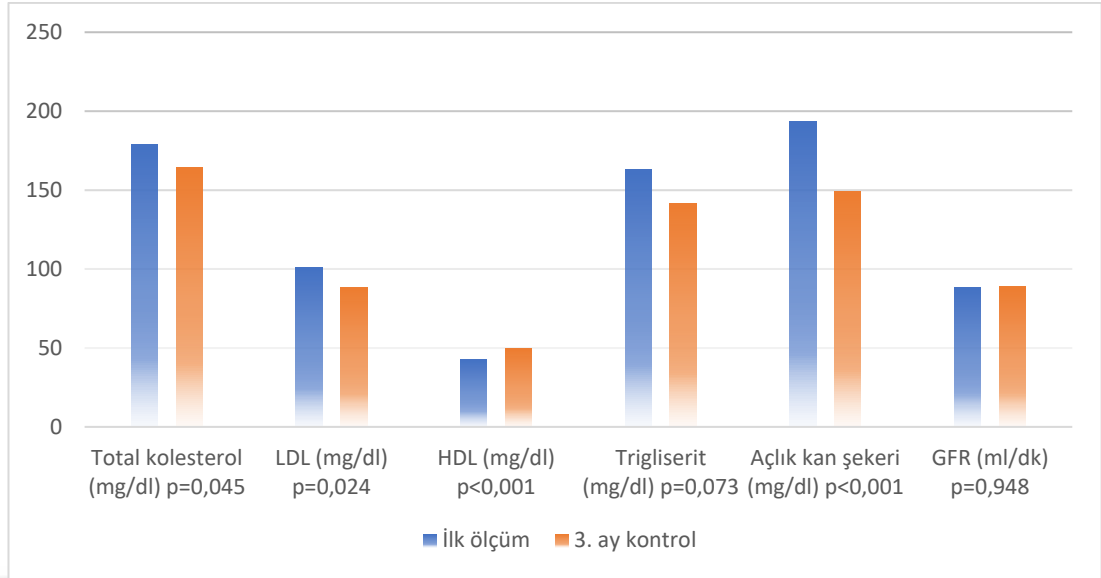
Tablo 4.3. Bazal ve 3. ay sonundaki ölçülen parametrelerin karşılaştırılması*: (A.O $\pm$ S.S): Aritmetik Ortalama, standart sapma

	Bazal ölçüm	3. Ay kontrol	p değeri
	(A.O. $\pm$ S.S)*	(A.O $\pm$ S.S)*	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	135,27 $\pm$ 18,31	129,59 $\pm$ 17,01	0,027
Diastolik kan basıncı (mmHg)	77,74 $\pm$ 12,18	75,75 $\pm$ 10,03	0,229
LVED çap (cm)	5,01 $\pm$ 0,62	4,97 $\pm$ 0,53	0,436
LVES çap (cm)	3,64 $\pm$ 0,73	3,71 $\pm$ 0,65	0,202
Septum duvar kalınlığı (cm)	1,18 $\pm$ 0,19	1,12 $\pm$ 0,15	<0,001
Posterior duvar kalınlığı (cm)	1,17 $\pm$ 0,14	1,13 $\pm$ 0,13	0,015
Mitral E velositesi (cm/sn)	50,18 $\pm$ 16,00	54,39 $\pm$ 16,49	0,058
Mitral A velositesi (cm/sn)	69,04 $\pm$ 19,68	67,60 $\pm$ 13,89	0,442
Septal e' velositesi (cm/sn)	6,00 $\pm$ 1,83	6,68 $\pm$ 2,10	0,002
Lateral e' velositesi (cm/sn)	8,13 $\pm$ 2,75	9,17 $\pm$ 2,96	0,003
E/e'	8,80 $\pm$ 2,95	8,63 $\pm$ 3,06	0,693
Aort velositesi (cm/sn)	1,26 $\pm$ 0,21	1,24 $\pm$ 0,22	0,284
Aortik çap değişimi	0,20 $\pm$ 0,10	0,20 $\pm$ 0,09	0,868
Aort strain	8,06 $\pm$ 7,51	6,36 $\pm$ 2,86	0,062
Aort distensibilite	0,29 $\pm$ 0,28	0,25 $\pm$ 0,12	0,191
Aort β sertlik indeks	4,52 $\pm$ 4,27	3,20 $\pm$ 2,16	0,015
Brakiyal arter çapı (mm)	4,28 $\pm$ 0,59	4,36 $\pm$ 0,60	0,195
Brakiyal arter reaktif çap (mm)	4,64 $\pm$ 0,58	4,78 $\pm$ 0,57	0,012
Brakiyal arter akım hızı (cm/sn)	26,45 $\pm$ 8,65	24,17 $\pm$ 7,13	0,052
Brakiyal arter reaktif akım hızı (cm/sn)	26,98 $\pm$ 8,22	24,42 $\pm$ 6,48	0,010
AAD (%)	8,73 $\pm$ 6,40	10,12 $\pm$ 6,93	0,198
EF (%)	54,12 $\pm$ 10,64	55,54 $\pm$ 10,93	0,001

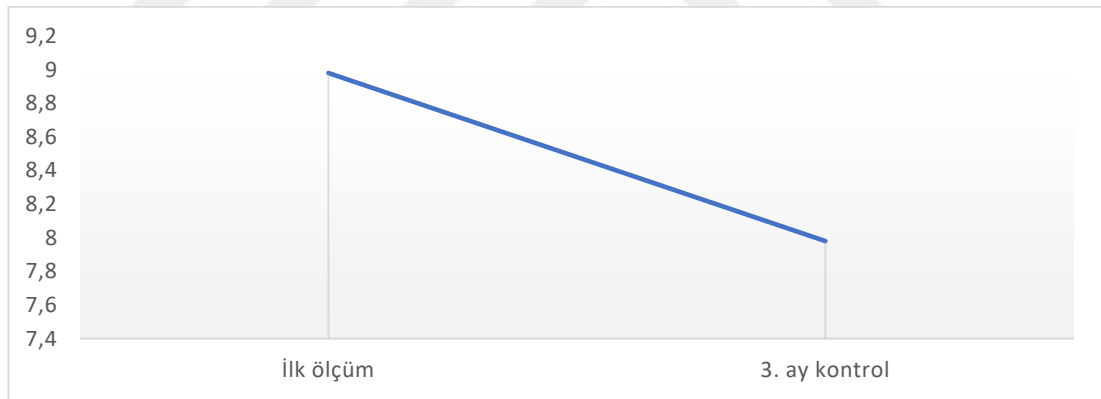
Çalışmaya katılan hastaların poliklinik kontrolleri esnasında yapılan rutin kan tetkiklerinde total kolesterol düzeyi ilaç öncesi $179,13 \pm 47,69$ mg/dl iken ilaç sonrası kontrolde $164,04 \pm 39,60$ mg/dl olup total kolesterol düzeyindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,045$). LDL bazal değeri $101,22 \pm 36,75$ mg/dl olup 3. Ay kontrolünde $88,19 \pm 29,60$ mg/dl ölçülmüştür ve LDL düzeyindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,024$). HDL bazal değeri $42,74 \pm 8,96$ mg/dl iken kontrol ölçümünde $49,66 \pm 11,18$ mg/dl' dir.HDL düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Trigliserid bazal değeri $163,22 \pm 94,14$ mg/dl , kontrol ölçümünde $141,34 \pm 97,67$ mg/dl olup trigliserid düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olmamıştır ($p=0,073$). Açlık kan şekeri ilaç öncesi ölçümünde $193,23 \pm 74,07$ mg/dl iken 3. ay kontrolünde $148,83 \pm 60,28$ olup açlık kan şekerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). HbA1c bazal ölçümlerde $8,98 \pm 1,61$ olup kontrol değeri $7,98 \pm 1,46$ dir ve HbA1c değerindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Gfr değeri bazal ölçümlerde $88,57 \pm 11,46$ ml/dk olup 3. ay kontrolünde $88,64 \pm 11,95$ ml/dk ölçülmüştür. Gfr değerinde bir miktar artma olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,948$). (Tablo 14)

Tablo 4.4. Bazal ve 3. ay sonundaki ölçülen kan parametrelerinin karşılaştırılması *: (A.O $\pm$ S.S): Aritmetik Ortalama, standart sapma

	İlk ölçüm	3. ay kontrol	p değeri
	(A.O $\pm$ S.S.)	(A.O $\pm$ S.S.)	
Total kolesterol (mg/dl)	$179,13 \pm 47,69$	$164,04 \pm 39,60$	0,045
LDL (mg/dl)	$101,22 \pm 36,75$	$88,19 \pm 29,60$	0,024
HDL (mg/dl)	$42,74 \pm 8,96$	$49,66 \pm 11,18$	<0,001
Trigliserit (mg/dl)	$163,22 \pm 94,14$	$141,34 \pm 97,67$	0,073
Açlık kan şekeri (mg/dl)	$193,23 \pm 74,07$	$148,83 \pm 60,28$	<0,001
GFR (ml/dk)	$88,57 \pm 11,46$	$88,64 \pm 11,95$	0,948
HbA1c	$8,98 \pm 1,61$	$7,98 \pm 1,46$	<0,001



Şekil 4.8. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), açlık kan şekeri ve kolesterol değerlerinin değişimi



Şekil 4.9. HbA1c değerinin değişimi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hastaların mevcut tedavisine SGLT-2 inhibitörleri eklenmesi ile 3 aylık tedavi sonrası değerlendirmede diyastolik fonksiyon ve aortik sertlik parametrelerinde anlamlı düzeyde iyileşme saptandı, AAD’ deki iyileşme ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gevşeme bozukluğu ve artmış miyokardiyal sertlik sol ventrikülün diyastol sonu basıncının artmasına neden olur. Diyastolik disfonksiyon HFpEF’ ne neden olabilir. HFpEF’ ye bağlı dispne, ödem, ortopne gibi semptomlar gelişebilir. HFpEF’ li hastaların temel tedavisi komorbiditelerinin düzeltilmesidir.

Zinman ve arkadaşlarının yaptığı EMPA-REG çalışmasında empagliflozinin kardiyovasküler etkisini araştırmışlardır (85). Kardiyovasküler açıdan yüksek riskli 7020 T2DM hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Empagliflozin alan hastalar plasebo ile karşılaştırılmıştır. Empagliflozin ile kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranında %35, kardiyovasküler nedene bağlı mortalitede %38, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış veya kardiyovasküler mortalite birleşik sonlanım noktasında ise %34 oranında azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlar kalp yetmezliği olan ve olmayan her 2 grupta da anlamlıdır.

Pabel ve arkadaşları insan ve hayvan miyokardı üzerinde yaptığı deneysel çalışmada empagliflozinin miyokardiyal fonksiyonlar üzerindeki etkisini değerlendirmiştir (86). Çalışmada HFrEF, HFpEF ve sağlıklı insan miyokard dokusu ile diyabetik ve non diyabetik hayvan miyokardı incelenmiştir. Miyokard dokusu ilgili konsantrasyonlarda empagliflozin ile yıkanmıştır. Ratlarda ise intravenöz empagliflozin uygulaması yapılmıştır. Çalışma sonunda empagliflozin ile diyastolik sertlik ve diyastolik disfonksiyonun düzeldiği görülmüştür. Diyastolik fonksiyonlardaki düzelme diyabetik ve non diyabetik ratlarda farklılık göstermemektedir. İn vivo olarak ratlarda yapılan ekokardiyografi ile empagliflozin izovolümetrik relaksasyon zamanında kısalma ve E/A oranında artış sağlayarak diyastolik fonksiyonların düzeldiğini göstermiştir. Empagliflozin ile sistolik fonksiyonlarda ise iyileşme görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da SGLT-2

inhibitörleri ile diyastolik fonksiyonlarda iyileşme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$).

Byrne ve arkadaşları diyabetik olmayan fareler üzerinde yaptığı çalışmada empagliflozinin kalp yetmezliği üzerine etkisini incelemiştir (87). Farelerde transvers aortik konstrüksiyon cerrahisi yöntemiyle HFrEF geliştirilmiştir. Cerrahiden 2 ila 3 hafta sonra farelerde HFrEF gelişmiştir. EF < %45 fareler %0,5 hidroksetil selüloz ve empagliflozin alan grup olarak ikiye ayrılmıştır. İki hafta boyunca tedavi sonrası yapılan ekokardiyografik ölçümlerde empagliflozin alan farelerde EF stabildir. Hidroksetil selüloz alanlarda ise EF’ de düşüş devam etmiştir. Empagliflozin ile vücut ağırlığında önemli değişiklik olmamıştır. Gruplar arasında E/e’, mitral E/A oranı, LV diyastol sonu hacmi, LVED çapı, diyastol sırasında posterior duvar kalınlığı, sol atriyum çapında önemli değişiklik olmamıştır. Bizim çalışmamızda da E/e’ oranında ($p=0,693$) ve LVED çapında ($p=0,436$) istatistiksel olarak anlamlı değişim olmamıştır. Ancak, posterior duvar kalınlığında istatistiksel olarak incelenmiştir ($p=0,015$).

SGLT-2 reseptörleri böbrek ve iskelet kasında bulunmaktadır. SGLT-1 reseptörleri ise kalp ve diğer birçok dokuda bol miktarda eksprese edilmektedir (88). SGLT-2 inhibitörleri selektif özellik gösterirler ve kardiyak miyositler üzerinde direkt etkileri yoktur ama kardiyak fonksiyonların gelişmesine fayda gösterdiği çoğu çalışmada mevcuttur (89, 90). Bu etkinin diürezis, natriürezis ve miyokardiyal enerji kaynağının ketonlara yönelmesi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Kardiyak enerji açlık durumunda %70 oranında yağ asitlerinden, %20 oranında ise karbonhidratlardan sağlanmaktadır. Keton cisimleri, laktat ve amino asitler diğer enerji yollarını oluşturur. KY’ de karbonhidrat metabolizmasında artış olmakla birlikte ileri evre KY’ de insülin direnci nedeniyle yeterli ATP üretilemez. Bu durum kalp yetmezliğinin kötüleşmesine katkıda bulunur. SGLT-2 inhibitörleri glikozüri ile açlık durumunu taklit ederek yağ asitlerinin ve keton cisimlerinin kullanılmasını sağlar. Garcia ve arkadaşları SGLT-2 inhibitörlerinin enerji metabolizması ve kardiyak fonksiyonlara etkisi üzerine yaptığı derlemede SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyak enerji ihtiyacının keton cisimleri ve yağ asitlerine kaymasını sağladığı ve kardiyak fonksiyonların gelişmesine katkıda bulunabileceğini belirtmiştir (91). Bizim

çalışmamızda hastaların açlık kan glikozunda 193 mg/dl' den 148 mg/dl' ye azalma ($p<0,001$) olmakla birlikte diyastolik fonksiyon derecelerinde ($p= 0,007$) de anlamlı olarak iyileşme saptanmıştır. Bu etki SGLT-2 inhibitörlerinin direk etkisinden bağımsız olarak enerji metabolizmasındaki değişime sekonder olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Verma ve ark. empagliflozinin T2DM hastalarında sol ventrikül kütlesi ve diyastolik fonksiyonlarındaki değişimi incelemiştir (92). Çalışmaya 10 hasta dahil edilmiş olup empagliflozin ile tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki sol ventrikül parametreleri ekokardiyografik olarak incelenmiştir. Hastaların %80' i erkek olup %40' ında geçirilmiş miyokard enfarktüsü, %90' ında revaskülarizasyon öyküsü vardır. Çalışmanın sonucunda empagliflozine bağlı HbA1c ($p=0,024$), LV kütle indeksinde ($p=0,001$) ve lateral e' velositesinde ($p=0,002$) istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmıştır. Empagliflozine bağlı vücut ağırlığında ($p=0,821$), kan basıncında ($p>0,05$), mitral E velositesinde ($p=0,101$), LV sistolik fonksiyonunda ($p=0,41$), LV diyastol sonu hacminde ($p=0,93$) ve LV sistol sonu hacminde ($p=0,54$) istatistiksel olarak anlamlı değişim olmamıştır. Bizim çalışmamızda da revaskülarizasyon ve miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda HbA1c ($p<0,001$), sistolik kan basıncında ($p=0,027$), lateral e' velositesinde ($p=0,003$) istatistiksel olarak değişim mevcuttur. Mitral E velositesinde sayısal olarak artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değişim olmamıştır ($p=0,052$).

E/e' oranı diyastolik fonksiyonu ve diyastol sonu sol ventrikül basıncını yansıtan önemli bir parametredir. E/e' oranı hesaplanırken septal veya lateral mitral anülüsden veya septal ve lateral ölçümlerinde aritmetik ortalaması kullanılarak ölçüm yapılmaktadır. E/e' oranı belirlenirken mitral anülüsden ölçülen değerler arasında bir farklılık olup olmadığı konusunda fikir birliği mevcut değildir. Wang ve arkadaşları 1775 hastadan oluşan kohort çalışmasında septal ve lateral mitral anülüsten ölçülen E/e' oranının kardiyovasküler olayları öngördürücülüğünü karşılaştırmıştır. Çalışmaya DM, HT ve iskemik kalp hastalığı olan hastalarda dahil edilirken atrial fibrilasyonu, valvüler yetmezlik ve darlığı olan hastalar dahil edilmemiştir. Primer sonlanım noktası kardiyovasküler nedene bağlı ölüm, miyokard enfarktüsü ve kalp

yetmezliğine bağlı hastaneye yatış olarak belirlenmiştir. Hastalar ortalama 10,9 yıl takip edilmiştir. Çalışma sonunda septal E/e', lateral E/e' ve ortalama E/e' için kardiyovasküler hastalıkların güçlü bir belirteci olduğu saptanmıştır (93). Diyastolik fonksiyonun değerlendirmesi yapılırken segmenter duvar hareket bozukluğu olan hastaların ölçülen E/e' değerleri yanlış yorumlamaya neden olabilir. Wang ve arkadaşlarının da çalışmasında bahsettiği gibi iskemik kalp hastalığı olması ölçülen E/e' oranını etkilese de kardiyovasküler olayların öngördürücüsü olması açısından değerlidir. Bizim çalışmamızda da iskemik kalp hastalığı ve segmenter duvar hareket bozukluğu olan hastalarda dahil edilmiştir ve E/e' oranı hesaplanırken septal ve lateral ölçümlerin ortalaması kullanılmıştır.

Tanaka ve arkadaşları dapagliflozinin diyastolik parametreler üzerine etkisini araştırdığı çok merkezli bir çalışmada kalp yetmezliği öyküsü olup stabil dönemdeki hastaları incelemiştir. Hastalar HFrEF(7), HFmrEF(9) ve HFpEF(37) olacak şekilde gruplandırılmıştır (94). Hastaların bazal ve 6. ay ekokardiyografik parametreleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda global longitudinal strain, sol atriyal hacim indeksi ve E/e' değerlerinde iyileşme saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise E/e' değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,693).

Krasnova ve arkadaşları normoglisemik ve kalp yetmezliği oluşturulmuş ratlar üzerinde yaptığı deneysel çalışmada bazal ve miyokard enfarktüsü sonrası LV boyutlarını ve treadmill yürüme testini değerlendirilmiştir (95). Sol ön inen arter ligasyonu ile miyokard enfarktüsü sonrası kalp yetmezliği oluşturulmuş 50 rat çalışmaya alınmıştır. MI' dan 1 ay sonra araç grubu,empagliflozin, bisoprolol, fosinopril, spironolakton alan randomize gruplar oluşturulmuştur. Sadece empagliflozin alan grupta ölüm olmamıştır. Empagliflozin ile tedavi edilen ratlarda egzersiz toleransı diğer gruplara göre daha üstündü. Tedaviden 3 ay sonra yapılan kontrol ekokardiyografik incelemede LV boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim olmamıştır. Bizim çalışmamızda da LVED (p=0,436)ve LVES (p=0,202)çap boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim olmamıştır .

CVD-REAL (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter -2 Inhibitors) çalışması 6 ülkeden hastaların

geçmiş verileri taranarak SGLT-2 inhibitörleriyle diğer oral antidiyabetik ilaçları karşılaştırmıştır (96). Mevcut tedavisine yeni eklenen SGLT-2 inhibitörleri ile diğer glikoz düşürücü ilaçlar karşılaştırılmış primer sonlanım olarak herhangi bir nedene bağlı ölüm, sekonder sonlanım noktası olarak da kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış ve kalp yetmezliğine bağlı ölüm belirlenmiştir. Hastaların %13'ünde kardiyovasküler hastalık mevcuttu. Statin kullananlar %67, antihipertansif kullananlar %80, metformin alanlar ise %79 oranındadır. Kullanılan SGLT-2 inhibitörünün %53'ü kanagliflozin, %42'si dapagliflozin, %5'i empagliflozindir. SGLT-2 inhibitörü kullananlar ortalama 271 gün diğer glikoz düşürücü ilaçları kullananlar ise 251 gün takip edilmiştir. SGLT-2 inhibitörü kullananlarda diğer glikoz düşürücü ilaç kullananlara göre herhangi bir nedene bağlı ölümden %51, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm oranlarında %46 oranında azalma sağlanmıştır ($p<0,001$). CVD-REAL çalışmasının yayınlanan diğer analizlerinde kardiyovasküler hastalığı bulunmayan hastalarda bile SGLT-2 inhibitörü kullanmanın azalmış risk ile ilişkili olduğunu ortaya konmuştur. EMPAREG-OUTCOME ile gösterilen empagliflozinin mortaliteye faydasının CVD-REAL çalışmasında diğer SGLT-2 inhibitörleriyle de sağlanabileceğini gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da SGLT-2 inhibitörleri bir grup olarak değerlendirilmiş olup empagliflozin (%65) ve dapagliflozin (%35) kullanılmıştır.

Furuki ve arkadaşları retrospektif olarak 102 hasta üzerinde yaptığı çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin uzun dönem kullanılması sonrası hem evde hem de ofiste kan basıncı ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisini araştırmıştır (97). Bir yıldan uzun süredir SGLT-2 inhibitörü kullanan T2DM'li hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonunda evde, ofiste ölçülen sistolik kan basıncında ve ortalama arteriyel basınçta anlamlı düşüş saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 3. ay sonunda ofiste ölçülen sistolik kan basıncı 135 mmHg' den 129 mmHg' ye gerilemiştir ($p=0,027$). Diastolik kan basıncı 77 mmHg' den 75 mmHg' ye gerilemesine rağmen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,229$). Ayrıca çalışmamızda diastol sonu ölçülen septum ve posterior duvar kalınlığında azalma olmuştur ($p=0,001$, $p=0,015$). Bulduğumuz sonuçlar Furuki ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Diyabetik hastalarda baroreseptör duyarlılığında azalma meydana gelmesi nedeniyle negatif feed-back yoluyla sempatik aktivitede artış olmaktadır. Renal fonksiyonların etkilenmesi vücuttaki sıvı miktarının artmasına neden olur ve ön yükü artırır. SGLT-2 inhibitörleri hemodinamik ve sıvı regülasyonu etkisiyle hem ön yükü hem de ard yükü azaltmaktadır (98). Artmış ard yük miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Aortik sertlik artışı sol ventrikül ard yükünde artışa, sol ventrikülün hipertrofisine, sistolik kan basıncında artışa, subendokardiyal kan akımında azalmaya ve diyastolik fonksiyonda bozulmaya neden olmaktadır. T2DM, yaşlanma ve HT gibi durumlar aortik sertliğin artmasına neden olmaktadır (58). Aortik sertlik ölçümünün altın standardı nabız dalga hızı ölçümü olmasına rağmen karotis ve femoral arter arasındaki mesafenin ölçümündeki zorluklar yanlış sonuçlar doğurabilmektedir. Kesin ölçüm yapılabilmesi için invaziv ölçümler yapılması gerekmektedir fakat pratikte çok kullanılmamaktadır. Aortik strain, distensibilite ve sertlik indeksinin asendan aorttan ölçülmesi ile bulunan değerler invaziv metodla ölçülen değerler ile benzerdir (99).

Eirini ve arkadaşlarının yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 85 T2DM' li hasta dapagliflozin ile 12 haftalık tedavi sonrası sistolik, diyastolik kan basıncını ve nabız dalga hızının değişimini incelemiştir (100). Sistolik kan basıncındaki ve nabız dalga hızındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,005$, $p=0,007$). Bizim çalışmamızda ise aortun sistolik ve diyastolik çap değişiminde ($p=0,868$), aortik strainde ($p=0,062$) ve aort distensibilitesinde ($p=0,191$) anlamlı değişim olmadı. Aortik β sertlik indeksinde ($p=0,015$) ise anlamlı değişim saptandı. Aortik β sertlik indeksindeki değişime sistolik kan basıncındaki azalma etki etmiş olabilir. Aortik kalsifikasyon yaşa bağlı artış göstermektedir (101). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamalarının yüksek olmasından dolayı aortik kalsifikasyon nedeniyle aortik çap değişimi, aortik strain ve aort distensibilitesinde anlamlı değişim olmamasını açıklayabilir.

Shin ve arkadaşları non diyabetik 697 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaları açlık kan glikozuna göre 4 gruba ayırmıştır. Çalışma sonunda açlık kan glikozundaki 65 mg/dl' den 100 mg/dl' ye kadar kademeli artışın bile arteriyel sertlik ile ilişkili olduğunu göstermiştir (102). Çalışmamızda açlık kan glikozu 193 mg/dl'

den 148 mg/dl' ye düşmüştür ($p<0,001$). Saptanan aortik β sertlik indeksindeki değişim Shin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile korelasyon göstermektedir.

Endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlik kardiyovasküler hastalıkların prognozunu belirten vasküler parametrelerdir. Endotel disfonksiyonu tespitinde brakiyal arterden ölçülen akım aracılı dilatasyon yaygın olarak kullanılmaktadır. Batzias ve arkadaşları 668 hastanın katıldığı, 26 çalışmanın meta analizinde oral antidiyabetik ilaçların endotel fonksiyonu ve arteriyel sertlik parametreleri üzerine etkisini literatür taraması sonucu karşılaştırmıştır (103). Batzias ve arkadaşları randomize, çift kör ve plasebo kontrollü klinik çalışmaları veya yeni oral antidiyabetik ilaçla tedaviden önce ve sonra ilgili sonuçları değerlendiren gözlemsel çalışmaları incelemiştir. Hasta sayıları 10 ile 51 arasında değişmektedir. Çalışmada SGLT-2 inhibitörleri, dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, glukagon benzeri peptid 1 analogu grubu ilaçlar kullanılmıştır. Tedaviden önce ve ortalama 152 gün sonra AAD ve nabız dalga hızı ölçümleri yapılmıştır. Çalışmalar arasında heterojenite göstermektedir. Çalışma sonucunda hem azalma DPP4-i ve GLP 1 analogu grubunda AAD' yi etkilemeden nabız dalga hızında azalma görülmüştür. SGLT-2 inhibitörleri ise AAD değerlerinde ($p=0,016$) istatistiksel olarak anlamlı artış görülürken, nabız dalga hızındaki azalma olmasına rağmen sadece bir çalışmada bu sonuç olduğundan dolayı sonucun güvenilirliği tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda ise AAD değerlerinde artış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,198$). Çalışmamızda brakiyal arter bazal çap ölçümlerinin 3. ay kontrollerinde artış olmaksızın brakiyal arterin sfigmomanometrenin indirilmesi sonrası ölçülen reaktif çapı ($p=0,012$) ve reaktif akım hızındaki ($p=0,010$) artış bazal ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlıdır. AAD' de anlamlı değişim olmamasına rağmen brakiyal arterin tıkanıklık sonrası gösterdiği reaktif çapı ve akım hızı belirgin derecede artmıştır. Çalışmamızın süresinin kısa olmasından dolayı AAD' deki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ama brakiyal arterin iskemiye yanıtı belirgin derecede artmıştır.

Ekokardiyografik görüntülemeye operatörün kendi ölçümlerinde veya operatörler arasında farklılıklar olabilmektedir. Bizim çalışmamızda da sadece bir operatör tarafından ölçümler yapılsa da sonuçlar değişkenlik gösterebilir. Kardiyak MR kullanılması ölçümlerdeki değişkenliğin minimum seviyede olmasını

sağlayabilirdi. Çalışmamız gözlemsel bir çalışma olup kontrol grubu bulunmamaktadır. Daha fazla hasta ve kontrol grubu ile yapılacak çalışmalar SGLT-2 inhibitörleri ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı yansıtabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörlerinin T2DM hastalarında endotel fonksiyonları üzerine etkisini araştırdık. Sonuç olarak SGLT-2 inhibitörlerinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ve aortik sertlik parametrelerinde belirgin iyileşme sağladığını gözlemledik. Akım aracılı dilatasyonda ise istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlenemedi. SGLT-2 inhibitörlerinin endotel fonksiyonlarıyla ilişkisinin araştırıldığı daha geniş çaplı ve uzun süreli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Organization WH. Cardiovascular diseases 2017, May 17 [Available from: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>].
2. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. Circulation research. 2018;123(10):1118-20.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. The New England journal of medicine. 2008;359(21):2195-207.
4. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. Biomolecules. 2018;8(3).
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2020;41(3):407-77.
6. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. Journal of cellular physiology. 2019;234(10):16812-23.
7. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. 2020;14:15-20.
8. Organization WH. Diabetes 2020 [Available from: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>].
9. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. Cardiovascular diabetology. 2018;17(1):121.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European journal of heart failure. 2016;18(8):891-975.
11. Powell BD, Redfield MM, Bybee KA, Freeman WK, Rihal CS. Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease. The American journal of cardiology. 2006;98(1):116-20.

12. Uehata A, Lieberman EH, Gerhard MD, Anderson TJ, Ganz P, Polak JF, et al. Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. *Vascular Medicine*. 1997;2(2):87-92.
13. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32(2):454-60.
14. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16(1):138.
15. Majewski C, Bakris GL. Blood pressure reduction: an added benefit of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(3):429-30.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-28.
17. GÜREL Eİ. Endotelin İşlevleri ve Hastalıklarla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences*. 2009;21(3):423-33.
18. Pober JS. Physiology and pathobiology of microvascular endothelium. *Microcirculation: Elsevier*; 2008. p. 37-55.
19. Michiels C. Endothelial cell functions. *Journal of cellular physiology*. 2003;196(3):430-43.
20. Augustin HG. Introductory essay: Endothelial cell input. *Endothelial Biomedicine: Cambridge University Press*; 2007. p. 225-9.
21. Wu K. Endothelial cells in hemostasis, thrombosis, and inflammation. *Hospital practice (Office ed)*. 1992;27(4):145.
22. Linden MD. Platelet physiology. *Haemostasis: Springer*; 2013. p. 13-30.
23. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane J. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*. 1976;263(5579):663-5.
24. Brandes RP, Schmitz-Winnenthal F-H, Féletou M, Gödecke A, Huang PL, Vanhoutte PM, et al. An endothelium-derived hyperpolarizing factor distinct from NO and prostacyclin is a major endothelium-dependent vasodilator in resistance vessels of wild-type and endothelial NO synthase knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(17):9747-52.
25. GM R, Parker Botelho LH. Endothelins. *FASEB J*. 1991.

26. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(8):1983-92.
27. Gimbrone MA, Jr., García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation research*. 2016;118(4):620-36.
28. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;16(2):349-56.
29. Mencarelli M, Pecorelli A, Carbotti P, Valacchi G, Grasso G, Muscettola M. Endothelin receptor A expression in human inflammatory cells. *Regulatory peptides*. 2009;158(1-3):1-5.
30. Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiological reviews*. 1990;70(2):427-51.
31. Pober J, Bevilacqua MP, Mendrick DL, Lapierre LA, Fiers W, Gimbrone MA. Two distinct monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor, each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen on the surface of cultured human vascular endothelial cells. *The Journal of Immunology*. 1986;136(5):1680-7.
32. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74.
33. Kırkpantur A, Altun B. Endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon *Türk J Cardiol*. 2006;9:55-61.
34. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Defective L-arginine–nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation*. 1996;94(6):1298-303.
35. Assmann G. Dabetic Dyslipidaemia Results From the Prospective Cardiovascular Münster Procarn Study. *Clinician*. 1990;8:3-11.
36. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nature medicine*. 2002;8(11):1211-7.
37. Boulanger CM, Tanner FC, Bea M-L, Hahn A, Werner A, Lüscher TF. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circulation research*. 1992;70(6):1191-7.
38. Kockx MM. Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(10):1519-22.

39. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *American Journal of Cardiology*. 1995;75(6):71B-4B.
40. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine*. 1986;315(17):1046-51.
41. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1149-60.
42. Takase B, Hamabe A, Satomura K, Akima T, Uehata A, Ohsuzu F, et al. Close relationship between the vasodilator response to acetylcholine in the brachial and coronary artery in suspected coronary artery disease. *International journal of cardiology*. 2005;105(1):58-66.
43. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.
44. Ghiadoni L, Fatta F, Salvetti M, Cordiano C, Biggi A, Puato M, et al. Assessment of flow-mediated dilation reproducibility: a nationwide multicenter study. *Journal of hypertension*. 2012;30(7):1399-405.
45. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977-82.
46. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
47. Santema BT, Kloosterman M, Van Gelder IC, Mordt I, Lang CC, Lam CSP, et al. Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39(43):3867-75.
48. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC, McMurray JJ. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(23):2349-56.
49. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016;18(8):891-975.
50. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-e239.

51. Levin R, Dolgin M, Fox C, Gorlin R. The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. LWW Handbooks. 1994;9:344.
52. Wong PCY, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. *Advances in physiology education*. 2017;41(2):179-85.
53. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circulation research*. 2004;94(12):1533-42.
54. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*. 2016;17(12):1326-8.
55. Zile MR, Bennett TD, El Hajj S, Kueffer FJ, Baicu CF, Abraham WT, et al. Intracardiac pressures measured using an implantable hemodynamic monitor: relationship to mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(1):e003594.
56. Kosmala W, Marwick TH. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Predicting Progression to Symptomatic Heart Failure. *JACC Cardiovascular imaging*. 2020;13(1 Pt 2):215-27.
57. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*. 2016;17(12):1335.
58. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim P, Vitorino PVO, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2017;109(3):253-8.
59. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GrM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1998;32(3):570-4.
60. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Population health metrics*. 2010;8(1):29.
61. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(2):136-45.
62. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, Arunagirinathan G. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World journal of diabetes*. 2013;4(5):177.

63. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S-i, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404(6779):787-90.
64. Aragno M, Mastrocola R, Medana C, Catalano MG, Vercellinatto I, Danni O, et al. Oxidative stress-dependent impairment of cardiac-specific transcription factors in experimental diabetes. *Endocrinology*. 2006;147(12):5967-74.
65. Gawlowski T, Stratmann B, Stork I, Engelbrecht B, Brodehl A, Niehaus K, et al. Heat shock protein 27 modification is increased in the human diabetic failing heart. *Hormone and metabolic research*. 2009;41(08):594-9.
66. Sohn EJ, Kim C-S, Kim YS, Jung DH, Jang DS, Lee YM, et al. Effects of magnolol (5, 5'-diallyl-2, 2'-dihydroxybiphenyl) on diabetic nephropathy in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Life sciences*. 2007;80(5):468-75.
67. Resch G, Held A, Faber T, Panzer C, Toro F, Haas R. Potentials and prospects for renewable energies at global scale. *Energy policy*. 2008;36(11):4048-56.
68. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2010;105(3):373-7.
69. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes care*. 2005;28(10):2345-51.
70. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta diabetologica*. 2009;46(2):145-54.
71. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005;111(5):583-90.
72. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type.2:1279-89.
73. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: AB ayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(3):329-35.

74. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1317-26.
75. Packer M. Worsening heart failure during the use of DPP-4 inhibitors: pathophysiological mechanisms, clinical risks, and potential influence of concomitant antidiabetic medications. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(6):445-51.
76. Anderluh M, Kocic G, Tomovic K, Kocic R, Deljanin-Ilic M, Smelcerovic A. Cross-talk between the dipeptidyl peptidase-4 and stromal cell-derived factor-1 in stem cell homing and myocardial repair: potential impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics*. 2016;167:100-7.
77. Kovacs C, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle H, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(2):147-58.
78. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(5):369-84.
79. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(9):691-700.
80. Lunder M, Janić M, Japelj M, Juretič A, Janež A, Šabovič M. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*. 2018;17(1):153.
81. Sezai A, Sekino H, Unosawa S, Taoka M, Osaka S, Tanaka M. Canagliflozin for Japanese patients with chronic heart failure and type II diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2019;18(1):76.
82. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, Søndergaard E, Vendelbo MH, Christensen N, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(3):e005066.
83. Santos-Gallego CG, Ibanez JAR, Antonio RS, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste Botija MB, et al. Empagliflozin induces a myocardial metabolic shift from glucose consumption to ketone metabolism that mitigates adverse cardiac remodeling and improves myocardial contractility. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(11S):A674-A.
84. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568-73.

85. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2016;374(11):1094.
86. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovács Á, Schach C, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *European journal of heart failure*. 2018;20(12):1690-700.
87. Byrne NJ, Parajuli N, Levasseur JL, Boisvenue J, Beker DL, Masson G, et al. Empagliflozin Prevents Worsening of Cardiac Function in an Experimental Model of Pressure Overload-Induced Heart Failure. *JACC Basic to translational science*. 2017;2(4):347-54.
88. Di Franco A, Cantini G, Tani A, Coppini R, Zecchi-Orlandini S, Raimondi L, et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: a new potential pharmacological target. *International journal of cardiology*. 2017;243:86-90.
89. Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovascular diabetology*. 2016;15(1):157.
90. Hammoudi N, Jeong D, Singh R, Farhat A, Komajda M, Mayoux E, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2017;31(3):233-46.
91. Garcia-Ropero A, Santos-Gallego CG, Zafar MU, Badimon JJ. Metabolism of the failing heart and the impact of SGLT2 inhibitors. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2019;15(4):275-85.
92. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? *Diabetes care*. 2016;39(12):e212-e3.
93. Wang JN, Biering-Sørensen T, Jørgensen PG, Jensen JS, Mogelvang R. Left ventricular filling pressure by septal and lateral E/e' equally predict cardiovascular events in the general population. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2017;33(5):653-61.
94. Tanaka H, Soga F, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetic mellitus patients with chronic heart failure. *Cardiovascular diabetology*. 2020;19(1):6.
95. Krasnova M, Kulikov A, Okovityi S, Ivkin D, Karpov A, Kaschina E, et al. Comparative efficacy of empagliflozin and drugs of baseline therapy in post-infarct heart failure in normoglycemic rats. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2020;393(9):1649-58.
96. MacIsaac RJ, Ekinici EI. Comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: SGLT2 inhibitors in the real world. *Annals of translational medicine*. 2017;5(23):474.

97. Furuki T, Kobayashi K, Toyoda M, Hatori N, Sakai H, Sato K, et al. The influence of long-term administration of SGLT2 inhibitors on blood pressure at the office and at home in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2020.
98. Sano M. Hemodynamic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Journal of clinical medicine research*. 2017;9(6):457-60.
99. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *European heart journal*. 1990;11(11):990-6.
100. Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, Kotsa K, Zografou I, Minopoulou I, et al. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hypertens*. 2020.
101. McEniery CM, Yasmin n, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(9):1753-60.
102. Shin JY, Lee HR, Lee DC. Increased arterial stiffness in healthy subjects with high-normal glucose levels and in subjects with pre-diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10:30.
103. Batzias K, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Bletsas E, Stampouloglou PK, et al. Effects of newer antidiabetic drugs on endothelial function and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Research*. 2018;2018.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Oğuz KAYABAŞI

Doğum Tarihi : 03.03.1989

Doğum Yeri : ZONGULDAK

Eğitim:

2016 – 2021 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp
Fakültesi

2009 – 2015 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp
Fakültesi

2002 – 2006 Mehmet Çelikel Anadolu Lisesi

1999-2002 Fener İlköretim Okulu

1994 – 1999 Plevne İlköğretim Okulu

E-posta Adresi : oguz_kayabasi@hotmail.com