



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SODYUM-GLUKOZ KO-TRANSPORTER-2
İNHİBİTÖRÜ (SGLT-2İ) KULLANAN VE
KULLANMAYAN DÜŞÜK EJEKSİYON
FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ İLE
TAKİPLİ HASTALARDA 24 SAATLİK KALP
HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.İbrahim Özer Özdemir

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SODYUM-GLUKOZ KO-TRANSPORTER-2
İNHİBİTÖRÜ (SGLT-2İ) KULLANAN VE
KULLANMAYAN DÜŞÜK EJEKSİYON
FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ İLE
TAKİPLİ HASTALARDA 24 SAATLİK KALP
HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Hüseyin Yılmaz

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Ana bilim dalı'nda uzmanlık eğitim sürecimde bana her türlü desteğini esirgemeyen, başta tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ olmak üzere ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM, Prof. Dr. İbrahim DEMİR, Prof. Dr. Cengiz ERMİŞ, Prof. Dr. Ünal GÜNTEKİN, Prof. Dr. İbrahim BAŞARICI ve Prof. Dr. Murathan Küçük'e,

Ana bilim dalı bünyemizde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, klinik, poliklinik, koroner anjiyografi ekibine, sekreterlerimize ve kıymetli asistan arkadaşlarıma, istatistiksel verilerin düzenlenmesinde tezime katkı sağlayan Dr.Hanım Kumbul'a

Benden her koşulda desteğini esirgemeyen sevgili anneme ve babama,

Değerli zamanlarından çaldığım sevgili eşime ve oğlum Deniz'e

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kalp Yetmezliği	2
2.1.1. Kalp Yetmezliği Tanımı	2
2.1.2. Sınıflandırma	2
2.1.3. Patofizyoloji	4
2.1.4. Etiyoloji	6
2.1.5. Epidemiyoloji	9
2.1.6. Belirti ve Bulgular	10
2.1.7. Tanı Yöntemleri	11
2.1.8. Kalp Yetmezliğinde Tedavi	15
2.1.8.1. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ADEİ)	15
2.1.8.2. Anjiotensin Reseptör Blokerleri (ARB)	16
2.1.8.3. Anjiotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü	16
2.1.8.4. Beta Blokerler	16
2.1.8.5. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri	17
2.1.8.6. Diüretikler	17
2.1.8.7. İvabradin	18
2.1.8.8. Digoksin	18
2.1.8.9. Hidralazin/İsosorbid dinitrat	18
2.1.8.10. Cihaz Tedavileri	18
2.2. Kalp Hızı Değişkenliği	19
2.3. Otonom Sinir Sistemi	20
2.3.1. Otonom Sinir Sisteminin Etkileri	22
2.4. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri	24
2.4.1. Kalp hızı değişkenliği klinik kullanım alanları	25
2.4.2. Kalp Hızı Değişkenliğinde kullanılan parametreler	26

2.5.	Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 İnhibitörleri	26
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1.	Araştırma Evreni, Örneklem Seçimi ve Veri Toplama Zamanı	28
3.2.	Çalışmaya Alma Kriterleri	28
3.3.	Çalışmadan Dışlama Kriterleri	28
3.4.	Verilerin İstatistiksel Analizi	29
4.	BULGULAR.....	30
4.1.	SGLT-2 İnhibitörü Kullanımına Göre Kalp Hızı Parametlerinin Karşılaştırılması.....	32
4.2.	SGLT-2 İnhibitörü Kullanıma Göre Kalp Hızı Değişkenliği Parametlerinin Karşılaştırılması.....	33
5.	TARTIŞMA.....	34
6.	SONUÇLAR.....	38
7.	ÖZET.....	39
8.	ABSTRACT	41
9.	KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACC	American College Of Cardiology Foundation
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADEI	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF	Atriyal Fibrilasyon
AHA	American Heart Association
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokerleri
ARNI	Anjiotensin Reseptör Neprisilin İnhibitörü
AT1	Anjiotensin 1 Reseptörü
AVN	Atriyoventriküler Nod
AVP	Arjinin-Vazopressin
BB	Beta Blokerler
BNP	B-Tipi Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayar Tomografi
CO	Kardiyak output
CRT	Kardiyak resenkronizasyon Tedavisi
DEF-KY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
DM	Diyabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
HEF-KY	Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
HF	Yüksek Frekans
ICD	İmplant Edilebilir Kardiyak Defibrilatör
KEF-KY	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KHD	Kalp Hızı Değişkenliği
KY	Kalp Yetmezliği
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein

LF	Düşük Frekans
LFnu	Normalize Düşük Frekans
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
SA	Sinatriyal Nod
SDNN	NN İnterval Standart Deviasyonu
SDANN	Ortalama NN Aralığının Standart Sapması
SGLT-2i	Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 İnhibitörü
SPECT	
SDANN	Ortalama RR standart sapması
SDNN	RR standart sapması
SSS	Sempatik Sinir Sistemi
SV	Sol ventrikül
TP	Total Güç
OSS	Otonom Sinir Sistemi
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PKUB	Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
PSS	Parasempatik Sinir Sistemi
R-R	Dakikada Oluşan Kalp Atımı
rMSSD	RR interval farkının karekök ortalaması
ULF	Ultra Düşük Frekans
VF	Ventriküler Fibrilasyon
VLF	Çok Düşük Frekans
VT	Ventriküler Taşikardi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Otonom Sinir Sistemi, Parasempatik Sinir Sistemi ve Sempatik Sinir Sistemi.....	23
Şekil 2.2 Otonom Sinir Sisteminin Kardiyak Uyarımı	24



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Avrupa Kalp Cemiyeti'ne göre EF'ye göre KY Sınıflaması (2).....	3
Çizelge 2.2 New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) Fonksiyonel kalp yetmezliği sınıflaması (2)	3
Çizelge 2.3 ACC/AHA'ya Göre Kalp Yetmezliği Evrelendirmesi	4
Çizelge 2.4 Killip Sınıflaması	4
Çizelge 2.5 Kalp yetmezliği sebepleri, klinik sunum, tanı yöntemleri (2)	7
Çizelge 2.6 Kalp Yetmezliği semptom ve bulguları	11
Çizelge 2.7 Framingham Tanı Kriterleri.....	12
Çizelge 2.8 Kalp yetmezliği şüphesi olan hastalarda tavsiye edilen tetkikler (Avrupa Kalp Cemiyeti Klavuzu 2021)	14
Çizelge 2.9 Otonom Sinir Sistemi Etkileri.....	21
Çizelge 2.10 Zaman Alanı Parametreleri	24
Çizelge 2.11 Frekans Alanı Parametreleri	25
Çizelge 4.1 Hastaların özellikleri ve kalp hızı değişkenliği parametreleri	31
Çizelge 4.2 SGLT-2 İnhibitörü Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Ortalama Değer Verileri	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği, kalbin sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarının bozukluğuna bağlı olarak periferik dokulara kanda bulunan metabolitlerin ve oksijenin yeterli olarak gönderilemediği patofizyolojik bir durumdur. Bu durum koroner iskemiye bağlı veya iskemik olmayan kapak disfonksiyonu, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği ve kardiyomiyopatiler gibi durumlara da bağlı olarak gelişebilen akut veya kronik bir süreçtir.

Kalp yetmezliği uzun vadede önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu süreçte otonom sinir sisteminde, sempatik aktivite ve parasempatik aktivite dengesinde, sempatik aktivite lehine bozulmalara yol açmaktadır. Bu dengenin bozulması kalp hızı değişkenliğini etkilemektedir. Kalp hızı değişkenliği kalp yetmezliği hastalarında 24 saatlik ritim holter cihazıyla kolaylıkla non invaziv olarak ölçüm yapılarak gösterilebilen morbidite ve mortalite öngördürücülerinden birisidir.

Kalp yetmezliği tedavisinde kılavuzlarda geçerli olan beta bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri, mineralokortikoid reseptör antagonistleri sempatik aktiviteyi baskılamada etkili olmaktadır.

Çalışmamızda 2021 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği kalp yetmezliği kılavuzunda sınıf 1 endikasyon ile düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanısı bulunan hastalarda kullanımına izin verilen sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörlerinin optimal medikal tedaviye katkısını ve 24 saatlik kalp hızı değişkenliğine etkisini gözlemlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği

2.1.1. Kalp Yetmezliği Tanımı

Kalp yetmezliği (KY), kalp fonksiyonlarının yapısal veya fonksiyonel olarak bozulmasına bağlı, yaşam süresinin kısalması ile sonuçlanan klinik belirti ve bulgulara sahip bir sendromdur(1).

Akut koroner sendromlar, kalp kapak hastalıkları, kardiyomiyopatiler, disritmiler, hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar KY'ye neden olabilir. Klinikte hastalar karşımıza nefes darlığı, yorgunluk, periferik ödem olması gibi bulgular ile gelebilir, bu süre zarfında etiyolojik tanının ortaya çıkarılması tedavi sürecini değiştireceği için oldukça önemlidir (2).

2.1.2. Sınıflandırma

Kalp yetmezliği sınıflandırması genellikle ejeksiyon fraksiyonu değerine göre yapılmakla birlikte fonksiyonel olarak veya KY evresine göre de KY sınıflaması yapılabilmektedir (3)

Ejeksiyon fraksiyonu (EF), kalbin periferik dokulara kalp tarafından yönlendirilebildiği kan miktarını göstermekte kullanılmaktadır. İki boyutlu ekokardiyografi (EKO) ve üç boyutlu EKO ile hesaplamalar elde edilmektedir. EKO ile hastalarda sistolik ve diyastolik disfonksiyon değerlendirmesi de yapılabilmektedir(4).

KY hastaları temelde ejeksiyon fraksiyonuna göre sınıflandırılmaktadır, bu sınıflamanın nedeni EF'ye göre altta yatan sebebin farklılık gösterebilmesi ve tedavi sürecinin sol ventrikül (SV) EF'ye göre değişebilmesidir (5). KY, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre EF: $\leq$ %40 DEF-KY, EF: %41-49 HEF-KY, EF: $\geq$ %50 KEF-KY olarak sınıflandırılır (6).

Çizelge 2.1 Avrupa Kalp Cemiyeti'ne göre EF'ye göre KY Sınıflaması (2)

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu KY (DEF- KY)	Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu KY (HEF-KY)	Korunmuş EF KY (KEF- KY)
EF: $\leq$ %40	EF: % 41-49	EF: $\geq$ %50
Semptom +/- Bulgu	Semptom +/- Bulgu	Semptom +/- Bulgu
		Kardiyak fonksiyonel ve/veya yapısal bozukluklarla birlikte yükselmiş sol ventrikül basınçları ve artmış natriüretik peptid seviyeleri ile karakterizedir.

New York Kalp Cemiyeti (NYHA) ilk olarak 1928 yılında olmak üzere kalp yetmezliği hastalarında fonksiyonel olarak değerlendirme yapılabilecek bir sınıflama önermiştir. Daha sonra 1967 ve 1994 yılında bu sınıflama revize edilmiş ve hala günümüzde yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir (7)

Çizelge 2.2 New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) Fonksiyonel kalp yetmezliği sınıflaması (2)

<u>SINIF I</u>	Fiziksel aktivitelerde sınırlama yoktur. Sıradan aktiviteler semptomlara yol açmaz.
<u>SINIF II</u>	Fiziksel aktiviteler hafif düzeyde sınırlamaya yol açar. İstirahatte semptom olmaz ancak fiziksel aktivite artışı nefes darlığı, çarpıntı gibi semptomlara sebep olur.
<u>SINIF III</u>	Fiziksel aktivitelerde belirgin sınırlanma olur. İstirahat halinde semptom olmaz. Ancak normalden daha az fiziksel aktiviteler semptom verir.
<u>SINIF IV</u>	Tüm fiziksel aktivitelerde semptom görülebilir. Aralıklı veya sürekli olarak istirahat de semptomlar görülebilir.

American College Of Cardiology Foundation (ACC) / American Heart Association (AHA) kalp yetmezliği evrelemesi için NYHA'ya göre daha da kapsamlı bir sınıflama geliştirmiştir. Bu sınıflamada hastalık için anatomik ve patolojik risk faktörleri de ele alınmış olup, hastalığın gelişimine risk oluşturabilecek durumlar da değerlendirmeye katılmıştır. Sınıflandırmanın temel amacı KY gelişimini engellemek ve risk faktörlerini ortadan kaldırmaya çalışmak semptomları olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır (8).

Çizelge 2.3 ACC/AHA'ya Göre Kalp Yetmezliği Evrelendirmesi

<u>Evre A</u>	Kalbin yapısal bozukluğu olmadan kalp yetmezliği gelişme riski yüksek olan hastalar
<u>Evre B</u>	Kalp yetmezliği semptomları olmadan kalbin yapısal bozukluğu olan hastalar
<u>Evre C</u>	Altta yapısal kalp hastalığı olup geçmişte veya günümüzde kalp yetmezliği semptomları olan hastalar
<u>Evre D</u>	Son dönem kalp yetmezliği olan ve özel tedaviler gerektiren terminal dönem hastalar

KY sınıflamasında, akut koroner sendromlarda miyokardiyal hasarın ciddiyetini, fiziki muayene ile saptamaya yarayan Killip Sınıflaması ilk bir ay içerisinde mortalite öngördürücüsü olarak kullanılmaktadır (9,10).

Çizelge 2.4 Killip Sınıflaması

<u>Killip I</u>	Kalp yetmezliği olmayan hastalar
<u>Killip II</u>	Pulmoner ral, juguler venöz dolgunluk ve S3 içeren hastalar
<u>Killip III</u>	Ciddi kalp yetmezliği, pulmoner ödem tablosu mevcuttur
<u>Killip IV</u>	Kardiyojenik şok tablosunda olan hastalar
Killip Sınıflaması ile hastalar, ilk 30 günlük mortalite oranlarına göre; Killip I: %6 KillipII: %15 Killip III: %38 Killip IV: %80	

2.1.3. Patofizyoloji

Kardiyak fonksiyonlarda bozulma nedeni tam olarak anlaşılamasada, kalp kasında iskemik veya noniskemik süreçler sırasında veya sonrasında genetik ve moleküler faktörler ventriküler hasarlanma sürecince etkili olmaktadır. Apoptoz ve otofaji gibi durumlar KY oluşumunda ve ilerlemesinde etkilidir. Miyositler

çeşitli mekanizmalar ile özellikle Frank Starling (Sol ventriküler kontraksiyonun azalması sonrasında atım hacmini korumaya yönelik fizyolojik gelişen mekanizmalar) ilkesi doğrultusunda kompanse fazın uzatılmasında etkilenebilmektedir, ancak kardiyak yeniden şekillenme oluştuktan sonra kompanse fazdan dekompanse faza geçiş KY hastalarında görülmektedir (11).

Frank-Starling yasasının etki mekanizması kalbin ventriküllerinde bulunan kan miktarına göre sistolde periferik gönderilecek kan miktarını ayarlanması olarak düşünülebilir, miyofilaman düzeyinde titin, miyozin, aktin gibi sarkomer yapısında bulunan mikrofilamanlar miyositlerin gerilmesinde ve uzamasında etkilidir. Kardiyak yeniden şekillenme olması sonucunda miyosit yapısının değişmesi Frank Starling yasasında baskılanmaya, KY gelişmesine ve hastalarda egzersiz toleransında azalmaya neden olur (12).

Frank-Starling yasası doğrultusunda miyokard liflerinin uzama sınırının aşılması halinde ön yük ve ard yükte meydana gelen artış durumunda kas liflerinin kasılması artırılmaz, sonuç olarak sol ventrikül kasılması ve atım hacmi azalacak, düşük ejeksiyon fraksiyonu meydana gelecektir. Bunun doğrultusunda sistolde ve diyastolde ventriküllerde hacim artışı ve basınç artışı izlenecektir. Nihayetinde kardiyak remodelling (yeniden şekillenme) başlayacaktır, miyokard dokusunun basınca karşı hareketi konsantrik hipertrofi, hacim artışına karşı koyması ise ekzantrik hipertrofiye neden olacaktır.

Yeniden şekillenmeye bağlı olarak ventrikül uzun eksen ve kısa eksen çapları değişecek olup, mitral ve triküspit aparatı dilatasyonlar papiller kaslarda uzama ve yer değiştirme görülecek kapak yetersizlikleri ortaya çıkacaktır, bu süreçler doğrultusunda kardiyak debi azalacak basınç ve hacimlerde artış oluşacak ve ventrikülde dilatasyon meydana gelecektir (13,14).

Ejeksiyon fraksiyonunda azalma olması sonucunda kalp debisinin düşüşüne bağlı olarak çeşitli nörohormonal mekanizmalar kalp debisini devam ettirebilmek için devreye girmektedir, bunlardan en önemlileri sempatik sinir sistemi (SSS) ve renin-angiotensin ve aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonudur. Akut süreçte bu sistemler hemodinamik stabiliteye katkı sağlarken kronik süreçte kalp ve dolaşım sisteminde olumsuz etkilere sahiptirler. Nörohormonal aktivasyonun KY

açısından önemli rolü günümüzde anlaşılmış olup; KY medikasyonlarının temeli bu sürecin etki mekanizmasının tersine çevrilmesidir (15).

Düşük kalp debisine cevap olarak gelişen nörohormonal aktivasyon sonucunda sistemik ve renal vasküler direnç artışı olur, supraoptik çekirdeklerden salınan arjinin vazopressin (AVP) düz kaslarda V1A reseptörünü uyarır, eş zamanlı olarak toplayıcı kanallarda V2 reseptörü uyarılır; sonuçta cAMP yolunun aktiflenmesi ile akuaporin 2 su kanalı apikal membranda su geçişini artırır. Suyun emilimi artar ve hiponatremi gelişir. V1A ve V2 reseptör uyarısı sonucunda ön yük ve ard yükte meydana gelen değişimler miyokard iskemisine ve yeniden şekillenmeye etki ederek kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya neden olur. Düşük debi ve arteriyel dolum yetersizliğine yanıt olarak gelişen bu mekanizmalarda yüksek renin, aldosteron, noradrenalin (NA) ve AVP etkisi kardiyak olarak morbidite ve mortalitede artışa neden olur (16).

KY'de adrenalin ve noradrenalin artmış etkileri sonucunda hastalarda inotropik ve kronotropik yanıt kısa süreli kardiyak debinin artırılmasında etkilidir. Uzun süreli katekolamin maruziyeti sonucunda ise kalp hızı yüksekliği iskemik hasar şiddetini ve disritmi gelişme olasılığını artırmaktadır (17).

Karotis reseptörlerinin kan basıncı ve vücut sıvısı miktarıyla uyarılması ile birlikte, KY'de Frank-Starling mekanizması, nörohormonal aktivasyon, ventriküler yeniden şekillenme, temel patofizyolojiyi ve tedavi düzenlenmesinde ana noktaları oluşturmaktadır (18).

2.1.4. Etiyoloji

Kalp yetersizliği bir çok faktör tarafından oluşabilmektedir, genellikle tek bir neden yerine birden fazla komorbid durum KY'ye neden olabilir, bu durumlar arasında; koroner arter iskemileri, konjenital kalp hastalıkları, kalp kapak hastalıkları, endokard, miyokard, perikard tutulumu yapan sistemik hastalıklar veya primer kardiyak hastalıklar gibi durumlar yer alır. Yapılan bir çalışmada, KY'ye eşlik eden üç veya daha fazla sayıda hastalığı olan hastaların sayısı 2002 yılında %68 iken 2014 yılında bu veri %87 olarak bulunmuştur (19). Bu süreçler içerisinde iskemik kalp hastalığı tutulumuna bağlı olarak gelişen KY etiyolojinin %50'den fazlasını oluşturmaktadır (20).

Çizelge 2.5 Kalp yetmezliği sebepleri, klinik sunum, tanı yöntemleri (2)

Sebepler	Klinik Sunum	Tanı Yöntemleri
Koroner arter Hastalığı	Miyokard Enfarktüsü Anjina veya anjina eş değeri durumlar Aritmiler	İnvaziv koroner anjiyografi Koroner BT anjiyografi Stres EKO, Nükleer tıp görüntüleri ve KMR
Hipertansiyon	KEFKY Malign HT/Pulmoner Ödem	Ambulatuvar kan basıncı holteri Plazma metanefrin, Renin/aldosteron düzeyi Renal arter görüntüleme
Kapak Hastalıkları	Primer kapak hastalıkları Sekonder kapak hastalıkları Konjenital kapak hastalıkları	Ekokardiyografi
Aritmiler	Atrial taşiaritmiler Ventriküler taşiaritmiler	Ambulatuvar EKG ölçümü Elektrofizyolojik çalışma
Kardiyomiyopatiler	Dilate, Hipertrofik, Restriktif, ARVC, Peripartum, Takatsubo Sendrom, Toksinler; Alkol, Kokain, Demir	KMR, Genetik Testler Sağ ve Sol Kalp Kateterizasyonu KMR Koroner Anjiyografi Element düzeyi, Toksikoloji
Konjenital Kalp Hastalıkları	Büyük Arter Transpozisyonu Şantlar Fallot Tetralojisi Ebstein Anomalisi	KMR

Enfektif	Viral Miyokardit Chagas Hastalığı HIV Lyme Hastalığı	KMR, EMB Seroloji
İlaç İlişkili	Anthrasiklinler Trastuzumab VEGF İnhibitörleri İmmün Checkpoint İnhibitörleri Proteazom İnhibitörleri RAF+MEK İnhibitörleri	
İnfiltratif	Amiloidoz, Sarkoidoz Neoplazi	Serum Elektroforez ve Serum Hafif Zincir, Bence Jones protein Kemik Sintigrafisi, KMR, BT- PET, EMB Serum ACE, KMR, FDG-Pet, EMB, KMR, EMB
Depo Hastalıkları	Hemokromatozis Fabry Hastalığı Glukojen Depo Hastalıkları	Demir Düzeyi, Genetik Testler, KMR (T2 görüntüleme), EMB a- galactosidase A, Genetik Testler KMR (T1 haritalama)
Endomiyokardial Hastalıklar	Radyoterapi Endomiyokardial Fibrosis/Eozinofili Karsinoid Tümör	KMR EMB 24 Saatlik İdrar 5- HIAA Düzey
Perikardial Hastalıklar	Kalsifikasyon İnfiltrasyon	Toraks BT, KMR, Sağ ve Sol Kalp Kateterizasyonu
Metabolik	Endokrinolojik Hastalıklar Nutrisyonel Hastalıklar(tiamin, vitamin B1 ve	Tiroid Fonksiyon Testleri, Metanefrin, Renin- Aldosteron, Kortizol, ANA, ANCA

	Selenyum eksikliği) Otoimmün Hastalıklar	
Nöromusküler Hastalıklar	Friedreich's Ataxia Musküler Distrofi	Sinir iletim çalışmaları, Elektromiyogram, Genetik Testler, CK düzeyi, Elektromiyogram

Not: ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ANA: Antinükleer antikor, 6 ANCA: Antinükleer sitoplazmik antikor, ARVD: Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi, BT: Bilgisayarlı Tomografi, CK: Kreatin Kinaz, EMB: Endomiyokardiyal Biyopsi, EKG: Elektrokardiyogram, VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, PET: Pozitron Emisyon Tomografisi, KEFKY: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

2.1.5. Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde KY prevalansı yaşa göre düzeltilmiş olarak incelendiği zaman düşük saptanmaktadır, bu muhtemelen hastaların KY gelişmeden iyi tedavi edilebildiğini göstermektedir, ancak yaşla birlikte insidanda artış görülmektedir (21,22).

Tüm yaş gruplarında KY insidansı Avrupa'da 1/3000'dir. Yetişkinlerde ise bu oran 5/1000 olarak hesaplanmıştır, Prevalans yaşla birlikte artmaktadır, 55 yaşın altındakiler için yaklaşık %1-2 civarında 70 yaş ve üzerindekilerde ise %10'un üzerindedir (23-25).

Tüm dünyada KY 26 milyon insanı etkilemektedir, Amerika Birleşik Devletler'inde prevalansı yılda 670.000 yeni hastadır. Hem avrupada hem Amerika Birleşik Devletler'inde yılda bir milyondan fazla birey hastaneye yatırılmaktadır (26,27).

Türkiye'de 2012 yılında yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey) çalışmasında KY tanısı alan hastaların prevalansı %2,9 olarak tespit edilmiştir. Batılı ülkelere yapılan benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, Türkiye'nin bu ülkelere göre daha genç nüfusa sahip olmasına karşın ülkemizde KY prevalansının bu ülkelere anlamlı derece fazla olması dikkat çekmektedir, Türkiye'de cinsiyetler arasında KY prevalansı benzer bulunmakla birlikte EF < %50 olan KY hastalarında erkek cinsiyet prevalansının yüksek EF > %50 olan grupta ise kadın cinsiyet prevalansının yüksek olduğu tespit edilmiştir (28).

2.1.6. Belirti ve Bulgular

KY'de erken dönemlerde belirti ve bulgular istirahatte ve hatta eforla bile zor saptanabilir, ilerleyen dönemlerde ise özellikle eforla hatta istirahatte bile bulgular saptanabilmektedir (29).

KY semptomlarının değerlendirilmesi hastaların sadece fiziki olarak değil aynı zamanda hayat kalitesi ve psikolojik etkileri açısından önemlidir (30). Semptomların oluşmasında temel olarak azalmış CO (kardiyak output) ve/veya kardiyak venöz dönüşün azalması etkilidir. Azalmış CO sonucunda sol ventrikülde yükselen end-diastolik basınç sonrasında pulmoner kapiller yatakta basınç artışı dispne, ve öksürük oluşumunda etkilidir. Aynı zamanda beyine giden kan akımı azaldığı için yorgunluk ve depresyon, gastrointestinal sisteme giden kan akımında azalma görüleceği için iştahsızlık, bulantı gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Sağ ventriküler yetmezlik gelişmesi sonucunda sistemik venöz dönüşün etkilenmesine bağlı periferik ödem ve asit görülür. Azalmış CO sonucunda hastalarda bu durumu kompanse etmek için taşikardi ve çarpıntı görülebilir (8).

ADHERE ve OPTIMIZE-HF çalışmalarında dispne; dekompanse KY nedeniyle başvurularda en sık rastlanan semptom olarak bildirilmiştir. %90 oranında dispne tarifi olmuş, istirahatte ise hastaların %50'si dispne tarifi yapmıştır (31).

Yorgunluk KY hastalarında önemli bir semptomdur, ancak son yapılan ADHERE çalışmasında %31 OPTIMIZE-HF çalışmasında ise %23 olarak beklenenden düşük olarak saptanmıştır, bunun nedeni diğer semptomların daha ciddi olarak yorumlanması ve yorgunluğun göz ardı edilmesi olarak değerlendirilmiştir (32). Hastalarda artan dispne ve yorgunluk sonucunda eş zamanlı olarak depresyon sıklığının arttığı görülmüştür (33).

Çizelge 2.6 Kalp Yetmezliği semptom ve bulguları

Tipik semptomlar	Spesifik bulgular
Dispne Ortopne Paroksizmal nokturnal dispne Yorgunluk	Artmış juguler venöz basınç Hepatojuguler reflü Üçüncü kalp sesi Kardiyak tepe atımının sola kayması
Daha Az Görülen Tipik Semptomlar	Daha Az Görülen Spesifik Bulgular
Nokturnal öksürük Hırıltı Anoreksiya Konfüzyon Palpitasyon Senkop Depresyon Karında şişlik hissi Baş dönmesi	Periferik ödem(ayak bileğinde) Pulmoner ral Kardiyak üfürüm Plevral efüzyon Taşikardi Takipne Kilo alma (5-6 günde 2 kg ve üzeri) Kilo kaybetme (ileri evrede) Asit

Sonuç olarak KY klinikte karşımıza nonspesifik ve spesifik belirti ve bulgular ile gelebilmektedir.

2.1.7. Tanı Yöntemleri

KY tanısı klinik olarak konulmaktadır, bunun için KY tanısında semptom ve/veya bulguların varlığı ve kardiyak fonksiyonel bozukluğa ilişkin veriler gereklidir, tek başına semptomların varlığı sadece tanı için yeterli olmayabilir, bu durum Framingham çalışmasında sonuç olarak elde edilmiştir. İki majör veya bir majör iki minör tanı kriterinin bulunması çalışmada KY tanısı koymada yol gösterici kabul edilmiştir (34,35).

Çizelge 2.7 Framingham Tanı Kriterleri

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Paroksizmal Noktürnal Dispne Pulmoner Ral Boyun Venöz Dolgunluğu Radyolojik Kardiyomegali S3 Gallop Akut Pulmoner Ödem CVP>16 cmH2O Hepatojuguler Reflü Dolaşım Zamanı >25 sn Tedavi yanıtı olarak 5 günde 4.5kg üzerinde kilo kaybı	Efor Dispnesi Gece Öksürüğü Bilateral Ayak Bileği Ödemi Plevral Efüzyon Taşikardi Hepatomegali Vital Kapasitenin 1/3 Oranında Azalması

Kalp yetmezliği tanısında tam kan sayımı, serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, idrar incelemesi rutin olarak öncelikle yapılması gereken tetkiklerdir (36).

Kalbin yüksek oranda ventrikülünden salınan natriüretik peptitlerin ölçümleri tanı koymada önerilmektedir, akut KY durumunda B tipi natriüretik peptid(BNP) seviyesi <35 pg/ml, N terminal pro B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) <125 pg/ml ise KY tanısından uzaklaşılır (37). Natriüretik peptid seviyelerinin yüksek olması ise her zaman kalp yetmezliği tanısı koydurmamaktadır. Atrial fibrilasyon (AF), akut ve kronik böbrek yetmezliği, ileri yaş gibi durumlar da natriüretik peptid seviyelerini artırabilir, obez insanlarda ise natriüretik peptid seviyeleri düşük olabilir. Yüksek BNP ve NT-pro BNP seviyelerinde hastaların diğer laboratuvar, bulgu ve semptomları ile birlikte değerlendirilerek tanı koymak daha olasıdır (38,39). Ayrıca KY'ye neden olabilecek durumlar için gereken tetkiklerde istenilebilir spesifik tedavi gereken durumlarda KY'ye neden olan durumun bulunması tedaviyi değiştirebilmektedir (2).

Elektrokardiyografi (EKG) KY tanısında spesifik bulgular vermemekle birlikte kalp hızı (Sinüs taşikardi/bradikardi), ritim problemleri (AF, Atriyo-ventriküler bloklar, Ventriküler taşikardiler vb.), iskemik bulgular (Geçirilmiş

miyokard enfarktüsü) ventriküler hipertrofi gibi durumları saptamada yardımcı olabilir (40,41).

Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde ekokardiyografi kullanılmaktadır. EF değeri KY sınıflamasında kullanılmakta olup, EF hesaplamak için kullanılan temel yöntemin Biplane Simpson yöntemi olması önerilmektedir. KY hastalarında en doğru tanıyı koymak ve tedavi düzenlenmesi için, sol ventrikül yapısı, sistolik ve diyastolik fonksiyonun yanı sıra tahmini sağ ventrikül fonksiyonu ve sistolik pulmoner arter basıncı derecesinin ölçülmesi gereklidir(42,43). Genel olarak EKO sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmakla birlikte, KEFKY hastalarında ise hastaların sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılır.

SV sistolik ve diyastolik fonksiyonun ölçümünde, mitral annulusun septal ve lateral bölümlerinin hareketiyle oluşan hızın ölçümü için Doku Doppler İnceleme (TDI) kullanılır. Miyokardiyal velosite ölçümünde üç temel içerik vardır; sistolik dalga (S'), erken diyastolik dalga (e') ve geç diyastolik dalga (a'), normal bir e' değeri (>8 cm/s septal, >10 cm/s lateral veya >9 cm/s ortalama) KY hastalarında genellikle azalmış olarak bulunur. E velositesinin (transmitral akım paterninden elde edilen erken E dalgası), e' velositesine oranı, sol atriyal dolum basıncı ve SV dolum basınçları ile doğrusal bir ilişki göstermektedir. SV diyastolik işlev bozukluğunun ekokardiyografik kanıtı azalmış e' (e' ortalama 15) veya bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi ile oluşur. E/e' oranının ≥ 15 olduğu olguların büyük çoğunluğu yüksek pulmoner kapiller kama basıncına (PKKB) sahiptir ve bu oranın ≤ 8 olduğu olguların da bu basınçları genellikle düşüktür(44, 45).

Nefes darlığı ile başvuru yapan hastalarda ayırıcı tanı açısından göğüs radyografisi çekilmelidir. KY tanısı açısından yararlı bilgiler elde edilebilir. Göğüs radyografisinde kardiyomegali, alveoler ve/veya interstisyel ödem gibi KY'yi işaret edebilecek bulgular olsada diğer tetkikler ve klinik bulgular ile hastalar değerlendirilmelidir (46,47).

Çizelge 2.8 Kalp yetmezliği şüphesi olan hastalarda tavsiye edilen tetkikler (Avrupa Kalp Cemiyeti Klavuzu 2021)

BNP-NT-proBNP	Sınıf 1 B
12 Derivasyonlu EKG	Sınıf 1 C
Transtorastik Ekokardiyografi	Sınıf 1 C
Göğüs radyografisi	Sınıf 1 C
Rutin kan testleri (Tam kan sayımı, üre, elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri, HbA1C, lipidler, demir parametreleri)	Sınıf 1 C

Kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT), nükleer görüntüleme ve kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRI) KY tanısında kullanılabilmekte olan yöntemlerdir, BT kardiyak daha çok anatomik ve yapısal olarak değerlendirmelerde yardımcı olan tetkiktir, koroner damarlarda iskemi araştırılması, protez kapak yapıları, sağ ve sol ventrikülün yapısal özellikleri gibi durumlarda önemli bilgiler vermektedir (48,49).

Kardiyak MRI görüntüleme, ventrikül ve atriyum hacimlerini, miyokard duvar kalınlığını ve ventriküler ejeksiyon fraksiyonlarını değerlendirmede altın standarttır, konjenital kalp hastalıklarında ve ekokardiyografik görüntülemenin yetersiz olduğu şartlarda aynı zamanda skar dokularında, kardiyak tümör şüphesinde, infiltratif ve inflamatuvar hastalıklarda tercih edilmesi gereken radyolojik tanı yöntemidir (50,51).

Nükleer tetkikler, tek kapılı foton emisyon tomografisi (SPECT) kullanılarak SV fonksiyonları ve perfüzyonu hakkında bilgi vermektedir, miyokardiyal canlılık için pozitron emisyon tomografisi (PET) ve SPECT kullanılmaktadır, nükleer görüntüleme yöntemleri ayrıca iskemik ve noniskemik etiyoloji ayrımında, tedaviye yanıtı değerlendirmede ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplamada kullanılmaktadır, kardiyomiyopatilerde ani ölüm riskinin değerlendirilmesinde sintigrafinin önemli yeri mevcuttur (52,53).

Endomiyokardiyal biyopsi, özellikle spesifik tanı düşünülen ve tanı koymanın yetersiz kaldığı, tedavi sürecinin tanıdan fayda görebileceği durumlarda kullanılır. Ayrıca transplante kalplerde rejeksiyon değerlendirilmesi için de kullanılmaktadır (54).

Noninvaziv testler ile saptanan geri döndürülebilir miyokard iskemisinin kanıtları olan hastalarda EF düşüklüğü saptanması halinde koroner anjiyografi düşünülmelidir. Optimal medikal tedaviye rağmen olan angina pectoris, semptomatik ventriküler aritmilerde veya yeni tanı kalp yetersizliği ile başvuran hastalarda, hastanın durumu koroner revaskülarizasyon için uygunsa koroner anjiyografi düşünülmelidir (55).

2.1.8. Kalp Yetmezliğinde Tedavi

Kalp yetmezliğinde tedavisinde temel amaç KY yatkınlığı olan hastalarda KY gelişme süresini ortadan kaldırmaya çalışmak veya yavaşlatmaktır, kronik KY ile takipli hastalarda hastaneye akut dekompanzasyonla yatışı azaltmak temel tedavi hedeflerinden birisidir, hastalarda optimal medikal tedavinin düzenlenmesi ve idame ettirilebilmesi zor ancak uygulanması gereken en önemli basamaktır.(56)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEI), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), beta blokerler (BB), minerelokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü (ARNI), ivabradin, sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i) ,diüretikler, hidralazin-isosorbid dinitrat kombinasyonu ve digoksin KY hastalarında kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan ACEI/ARB, BB, MRA, ARNI, ve SGLT-2i'leri DEF-KY hastalarında kılavuzlarda sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir (2).

Temel basamağı medikal tedaviler oluşturmakla birlikte seçilmiş hastalarda ICD, CRT, LVAD gibi cihazlar kullanılmaktadır (57).

2.1.8.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ADEI)

ADEI kardiyovasküler hastalıklar ve renal hastalıklarda geniş çaplı olarak kullanılmaktadır. Kardiyak hastalıklarda temelde anjiyotensin 2'nin sodyum tutucu, vazokonstriktif etkileri ve kardiyak remodellingi oluşturan etkilerini nötralize etmeyi destekler, sistemik damar direncinde azalmaya neden olur natriürezi artırır. Hipertansiyonda ve diyabetes mellitusta kullanımları ile renal yetmezlik ve kalp yetmezliği gelişimi azalır, konjestif kalp yetmezliğinde ve akut miyokard enfarktüsü sonrasında oluşan sol ventriküler yetmezlik durumunda mortaliteyi azaltırlar (58).

Kardiyovasküler olayların azaltılmasında perindoprilin etkinliği ile ilgili çalışma olan EUROPA çalışmasında perindopril kullanan hastalarda birincil

sonlanma noktasında kardiyovasküler mortalite, morbiditede anlamlı azalma gözlenmiş olup, DM, HT geçirilmiş miyokard enfarktüsü olan veya olmayan KAH hastalarında sonuçlarda iyileşme gözlenmiştir (59).

Sol ventriküler disfonksiyon çalışmaları (SOLVD) enalaprilin LV fonksiyon bozukluğu olan hastalarda mortalite üzerine etkisini incelemek için yapılmıştır. Aynı zamanda CONSENSUS çalışmasında enalaprilin KY hastalarında mortalitede azalma ve semptomatik olarak düzelme sağladığını göstermiştir (60,61).

2.1.8.2. Anjiotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) anjiotensin 1 reseptörünü (AT1) bloke ederler. AT1 reseptörleri aldosteron salınımı, hücre proliferasyonu, vazokonstriksiyon, sodyum geri emiliminde artış gibi zararlı kardiyovasküler etkilere sahiptirler (62).

ARB'ler ADEI kullanımı tolere edilemeyen hastalarda genellikle tercih edilirler. Kronik kalp yetmezliği ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu azalmış, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine toleranssız hastalarda kandesartanın etkileri (CHARM-Alternatif Çalışması) kandesartan ADEI tolere edemeyen hastalarda mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmıştır (63).

2.1.8.3. Anjiotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü

Kalp yetmezliğinde anjiotensiyon reseptör uyarıları ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu olumsuz sonuçları meydana getirmektedir. Bu etkilerin ortadan kalkması için valsartan ve sakubitril kombinasyonu oluşturulmuştur, valsartan AT1 inhibisyonu sakubitril ise neprilisin enzim inhibisyonu yaparak natriüretik peptid seviyesini artırır. Sakubitril valsartan kombinasyonu sınıf 1 öneri ile DEFKY hastalarında önerilmektedir (64).

PARADIGM-HF çalışmasında ARNI kullanımının, ADEI tedavisine göre kardiyak ölümlerde veya KY'ye bağlı hastaneye yatışı %20, tek başına kardiyovasküler ölümü %20, tek başına KY'de hastaneye yatışları %21 ve tüm nedenlere bağlı ölümleri %16 azalttığı gösterilmiştir (65,66).

2.1.8.4. Beta Blokerler

Beta blokerler kalp yetmezliğinde eski dönemler de başlangıç tedavisinde kullanımı önerilmemekte olan bir tedavi olmakla birlikte, son dönemlerde

tedavilerin gelişmesi ile beraber, beta reseptör inhibisyonunun kardiyak etkiler açısından olumlu etkilerinin gösterilmesi ADEI, diüretikler ile kombinasyonlarının kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Özellikle metoprolol, bisoprolol, karvedilol ve nebivololün mortaliteyi azalttığı SV üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (67). BB veya ADEI başlanması konusunda bir öncelik olmadığına yapılan çalışmalarda karar verilmiştir, yalnızca BB tedavisinin akut kalp yetmezliği tablosu geçtikten sonra başlanılmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. BB'lerin etkilerinin doz bağımlı olması tolere edilen en üst doza çıkmanın en faydalı olduğunu göstermiştir, ancak unutulmamalıdır ki negatif inotrop etki ileri evre kalp yetmezliği hastalarında olumsuz olarak karşımıza çıkabilmektedir (66),(68,69).

2.1.8.5. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

Aldosteron böbrek üstü bezlerinde zona glomerulozadan salgılanan bir hormondur. Aldosteron böbrekte distal tübüllerde ve toplayıcı kanallarda etki göstermekte olup, vücutta sodyum tutulumu ve potasyum atılımında önemli etkilere sahiptir (70). HT ve KY tedavilerinde kullanılmaktadır. KY'de mortalite ve morbiditeyi azalttıkları ispatlanmıştır, özellikle EF %35 ve altındaki semptomatik hastalarda klinik olarak düzelme sağladığı gösterilmiştir. Klinikte spironolakton ve eplerenon kullanılan MRA'lardır. RALES çalışması ve EPHEsus çalışmalarında klinik faydaları gösterilmiştir.

2.1.8.6. Diüretikler

Diüretikler KY'de kullanım amacı, KY hastalarında özellikle konjesyonu azaltmak ve övolemik durumu en az dozda diüretik tedavi ile idame ettirebilmektir (71). Mortalite üzerine etkileri yapılan çalışmalarda gösterilememiş olup, bütün KY türlerinde hipervolemi durumunda kullanılması önerilmektedir. Hipervolemi durumlarında kıvrım diüretikleri özellikle kullanılmaktadır (72). Sinerjist etkileri ve diüretik direnci açısından tiazid diüretikler, ADEI ve MRA'lar ile birlikte kullanılabilirler (73). Hipervolemi ve hiponatremi durumlarında hastaların stabilizasyonuna katkı sağlamak, sinerjist etki yaratmak ve diüretik direncini kırmak için tedaviye vazopressin reseptör antagonisti olarak tolvaptan eklenebilir (74)

2.1.8.7. İvabradin

Sinüs nodunda bulunan If (Funny) kanallarını inhibe eden bir ilaçtır. Temel ritim sinüs ritmi olan hastalarda etkilidir, optimal dozda BB, ADEI,ARB ve MRA kullanımı olan hastalarda istirahatte kalp hızı hala <70/dk sağlanamaması halinde DEFKY hastalarında başlanması önerilmektedir. İvabradin başlanılmadan önce maksimal dozda BB tedavi düzenlenmesi yapmak uygun tedavi seçeneği olarak görülmektedir. SHIFT çalışmasında DEFKY hastalarında ivabradin kullanımı sonucunda morbidite ve mortalitede azalma izlenmiştir (75,76).

2.1.8.8. Digoksin

Digoksin oral olarak kullanılan ve mortaliteyi artırmayan tek pozitif inotrop ajandır. ADEI ve diüretiklere rağmen semptomları devam eden DEFKY hastalarında tedaviye eklenebilir, AF hastalarında hız kontrolü amacıyla kullanılabilir, mortalite üzerine etkisi yoktur. Kronik renal yetmezlik hastaları ve kas kitlesi düşük olan özellikle yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (77).

2.1.8.9. Hidralazin/İsosorbid dinitrat

NYHA sınıf 3-4 olan DEFKY ile takipli siyahi ırktan hastalarda yapılan bir randomize çalışmada ADEI, BB, MRA alan hastalarda Hidralazin/İsosorbid dinitrat tedavisinin mortalite ve morbiditede anlamlı olarak azalma sağladığı gösterilmiştir (78).

2.1.8.10. Cihaz Tedavileri

KY hastalarının çoğunda ani ölüm görülebilmektedir, bu durumun nedeni genellikle ventriküler taşikardiler (VT) ve/veya ventriküler fibrilasyondur (VF). Ölümcül ritim bozukluklarını engellemek için temel olarak kullanılan tedavi seçeneklerinin başında implante edilebilir kardiyak defibrilatör (ICD) implantasyonu gelmektedir. Antiaritmik ilaçlar taşikardiyi engelleyebilmekte ancak mortaliteyi azaltmamaktadır. DEFKY ile takipli hastalarda MADIT çalışması MI öyküsü olan hastalarda EF%35 ve altında olan hasta grubuyla yapılmış ilk büyük çalışmadır ve ICD grubunda yaklaşık 27 aylık takipte mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (79).

Yaşam beklentisi en az bir yıl olan, en az üç aylık sürede optimal medikal tedaviye rağmen EF %35 veya altında olan NYHA Sınıf II/III hasta

populasyonunda ani ölümü ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmak için primer koruma amaçlı ICD önerilmektedir. Tedaviye dirençli Sınıf IV hastalarda ICD önerilmemektedir (2).

KY ile takipli hastalarda sol dal bloğu (LBBB) özellikle kalbin iletim yollarında sıralamada bozulmaya neden olarak ventriküler kasılmanın zamanlamasını değiştirir. Sonuç olarak eş süreli kasılması gereken septum ve lateral duvardan septum erken, lateral duvar ise belirgin olarak geç kasılır, ventriküler doluş bozulur, sol ventriküler kontraktilite azalır, diyastolik mitral kapak yetersizliği gelişir ve paradoksal olarak septal duvar hareketleri oluşur (80).

Bu hastalarda sinüs ritminde, optimal medikal tedaviye rağmen NYHA Sınıf II, III veya ambulator IV olanlarda EF %35 ya da altındaysa QRS süresi 150 milisaniye üzerinde ve LBBB olan hastalarda CRT implantasyonu Sınıf I kanıt düzeyi A olarak kabul edilmektedir. QRS süresi 130-149 milisaniye arasında olan hastalarda kanıt düzeyi B olarak kabul edilmiştir. Benzer özellikte QRS süresi 150 milisaniye üzerinde olan ama tipik LBBB olmayanlarda CRT Sınıf IIa/kanıt düzeyi B olarak yer almaktadır. Bu hastalara benzer ancak QRS süresi 130–149 milisaniye arası olan hastalarda CRT endikasyonu Sınıf IIb kanıt düzeyi B olarak sınıflandırılmıştır. Dar QRS'li hastalarda CRT kullanımı önerilmemektedir (2).

2.2. Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp atım hızı insanlarda vital değerlendirmesinde önemli olarak kullanılmaktadır, bunun yanında kalp hızı değişkenliği (KHD) otonom sinir sistemi tarafından kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinin önemli bir ölçütüdür (81).

RR aralıkları kullanılarak hesaplanan kalp hızı değişkenliğinin akut miyokard enfarktüsü sonrasında risk değerlendirilmesi, diyabetik nöropatilerde erken tanı konulması gibi az sayıda kullanım alanı mevcuttur, son dönemlerde ise KY hastalarında KHD kullanılarak risk tahminleri ve hastalık progresyonları gösterilebilmektedir (82). KHD değerlendirmesi insanlarda genellikle ayaktan 24 saatlik EKG kayıtlarının incelenmesi ile yapılmaktadır (83).

KHD değerlendirmede frekans alanı parametreleri ve zaman alanı parametreleri klinik pratikte kullanılmaktadır. Frekans alanı ölçümleri dört değişkene bağlı dağılımları ölçer, kalp atış hızına göre ultra düşük frekans (ULF), çok düşük frekans (VLF), düşük frekans (LF), ve yüksek frekans (HF) bantları

olarak değerlendirilir. Zaman alanı ölçümleri ise, ardışık kalp atışları arasındaki zaman periyodu olan atımlar arası aralığın ölçümlerindeki değişkenlik miktarını ölçer (84). Ayrıca kalp hızı türbülanslı ve lineer olmayan/kompleks parametreler çalışmalarda kullanılmakta olan ölçüm çeşitleridir.

2.3. Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi; sempatik sinir sistemi, parasempatik sinir sistemi ve enterik sinir sisteminden oluşmaktadır, iskelet kasları hariç tüm vücutta sinirsel kontrolden sorumludur, sinir sistemi homeostazda etkin rol oynamaktadır (85).

Sempatik sinir sistemi periferde preganglionlar, ganglionlar ve postganglionlardan oluşmaktadır. Preganglionik periferik sempatik sinir sistemi torakolomber bölgedeki hücre gövdelerinden meydana gelmektedir, bunlar arasında çölyak ganglionları, aortiko-renal ganglionlar, üst ve alt mezenterik ganglionlar bulunur. Postganglionlar ise 3 adet servikal, 11 torakal, 4 lomber, 4-5 sakral paravertebral ganglionlardan oluşur ve bu sistemler birbirleriyle sinaps yaparlar. Sempatik sinir sisteminde preganglionik nörotransmitter asetilkolindir ve postganglionik nöronların reseptörleri nikotinik tiptedir, postganglionik nörotransmitter, periferik hedef dokulardaki adrenerjik reseptörlerle birlikte tüm uç organ bağlantıları için norepinefrindir. Sempatik postganglionik nörotransmitterlerin birkaç istisnası vardır; nörotransmitter olarak norepinefrinin salındığı tüysüz derinin bazı bölgeleri (avuç içi ve ayak tabanı) hariç, ter bezlerindeki postganglionik sinirler asetilkolin salgılar ve muskarinik reseptörler üzerinde etki gösterir. Asetilkolin, adrenal medulladaki kromaffin hücrelerine postganglionik iletim için reseptördür; ve böbreğe giden postganglionik sempatik lifler dopamin salgılar. Parasempatik sinir sisteminde ise preganglionik nöronlar 3., 7., 9. ve 10. kranyal sinirler ile 2., 3. ve 4. sakral sinirlerde merkezi sinir sistemini terk eder. Sempatik sinir sisteminden farklı olarak periferik parasempatik sinir sistemi, vertebralar boyunca sürekli bir gangliyon dizisine sahip değildir(86)

Enterik sinir sistemi iki gangliyonik pleksustan oluşmaktadır, bunlar myenterik (Auerbach) ve submukozal (Meissner) olarak isimlendirilir. Myenterik pleksus, gastrointestinal kanalın uzunlamasına ve dairesel düz kasları arasında yer alırken, submukozal pleksus, submukozanın içinde bulunur. Enterik sinir sistemi kendi kendine yeten bir yapıya sahiptir ve yerel refleks aktivitesi yoluyla çalışır,

ancak sıklıkla merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminden girdi alır ve onlara geri bildirim sağlar. Enterik sinir sistemi, postganglionik sempatik nöronlardan veya preganglionik parasempatik nöronlardan girdi alabilir. Submukozal plexus su ve elektrolitlerin bağırsak duvarı boyunca hareketini yönetirken myenterik plexus bağırsaktaki dairesel ve uzunlamasına kas hücrelerinin peristaltizmi oluşturmak için kasılmasını koordine eder(87).

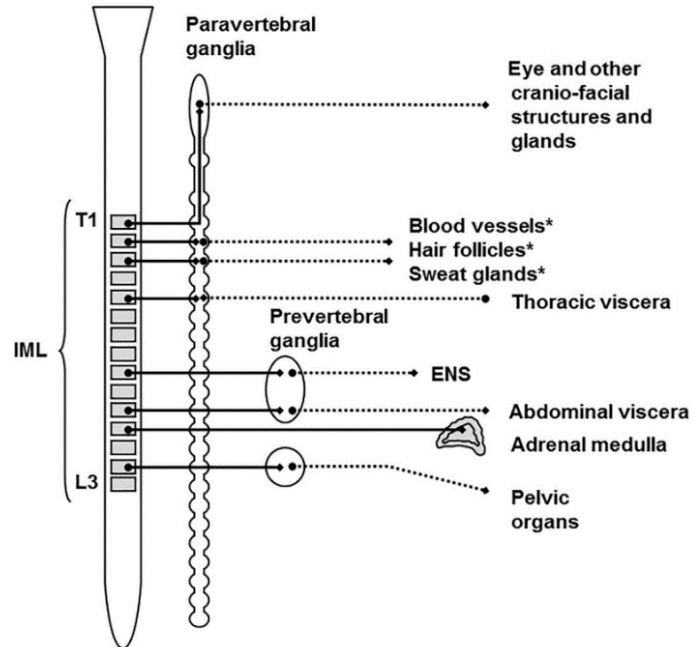
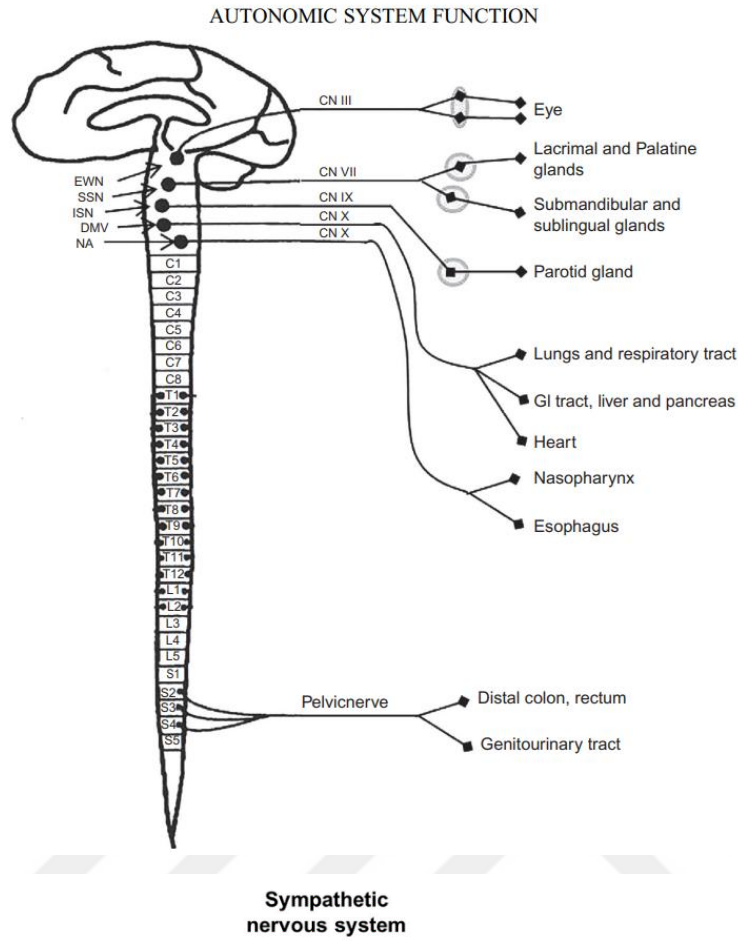
Çizelge 2.9 Otonom Sinir Sistemi Etkileri

	Sempatik	Parasempatik
KALP		
Kasılma	Artar	Azalır
SA nod	Hızlanır	Yavaşlar
AV nod, Purkinje hücresi	İletim artar	İletim azalır
SOLUNUM SİSTEMİ		
Bronş Kasları	Gevşer	Kasılır
Bronş Bezleri	Salgı azalır	Salgı artar
GASTRO-İNTESTİNAL SİSTEM		
Sekresyon	Azalır	Artar
Motilite	Azalır	Artar
SAFRA KESESİ	Salgı azalır Kasılma azalır	Salgı artar Kasılma artar
GENİTAL ORGANLAR		
Erkek Genital	Ejeksiyon	Ereksiyon
Uterus	Gebelerde kasılma Gebe olmayanda gevşeme	Mixt etki
VASKÜLER YAPILAR		
Cilt ve mukoza arterleri	Kasılma	-
İskelet kası arterleri	Kasılma	-

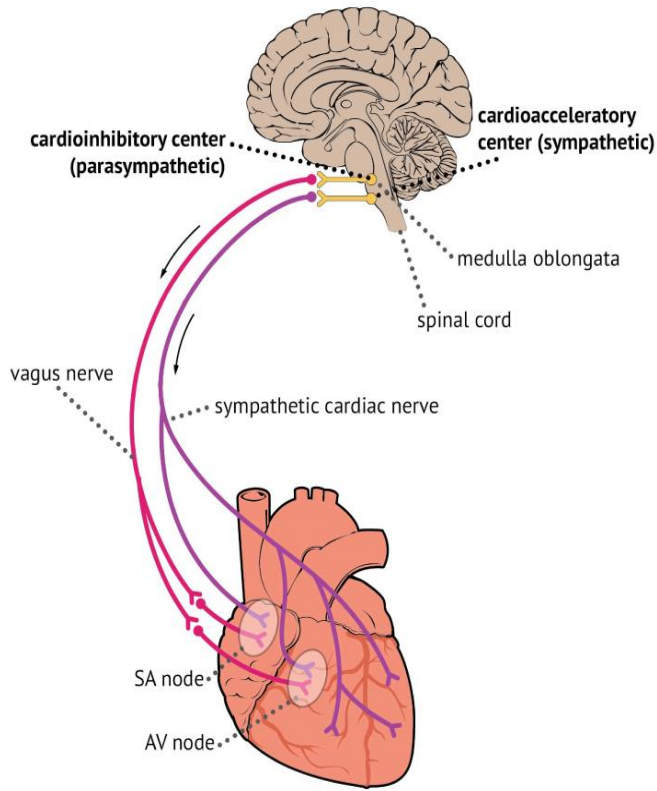
Koronerler	Kasılma	Gevşeme
Venler	Kasılma	-
Abdominal arterler	Kasılma	-
GÖZ		
Siliyer kas	Gevşeme	Kasılma
Sfinter kas	-	Kasılma
Radial kas	Kasılma	-
CİLT		
Ter bezleri	Salgı artışı	-
Pilomotor kaslar	Kasılma	-

2.3.1. Otonom Sinir Sisteminin Etkileri

Genellikle sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi birbiri ile iç içe çalışmaktadır. Sempatik sinir sistemi vücudu stres durumlarına hazırlayan bir yapılar bütünüdür. Vücudun istirahat döneminde depoladığı enerjiyi stres koşullarında korunma amacıyla kullanan bir yolaklar bütünüdür. Kardiyak ve pulmoner sistem gibi organlarda aktivite artışı, periferik damarlarda vazokonstriksiyon, gastrointestinal sistemde yavaşlamaya neden olmaktadır. Parasempatik sistem ise organların bazal çalışmalarını düzenleyen ve vücutta üretilen enerjinin depolanmasını sağlayan sistemdir. Sempatik sinir sistemi ile denge içinde çalışan sistem genellikle sempatik otonomiye antagonize etmek üzerine fonksiyon görür. Gıdaların emilimi ve enerji depolanmasını sağlamak amacıyla gastrointestinal sistemin aktivitesini arttırırken, solunum ve dolaşım sisteminin bazal şartlarda çalışmasını sağlar. Kardiyak hızı ve solunum sayısını azaltır. Periferik damarlarda ise vazodilatasyon sağlar (85).



Şekil 2.1 Otonom Sinir Sistemi, Parasempatik Sinir Sistemi ve Sempatik Sinir Sistemi



Şekil 2.2 Otonom Sinir Sisteminin Kardiyak Uyarımı

2.4. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri

Çizelge 2.10 Zaman Alanı Parametreleri

Ortalama R-R (dakikada oluşan kalp atımı)	Direk olarak değişkenlik gösteremez otonom fonksiyonla ilgili bilgi vermektedir
SDNN (RR standart sapması)	Tüm NN aralıklarının standart sapması
SDANN (Ortalama RR standart sapması)	Dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının standart sapması
rMSSD (RR interval farkının karekök ortalaması)	Yirmi dört saatlik ölçümde ortalama NN aralıklarının, farklılıklarının karelerinin toplamının kareköküdür
NN50	Bütün kayıtlar sırasında aralarında 50 ms'den fazla fark olan komsu NN intervali sayısıdır
pNN50	NN50 sayısının toplamının tüm NN sayısına oranı

Çizelge 2.11 Frekans Alanı Parametreleri

Total Power(TP)	Kalp hızı değişkenliğinin toplam değişkenliğidir
Very low frequency power(VLF)	Her 25 saniyede ve her 5 dakikada bir frekanslarda kalp hızında yatan salınımların büyüklüğü
Low frequency power (LF)	60 saniyede üç ila dokuz döngü aralığında kalp hızı salınımlarının büyüklüğüdür
High frequency power (HF)	Dakikada 9 ila 24 devir aralığında kalp atış hızı titreşimleridir ve tipik yetişkin solunum frekanslarının aralığıdır (Ventilasyona bağlı parasempatik aktivite değişimini gösterir)
Normalized low frequency(LFnu)	Düşük frekanslı güçle hesaplanan KHD oranı
Normalized high frequency (HFnu)	Yüksek frekanslı güçle hesaplanan KHD oranı (KHD üzerindeki parasempatik etkiyi gösterir)
LF/HF	Sempatovagal dengeyi gösterir (Oran arttıkça sempatik baskınlık vardır)

2.4.1. Kalp hızı değişkenliği klinik kullanım alanları

Kalp hızı değişkenliği klinik olarak diyabetes mellituslu hastalarda otonom nöropati varlığı ve akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda ventriküler disritmi ve ani kardiyak ölüm risklerini göstermek amacıyla kullanılmıştır.

Akut miyokard enfarktüsünde eskiden KHD değişkenliği mortalite riskini göstermekte kullanılabılırken modern medikal tedaviler ve perkütan girişimlerin gelişmesi KHD ile ilgili parametrelerin kullanımında kısıtlılıklara yol açmıştır, erken dönemlerde miyokardiyal stunning etkisi KHD üzerinde yanlış ölçümlere yol açabilmekteyken en az altı hafta sonra yapılan ölçümler daha doğru sonuçlar açısından etkili olabilmektedir (88,89).

Koroner arter hastalığı ile takipli hastalarda koroner arterlerinde %50 ve üzerinde darlık olanlarda KHD parametrelerinde anlamlı azalma görülmüştür (90).

Polonyada yapılan bir çalışmada KY'li hastalarda tüm KHD değişkenleri kontrollere göre anlamlı derecede düşük olarak sonuçlandı. NYHA sınıf II hastaların SDNN ve SDANN değerleri sınıf III veya IV hastalarına göre daha yüksek bulundu. İskemik veya dilate kardiyomiyopati hastalarda KHD parametreleri benzerdi (91).

Yapılan bazı çalışmalarda kontrol gruplarına kıyasla özellikle KY hastalarında KHD parametrelerinde belirgin farklılık saptanmıştır, ve bu farklılıklar artan morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (92).

2.4.2. Kalp Hızı Değişkenliğinde kullanılan parametreler

Zaman alanı parametrelerinden, SDNN ve SDANN Sinüs ritminde olan hastalarda bakılması uygun parametreler olup atrial fibrilasyon mevcut hastalarda anlamsız şekilde yüksek sonuç vermektedir. Ölçüm yapılan değerin düşük sonuç vermesi sirkadiyen ritmin düzensiz olduğunu göstermektedir, değerin yüksek olması ise olumsuz nitelik taşımamaktadır. SDNN > 100 msn olması kronik kalp yetmezliğinde yıllık mortalite %5,5 iken, SDNN < 50 ise yıllık mortalite %51,4 olarak bulunmuştur.

Frekans alanı parametreleri değerlendirilmesinde ise VLF parasempatik sistemle ilgili aktivitelerde bilgi vermektedir, ADEI kullanımı ile ölçülen değer azalmakta olup renin-anjiyotensin sistemini etkilediği bu şekilde gösterilebilmektedir. LF, Hem parasempatik hem de sempatik sistemin değerlendirilmesinde kullanılır, HF solunuma bağlı olan efferent vagal tonusu göstermektedir, düşük solunum hızı LF'yi düzenler çünkü hem sempatik hem de parasempatik sistem birlikte çalışabilmektedir, ancak hızlı solunum esnasında parasempatik baskılanma olmaktadır ve HF gücü azalır. LF/HF, LF hem parasempatik hem de sempatik balansı gösterirken, HF parasempatik sistemi göstermektedir, bu oran ise sempatik ve parasempatik arasındaki değişkenliği yansıtır.

2.5. Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 İnhibitörleri

Sodyum glukoz ko-transporter 2 reseptörü glukozun %90'a yakınının reabsorbe edildiği proximal tübülde bulunmaktadır. SGLT-2 inhibitörleri bu

reseptörü inhibe ederek böbrekten glukoz Emilimini azaltıp glukozüri ve natriürez sağlamaktadır (93).

Tip-2 diyabetes mellitus bulunan hastalarda diyabetes mellitus tedavisine yönelik olarak kullanılmaya başlanan SGLT-2 inhibitörleri, yapılan çalışmalarda DM bulunsun veya bulunmasın KY hastaları içinde natriüretik etkilerinin mevcut olduğundan kullanılmaya başlanılmıştır, KY hastalarında mortalite ve hastaneye yatış sıklığını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (94–96).

SGLT-2 inhibitörü ilaçlardan onaylananlar sıraya göre dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, tofoglilozin, luseogliflozin, sotagliflozin'dir. Empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin selektif olarak reseptör düzeyinde inhibisyon yapmaktadır.

Bu ilaç grubunun olumlu etkileri DM hastalarında; HbA1c'yi düşürmek, kilo kaybı sağlamak, hipoglisemi gelişmesi riskinin düşük olması, kan basıncını 4-5mmhg kadar azaltmak, serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi azaltmasıdır (97). SGLT-2 inhibitörlerinin yapılan bazı çalışmalarda da AF sıklığını azaltabildiği, renoprotektif etkileri olduğu, kardiyoprotektif etki olarak da kardiyak fibrozis ve oksidatif stresin azaltılması ile koruma sağladığı gösterilmiştir(98,99).

Glukozürik ve natriürik etkilerinden dolayı hastalarda hipovolemi ve hipotansiyon vasküler volüm kaybına bağlı olarak görülebilmektedir. Özellikle hipovolemi ve hipotansiyon riskini artırabilecek HT ve KY'de kullanılan diğer ilaçlar ile etkileşime dikkat edilmesi gerekmektedir. Hipoglisemi yapması genellikle beklenmemektedir ancak diğer insülin salgısını artıran ilaçlarla kullanımı hipoglisemi riskini artırabilmektedir. Fournier gangreni, genitoüriner sistem enfeksiyonları, kemik kırıkları ve LDL kolesterol seviyesinde artış diğer yan etkileridir (100,101).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma prospektif, gözlemsel ilaç çalışması olup, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalı'nda uzmanlık tezi olarak planlandı. Akdeniz Üniversitesi Tıp fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.01.2023 ve 05.04.2023 tarihli 44/136 nolu kararları doğrultusunda, Türkiye Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu'nun onayı da alınarak çalışma gerçekleştirildi.

3.1. Araştırma Evreni, Örneklem Seçimi ve Veri Toplama Zamanı

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde 15.03.2023 ve 15.08.2024 tarihleri arasında yatmakta olan düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ile takipli optimal medikal tedavi alan, akut kalp yetmezliğinin stabilizasyonunun sağlandığı 3 ay ve üzeri SGLT-2 inhibitörü kullanan ve daha önce SGLT-2 inhibitörü kullanımı olmayan 40 hasta çalışmaya alındı. Stabilizasyon sağlanan hastalardan detaylı olarak çalışmamız ile ilgili bilgi verilerek gönüllü olur formu imzası alındı, hastalara sabah saat 09.00'da 24 saatlik ritim holter cihazı takılarak ertesi gün sabah 09.00'a kadar cihazın ölçüm yapmasına dikkat edildi. Hastalarda kalp hızını etkileyebilecek olan anemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, akut kalp yetmezliği, sepsis gibi durumlarında olmamasına dikkat edildi.

3.2. Çalışmaya Alma Kriterleri

18 yaşından büyük olmak

Ejeksiyon Fraksiyonu %40'ın altında olma

Optimal kalp yetmezliği tedavisine (beta bloker+anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/ anjiyotensin reseptör blokörü+ mineralokortikoid reseptör antagonisti) ek olarak en az üç aydır SGLT-2 inhibitörü kullanmak (1.Grup) veya SGLT-2 henüz kullanmayan hastalar (2.Grup).

3.3. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olması

Kronik böbrek yetmezliği evre 3-4

Hipotiroidi-Hipertiroidi

Hemoglobin değeri <8gr/dl olanlar

Akut kalp yetmezliği tablosunda olanlar

Konjenital kalp hastalığı olanlar

Diğer hastalıklar (Terminal dönem malignite, son dönem karaciğer hastalığı olanlar, sepsis)

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada toplanılan verilerin analizi SPSS 24.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Version 24.0) programı ile yapıldı. Tanımlayıcı bulgular, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde dağılımları, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma, ortanca, minimum değer, maksimum değerle gösterildi.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro- Wilk Testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin bağımlı değişkenle ilişkisi, Mann Whitney U testi ve bağımsız gruplarda t testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kardiyoloji kliniğinde düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği nedeniyle optimal medikal tedavi altında takip edilen SGLT-2 inhibitörü kullanan 20 hasta ve SGLT-2 inhibitörü kullanmayan 20 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %17,5'i kadın %82,5'i erkek olup, yaş aralığı 40 ile 81 arasında değişmektedir, ortalama yaş 63,4'tür. SGLT-2 kullananlarda ortalama yaş 62,95 kullanmayanlarda ise 64 olarak hesaplandı.

Ejeksiyon fraksiyonuna göre grup analizinde genel ortalama EF %26,9 olup en düşük EF %10 en yüksek EF %39 olarak çalışmaya dahil edilmiştir. SGLT-2 inhibitörü kullananlarda EF ortalaması %24 SGLT-2 inhibitörü kullanmayanlarda ise ortalama EF %29,95 olarak bulundu.

Hastalarda kalp hızı parametreleri değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda maksimum kalp hızı ortalaması 121,35 kullanmayan hastalarda ise 114,75 olup, en düşük kalp hızı ortalaması SGLT-2 inhibitörü kullananlarda 56,95 kullanmayanlarda ise 51,85 olarak ölçüldü. Ortalama kalp hızı değerlerinin ortalamasına bakıldığında ise SGLT-2 inhibitörü kullananlarda 75,10 kullanmayanlarda ise 71,40 olarak hesaplandı.

TP değeri ortalaması SGLT-2 inhibitörü kullananlarda 873,985 kullanmayanlarda ise 1636,160 olarak hesaplandı. VLF değeri SGLT-2 inhibitörü kullananlarda ortalama 410,535 kullanmayanlarda 1084,450 olarak ölçüldü. LF değeri ortalaması SGLT-2 inhibitörü kullananlarda 190,735 kullanmayanlarda 348,350 olarak değerlendirildi. HF değeri SGLT-2 inhibitörü kullananlarda ortalama 200,150 kullanmayanlarda 170,745 olarak hesaplandı.

LF/HF oranı SGLT-2 inhibitörü kullananlarda 1,538 SGLT-2 inhibitörü kullanmayanlarda 1,740 olarak hesaplandı.

SDNN değerleri ortalama 53,40 kullanmayanlarda ortalama 79,20 olarak ölçüldü. SDANN index değeri SGLT-2 inhibitörü kullananlarda 43,95 kullanmayanlarda 64,60 olarak hesaplandı. SDNN index SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda ortalama 30,75 kullanmayan hastalarda ise 39,80 olarak hesaplandı.

pNN50 değeri SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda ortalama 13,15 kullanmayan hastalarda ise ortalama 12,35 olarak hesaplandı.

rMSSD SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda ortalama olarak 38,90 SGLT-2 inhibitörü kullanmayan hastalarda ise 35,15 olarak ölçülmüştür.

Hastaların %52.5'inde sigara kullanımı mevcuttur. Hastaların özellikleri ve kalp hızı değişkenliği ile ilgili tanımlayıcı normal dağılım verileri çizelge 4.1'de gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanıp kullanmamaya ilişkin ortalama değerler ve p değerleri ise çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1 Hastaların özellikleri ve kalp hızı değişkenliği parametreleri

Hastalar (n=40)	En Düşük	En Yüksek	Ortalama	Medyan
Yaş	40	81	63,43	63,5
EF	10	39	26,98	27
Maksimum Kalp Hızı	45	216	118	106
Minimum Kalp hızı	27	91	58	55
Ortalama Kalp Hızı	44	110	77	72
Total Güç	61	5300	1255	815
VLF	15	3297	797	458
LF	2	1462	269	125
HF	3,9	1454	185	91
LF/HF	0,3	4,7	1,6	1,4
SDNN	12	147	66	65
SDNN İndex	9	88	35	33
SDANN index	1	142	54	5479
pNN50	0	58	12,75	6,5
rMSSD	7	114	37	29,5
			Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Erkek		7	17,5
	Kadın		33	82,5
Sigara	Kullanan		21	52,5
	Kullanmayan		19	47,5

Çizelge 4.2 SGLT-2 İnhibitörü Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Ortalama Değer Verileri

Hasta Sayısı (n=40)	SGLT-2		
	Kullanan	Kullanmayan	p Değeri
Yaş	64	62,95	
EF	24	29,95	0,012
Maksimum Kalp Hızı	121,35	114,75	0,675
Minimum Kalp Hızı	56,95	51,85	0,255
Ortalama Kalp Hızı	75,10	71,40	0,415
Total Güç	873,985	1636,160	0,074
VLF	410,535	1084,450	0,012
LF	190,735	348,350	0,344
HF	200,150	170,745	0,607
LF/HF	1,538	1,740	0,402
SDNN	53,40	79,20	0,002
SDNN Index	30,75	39,80	0,126
SDANN Index	43,95	64,60	0,050
pNN50	13,15	12,35	0,817
rMSSD	38,90	35,15	0,756

4.1.SGLT-2 İnhibitörü Kullanımına Göre Kalp Hızı Parametlerinin Karşılaştırılması

SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalarda maksimum kalp hızı istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlanmamıştır($p=0.675$), minimum kalp hızı ($p=0.255$) ortalama kalp hızı ($p=0.415$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır (Çizelge 4.2).

4.2. SGLT-2 İnhibitörü Kullanıma Göre Kalp Hızı Değişkenliği Parametlerinin Karşılaştırılması

SGLT-2 İnhibitörü kullanıma göre bakılan kalp hızı değişkenliği parametrelerinde yapılan karşılaştırmalarda SDNN ($p=0,002$) ve VLF ($p=0,012$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. LF ($p=0,344$), HF ($p=0,607$), LF/HF ($0,402$), SDNN Index ($p=0,126$), SDANN Index ($p=0,05$), pNN50 ($p=0,817$), rMSSD ($p=0,756$) değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır.



5. TARTIŞMA

Otonom sinir sistemi homeostazın sürdürülmesi için sempatik ve parasempatik aktiviteyi dengede tutmaya çalışan insan vücudunda çok önemli bir yere sahip sistemdir. Fizyolojik olarak gün içerisinde sempatik ve parasempatik aktivitelerin birbirine göre dengesi gözetilmektedir. Ancak çeşitli patolojik durumlarda bu denge bozulabilmektedir. Kalp yetmezliğinde sempatik aktivite ve parasempatik aktivite dengesi bozulmakta vücutta otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilen organlarda çeşitli düzensizlikler görülmektedir.

Kalp hızı değişkenliği (KHD) kardiyak açıdan otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinin yapılabildiği uzun süredir çeşitli kardiyak patolojilerde morbidite ve mortalite açısından yol gösterici olmuş kardiyak otonominin noninvaziv değerlendirilebildiği bir ölçüm yöntemidir. KHD hastalıklar dışında yaş, sigara kullanımı, stres durumu, fiziksel aktiviteler gibi durumlardan da etkilenmektedir.

Kalp yetmezliği dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir, hastaneye yatış sıklığını ve mortaliteyi azaltmak adına çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Son dönemde özellikle Tip 2 DM tedavisinde kullanılmaya başlayan SGLT-2 inhibitörlerinin EMPAREG OUT-COME, DAPA-HF DECLARE , TIMI-58 ve CANVAS gibi yapılan çalışmalarda bu tedavi etkilerine ek olarak renoprotektif ve kardiyoprotektif etkilerinin olduğu gösterilmiş, hastaneye yatış oranlarını ve kardiyovasküler ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Güncel kardiyoloji kılavuzlarında SGLT-2 inhibitörlerinin KY tedavisinde kullanımının önemi vurgulanmaya başlamıştır. Tip 2 DM'den bağımsız olarak DEFKY'li hastalarda hastaneye yatış sıklığını ve mortaliteyi azaltıcı etkileri gösterilmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda bazı kardiyak ilaçların kalp hızı değişkenliği ile ilgili etkileri gösterilmiştir. Güneş ve arkadaşlarının Trimetazidine ile ilgili yapılan bir çalışmada kalp yetmezliği ile takipli optimal medikal tedavi alan grupta 3 aylık trimetazidine tedavisi gören grupta SDNN ve SDANN değerleri anlamlı olarak kullanmayan gruba göre yüksek bulunmuştur (102).

Yüz doksan dokuz kalp yetmezliği hastasının yer aldığı bir diğer çalışmada BB kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırılmış olup, BB kullanan hastalarda

kalp hızı değişkenliği verilerinde özellikle VLF, HF ve TP değerleri ile SDNN değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (103).

Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tümü BB kullanan iskemik kardiyomiyopati ile takipli ortalama EF değerleri %34.5 ve NYHA sınıf 2-3 olan yetmiş yedi kişilik bir hasta grubunda başlangıç KHD değerleri benzer olarak bulunmuş olup, on iki haftalık süreç sonunda kontrol grubu ve arb almaya başlayan grup arasında, arb kullanan grup lehine KHD parametrelerinden pNN50 hariç hepsi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (104).

Bizim çalışmamızda DEFKY ile takipli optimal medikal tedavi altında takip edilmekte olan hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımına ilişkin KHD sonuçlarının karşılaştırılması adına kırk kişilik hasta popülasyonunda SGLT-2 inhibitörü kullanımına ve kullanılmamasına göre değerlendirilme yapılması planlandı. Çalışmanın amacı KY'de mortalite ve morbidite göstericisi olan KHD'nin güncel kılavuzlarda yer alan SGLT-2 inhibitörü kullanımıyla değişimlerinin değerlendirilemesiydi. Tüm hastaların alabildiği optimal medikal tedaviyi kullanmasına dikkat edildi. Sigara kullanan hastalar belirlendi. Ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altında ve hastaların sinüs ritminde olmasına, aynı zaman diliminde ritim holter cihazı ile değerlendirme yapılmasına dikkat edildi.

Kalp hızı parametrelerinden minimum kalp hızı, maksimum kalp hızı ve ortalama kalp hızı değerlerinin karşılaştırılması sonucunda hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanıma göre istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bu değerlerin ortalama sonuçları SGLT-2 inhibitörü kullananlarda daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonucun değerlendirilmesi açısından bakıldığında; optimal medikal tedavi alan hastaların bazılarında SGLT-2 inhibitörü kullanılsa bile kalp hızının azalmasına etki etmemesi veya BB kullanımındaki farklılıklardan dolayı böyle bir sonucun çıkması muhtemel olarak düşünülmektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin kalp hızına negatif veya pozitif inotropik olarak etkileri gösterilmemiş olsada, yapılan bazı çalışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kalp yetmezliği tedavisinde başarısının elde edilmesi nedeniyle aritmi sıklığında da azalmaya neden olabileceği gösterilmeye çalışılmıştır. SGLT-2 inhibitörlerinin iyon kanalları modülasyonu üzerinden etki göstererek kardiyak artimilerin aksiyon potansiyelini etkileyerek azaltabileceği düşünülmüştür.

Kalp hızı değişkenliği parametreleri kıyaslandığı zaman hastalarda iki grup arasında zaman alan parametrelerinden SDNN ($p=0.02$) ve frekans alan parametrelerinden VLF'de ($p=0.012$) SGLT-2 inhibitörü kullanan grup ile kullanmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçların olduğu görülmektedir. Özellikle sinüs ritmindeki hastalarda bakılması uygun olan SDNN değerinin yüksek olması klinik olarak anlamlı sonuçlar göstermemektedir, ancak düşük sonuçların elde edilmesi ise sirkadiyen ritimdeki bozulmanın göstergesidir.

Çalışmamızda ortalama SDNN değerleri SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta 53.40 kullanmayan grupta ise 79.2 olarak bulunmuştur.

rMSSD, VLF ve HF parasempatik aktiviteyi gösteren parametrelerdendir. çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta rMSSD ve HF değerleri ortalama bazında kullanmayan gruba göre yüksek ancak istatistiksel olarak anlamsız sonuçlanmıştır. VLF değeri ise SGLT-2 inhibitörü kullanmayan grupta yüksek sonuçlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

LF/HF sempatovagal aktiviteyi göstermekte olup SGLT-2 kullanan grupta düşük çıkmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir, kardiyak otonom nöropati ile ilişkili vazovagal senkop değerlendirilmesi için Tip 2 DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada vazovagal senkop değerlendirilmesi için hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımına bağlı olarak holter monitörizasyonu ile LF/HF oranı değerlendirilmiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda otonom sinir sistemi açısından sempatovagal dengeyi gösteren LF/HF değerleri vazovagal senkop açısından anlamlı olarak bulunmuş, ancak kardiyoinhibitör senkop açısından anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamıza katılan popülasyonda çalışma ile ilgili istatistiksel sonuçların değerlendirilmesinde, optimal medikal tedavi düzenlenmesinde ilaç gruplarının her zaman tolere edilememesi nedeniyle doz titrasyonunun her hastada aynı düzeyde yapılamaması da göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastaların gündüz veya gece olarak KHD parametrelerinin ayrı ayrı saat dilimlerinde incelenmemesi farklı ilaç kullanım saatlerinin olması nedeniyle yapılmamış olup yirmi dört saatlik ortalama değerler çalışmada ele alınmıştır. Sigara kullanımı, yaş, cinsiyet farkları ve özellikle ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan grupta farklı olması

Çalışma sonuçlarını etkilemiş olabileceği düşünülmektedir, optimal medikal tedavilerin kullanılmaya başlama sürelerinin değişkenliği gibi durumların çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünülebilir.



6. SONUÇLAR

Kalp yetmezliği dünyada yüksek morbidite ve mortaliteden sorumlu olmaya devam etmektedir, yapılan çalışmalar medikal tedavilerin düzenlenmesine ışık tutmaktadır. Tip 2 DM tedavisinde kullanılan sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri kan şekeri regülasyonundaki faydalarına ek olarak kardiyak ve renal olumlu etkileri çalışmalarda gösterilmiş ve güncel kılavuzlarda yerini almış bulunmaktadır, kardiyak açıdan tüm etkileri hala aydınlatılamamış olan SGLT-2 inhibitörlerinin kalp hızı değişkenliği açısından değerlendirildiği alışmamızda SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamız sınırlı sayıda kişi ile yapılmış olup, bu önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Bu bağlamda daha güvenilir ve etkili sonuçlara ulaşmak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. ÖZET

Sodyum-Glukoz Ko-Transporter-2 inhibitörü (SGLT-2İ) kullanan ve kullanmayan düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ile takipli hastalarda 24 saatlik kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Kalp yetmezliği, sempatik ve parasempatik aktivite dengesinin bozulduğu periferik dokulara kan ve içerisindeki metabolitlerinin desteğinin azaldığı kompleks bir tablodur, ek olarak dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Kalp yetmezliğinde hastaneye yatışları azaltmak morbidite ve mortaliteyi önlemeye yönelik çalışmalar da günümüzde devam etmektedir, güncel kılavuzlarda son dönemde yerini almaya başlayan SGLT-2 inhibitörleri kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri ile öne çıkmaktadır, yapılan çalışmalarda hastaneye yatış sıklığını azalttıkları ve mortaliteyi önledikleri gösterilmiştir, bunların yanı sıra kalp hızı değişkenliği noninvaziv olarak semaptik ve parasempatik aktivitenin göstergesi olmaya devam etmektedir, kalp hızı değişkenliğinin azalması morbidite ve mortalite öngördürücüsü olup, çalışmamızda DEFKY ile takipli hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımına bağlı olarak kalp hızı değişkenliği değerlendirilmesi yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde, kalp yetmezliği ile yatışı yapılan ve stabilizasyonu sağlanan 40 hasta dahil edilmiştir. Hastalar SGLT-2 inhibitörü kullanımına göre iki eşit sayıda gruba ayrıldı. Hastaların 18 yaş üzeri olmasına ve dekompanzasyon yapabilecek ek durumların olmamasına (anemi, tiroid fonksiyon bozukluğu vb.) ve ritim holter cihazının hastalara aynı zaman diliminde takılmasına dikkat edildi. Kayıtlar sonrasında "DMSoftware Cardioscan" ritim holter programıyla analiz edildi. Hastaların kalp hızı parametreleri ve kalp hızı değişkenliği parametreleri incelendi

Bulgular: Toplam 40 hasta çalışmaya alındı. SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hasta sayısı eşit olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %17,5'i kadın %82,5'i erkek olup, yaş aralığı 40 ile 81 arasında değişmektedir,

ortalama yaş 63,4'tür. SGLT-2 kullananlarda ortalama yaş 62,95 kullanmayanlarda ise 64 olarak hesaplandı. SGLT-2 İnhibitörü kullanıma göre bakılan kalp hızı değişkenliği parametrelerinde yapılan karşılaştırmalarda SDNN ($p=0,002$) ve VLF ($p=0,012$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. SDANN, pNN50, TP, rMSSD, HF değerleri istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Sonuç: Çalışmaya alınan 40 kişilik hasta grubunda, SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalarda maksimum kalp hızı istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlanmamıştır($p=0.675$), minimum kalp hızı ($p=0.255$) ortalama kalp hızı ($p=0.415$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. SGLT-2 İnhibitörü kullanıma göre bakılan kalp hızı değişkenliği parametrelerinde yapılan karşılaştırmalarda SDNN ($p=0,002$) ve VLF ($p=0,012$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. LF ($p=0,344$) , HF ($p=0,607$) , LF/HF (0,402) , SDNN Index ($p=0,126$) , SDANN Index ($p=0,05$) , pNN50 ($p=0,817$) , rMSSD ($p=0,756$) değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. Yapılan çalışma kısıtlı sayıda hasta üzerinde yapılmış olup daha fazla sayıda popülasyon ile çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kalp hızı değişkenliği, sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörü, kalp yetmezliği, otonom sinir sistemi

8. ABSTRACT

Evaluation of 24-hour Heart Rate Variability in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Using and Not Using Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors (SGLT-2I)

Introduction and Objective: Heart failure is a complex condition where the balance between sympathetic and parasympathetic activity is disturbed, leading to decreased blood supply and metabolites to peripheral tissues. Additionally, it is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Efforts to reduce hospitalizations in heart failure patients are ongoing to prevent morbidity and mortality, and SGLT-2 inhibitors, which have recently gained a place in current guidelines, stand out due to their cardioprotective and renoprotective effects. Studies have shown that they reduce hospitalization rates and prevent mortality. Additionally, heart rate variability (HRV) continues to be a non-invasive indicator of sympathetic and parasympathetic activity. A reduction in HRV is a predictor of morbidity and mortality. The aim of our study was to evaluate HRV in heart failure patients with reduced ejection fraction (HFrEF) who are followed up at our center, focusing on the effect of SGLT-2 inhibitor use.

Materials and Methods: Forty patients with an ejection fraction below 40%, hospitalized for heart failure at the Akdeniz University Faculty of Medicine Cardiology Clinic, were included in the study after stabilization. Patients were divided into two equal groups based on SGLT-2 inhibitor usage. Inclusion criteria included patients over 18 years of age with no additional conditions that could cause decompensation (e.g., anemia, thyroid dysfunction) and who had a rhythm Holter device placed within the same time frame. After data collection, heart rate parameters and HRV parameters were analyzed using the "DMSoftware Cardioscan" rhythm Holter program.

Results: A total of 40 patients were included in the study, with an equal number of patients using and not using SGLT-2 inhibitors. Of the patients, 17.5% were female and 82.5% were male, with ages ranging from 40 to 81 years, and the average age was 63.4 years. The average age for the group using SGLT-2 inhibitors was 62.95, and for the group not using them, it was 64. When

comparing HRV parameters based on SGLT-2 inhibitor usage, SDNN ($p=0.002$) and VLF ($p=0.012$) values were statistically significant. Other parameters such as SDANN, pNN50, TP, rMSSD, and HF did not show statistically significant differences between the groups.

Conclusion: In the group of 40 patients included in the study, no statistically significant differences were found in maximum heart rate ($p=0.675$), minimum heart rate ($p=0.255$), and average heart rate ($p=0.415$) between patients using and not using SGLT-2 inhibitors. However, when comparing HRV parameters, SDNN ($p=0.002$) and VLF ($p=0.012$) were found to be statistically significant. No significant differences were observed in LF ($p=0.344$), HF ($p=0.607$), LF/HF (0.402), SDNN Index ($p=0.126$), SDANN Index ($p=0.05$), pNN50 ($p=0.817$), and rMSSD ($p=0.756$). Since this study was conducted with a small sample size, further research with larger populations is needed.

Keywords: Heart rate variability, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, heart failure, autonomic nervous system.

9. KAYNAKLAR

1. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *The Lancet*. 2005 May;365(9474):1877–89.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
3. Jankowska EA, Ponikowski P. Heart Failure Classifications – Guidelines. In 2010. p. 11–23.
4. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ*. 2018 Oct;27(10):1123–208.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18).
6. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2021 Mar 3;23(3):352–80.
7. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007 Apr 1;93(4):476–82.
8. Kemp CD, Conte J V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 2012 Sep;21(5):365–71.
9. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, et al. Prognostic Importance of Physical Examination for Heart Failure in Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2003 Oct 22;290(16):2174.
10. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. *Am J Cardiol*. 1967 Oct;20(4):457–64.

11. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Aug 24;3(1):17058.
12. Kobirumaki-Shimozawa F, Inoue T, Shintani SA, Oyama K, Terui T, Minamisawa S, et al. Cardiac thin filament regulation and the Frank–Starling mechanism. *The Journal of Physiological Sciences*. 2014 Jul 1;64(4):221–32.
13. Hill JA, Olson EN. Cardiac Plasticity. *New England Journal of Medicine*. 2008 Mar 27;358(13):1370–80.
14. Kuhtz-Buschbeck JP, Drake-Holland A, Noble MIM, Lohff B, Schaefer J. Rediscovery of Otto Frank’s contribution to science. *J Mol Cell Cardiol*. 2018 Jun;119:96–103.
15. Hartupée J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Jan 6;14(1):30–8.
16. BEKHEIRNIA M, SCHRIER R. Pathophysiology of water and sodium retention: edematous states with normal kidney function. *Curr Opin Pharmacol*. 2006 Apr;6(2):202–7.
17. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer KS. Neuroendocrine Effects on the Heart and Targets for Therapeutic Manipulation in Heart Failure. *Cardiovasc Ther*. 2009 Sep 4;27(3):187–93.
18. Dávila DF, Núñez TJ, Odreman R, Mazzei de Dávila CA. Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2005 Jun;101(3):343–6.
19. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*. 2018 Feb;391(10120):572–80.
20. Segovia Cubero J, Alonso-Pulpón Rivera L, Pereira Moral R, Silva Melchor L. Heart Failure: Etiology and Approach to Diagnosis. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2004 Mar;57(3):250–9.
21. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;03(01):7.
22. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the Epidemic of Heart Failure: Past, Present, and Future. *Curr Heart Fail Rep*. 2014 Dec 4;11(4):404–15.
23. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar 4;18(3):242–52.

24. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013 May 1;34(19):1424–31.
25. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar 4;18(3):242–52.
26. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States. *Circ Heart Fail*. 2013 May;6(3):606–19.
27. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr;63(12):1123–33.
28. Degertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgozoglu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey (HAPPY) Çalışması. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2012;40(4):298–308.
29. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2015. p. 187–214.
30. Ekman I, Cleland JGF, Andersson B, Swedberg K. Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005 Aug 7;7(5):699–703.
31. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *Am J Med*. 2006 Dec;119(12):S3–10.
32. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2007 Jun;153(6):1021–8.
33. Smith ORF, Michielsen HJ, Pelle AJ, Schiffer AA, Winter JB, Denollet J. Symptoms of fatigue in chronic heart failure patients: Clinical and psychological predictors. *Eur J Heart Fail*. 2007 Sep 31;9(9):922–7.
34. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet*. 2014 Mar;383(9921):999–1008.

35. Davie A. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? QJM. 1997 May 1;90(5):335–9.
36. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12).
37. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing to Assist the Diagnostic Evaluation of Heart Failure in Symptomatic Primary Care Patients. *Am J Cardiol*. 2008 Feb;101(3):S25–8.
38. Gardner R. N-terminal pro-brain natriuretic peptide A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2003 Oct;24(19):1735–43.
39. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct;62(16):e147–239.
40. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TRD, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ*. 1996 Jan 27;312(7025):222–222.
41. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, et al. The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *Circulation*. 2011 Dec;124(25):2865–73.
42. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321–60.
43. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 1;18(12):1301–10.
44. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2008 Aug 4;10(2):165–93.

45. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan 1;16(1):1–11.
46. Badgett RG, Mulrow CD, Otto PM, Ramírez G. How well can the chest radiograph diagnose left ventricular dysfunction? *J Gen Intern Med*. 1996 Oct;11(10):625–34.
47. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med*. 2002 Apr;112(6):437–45.
48. Butler J. The Emerging Role of Multi-Detector Computed Tomography in Heart Failure. *J Card Fail*. 2007 Apr;13(3):215–26.
49. Sala ML, Bizino MB, Amersfoort J, de Roos A, Lamb HJ. Computed Tomography Evaluation of Cardiac Structure and Function. *J Thorac Imaging*. 2014 May;29(3):173–84.
50. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. *Curr Heart Fail Rep*. 2015 Aug 5;12(4):276–83.
51. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct;54(15):1407–24.
52. Giubbini R, Milan E, Bertagna F, Mut F, Metra M, Rodella C, et al. Nuclear cardiology and heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Dec 12;36(12):2068–80.
53. Gulati V, Ching G, Heller G V. The role of radionuclide imaging in heart failure. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2013 Dec;20(6):1173–83.
54. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current Status of Endomyocardial Biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2011 Nov;86(11):1095–102.
55. Jolicœur EM, Dunning A, Castelveccchio S, Dabrowski R, Waclawiw MA, Petrie MC, et al. Importance of Angina in Patients With Coronary Disease, Heart Failure, and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov;66(19):2092–100.
56. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *The Lancet*. 2019 Mar;393(10175):1034–44.
57. Aronow WS. Epidemiology, Pathophysiology, Prognosis, and Treatment of Systolic and Diastolic Heart Failure. *Cardiol Rev*. 2006 May;14(3):108–24.

58. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation*. 1998 Apr 14;97(14):1411–20.
59. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *The Lancet*. 2003 Sep;362(9386):782–8.
60. Johnstone D, Limacher M, Rousseau M, Liang CS, Ekelund L, Herman M, et al. Clinical characteristics of patients in Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol*. 1992 Oct;70(9):894–900.
61. Swedberg K, Kjekshtus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol*. 1988;62(2):60A-66A.
62. Gring CN, Francis GS. A hard look at angiotensin receptor blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov;44(9):1841–6.
63. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet*. 2003 Sep;362(9386):772–6.
64. Greenberg B. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition (ARNI) in Heart Failure. *International Journal of Heart Failure*. 2020;2(2):73.
65. McMurray JJ V., Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of <scp>ARNI</scp> with <scp>ACEI</scp> to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (<scp>PARADIGM-HF</scp>). *Eur J Heart Fail*. 2014 Jul 3;16(7):817–25.
66. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014 Sep 11;371(11):993–1004.
67. Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P, Cucherat M, Lechat P. Beta-blocker treatment in heart failure. *Fundam Clin Pharmacol*. 2001 Apr 19;15(2):95–109.
68. Niriayo YL, Asgedom SW, Demoz GT, Gidey K. Treatment optimization of beta-blockers in chronic heart failure therapy. *Sci Rep*. 2020 Sep 28;10(1):15903.
69. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as

Compared With the Opposite Sequence. *Circulation*. 2005 Oct 18;112(16):2426–35.

70. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2014. p. 965–94.
71. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simões M V, et al. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J*. 2019 Nov 21;40(44):3605–12.
72. Greger R, Wangemann P. Loop Diuretics. *Kidney Blood Press Res*. 1987;10(3–4):174–83.
73. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and Loop Diuretics. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011 Sep;13(9):639–43.
74. Konstam MA. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure<SUBTITLE>The EVEREST Outcome Trial</SUBTITLE> JAMA. 2007 Mar 28;297(12):1319.
75. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2010 Sep;376(9744):875–85.
76. Badu-Boateng C, Jennings R, Hammersley D. The therapeutic role of ivabradine in heart failure. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018 Nov 4;9(11):199–207.
77. Eichhorn EJ, Gheorghiade M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002 Jan;44(4):251–66.
78. Cole RT, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou V V., Gheorghiade M, Quyyumi A, Yancy C, et al. Hydralazine and Isosorbide Dinitrate in Heart Failure. *Circulation*. 2011 May 31;123(21):2414–22.
79. Connolly S. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J*. 2000 Dec 15;21(24):2071–8.
80. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. *Circulation*. 2003 Nov 25;108(21):2596–603.
81. Barbieri R, Matten EC, Alabi AA, Brown EN. A point-process model of human heartbeat intervals: new definitions of heart rate and heart rate variability. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005 Jan;288(1):H424–35.
82. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol*. 1998 Jan;13(1):36–44.

83. Calvert CA. Heart Rate Variability. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1998 Nov;28(6):1409–27.
84. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017 Sep 28;5.
85. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2016. p. 1239–78.
86. Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. In 2019. p. 407–18.
87. Waxenbaum JA, Reddy V, Varacallo M. *Anatomy, Autonomic Nervous System*. 2024.
88. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987 Dec;60(16):1239–45.
89. Vuoti AO, Tulppo MP, Ukkola OH, Junttila MJ, Huikuri H V., Kiviniemi AM, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with coronary artery disease in the current treatment era. *PLoS One*. 2021 Jul 2;16(7):e0254107.
90. Kotecha D, New G, Flather MD, Eccleston D, Pepper J, Krum H. Five-minute heart rate variability can predict obstructive angiographic coronary disease. *Heart*. 2012 Mar 1;98(5):395–401.
91. Musialik-Łydka A, Sredniawa B, Pasyk S. Heart rate variability in heart failure. *Kardiologia Polska*. 2003 Jan;58(1):10–6.
92. Guzzetti S, Magatelli R, Borroni E, Mezzetti S. Heart rate variability in chronic heart failure. *Autonomic Neuroscience*. 2001 Jul;90(1–2):102–5.
93. Dardi I, Kouvatsos T, Jabbour SA. SGLT2 inhibitors. *Biochem Pharmacol*. 2016 Feb;101:27–39.
94. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2020 Jan 14;141(2):90–9.
95. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.
96. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in Heart Failure. *Circulation*. 2020 Sep 15;142(11):1028–39.

97. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*. 2018 Oct 22;61(10):2118–25.
98. Li W jie, Chen X qing, Xu L ling, Li Y qing, Luo B hui. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Dec 26;19(1):130.
99. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Dec 2;18(1):15.
100. Scheen AJ. SGLT2 Inhibitors: Benefit/Risk Balance. *Curr Diab Rep*. 2016 Oct 19;16(10):92.
101. Monica Reddy RP, Inzucchi SE. SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Endocrine*. 2016 Aug 7;53(2):364–72.
102. Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M, Sahin M. Os efeitos da trimetazidina na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes com insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2009 Aug;93(2):154–8.
103. Aronson D, Burger AJ. Effect of beta-blockade on heart rate variability in decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2001 Jun;79(1):31–9.
104. Özdemir M, Arslan U, Türkoğlu S, Balcioğlu S, Çengel A. Losartan Improves Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in Heart Failure Due to Ischemic Cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2007 Dec;13(10):812–7.