

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

TEZİN ADI

**DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN EMPAGLİFOZİNİN
DİYASTOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. İBRAHİM OĞUZ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. GÖKAY NAR**

DENİZLİ – 2020

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

TEZİN ADI

**DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN EMPAGLİFOZİNİN
DİYASTOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. İBRAHİM OĞUZ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. GÖKAY NAR**

DENİZLİ – 2020

Doç. Dr. Gökay NAR danışmanlığında Dr. İbrahim OĞUZ tarafından yapılan “Diyabet Tedavisinde Kullanılan Empaglifozinin Diyastolik Parametreler Üzerine Etkisi ” başlıklı tez çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Doç Dr. Gökay NAR



ÜYE: Doç Dr. İ. Doğu KILIÇ



ÜYE: Doç Dr. Hasan GÜNGÖR



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

//
Prof.Dr. Osman ÇİFTÇİ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez sürecindeki ilgi, destek, hoşgörü, yardım ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Doç. Dr. Gökay NAR'a

Asistanlık eğitimim süresince olan destek ve katkıları, sağladıkları çalışma ortamı ve koşullar ile mutlu ve verimli bir asistanlık süresi geçirmemi sağlayan, bana her açıdan sabırla katlanan hocalarım Prof. Dr. Dursun DURSUNOĞLU'na, Prof. Dr. H. Asuman KAFTAN'a, Prof. Dr. Halil TANRIVERDİ'ye Doç. Dr. Y. Tolga YAYLALI 'ya, Doç. Dr. İ. Doğu KILIÇ'a, Doç. Dr. Samet YILMAZ'a, Dr. Öğretim Üyesi M. Koray ADALI'ya

Asistanlık sürecinde birlikte yol aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Her aşamada sevgisini, desteğini ve anlayışını hissettiğim canım eşim Meral Merve OĞUZ'a sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
TABLOLAR DİZİNİ	VI
ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1.GİRİŞ-AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS	2
2.2. KALP YETMEZLİĞİ	9
2.3. EKOKARDİYOGRFİK İNCELEME	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ADA:** Amerikan Diyabet Birliği
- AF:** Atriyal Fibrilasyon
- A4C:** Apikal 4 Boşluk
- BNP:** B tipi natriüretik peptit
- CW:** Continuous Wave Doppler
- DEF-KY:** Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
- DM:** Diyabetes Mellitus
- EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu
- EKG:** Elektrokardiyografi
- HPL:** Hiperlipidemi
- HT:** Hipertansiyon
- KAH:** Koroner Arter Hastalığı
- KEF-KY:** Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
- KV:** Kardiyovasküler
- KY:** Kalp Yetmezliği
- LA:** Sol Atriyum
- LAVİ:** Sol Atriyum Hacim İndeksi
- LV:** Sol Ventrikül
- ME:** Miyokard Enfarktüsü
- NT-proBNP:** N-terminal pro B tipi natriüretik peptit
- OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi
- PLAX:** Parasternal Uzun Eksen
- PSAX:** Parasternal Kısa Eksen
- PW:** Pulse Wave Doppler
- SPAB:** Sisolik pulmoner arter basıncı
- TRV:** Triküspit yetmezlik velositesi
- VKİ:** Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

		SAYFA NO
Şekil 1	Wiggers Kalp Siklusu	11
Şekil 2	Ekokardiyografi pencereleri	17
Şekil 3	Ekokardiyografi pencereleri	17
Şekil 4	Ekokardiyografi pencereleri	18
Şekil 5	PLAX pencereden görülen önemli yapılar	18
Şekil 6	PSAX pencereden görülen önemli yapılar	18
Şekil 7	Apikal 4 boşluk pencereden görülen önemli yapılar	19
Şekil 8	Subkostal pencereden görülen önemli yapılar	19
Şekil 9	Suprasternal pencereden görülen önemli yapılar	19
Şekil 10	Mitral giriş akımı üzerinden E velositesi ve Lateral anülüs doku doppler	22
Şekil 11	Triküspit yetmezlik jet velositesi	22
Şekil 12	Sol atiral hacim indeksi hesaplamak için kullanılan görüntüler	23
Şekil 13	ESC/ACA tarafından önerilen diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesi algoritması	24
Şekil 14	Hastaların toplanması ve değerlendirilmesini	30
Şekil 15	İlaç gruplarına göre ortalama kilo farkı	32
Şekil 16	Lateral e' velositelerinin bazal ve 6. ay değişim grafikleri	33
Şekil 17	Septal e' velositelerinin bazal ve 6. ay değişim grafikleri	34
Şekil 18	E/e' oranının bazal ve 6. ay değişim grafikleri	34

TABLolar DİZİNİ

		SAYFA NO
Tablo 1	Oral glukoz testinin sınıflandırılması	4
Tablo 2	New York Kalp Cemiyeti işlevsel sınıflaması	12
Tablo 3	Kalp yetmezliği semptom ve bulguları	14
Tablo 4	Diyastolik Evrelere göre Ekokardiyografik parametreler	25
Tablo 5	Genel Klinik Özellikleri Açısından Grupların Karşılaştırılması	31
Tablo 6	Kontrol ve Empaglifozin gruplarının bazal ölçümlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 7	Kontrol ve Empaglifozin gruplarının bazal ve 6. Ay ölçümlerinin karşılaştırılması	35

ÖZET

DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN EMPAGLİFOZİNİN DİYASTOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

DR. İBRAHİM OĞUZ

Diyabet toplumda sık görülen önemli bir halk sağlığı problemidir. Diyabet; komplikasyonlar nedeniyle yaşam kalitesi düşürmekte, birçok morbiditeye ve erken mortaliteye neden olmaktadır. Türkiye’de % 13 oranında aşikâr diyabet görülmektedir. Tüm dünyada sağlık harcamalarının %12 si diyabet tedavisine harcanmaktadır. Bu harcamalar hem diyabet hastalığının tedavisini hem de gelişen komplikasyonların önlenmesi ve tedavisini kapsamaktadır. Diyabetik hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltan tedaviler üzerinde araştırmalar giderek artmaktadır. Diyabet komplikasyonlarından biri de kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler komplikasyonlar diyabetik hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Diyabetin kardiyak komplikasyonlarından bir tanesi de diyastolik disfonksiyondur. Diyastolik disfonksiyon terimi; ejeksiyon fraksiyonu normal olsun ya da olmasın ve hasta semptomatik olsun ya da olmasın diyastolik gevşemenin, diyastolik gerilimin ve sol ventrikül dolumunun bozulduğu durumları ifade etmek için kullanılmaktadır. Diastolik disfonksiyon ekokardiyografik olarak değerlendirilebilmektedir. Diyabetik hastalarda diastolik disfonksiyonun daha fazla görüldüğü literatürde bildirilmiştir. Diyabet tedavisinde kullanılan empaglifozin sodyum glukoz kotransport-2 protein inhibitörü grubunda olup renal glikoz geri emilimini bloke eden ajandır. Glikoz ile birlikte sodyum ve dolaylı olarak su atılımı sağlar. Empaglifozinin kardiyovasküler mortaliteyi ve kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışlarını azalttığı bildirilmiştir. Empaglifozinin kalp üzerine olan etki mekanizması net değildir. Bu çalışmamızda empaglifozinin korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda diastolik parametreler üzerine etkisini araştırdık.

Çalışmamızın sonucuna göre empaglifozin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sol ventriküler doluş basıncını dolaylı olarak gösteren lateral E, septal E ve E/e’ parametrelerinde empaglifozin lehine anlamlı fark saptadık.

Anahtar Kelimeler: Kalp Yetmezliği, Empaglifozin, Diyastolik Fonksiyonlar

SUMMARY

EFFECTS OF EMPAGLIFOZİN IN TREATMENT OF DIABESTES TO THE DIASTOLİC FONCTIONS

DR. İBRAHİM OĞUZ

Diabetes is an important public health problem that is common in society. Diabetes causes worst in quality of life due to complications, many morbidity and early mortality. It seems obvious diabetes by 13% in Turkey. All over the world, 12% of health expenditures are spent on diabetes treatment. These costs include both the treatment of diabetes and the prevention and treatment of developing complications. Research on treatments that reduce morbidity and mortality in diabetic patients is increasing. One of the complications of diabetes is cardiovascular diseases. Cardiovascular complications are the most important causes of morbidity and mortality in diabetic patients. One of the cardiac complications of diabetes is diastolic dysfunction. The term diastolic dysfunction is used to refer to conditions in which diastolic relaxation, diastolic tension, and left ventricular filling are impaired, whether the patient is symptomatic or not. Diastolic dysfunction is evaluated by echocardiography. Diastolic dysfunction is more common in diabetic patients. Empaglyphosine is used in the treatment of diabetes in the sodium glucose co-transport-2 protein inhibitor group and is an agent that blocks renal glucose reabsorption. It provides sodium and indirect water excretion with glucose. Empglyphosin has been reported to reduce cardiovascular mortality and hospitalizations due to heart failure. The mechanism of action of empaglifozin on the heart is not clear. In this study, we investigated the effect of empaglifozin on diastolic parameters in patients with preserved ejection fraction.

According to the results of our study, we found a significant difference in favor of empaglyphosine in the lateral E, septal E and E/e' parameters which indirectly showed left ventricular filling pressure when compared with the control group.

Keywords: Heart failure, Empaglifozin, Diastolic Fonctions

1.GİRİŞ-AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) insülin salınımında ve/veya insülin etkisinde eksiklik sonucu meydana gelen, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır(1).

Diyabet toplumda sık görülen önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada %8,5, Türkiye’de %13,2 oranında aşikâr diyabet görülmektedir(2). Tüm dünyada sağlık harcamalarının %12 si diyabet tedavisine harcanmaktadır.

Diyabetin komplikasyonları nefropati, nöropati, retinopati, ateroskleroz, hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, serobrovasküler hastalıklar, diyabetik ayak olarak sıralanmaktadır. Bu komplikasyonlar içinde mortalite ve morbiditeye en çok neden olan kalp hastalıklarıdır.

Diyabetle ilişkili kardiyak patolojiler; diyabetik kardiyomyopati, koroner arter hastalığı, ateroskleroz, kardiyak otonomik disfonksiyon bozukluğu ve hipertansiyondur(3).

Diyabetle ilişkili kardiyak patolojilerin tanı ve tedaviye yönelik araştırmalar olduğu gibi bu patolojileri önlemeye yönelik çalışmalar da artarak devam etmektedir. Diyabet tedavisinde kullanılan ve yeni çıkan ilaçların kardiyak güvenilirlik çalışmaları mutlaka yapılmaktadır.

Antidiyabetik ilaçlardan Empaglifozin sodyum-glukoz ko-transport 2 (SGLT2) inhibitörleri grubu ilaçlardandır. Empaglifozin, glukozun %90 oranında geri emiliminin sağlandığı böbrek proksimal tübüllerinde glukoz reabsorbsiyonunu engeller. Böylece hem sodyum hem de glukoz geri emilimi azaltıp atılımı artırmaktadır. Sodyum ile birlikte sıvı atılımı da artar. Bu mekanizma ile sıvı retansiyonuna dolaylı olarak etki etmektedir.

SGLT2 inhibitörleri ilaç grubundan Empaglifozin ile yapılan EMPA-REG çalışmasında; empaglifozinin kardiyovasküler (KV) mortaliteyi, kalp yetmezliği (KY) hastaneye yatışları ve KV mortalite veya KY hastaneye yatış birleşik sonlanım noktasını azalttığı gösterilmiştir(4).

Kalp yetmezliği, kalp perfomansının azalması sonucu, kalbin doku ve organlara yeterli kanı gnderememesi sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur. Yapısal ve işlevsel bozukluk sonucunda kalp debisinde azalma veya kalp basınçlarında artma gözlenebilir. Klinik olarak hastalarda halsizlik, bacaklarda şişlik, nefes darlığı, efor dispnesi gibi semptom ve bulgular ortaya çıkabilir. Kalp yetmezliğinin toplumdaki prevalansı %0.3-7 arasında değişmekle birlikte, >65 yaş bu rakam %3-5'lere, >75 yaş ise %25'lere varmaktadır (5-9). Diyastolik disfonksiyon terimi; ejeksiyon fraksiyonu normal olsun ya da olmasın ve kalp yetmezliği semptomları olsun ya da olmasın diyastolik gevşemenin, diyastolik gerilimin ve sol ventrikül dolumunun bozulduğu durumları ifade etmek için kullanılmaktadır. Diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyonun daha fazla görüldüğü literatürde bildirilmiştir(10).

Empaglifozinin kardiyak koruyucu etkisi sadece glukoz düşürme etkisiyle açıklanamamaktadır. Olası etki mekanizmaları üzerine hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Biz alışmamızda, diyabet tedavisinde kullanılmaya başlanan; kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilen empaglifozinin diyabet komplikasyonlarından olan diyabetik kardiyomyopati açısından diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Diyabet Tanımı Ve Epidemiyoloji

Diyabet insülin salınımında ve/veya insülin etkisinde eksiklik sonucu meydana gelen, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden metabolik bir hastalıktır(1). Tüm dünyada görülen en sık endokrin hastalıktır. Diyabet hem diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperosmalar koma gibi akut komplikasyonlar; hemde kronik makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar ile morbidite ve erken mortaliteye neden olabilmektedir.

Diyabet dünyada en önemli kronik sağlık problemlerinden biridir. Diyabetin dünyada ki prevalansı ve insidansı coğrafi bölgere göre, etnik grup ve ırka göre farklılık göstermektedir. Japonya en düşük insidansa sahipken İskandinav ülkelerinde en yüksek insidans görülür. Dünya üzerindeki en yüksek diyabet prevalansı Amerika'da yaşayan Kızılderililerde olup % 55'in üstündedir (11). 40-49 yaşları arasında DM ortaya çıkanlarda 7-10 yıl, 60-69 yaşları arasındna ortaya çıkanlarda yaşam süresi 3-5 yıl kısalmaktadır. Hastalığın akut ve uzun dönemde maaliyeti, yüksek kronik komplikasyonlarından (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) korunmak için hekim-hasta işbirliğiyle hastaların sürekli eğitimini ve hastaya göre etkin tedavi planı yapılıp hastanın yakın izlemine gerektirmektedir.

2.1.2. Diyabet Tanısı Ve Sınıflaması

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından düzenlenen DM tanı kriterleri dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır(12).

Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri :

1. Açlık plazma glukoz düzeyinin an az 8 saat açlık sonrası iki ardışık ölçümde 126 mg/dl ve üstü olması
2. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, açıklanamayan kilo kaybı) ile günün herhangi bir saatinde rastlantısal ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması; semptomsuz olgularda iki ayrı zamanda rastlantısal olarak ölçülen plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde bulunması
3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)(75 gram glukoz) 2. saat plazma glukoz düzeyi 200 mg/dl ve üstü olması
- 4.HbA1C>6.5 (standardize metodlarla ölçülmüş) olması

Dört kriterden herhangi biri ile tanı koyulabilir.

Özetle DM septomları mevcut olan hastalarda 4 kriterden biriyle aşikâr diyabet tanısı konulabilir. Semptomları mevcut olmayan hastalarda farklı iki test ile tanı desteklenmeli, ilk karşılaşmada farklı iki test ile değerlendiren hastalar test sonuçları birbirleri ile uyumlu değilse eşik değerin üzerinde çıkan tanı testi farklı günde

tekrarlanmalı; sonuç tanı koydurucu değerlerde ise hasta diyabet olarak değerlendirilmelidir.

Sağlıklı bireylerin normal açlık glukoz değerleri 100 mg/dl altındadır. Plazma glukoz değerleri normalden yüksek saptanan fakat DM tanı kriterlerini karşılamayan değerler hem diyabet hem de kardiyovasküler hastalıklar açısından büyük risk faktörü oluşturmaktadır. Bu nedenle prediyabet olarak adlandırılan bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve her ikisinin birlikte mevcut olduğu durumların tespiti ve erken tedavisinin düzenlenmesi önem arz etmektedir.

Açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg/dl - 126 mg/dl arasında olan diyabet açısından yüksek riskli kişilere OGTT yapılarak bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet taranmalıdır. Açlık kan şekeri tek başına tanı kriterlerini karşılıyorsa OGTT'ye gerek yoktur ancak bozulmuş glukoz toleransı tespit etmek için OGTT yapmak gerekir. ADA açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg/dl ile 126 mg/dl arasındaki değerler için bozulmuş açlık glukozu adını vermektedir (Tablo1) (13,14). Dünya sağlık örgütü 110-126 mg/dl arasındaki değerleri daha yüksek riskli değerlendirip mutlaka OGTT yapılmasını önermektedir. Aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl ve 2.saat plazma glukozu <140 mg /dl iken izole bozulmuş açlık glukozu; 2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl ve açlık plazma glukozu <100 mg/dl iken izole bozulmuş glukoz toleransı olarak isimlendirilmektedir.

Açlık Plazma Glukozu	
Normal	< 100 mg/dl
Bozulmuş açlık glukozu(IFG)	>=100 mg/dl ve <126 mg/dl
Diyabet	>= 126 mg/dl ve üstü
OGTT 2. saat plazma glukozu	
Normal	< 140 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı(IGT)	> 140 mg/dl ve <200 mg/dl
Diyabet	> 200 mg/dl

Tablo 1: Oral glukoz tolerans testinin sınıflandırılması

Kombine bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı; hem açlık plazma glukozu 100-125mg/dl hemde 2.saat plazma glukozu 140-199mg/dl arasında olan durumları ifade etmektedir.

Ayrıca uluslararası diyabet uzmanlar komitesi %5.7-6.4 HbA1C değerleri mevcut bireyleri diyabet açısından yüksek riskli grupta değerlendirip diyabeti önleme bilinçlendirme çalışmalarında yer alması gerektiğini belirtmektedir(15).

DM tanı kriterleri içinde geçen klasik semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri olup açıklanamayan kilo kaybı inatçı enfeksiyonlar, kaşıntı, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ile de bulgu verebilir.

DM Etiyolojik Sınıflaması:

Diyabet sınıflamasında aşağıda belirtilen dört tip yer almaktadır:

- Tip 1 DM
- Tip 2 DM
- Gestasyonel diyabet
- Spesifik diyabet tipleri
 - A. B-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (Monogenik Diyabet Formları)
 - B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
 - C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
 - D. Endokrinopatiler
 - E. İlaç veya kimyasal ajanlar
 - F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
 - G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)
 - H. Enfeksiyonlar

Tip 1, tip 2 ve gestasyonel diyabet primer; özellikli diyabet tipleri sekonder form olarak değerlendirilmektedir.

2.1.3. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

DM'nin morbidite ve mortaliteye neden olan akut ve kronik komplikasyonları aşağıda sıralanmıştır:

Akut komplikasyonlar :

1. Diyabetik ketoasidoz
2. Hiperosmolar hiperglisemik koma
3. Laktik asidoz
4. Hipoglisemi

Kronik komplikasyonlar:

- 1.Mikrovasküler Hastalıklar: Retinopati, Nefropati, Nöropati (Simetrik periferik nöropati, Mononoröpati, Otonomik Nöropati)
- 2.Makrovasküler Hastalıklar: Kardiyovasküler hastalıklar, Serebrovasküler hastalıklar, Periferik damar hastalıkları
- 3.Diğerleri: Dermatolojik, Genitoüriner bozukluklar (seksüel disfonksiyon, üropati), Gastrointestinal bozukluklar (gastroparezi, diare)

2.1.4. Diyabetes Mellitus Tedavisi

Tip 2 diyabet tedavisi hasta ve hekim işbirliği ve uyumu ile gerçekleştirilebilecek yaşam tarzı değişikliklerinin de planlanması gereken uzun soluklu bir süreci kapsamaktadır. Daha önceki yıllarda sıkı glisemik kontrol hedefleri belirlenirken yeni yapılan algoritmalarda; yapılan randomize çalışmaların sonucuna göre hastanın glisemik kontrol hedeflerinin hasta-hekim iyi iletişim ve uyumu içerisinde hasta bazlı tedavi seçenekleri belirlenmesi uygun görülmektedir.

Günümüzde Amerikan Diyabet Derneği ve Avrupa Diyabet Çalışma Derneği başta olmak üzere yayınlanan tüm kılavuzlarda basamaklı tedaviler yerine hastanın yaşam tarzı alışkanlıkları, mevcut kronik hastalıkları, hipoglisemi riski, diyabet mikro ve makro komplikasyonlarının varlığı, maliyet etkinlik, diyabet yılı ve hastanın glisemik kontrol derecesi göz önünde bulundurularak birbirini tamamlayan basamaklı tedaviler ön planda daha erken dönemde önerilerde yer almaktadır.

Diyabet Tedavisi:

1. Eğitim
2. Egzersiz
3. Diyet
4. İnsülin dışı anti-hiperglisemik (oral antidiyabetik ve İnsülinomimetik) ilaçlar
5. İnsülin

Bu tedavilerden eğitim, egzersiz ve diyet bütün hastalara önerilmektedir. Oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin tedavisi hekim ve hasta uyumu ile birlikte hasta temelli olarak seçilmelidir.

İnsülin dışı anti-hiperglisemik (oral antidiyabetik ve İnsülinomimetik) ilaçlar:

A) BİGUANİD GRUBU İLAÇLAR

Bu grupta metformin ve fenformin yer almaktadır. Metforminin gastrointestinal sistem, karaciğer üzerine etkileri, insülin reseptörü üzerine etkileri ve kas dokusu üzerine etkileri ile diyabet tedavisinde yer alır. Tip 2 DM tedavisinde birinci basamak ilaç olup kontraendikasyonu olmayan her hastada ilk tercih ilaçtır.

B) İNSÜLİN SALGILATICI(SEKRETOGOG) İLAÇLAR

Bu grupta sulfonilüre ve glinid grubu olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Pankreas beta hücresi plazma membranı üzerindeki potasyum kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde bloke ederek insülin sekresyonunu artırmaktadır. Sekretogog ilaçların hipoglisemi yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

C) TIAZOLIDİNDİON GRUBU İLAÇLAR

İnsülin etkisini, hücresel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-X aktivasyonunu sağlayarak karaciğer, kan ve yağ dokusunda artırır. Hiperglisemiyi ve hiperinsülinemiyi düzeltirken hipoglisemi yapmaz. Yüksek dansiteli lipoprotein ve trigliserid üzerine olumlu etkileri mevcuttur.

D) ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRÜ GRUBU İLAÇLAR

İnce bağırsaklarda alfa-glukozidaz enzim blokajı yaparak karbonhidrat emilimini yavaşlatır. Hipoglisemi riski düşük, sistemik yan etkisi olmayan ilaç grubudur. Hiperglisemiyi düşürmede çok etkin olmaması gastrointestinal septomları yapması ve günde 3 kez kullanım gerektirmesi tedaviye uyumu azaltır.

E) İNKRETİN-BAZLI İLAÇLAR

İnkretin bazlı ilaçlar glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri ve dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri olmak üzere iki gruba ayrılır. Glukagon benzeri peptid-1A analogları inkretin etkisini artırarak; dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, glukagon benzeri peptid-1'i yıkan dipeptidal enzim inhibasyonu yaparak glukagon benzeri peptid-1 düzeyini artırır. Hipogliemi riski düşük olan ilaç grubudur. Glukagon benzeri peptid-1 analogları ayrıca kan basıncında düşme ve kilo kaybı sağlar.

F) SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ

Diyabet tedavisinde patofizyoloji aydınlatıldıkça yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemi tablosunu oluşturan etmenlerden bir tanesi de böbrekten artmış glukoz reabsorpsiyonudur. Bu resorpsiyon renal proksimal tübulusta yer alan sodyum-glukoz kotransport proteini tarafından sağlanmaktadır. Vücutta dağılımı ve özellikleri açısından farklı SGLT tipleri bulunmaktadır. Böbrekte glukozun yaklaşık %90 geri emilimi proksimal tübülün S1 segmentinde yer alan düşük afinite, yüksek kapasiteye sahip SGLT2 tarafından sağlanmaktadır. SGLT2 inhibasyonu hem sodyum hem de glukoz geri emilimi azaltıp atılımı artırmaktadır. Sodyum ile birlikte sıvı atılımı da olmaktadır.

Empaglifozin Mayıs 2014 te Avrupa ilaç ajansı daha sonra Ağustos 2014 te Amerika gıda ve ilaç kurumu tarafından onaylanmıştır. Yeni çalışmalarda Tip 2 DM tedavisi için ilaç seçiminde kardiyovasküler risk yönetimini ön planda tutulmaktadır. Metformin tedavisinden sonra hasta kardiyovasküler hastalık risk değerlendirilmesi yapılarak SGLT2 inhibitörleri olumlu kardiyovasküler çalışma sonuçları mevcut olduğu için 2. sıra ilaç olarak uygun hastalarda tercih edilmektedir. Empaglifozin

günde tek doz kolay kullanıma sahiptir. 10 mg ve 25 mg olmak üzere iki preparatı mevcuttur. Günün herhangi bir saatinde aç karnına veya yemeklerle birlikte alınabilir.

SGLT2 inhibitörleri ilaç grubundan Empaglifozin ile yapılan EMPA-REG OUTCOME çalışmasında diğer hiçbir antidiyabetik ilaçta olmayan sonuçlar görülmüştür. EMPA-REG OUTCOME çalışması, empagliflozinin, KV hastalık ve DM bulunan olgularda KV mortaliteyi %38, KY hastaneye yatışları %35 ve KV mortalite veya KY hastaneye yatış birleşik sonlanım noktasını %34 oranında azalttığını göstermiştir(4).

Empagliflozin vücut ağırlığı ve kan basıncında anlamlı düşme sağlamıştır(16). Empagliflozin hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Yan etki profiline bakıldığında genital enfeksiyon riski empagliflozin kullanan grupta daha fazla görülürken; hipoglisemi, akut renal bozukluk, tromboembolik olaylar, diyabetik ketoasidoz ve kemik kırığı plasebo ile aynı oranda bulunmuştur.(17)

SGLT proteini böbrek dışında da vücutta çeşitli organlarda bulunmaktadır. Kalp dokusunda SGLT1, SGLT2, SGLT3, SMIT1 proteinleri bulunmaktadır(18,19). Ancak bu proteinlerin kalp üzerine nasıl bir etki yaptığı tam olarak bilinmemektedir. SGLT2 inhibitörlerinin kardiyak yapı ve fonksiyonlarını nasıl etkilediğine dair kısıtlı bilgi bulunmaktadır(20). Hayvan modellerinde SGLT2 inhibisyonunun kardiyak fibrozisi, inflamasyonu ve oksitadif stresi azalttığı gösterilmiştir(21).

2.2. KALP YETMEZLİĞİ

2.2.1 Kalp Yetmezliği Tanımı

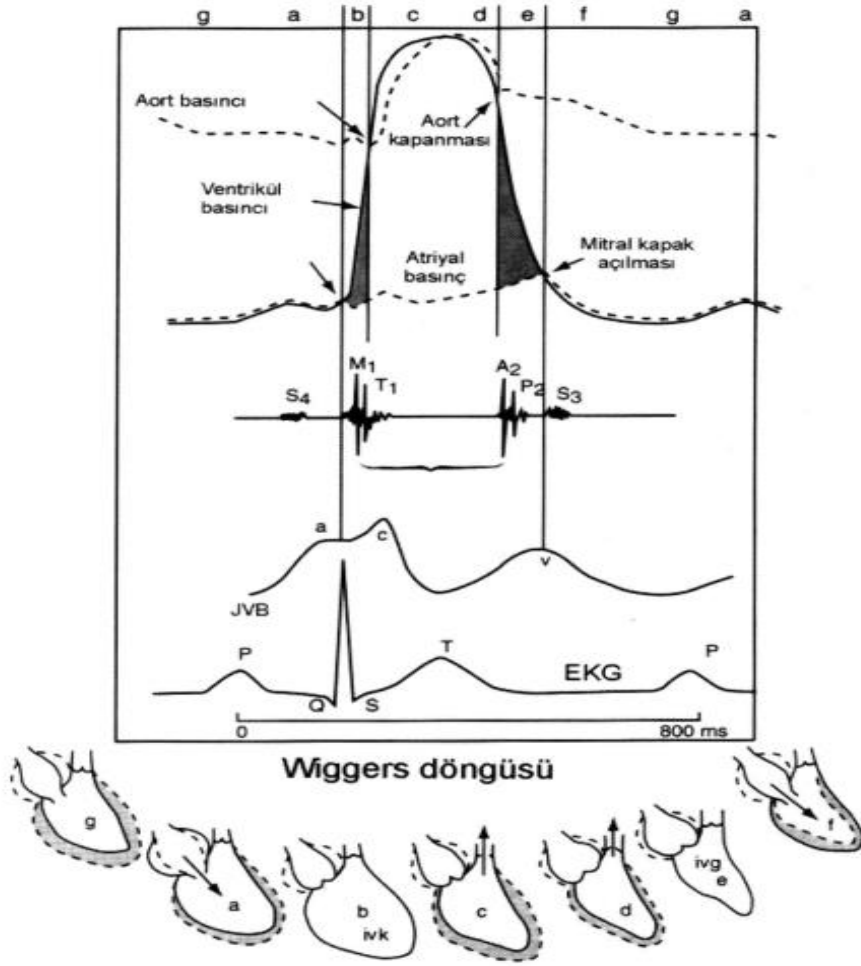
Kalp yetmezliği, kalp performansının azalması sonucu, kalbin doku ve organlara yeterli kanı gönderememesi sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur. Yapısal ve işlevsel bozukluk sonucunda kalp debisinde azalma veya kalp basınçlarında artma gözlenebilir. Klinik olarak hastalarda halsizlik, bacaklarda şişlik, nefes darlığı, efor dispnesi gibi semptom ve bulgular ortaya çıkabilir. Kalp yetmezliğinin toplumdaki prevalansı %0.3-7 arasında değişmekle birlikte, >65 yaş bu rakam %3-5'lere, >75 yaş ise %25'lere kadar çıkmaktadır (5-9).

Kalp yetmezliği için tek bir tanısal test yoktur. Kalp yetmezliği, kendini sıklıkla nefes darlığı ve yorgunluk olarak gösterir ki bu durum efor kapasitesini azaltır. Sıvı retansiyonu da sık görülür, bu durum da pulmoner ve/veya periferel ödeme yol açabilir. Kalp yetmezliğine neden olan etiyolojinin gösterilmesi önemlidir. En sık sebebi iskemik kalp yetmezliğidir. Diyabetik kardiyomyopati, miyokardit, kalp kapak hastalıkları, perikard patolojileri, kalp ritm ve ileti anormallikleri de KY' ne neden olabilmektedir. Primer patolojinin belirlenmesi doğru tedavi açısından da büyük önem taşımaktadır (22).

Kalp hastalıklarının tanı ve takibinde çeşitli kan tahlilleri ve ekokardiyografi kullanılmaktadır. Ekokardiyografide kalp kapaklarının değerlendirilmesi dışında kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonları da değerlendirilir.

Kalp işlevini kontraksiyon, relaksasyon ve dolun evrelerinden oluşan bir döngü içinde yerine getirir. Buna kalp siklus denilmektedir. Kalp siklusu kalbin kasıldığı sistol ve kalbin gevşediği diastolden oluşmaktadır. Hem sistol hem de diastol kendi içinde enerji gerektiren ve farklı görevleri olan evrelerden oluşmaktadır. Bu evreler ilk olarak Wiggers tarafından tanımlanmıştır. Kendi adı ile anılan Wiggers kalp döngüsü (Şekil 1) sistol ve diastolün evrelerine ilişkin bilgiler vermektedir(23).

Sistolik fonksiyonlar ejeksiyon fraksiyonuna (EF) göre değerlendirilir. EF kalbin sistolde pompaladığı kanın diastol sonunda sol ventrikülde dolun kana oranıdır. Kalp yetmezliği ejeksiyon fraksiyonuna göre 3 gruba ayrılır: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği(DEF-KY), %40-49 arasında olan orta düzey EF'lu kalp yetmezliği, %50 ve üzerinde olan korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği(KEF-KY)(24). EF değerleri, görüntüleme tekniğine, analiz metoduna ve operatöre bağımlıdır. Çoğu hastada, EF'den bağımsız olarak sistolik ve diastolik disfonksiyon beraber görülür (25,26).



Şekil 1: Wiggers Kalp Siklusü: b:izovolümetrik kasılma evresi, c: ejeksiyon evresi ile birlikte sistolü oluşturmaktadır; d: ventrikülün gevşemeye başlamasını, e: izovolümetrik gevşemeyi, f: erken dolum fazını, g ve a geç dolum evresini ve atriyum sitolünü göstermekte olup d,e,f,g,a, diyastolü oluşturmaktadır. Eşzamanlı elektrokardiyografi (EKG), kalp sesleri, aort ve ventrikül basınçları, juguler venöz basınç grafiği siklusda belirtilmiştir.

Diyastolik fonksiyonlar da ekokardiyografik olarak değerlendirilebilir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu; kalbin gevşeme fonksiyonlarının bozulduğu kalp yetmezliği de düşük EF'li kalp yetmezli ile benzer mortalite oranlarına sahiptir. KEF-KY hastaları benzer yaş grupları, cinsiyet dağılımı ve komorbiditeleri açısından incelemiş ve bu hastaların DEF-KY hastaları gibi ölüm ve KY nedenli hastaneye yatış açısından yüksek riskli olduklarını gösterilmiştir (27).

2.2.2.Kalp Yetmezliği Sınıflandırması

New York Kalp Cemiyeti işlevsel sınıflaması (Tablo 2)

SINIF I	Fiziksel aktivite kısıtlanması yoktur. Sıradan fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz.
SINIF II	Hafif fiziksel aktivite kısıtlanması mevcuttur. Dinlenme sırasında rahattır, ancak sıradan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
SINIF III	Belirgin fiziksel aktivite kısıtlanması vardır. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
SINIF IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülemez. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

Tablo 2. Semptomların ciddiyetini ve fiziksel aktiviteyi temel alan New York Kalp Cemiyeti işlevsel sınıflaması(28).

Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti evreleme sistemi

Evre A: Yapısal kalp hastalığı olmayan, kalp yetmezliği gelişmesi açısından yüksek riskli hastalardır. Bu hastalarda kalp yetmezliğinin semptomları yoktur. (Koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon tanılı hastalar)

Evre B: Yapısal kalp hastalığı olan ancak henüz kalp yetmezliği semptomları gelişmemiş hastalardır. Bu hastalarda kalp yetmezliği gelişme olasılığı yüksektir. Kalp yetmezliğinin bulguları yoktur (Sol ventrikül (LV) hipertrofisi, büyük dilate ventriküller, kapak hastalığı, geçirilmiş miyokard enfarktüsü (ME) hastaları)

Evre C: Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili şimdi veya geçmişte kalp yetmezliği semptomları olan hastalardır.

Evre D: Optimal tedaviye rağmen kalp yetmezliğinin belirgin semptomları olan hastalardır. Bu hastalar özel ileri tedavilere ihtiyaç duyarlar. Hastaneden taburcu edilemeyen, devamlı hastane bakımı gerektiren, hastanede kalp nakli bekleyen, semptomların rahatlaması için evde devamlı intravenöz ilaç tedavisi alan hastalar veya mekanik dolaşım desteği alan hastalardır (29).

2.2.3.Etiyoloji

Kalp yetmezliği; iskemik, enfektif, inflamatuvar, immün, endokrin, metabolik, gebeliğe bağlı, genetik ve neoplastik nedenlere bağlı ya da kemotörapatiklere bağlı olabilir(22). Kronik KY, miyokardiyal disfonksiyon, aritmi, kapak hastalıkları veya perikard hastalıklarına bağlı olabilir.

Diyabetik kardiyomiyopati başlangıçta miyokard fibrozu, disfonksiyonel remodeling ve ilişkili diyastolik disfonksiyon, sonra sistolik disfonksiyon ve sonunda klinik kalp yetmezliği ile karakterizedir. Bozulmuş kardiyak insülin metabolik sinyalizasyonu, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stresin artması, nitrik oksit biyoyararlanımının azalması, glikasyon son ürünlerinde ve kollajen bazlı kardiyomiyosit ve hücre dışı matriks sertliğinde artma, bozulmuş mitokondriyal ve kardiyomiyosit kalsiyum bağlanması, inflamasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemin aktivasyonu, kardiyak otonom nöropati diyabetik kardiyomiyopatinin gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynamaktadır(30).

2.2.4.Epidemiyoloji

Diyabet prevalansının artması, nüfusun yaşlanması, koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatmada elde edilen başarılar ve yüksek risk grubu olgularda ikincil koruma ile koroner olayları ertelemeye kaydedilen başarılar nedeniyle KY prevalansı yükselmektedir (6). Gelişmiş ölkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2' sinde KY' ne rastlanmaktadır. KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde \geq %10'e kadar yükselmektedir. KY' nin birçoğ nedeni vardır ve nedenler coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. KY hastalarının en az yarısında EF düşüktür (31). On yılda kalp yetmezliğinden ölüm oranı % 40, 15 yılda % 56' dır. Ciddi kalp yetmezliği olan kişilerde ölüm oranı ise bir yılda % 40- 70 gibi oldukça yüksek bir orandadır(32).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğine göre daha farklı epidemiyolojik durum göstermektedir. KEF-KY'li hastalar, DEF-KY hastalarına göre daha yaşlı, sıklıkla kadın cinsiyette ve daha kilolu hastalardır. Bu grup hastada koroner kalp hastalığına daha az, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyona ise daha sık rastlanmaktadır.

2.2.5. Belirti ve bulgular

Kalp yetmezliği nonspesifik başvuru semptomları ile gelebileceği gibi spesifik olarak juguler venöz dolgunluk ve apikal yerdeğiştirme gibi bulgular da tespit edilebilir. Özellikle kronik akciğer hastalıkları olan hastalarda ayırım yapmak güçtür.(33,34)

Avrupa Kalp Cemiyeti tarafından yayımlanan akut ve kronik kalp yetmezliği kılavuzunda kalp yetmezliği tipik ve tipik olmayan semptomları ve spesifik ve spesifik olmayan bulguları tabloda ayrıntılı şekilde belirtilmiştir(35).

Semptomlar	Bulgular
Tipik Semptomlar	Spesifik Bulgular
Dispne Ortopne Paroksizmal nokturnal dispne Egzersiz toleransının azalması Ayaklarda ödem	Jüğüüler venöz basıncın artması Hepatojuguler reflü 3. kalp sesi Apikal vurunun laterale yer değiştirme
Tipik olmayan Semptomlar	Spesifik Olmayan Bulgular
Gece öksürüğü Wheezing Şişkinlik hissi Bilinç bulanıklığı Huzursuzluk Depresyon Çarpıntı Senkop Bendopne	Kilo alma (>haftada 2kg) Kilo kaybı (ilerlemiş KY) Kaşeksi Kardiyak üfürüm Periferik ödem Pulmoner krepatasyon Taşikardi Cheyne Stokes solunumu Hepatomegali Asit Soğuk ekstremiteler Oligüri Nabız basıncının daralması

Tablo 3:Avrupa Kalp Cemiyeti(ESC) 2016 Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği Kılavuzu; Kalp yetmezliği semptom ve bulguları

2.2.6. Temel başlangıç incelemeleri

Kalp yetmezliği semptomları ile gelen hastada ayrıntılı anamnez almak gereklidir. Çünkü hiçbir predispozan özelliği olmayan bir bireyde kalp yetmezliği görülme oranı çok düşüktür(36). Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrasında diğer incelemelere geçilmelidir.

Rutin laboratuvar testleri

Tam kan sayımı ve glukoz, potasyum, kreatin, albümin, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri gibi biyokimyasal testler ayırıcı tanı ve sekonder nedenlerin tespiti açısından önemlidir.

Natriüretik peptitler

KY semptom ve bulgularının özgül olmaması nedeniyle özellikle akut olmayan kalp yetmezliği şüphesi olan durumlarda, ekokardiyografiye ulaşım kısıtlılığı varsa natriüretik peptidlerin ölçülmesi önerilmektedir. Normal natriüretik düzeyleri olan bireylerde KY olası değildir. Natriüretik peptitlerin; pulmoner emboli, böbrek yetersizliği gibi durumlarda da artabileceği unutulmamalıdır. Yapılan çalışmalar en sık kullanılan iki natriüretik peptit tipi (B tipi natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP)) için, KY'yi dışlayan eşik değerleri araştırılmıştır. Akut başlangıçlı veya durumu kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama kestirim değeri, NT-proBNP için 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL'dir. Akut olmayan durumlarda uygun dışlayıcı kestirim değeri NT-proBNP için 125 pg/mL ve BNP için 35 pg/mL'dir. Akut olmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin KY tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür (37-44).

Elektrokardiyografi

EKG'de anormal bulgular olması kalp yetmezliği olasılığını artırmaktadır ancak düşük spesifiteye sahiptir. AV blok, sol ventrikül hipertrofisi, ME bulgusu, sol dal bloğu, atrial fibrilasyon sıklıkla kalp yetmezliğinde gözlenen anormal EKG bulgularıdır. EKG, KY hastalarında prognoz hakkında bilgi verebilir(45,46).

Ekokardiyografi

Kalbin anatomik yapıları, sol ve sağ ventrikül fonksiyonları, kapak fonksiyonları, pulmoner arter basıncı, perikard hastalıkları gibi birçok kardiyak patoloji hakkında bilgiler verir. Ekokardiyografi başlığında ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

Göğüs radyografisi

Tek başına tanı koydurucu olmayıp; pulmoner ödem ve kardiyomegali gibi patolojiler görülerek kalp yetmezliğine yönlendirebilir. Kardiyomegali olmaması KY olmadığı anlamına gelmemektedir.

Kardiyak manyetik rezonans

İnvazif olmayan yöntemler içindedir. Ekokardiyografi ile elde edilen anatomik ve fonksiyonel verilerin çoğunu sağlamaktadır. İskemi, canlılık belirtilerini, myokardiyak skar dokusunu gösterebilir. Hacim, kütle ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde altın standarttır. Ekokardiyografik olarak tanı konamayan hastalarda en iyi alternatif görüntüleme seçeneğidir. Kardiyak manyetik rezonans, inflamatuvar ve infiltratif durumların tanı ve prognozunu değerlendirilmesinde önemlidir (47).

Koroner anjiyografi

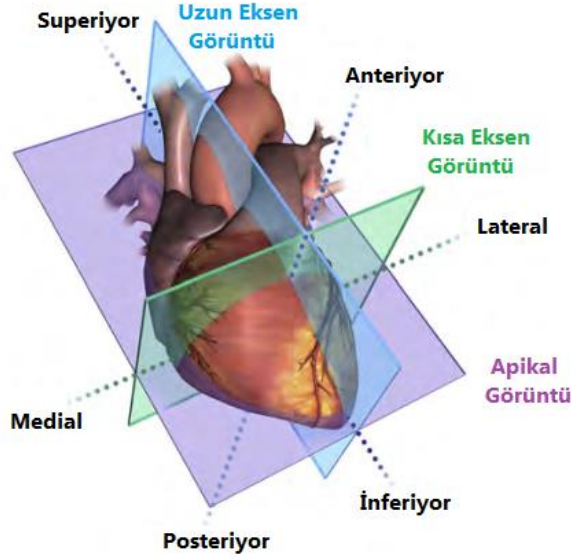
Kalp yetmezliği etiolojisinde iskemi bulguları varsa koroner anatomi görüntüleme ve iskemi tedavisi açısından koroner anjiyografi düşünülmelidir. Akut dekompanze KY, kardiyojenik şok, akut akciğer ödemi olan bazı hastalarda, özellikle akut koroner sendromla ilişkili ise, koroner anjiyografi acil olarak gereklidir (48).

2.3 EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME

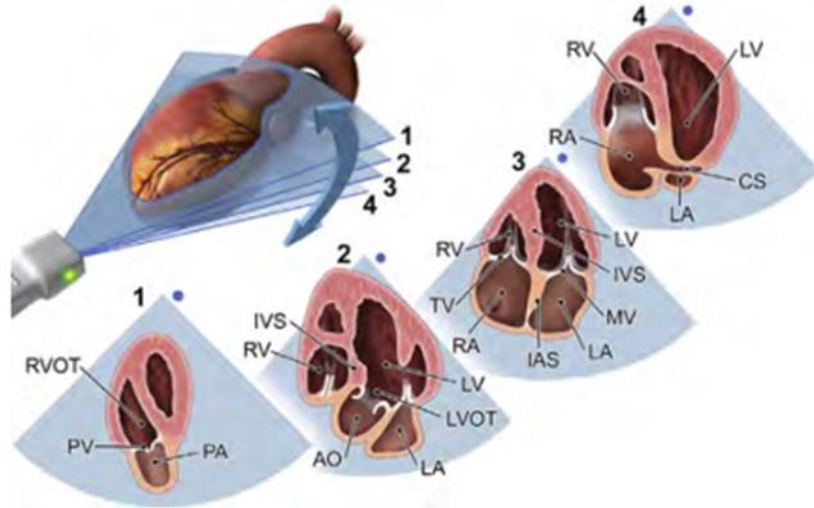
Ekokardiyografi klinik kardiyolojide damar ve kalp yapı ve fonksiyonlarının değerlendirildiği sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. İki boyutlu ve üç boyutlu görüntüleme ile kardiyak boşlukların büyüklüğü, duvar kalınlığı, ventriküler fonksiyonu, kapak anatomisi ve büyük damarların boyutu doğru şekilde değerlendirilebilir. Pulse-wave (PW), continuous wave (CW) ve renkli Doppler ekokardiyografi, kan akış hızlarının ölçülmesini ve intrakardiyak basınçların ve hemodinamiğin değerlendirilmesini sağlar ve böylece darlığı, yetersizliği ve diğer anormal akış durumlarını tespit eder.

Avrupa ve Amerika ekokardiyografi cemiyetleri tarafından ekokardiyografinin standartizasyonuna yönelik kılavuzlar yayınlanmıştır(49,50). Bu kılavuzlarda hangi

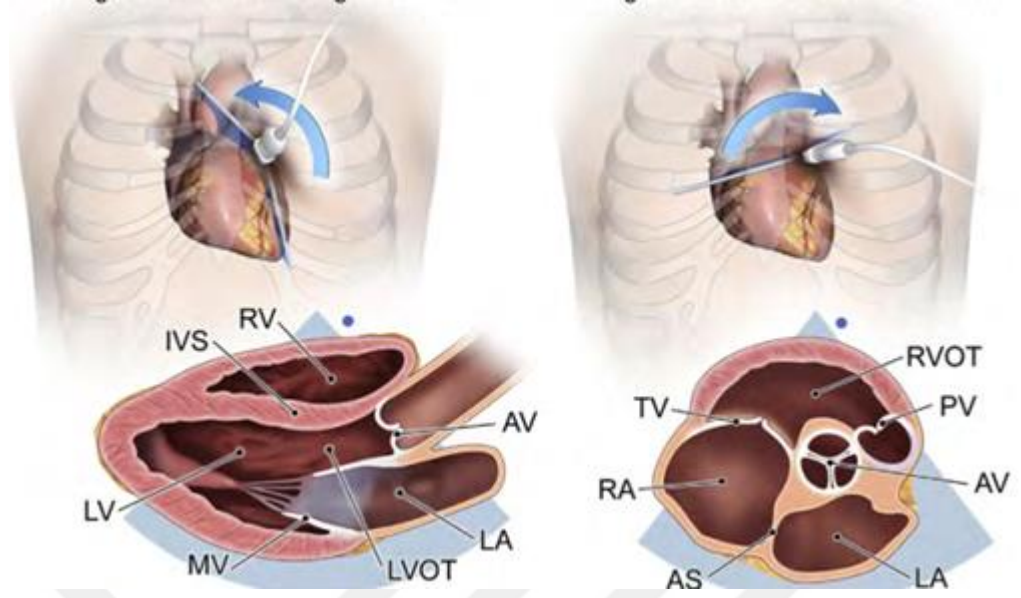
görüntülerin standart olarak kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Standart olarak parasternal, apikal, subkostal, suprasternal görüntü pencerelerinden görüntü elde edilir. Parasternal pencere için hastanın sol lateral dekübit pozisyonuna getirilmesi gerekir.



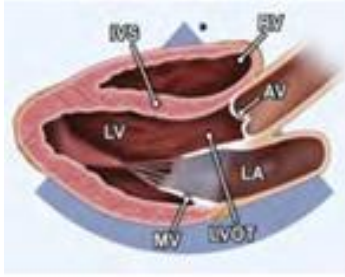
Şekil 2: Amerikan ekokardiyografi cemiyeti tarafından yayınlanan kılavuzdan alınan parasternal uzun eksen (PLAX), parasternal kısa eksen (PSAX) ve apikal 4 boşluk (A4C) pencerelerinin kalp üzerinde gösterimi(50)



Şekil 3: Amerikan ekokardiyografi cemiyeti tarafından yayınlanan kılavuzdan alınan apikal görüntü pencereleri. (Rvot: Sağ ventikül çıkış yolu, PV: pulmoner kapak, PA: pulmoner arter, İVS: interventriküler septum, RV: sağ ventrikül, AO: Aorta, LA: sol atriyum, LVOT: sol ventrikül çıkış yolu, LV: sol ventrikül, TV: triküspit kapak, RA: sağ atriyum, İAS: interatriyal septum, MV: mitral kapak, CS:coroner sinüsü) (50).

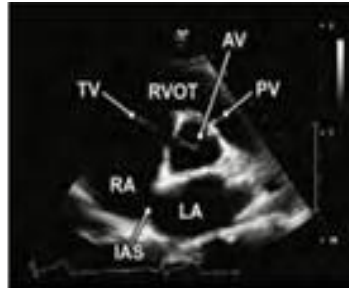
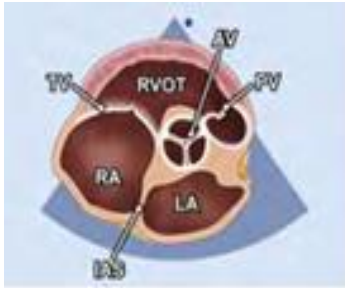


Şekil 4: Amerikan ekokardiyografi cemiyeti tarafından yayınlanan kılavuzdan alınan PLAX ve PSAX pencerelerin görüntüleri (50).



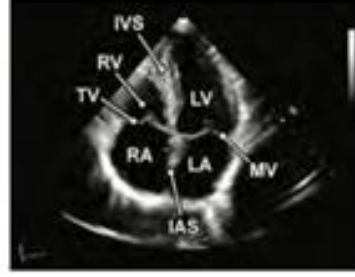
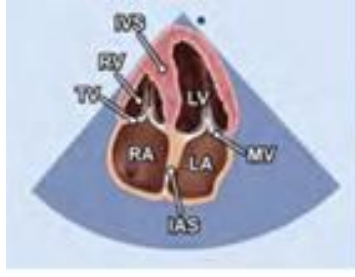
LA: Sol atriyum
 MV: Mitril kapak
 LV: Sol ventrikül
 LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu
 AV: Aort kapak
 İVS: İnterventriküler septum
 RV: Sağ Ventrikül

Şekil 5: PLAX pencereden görülen önemli yapılar



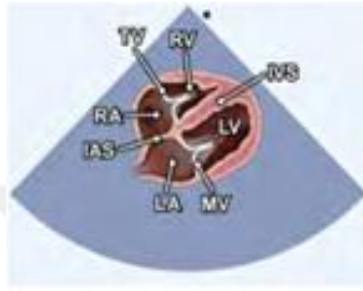
AV: Aort kapak
 LA: Sol atriyum
 RA: Sağ Atriyum
 TV: Triküspit kapak
 RVOT: Sağ ventrikül çıkış yolu
 PV: Pulmoner kapak
 İAS: İnteratriyal septum

Şekil 6: PSAX pencereden görülen önemli yapılar



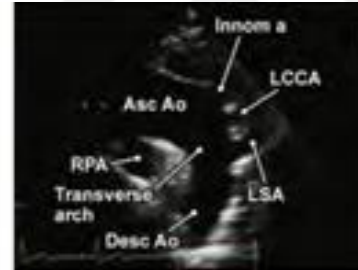
LA: Sol atriyum
MV: Mitral Kapak
LV: Sol ventrikül
İVS: İnterventriküler septum
RV: Sağ ventrikül
TV: Triküspit kapak
RA: Sağ atriyum
İAS: İnteratriyal septum

Şekil 7: Apikal 4 boşluk pencereden görülen önemli yapılar



LV: Sol ventrikül
MV: Mitral kapak
RV: Sağ ventrikül
TV: Triküspit kapak
İAS: İnteratriyal septum
İVS: İnterventriküler septum
RA: Sağ atriyum
LA: Sol atriyum

Şekil 8: Subkostal pencereden görülen önemli yapılar



Asc Ao: Asendan aorta
Trasverse arch: Arkus Aorta
Desc Ao: Desenden aorta
İnnom a: İnnomiate arter
LCCA: Sol common carotis arter
LSA: Sol subclavien arter

Şekil 9: Suprasternal pencereden görülen önemli yapılar

Ekokardiyografik olarak kalp pencerelerinden alınan görüntülerde görülen yapılar şekiller üzerinde gösterilmiştir(Şekil 3-9). İlk şekiller anatomik görüntü ve ikinci şekiller ekokardiyografik görüntüyü içermektedir(Şekil 5-9).

Ekokardiyografide kullanılan teknikler

Renkli Doppler görüntüleme: Ekokardiyografi cihazının proba yaklaşan ve proptan uzaklaşan kanın frekansına göre yaptığı renk kodlamasıdır. Proba yaklaşan kanın frekansı artar; proptan uzaklaşan kanın frekansı azalır. Bu prensipten yola çıkılarak yapılan renk kodlamasına göre kapaklarda ya da herhangi bir yerde olan darlık, yetmezlik ya da anormal akım tespit edilebilmektedir.

Pulse Wave Doppler: Belirli bir uzaklıktaki kanın akım hızını noktasal olarak görmeye yarayan tekniktir.

Continuous Wave Doppler: Bir hat boyunca oluşan akımların hepsini gösteren tekniktir.

Doku Doppler Görüntüleme: Mitral ve Triküspit anülüslerinin longitudinal hareketlerinin velositesini kayıt eden tekniktir.

M-mode görüntüleme: Görüntü penceresi içinde belirlenen bir hattın zamansal olarak değişimini kayıt eden tekniktir.

2.3.1. Ekokardiyografi İle Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Sol ventrikül (LV) diyastolik fonksiyonunun ekokardiyografik değerlendirilmesi, dispne veya kalp yetmezliği semptomları ile başvuran hastaların rutin değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçasıdır. LV dolum basıncı ve diastolik fonksiyon derecesi ekokardiyografik olarak bazı parametrelere bakılarak belirlenmektedir. Bu parametreler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği ortak güncellemesinden alınmıştır(51).

Pik E velositesi: Apikal 4 boşluk pencereden mitral kapak uçları arasında renkli doppler ile akım yeri tespit edilerek PW doppler ile kayıt alınır(Şekil 10). Ekg'de T dalgası sonrası oluşan velositedir. E dalga velositesi diyastolün erken fazında mitral kapaklar açılması ve ventrikülün vakum etkisi ile oluşan sol atriyum(LA)-LV arasındaki basınç gradyentini gösterir. Pik yaptığı hız kayıt altına alınır. LV gevşeme hızı ve LA basıncından etkilenir.

Pik A velositesi: Apikal 4 boşluk pencereden mitral kapak uçları arasında renkli doppler ile akım yeri tespit edilerek PW doppler ile kayıt alınır(Şekil 10). Diyastolün geç fazında Ekg'de P dalgası sonrası atriyumların kasılması sonucu oluşur. Diyastolün geç fazında LA-LV arasındaki basınç gradyentini gösterir. Sol ventrikül kompliyansı ve LA kontraktıl fonksiyonundan etkilenir. Atriyal fibrilasyonda(AF) görülmez. Pik yaptığı hız kayıt altına alınır.

Mitral A süresi: Apikal 4 boşluk pencereden mitral kapak açları arasında renkli doppler ile akım yeri tespit edilerek PW doppler ile kayıt alınır. Sıfır bazal noktasında A akımının başlangıcı ve bitişi arasındaki süredir.

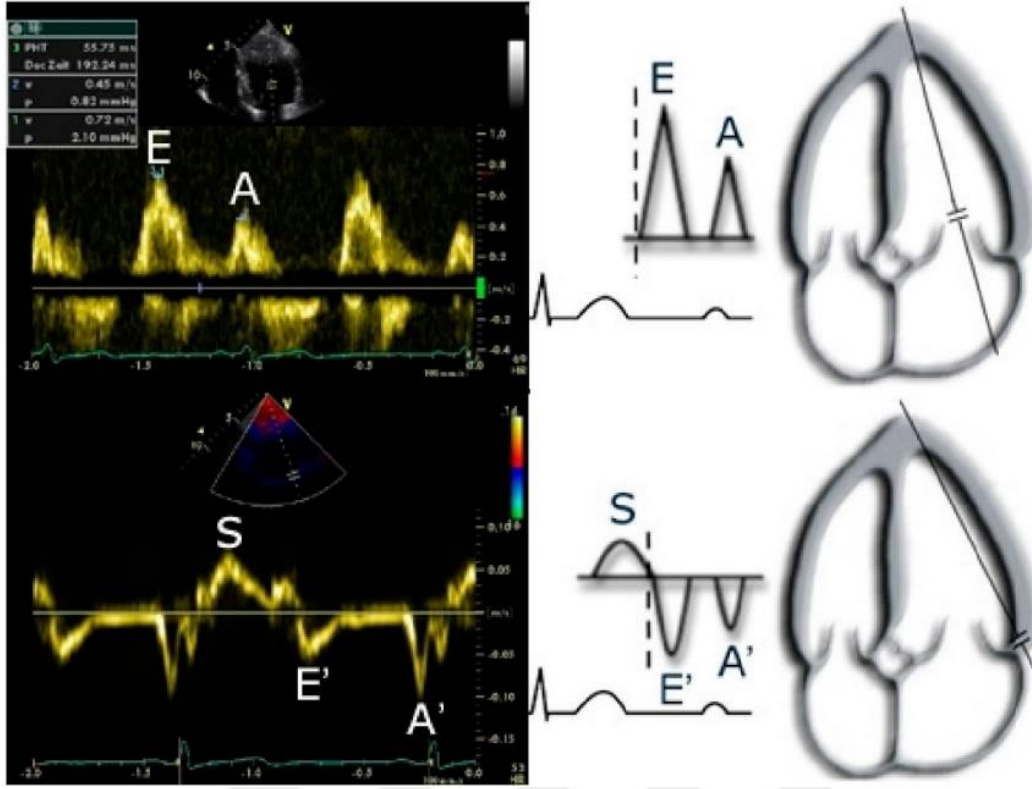
Mitral E/A oranı: Pik E ve pik A sürelerinin oranıdır. Mitral E velositesi yavaşlama zamanı ile birlikte dolum paternlerini tanımlamada kullanılır. Bu dolum paternleri: normal, azalmış gevşeme, psödonormal, kısıtlanmış dolumdur. AF ritminde uygulanamaz. Yaşla birlikte azalır.

Mitral E velositesi yavaşlama zamanı: E velositesinin pik yaptığı noktadan bittiği noktaya kadar olan süreyi gösterir. LV gevşemesinden ve LV sertliğinden etkilenir. Düşük LV EF de diyastol sonu ventrikül basıncı ile koreledir.

Valsalva ile akım hızlarındaki değişimler: Normal ve psödonormal dolum paternlerini ayırmada kullanılır. Tam inspirasyon sonrası ağız ve burun kapalı iken 10sn zorlu ekspirasyon yapılmasıdır. E/A oranında %50den fazla azalma ya da manevra sırasında A velositesinde artış olması yüksek LV dolum basıncını spesifik olarak gösterir.

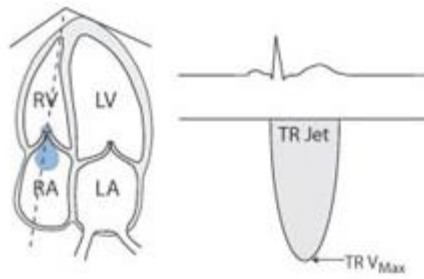
PW Doku Doppler e': PW doku doppler görüntüleme tekniği ile apikal 4 boşluk görüntü penceresinden mitral kapak lateral ve septal anülüslerden veri alınarak değerlendirilir. Erken diyastolde alınan pik velosite ölçülür(Şekil 10). Yaşa bağlı olarak azalabilir. Koroner arter hastalığında olan segmenter duvar hareket kusuru, mitral anüler kalsifikasyon, mekanik mitral kapağı, perikardiyal hastalıklar gibi durumlarda güvenilir değildir. Lateral ve septal ölçümlerin ortalaması alınır.

Mitral E/e' oranı: Pik E velositesinin ve pik e' velositeleri ortalamasının oranıdır. LV dolum basıncını tahmin etmede kullanılır. Oran olarak 8'in altı normal dolum basıncının, 14'ün üzeri ise artmış dolum basıncının spesifik göstergesidir.



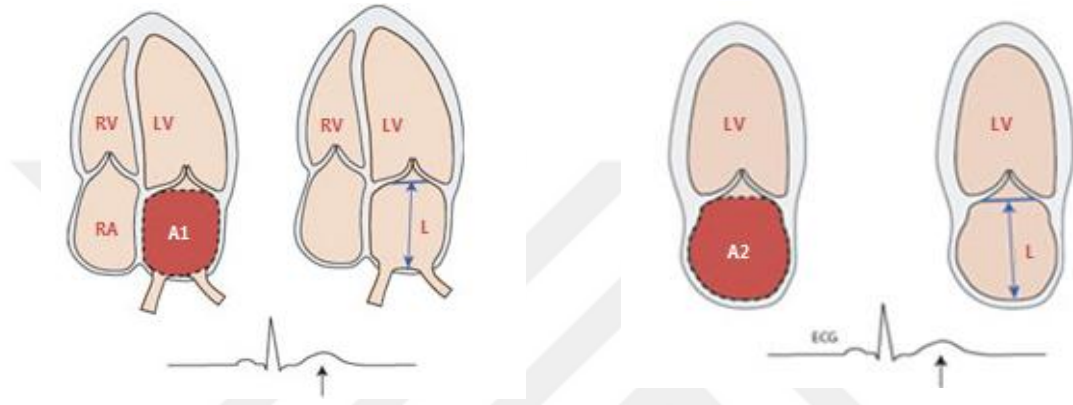
Şekil 10: Mitral giriş akımı üzerinden E velositesi ve Lateral anülüs doku doppler(52)

CW triküspit yetmezlik velositesi(TRV): Apikal 4 boşluk pencereden triküspit kapak uçları arasında renkli doppler ile akım yeri tespit edilerek CW doppler ile kayıt alınır. LA basıncının dolaylı olarak hesaplamasında kullanılır. Sistolik pulmoner arter basıncı(SPAB) ile koreledir(53).



Şekil 11: Triküspit yetmezlik jet velositesi (53)

LA hacim indeksi(LAVİ): Apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk görüntü pencerelerinden mitral kapak açılmadan hemen önce görüntüler dondurularak alınır. LA hacmi iki görüntüden alınan alanlar ve sol atrial longitudinal uzunluk ile hesaplanır. Alanlar ölçülürken pulmoner venler ve atrial apendiks alana dâhil edilmez. Vücut yüzey alanına bölünmesiyle LAVİ hesaplanır(54). Sol atriyum volümü zamanla artmış LV dolum basıncını kümülatif olarak yansıtır. Artmış sol atriyum hacimi; kalp yetmezliği, AF ve iskemik inmenin bağımsız öngördürücüsüdür.



Şekil 12: Sol atriyal hacim indeksi hesaplamak için kullanılan görüntüler(54) (A1: Apikal dört boşlukta mitral kapak açılmadan önceki sol atriyumun en geniş hacmi, A2: Apikal 2 boşlukta mitral kapak açılmadan önceki sol atriyumun en geniş hacmi, L: Atriyumun dikey uzunluğu)

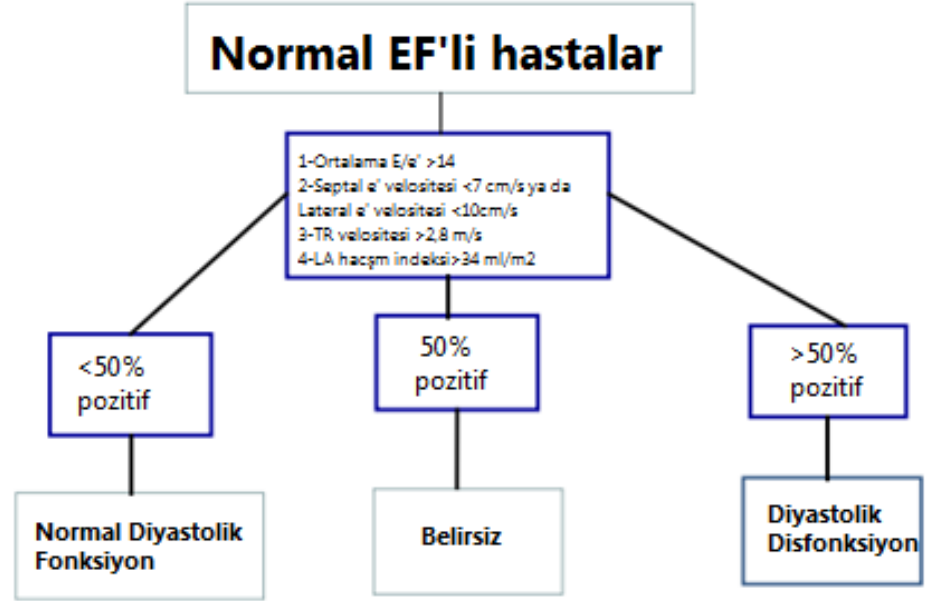
Diyastolik disfonksiyonların derecelendirilmesi:

Amerikan ve Avrupa ekokardiyografi cemiyetlerinin ortak düzenlediği LV diyastolik fonksiyonların ekokardiyografik değerlendirilmesi önerileri yayınına göre diyastolik fonksiyonlar normal ve 3 evrede diyastolik disfonksiyon olarak ayrılmıştır.

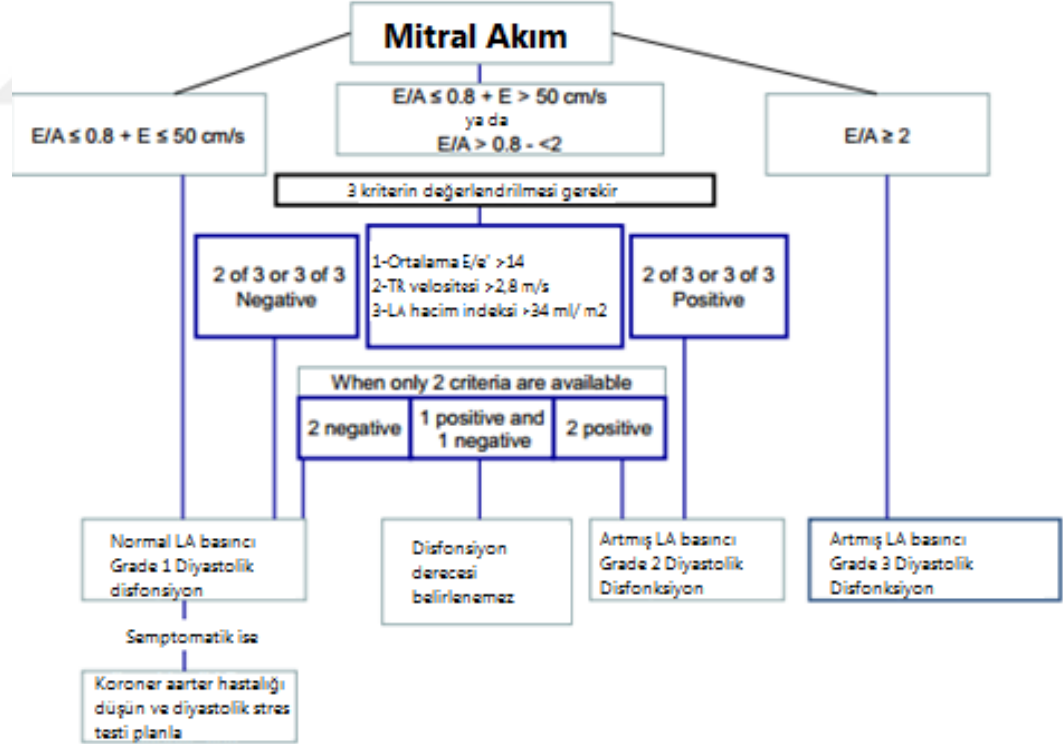
LV EF normal olan bireylerde 4 parametreye bakılarak diyastolik disfonksiyon olup olmadığı belirlenir.

- 1-Ortalama $E/e' > 14$
- 2-Septal $e' < 7$ cm/s ve lateral $e' < 10$ cm/s
- 3-Triküspit velositesi $> 2,8$ m/s
- 4-LAVİ > 34 ml/m²

A



B



Şekil 13: ESC/ACA tarafından önerilen diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesi algoritması(51)

Bu dört parametreden 1 tanesi varsa ya da hiçbiri yoksa diyastolik fonksiyonlar normal olarak yorumlanır. Eğer 2 parametre varsa belirsiz, 3 ya da 4 parametre varsa diyastolik disfonksiyon olarak belirlenmiştir(Şekil 13).

Düşük EF'li ya da miyokardiyal hastalığı olan normal EF'li bireylerde diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için önce E ve A pik akımlarına bakılır. $E/A \leq 0,8$ ve $E \leq 50$ cm/s ise LA basıncı normal ve evre 1 diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirilir. $E/A > 2$ ise LA basıncı artmış ve evre 3 diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirilir. $E/A \leq 0,8$ ve $E > 50$ cm/s ise ya da E/A oranı 0,8 ve 2 arasında ise 3 parametreye bakmak gerekir.

1-Ortalama $E/e' > 14$

2-Triküspit velositesi $> 2,8$ m/s

3-LA hacim indexi > 34 ml/m²

Bu üç parametreden 1 tanesi varsa ya da hiçbiri yoksa LA basıncı normal ve evre 1 diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirilir. 2 ya da 3 parametre varsa evre 2 diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirilir.

	Normal	1.DERECE	2. DERECE	3.DERECE
LV GEVŞEME	Normal	Bozulmuş	Bozulmuş	Bozulmuş
LA BASINCI	Normal	Düşük ya da Normal	Yükselmiş	Yükselmiş
MİTRAL E/A ORANI	$\geq 0,8$	$\leq 0,8$	$> 0,8 < 2$	> 2
ORTALAMA E/e' ORANI	< 10	< 10	10-14	> 14
PİK TR VELOSİTESİ	$< 2,8$	$< 2,8$	$> 2,8$	$> 2,8$
LAVİ	Normal	Normal ya da artmış	Artmış	Artmış

Tablo 4: ESC/ACA Öneri yayınından alınan Diyastolik Evrelere göre Ekokardiyografik parametreler(51)

Normal Diyastolik fonksiyon: LV gevşemesi ve LA basıncı normaldir. Mitral E/A oranı 0,8 üzerindedir. Ortalama E/e' oranı 10 un altındadır. Pik triküspit velositesi 2,8 m/s nin altındadır. LA hacim indeksi normal olarak hesaplanır.

Evre 1 Diyastolik Disfonksiyon: SV gevşemesi bozulmuştur. LA basıncı artmış ya da normal olarak bulunabilir. Mitral E/A oranı 0,8 in altındadır. Ortalama E/e' oranı 10 un altındadır. Pik triküspit velositesi 2,8 m/s nin altındadır. LA hacim indeksi normal ya da artmış olarak hesaplanır.

Evre 2 Diyastolik Disfonksiyon: LV gevşemesi bozulmuştur. LA basıncı artmıştır. Mitral E/A oranı 0,8 ile 2 arasındadır. Ortalama E/e' oranı 10-14 arasındadır. Pik triküspit velositesi 2,8 m/s nin üzerindedir. LA hacim indeksi artmış olarak hesaplanır.

Evre 3 Diyastolik Disfonksiyon: LV gevşemesi bozulmuştur. LA basıncı artmıştır. Mitral E/A oranı 2'nin üzerindedir. Ortalama E/e' oranı 14'ün üzerindedir. Pik triküspit velositesi 2,8 m/s nin üzerindedir. LA hacim indeksi artmış olarak hesaplanır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Yapılan güç analizi sonucunda çalışma, Ekim 2018 – Haziran 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji kliniğine başvuran, kardiyak öyküsü olmayan, en az 1 yıl önce DM tanısı alan güncel kılavuzlara göre endikasyon dâhilinde Empaglifozin 10 mg veya 25 mg başlanan en az 55 hasta ve tedavisine Empaglifozin eklenmeyen en az 55 hasta çalışmaya alınması planlanmıştır. Hastalar bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü onam alınarak çalışma gerçekleştirilmiştir. Hastaların 0. ay ve 6. Ayda ekokardiyografik olarak diyastolik fonksiyonları değerlendirilmiştir.

Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş, 27.09.2018 tarih ve 60116787-020/65017 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta grubunun çalışmaya alınma ölçütleri; Çalışmaya katılmayı kabul etmiş, kardiyak öyküsü olmayan, diyabet tanısı olan, 18-80 yaş arası endokrinoloji tarafından güncel kılavuzlar ışığında endikasyon dâhilinde Empaglifozin 10 mg ya da 25 mg başlanan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubu için çalışmaya alınma ölçütleri; Çalışmaya katılmayı kabul etmiş, kardiyak öyküsü olmayan, diyabet tanısı olan, tedavisinde Empaglifozin bulunmayan 18-80 yaş arası hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Hasta grubunun çalışmadan dışlanma ölçütleri; Kronik böbrek yetersizliği, ileri karaciğer yetmezliği, malignitesi, gebeliği, kronik inflamatuvar hastalığı, romatizmal kalp hastalığı ve koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

Sağlıklı kontrol grubu için çalışmadan dışlanma ölçütleri; Kronik böbrek yetersizliği, ileri karaciğer yetmezliği, malignitesi, gebeliği, kronik inflamatuvar hastalığı, romatizmal kalp hastalığı ve koroner arter hastalığı öyküsü olan, Empaglifozin dışında yeni ilaç başlanan olgular çalışma dışında tutulmuştur.

Kullanılan Cihazlar

- Philips ® CX50 Vasculer Ultrasound System
- Philips ® S5-1 Ekokardiyografi probu

Hastalar 15 dakikalık dinlenim sonrası sol lateral dekübit pozisyonunda yatırıldı. EKG propları hastaya bağlanarak görüntüler EKG ile eş zamanlı elde edilmiştir. Parasternal uzun eksen görüntü açılarak optimal görüntü elde edildikten sonra M-mode tekniği ile sol venritkül diyastol sonu ve sistol sonu uzunlukları, interventrikül septum kalınlığı, posteriyor duvar kalınlığı ölçülerek kayıt edildi. Apikal 4 boşluk pencereden en uygun görüntü elde edildikten sonra PW Doppler tekniği ile ölçüm yeri mitral kapak uçları olacak şekilde yerleştirildikten sonra mitral kapak akım görüntüsünden E ve A hızları ölçüldü. Doku Doppler tekniği kullanılarak mitral kapak lateral ve septal anülüslerinden e' hızları ölçülerek kayıt edildi. e'

ortalaması ve E/e' oranı bilgisayar yardımı ile elde edildi. Ejeksiyon fraksiyonu apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk pencerelerden diyastol sonu ve sistol sonu alan ölçümleri alınarak Simpson metodu ile hesaplandı. Sol atriyum hacmi apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk pencerelerden mitral kapak açılmadan hemen önce atriyumların en geniş olduğu zamanda sol atriyum alanları ve sol atriyum longitüdünel uzunluğu ölçülerek bilgisayar yardımı ile hesaplandı. LAVİ ise boy, kilo, sol atriyum hacmi ile bilgisayar yardımı ile hesaplandı. Apikal 4 boşluk pencereden en uygun görüntü elde edildikten sonra CW Doppler tekniği ile ölçüm yeri triküspit kapak uçları olacak şekilde yerleştirildikten sonra triküspit kapak akım görüntüsünden yetmezlik akımının tepe noktası ve bu ölçümden hesaplanan pulmoner arter basıncı kayıt altına alındı. Bütün ölçümler 3 kez kayıt edilmiş olup ortalama değer sonuç olarak alınmıştır. Ölçümler bilgisayar ortamında toplanarak istatistiksel analiz işlemine geçildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov - Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki eş arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya empaglifozin 10 ve 25 mg kullanmaya başlayan toplam 78 hasta ilaç grubu olarak ve ilaç tedavisi değiştirilmeyen 80 hasta kontrol grubu olarak olmak üzere toplam 158 hasta alınması planlandı.

Empaglifozen grubundan 1 hasta miyokard enfarktüsü geçirdiği için, 3 hasta ilacı kullanmaya devam etmediği için, 11 hastaya ulaşılamadığı için, 6 hasta da görüntü kalitesi kötü olduğu için çalışmadan çıkarılmıştır. Toplam Empaglifozen grubunda 57 hasta değerlendirilmeye alınmıştır.

Kontrol grubundan 13 hasta görüntü kalitesi kötü olduğu için, 10 hastaya ulaşılamadığı için, 1 hastada romatizmal kalp hastalığı mevcut olduğu için değerlendirilmeden çıkarılmış olup toplam 56 hasta değerlendirilmeye alınmıştır.

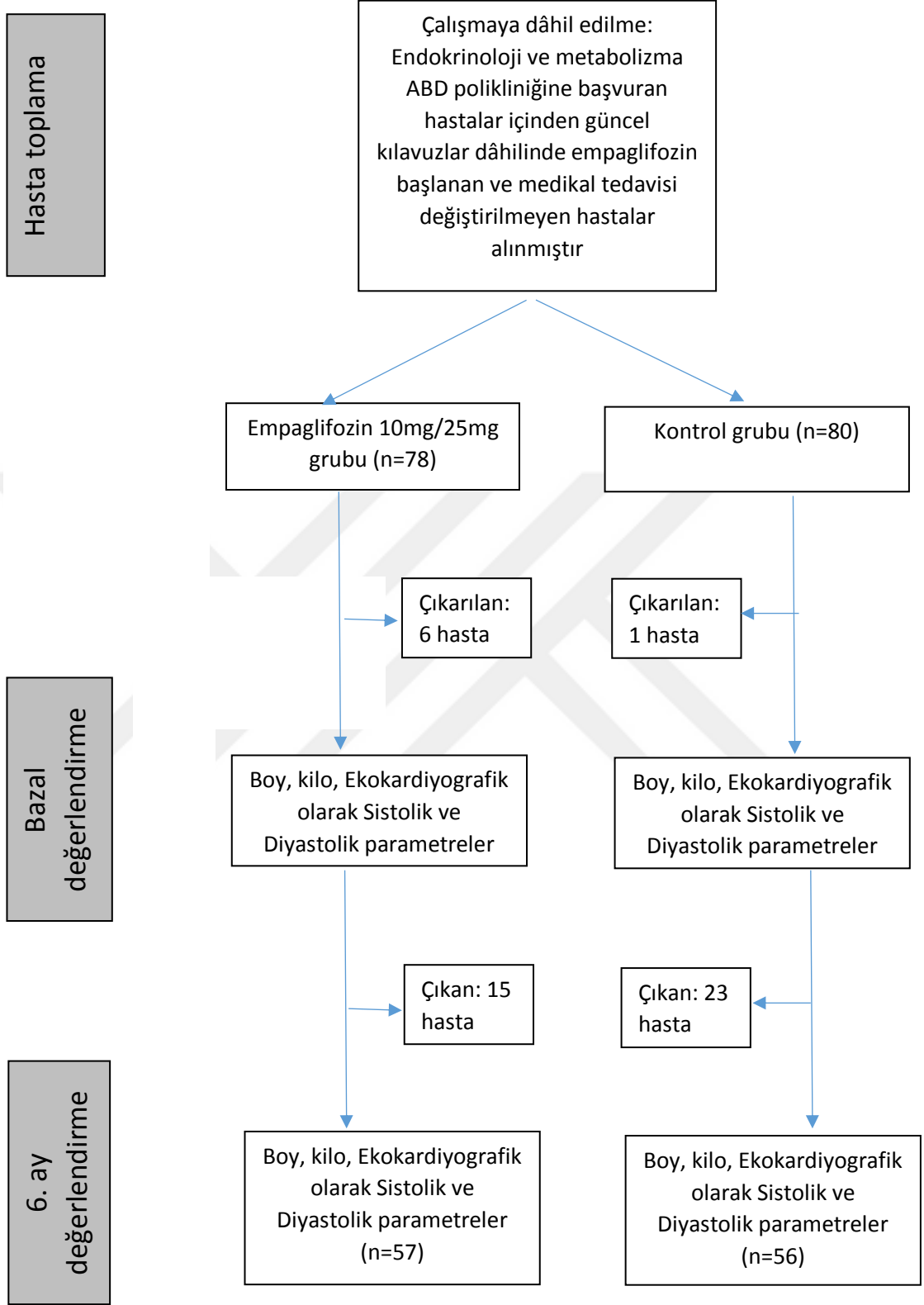
Çalışmada değerlendirilen 56 (30 kadın, 26 erkek) kontrol grubu hasta ve 57 (24 kadın, 33 erkek) Empaglifozen grubu hasta klinik özellikleri açısından değerlendirildi. Her iki grup, cinsiyet dağılımı açısından kıyaslandığında, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı(p=0,281).

Her iki grup yaş açısından karşılaştırıldığında yaş ortalamaları (kontrol grubunda: 58,13 \pm 9,31, Empaglifozen grubunda: 56,7 \pm 9,61) benzer saptandı (p=0,426)

Hipertansiyon(HT) olan hasta sayısı, her iki incelenen grupta da yakın saptandı (Kontrol grubunda 28 hastada, empaglifozen grubunda 30 hastada). HT sayısı açısından gruplar arasında fark saptanmadı (p=0,623).

Hiperlipidemi(HPL) olan hasta sayısı, her iki incelenen grupta da benzer saptandı (Kontrol grubunda 31 hastada, empaglifozen grubunda 29 hastada). HPL sayısı açısından gruplar arasında istatistiki olarak fark saptanmadı (p=0,711).

Obezite kilo ve boy parametreleri kullanılarak vücut kitle endeksi(VKİ) hesaplanarak belirlendi. VKİ 30 üzerinde olan hastalar obez olarak değerlendirildi. Her iki grupta da obezite oranları (Kontrol grubunda 29 hastada, empaglifozen grubunda 35 hastada) benzerdi ve istatistiki olarak fark saptanmadı(p=0,302).



Şekil 14: Hastaların toplanması ve değerlendirilmesini hasta sayıları ile anlatılmaktadır

Hem kontrol grubunda hem de Empaglifoazin grubunda sigara alışkanlığı açısından yakın oranlar saptandı(Kontrol grubunda 19 hasta, empaglifoazin grubunda 20 hasta, p=0,110)

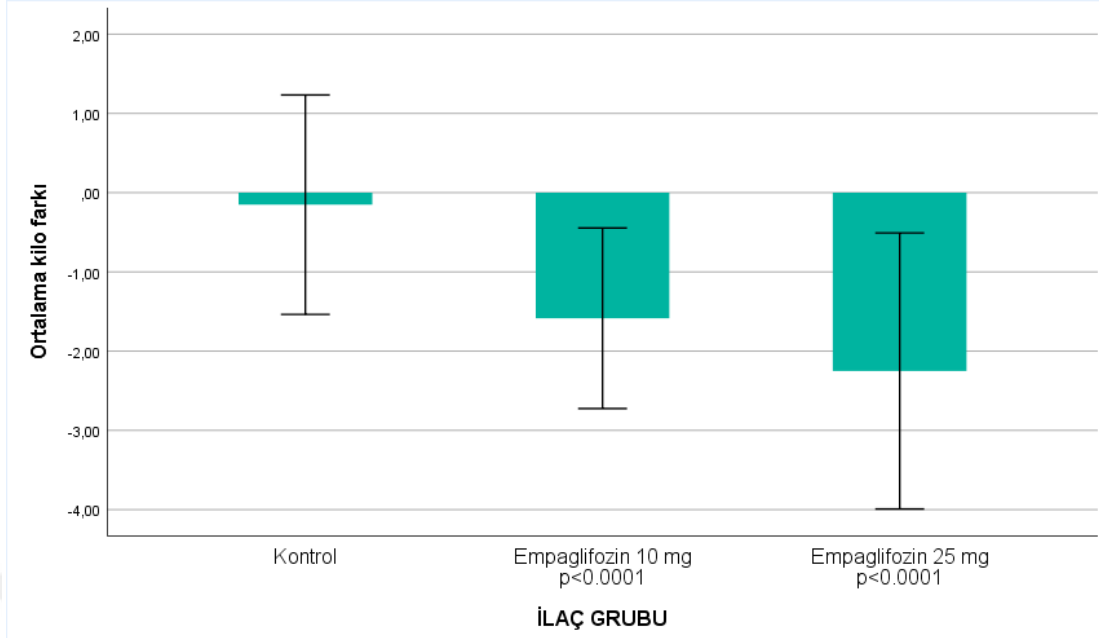
Genel klinik özellikleri açısından her iki grubun sayısal sonuçları tablo 5'te gösterilmiştir.

	Kontrol grubu (n=56) (A.O ± S.S)*:	Empaglifoazin grubu (n=57) (A.O ± S.S)*:	p değeri
Yaş	58,13 ± 9,31	56,7 ± 9,61	0,426
Cinsiyet(Kadın/Erkek)	30 (%53,6)/ 26 (%46,4)	24(%42,1)/ 33(%57,9)	0,281
HT	28(%50)	30(%52,6)	0,623
HPL	31(%55,4)	29(%50,8)	0,711
Obezite(VKİ≥30)	29(%51,8)	35(%61,4)	0,302
Sigara	19(%33,9)	20(%35)	0,110

Tablo5: Genel Klinik Özellikleri Açısından Grupların Karşılaştırılması *: (A.O ± S.S): Aritmetik Ortalama, standart sapma

Yapılan analiz sonucunda kilo değerlerine bakıldığında kontrol grubunun kilo ortalaması 81,19 ± 13,87 kg dan 81,04 ± 13,84 kg a gerilemiş olup aradaki ortalama fark 0,15 ± 1,38 tir(grup içi p= 0.671). Empaglifoazin grubunun kilo ortalamalarına bakıldığında 86,58 ± 12,54 kg dan 84,53 ± 11,86 kg a gerilemiş olup aradaki fark 2,05 ± 2,54 kg dır(grup içi p= 0.0001). Gruplar arası p değeri= 0,0001 olup istatistiksel olarak Empaglifoazin grubu hastaların kilo kaybı anlamlı çıkmıştır. Kontrol, empaglifoazin 10 mg ve glifozin 25 mg alan hastalarının kilo değişimleri tabloda gösterilmiştir.

Obezite kilo ve boy parametreleri kullanılarak vücut kitle endeksi(VKİ) hesaplanarak belirlendi. VKİ 30 üzerinde olan hastalar obez olarak değerlendirildi. Her iki grupta da obezite oranları (Kontrol grubunda 29 hastada, empaglifoazin grubunda 35 hastada) benzerdi ve istatistiki olarak fark saptanmadı(p=0,302).



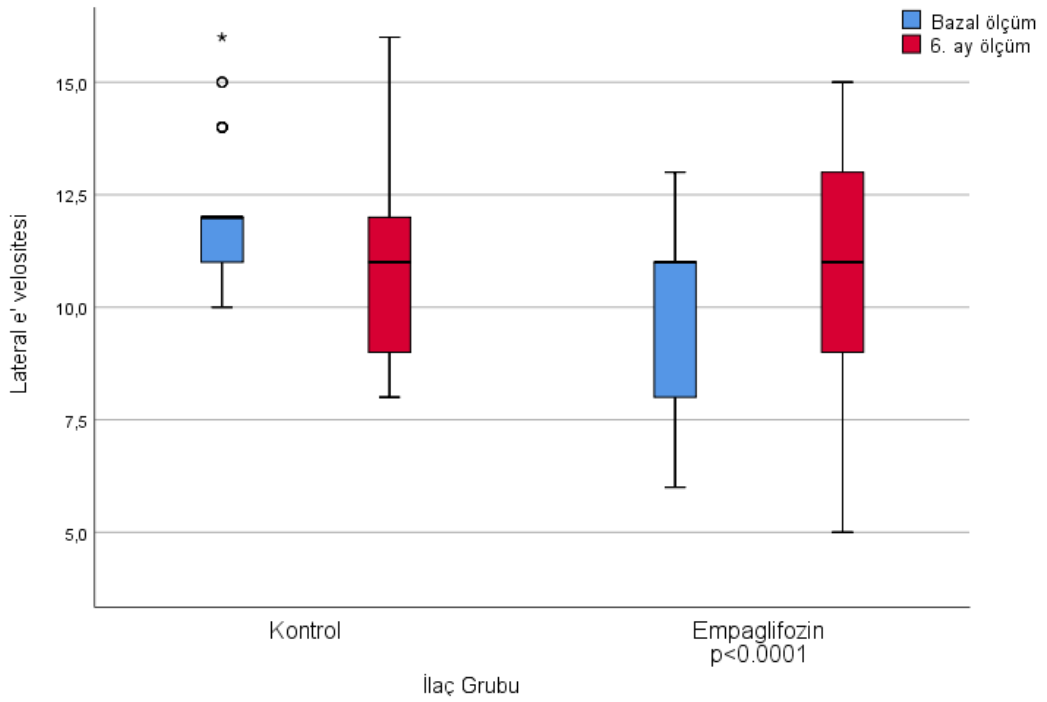
Şekil 15: İlaç gruplarına göre ortalama kilo farkı

	Kontrol (A.O ± S.S)*	Empaglifozin(A.O ± S.S)	p değeri
Yaş	58,13 ± 9,31	56,7 ± 9,61	0,426
Boy	162,86 ± 10,56	163,23 ± 8,18	0,542
Kilo	81,19 ± 13,87	86,58 ± 12,54	0,048
Vki	30,77 ± 4,98	32,7 ± 5,25	0,032
LV Diyastol sonu uzunluk	48,63 ± 3,58	48,6 ± 3,03	0,890
LV Sistol sonu uzunluk	29,96 ± 2,33	31,91 ± 2,72	0,0001
İnterventriküler septum kalınlığı	10,25 ± 0,69	10,47 ± 0,78	0,439
Posteriyor duvar kalınlığı	9,96 ± 0,54	10,18 ± 0,5	0,036
EF	61,88 ± 2,44	60,79 ± 2,27	0,059
E Velositesi	73,98 ± 11,55	63,05 ± 10,9	0,0001
A Velositesi	85,38 ± 11,11	85,91 ± 15,74	0,324
Lateral e' Velositesi	11,9 ± 1,47	9,72 ± 2,06	0,0001
Septal e' Velositesi	9,32 ± 0,97	7,56 ± 1,72	0,0001
E/e' oranı	7,02 ± 1,17	7,61 ± 1,63	0,057
LAVİ	28,41 ± 10,88	28,81 ± 7,27	0,152
TRV	2,13 ± 0,19	2,2 ± 0,18	0,219
SPAB	22,36 ± 3,06	23,49 ± 3,08	0,261

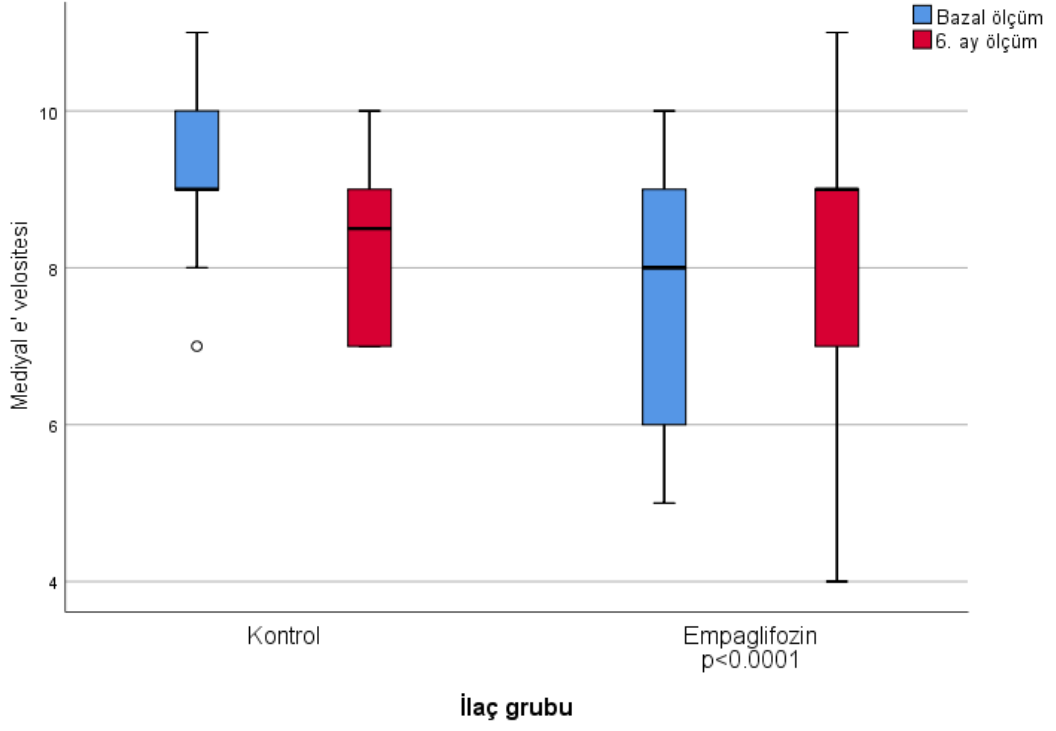
Tablo 6: Kontrol ve Empaglifozin gruplarının bazal ölçümlerinin karşılaştırılması *: (A.O ± S.S): Aritmetik Ortalama, standart sapma

Kontrol grubu ve Empaglifoazin grubu hastaların ilk değerlendirmede ölçülen değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6’da gösterilmiştir. Gruplar arası kilo, VKİ, LV sistol sonu uzunluk, Posteriyor duvar kalınlığı, EF, E velositesi, lateral e’ velositesi, septal e’ velositesi istatistiksel olarak farklı saptanmıştır.

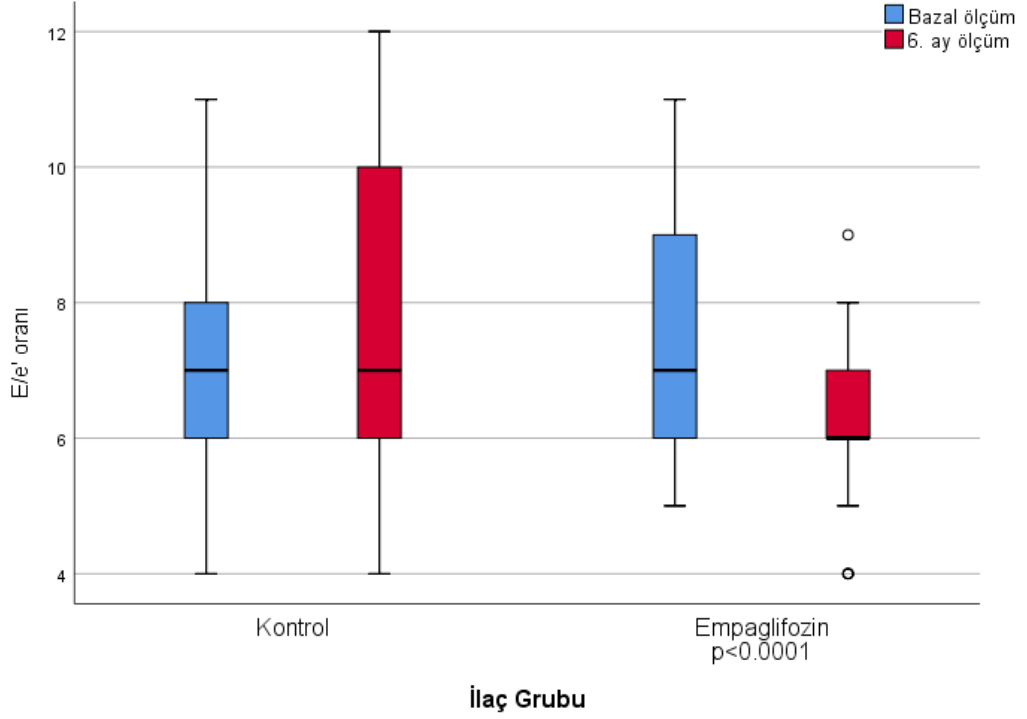
Kontrol ve Empaglifoazin gruplarının bazal ve 6. Ay ölçümleri istatistiksel olarak değerlendirildi(Tablo 7). Gruplar arası farka bakıldığında interventriküler septum kalınlığı, posteriyor duvar kalınlığı, lateral E velositesi, septal E velositesi, E/e’ oranı istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı.



Şekil 16: Lateral e' velositelerinin bazal ve 6. ay değişim grafikleri



Şekil 17: Septal e' velositelerinin bazal ve 6. ay değişim grafikleri



Şekil 18: E/e' oranının bazal ve 6. ay değişim grafikleri

	Kontrol grubu (A.O ± S.S)*				Empaglifozin grubu (A.O ± S.S)				Gruplar arası p
	Bazal	6. Ay	Grup içi p		Bazal	6. Ay	Grup içi p		
LV diyastol sonu uzunluk	48,63 ± 3,58	48,02 ± 3,17	0,0001		48,6 ± 3,03	47,63 ± 3,23	0,0001	0,070	
LV sistol sonu uzunluk	29,96 ± 2,33	29,04 ± 1,89	0,0001		31,91 ± 2,72	30,51 ± 2,32	0,0001	0,194	
interventriküler septum uzunluğu	10,25 ± 0,69	10,21 ± 0,68	0,1573		10,47 ± 0,78	10,28 ± 0,67	0,0020	0,014	
Posteriyör duvar uzunluğu	9,96 ± 0,54	9,91 ± 0,51	0,083		10,18 ± 0,5	9,89 ± 0,59	0,0001	0,002	
LV ejeksiyon fraksiyonu	61,88 ± 2,44	61,88 ± 2,44	1,000		60,79 ± 2,27	60,96 ± 2,2	0,157	0,159	
Mitral kapak E velositesi	73,98 ± 11,55	68,96 ± 13,29	0,0001		63,05 ± 10,9	59,47 ± 10,44	0,0001	0,159	
Mitral kapak A velositesi	85,38 ± 11,11	84,2 ± 11,58	0,4354		85,91 ± 15,74	85,46 ± 13,26	0,4780	0,159	
Lateral e' velositesi	11,9 ± 1,47	10,82 ± 2,19	0,0001		9,72 ± 2,06	10,89 ± 2,21	0,0001	0,0001	
Medial e' velositesi	9,32 ± 0,97	8,23 ± 1,18	0,0001		7,56 ± 1,72	8,21 ± 1,54	0,0001	0,0001	
E/e' oranı	7,02 ± 1,17	7,61 ± 2,23	0,003		7,61 ± 1,63	6,42 ± 1,19	0,0001	0,0001	
Sol atriyum hacim indeksi	28,41 ± 10,88	27,63 ± 11	0,1246		28,81 ± 7,27	28,7 ± 7,73	0,1290	0,986	
Triküspit regürijitan velositesi	2,13 ± 0,19	2,1 ± 0,15	0,0614		2,2 ± 0,18	2,19 ± 0,15	0,2720	0,862	
Sistolik pulmoner arter basıncı	22,36 ± 3,06	22,27 ± 2,12	0,7116		23,49 ± 3,08	23,96 ± 2,88	0,9580	0,944	

*: (A.O ± S.S) : Aritmetik Ortalama, standart sapma

Tablo: Kontrol ve empaglifozin gruplarının bazal ve 6. ay ölçümlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

DM tedavisinde hergün yeni araştırmalar yapılmaktadır. Bu araştırmalardaki önemli noktolardan bir tanesi de kardiyovasüler hastalık ve mortalitenin azaltılmasıdır. Antidiyabetik ilaçların kardiyovasküler güvenirlilik çalışmaları yapılmadan Avrupa ve Amerika'da ilaç kurumları tarafından lisans verilmemektedir. Empaglifozin ile yapılan EMPA-REG çalışmasında Bernard Zinman ve arkadaşları empagliflozinin; KV hastalık ve DM bulunan olgularda KV mortaliteyi %38, KY hastaneye yatışları %35 ve KV mortalite veya KY hastaneye yatış birleşik sonlanım noktasını %34 oranında azalttığını göstermişlerdir(4). Diğer antidiyabetik ilaçlardan farklı olarak kardiyovasküler mortalitenin azalttığının gösterilmesi empaglifozine olan ilgiyi artırmıştır.

Empaglifozinin kardiyovasküler korumadaki etkisini sadece glukozüri ile açıklamak güçtür. Olası etki mekanizmaları üzerine hayvan deneyleri ve klinik/laboratuvar çalışmaları devam etmektedir.

Empaglifozinin kardiyak mortalite ve hastaneye yatıştaki azalmaya neden olan olası etki mekanizmalarından bir tanesi de diyastolik disfonksiyonu düzeltmesi olabilir.

Bernard Zinman ve arkadaşlarının 2015 te yayımladıkları çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak kardiyak öyküsü olan ve kardiyak açıdan çok riskli olan hastalar çalışmaya alınmıştır(4). Çalışma placebo kontrollü randomize çalışma olarak dizayn edilmiştir. Birincil sonlanım noktaları olarak KV olaylar, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan serebrovasküler olaylar alınmıştır. Sekonder sonlanım noktası olarak primer sonlanım noktaları ve stabil olmayan göğüs ağrısı ile hastaneye yatış alınmıştır. Çalışma sonucunda myokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay oranlarında azalma görölmezken KV nedenli ölümdede %38 rölatif risk azalması, kalp yetmezliği ile hastane yatışında %35 rölatif risk azalması ve herhangi bir nedene bağlı ölümdede ise %32 rölatif risk azalası izlenmiştir. Çalışmada diyastolik fonksiyonlar değerlendirilmemiştir.

Bizim çalışmamız Empaglifozin başlanan ve diyabet tedavisi değiştirilmeyen iki grubun karşılaştırılması olarak dizayn edilmiş olup bundan dolayı bazı eğilimler görülmüştür. Kontrol grubunun kilo ortalaması $81,19 \pm 13,87$ kg ve Empaglifozin grubunun kilo ortalaması $86,58 \pm 12,54$ kg olup endokrinoloji tarafından kiloyu azalttığı bilinen Empaglifozini daha kilolu hastalara başlama eğilimi olmuş olabilir. Bu hasta seçiminde bias oluşturabilir. Aynı durum kilonun boyun karesine bölünerek elde edilen vücut kitle indeksinde de benzer şekilde izlenmiştir (kontrol grubu VKİ: $30,77 \pm 4,98$ kg/m², Empaglifozin grubu $32,7 \pm 5,25$ kg/m²).

Hans-Ulrich Häring ve arkadaşlarının 2014 yılında yayımladığı çift kör randomize placebo kontrollü çalışmada 637 hasta ile yapılan metformin alan hastalara Empaglifozin eklenmesini 24 hafta takip etmişlerdir(55). 24 hafta sonunda placebo grubunda ortalama 0,45 kg, empaglifozin 10mg grubunda ortalama 2,08 kg, Empaglifozin 25 mg grubunda ortalama 2,46 kilo kaybı izlenmiştir(p=0.001).

Christopher S. Kovacs ve arkadaşlarının yaptığı placebo kontrollü randomize çalışmada 498 hasta 24 hafta takip etmişlerdir(56). 24 hafta sonunda placebo kolunda ortalama 0.34 kg artışı mevcut iken Empaglifozin 10 mg kolunda 1.62 kg ve Empaglifozin 25 mg kolunda 1.47 kg azalma dikkati çekmiştir(P=0,001).

Ilkka Tikkanen ve arkadaşlarının yaptığı çift kör randomize placebo kontrollü çalışmada 823 hasta 12 hafta takip edilmiştir(57). Placebo kolunda ortalama 0.18 kg kaybı var iken, Empaglifozin kolunda 1.68 kg ve Empaglifozin kolunda 1.2.16 kg kaybı izlenmiştir(P=0,001).

Julio Rosenstock ve arkadaşlarının yaptığı randomize çift kör placebo kontrollü çalışmada bazal insülin tedavisi ile glisemik kontrol sağlanamayan 494 hasta 78 hafta takip edilmiştir(58). Kilo kaybı karşılaştırıldığında 78 hafta sonunda placebo kolunda 0.7 kg artış, empaglifozin 10 mg kolunda 2.2 kg ve Empaglifozin 25 mg kolunda 2.0 kg azalma izlenmiştir. Empaglifozin 10mg ve 25 mg kollarındaki azalma 30. Haftaya kadar devam etmekle birlikte 30. Haftadan sonra hastaların ortalama kilosu sabit seyretmektedir.

Bizim çalışmamızda 24 haftalık takip sonunda kontrol grubunda ortalama 0.15 kg, Empaglifozin 10 mg alan hastalarda ortalama 1.59 kg ve Empaglifozin 25 mg alan

hastalarda ortalama 3.25 kg azalma izledik ($p=0,0001$). Yapılan çalışmalar ile korele bir sonuca ulaştık.

LV diyastol sonu uzunluğu, LV sistol sonu uzunluğu, interventriküler septum kalınlığı, posteriyor duvar kalınlığı bazal-6. Ay ölçümleri arasında ya da kontrol ve empaglifozin grubu gruplar arası değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı farklılık mevcuttur. Ancak ekokardiyografi yapan operatörler arasında bile farklılık olabilirken aynı hastanın farklı zamanlarda ölçülen değerlerinde farklılık olabilmektedir. Ekokardiyografi özelleşmiş bir ultrasound cihazıdır. Bu cihazın belli bir çözünürlüğü mevcuttur. Fizik kuralları gereği ekokardiyografi cihazının çözünürlüğü probdan çıkan ses frekansı ve doku velositesi ile hesaplanmakta olup genellikle kullanılan 3 Mhz frekansta kalbin doku velositesi 1540 m/sn olduğundan ekokardiyografi görüntüsünün aksiyal çözünürlüğü 0,51 mm dir. Bu bağlamda 0,51 mm altındaki değerler ekokardiyografi cihazının çözünürlüğünün altında kaldığı için yapılan çalışmalarda kısıtlılık oluşturmaktadır. Lateral çözünürlük ekokardiyografi probuna göre değişmekle birlikte aksiyal çözünürlükten daha düşüktür(59). Anders Thorstensen ve arkadaşlarının 2009 yılında yayımladığı makalede sol ventikülün global ve bölgesel değerlendirmesinde ekokardiyografi sonuçlarının yeniden üretilebilirliğini araştırmışlardır(60). Çalışmada iki operatör tarafından 10 sağlıklı denek üzerinde 20 ekokardiyografi ve 50 ekokardiyografi analizi yapılmıştır. Aynı denegin operatörler arası ve aynı operatörün 3 hafta ara ile yapılan analizleri arasındaki farklar değerlendirilmiştir. İnterventriküler septum ve posteriyor duvar kalınlığı ölçümünde operatörler arası %12 ve aynı operatörün farklı analizinde %10 ortalama hata tespit etmişlerdir. LV diyastol sonu ölçümünde ise operatörler arası %5 ve aynı operatörün farklı analizinde %3 ortalama hata tespit etmişlerdir. İstatiksel olarak anlamlı saptadığımız değerler arası fark Anders Thorstensen ve arkadaşlarının değerlendirmesindeki sınırlar içindedir. Bu nedenle istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik açıdan anlamlı olduğunu düşünmedik.

Subodh Verma ve arkadaşlarının 2016 yılında yayımladığı makalede 10 hasta 3 ay boyunca takip edilmiştir(61). Empaglifozin başlamadan ve başladıktan 3 ay sonra ekokardiyografik olarak değerlendirme yapılmıştır. Lateral e' velositesini anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir(8,5cm/s ve 9,6 cm/s, $p=0,002$). Mitral E velositesinde

istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak artış saptamışlardır (0,90 m/s ve 1,04 m/s $p=0,101$). 10 hastadan 4 ünde MI öyküsü, 9 unda revaskülarizasyon öyküsü mevcut olup sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı değişiklik saptamamışlardır($p=0,41$). Çalışmamızla korele sonuca ulaşmışlardır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak kardiyak öyküsü olan ve kardiyak medikal tedavi alan hastalar çalışmada hastaların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Ayrıca 3 ay kısa süreli değerlendirilen 10 hasta istatistiksel güç olarak zayıf kalmaktadır. Çalışma sonuçlarında septal e' ve E/e' oranından bahsedilmemektedir. Bizim çalışmamızda E velositesi ortalamasını 0,63 m/s den 0,59 m/sn ye sayısal olarak gerilediğini saptadık ve bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı değildi. Verma ve arkadaşları E velositesinde sayısal artış saptamışlardır. Bizim çalışmamız ile korele olarak lateral e' velositesi artış göstermiştir.

Carlos G. Santos ve arkadaşlarının yaptığı ve 2018 de poster olarak sunduğu deney hayvanı çalışmasında 16 domuz invazif ve ekokardiyografik olarak değerlendirmişlerdir(62). Hayvanların sol ön inen koroner arterleri 2 saat süre ile balon oklüzyonu sonrası DEFKY geliştirdikten sonra 2 ay boyunca empaglifozin veya placebo ile takip etmişlerdir. İkinci hayvan grubunda ise salin infüzyonu ve keton cisimlerinden olan B-hidroksibüturat infüzyonu karşılaştırılmıştır. Kontrol ve empaglifozin grupları 2 ay sonra invazif olarak ve ekokardiyografik olarak incelenmiştir. Ekokardiyografik değerlendirmede E/e' , m-mode color propagation velositesi ve sol atriyum hacmi değerlendirilmiştir. Bütün parametrelerde empaglifozin lehine istatistiksel anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir($p<0,05$). İkinci grup hayvanda ise keton cisimlerinin salin infüzyonuna göre ekokardiyografik değerlendirmesinde invazif parametrelerde keton cisimleri lehine sonuçlar elde etmişlerdir. Ekokardiyografik olarak E/e' istatistiki olarak farksız çıkmakla birlikte m-mode color propagation velositesi keton cisimleri lehine anlamlıdır. Çalışmada denek sayısı güç açısından yetersiz olup kısıtlı parametre değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak DEFKY oluşturulup diyastolik fonksiyonlara bakılmıştır. İskemik DEFKY modeli oluşturulan deneklerde segmenter duvar hareket kusuru oluşmaktadır. Bu nedenle e' parametresi yanlış sonuçlar verebilmektedir. E/e' oranında paydada bulunan e' yanlış sonuçlar verebileceğinden segmenter duvar hareket kusuru olduğu durumlarda diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde E/e'

kullanılmaması önerilmektedir. Ancak bu çalışmada kullanılmıştır. Çalışma sonucunda tabloda E, e' gibi diğer parametrelere yer verilmemiştir. Bizim çalışmamızda sadece diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla kardiyak öyküsü olan ve/veya segmenter duvar hareket kusuru olan hastalar dışlama kriterleri içindedir. Sol atriyal hacmi empaglifozin lehine istatistiki olarak anlamlı farklılık oluşmakla birlikte çalışmaya alınan hayvanların vücut yüzey alanına göre standartize edildiği bilgisi verilmemektedir. Bizim çalışmamızda hastaları 6 ay takip ettik ve sol atriyal hacmi vücut yüzey alanına göre standartize edilerek değerlendirdik ve 6 ay sonunda gruplar arasında istatistiki olarak farklılık saptamadık(p=0,986).

Nadjib Hammoudi ve arkadaşlarının 2017'de yayımladığı makalede genetik olarak oluşturulmuş tip 2 diyabetli obez fareler üzerinde empaglifozinin diyastolik fonksiyonlara etkisini değerlendirmişlerdir(63). Fareler 3 gruba ayrılmıştır: kontrol grubu, araç verilen tip 2 DM obez fare grubu, empaglifozin verilen tip 2 DM obez fare grubu. Empaglifozin dozu 10 mg/kg/gün olarak belirtilmiştir. Erişkinde kullanılan empaglifozinin 10 mg ve 25 gr şeklinde iki müstehzar olarak mevcuttur. Ortalama 70 kg lık bir erişkinine göre kiloya göre 70 kat (10 mg'a göre) ya da 28 kat (25mg'a göre) fazla dozda ilaç kullanılmıştır. Fareler bazal ve 6. haftada ekokardiyografik olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca genel anestezi altında sternotomi yapılarak invazif ölçümler alınmış ve invazif ölçümler sonunda doku örnekleri alınmıştır. Ekokardiyografik incelemede sistolik ve Diyastolik parametreler değerlendirilmiştir. LV sistol sonu ve diyastol sonu uzunlukları, LV fraksiyonel kısalma oranı, LF ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı değişme izlenmemiştir. Diyastolik olarak E velositesi araç kontrol grubunda değişmezken empaglifozin grubunda ortalama 80.4 cm/s den 66.1 cm'ye gerilemiştir. Bizim çalışmamızda kontrol ve empaglifozin gruplarında 0 ve 6. Ay ölçümleri arasında fark olmasına karşın gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p=0.159). Çalışmada e' ve E/e' parametrelerinden bahsedilmemiştir. İnvazif olarak yapılan değerlendirme diyastolik fonksiyonlar hakkında daha değerli bilgiler vermektedir. Yapılan invaziv hemodinamik değerlendirmede farelerin LV gevşeme zamanları, diyastol sonu basınç hacim ilişkisi, dobutamin stres testi ile en yüksek LV basıncı değerlendirilmiş ve bütün parametrelerde empaglifozin lehine anlamlı farklılık saptanmıştır.

Andrea Natali ve arkadaşlarının 2017’de yayımladığı çalışma protokolünde empaglifozin 10 mg başlanan hastalar ve myokardiyum üzerine nötral etkili olduğu kabul edilen sitagliptin 100 mg başlanan hastalar randomize edilmiştir(64). LV hacim ve kitle ölçümleri için 3 boyutlu ekokardiyografi ve LV fonksiyonları için benek takip ekokardiyografi kullanılmıştır. Benek takip ekokardiyografi 2 Boyutlu ekokardiyografiye göre daha erken dönemde LV fonksiyonlarındaki bozulmayı gösterebilmektedir. Çalışmada ayrıca kardiyak stres biyobelirteci olarak Nt-proBNP, BNP; kardiyak hasar belirteci olarak troponin-T; döteryum ile su dilüsyon yönetimiyle tüm vücut suyu, inflamasyon belirteçleri olarak C-reaktif protein, tumor nekroz faktör alfa (TNF- α), ürik asit gibi parametreler de değerlendirilmiştir. Çalışma dizaynı güzel bir şekilde yapılmıştır. Çalışma sonuçları henüz yayınlanmamış olup çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. 2015 yılında yayımlanan Green JB ve arkadaşlarının yaptığı TECOS çalışmasında sitagliptinin kardiyovasküler olayları, kalp yetmezliği için hastaneye yatış veya diğer advers olayların sıklığını artırmadığını saptamışlardır. Bu çalışma üzerinden sitagliptinin myokardiyum üzerine nötral etkili olduğu kabul edilerek empaglifozin ine karşılaştırılma yapılmıştır. Ancak 2017 de yayımlanan Hirotsugu Yamada ve arkadaşlarının yaptığı PROLOGUE çalışması alt grup analizlerinde sitagliptinin 24 aylık takipte E/e’ parametresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamışlardır. Çalışmada E/e’ parametresindeki değişimin 12 aydan sonra ortaya çıktığı vurgulansa da çalışmanın 24 haftalık sonuçlarını etkilemesi muhtemeldir.

Kim A. Connelly ve arkadaşlarının 2019 da yayımladığı deney hayvanı çalışmasında diyabetik olmayan korunmuş EF’li kalp yetmezliği modeli rodentlerde empaglifozinin diastolik fonksiyonlara etkisini değerlendirmişlerdir(65). Rodentler tek nefrektomi kontrol grubu, tek nefrektomi empaglifozin grubu ve deoksikortikosteron asetat(DOCA) ile deneysel olarak oluşturulmuş hipertansif ve korunmuş EF’li DOCA-kontrol, DOCA-empaglifozin grupları karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmada ekokardiyografi ile LV boyutları, LV duvar stresi ölçülmüştür. Empaglifozin gruplarında kontrol gruplarına göre daha az vücut ağırlığı saptanmış olup su alımı ve idrar çıkarımı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak fazla tespit edilmiştir. DOCA kontrol grubunda LV kitlesi ve posteriyor duvar kalınlığı artmış saptanmış olup DOCA-empaglifozin grubunda DOCA-kontrol grubuna göre azalma mevcuttur.

Sistolik basınç, diyastol sonu uzunluk, LV duvar kalınlığı ile hesaplanan LV duvar stresi DOCA-kontrol grubunda artmış olup DOCA-Empaglifozin grubunda tek nefrektomi grubuyla benzer saptanmıştır. LV duvar stresi, LV doluş basıncını ve diyastolik disfonksiyonu dolaylı olarak göstermektedir. Rodentler üzerine invazif olarak hemodinami çalışması da yapılmıştır. Sonuçlar eko sonuçları ile koreledir. Ekokardiyografi ile ESC/AHA diyastolik fonksiyonları kılavuzundaki önerilen E, e', LAVİ gibi parametrelerden söz edilmemektedir. Çalışmada DOCA ile oluşturulmuş korunmuş EF'li kalp yetmezliği modeli kullanılmış olup korunmuş EF'li kalp yetmezliği yapan diğer mekanizmaları yansıtmamaktadır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak invaziv hemodinami ölçümleri doğrudan diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi elde etmelerine yardımcıdır. Çalışma empaglifozinin diyabet olmaması durumunda da korunmuş EF'li kalp yetmezliğinde tedavi olarak kullanılabilceğini akıllara getirmiştir. Bu konuda randomize kontrollü klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Nikole J. Byrne ve arkadaşlarının 2017 de yayımladığı makalede bir diğer deneysel kalp yetmezliği modeli olan transvers aortik kostrüksiyon methodu kullanılmıştır(66). Transvers aortik kostrüksiyon uygulanan farelerde basınç yükü nedeniyle düşük EF'li kalp yetmezliği gelişmiştir. Diyabetik olmayan kalp yetmezliği modeli oluşturulmuştur. Cerrahi girişimden 2 hafta sonra fareler randomize edilerek iki gruba ayrılmıştır: araç grubu ve empaglifozin grubu. Operasyon öncesi ve operasyondan iki hafta sonraki değerler karşılaştırılmıştır. Araç grubunda EF düşmeye devam ederken empaglifozin grubunda EF'nin stabil seyrettiğini gözlemlemişlerdir. LV doluş basıncının dolaylı göstergesi olan E/e' oranı ve E/A oranında empaglifozin lehine azalma olsa da istatistiki olarak anlamlı saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak 10 mg/ kg empaglifozin kullanılmış olup ortalama 70 kg lık bir erişkine göre kiloya göre 70 kat (10mg göre) ya da 28 kat (25mg göre) fazla dozda ilaç kullanılmıştır. Diyastolik parametrelerdeki düzelme olup olmadığına 2 haftalık takip sonrası karşılaştırılmış olup oluşan LV fibrozisin düzelmesi daha uzun süreler alması muhtemeldir. Kısa takip süresi nedeniyle anlamlı fark saptanmamış olabilir. Daha uzun süre takip gerekmektedir.

Sadece empaglifozin ile değil SGLT2 inhibitörleri grubunun diğer ajanları olan dapaglifozin ve canaglifozin ile yapılan çalışmalarda da kardiyoprotektif sonuçlar alınmış olup KV koruyucu etki grup etkisini düşündürmektedir(67-68).

Empaglifozin alan hastaların LA hacimlerinden azalma saptanmıştır. Ancak vücut yüzey alanına göre hesaplanan LAVİ de anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bunun nedeni hastaların kilo kaybetmesi olarak değerlendirilmiştir. Hastaların LA hacimleri, kilo ile korele olarak azaldığından LAVİ de istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır(p=0,986).

Çalışmamızın kısıtlılıklarını değerlendirirsek öncelikle randomize olmaması en önemli kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bundan dolayı daha önce bahsedildiği gibi hasta seçiminde kilolu hastalar empaglifozin grubunda ağırlık oluşturmuş ve bundan dolayı bias oluşturmuş olabilir. Empaglifozin grubunda daha fazla kilo kaybı meydana geldi ve diyastolik parametrelerin değişimi kilo kaybından etkilenebilmektedir. İkinci kısıtlılık ise hastaların hastaların ilk vizitleri ocak-şubat aylarında ikinci vizitleri temmuz-ağustos aylarında yapıldığından mevsim değişikliği nedeniyle vücut sıvı volüm durumları değişmiş olabilir. Çalışmamızda E deselerasyon zamanı değerlendirilmedi. Çünkü normal EF'li hastalarda E deselerasyon zamanının LV diyastol sonu basınçla korele olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(69).

6. SONUÇ

Empaglifozin ile yaptığımız çalışmanın sonucunda lateral e', septal e' ve LV doluş basıncını gösteren E/e' parametrelerinde empaglifozin lehine anlamlı değişim izlenmiştir. Empaglifozin ile kardiyak öyküsü olmayan diyabetik hastaların diyastolik disfonksiyon gelişmesi engellenebilir veya geciktirilebilir. Olası etki mekanizmalarının ortaya çıkarılması için hem randomize klinik çalışmalara hem de laboratuvar doku çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1-American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:43-8.
- 2-Global report on diabetes 2016 World Health Organisation.
- 3-Diabetes Mellitusla İlişkili Kardiyak Bozukluklar. *Ankara Med J*, 2015, 15(4):231-234
- 4- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- 5-Sanderson JE, Tse TF. Heart failure: a global disease requiring a global response. *Heart* 2003;89:585-586.
- 6-Mair FS, Crowley TS, Bundred PE. Prevalence, aetiology and management of heart failure in general practice. *Br J General Practice* 1996;46:77-79.
- 7-Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Reviews* 2000;5:167-173.
- 8-Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart Journal* 1997;18:208-225.
- 9-Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. *Lancet*. 2018;391(10120):572. Epub 2017 Nov 21.
10. Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011;2(4):213–222.
- 11-Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: *Diabetes and its management* 5 th ed. Blackwell Co. P:3 1996.
- 12-American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S81–S90.

- 13-The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(Suppl.1) 1183-97.
- 14-World Health Organization. WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus. Geneva. Tech Rep Ser 1994;844.
- 15-The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
- 16- Roden M Et Al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:208; 2. Häring H-U Et Al. *Diabetes Care* 2014;37:1650.
- 17-Cheng, J.W.M., Badreldin, H.A., Patel, D.K., Bhatt, S.H. (2017), Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases, *Curr Med Res Opin*, 33(6), 985-992.
- 18-Wright, E.M., Hirayama, B.A., Loo, D.F. (2007), Active sugar transport in health and disease, *J Intern Med*, 261, 32-43.
- 19-Koepsell, H. (2017), The Na⁺-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 are targets for the treatment of diabetes and cancer, *Pharmacol Ther*, 170, 148-165.
- 20-Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643–1658.
- 21-de Leeuw AE, de Boer RA. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: cardioprotection by treating diabetes-a translational viewpoint explaining its potential salutary effects. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016; 2:244–255.
- 22-Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8:1308–1339.
- 23- Tezel T. *Kardiyoloji Derlemeleri*. 2000;10: 18-19

- 24-Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977-982.
- 25-Marwick TH, Raman SV, Carrio I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429–439.
- 26-Paterson DI, O’Meara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:132–143.
- 27- Campbell TR, Jhund PS, Castagno D, et al. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-Preserved and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol* 2012; 23: 2349-56.
- 28- Adapted from Dolgin M, Association NYH, Fox AC, Gorlin R, Levin RI, New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; March 1, 1994.
- 29- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1–90.
- 30-Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. Jia G, Hill MA, Sowers JR. *Circ Res*. 2018 Feb 16;122(4):624-638.
- 31-Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2008;10:933–989.
- 32- Funk M, Krumholz HM. Epidemiologic and economic impact of advanced heart failure. *J Cardiovasc Nursing* 1996;10:1-10.
- 33-Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM, Grobbee DE, Zuithoff NPA,

Lammers J-WJ, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.

34-Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999–1005.

35- Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héctor Bueno, John G F Cleland, Andrew J S Coats et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC), Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200.

36-Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, Van Velzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518–527

37- Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327–333.

38-Yamamoto K, Burnett JC Jr, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000;6:194–200.

39-Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349–1353.

- 40-Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111:274–279.
- 41-Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97: 959–963.
- 42-Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729–734.
- 43-Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11:S15–S20.
- 44-Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, Hansen JF. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:619–628.
- 45-Kozan Ö, Zoghi M, Ercan E, Tengiz İ, Şentürk T, Serdar OA. *Temel Kardiyoloji*, bölüm 10, 577-90, (2011).
- 46-Keleş İ, Gürgün C, İlerigelen B, Eren B. ve diğ. *Kalp Yetersizliğine Güncel Bakış*, bölüm 2-4, p:33-71, (2014).
- 47-Schwittler J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2011;32:799–809.
- 48-Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
- 49- Evangelista, A., Flachskampf, F., Lancellotti, P., Badano, L., Aguilar, R., Monaghan, M., European Association of Echocardiography. (2008). European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *European Journal of Echocardiography*, 9(4), 438–448.

- 50- Mitchell, C., Rahko, P. S., Blauwet, L. A., Canaday, B., Finstuen, J. A., Foster, M. C., Velazquez, E. J. (2019). Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 32(1), 1–64.
- 51- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., ... Waggoner, A. D. (2016). 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277–314.
- 52- The Global Emergency Medicine Wiki http://medbox.iiab.me/modules/en-wikem/wiki/File_MVI_and_TDI.html Erişim tarihi: 19/07/2019
- 53-The Canadian Society of Echocardiography <http://www.csecho.ca/wp-content/themes/twentyeleven-csecho/cardiomath/?eqnHD=echo&eqnDisp=rvsptr> Erişim tarihi: 19/07/2019
- 54- The Canadian Society of Echocardiography <http://www.csecho.ca/wp-content/themes/twentyeleven-csecho/cardiomath/?eqnHD=echo&eqnDisp=lavolbpm> Erişim tarihi: 19/07/2019
- 55-Häring, H.-U., Merker, L., Seewaldt-Becker, E., Weimer, M., Meinicke, T., Broedl, U. C., EMPA-REG MET Trial Investigators. (2014). Empagliflozin as Add-On to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care*, 37(6), 1650–1659
- 56-Kovacs, C. S., Seshiah, V., Swallow, R., Jones, R., Rattunde, H., Woerle, H. J., & Broedl, U. C. (2014). Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(2), 147–158.

- 57-Tikkanen, I., Narko, K., Zeller, C., Green, A., Salsali, A., Broedl, U. C., ... EMPA-REG BP Investigators. (2015). Empagliflozin Reduces Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Hypertension. *Diabetes Care*, 38(3), 420–428.
- 58-Rosenstock, J., Jelaska, A., Zeller, C., Kim, G., Broedl, U. C., Woerle, H. J., & EMPA-REG BASAL™ trial investigators, on behalf of the E. B. trial. (2015). Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 17(10), 936–948.
- 59- Harvey Feigenbaum, William F. Armstrong, Thomas Ryan; Feigenbaum Echocardiography Eight Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2019:53
- 60-Thorstensen, A., Dalen, H., Amundsen, B. H., Aase, S. A., & Stoylen, A. (2010). Reproducibility in echocardiographic assessment of the left ventricular global and regional function, the HUNT study. *European Journal of Echocardiography*, 11(2), 149–156.
- 61- Verma, S., Garg, A., Yan, A. T., Gupta, A. K., Al-Omran, M., Sabongui, A., ... Connelly, K. A. (2016). Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? *Diabetes Care*, 39(12), e212–e213.
- 62- Santos-Gallego, C. G., Ibanez, J. A. R., Antonio, R. S., Ishikawa, K., Watanabe, S., Picatoste Botija, M. B., ... Badimon, J. (2018). Empagliflozin Induces A Myocardial Metabolic Shift From Glucose Consumption To Ketone Metabolism That Mitigates Adverse Cardiac Remodeling And Improves Myocardial Contractility. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(11), A674.
- 63- Hammoudi, N., Jeong, D., Singh, R., Farhat, A., Komajda, M., Mayoux, E., ... Lebeche, D. (2017). Empagliflozin Improves Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Genetic Model of Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 31(3), 233–246.
- 64- Natali, A., Nesti, L., Fabiani, I., Calogero, E., & Di Bello, V. (2017). Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms

involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trial. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), 130.

65- Connelly, K. A., Zhang, Y., Visram, A., Advani, A., Batchu, S. N., Desjardins, J.-F., Gilbert, R. E. (2019). Empagliflozin Improves Diastolic Function in a Nondiabetic Rodent Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Basic to Translational Science*, 4(1), 27–37.

66- Byrne, N. J., Parajuli, N., Levasseur, J. L., Boisvenue, J., Beker, D. L., Masson, G., Dyck, J. R. B. (2017). Empagliflozin Prevents Worsening of Cardiac Function in an Experimental Model of Pressure Overload-Induced Heart Failure. *JACC: Basic to Translational Science*, 2(4), 347–354.

67- McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Langkilde, A.-M. (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995–2008.

68- Rådholm, K., Figtree, G., Perkovic, V., Solomon, S. D., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Neal, B. (2018). Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*, 138(5), 458–468.

69- Takemoto, K., Hirata, K., Hozumi, T., Tanimoto, T., Orii, M., Shiono, Y., Akasaka, T. (2017). Noninvasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure by deceleration time of early diastolic mitral annular velocity in patients with heart failure. *Echocardiography*, 34(9), 1292–1298.