

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOMPANSE DURUMDA SINIF 2-3 SİSTOLİK KALP
YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA SPİRONOLAKTONUN
EKG'DE ATRİYAL İLETİ SÜRESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Seyyed Hamed MOGHANCHI ZADEH

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2016

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOMPANSE DURUMDA SINIF 2-3 SİSTOLİK KALP
YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA SPİRONOLAKTONUN
EKG'DE ATRİYAL İLETİ SÜRESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Seyyed Hamed MOGHANCI ZADEH

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Taner ULUS**

**ESKİŞEHİR
2016**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Seyyed Hamed MOGHANCHI ZADEH'e ait "Kompanse Durumda Sınıf 2-3 Sistolik Kalp Yetersizliği Hastalarında Spironolaktonun EKG'de Atriyal İleti Süresi Üzerine Etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:10.05.2016

Jüri Başkanı : Doç. Dr. Taner ULUS
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye : Prof.Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Ersel ONRAT
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../..... tarih ve/...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eđitimim süresince yakından ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, büyük emeği geçen Prof. Dr. Necmi ATA, Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR, Prof. Dr. Bülent GÖRENEK, Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOğLU, Prof. Dr. Alparslan BİRDANE, Doç. Dr. Hüseyin Uđur YAZICI'ya ve tezimin hazırlanmasında desteği, deneyimleri ve bilgisiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım Doç. Dr. Taner ULUS'a teşekkür ederim.

ÖZET

Moghanchi Zadeh, S.H. Kompense Durumda Sınıf 2-3 Sistolik Kalp Yetersizliği Hastalarında Spironolaktonun EKG’de Atriyal İleti Süresi Üzerine Etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016. Bu çalışmada, kompense kalp yetersizliği ve sinüs ritminde olan, ejeksiyon fraksiyonu %40’ın altında, 24 saatlik elektrokardiyografik (EKG) monitörizasyonda atriyal fibrilasyon olmadığı gösterilen hastalar alınmıştır. Gruplardan birinde hastalara spironolakton tedavisi başlanırken, diğer gruba spironolakton tedavisi için uygun olmayan hastalar alınmıştır (hipotansiyon, hiperpotasemi, böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle). Hastaların fonksiyonel sınıfı New York Kalp Cemiyeti sınıf 2-3 olarak belirlendi. Her bir grup hastada başlangıç ve 6. ayki takiplerde EKG’de atriyal ileti özelliğini gösteren P dalga süresi ve P dalga dispersiyonu bakılmıştır. Spironolakton grubu, daha önceden bu ilacı almayan, bu ilaca kontrendikasyonu olmayan kompense sistolik kalp yetersizliği hastaları arasından sırayla alınmıştır. Kontrol grubu hastaları, daha önce spironolakton almayan, spironolakton tedavisi için uygun olmayan kompense sistolik kalp yetersizliği hastaları arasından sıra ile seçilmiştir. Her iki grupta hastaların başlangıçta klinik ve demografik özellikleri kaydedildi. Hastalara başlangıçta biyokimyasal, EKG ve ekokardiyografik inceleme yapıp, bu incelemeler 6. ayda tekrarlanmıştır. Başlangıç ile 6.ayki değerler her bir grup içinde birbirleriyle karşılaştırılmıştır. İlâveten gruplar arasında da karşılaştırma yapılmıştır. Hipervolemi ve sol atrium basıncının yüksek olması EKG’deki P dalga süresini ve dispersiyonunu uzatır. Çalışmada hastaların KY tedavisi için aldığı diğer ilaçların dozları değiştirilmemiştir ya da değiştirilenler çalışmadan dışlanmıştır. Karşılaştırmalar sonucunda spironolakton tedavisi alan grupta P dalga süresi ve P dalga dispersiyonu anlamlı olarak kısa bulundu.

Anahtar Kelimeler: spironolakton, p dalga dispersiyonu, kardiyomiyopati

ABSTRACT

The effect of spironolactone on atrial conduction time in EKG in patients with Compensated Systolic Heart Failure (Class 2-3). Eskişehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Cardiology, 2016. In this study, compensated heart failure patients with sinus rhythm which have an ejection fraction below 40% were taken. In these patients 24-hour electrocardiographic (ECG) demonstrated no atrial fibrillation status. In one of the groups Spironolactone therapy was initiated, meantime the other group patients were not eligible for spironolactone therapy (because of hypotension, hypokalemia, renal dysfunction). The functional class of the patients was class 2-3 New York Heart Association. In both groups starting and 6 months of follow-up ECG P-wave duration and P wave dispersion was determined revealing the atrial conduction properties. Patients in the Spironolactone group had compensated systolic heart failure whom had no contraindications for this drug. Patients in the control group had compensated systolic heart failure unsuitable for spironolactone therapy. Clinical and demographic characteristics of the patients in both groups were initially recorded. Patients biochemical, ECG, and echocardiographic examination was performed at the starting, these examinations were repeated after 6 months. Beginning and sixth month values of each group were compared within each other. In addition comparisons was made between groups. Hypervolemia and high left atrial pressure increases in the ECG P-wave duration and dispersion. In results P-wave duration and P-wave dispersion were found to be statistically shorter in the spironolactone group.

Key Words: spironolactone, P-wave dispersion, cardiomyopathy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetersizliğin Epidemiyolojisi	3
2.2 Kalp Yetersizliği Ciddiyetinin Sınıflaması	5
2.3. Kalp Yetersizliğinin Prevalansı	5
2.4. Kalp Yetersizliği İnsidansı	7
2.5. kalp Yetersizliği İçin Predispozan Durumlar	7
2.6. Patofizyoloji	8
2.7. Tedavinin Hedefleri	10
2.7.1. Hipertansiyon	10
2.7.2. Renovasküler Hastalık	11
2.7.3 İskemik Kalp Hastalığı	11
2.7.4. Kapak Hastalıkları	12
2.8. Farmakolojik Tedavi	12

	Sayfa
2.8.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	12
2.8.2. Beta Blokörler	12
2.8.3. Aldosteron Antagonistleri	13
2.8.4. Anjiyotensin II Reseptör Blokörleri	16
2.8.5. Digoksin	16
2.8.6. Diüretikler	17
2.8. Dilate Kardiyomiyopati	17
2.9.1. İskemik Kardiyomiyopati	18
2.9.2. Stresle Tetiklenmiş Kardiyomiyopati	19
2.9.3. İnfektif Kardiyomiyopati	19
2.9.4. Dilate Kardiyomiyopatinin Genetik Nedenleri	19
2.9.5. Toksik Kardiyomiyopati	20
2.9.6. Peripartum Kardiyomiyopati	20
2.9.7. Taşikardi İlişkili Kardiyomiyopati	20
2.9.8. Otoimmün Etyoloji	21
2.10. P Dalga Süresi ve P Dalga Dispersiyonu	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1. Gruplararası Karşılaştırma	26
4.2. Grup içi Karşılaştırma	26

	Sayfa
4.2.1.Kontrol Grubu	27
4.2.2.Spironolakton Grubu	28
5. TARTIŞMA	42
5.1.Çalışmanın Kısıtlılıkları	44
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACEİ/ADEİ	Anjiyotensin-I Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACC	American College of Cardiology
ADH	Antidiüretik Hormon
AHA	American Heart Association
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
ARB	Anjiyotensin-II Reseptör Blokeri
ASA	Asetil Salisilik Asit
BK	Beyaz Küre
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BUN	Kan Üre Azotu
CK-MB	Kreatin Fosfokinaz
DEF-KY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
DKMP	Dilate Kardiyomiyopati
DM	Diyabetes Mellitus
ESÇ	End Sistolik Çap
EDÇ	End Diyastolik Çap
HsTrop	High sensitive troponin
HT	Hipertansiyon
İVS	İnterventriküler septum
İVC	İzovolumetrik kontraksiyon
İVRZ	İzovolumetrik Relaksasyon Zamanı
K	Potasyum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KRT	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
KY	Kalp yetersizliği
MI	Miyokard Enfarktüsü
Mg/dl	Miligram/Desilitre
Mmol/L	Milimol/Litre
Na	Sodyum

proBNP	Pro natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PDD	P dalga dispersiyonu
P disp	P dalga dispersiyonu
Pmax	P maksimum
Pmin	P minimum
SA	Sol atriyum
SVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

TABLÖLAR

	Sayfa
4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri	29
4.2. Hastaların muayene ve laboratuvar bulguları	30
4.3. Hastaların Ekokardiyografik inceleme sonuçları	31
4.4. Hastaların Doku Doppler Ekokardiyografik inceleme sonuçları	32
4.5. Hastaların Elektrokardiyografik inceleme sonuçları	33
4.6. Kontrol grubundaki hastaların muayene ve laboratuvar bulguları	34
4.7. Kontrol grubundaki hastaların Ekokardiyografik inceleme sonuçları	35
4.8. Kontrol grubundaki hastaların Doku Doppler Ekokardiyografik inceleme sonuçları	36
4.9. Kontrol grubundaki hastaların EKG inceleme sonuçları	37
4.10. Spironolakton grubundaki hastaların muayene ve laboratuvar bulguları	38
4.11. Spironolakton grubundaki hastaların Ekokardiyografik inceleme	39
4.12. Spironolakton grubundaki hastaların Doku Doppler Ekokardiyografik inceleme sonuçları	40
4.13. Spironolakton grubundaki hastaların EKG inceleme sonuçları	41

1.GİRİŞ

Kalp yetersizliği, kalbin sistemik perfüzyonu ve vücudun metabolik ihtiyacını karşılayamadığı veya yükselmiş ventrikül dolum basıncı pahasına karşıladığı, çeşitli yapısal ve fonksiyonel kardiyovasküler hastalıklar sonucu ortaya çıkan klinik sendromdur. Kalp yetersizliği büyük ölçüde klinik ve yatakbaşı tanır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidansı giderek artmaktadır ve hastane yatışlarının en sık nedenlerinden birisidir. Amerikan Kardiyoloji Birliği verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde 5,2 milyon kalp yetersizliği hastası olduğu saptanmıştır. Dünya genelinde ise bu rakamın 23 milyonu bulunduğu tahmin edilmektedir (1). Kalp yetersizliği akut veya kronik olabilir. Akut kelimesi şiddetten ziyade zamanın bir göstergesidir (2). Akut miyokard enfarktüsü, çok hızlı bir taşiaritmi, infektif endokardit seyrinde ortaya çıkan akut kapak yetmezliği akut kalp yetersizliğine neden olabilir. Sıklıkla sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği ayrımı yapılır (3). Diyastolik kalp yetersizliği olan hastalar, kalp yetersizliğinin belirti ve/veya bulgularına sahiptir, ancak ejeksiyon fraksiyonu $>40-50$ 'dir (4). Kalp yetersizliği sağ kalp yetersizliği yada sol kalp yetersizliği şeklinde de olabilir. Sağ kalp yetersizliğinde, sağ ventrikülün kanı pulmoner arterlere atmasında problem vardır veya kan sağ atriyum ve sistemik venlerde göllenmektedir. Sol kalp yetersizliğinde, sol ventrikülün kanı aortaya atmasında yetersizlik vardır veya kan sol atriyum ve pulmoner venlerde göllenmekte, pulmoner konjesyon bulgularına yol açmaktadır (5).

Kalp yetersizliği hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı arttırmaktır. Klinik çalışmaların odak noktası önceleri mortalite iken, KY ile ilişkili hastane yatışlarını önlemenin de hastalık ve sağlık sistemleri için önemli olduğu fark edilmiştir (6) . Mortalite ve hastaneye başvuru hızlarındaki azalmanın her ikisi de, etkili tedavilerin KY'nin ilerleyici kötüleşmesini önleme veya azaltma başarısını yansıtmaktadır. Bu durum sıklıkla sol ventrikülde tersine yeniden şekillenme ve dolaşan natriüretik peptit konsantrasyonlarında azalma ile beraberdir (7, 8). Belirtilerin rahatlatılması, yaşam kalitesinin iyileşmesi ve işlevsel kapasitenin artışı hastalar için de azami öneme sahiptir; ancak bunlar pek çok çalışmada birincil sonlanım noktası olarak

kabul edilmemiştir (9). Bu, kısmen ölçümlerin zor olması, kısmen de önceki çalışmalarda bu sonlanım noktalarını iyileştiren tedavilerden bazılarının sağkalımı azalttığıının gösterilmesi ile ilişkilidir (10,11). DEF-KY hastalarında üç nörohumoral antagonist -bir ACE inhibitörü (veya anjiyotensin reseptör blokörü), bir beta blokör ve bir mineralokortikoid reseptör antogonisti- sistolik KY seyrinin değiştirilmesinde temel teşkil eder ve her hastada verilmesi en azından düşünülmelidir. Bunlar sıklıkla konjesyon belirti ve bulgularını rahatlatmak için verilen bir diüretik ile bir arada kullanılmaktadır(12).

Özellikle dilate kardiyomyopatiye kalp yetersizliğinin altta yatan mekanizmalarında genetik, otoimmün ve viral enfeksiyonlar yer almaktadır. Dilate KMP'li olgularda kontraktıl proteinler, mitokondrial proteinler, kardiyak beta-1 ve muskarinik reseptörler gibi çeşitli kardiyak proteince karşı gelişmiş otoantikolar tespit edilmektedir. Bu nedenle kardiyak otoantikoların uzaklaştırılması dilate KMP'li olgularda ventriküler hemodinamiği düzeltebilir. Otoimmün hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılan immunoabsorbsiyon dolaşımındaki otoantikoları temizleyebilen bir yöntemdir ve dilate KMP'li olguların bir bölümünde tedavi seçeneği olma özelliğine sahiptir. Sınırlı sayıda hasta grupları içeren yeni çalışmalar, dilate KMP'de immunoabsorbsiyonla otoantikoların uzaklaştırılmasının , kardiyak fonksiyonlar ile yaşam kalitesini düzelttiğini ve miyokardiyal inflamasyonu azalttığını göstermektedir. İmmunoabsorbsiyon tedavisi dilate KMP tedavisinde umut verici yeni bir tedavi seçeneği olsa da, mortalite ve morbidite üzerine etkisini ortaya koyacak büyük çaplı, randomize, prospektif, çok merkezli çalışmalardan elde edilecek verilere ihtiyaç vardır (13).

2. GENEL BİLGİLER

Kalp yetersizliği, normal dolum basıncına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına) kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, yapısal ve işlevsel kardiyak bozukluklar şeklinde tanımlanabilir. Klinik olarak kalp yetersizliği kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.

2.1. Kalp Yetersizliğin Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde KY'ye rastlanmakta, KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde \geq %10'a kadar yükselmektedir. KY'nin pek çok nedeni vardır ve nedenler dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler gösterir. KY hastalarının en az yarısında EF düşüktür (DEF-KY). DEF-KY, patofizyoloji ve tedavi stratejileri açısından en iyi anlaşılan KY tipi olup, bu kılavuzun da odak noktasını oluşturmaktadır. Hipertansiyon ve diyabet olasılıkla pek çok olguda katkıda bulunan etmenler olsa da, koroner arter hastalığı (KAH) sistolik KY olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir. Sistolik KY'nin geçirilmiş viral enfeksiyonlar (teşhis edilebilmiş veya edilememiş), alkolün kötüye kullanımı, kemoterapi (örn. doksorubisin veya trastuzumab) ve 'idiyopatik' dilate kardiyomiyopati (sebebi bilinmemesine rağmen bazı olgularda genetik temelli olabilir) gibi başka pek çok sebebi vardır. KEF-KY, DEF-KY'ye göre daha farklı etiyolojik ve epidemiyolojik görünüş sergilemektedir. KEF-KY'li hastalar, DEF-KY hastalarına göre daha yaşlı, sıklıkla kadın cinsiyette ve genellikle daha obez hastalardır. Bu grup hastada koroner kalp hastalığına daha az, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyona (AF) ise daha sık rastlanmaktadır. KEF-KY hastalarının prognozu DEF-KY hastalarına göre daha iyidir (aşağı bakınız).SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda, miyokart hasarı (örn. miyokart enfarktüsü) sonrası geriye kalan miyositlerde ve ekstraselüler matrikste maladaptif değişiklikler gözlenir. Ventrikülde genişleme ile patolojik yeniden şekillenme (remodeling) ve kasılmanın azalması (düşük EF bu durumun ölçütlerinden biridir) bu değişikliklerin

sonuçlarıdır. Tedavi edilmemiş sistolik işlev bozukluğunun karakteristik özelliği, başlangıçta hastada belirtiler olmasa bile, bu değişikliklerin zaman içinde giderek kötüleşmesi, SV genişlemesinde artış ve EF'de düşüştür. Bu olumsuz ilerlemeden iki farklı mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. İlki, ilave miyosit ölümüne yol açacak yeni olayların gelişmesidir (örn. tekrarlayan miyokart enfarktüsü). Diğeri ise, sistolik işlevlerdeki azalmanın tetiklediği, özellikle nörohümorale aktivasyon gibi, sistemik yanıtlardır. (100)

KY'de aktive olan iki anahtar nörohümorale sistem, renin-angiotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemidir. Bu sistemik yanıtlar, yeni miyokart hasarına ek olarak, kan damarları, böbrekler, kaslar, kemik iliği, akciğer ve karaciğere de zarar verirler ve miyokardın elektriksel stabilitesinin bozulmasının da dahil olduğu KY ile ilişkili pek çok klinik durumdan sorumlu olan patofizyolojik kısır döngüyü oluştururlar. Bu iki anahtar sürecin engellenmesi, KY'nin etkili tedavilerinden çoğunun temelini oluşturur. Klinik olarak, sözü edilen değişiklikler yaşam kalitesini ve işlevsel kapasiteyi kötüleştiren, hastane başvurusunu gerektiren dekompanseasyon ataklarına yol açan (çoğunlukla tekrarlayıcı ve maliyeti yüksektir) ve genellikle pompa yetersizliği veya ventrikül aritmiler nedeniyle erken ölümlere sebep olan belirtilerin gelişimi ve zaman içerisinde kötüleşmesi ile ilişkilidir. KY hastalarının sınırlı kardiyak rezervi, aynı zamanda, atriyumların kasılmasına, sol ventrikülün eşzamanlı (senkron) olarak kasılmasına ve sağ ile sol ventrikül arasında normal bir ilişkinin varlığına bağlıdır. Bunlardan herhangi birini etkileyen olaylar [örn. AF gelişimi, sol dal bloğu (LBBB) gibi ileti bozuklukları veya anemi gibi kalbe ek hemodinamik yük bindiren durumlar] akut dekompanseasyona neden olabilmektedir. Tedavide modern çağın başladığı 1990'lı yıllardan evvel, hastaların %60-70'i tanı konduktan sonra 5 yıl içinde ölmekte ve pek çok ülkede kötüleşen belirtilerle hastane başvuruları, epidemiler halinde, sık ve tekrarlayıcı nitelikte seyretmekteydi. Etkili tedaviler bu iki sonucu da iyileştirmiş, son yıllarda hastaneye yatışlarda %30-50 oranında, mortalitede ise daha küçük ancak anlamlı oranda göreceli bir azalma sağlanmıştır. (100)

2.2. Kalp Yetersizliği Ciddiyetinin Sınıflaması

En sık kullanılan sınıflama sistemi New York Kalp Cemiyeti (NYHA) tarafından geliştirilen ve KY'nin fonksiyonel kapasite üzerine etkisini ölçen sınıflamadır. Sınıflama sistemi KY semptomlarının ortaya çıkması için gereken efor derecesine göre hastaları dört fonksiyonel sınıfta inceler. Sınıf I- Kalp hastalığı olan ancak fiziksel aktivitede kısıtlama olmayan hastalar. Sıradan fiziksel aktivite halsizlik veya dispne gibi kalp yetersizliği semptomlarına neden olmaz. Sınıf II- Kalp hastalığı olan ve fiziksel aktivitede hafif kısıtlama olan hastalar. Kalp yetersizliği semptomları sıradan fiziksel aktivite sırasında ortaya çıksa da, istirahatte olmuyor. Sınıf III- Kalp hastalığı olan ve fiziksel aktivitede ciddi kısıtlama olan hastalar. Kalp yetersizliği semptomları sıradan fiziksel aktiviteden daha az işyükünde ortaya çıkar, ancak istirahatte semptom yoktur. Sınıf IV- Kalp hastalığı olan ve herhangi bir fiziksel aktivite sırasında rahatsız olan hastalar. Semptomlar istirahat sırasında bile olur. ACC/AHA kılavuzlarına göre kalp yetmezliği gelişiminde dört evre vardır.

Evre A- Kalp yetersizliği gelişimi açısından yüksek riskli olan ancak yapısal kalp hastalığı veya KY semptomu olmayan hastalar.

Evre B- Yapısal kalp hastalığı olan ancak KY semptom ve bulguları olmayan hastalar.

Evre C- Yapısal kalp hastalığı olan ve daha öncesinde veya halen devam eden KY semptomları olan hastalar. Bu evrede olan hastalar NYHA'ya göre fonksiyonel sınıflaması farklı olabilir.

Evre D- Özel girişim gerektiren dirençli KY. Bu evreye NYHA'ya göre fonksiyonel sınıf IV ve dirençli KY hastaları dahildir.

Bu evreleme sistemi KY'nin progresif doğasını göstermekle beraber her bir evre için uygun tedavi yaklaşımını da belirler (14).

2.3. Kalp Yetersizliğinin Prevalansı

Nüfusun yaşlanması ve modern tedavi yöntemleri ile kalp hastalarının yaşam süresinin uzaması kalp yetersizliği prevalansının artmasına neden olmuştur. Tedavide ilerlemelere rağmen kalp yetersizliği hastalarında ölüm oranı kabul edilemeyecek kadar yüksektir (15). Kalp yetersizliğinin insidansını, prevalansını ve prognozunu gösteren toplum tabanlı değerlendirmelerin eksikliği nedeniyle problemin boyutu kesin olarak değerlendirilememektedir (16,17). Kalp yetersizliğinin varlığını göstermek için belirti ve bulgulara dayalı en az altı kalp yetersizliği skorlama metodu geliştirilmiştir. Kalp yetersizliğinin klinik tanı kriterlerine genel olarak hikaye, fizik muayene ve akciğer röntgen filmi dahildir (18,19). Dünya genelinde kalp yetersizliği prevalansı ve insidansı epidemik düzeylere ulaşmaktadır. Kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon, ölümlerde ve kalp yetersizliği hastalarının bakımına bağlı harcamaların artışı buna kanıt olarak gösterilebilir. Dünya genelinde KY yaklaşık 23 milyon insanı etkilemiştir. En son epidemiyolojik verilere göre ABD de 20 yaş ve üzerinde 5,1 milyon kalp yetersizliği hastası vardır. 2030 yılında ise ABD de KY prevalansında %25 artış olacağı tahmin edilmektedir (20). Avrupada genel popülasyonda semptomatik kalp yetersizliği prevalansı ABD ile benzer olup %0,4-%2 dir(21). KY prevalansı yaşla beraber katlanarak artış gösterir. Kalp yetersizliği 65 yaş üzerinde olan insanların %4-8'ni etkilmektedir. Tüm yaş gruplarında kalp yetersizliği insidansının kadınlarda erkeklere göre düşük olmasına rağmen, uzun yaşam beklentisinden dolayı kadınlar kalp yetersizliği vakalarının en az yarısını oluşturmaktadır. 80 yaş ve üzerinde kalp yetersizliğinin genel prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (20). ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında siyahilerde, özellikle de siyahi erkeklerde yaşa göre kalp yetersizliği insidansı en yüksek bulunmuştur. Siyahilerde kalp yetersizliği insidansının yüksek olması bu popülasyonda aterosklerotik risk faktörlerinin daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir (22). MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) kalp yetersizliği gelişme riskinin siyahilerde en yüksek olduğunu göstermiştir (20). Avrupa ve Kuzey Amerikada 40 yaşında ömürboyu kalp yetersizliği gelişme riski %20 dir. Mevcut tedavilerin miyokard enfarktüsü, kapak hastalığı ve aritmisi olan hastaların daha uzun yaşamalarına olanak sağladığı için kalp yetersizliği genel

prevalansının artış göstereceği düşünülmektedir. Populasyon bazlı çalışmaların eksikliğinden dolayı gelişmekte olan ülkelerde kalp yetmezliği prevalansı ve gelişme riski ile ilgili bilgiler çok azdır (23)

2.4. Kalp Yetersizliği İnsidansı

KY insidansı da prevalans gibi yaşla birlikte artış göstermektedir(24,25). Framingham Kalp Çalışmasında her ardışık on yılda KY insidansı yaklaşık ikiye katlanmıştır. Yıllık insidans erkeklerde 35-64 yaş arasında 2/1000'den 65-94 yaş arasında 12/1000'e yükselmiştir. İleri yaşlarda artmış risk azalmış yaşam beklentisi ile dengelendiğinden 40 yaş üzerinde ömür boyu KY gelişme olasılığı %20'dir (25).

2.5. Kalp Yetersizliği İçin Predispozan Durumlar

1970'li yıllarda Avrupa ve ABD'de hipertansiyon, koroner arter hastalığı özellikle de miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliğinin primer nedenleri idi (26). Koroner arter hastalığı ve diyabet daha yüksek oranda kalp yetersizliğinden sorumlu iken tanı ve tedavideki gelişmelerden dolayı hipertansiyon ve kapak hastalıkları kalp yetersizliğinden daha az sorumlu hale gelmiştir (27-29). Framingham çalışmasında, 40 yıldan uzun süreli takipte, kalp yetersizliğinin nedeni olarak koroner arter hastalığının prevalansı, erkeklerde her 10 yıl için %41 kadınlarda %25 artmıştır. Kalp yetersizliği nedeni olarak diyabet prevalansı her 10 yıl için %20 artmıştır (27). Klinik çalışmalar koroner arter hastalığı prevalansının daha yüksek olduğunu (%60-65) öne sürüyor. Ancak bu çalışmalara hipertansiyon, diyabet ve diyastolik disfonksiyonu olanlar alınmadığından hastalar seçilmiş grubu temsil ediyordu (30). İskemik kardiyomiyopati, batı ülkelerinde sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğinin en sık nedenidir. İskemik kardiyomiyopati tanısı, daha öncesinde miyokard enfarktüsü geçiren, hiberne miyokardı olan veya koroner anjiyografide ciddi koroner arter hastalığı saptanan olgularda kalp yetersizliği varlığında konur.

Hipertansiyonun tüm evrelerinde kalp yetersizliği riski artmıştır. Framingham Kalp Çalışması verilerine göre, 40 yaş üzerinde yaşam boyu kalp yetersizliği gelişme riski, kan basıncı >160/100 mmHg olan hastalarda kan basıncı <140/90 mmHg olanlara göre iki kat yüksek görülmüştür (25). Kalp yetersizliği

gelişme riski kan basıncının artması ile birlikte artış göstermektedir. Kan basıncında orta derecede artış bile uzun dönemde risk artışına katkıda bulunmaktadır (26). Koroner arter hastalığı, diyabet, sol ventrikül hipertrofisi veya kapak hastalığının hipertansiyona eşlik etmesi kalp yetersizliği riskini artırmaktadır (26). Örnek olarak Framingham Çalışmasında kalp yetersizliği gelişen hipertansif hastaların- %52 erkek, %34 kadın- daha öncesinde kalp yetersizliği riskini 5-6 kat artıran miyokard enfarktüsü geçirdiği görülmüştür. Anjina, miyokard enfarktüsü kadar olmasa da kalp yetersizliği riskini yükseltir. Diyabet, sol ventrikül hipertrofisi ve kapak hastalığı hipertansif hastalarda riski 2-3 kat yükseltir (26).

Post-MI. Önceden olan hipertansiyonun miyokard enfarktüsü sonrası erken yeniden şekillenme üzerine büyük etkisi olmakla beraber kalp yetersizliği riskini de artırır. Bu hastaların %40'nın hipertansif olduğu 1093 hastalık bir seride gösterilmiştir (31). Bu serinin sonuçlarına göre hipertansif hastalarda miyokard enfarktüsü sonrası erken yeniden şekillenme olasılığı normotansif hastalara göre daha yüksektir. Ayrıca, hospitalizasyon sırasında hipertansif hastalarda kalp yetersizliği insidansı önemli derecede yüksek bulunmuştur. Ortalama iki yıllık takipte özellikle 65 yaş üzeri hipertansif hastalarda hastaneye yatış gerektiren kalp yetersizliği insidansının önemli derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.

2.6. Patofizyoloji

Nörohumoral adaptasyon. Sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve antidiüretik hormon kalp yetersizliğine cevap olarak aktive olan esas nörohumoral sistemlerdir. Bu hormonal değişiklikler sistolik ve diastolik kalp yetersizliğinin her ikisinde de görülür (32-34).

Sempatik sinir sistemi. Kardiyak debide düşüşe ilk yanıtlardan biri adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin salınımında artış ve geri alımında azalma ile sonuçlanan sempatik sinir sistemi aktivasyonudur. Normalde norepinefrin salınımını inhibe eden periferik alfa-2 adrenoreseptör fonksiyonunun down-regulasyonu da kalp yetersizliğinde sempatik sinir sistemi aktivasyonuna katkıda bulunur (35). Kalp yetersizliğinin başlangıcında katekolaminle tetiklenmiş artmış ventrikül kontraktilitesi ve kalp hızı özellikle egzersiz sırasında kardiyak debiyi korur. Ancak ventrikül fonksiyonunun progresif olarak bozulması ile bu mekanizma yetersiz kalır

(36). Sempatik aktivite artışı başlangıçta kalbin önyükünü artırmakla kan basıncının normal kalmasını sağlayan sistemik ve pulmoner vazokonstriksiyona ve artmış venöz tonusa neden olur. Renal vazokonstriksiyon (norepinefrin ve anjiyotensin II aracılığı ile) primer olarak efferent arteriolde olur. Bu da azalmış böbrek kan akımına rağmen glomeruler filtrasyonun korunmasını sağlar. Norepinefrin ve anjiyotensin II, proksimal tübülde sodyum reabsorbsiyonuna yol açarak kalp yetersizliği için karakteristik olan sodyum retansiyonuna sebep olur. Sempatik aktivasyon, kardiyak disfonksiyonun ciddiyeti ile korelasyon gösteren plazma norepinefrin düzeyinin artışına neden olur (37). Sempatik aktivitede kronik artış, kardiyak beta-adrenerjik reseptör sıklığında azalma ve down-regulasyonu ile reseptörleri fizyolojik olaylarla ilişkilendiren sinyal kaskadının desensitizasyonuna sebep olur. Bu da zayıflamış kronotropik ve inotropik yanıtı neden olur. Ayrıca, kronik olarak artmış beta-adrenerjik reseptör stimülasyonu, fetal protein izoformu re-ekspresyonu ve apoptoz veya nekrozla kardiyomiyosit kaybına yol açarak progresif miyokardiyal disfonksiyona katkıda bulunur ve moleküler ve hücresele düzeyde anomalilere neden olur (38).

Renin anjiyotensin sistemi. Kalp yetersizliğinde renal renin salınımı stimülasyonu yapan mekanizmalar (afferent glomerüler arterlerde azalmış gerilme, makula densada azalmış klorid konsantrasyonu, artmış beta-1 adrenerjik aktivite) aktive olmuştur. Bundan başka anjiyotensin II'nin böbrek, damarlar, böbreküstü bezi ve beyin gibi çeşitli dokularda sentezlendiğini gösteren kanıtlar vardır. Bu nedenle plazma renin aktivitesini veya anjiyotensin II konsantrasyonunun ölçülmesi doku anjiyotensin II aktivitesini olduğundan az gösterir. Örnek olarak stabil kronik kalp yetersizliği hastalarında düşük debi durumuna ve böbrek sodyum tutulumuna rağmen plazma renin aktivitesi normaldir (39). Kalp yetersizliğinin deneysel modellerinde bu durumda intrarenal renin-anjiyotensin aktivitesinde artış olabileceğini öne sürüyor (40). Karşılaştırma yapmak gerekirse plazma renin aktivitesi yeni başlangıçlı veya ciddi semptomatik kalp yetersizliği hastalarında önemli derecede artmıştır (32,34,39). Anjiyotensin II renal sodyum geri emilimini artırarak, sistemik ve renal vazokonstriksiyon yaparak norepinefrin ile benzer etkiler gösterir. Anjiyotensin II miyosit ve diğer hücreleri direkt etkileyerek miyosit

hipertrofisi, fetal protein izoformlarının re-ekspresyonu, miyosit apoptozu ve interstisyel matrikste değişiklikler yaparak patolojik yeniden şekillenmeyi tetikler.

Antidiüretik hormon. Kalp yetersizliğinde düşük kardiyak debi, aortik baroreseptörler ve karotid sinus stimülasyonu yaparak antidiüretik hormon salınımına ve susuzluk stimülasyonuna neden olur. Artmış ADH düzeyi vasküler düz kaslarda bulunan V1a reseptörlerini stimüle ederek artmış sistemik damar direncine ve böbreklerde toplayıcı tubullerde olan V2 reseptörleri aracılığıyla artmış su tutulumuna neden olur. Azalmış su atılımı ve susuzluk nedeniyle artmış su alımı kombinasyonu plazma sodyum konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Hiponatreminin şiddeti ile kalp yetersizliğinin şiddeti arasında korelasyon mevcuttur. Bu nedenle hiponatreminin derecesi kalp yetersizliğinde yaşam beklentisinin önemli prediktörüdür.

Atriyal natriüretik peptit (ANP) ve beyin natriüretik peptit (BNP). ANP artmış gerilime cevap olarak primer olarak atriyumdan salınır. Kalp yetersizliğinde ANP salınımı artmıştır. Plazma ANP düzeyi hastalığın erken döneminde artış gösterir ve bu nedenle de asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun tanısından kullanılır. Kronik ve ileri evre kalp yetersizliğinde artmış ventrikül dolum basıncına cevap olarak ventrikül hücreleri de ANP ve BNP salgılar. Bu peptitlerin düzeyleri (özellikle plazma BNP) kalp yetersizliğinin tanısında ve tedavisini yönlendirmede kullanışlıdır.

2.7. Tedavinin Hedefleri

Kalp yetersizliğinde tedavinin hedefleri semptomlarda klinik iyileşme ile morbidite ve mortalite riskinde azalma sağlamaktır.

Kalp yetersizliğinin yönetimine; altta yatan etyolojinin, katkıda bulunan faktörlerin ve semptomların ciddiyetinin dikkatli değerlendirilmesi ile başlanır. Daha sonra, altta yatan ve eşlik eden kardiyovasküler hastalıkları hedef alan tedavi rejimleri ile devam edilir.

2.7.1. Hipertansiyon

Birçok hastada hipertansiyon kalp yetersizliğinin primer nedenidir. Öte yandan, kalp yetersizliği olan bir hastada hipertansiyon, ventrikül üzerinde artmış

hemodinamik yüke neden olur. Tedavinin hedefi, kan basıncı kontrolü sağlayarak ve sol ventrikül ardyükünü azaltarak kardiyak fonksiyonları iyileştirmek ve patolojik yeniden şekillenmenin progresyonunu azaltmaktır. Kalp yetersizliği hastalarında yaşam beklentisini iyileştirdiği için beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ve aldosteron antagonistleri tercih edilen antihipertansif ajanlardır. Beta blokörler iskemik kalp hastalarında anjinanın rahatlamasına ve atriyal fibrilasyon olanlarda hız kontrolü sağlanmasına olanak sağlar. Beta blokörler kardiyak dekompanseasyon riskini minimize etmek için düşük dozlarda başlanmalıdır. Bu ilaçları tolere edemeyen veya bu ilaçlara rağmen hipertansif seyreden hastalara loop diüretikler, nitratlar, bazı vazoselektif kalsiyum kanal blokörleri ve hidralazin başlanabilir (41).

2.7.2. Renovasküler Hastalık

Genellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş ve renovasküler hipertansiyonu olan bazı hastalarda, açıklanamayan kalp yetersizliği dekompanseasyonu ve ani akciğer ödemi meydana gelebilir. Ani akciğer ödemi, bilateral renal arter stenozu olanlarda tek taraflı stenozu olanlara göre daha yaygın görülür (42,43). Bilateral renal arter stenozu ve ani akciğer ödemi kombinasyonu Pickering sendromu olarak bilinmektedir (43,44). Bu sendromu olan hastalarda akut dekompanseasyonun tedavisi, kan basıncı kontrolü ve bazı durumlarda diürezin sağlanmasıdır. Ancak övolemik veya dehidrate olan hastalarda renal yetmezliğe neden olacağı için diürezden kaçınılmalı ve önyükü azaltan nitratlar tercih edilmelidir. Bu durum için revaskularizasyonun etkinliğini gösteren veriler birkaç gözlemsel veri ile sınırlıdır. Bilateral renal arter stenozu ve ani akciğer ödemi nedeniyle revaskularizasyon yapılan 87 olgunun analizinde %81 olguda renal fonksiyonlarda iyileşme görülmüş, %92 olguda ise takipte ani akciğer ödemi görülmemiştir (43). 2005 Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti periferik arter hastalığı kılavuzu hemodinamik açıdan anlamlı renal arter stenozu ve tekrarlayan, açıklanamayan kalp yetersizliği ve ani açıklanamayan akciğer ödemi olan hastalarda revaskularizasyon öneriyor (45).

2.7.3. İskemik Kalp Hastalığı

Koroner ateroskleroz ABD’de kardiyomiyopatinin en sık nedeni olup, kalp yetersizliği olan hastaların %50-75’ni içerir. Bunun dışında, koroner ateroskleroz başka nedenlere bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda da görülebilir (46). İskemik kalp hastalığı olanlarda geçirilmiş miyokard enfarktüsüne bağlı sol ventrikül disfonksiyonu ve yeniden şekillenme veya kronik ancak potansiyel olarak geri dönüşümlü iskemik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliği gelişebilir (47,48). İskemik kalp hastalığı olan bütün hastalar antianjinal ve risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik tedavi almalıdır. Miyokardiyal revaskülarizasyon disfonksiyonel ancak canlı miyokardı olan seçilmiş hastalarda semptomatik durumu, egzersiz kapasitesini ve prognozu iyileştirebilir (48). Tekrarlayan akut sol ventrikül disfonksiyonu ve ani akciğer ödemi olan hastalarda revaskülarizasyon düşünülmelidir.

2.7.4. Kapak Hastalıkları

Kapak hastalığı, hastaların %10-12’sinde kalp yetersizliğinin primer nedenidir (49). Ayrıca, kalp yetersizliğinde sekonder kapak disfonksiyonu görülür. Örnek olarak ciddi dilate kardiyomiyopatide etyolojiden bağımsız olarak her zaman mitral ve triküspit kapak yetmezlikleri görülür (50). Kapak hastalığının primer veya sekonder olmasından bağımsız olarak ventrikül üzerinde hemodinamik yüke neden olarak kardiyak fonksiyonlarda daha da bozulmaya neden olur. Kapak hastalığının cerrahi tedavisi semptomların ve kardiyak fonksiyonların iyileşmesine neden olabilir.

2.8. Farmakolojik tedavi

2.8.1. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ADE inhibitörleri orta veya ciddi KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda yaşam beklentisini iyileştirir (51-55). Bu nedenle tüm semptomatik ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olanlara ADE inhibitörü başlanmalıdır. Tedaviye düşük dozlarla başlanması hipotansiyon ve azotemi olasılığını azaltacaktır (56). Eğer başlangıç tedavi tolere edilirse 1-2 haftalık

aralıklarla hedef doza kadar artırılmalıdır. Tedavi başladıktan veya doz değiştirildikten 1-2 hafta sonra periyodik olarak böbrek fonksiyonlarını ve plazma potasyum düzeyini değerlendirmek için kan örneği alınmalıdır.

2.8.2. Beta Blokörler

Karvedilol, metoprolol süksinat ve bisoprolol NYHA sınıf II-III ve olasılıkla sınıf IV KY hastalarında yaşam beklentisini iyileştirir (57-61). İntrinsik semptomimetik aktivitesi olan beta blokörlerden (pindolol ve asebutolol) kaçınılmalıdır (64). KY hastalarında yapılan beta blokör çalışmaları ADE inhibitörü kullanan hastalarda yapılmıştır. Bu nedenle yaşam beklentisinde iyileşme ADE inhibitörleri etkisine ek olarak ortaya çıkmaktadır (62,63). Kalp hızının <60/dk olması, semptomatik hipotansiyon, periferik hipoperfüzyon bulguları, ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok, astım öyküsü ve iskemiye neden olan periferik arter hastalığı beta blokör kullanımı için rölatif kontrendikasyondur. Tedavi en düşük dozda başlanmalı ve hedef doza ulaşana veya semptomlarda azalma olana kadar doz iki hafta aralıklarla iki defa artırılmalıdır (64). Semptomlarda iyileşme doz bağımlı olduğu için hedef doza ulaşılmaya çalışılmalıdır. Klinik çalışmalarda hedef doza ulaşılan hasta oranı yaşlı ve komorbid hastalıkları daha fazla olan genel popülasyona göre daha fazladır. Optimal olmasa dahi yüksek dozların tolere edilemediği durumlarda düşük dozların da faydası olduğu için kullanılmalıdır (65).

2.8.3. Aldosteron Antagonistleri

Spironolakton ve eplerenon mineralokortikoid reseptörlerine bağlanarak KY hastalarında yaşam süresini uzatır (66-68). 2013 ACC/AHA KY kılavuzu, NYHA sınıf II-IV ve sol ventrikül EF<%35 olan, böbrek fonksiyonları yakın takip edilebilecek ve plazma potasyum düzeyi normal olan KY hastalarına aldosteron antagonisti başlanmasını önerir (69). Spironolaktonun endokrin yan etkileri androjen ve progesteron reseptörlerine nonselektif bağlanması sonucu oluşur. Eplerenonun mineralokortikoid reseptörlerine spesifitesi daha yüksek olduğu için endokrin yan etkileri de daha azdır. Tedavi başladıktan 1-2 hafta sonra ve daha

sonra periyodik olarak kreatinin ve potasyum değerlerinin ölçülmesi önemlidir. Renal fonksiyonları bozuk olan hastalar hiperpotasemi açısından risklidirler. İleri yaş, ciddi KY, diabetes mellitus, bazal plazma potasyum yüksekliği, spironolakton dozunun >50 mg/gün, nonsteroid antiinflamatuar kullanımı hayatı tehdit eden hiperpotasemi gelişimi ile ilişkili faktörlerden bazılarıdır. spironolakton ve aktif metabolitleri kan-renin ve potasyum kanrenolatrn, distal kıvrımlı tubül ve toplayıcı kanalının epitel hücreleri de dahil olmak üzere pek çok dokuda aldosteronun mineralokortikoid ve tip I reseptörlere bağlandığı 20 yıldan uzun süredir bilinmektedir. Bu sitozolik reseptörler ligand-bağımlı transkripsiyon faktörler olan sitozolik proteinler üsttailesinin üyeleridir. Bu faktörler ligand bağlanma sonucunda hücre çekirdeklerine taşınırlar ve spesifik DNA dizilerine bağlanıp bazı gen ürünlerinin transkripsiyonunu ve sentezini düzenlerler. Bu gen ürünlerinden bazıları apikal Na membran kanalı, Ht, K-ATPaz ve Na, K-ATPazdır. Spironolaktona bağlı tip I reseptör kompleksi inaktif olup kalp yetmezliğinde olduğu gibi özellikle yüksek plazma aldosteron seviyesi olan hastalarda nefronun bu segmentinde Na⁺ rezorpsiyonunu ve aynı zamanda K ve H sekresyonunu engeller. Bu ilaçların kullanımı nedeniyle hiperkalemi ve metabolik asidoz oluşabilir. Steroit reseptörlerin moleküler farmakolojisi karmaşık olup diğerlerine nazaran daha az anlaşılabilmiştir. Endojen glukokortikoidin çoğu hücredeki tip I "mineralokortikoid" reseptörlerinin temel ligandı olarak gözükmektedir." Ancak, kortikal toplayıcı tubüde, II β-hidroksisteroit dehidrogen az enzimi reseptörlerin dolaşan glukokortikoidlerle temasını büyük ölçüde engelleyerek aldosteron bağlanımını kolaylaştırır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu zemininde verildiğinde, spironolakton sınıf III ve IV kalp yetmezliği (3. aşama) hastalanndaki mortaliteyi azaltır." Ancak, spironolakton, metabolitleri ya da her ikisi antiandrojenik ve progestasyonel aktivitelere süiptir. Bu aktiviteler erkeklerde jinekomasti veya empotansa, kadınlarda ise menstrüel bozukluklar gibi yan etkilere sebep olabilir.

Spironolakton ve eplerenon aldosteron ve diğer kortikosteroidleri bağlayan reseptörleri bloke eder ve en uygun şekilde MRA'lar olarak tanımlanırlar. Kalp Yetersizliğinde hafif hastalarda Eplerenonun Hastaneye Yatış ve Sağkalım Çalışması (Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure - EMPHASIS-HF)100 araştırma grubuna alınan hastaların riski artıracak ek

ozelliklere (yeni kardiyovaskuler nedenli hastaneye yatış veya yuksek natriuretik peptit konsantrasyonu) sahip olmasını gerektirse de, MRA'ların faydaları özellikle, kronik KY'deki iki RKC'nin akut miyokart enfarktusu gecirmiş hastalarda ek bir RKC ile desteklenmesiyle olasılıkla tum sistolik KY hastalarına genişletilebilir.

- Randomize Aldakton Değerlendirme Çalışması (Randomized Aldactone Evaluation Study - RALES)99 ciddi KY olan hastalarda MRA spironolakton ile yapılmıştır.

- RALES çalışmasında, $EF \leq 35$ ve NYHA işlevsel sınıfı III (önceki 6 ay icinde sınıf IV) olan 1663 hasta, geleneksel tedaviye eklenen, plasebo veya spironolakton gunde bir kez 25-50 mg gruplarına randomize edilmiştir. Bu çalışmanın yurutulduğu dönemde, KY tedavisi icin betabloker kullanımı yaygın değildi ve hastaların yalnızca %11'i betabloker tedavisi almaktaydı.

- Spironolakton ile tedavi, başlandıktan sonra ortalama 2 yıl içinde olumde %30 ve KY ile ilişkili hastane yatışlarında %35 RRR sağlamıştır. Bu olumlu etkiler, ACE inhibitorunun dahil olduğu geleneksel tedavi ile sağlanan faydalara ek olarak elde edilmiştir.

- Ciddi KY olan hastalarda mortalitedeki ARR (tedavi sonrası ortalama 2 yılda) %11.4 ve (2 yıllık surede bir olumu ertelemek icin) NNT 9'dur.

- Daha yakın zamanda EMPHASIS-HF100 çalışması sistolik KY ve hafif belirtileri olan hastalarda yapılmıştır.

- EMPHASIS-HF çalışmasına, yaşı ≥ 55 , $EF \leq 30$ (QRS süresi >130 ms ise $EF \leq 35$) ve NYHA sınıf II belirtileri olan 2737 hasta dahil edilmiştir. Hastaların önceki altı ay icinde kardiyovaskuler nedenli hastane yatışı veya yuksek plazma natriuretik peptit düzeyi ve bir ACE inhibitoru, ARB veya her ikisi ve bir betabloker ile tedavi ediliyor olmaları gerekmektedir.

- Eplerenon ile tedavi (günde 50 mg'a kadar) kardiyovasküler olum veya KY ile ilişkili hastane yatışlarında %27 RRR sağlamıştır. Aynı zamanda, herhangi bir nedene bağlı olumde (%24), kardiyovaskuler olumde (%24), herhangi bir nedenle hastane yatışlarında (%23) ve KY ile ilişkili hastane yatışlarında (%42) azalma gorulmuştur. Bu olumlu etkiler tedavinin başlamasından sonra ortalama 21 ay icerisinde gozlenmeye başlamış ve ACE inhibitoru ve betablokerin dahil olduğu geleneksel tedavi ile sağlanan faydalara ek olarak elde edilmiştir. Hafif belirtileri

olan hastalarda birincil birleşik mortalite-morbidite sonlanım noktalarında ARR %7.7 ve (ortalama 21 ay suresince bir olumu ertelemek için) NNT 13'tur.

• Bu bulgular, akut miyokart enfarktüsü sonrası 3-14 günde, EF \leq %40 ve KY veya diyabeti olan 6632 hastanın dahil edildiği diğer bir RKC [Akut Miyokart Enfarktüsü Sonrası Kalp Yetersizliğinde Eplerenon Etkinlik ve Sağkalım Çalışması (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study - EPHEUS)] ile desteklenmektedir. 107 Hastalar bir ACE inhibitörü/ARB (%87) ve bir betablokeri (%75) içeren geleneksel tedaviye eklenen plasebo veya günde bir kez 25-50 mg eplerenon gruplarına randomize edilmiştir. Eplerenon ile tedavi olumde %15 RRR sağlamıştır. Spironolakton ve eplerenon, RKC'lerde nadir, fakat klinik uygulamada -özellikle yaşlı bireylerde- daha sık rastlanan hiperkalemi ve böbrek işlevlerinde kotuleşmeye neden olabilir. Her ikisi de yalnızca yeterli böbrek işlevleri ve normal serum potasyum düzeyleri olan hastalarda kullanılmalıdır ve ikisinden herhangi biri kullanılıyorsa, serum elektrolitlerinin ve böbrek işlevlerinin izlenmesi gerekmektedir.

Aldosteron Antagonistlerinin Atriyal Fibrilasyon Gelişiminin Önlenmesindeki Potansiyel Rolü

Primer hiperaldosteronizmli hastalarda AF gelişme riskinin 12 kat arttığı ve AF atakları esnasında kanda aldosteron konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (69-71). Deneysel bir Mİ modelinde spironolakton tedavisinin atriyum kasında fibrozis miktarını azalttığı ve EKG'de P dalga süresini kısalttığı gösterilmiştir. Aldosteron antagonistlerinin AF gelişimini önlenmesiyle ilgili bazı mekanizmalar şöyle sıralanabilir (69):

- EKG'de P dalga süresinde kısalma
- Atriyal aşırı uyarılabilirliğin azaltılması
- Vasküler endoteldeki değişikliklerin ve oksidatif stresin engellenmesi
- Tip I ve III prokollojen sentezinin azaltılması
- Sol atriyum volüm yükünün azaltılması
- Kandaki elektrolit konsantrasyonunun (özellikle potasyum) düzenlenmesi

- Antihipertansif özellikler
- Kalbin önyükünün azaltılması
- Kardiyak yeniden şekillenmenin önlenmesi: sol atriyum ve her iki ventrikül boyutlarında küçülme
- Sol ventrikül fonksiyonu ve EF'de iyileşme

2.8.4. Anjiyotensin II Reseptör Blokörleri

2013 ACCF/AHA kılavuzu ARB'leri ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda veya ADE inhibitörlerine alternatif olarak kullanılmasını önerir (72).

2.8.5. Digoksin

Digoksin, sistolik disfonksiyonu ve KY olan hastalarda semptomları, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ise ventrikül hızını kontrol altına almak için kullanılır. DIG çalışmasında digoksin mortalite açısından faydalı olmasa da, KY nedenli hospitalizasyonda anlamlı azalma sağlamıştır (73). Digoksin akut dekompanse kalp yetersizliğinin tedavisinde endike değildir.

2.8.6. Diüretikler

Kalp yetersizliğinin birçok klinik tezahürü vasküler ve ekstrasvasküler alanda uygunsuz hacim genişlemesine neden olan aşırı sodyum ve su tutulumu sonucunda ortaya çıkar. Dijital ve düşük doz ADE inhibitörleri idrarda sodyum atılımını artırsa da, az sayıda artmış hacim yükü olan KY hastası diüretik kullanmadan sodyum balansını koruyabilir. Diüretik yerine ADE inhibitörü kullanma girişimlerinin pulmoner ödeme ve periferik konjesyona neden olduğu görülmüştür. Klinik çalışmalarda kısa dönemde diüretik tedavisi juguler venöz basınçta, pulmoner konjesyonda, periferik ödemde ve vücut ağırlığında azalmaya neden olmuştur. Tüm bunlar tedavi başladıktan günler sonra görülmüştür. Orta dönem takipte diüretiklerin KY hastalarında kardiyak fonksiyonlarda, semptomlarda ve egzersiz toleransında iyileşmeye neden olduğu görülmüştür (74). Bugüne kadar KY hastalarında diüretik tedaviyle ilgili uzun dönem çalışmalar olmadığı için, bu

ilaçların KY’de mortalite ve morbidite üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Klinik çalışmaların retrospektif analizleri diüretik kullanımının klinik sonuçlarda kötüleşmeyle ilişkili olduğunu gösterse de, meta-analizler diüretik tedavisinin mortalitede önemli azalma sağladığını öne sürmektedir (74,75).

2.9. Dilate Kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati, ventriküler dilatasyon ve sistolik disfonksiyon ile seyreden ilerleyici miyokard hastalığıdır. Ciddi kalp yetersizliğinin en önemli ve sık rastlanan nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Kalp yetersizliği tedavisinde beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (veya alternatif olarak anjiyotensin reseptör blokörleri), aldosteron blokörleri, diüretikler ve digoksin ile sağlanan ilerlemelere ve seçilmiş olgulara uygulanan biventriküler pacemaker ile sağlanan kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) yanında kardiyoverter defibrilatör gibi cihaz tedavilerine karşın mortalite ve morbidite halen çok yüksektir. (76-82). Modern tedavi yöntemlerine karşın mortalite ve morbiditenin halen çok yüksek olmasının en önemli nedenlerinden biri, altta yatan primer nedene yönelik tedaviden ziyade bugünkü tedavi yöntemlerinin oldukça heterojen hasta popülasyonunda daha çok nörohormonal mekanizmaların düzenlenmesi üzerine kurulu olmasıdır. Tüm bu nedenlerle kalp yetersizliğinde alternatif tedavi arayışları devam etmektedir.

Çeşitli bozukluklar dilate kardiyomiyopatiye (DKMP) neden olabilir. Vakaların çoğunda herhangi bir etyolojik neden bulunamamakta ve idiopatik dilate kardiyomiyopati olarak varsayılmaktadır. Yapılan bir taramada, açıklanamayan kardiyomiyopatisi olan 1230 hastada çeşitli nedenlerin göreceli sıklığı, idiopatik %50, miyokardit %9, iskemik kalp hastalığı %7, infiltratif hastalıklar %5, peripartum kardiyomiyopati %4, hipertansiyon %4, insan immün yetmezlik virüsü %4, konnektif doku hastalıkları %3, madde kullanımı %3, doksorubisin %1, başka nedenler %10 olarak bulunmuştur (83).

2.9.1. İskemik Kardiyomiyopati

Koroner ateroskleroz ABD’de kalp yetersizliğinin en sık nedenidir (%50-75). ‘İskemik kardiyomiyopati’ terimi, iskemik miyokardiyal disfonksiyon için

kullanılsa da (özellikle de Kuzey Amerika’da), 2006 Amerikan Kalp Cemiyeti ve 2007 Avrupa Kalp Cemiyeti’nin kardiyomiyopati sınıflandırılması sistemi tarafından desteklenmemiştir. İskemik kardiyomiyopatisi olan hastaların çoğunun bilinen koroner arter hastalığı vardır. Ancak açıklanamayan olguların %7’sinden bilinmeyen koroner arter hastalığının sorumlu olduğu gösterilmiştir (83). Bu gözlemler ve hiberne miyokardiyumun fonksiyonlarının reversible olması, etyolojisi bilinmeyen olgularda koroner anjiyografi yapılması gerekçesini oluşturmaktadır.

2.9.2. Stresle Tetiklenmiş Kardiyomiyopati

Geçici apikal balonlaşma, Takotsubo kardiyomiyopatisi ve kırılmış kalp sendromu olarak da bilinmektedir. Tipik olarak yoğun fizyolojik stresle tetiklenir ve daha çok postmenopozal kadınlarda olur. Ekokardiyografide veya sol ventrikülografide görülen apikal balonlaşma karakteristik bulgusudur. Sık hemodinamik bozulma, hatta kardiyojenik şoka rağmen hastaların çoğu 1-4 hafta içinde tam olarak iyileşir.

2.9.3. İnfektif Kardiyomiyopati

- **Viral Kardiyomiyopati** Viral enfeksiyon miyokarditin en sık nedenidir ve dilate kardiyomiyopati gelişimine de katkısı vardır. Miyokardiyumu etkileyen virüslere parvovirus B19, insan herpesvirus 9, adenovirus, ekovirus, sitomegalovirus ve insan immünyetmezlik virüsü örnek gösterilebilir. Enfeksiyonun erken evresinde ilk immün yanıt viremiyi sınırlar ve miyokardit oluşumuna karşı korur. Ancak bu immün yanıt yeterli olmazsa virus vücuttan tam elimine edilemez. Bu halde virüs reseptör aracılığı ile kardiyomiyosit içine girerek direkt sitotoksik etkiyle veya persistan viral genom fragmanlarının tetiklediği ters otoimmün yanıtla hasara neden olabilir (84-86).

2.9.4. Dilate Kardiyomyopatinin Genetik Nedenleri.

İdiopatik dilate kardiyomyopati hastalarının %50'sinde hastalığın ailesel olduğu tahmin edilmektedir. Aile öyküsü ve hasta yakınlarının detaylı fizik muayenesi dışında ailesel ve ailesel olmayan hastalığı ayırt edecek klinik veya histolojik kriter yoktur. Kalıtım genellikle otozom dominant olup, otozom resesif, X'le ilişkili ve mitokondriyal kalıtımda da gösterilmiştir.

Kalıtımsal Sendromlar. Dilate kardiyomyopati çeşitli nöromusküler hastalıkların, kalıtımsal hemokromatozların, kalıtımsal sideroblastik anemi ve talaseminin sık görülen ve önemli bir parçasıdır.

Hipertrofik Kardiyomyopati. Bu hastaların az bir kısmında uzun dönemde dilate kardiyomyopatinin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerine benzer şekilde miyokard duvar kalınlığında incelmeye, sistolik performansta azalma ve ventrikül çaplarında artış olur (87).

2.9.5. Toksik Kardiyomyopati

Dilate kardiyomyopati çeşitli toksik ajanların direkt etkisi sonucunda gelişebilir.

Alkol-Patogenez ve yatkınlık yaratan faktörler tam olarak aydınlatılmasa da aşırı alkol tüketimi miyokard disfonksiyonuna yol açabilir. Alkolün serbest oksijen radikalleri üzerinden ve protein sentezinde defekte neden olarak kardiyomyositlere toksik etki ettiğine inanılmaktadır. Alkolik dilate kardiyomyopati gelişme riski günlük ortalama alkol alımı ve alım süresi ile ilişkilidir. Kişisel yatkınlık da önemli bir faktördür. Tipik bulgu, düşük ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül dilatasyonudur. Erken dönemde tanı alındığında alkolün bırakılması ile kardiyak fonksiyonlarda dramatik iyileşme görülür.

Kokain- Kokain kullanımı kardiyomyopati ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu ilişki tam anlaşılammıştır. Genç hastalarda açıklanamayan kardiyomegali ve kalp yetersizliği kokain kullanımı olasılığını düşündürmelidir. Olası mekanizmalar direkt toksik etki, kokainle tetiklenmiş hiperadrenerjik durum ve parenteral kullananlarda enfektif kardiyomyopati olabilir.

İlaçlar- Bir grup ilaç kardiyomyopati gelişimi ile ilişkili bulunmuştur ve ilacın kesilmesinin kardiyak fonksiyonların iyileşmesiyle sonuçlandığı görülmüştür. Antrasiklin, trastuzumab ve siklofosfamid kardiyak toksisite ile ilişkili

bulunmuştur. Trastuzumab meme kanserinin tedavisinde kullanılan c-erbB-2 reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. C-erbB-2 reseptörünün kardiyak gelişmede ve kardiyoproteksiyonda önemli rol oynaması nedeniyle bu ilacın kardiyotoksik olma olasılığı vardır (88).

2.9.6. Peripartum Kardiyomiyopati

Geç gebelik ve erken postpartum dönemde oluşan dilate kardiyomiyopatinin seyrek nedenlerindedir. Tanı diğer kardiyomiyopati nedenlerinin dışlanması ile konur (89).

2.9.7. Taşikardi İle İlişkili Kardiyomiyopati

Ventrikül hızı 130-200/dk olan atriyal fibrilasyon, atriyoventriküler nodal reentran taşikardi ve preeksitasyon sendromunda kardiyomiyopati geliştiği bildirilmiştir (90-93). Taşikardi hızı ile sol ventrikül disfonksiyonu arasında korelasyon mevcuttur (94). Mekanizma tam açık olmasa da azalmış miyokard kontraktilitesi, miyokard yapısında bozulma ve kalsiyum duyarlılığında azalma olduğu (95,96) ve uygun tedavi ile miyokard disfonksiyonunun tam olarak iyileştiği görülmüştür (94).

Sarkoidoz- Kardiyak sarkoidozun klinik manifestasyonu granümatöz iltihabın yerleşim ve yayılımına bağlıdır. Reversible dilate kardiyomiyopatiye ek olarak, ileti bozuklukları, atriyal ve ventrikular aritmiler, perikardit, papiller kas tutulumuna bağlı kapak disfonksiyonu ile prezente olabilir.

2.9.8. Otoimmün Etyoloji

Otoimmün mekanizma dilate kardiyomiyopati olgularının önemli bir bölümünde altta yatan etyolojik neden olarak bulunmaktadır. Otoimmün süreç miyosit hasarına yol açan nedenleri ortaya çıkarır. Örneğin viral enfeksiyon sonrası viral proteinlerle kardiyak moleküllerin benzerliği sözkonusu ise bu durum aynı zamanda kardiyak proteinleri hedef alan otoantikörlerin oluşumuna yol açar (94).

2.10. P Dalga Süresi ve P Dalga Dispersiyonu

Intra-atrial elektromekanik gecikme ve sinüs impulslarının non-homojen yayılımı fibrilasyona meyilli atriumlar için karakteristik bir elektrofizyoloji özelliğidir.

P dalga dispersiyonu atriyumların homojen olmayan depolarizasyonlarını yansıtır, 12 derivasyonu EKG de en uzun ve en kısa p değerinin farkı olarak noninvazif kardioloji parametresidir. P dalga dispersiyonu atriyal depolarizasyonu heterojenitesini gösteren önemli bir göstergedir. Dispersiyondaki artış, atriyal fibrilasyonla sonuçlanan bir re-entran mekanizmayı tetikleyebilir. Çeşitli çalışmalarda atriyal fibrilasyonun riskini değerlendirmek amacıyla PDD yaygın olarak kullanılmıştır. Hastaların %20-50 sinde atriyal fibrilasyon kalp yetersizliği ile ilişkilendirilmektedir. Daha da ötesi dilate kardiyomyopati hastalarda PDD anlamlı olarak artmış izlenmektedir. Bu nedenle kalp yetersizliğindeki hastalarda ilaçların P dalga süresi ve PDD üzerine önleyici etkisi olabilir (95).

Son dönemde P dalga dispersiyonunun farklı hasta gruplarında atriyal fibrilasyon gelişme riskini öngörmede değerli bir parametre olduğu gösterildi. Bu parametrenin temelinde atriyal miyokarddaki iletimdeki heterojenitenin yüzey EKG'sinde P dalgasında farklılıklara neden olması yatmaktadır (96).

İlaveten, P dalga süresi de P atriyal iletimin en güvenilir noninvazif belirteçlerinden biridir ve uzaması AF gelişimi ile ilişkilidir (96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya kompanse kalp yetersizliği ve sinüs ritminde olan, ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında, 24 saatlik elektrokardiyografik (EKG) monitörizasyonda atriyal fibrilasyon olmadığı gösterilen 23 hasta alınmıştır. Gruplardan birinde hastalara spironolakton tedavisi başlanırken, diğer gruba spironolakton tedavisi için uygun olmayan hastalar alınmıştır (hipotansiyon, hiperpotasemi, böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle). Hastaların fonksiyonel sınıfı New York Kalp Cemiyeti sınıf 2-3 olarak belirlenmiştir. Her bir grup hastada başlangıç ve 6. ayki takiplerde EKG'de atriyal ileti özelliğini gösteren P dalga süresi ve P dalga dispersiyonu bağımsız 2 araştırmacı tarafından bakıldı. Spironolakton grubu, daha önceden bu ilacı almayan, bu ilaca kontrendikasyonu olmayan kompanse sistolik kalp yetersizliği hastaları alınmıştır. Kontrol grubu hastaları, daha önce spironolakton almayan, spironolakton tedavisi için uygun olmayan kompanse sistolik kalp yetersizliği hastaları alınmıştır.

Toplamda 25 hasta alınmıştır. Bu hastalardan ikisi bazal ölçümler alınmış olup 6 aylık takip süresi boyunca hastalar kaybedildi. Bu hastalardan spironolakton grubunda 1 hasta, kontrol grubunda 3 hastada takiplerinde atriyal fibrilasyon geliştiği gözlemlendi. Her iki grupta hastaların başlangıçta klinik ve demografik özellikleri kaydedilmiştir. Yine hastalara başlangıçta biyokimyasal, EKG ve ekokardiyografik inceleme yapıldı, bu incelemeler 6. ayda tekrarlanmıştır. Başlangıç ile 6.ayki değerler her bir grup içinde birbirleriyle karşılaştırılmıştır. İlaveten gruplar arasında da karşılaştırma yapılmıştır. Hipervolemi ve sol atrium basıncının yüksek olması EKG'deki P dalga süresini ve dispersiyonunu uzatır. Çalışmada hastaların KY tedavisi için aldığı diğer ilaçların dozları değiştirilmemiştir. Hastaların tedavisine kan basıncı kontrolü için gerekirse diüretik, alfa bloker ya da kalsiyum kanal blokerleri eklenmiştir.

Çalışmaya tedavi grubuna sınıf 2-3 sistolik KY olan hastalar alınmış olup, güncel Kalp yetersizliği tedavi kılavuzlarına göre bu hastalarda spironolakton tedavisi zaten endikedir. Bu hasta grubunda spironolakton tedavisinin mortalite ve hastane yatışlarının azalttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla çalışmada hastalara bu tedavi standart olarak bu hasta grubunda kullanılmıştır. Kontrol grubuna ise böbrek

fonksiyon bozukluğu, hiperpotasemi, spironolaktona bağlı ağırlı jinekomasti nedeniyle bu ilacı alamayacak olan hastalar alınmıştır.

Spironolaktonun Kalp yetersizliği hastalarında atriyal fibrozisi ve atriyal remodellingi azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir. Bu durumda spironolakton tedavisi bu hasta grubunda atriyal iletim üzerine de olumlu etki gösterebilir. P dalga süresi ve P dalga dispersiyonu atriyal iletimi basit ve güvenilir olarak değerlendirmeye yarayan EKG parametreleridir. Çalışmada spironolaktonun EKG’de P dalga süresi ve P dalga dispersiyonu üzerine olan etkilerine bakılmıştır. Bu parametrelerde 6 aylık spironolakton tedavisi sonunda kısalma ya da en azından kontrol grubuna göre daha az uzama izlenmiştir.

Hastalara ilaveten bu hasta grubunda endike olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör blokerleri, beta blokerler verilmiştir.

Hastalarda hematolojik ve biyokimyasal parametreler olarak hemoglobin düzeyi, hematokrit, beyaz küre, platelet, açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, sodyum ve potasyum Hs trop, ProBNP. Ekokardiyografik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, diyastol ve sistol sonu çap ve volümler, atım volümü, kısalma oranı, IVS ve posterior duvar kalınlığı, değerlendirilecektir. Doku Doppleri olarak Mitral E ve A dalgası, EA oranı, IVRT, IVS E, IVS A, IVS E/E’, IVS S, Lateral E/E’, Laterl E, Lateral A, Lateral S, IVS İVC, Lateral duvar İVC bakılmıştır. Çalışmada 12-kanallı EKG kullanılacak, EKG 50 mm/sn hızında, 10 mmmv amplitüdünde çekilmiştir. P dalga ölçümü tüm derivasyonlardan yapılacak, maksimum ve minimum P dalga süreleri belirlenmiştir. Her ikisi arasındaki fark P dispersiyonu olarak kabul edilmiştir. Hastanın EKG’sinde 12 kanalın > 9 unda P dalgası parazit nedeniyle değerlendirilemiyorsa o hasta çalışmadan çıkarılmıştır. P dalgasının kişi içi ve kişiler arası değişikliği 23 hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, daha önceden spironolakton almakta olan Hastalar, kalıcı AF saptanan hastalar, 24 saat holter incelemede atriyal fibrilasyon atağı saptanan hastalar (>30sn), dekompanse kalp yetersizliği olan hastalar, pozitif inotrop tedavi kullanan hastalar, yakın zamanda miyokart infarktüsü ya da akut koroner sendrom geçiren hastalar, ciddi kalp kapak hastalığı ya da kalp kapak ameliyatı geçirmiş hastalar, kalıcı kalp pili olan hastalar, hipertiroidisi olan hastalar, EKG’ si parazit nedeniyle

yorumlanamayan hastalar, serum potasyum düzeyi > 5 meq/l olan, GFR < 30 ml/dk/1.73 m² olan ya da kreatinin değeri > 2 mg/dl olan hastalar, potasyum tutucu diüretik ihtiyacı olan ciddi komorbiditesi (malignite) olan hastalar, ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $< \%25$) ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $> \%40$ olan, sol atriyum çapı > 50 mm olan hastalar dışlanmıştır.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenler için normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-wilk testine göre değerlendirildi. Normal dağılım gösterenler için Eşleştirilmiş t test ve bağımsız örneklerde t testi yapıldı. Ortalama \pm standart sapma (SS) olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için Wilcoxon Signed Ranks Test ve Mann Whitney U testi ile analiz yapıldı. median(%25-%75) olarak gösterildi. Analizler IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı. $P < 0.05$ olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 60.1 ± 10.3 yıl idi. Çalışmaya alınan hastaların kontrol grubunda %81.8 erkek, spironolakton grubunda %66.7 erkek idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların kontrol grubunda 6'sı (%54.5), spironolakton grubunda 4'ü (%33.3) eski MI hikayesi vardı. Kontrol grubundaki hastaların 5'inde (%45.5), spironolakton grubundaki hastaların 7'sinde (%58.3) hipertansiyon vardı. Hastaların 21'i (%91.3) beta blokör, 2'si (%8.7) ARB, 14'ü (%60.9) ACE inhibitörü, 9'u (%39.1) statin, sadece 1 hasta (%4.3) kalsiyum kanal blokörü alıyordu. Çalışma popülasyonuna ait diğer klinik ve demografik özellikleri özetlenmiştir (Tablo4.1).

4.1.Gruplararası Karşılaştırma

Kontrol ve Spironolakton gruplarında bazal ve 6.ay sistolik kan basıncı sistolik KB, Diyastolik KB, AKŞ, BUN, sodyum, potasyum, Hemoglobin, Hematokrit, Beyaz küre, platelet, Pro BNP, HsTrop bakımından benzer sonuçlar gözlemlendi. Bununla beraber kontrol grubundaki hastaların bazal kreatinin değeri Spironolakton grubuna göre yüksek idi [0.85 (0.7-0.9) 'a karşılık 1.0 (0.9-1.3) (P=0.03)]. Altıncı ayda kreatinin değeri gruplar arasında benzer idi. Hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.2'de verilmiştir.

Hastaların Ekokardiyografi ve doku Doppler Ekokardiyografi ölçümleri Tablo 3'de verilmiştir. Gruplar sol ventrikül EF, EDC, SA çapları, Mitral E, EDZ, Mitral A, İVRZ, E/A açısından benzer idi. Spironolakton grubunda ESÇ başlangıç incelemesinde kontrol gruba göre daha fazla iken 6.ayda benzerdi. İVS ve Posterior duvar kalınlıkları kontrol grubunda başlangıçta daha fazla iken (sırasıyla P değeri 0.03, 0.002), 6.ayda gruplar arasında gruplar arası anlamlı fark yoktu (Tablo 4.3).

Hastaların iki boyutlu doku Doppler ölçümleri Tablo 4.4' te sunulmuştur. Bazal ve 6.ayda İVS S, İVS A, İVS S, İVS İVC, İVS E/E', lateral S, lateral A, lateral İVC, lateral E, bazal E/E' değerleri benzerdi. İVS E' değerleri başlangıçta iki

grup arasında benzer iken 6.ayda kontrol grubunda İVS E' değeri anlamlı ölçüde daha az bulundu (5.2 ± 1.1 'e karşılık 7.3 ± 2.2 , $p=0.01$).

Hastaların EKG inceleme sonuçları Tablo 4.5'te sunulmuştur. Altı aylık inceleme sonunda kontrol grubundaki 3 hastada (%27.3) AF gelişirken, spironolakton grubunda bir hastada AF gelişti (%8.3) ($p=0.22$). Gruplar bazal ve altıncı ay kalp hızı, sol P max, sol P min, sağ P max, sağ P min değerleri açısından benzerdi. Çalışma başlangıcında her iki grup sol ve sağ P dispersiyon açısından benzer iken 6.ayda sol ve sağ P disp değerleri Spironolakton grubunda anlamlı olarak düşük saptandı (P değeri her iki grup için 0.006).

4.2.Grupiçi Karşılaştırma

4.2.1.Kontrol Grubu

Kontrol grubunda bazal ve 6. ay sistolik KB, Diyastolik KB, AKŞ, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, hemoglobin, hemotokrit, Beyaz Küre, Platelet, Pro BNP, HsTrop değerleri benzer idi (Tablo 4.6). Aynı zamanda sol ventrikül EF, EDÇ, İVS ve posterior duvar kalınlığı, Mitral E, Mitral A, İVRZ, E/A oranları benzer idi (Tablo 4.7).

Doku Doppler parametreleri açısından ise kontrol grubunda İVS E [5.0 ($4.0-6.2$)'e karşılık 8.3 ($6.0-14.0$), $p=0,005$], İVS E/E' [5.2 ± 1.1 'e karşılık 9.7 ± 5.0 , $p=0,013$] ve lateral E değerleri [6.2 ± 2.2 'e karşılık 9.3 ± 3.6 , $p=0.011$)] 6.ayda başlangıca göre anlamlı azalmalar gösterdi (Tablo4.8).

Hastaların EKG parametreleri Tablo 4.9'da verilmiştir. Kontrol grubu başlangıç ve 6.ay takibinde EKG parametreleri açısından benzerdi.

4.2.2.Spirolakton Grubu

Spirolakton gruplarında bazal ve 6.ay sistolik KB, Diyastolik KB, AKŞ, BUN, Na, K, Hemoglobin, Hematokrit, Beyaz küre, Platelet, Pro BNP, HsTrop bakımından benzer sonuçlar gözlemlendi (Tablo4.10).

Hastaların sol ventrikül EF değeri 6. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi (31.7 ± 5.4 'e karşılık 29.8 ± 4.9 , $P=0.007$). Diğer yandan EDÇ, ESÇ, İVS ve posteriyor duvar kalınlıkları, SA çapı, E, EDZ, A, İVRZ, E/A oranı 6. ayda başlangıca göre anlamlı fark göstermedi (Tablo 4.11).

Spirolakton grubundaki hastaların Doku Doppler ölçümleri Tablo 4.12'de verilmiştir. Altıncı aydaki İVS S, E, A, İVC, E/E', lateral S, E, A, İVC, E/E' değerleri başlangıca göre benzerdi.

Sol Pmax değerinde 6.ayda başlangıca göre anlamlı azalma gözlemlendi [100.0 ($100.0-117.5$)'e karşılık 120.0 ($102.5-120.0$), $P=0.015$]. Sol PDD'de 6. ayda başlangıç değerine göre anlamlı azalma saptandı [32.5 ± 11.4 'e karşılık 46.7 ± 9.8 , $P=0.001$]. Sağ P max 6. ay değerinde başlangıca göre anlamlı azalma saptandı [110.0 ($100.0-120.0$) karşılık 115.0 ($110.0-120.0$), $P=0.038$]. Sağ P dispersiyon 6. ay değerinde başlangıca göre anlamlı azalma saptandı [35.8 ± 9.0 karşılık 41.6 ± 13.37 , $P=0.05$] (Tablo 4.13).

Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Toplam (n=23)	Kontrol grubu (n=11)	Spirolakton grubu (n=12)	P değeri
Yaş (yıl)	60.1± 10.3	60.8± 10.1	59.5 ± 11.0	0.78
Cinsiyet (n, %)	17 (%73.9)	9 (%81.8)	8 (%66.7)	0.64
Eski Mİ (n, %)	10 (%43.5)	6 (%54.5)	4 (%33.3)	0.41
Eski KAH (n, %)	16 (%69.6)	5 (%45.5)	11 (%91.7)	0.03
HT (n, %)	12 (%52.2)	5 (%45.5)	7 (%58.3)	0.69
Kapak hastalığı (n, %)	20 (%87)	10 (%90.9)	10 (%83.3)	1.00
DM (n,%)	6 (%26.1)	3 (%27.3)	3 (%25)	1.00
Hiperlipidemi (n, %)	6 (%26.1)	2 (%18.2)	4 (%33.3)	0.64
Sigara (n, %)	8 (%34.8)	3 (%27.3)	5 (%41.7)	0.67
Aile öyküsü (n, %)	5 (%21.7)	2 (%18.2)	3 (%25)	1.00
B-Bloker (n, %)	21 (%91.3)	10 (%90.9)	11 (%91.7)	1.00
ARB (n, %)	2 (%8.7)	1 (%9.1)	1 (%8.3)	1.00
ACEİ (n, %)	14 (%60.9)	8 (%72.7)	6 (%50)	0.40
Statin (n, %)	9 (%39.1)	3 (%27.3)	6 (%50)	0.40
KKB (n, %)	1 (%4.3)	0 (%0)	1 (%8.3)	1.00

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri, Mİ: Miyokart İnfarktüsü.

*: median (%25-%75), #: ortalama ± standart sapma (SS)

Tablo 4.2. Hastaların muayene ve labotaruar bulguları

	Kontrol grubu (n=11)	Spironolakton grubu (n=12)	P değeri
Sistolik KBbazal (mmHg) #	125.4± 19.7	116.7± 16.	0.12
Sistolik KB 6.ay (mmHg) #	127.7± 17.5	118.7± 18.1	0.24
Diyastolik KBbazal (mmHg)#	76.4± 12.1	73.3± 9.8	0.51
Diyastolik KB 6.ay (mmHg)*	80.0(70.0-80.0)	70.0(62.50-80.0)	0.07
AKŞ bazal (mg/dl)*	101.0(90.0-159.0)	114.50(85.0-171.2)	0.56
AKŞ 6.ay (mg/dl)*	100.0(87.0-118.0)	91.0(76.25-132.0)	0.46
BUN bazal (mg/dl) #	21.1± 8.1	16.0± 4.5	0.07
BUN 6.ay (mg/dl)*	18.1(13.0-29.0)	14.2(11.5-18.2)	0.16
Kreatinin bazal (mg/dl)*	1.0(0.9-1.3)	0.85(0.7-0.90)	0.03
Kreatinin 6.ay (mg/dl)*	1.0(0.8-1.2)	0.8(0.6-1.1)	0.05
Sodyum bazal (mEq/L) #	139.4± 4.4	140.2± 3.2	0.62
Sodyum 6.ay (mEq/L) #	138.5± 3.9	141.9± 2.9	0.03
Potasyum bazal (mEq/L) #	4.9± 0.4	4.6± 0.4	0.13
Potasyum 6.ay (mEq/L)*	4.9(4.6-5.3)	4.6(4.4-5.1)	0.31
Hemoglobin bazal (mg/L) #	14.0± 1.8	13.4± 1.8	0.41
Hemoglobin 6.ay (mEq/L)*	14.6(12.5-15.9)	13.6(13.1-14.4)	0.31
Hematokrit bazal (%)#	42.4± 5.4	40.0± 5.1	0.30
Hematokrit 6.ay (%)*	42.5(36.1-46.5)	41.3(40.1-43.1)	0.36
Beyaz Küre bazal (10 ³ /L)*	8.7(7.6-9.4)	8.05(5.2-8.7)	0.37
Beyaz Küre6.ay (10 ³ /L) #	8.5± 2.2	7.3± 1.7	0.13
Platelet bazal (10 ³ /L)#	204.4± 57.6	217.4± 71.9	0.64
Platelet 6.ay (10 ³ /L)*	252.0(197.0-274.0)	173.5(158.7-271.0)	0.27
ProBNP bazal (pg/ml)*	252(197-274)	494.5(196-1027)	0.58
ProBNP 6.ay (pg/ml)*	555(442-1954)	474(329-1676)	0.62
HsTrop bazal (ng/ml)*	0.02(0.009-0.105)	0.013(0.007-0.025)	0.24
HsTrop 6.ay (ng/ml)*	0.014(0.008-0.032)	0.016(0.006-0.023)	0.90

Tablo 4.3. Hastaların Ekokardiyografik inceleme sonuçları

	Kontrol grubu (n=11)	Spirolakton grubu (n=12)	P değeri
SVEF bazal (%)#	29.8± 6.0	29.8± 4.9	0.99
SVEF 6.ay (%)#	31.0± 5.9	31.7± 5.4	0.75
EDÇ bazal (mm)*	52.0(49.0-58.0)	55.0(53.0-60.5)	0.09
EDÇ 6.ay (mm)*	52.0(48.0-56.0)	54.00(53.2-58.0)	0.07
ESÇ bazal (mm) #	38.3± 5.9	43.7± 5.5	0.03
ESÇ 6.ay (mm) #	40.4± 8.7	45.2± 4.6	0.10
İVS bazal (mm) #	11.4± 2.0	9.16± 1.0	0.003
İVS 6.ay (mm) #	11.0± 2.7	10.25± 2.30	0.48
Post bazal (mm) #	11.0± 1.2	9.5± 0.8	0.002
Post 6.ay (mm)*	11.0(9.0-12.0)	10.0(9.0-12.0)	0.85
SA bazal (mm)*	38.0(37.0-45.0)	40.0(35.5-44.7)	0.69
SA 6.ay (mm) #	40.4± 7.30	39.2± 3.9	0.65
E bazal (cm/sn)*	76.0(54.0-87.0)	67.0(57.0-96.5)	0.78
E 6.ay (cm/sn)*	66.0(60.0-75.0)	75.0(54.2-98.5)	0.90
EDZ bazal (msn) #	236.0± 75.6	211.2± 37.1	0.32
EDZ 6.ay (msn) #	231.9± 59.8	223.7± 41.9	0.71
A bazal (cm/sn) #	68.3± 26.9	73.0± 20.0	0.64
A 6.ay (cm/sn) #	71.9± 23.2	72.7± 17.8	0.93
İVRZ bazal (msn) #	83.0± 17.5	75.3± 21.4	0.36
İVRZ 6.ay (msn) #	83.8± 14.5	76.2± 18.0	0.28
E/A bazal (cm/sn)*	1.0(0.6-2.3)	0.8(0.7-1.3)	0.79
E/A 6.ay (cm/sn)*	0.9(0.6-1.4)	1.1(0.6-1.4)	0.88

EDÇ: End diyastolik çap, EDZ: E deselerasyon zamanı, ESÇ: End sistolik çap, İVRZ: İzovolemik Relaksasyon Zamanı, Post: posterior duvar SA: sol atriyum, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

*: median (%25-%75), #: ortalama ± standart sapma (SS)

Tablo 4.4. Hastaların Doku Doppler Ekokardiyografik inceleme sonuçları

	Kontrol grubu (n=11)	Spironolakton grubu (n=12)	P değeri
İVS S bazal (cm/sn)*	7.0(5.0-7.0)	6.0(5.0-7.0)	0.59
İVS S 6.ay (cm/sn)*	5.0(5.0-9.0)	6.0(5.2-11.0)	0.43
İVS İVC bazal (cm/sn)*	6.0(6.0-11.0)	7.0(4.25-10.0)	0.92
İVS İVC 6.ay (cm/sn)*	6.0(5.0-8.0)	9.0(5.5-10.0)	0.12
İVS E bazal (cm/sn) #	9.8± 4.9	7.6± 3.2	0.23
İVS E 6.ay (cm/sn) #	5.2± 1.1	7.3± 2.2	0.01
İVS A bazal (cm/sn)*	9.0(7.0-11.0)	7.0(5.0-11.0)	0.48
İVS A 6.ay (cm/sn)*	7.0(6.0-10.0)	9.0(6.0-11.0)	0.40
İVS E/E' bazal(cm/sn) #	9.2± 4.6	10.1± 7.2	0.74
İVS E/E'6.ay (cm/sn) #	14.1± 5.1	10.8±7.6	0.23
Lat S bazal (cm/sn) #	6.7± 2.4	7.9± 2.9	0.29
Lat S 6.ay (cm/sn) #	6.6± 2.7	8.16± 3.0	0.21
Lat İVC bazal (cm/sn)*	7.0(3.0-8.0)	6.5(5.25-8.0)	0.62
Lat İVC 6.ay (cm/sn)	4.0(5.0-8.0)	6.5(5.0-9.0)	0.25
Lat E bazal (cm/sn)*	11.0(5.8-12.0)	9.3(6.0-10.8)	0.60
Lat E 6.ay (cm/sn)*	6.0(4.0-8.0)	8.2(5.2-10.7)	0.09
Lat A bazal (cm/sn) #	8.2± 2.5	8.7± 3.3	0.65
Lat A 6.ay (cm/sn) #	7.8± 2.6	8.4± 3.4	0.64
Lat E/E' bazal (cm/sn) #	8.2± 5.3	8.1± 6.2	0.95
Lat E/E'6.ay (cm/sn) #	13.1± 5.5	9.6± 5.9	0.15

İVC: İzovolumetrik kontraksiyon, İVS: İnterventriküler septum, Lat: Lateral duvar.

*: median (%25-%75), #: ortalama ± standart sapma (SS)

Tablo 4.5. Hastaların Elektrokardiyografik inceleme sonuçları

	Kontrol grubu (n=11)	Spirolakton grubu (n=12)	P değeri
AF gelişimi (n, %)	3 (%27.3)	1 (%8.3)	0.22
Kalp hızı bazal (atm/dk) #	69.4± 13.4	75.3± 8.7	0.21
Kalp hızı 6.ay (atm/dk)	66.0(60.0-77.0)	69.0(60.5-82.7)	0.78
P max sol bazal (msn) #	115.4± 14.4	117.5± 15.4	0.75
P max sol 6.ay (msn) #	115.4± 15.7	108.3± 18.0	0.33
P min sol bazal (msn)*	60.0(60.0-80.0)	60.0(60.0-87.5)	0.95
P min sol 6.ay (msn) #	70.0± 18.9	73.3± 11.5	0.61
P disp sol bazal (msn)*	40.0(40.0-50.0)	45.0(40.0-57.5)	0.57
P disp sol 6.ay (msn)*	40.0(40.0-50.0)	30.0(22.5-40.0)	0.006
P max sağ bazal (msn) #	114.5± 16.3	116.6± 13.0	0.73
P max sağ 6.ay (msn) #	115.4± 16.9	110.8± 14.4	0.49
P min sağ bazal (msn) #	70.9± 18.1	73.3± 16.1	0.74
P min sağ 6.ay (msn) #	69.0± 19.2	75.0± 15.0	0.42
P disp sağ bazal (msn) #	43.6± 8.1	41.66± 13.4	0.67
P disp sağ 6.ay (msn)*	50.0(40.0-50.0)	40.0(30.0-40.0)	0.006

AF: Atriyal fibrilasyon, P disp: P dispersiyon değeri, P max: maksimum P değeri, P min: minimum P değeri *: median (%25-%75), #: ortalama ± standart sapma (SS)

Tablo 4.6. Kontrol grubundaki hastaların muayene ve labotaruar bulguları (n=11)

	bazal	6. ay	P değeri
Sistolik KB (mmHg)*	120(110-140)	130(120-140)	0.35
Diastolik KB(mmHg) #	76.4± 12.1	77.3± 10.1	0.75
AKŞ (mg/dl) #	119.8± 50.6	114.8± 51.7	0.63
BUN (mg/dl) #	21.1± 8.1	22.3± 11.4	0.42
Kreatinin (mg/dl)*	1.0(0.9-1.3)	1.0(0.8-1.2)	0.47
Sodyum (mEq/L) #	139.4± 4.4	138.5± 3.9	0.43
Potasyum (mEq/L) #	4.9± 0.4	4.7± 0.5	0.18
Hemoglobin(gr/dl) #	14.0± 1.8	14.2± 1.9	0.57
Hematokrit (%) #	42.4± 5.4	42.0± 5.4	0.72
Beyaz Küre (10 ³ /L)#	8.0± 1.9	8.55± 2.2	0.43
Platelet (10 ³ /L)#	204.3± 57.6	256.0± 85.0	0.05
ProBNP (pg/ml)*	586(407-979)	555(442-1954)	0.33
HsTrop (ng/ml)*	0.02(0.01-0.10)	0.01(0.01-0.03)	0.07

AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Blood üre nitrojen, ProBNP: Pro Brain natriüretik peptid, HsTrop: High sensitive troponin.

*: median (%25-%75), #: ortalama ± standart sapma (SS)

Tablo 4.7. Kontrol grubundaki hastaların Ekokardiyografik inceleme sonuçları (n=11)

	bazal	6. ay	P değeri
SVEF (%)#	29.8± 6.0	31.0± 5.9	0.65
EDÇ (mm) #	53.3± 5.0	52.3± 5.3	0.50
ESÇ (mm) #	38.3± 5.9	40.4± 8.7	0.36
İVS (mm) #	11.4± 2.0	11.0± 2.7	0.50
POST (mm) #	11.0± 1.2	10.8± 2.0	0.70
SA (mm)*	38.0(37.0-45.0)	40.0(35.0-45.0)	0.68
E (cm/sn) #	74.1± 20.1	73.1± 23.7	0.80
EDZ (msn) #	236.1± 75.6	231.9± 59.8	0.86
A (cm/sn)*	67.0(46.0-91.0)	78.0(65.0-84.0)	0.96
İVRZ (msn) #	83.0± 17.5	83.8± 14.5	0.87
E/A (cm/sn) #	1.2± 0.9	1.2± 0.8	0.89

EDÇ: End diyastolik çap, EDZ: E deselerasyon zamanı, ESÇ: End sistolik çap, İVRZ: İzovolumetrik Relaksasyon Zamanı, İVS: İnterventriküler septum Post: posterior duvar, SA: sol atriyum, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

*: median (%25-%75), #: ortalama ± standart sapma (SS)

Tablo 4.8. Kontrol grubundaki hastaların Doku Doppler Ekokardiyografik inceleme sonuçları (n=11)

	bazal	6. ay	P değeri
İVS S (cm/sn)*	7.0 (5.0-7.0)	6.0(5.0-7.0)	0.89
İVS İVC (cm/sn)*	6.0(6.0-11.0)	7.0(4.2-10.0)	0.86
İVS E (cm/sn)*	8.3(6.0-14.0)	5.0(4.0-6.2)	0.005
İVS A (cm/sn)*	9.0(7.0-11.0)	7.0(5.0-11.0)	0.25
İVS E/E' (cm/sn) #	9.7± 5.0	5.2± 1.1	0.013
Lat S (cm/sn) #	6.7± 2.4	6.6± 2.7	0.84
Lat İVC (cm/sn)*	7.0(3.0-8.0)	6.5(5.2-8.0)	0.77
Lat E (cm/sn) #	9.3± 3.6	6.2± 2.2	0.011
Lat A (cm/sn) #	8.2± 2.5	7.8± 2.6	0.70
Lat E/E' (cm/sn) #	8.2± 5.3	7.1± 5.4	0.04

Lat: lateral, İVC: İzovolumetrik kontraksiyon, İVS: İnterventriküler septum.

*: median (%25-%75), #: ortalama ± standart sapma (SS)

Tablo 4.9. Kontrol grubundaki hastaların EKG inceleme sonuçları (n=11)

	bazal	6. ay	P değeri
Kalp hızı (atım/dk) #	69.3± 13.4	70.7± 13.2	0.72
P max sol (msn)*	110(100-120)	110(100-130)	1.00
P min sol (msn)*	60(60-80)	70(60-80)	0.78
P disp sol (msn)*	40(40-50)	40(40-50)	0.70
P max sağ (msn)*	120(100-120)	120(100-130)	0.56
P min sağ (msn)*	70(60-80)	60(60-80)	0.32
P disp sağ (msn)*	40(40-50)	50(40-50)	0.18

P disp: P dispersiyon değeri, P max: maksimum P değeri, P min: minimum P değeri

*: median (%25-%75), #: ortalama ± standart sapma (SS)

Tablo 4.10. Spironolakton grubundaki hastaların muayene ve laboratuvar bulguları (n=12)

	bazal	6. ay	P değeri
Sistolik KB* (mmHg)*	120.0(102.5-127.5)	120.0(100.0-130.0)	0.37
Diastolik KB(mmHg) #	73.3± 9.8	70.0± 9.5	0.30
AKŞ (mg/dl)#	132.7± 67.8	116.0± 61.3	0.24
BUN (mg/dl) #	16.0± 4.5	16.3± 7.0	0.86
Kreatinin (mg/dl) #	0.8± 0.3	0.9± 0.3	0.38
Sodyum (mEq/L)	140(138-142)	141(140-144)	0.12
Potasyum (mEq/L) #	4.6± 0.38	4.5± 0.5	0.52
Hemoglobin (gr/dl) #	13.3± 1.8	13.6± 1.5	0.78
Hemotokrit (%) #	40.0± 5.1	40.4± 4.4	0.71
Beyaz Küre (10 ³ /L)*	8.0(5.2-8.7)	7.8(5.7-8.3)	0.61
Platelet (10 ³ /L) #	217.4± 71.9	230.6± 126.0	0.74
ProBNP (pg/ml)*	494.5(196.7-1027.2)	474.5(329.1-1676.2)	0.48
HsTrop (ng/ml) #	0.018± 0.016	0.021± 0.021	0.43

AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Blood üre nitrojen, ProBNP: Pro Brain natriüretik peptid, HsTrop: High sensitive troponin.

*: median (%25-%75), #: ortalama ± standart sapma (SS)

Tablo 4.11. Spironolakton grubundaki hastaların Ekokardiyografik inceleme sonuçları (n=12)

	bazal	6. ay	P değeri
SVEF (%)#	29.8± 4.9	31.7± 5.3	0.007
EDÇ (mm)*	55.0(53.0-60.5)	54.0(53.2-58.0)	0.18
ESÇ (mm) #	43.7± 5.5	45.2± 4.5	0.45
İVS (mm) #	9.± 1.0	10.2± 2.3	0.07
POST (mm) #	9.5± 0.8	10.8± 2.1	0.05
SA (mm) #	40.3± 5.0	39.2± 3.9	0.33
E (cm/sn) #	76.1± 23.1	75.0± 25.1	0.77
EDZ (mm) #	211.2± 37.1	223.7± 41.9	0.43
A (cm/sn) #	73.0± 20.0	72.6± 17.8	0.94
İVRZ (msn) #	75.3± 21.4	76.1± 18.0	0.88
E/A (cm/sn)*	0.9(0.7-1.2)	1.1(0.6-1.4)	0.87

EDÇ: End diyastolik çap, EVD: E deselerasyon zamanı, ESÇ: End sistolik çap, İVRZ: İzovolemik Relaksasyon Zamanı, İVS: İnterventriküler septum, Post: posterior duvar SA: sol atriyum, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

*: median (%25-%75), #: ortalama ± standart sapma (SS)

Tablo 4.12. Spironolakton grubundaki hastaların Doku Doppler Ekokardiyografik inceleme sonuçları (n=12)

	Bazal	6. ay	P değeri
İVS S (cm/sn)*	6.0 (5,0-7,0)	6.0(5.2-11.0)	0.27
İVS İVC (cm/sn)*	7.0(4.2-10.0)	9.0(5.5-10.0)	0.20
İVS E (cm/sn) #	7.6± 3.2	7.3± 2.2	0.72
İVS A (cm/sn)*	7.0(5.0-11.0)	6.0(9.0-11.0)	0.30
İVS E/E' (cm/sn) #	10.1± 7.2	10.8± 7.6	0.63
Lat S (cm/sn) #	7.9± 2.9	8.16± 3.0	0.79
Lat İVC (cm/sn)*	6.5(5.25-8.0)	6.5(5.0-9.7)	0.52
Lat E (cm/sn) #	8.9± 3.1	8.0± 2.5	0.42
Lat A (cm/sn) #	8.7± 3.3	8.4± 3.3	0.47
Lat E/E' (cm/sn)*	6.1(4.2-11.0)	9.2(5.6-11.7)	0.12

Lat: lateral, İVC: İzovolumetrik kontraksiyon, İVS: İnterventriküler septum.

*: median (%25-%75), #: ortalama ± standart sapma (SS)

Tablo 4.13. Spironolakton grubundaki hastaların EKG inceleme sonuçları (n=12)

	bazal	6. ay	P değeri
Kalp hızı (atım/dk) #	75.3± 8.7	71.6± 14.0	0.35
P max sol (msn)*	120.0 (102.5-120.0)	100.0 (100.0-117.5)	0.015
P min sol (msn) #	70.8± 15.0	73.3± 11.5	0.49
P disp sol (msn) #	46.6± 9.8	32.5± 11.4	0.001
P max sağ (msn)*	115.0 (110.0-120.0)	110.0 (100.0-120.0)	0.04
P min sağ (msn)*	75.0 (60.0-80.0)	75.0 (62.5-80.0)	0.48
P disp sağ (msn) #	41.6± 13.4	35.8± 9.0	0.05

P disp: P dispersiyon değeri, P max: maksimum P değeri, P min: minimum P değeri

*: median (%25-%75), #: ortalama ± standart sapma (SS)

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada Spironolakton tedavisi alan KY hastalarının başlangıç göre EKG ile değerlendirilen sol P maksimum, sol P dispersiyon, sağ P maksimum ve sağ P dispersiyon değerlerinin anlamlı ölçüde azaldığı bulundu. İlaveten spironolakton grubunda başlangıca göre 6 aylık takipte sol ventrikül EF değeri anlamlı artış gösterdi. Spironolakton almayan hastalarda ise 6 aylık takip sonunda atriyal iletiyi gösteren EKG parametreleri başlangıca göre benzer iken, Doku Doppler incelemede İVS E' ve lateral duvar E' değerleri başlangıca göre anlamlı azalma, İVS E/E' ve lateral duvar E/E' değerleri başlangıca göre anlamlı artış gösterdi.

Her iki grubun başlangıç kan kreatinin değeri, İVS ve arka duvar kalınlıkları kontrol grubunda daha fazla iken, 6 aylık izlem sonunda sadece kreatinin değeri kontrol grubunda anlamlı ölçüde daha fazla idi. Kan Na değeri başlangıçta her iki grupta benzer iken, 6 aylık izlem sonunda kontrol grubunda spironolakton grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşüktü.

Başlangıç incelemesinde ESC spironolakton grubunda daha fazla iken 6. ayda gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Doku Doppler parametreleri incelendiğinde İVS E/E' 6 aylık izlemde kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu. Elektrokardiyografik parametreler açısından her iki grup karşılaştırıldığında P dispersiyon sol ve P dispersiyon sağ değerlerinin 6 aylık izlem sonunda spironolakton alan grupta anlamlı ölçüde daha az olduğu bulundu.

P dalga süresi ve P dalga dispersiyonu atriyal iletimi basit ve güvenilir olarak değerlendirmeye yarayan EKG parametreleridir. Çeşitli çalışmalarda maksimum P dalga süresi ve P dalga dispersiyonunun AF gelişimi için bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (96, 97). P dalga dispersiyonu tanım olarak farklı yüzeyel EKG leadlerinden kaydedilen en uzun ve en kısa P dalga süreleri arasındaki farktır. Çalışmamızda spironolakton alan hastalarda 6 ay sonunda maksimum P dalga süresi ve P dalga dispersiyonlarında anlamlı azalmalar, 6 ay sonunda kontrol grubuna göre P dalga dispersiyonlarında anlamlı azalmalar bulunmuştur. Bu durumun bir sebebi spironolaktonun diüretik etkisiyle kardiyak hemodinamiyi olumlu etkilemesi olabilir. Bilindiği gibi hipervolemi ve sol atrium basıncının yüksek olması EKG'deki P dalga süresini ve dispersiyonunu uzatır. Bu durumun ikinci sebebi

spironolaktonun atriyal remodelling üzerine 6 ay takip sonunda olumlu etkileri olabilir. Deneysel çalışmalarda aldosteron antagonistlerinin KY hastalarında atriyal fibrozisi ve remodellingi azalttığı gösterilmiştir (99) ve bizim sonuçlarımız önceki çalışma bulguları ile bu bakımdan uyumludur.

Başlangıç ve 6 aylık izlem sonunda kontrol grubundaki hastaların kan kreatinin değerlerinin daha yüksek olması, kronik renal yetersizlik nedeniyle spironolakton alamayan ve mecburen kontrol grubunda yer alan hastalardan kaynaklanmış olabilir. Yine başlangıç değerleri benzer iken 6 ay izlem sonunda kontrol grubunda kan Na değerinin anlamlı ölçüde daha fazla olması kontrol grubunda kötüleşen hemodinami ve dilüsyonuel durumun bir yansıması olabilir.

Çalışmamızda spironolakton alan hastalarda 6 ay takip sonunda sol ventrikül EF değeri başlangıca göre anlamlı artış gösterirken kontrol grubunda değişiklik gözlenmedi. Bu durum spironolaktonun sol ventrikül remodelling üzerine olan olumlu etkilerinin ve olumlu hemodinamik etkilerinin bir göstergesi olabilir (66-69). Yine spironolakton grubunda başlangıçta ESC ölçümünün daha fazla olması, başlangıçta spironolakton grubundaki hastaların daha kötü hemodinamik bulgulara sahip olmasını, 6 aylık izlem sonunda her iki grubun ESC değerlerinin benzer olması muhtemel spironolaktonun olumlu hemodinamik etkilerini yansıtabilir (66-69).

Kontrol grubuna alınan hastalarda başlangıçta İVS ve arka duvar kalınlıklarının spironolakton alan gruba göre anlamlı ölçüde daha fazla olması, kronik renal yetersizlik olduğu için mecburen kontrol grubunda yer alan ve spironolakton alamayan hastaların böbrek hastalığına ikincil sol ventrikül duvar kalınlıklarının daha fazla olması ile açıklanabilir.

Doku Doppler ekokardiyografi, 15-20 cm/sn Nyquist limiti elde etmek için spektral pulse Doppler sinyal filtreleri ilave ederek 3.5-4 MHz (megahertz) transduser frekansında gerçekleştirilen bir yöntemdir. Apikal 4 boşluk görüntüsünden sol ventrikül serbest duvar ve İVS pik sistolik (S), erken diyastolik (E') ve geç diyastolik (A) velositeleri elde edilir. Optimal görüntü açılanması elde etmek için ultrason ışını mümkün olduğunca miyokart segmentine paralel konumlandırılır (98). Miyokardın sistolik ve diyastolik velositeleri elde edilir. Mitral erken diyastolik giriş akımının doku Doppler ile ölçülen erken diyastolik akıma oranı (E/E') sol ventrikül dolum basıçlarındaki artışın ve yüklenmenin

gübenilir bir göstergesidir (98). Çalışmamızda kontro grubunda İVS E, İVS E/E', lateral duvar E, lateral duvar E/E' değerlerinde başlangıca göre görülen anlamlı artışlar spironolakton almayan hastaların 6 aylık takibinde KY kliniğinin kötüleşmesini ve intrakardiyak dolum basınçlarının artmasının bir göstergesi olabilir. Diğer taraftan spironolakton alan grupta önemli bir değişiklik görülmemesi ise spironolaktonun yukarıda belirtildiği gibi kardiyak hemodinamiye olan olumlu etkilerini yansıtabilir (66-69). Her iki grubun karşılaştırılmasında ise başlangıç değerleri benzer iken 6 aylık izlemde İVS E/E' nin kontrol grubunda spironolakton grubuna göre anlamlı ölçüde daha fazla olması yine kontrol grubunda KY tablosunun kötüleşirken spironolakton alanlarda olumlu hemodinamik etkilere bağlı olabilir (66-69).

5.1.Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı dahil edilen hasta sayısının az olması idi. Metodolojik açıdan ise bu çalışmada atriyal ileti zamanı sadece EKG ile değerlendirildi, ekokardiyografik atriyal ileti zamanı ölçümü yapılmadı. İlaveten çalışmada hastalarımızda AF olup olmadığını iki kez, ilk başlangıçta ve 6 ay sonunda 24 saatlik Holter takipleri ile belirledik. Daha sık ve daha uzun süreli Holter takibi yapılırsa idi çalışma esnasında daha fazla sayıda AF gelişen hasta bulunabilirdi. Bu kısıtlılıklara rağmen çalışmada 6 aylık takip sonunda önemli birtakım bulgulara ulaşıldı.

6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızda temel olarak şu sonuçlara varıldı:

1) Sistolik KY olan ve spironolakton tedavisi verilmesi için sakıncalı bir durumu olmayan hastalarda bu ilacın ölümler ve hastane yatışlarını azaltmadaki bilinen faydalarına ilaveten altı aylık takip sonunda başlangıca göre sol ventrikül EF'yi anlamlı ölçüde arttırdı, EKG'de P dalga süresi ve P dalga dispersiyonunu anlamlı ölçüde azalttı.

2) Spironolakton almayan sistolik KY hastalarında altı ay takip sonunda doku Doppler incelemede İVS ve lateral duvar E' değerlerinde anlamlı azalmalar, İVS E/E' ve lateral E/E' değerlerinde anlamlı artışlar gözlemlendi. Bununla beraber spironolakton alan hastalarda bu olumsuz değişiklikler gözlenmedi.

3) Her iki grup karşılaştırıldığında başlangıçta her iki grup arasında benzer olan kan Na değeri kontrol grubunda altı aylık izlem sonunda anlamlı azalma gösterdi. Başlangıçta spironolakton grubunda ESC daha fazla iken altı ay sonunda ilacı almış hastalarda bu olumsuz bulgu kayboldu. Doku Doppler incelemede başlangıçta gruplar benzer iken İVS E/E' altı aylık izlemde kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu. İlaveten spironolakton alan hastalarda altı ay izlem sonunda P dalga dispersiyonu kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha az idi.

Sonuçlarımız spironolaktonun sistolik KY hastalarında standart tedaviye eklenmesinin AF gelişme riskini azaltabileceği yönündeki önceki kanıtlara ek bir katkı sağlamaktadır. Daha büyük çaplı çalışmalarla bu bulgular desteklenirse spironolakton gelecekte sistolik KY hastalarında AF gelişme riskini azaltmak için de kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Wayne Rosamond ve ark. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2007 update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2007; 1-43.
2. 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 European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of ESC and endorsed by the European Society of intensive Care Medicine. Eur J Heart Fail. 2008; 10(10):933-89.
3. Aurigemma GP ve Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. N Eng J Med. 2004; 351(11): 1097-105.
4. Hatle L. How to diagnose diastolic heart failure o consensus statement. Eur Heart J. 2007;28(20): 2421-3.
5. McKenzie J. Diseases of heart 3rd ed. Oxford: Oxford Medical Publications, 1913: 26.
6. Stewart S ve ark. The curent cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J heart Fail 2002;4: 361-71.
7. Masson S ve ark. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). J Am Coll Cardiol 2008;52: 997-1003.
8. Wong M ve ark. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 2002;40: 970-5.
9. Ekman I ve ark. Exploring symptoms in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2005;7:699-703.
10. Packer M ve ark. Double-blind placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure. Prinsipial investigators of the REFLECT study. J Am Coll Cardiol 1993;22: 65-72.
11. Cowley AJ ve ark. Comparson of the effects of captopril ad enoximone in patients with severe heart failure: a placebo controlled double-blind study. Int J Cardiol 1989;24: 311-6.

12. John J.V ve ark. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33: 1787-847.
13. Çavuşoğlu Y. Review: İmmunadsorption: A New Therapeutic Approach in Dilated Cardiomyopathy. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2011; 4-4.
14. Yancy CW ve ark. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147-239.
15. Ho KK ve ark. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6A-13A.
16. Cowie MR ve ark. The epidemiology of heart failure. *Euro Heart J* 1997; 18: 208-25.
17. Hoes AW ve ark. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. *Eur Heart J* 199; 19 Suppl L: L2-9.
18. Mosterd A ve ark. Classification of heart failure in population based research: an assesment of six heart failure scores. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 491-502.
19. Roger VL. The heart failure epidemic. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1807-30.
20. Go AS ve ark. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: 143-52.
21. McMurray JJ ve ark. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl P: P9-16.
22. Loehr LR ve ark. heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Community Study). *Am J Cardiol* 2008;101: 1016-22.
23. Mendez GF ve Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: A review of the literature. *Int J Cardiol* 2001 80: 213-9.
24. Bleumink GS ve ark. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-9.

25. Lloyd-Jones DM ve ark. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068-72.
26. Levy D ve ark. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275: 1557-62.
27. Kannel WB ve ark. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994;72: S3-9.
28. He J ve ark. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161: 996-1002.
29. Gheorghiade M ve Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998;97: 282-9.
30. Massie BM ve Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997;133: 703-12.
31. Richards AM ve ark. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1182-8.
32. Francis GS ve ark. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984;101: 370-7.
33. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987;31: 1402-15.
34. Benedict CR ve ark. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;23: 1410-20.
35. Aggarwal A ve ark. Evidence for functional presynaptic alpha-2 adrenoreceptors and their downregulation in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 1246-51.
36. Bhargava V ve ark. Loss of adrenergic control of the force-frequency relation in heart failure secondary to idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81: 1130-7.

37. Cohn JN ve ark. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984;311:819-23.
38. Communal C ve ark. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of beta-adrenergic pathway. *Circulation* 1998;98: 1329-34.
39. Dzau VJ ve ark. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981;63: 645-51.
40. Newton GE ve Parker JD. Acute effects of beta-1-selective and nonselective beta-adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. *Circulation* 1996;94: 353-8.
41. Cohn JN ve ark. Effect of calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96: 856-63.
42. Pickering TG ve ark. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularisation. *Lancet* 1988;2: 551-2.
43. Messerli FH ve ark. Flash pulmonary edema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J* 2011;32: 2231-5.
44. Pelta A ve ark. Flash pulmonary edema in patients with renal artery stenosis-the Pickering syndrome. *Blood Press* 2011;20: 15-9.
45. Hirsch AT ve ark. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung and Blood

- Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113: e463.
46. Bortman G ve ark. Discrepancy between pre and post-transplant diagnosis of end-stage dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74: 921-4.
 47. Marwick TH ve ark. The viable myocardium: epidemiology, detection and clinical implications. *Lancet* 1998;351: 815-9.
 48. Allman KC ve ark. Myocardial viability testing and impact of revascularisation on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Cardiol* 2002;39: 1151-8.
 49. Jessup M ve Brozena S. Heart Failure. *N Eng J Med* 2003; 348: 2007-18.
 50. Koelling TM ve ark. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002;144: 524-9.
 51. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med* 1992;327: 685-91.
 52. Cohn JN ve ark. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of congestive heart failure. *N Eng J Med* 1991;325: 303-10.
 53. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results on the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Eng J Med* 1987;316: 1429-35.
 54. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med* 1991;325: 293-302.
 55. Flather MD ve ark. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355: 1575-81.

56. Kostis JB ve ark. Tolerability of enalapril initiation by patients with left ventricular dysfunction: results of the medication challenge phase of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *Am Heart J* 1994;128: 358-64.
57. Brophy JM ve ark. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134: 550-60.
58. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353: 2001-7.
59. Packer M ve ark. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Eng J Med* 1996;334:1349-55.
60. Goldstein S ve ark. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 932-8.
61. Packer M ve ark. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001;344: 1651-8.
62. Exner DV ve ark. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 916-23.
63. Cleland JG ve ark. The evidence for beta blockers in heart failure. *BMJ* 1999;318: 824-5.
64. Eichhorn EJ ve Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79: 794-8.
65. Wikstrand J ve ark. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 491-8.

66. Zannad F ve ark. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Eng J Med* 2011;364: 11-21.
67. Pitt B ve ark. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* 1999;341: 709-17.
68. Pitt B ve ark. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 425-31.
69. Dąbrowski R ve Szwed H. Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation. *Cardiol J* 2012; 19: 223–9.
70. Milliez P ve ark. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–8.
71. Goette A ve ark. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2001; 88: 906–9.
72. Yancy CW ve ark. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128: 1810-52.
73. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Eng J Med* 1997;336: 525-33.
74. Faris R ve ark. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* (1): 2006; CD003838.
75. Domanski M ve ark. Diuretic use, progressive heart failure and death in patients in the DIG study. *J Card Fail* 2006;12: 327-32.
76. Roger VL ve ark. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2011 update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(4): e18-e209.
77. Jessup M ve ark. writing on behalf of the 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult Writing Committee. 2009

- focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1343-82.
78. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Increasing the awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. *Eur J Heart Fail* 1999;1: 139-44.
79. Nieminen MS ve ark. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 2005;26(4): 384-416.
80. Dickstein K ve ark. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, 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 (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29(19): 2388-442.
81. Cleland JG ve ark. Cardiac Resynchronization – Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Eng J Med* 2005;352(15): 1539-49.
82. Bardy GH ve ark. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Eng J Med* 2005;352(3): 225-37.
83. Felker GM ve ark. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2000;342:1077-84.
84. Cohen IS ve ark. Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1986;315:628-30.
85. Barbaro G ve ark. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. Gruppo Italiano per lo Studio Cardilogico dei Pazienti Affetti da AIDS. *N Eng J Med* 1998;339: 1093-9.

86. Lipshultz SE ve ark. Left ventricular structure and function in children infected with human immunodeficiency virus: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2) Study Group. *Circulation* 1998;97: 1246-56.
87. Biagini E ve ark. Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic implications in pediatric and adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 1543-50.
88. Lee KF ve ark. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 199;378: 394-8.
89. Sliwa K ve ark. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12: 767-78.
90. Grogan M ve ark. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69: 1570-3.
91. Corey WA ve ark. Regression of a dilated cardiomyopathy after radiofrequency ablation of incessant supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1993;126: 1469-73.
92. Packer DL ve ark. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57: 563-70.
93. Gilette PC ve ark. Chronic supraventricular tachycardia. A curable cause of congestive cardiomyopathy. *JAMA* 1985;253: 391-2.
94. Fishberger SB ve ark. Myocardial mechanics before and after ablation of chronic tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19: 42-9.
95. Gunes A ve ark. The Effects of Trimetazidine on P-Wave Duration and Dispersion in Heart Failure Patients From the Faculty of Medicine, Cardiology Department, Yuzuncu Yil University, Van, Turkey *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Feb;32(2):239-44.
96. Aytemir K ve ark. p wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1109-12.

97. Stafford PJ ve ark. Quantitative analysis of signal-averaged P waves in idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1991; 68: 751–5.
98. Lang RM ve ark. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2005; 18: 1440–63.
99. Jan-Christian Reil ve ark. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2098–108.
100. Braunwald kalp hastalıkları , Zipes ve ark.

