



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKEMİK KÖKENLİ DÜŞÜK EJEKSİYON
FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA
SGLT-2 İNHİBİTÖR KULLANIMININ VENTRİKÜLER
EKSTRASİSTOL YOĞUNLUĞUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Efe AKSOY

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKEMİK KÖKENLİ DÜŞÜK EJEKSİYON
FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA
SGLT-2 İNHİBİTÖR KULLANIMININ VENTRİKÜLER
EKSTRASİSTOL YOĞUNLUĞUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Efe AKSOY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim DEMİR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025
TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yol gösterici katkılarıyla mesleki gelişimime büyük destek sağlayan değerli tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim DEMİR'e, çalışmamın her aşamasında yönlendirmeleri, sabrı ve bilimsel desteği için teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM'a, Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ'a, Prof. Dr. Cengiz ERMİŞ'e, Prof. Dr. Ünal GÜNTEKİN'e, Prof. Dr. İbrahim BAŞARICI'ya, Prof.Dr. Murathan KÜÇÜK'e, bana kazandırdıkları bilgi birikimi, eleştirel düşünme yetisi ve klinik beceriler için şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda hasta verilerinin toplanması, Holter analizlerinin yürütülmesi ve istatistiksel değerlendirmelerin gerçekleştirilmesi sürecinde desteklerini esirgemeyen başta Uzm. Dr. Hüseyin GEZER olmak üzere değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm klinik personeline içtenlikle teşekkür ederim.

Bu süreçte her zaman yanımda olan, sabır ve anlayışlarını benden esirgemeyen sevgili aileme, annem Nüket AKSOY'a, eşim Seray TAK AKSOY'a sonsuz teşekkür ederim. Onların desteği, bu çalışmayı tamamlamamda en büyük motivasyon kaynağım olmuştur.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	<u>Sayfa</u>
	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Kalp Yetmezliği Tanımı	2
2.3. Kalp Yetmezliği Sınıflaması	2
2.3.1. Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre Sınıflama	2
2.3.2. Klinik Evrelemeye Göre Sınıflama	3
2.3.3. Fonksiyonel Kapasiteye Göre Sınıflama (NYHA)	4
2.3.4. Seyrine Göre Sınıflama	4
2.4. Kalp Yetmezliğinin Etiyolojisi	5
2.4.1. İskemik Kalp Yetmezliği	5
2.4.2. Hipertansif Kalp Hastalığına Bağlı Kalp Yetmezliği	5
2.4.3. Kardiyomiyopatiler	6
2.4.4. Kapak Hastalıklarına Bağlı Kalp Yetmezliği	6
2.4.5. Ritim Bozukluklarına Bağlı Kalp Yetmezliği	6
2.4.6. Konjenital Kalp Hastalıklarına Bağlı Kalp Yetmezliği	6
2.4.7. Metabolik ve Endokrin Bozukluklara Bağlı Kalp Yetmezliği	6
2.4.8. İlaç ve Toksik Maddelere Bağlı Kalp Yetmezliği	7
2.4.9. Enfeksiyöz ve İnflamatuvar Nedenlere Bağlı Kalp Yetmezliği	7
2.5. İskemik Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi	7
2.6. İskemik Kalp Yetmezliği Klinik Bulguları	8
2.7. İskemik Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Tanısal Yöntemler	8
2.7.1. Elektrokardiyografi (EKG)	9
2.7.2. Göğüs Radyografisi	9
2.7.3. Ekokardiyografi	10
2.7.4. Kardiyak Kateterizasyon ve Koroner Anjiyografi	10

2.7.5. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi / Kardiyak MRI	11
2.7.6. Kardiyopulmoner Egzersiz Stres Testi (CPET)	12
2.8. İskemik Kalp Yetmezliği Prognozu	13
2.9. İskemik Kalp Yetmezliğinde Görülen Aritmiler	15
2.9.1. Ventriküler Erken Atımlar	15
2.9.2. Non-Sustained Ventriküler Taşikardi (NSVT)	21
2.9.3. Sustained Monomorfik ve Polimorfik Ventriküler Taşikardi (VT)	22
2.9.4. Atriyal Fibrilasyon (AF)	22
2.9.5. Ani Kardiyak Ölüm	23
2.10. SGLT-2 İnhibitörleri: Mekanizma ve Kardiyak Etkileri	23
2.10.1. Non-Farmakolojik Tedavi	23
2.10.2. Farmakolojik Tedavi	25
2.10.3. Cihaz Temelli Tedaviler	30
2.10.4. İskemik Kalp Yetmezliğinde Revaskülarizasyon Tedavisi	33
2.11. Literatür Özeti	35
2.12. Araştırmanın Gerekçesi ve Önemi	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Dahil Etme Kriterleri	37
3.2. Dışlama Kriterleri	38
3.3. Çalışma Grubu ve Hasta Seçim Kriterleri	38
3.4. Holter EKG Yöntemi	39
3.5. Kullanılan İlaçlar	39
3.6. Etik Kurul Onayı	39
3.7. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	40
4. BULGULAR	41
4.1. Hastaların Tanıtıcı ve Klinik Özellikleri	41
4.2. 24 Saatlik Ritim Holterdeki VES Miktarı ve Yoğunluğu	43
4.3. SGLT-2i Kullanımının VES Miktarı ve Yoğunluğu Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	

4.4. Alt Grup Analizleri	44
4.4.1. Diyabet	44
4.4.2. Hipertansiyon	44
4.4.3. Atrial Fibrilasyon	44
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	52
7. ÖZET	53
8. ABSTRACT	55
9. KAYNAKLAR	57



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACC/AHA	Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Derneği
CPET	Kardiyopulmoner Egzersiz Stres Testi
DKMP	Dilate Kardiyomiyopati
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
HFmrEF	Ejeksiyon Fraksiyonu Hafif Azalmış Kalp Yetmezliği
HFpEF	Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Kalp Yetmezliği
HFrEF	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
HKMP	Hipertrofik Kardiyomiyopati
İKY	İskemik Kalp Yetmezliği
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KY	Kalp Yetmezliği
LGE	Geç Gadolinyum Tutulum
MI	Miyokard Enfarktüsü
MPS	Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NYHA	New York Heart Association
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
RKMP	Restriktif Kardiyomiyopati
RVOT	Sağ Ventrikül Çıkış Yolu
SGLT-2	Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2
SPECT	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
VEA	Ventriküler Erken Atımlar

TABLolar DİZİNİ

2.1.	Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetmezliği sınıflaması	3
2.2.	Klinik evrelemeye göre kalp yetmezliği sınıflaması	3
2.3.	Fonksiyonel kapasiteye göre sınıflama	4
2.4.	Seyrine göre kalp yetmezliği sınıflaması	4
4.1.	Hastaların tanıtıcı ve klinik özellikleri	39
4.2.	24 saatlik ritim holterdeki VES miktarı ve yoğunluğu	40
4.3.	Diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında VES sayısı ve VES oranı	41
4.4.	Hipertansiyonu olan ve olmayan gruplar arasında VES parametreleri ve diğer klinik değişkenler	41
4.5.	AF varlığına göre VES sayısı ve VES oranı	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği (KY), kardiyak debinin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayamayacak derecede azalmasıyla karakterize, mortalite ve morbiditesi yüksek, ilerleyici bir hastalıktır. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (EF <%40) hastalarında ventriküler aritmiler sık görülür ve bu aritmiler klinik gidişatı kötü etkiler. Özellikle ventriküler erken atımlar (VEA), KY hastalarında ventriküler repolarizasyonu bozarak ani kardiyak ölüm riskini artırabilir (1).

İskemik kalp hastalığı, HFrEF'nin en sık nedenidir. Miyokard enfarktüsü (MI) sonrası gelişen fibrozis ve elektriksel heterojenite, aritmiye yatkınlığı artıran başlıca mekanizmalardır. Bu hasta grubunda ventriküler ektopik atım yükünün artması, hem semptomatik kötüleşmeye hem de ani kardiyak ölüme neden olabilir (2).

Tip 2 diyabet tedavisinde yaygın kullanılan SGLT-2 inhibitörleri, kardiyovasküler koruyucu etkileri nedeniyle KY tedavisine de eklenmiştir. EMPEROR-Reduced, DAPA-HF ve benzeri büyük ölçekli çalışmalar, bu ajanların KY nedenli hastaneye yatışlarını ve kardiyovasküler ölüm oranlarını anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir. Ancak SGLT-2 inhibitörlerinin ventriküler aritmiler, özellikle VEA üzerindeki etkisi net olarak ortaya konmamıştır (3).

SGLT-2 inhibitörlerinin sadece hemodinamik değil, aynı zamanda elektrofizyolojik etkiler de gösterebileceği düşünülmektedir. Bazı veriler, SGLT-2 inhibitörlerinin miyokardiyal fibrozisi, sol ventrikül duvar stresini azalttığını ve otonomik sinir sisteminde dengeleyici etki oluşturduğunu göstermektedir. Bu yüzden ventriküler aritmi miktarında azalma olup olmadığının ortaya konması klinik pratik açıdan önemlidir (4).

Bu çalışmada, düşük ejeksiyon fraksiyonlu iskemik kalp yetmezliği (İKY) olan ve SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların 24 saatlik ritim holter kaydı ile ventriküler erken atım yoğunlukları karşılaştırılarak, bu ilaçların olası antiaritmik etkileri değerlendirilecektir. Bu çalışma sonucunda SGLT-2 inhibitörlerinin ventriküler ektopik aktivite üzerine olan etkisi hakkında bilgi edinilmesi ve ileride bu ilaçların aritmi tedavisinde de rol alıp alamayacağının belirlenmesine katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

KY, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Genel toplumda prevalansı %1–2 civarındadır ve yaşla birlikte belirgin şekilde artar. Özellikle 70 yaş üzerindeki bireylerde bu oran %10'un üzerine çıkmaktadır (5, 6).

KY tanısı alan hastalarda beş yıllık mortalite oranı yaklaşık %40–50 olup, sağkalım oranları birçok malign hastalıkla benzer düzeydedir (7).

KY'nin en sık nedeni iskemik kalp hastalığıdır. Koroner arter hastalığına (KAH) bağlı MI sonrasında gelişen sol ventrikül yeniden şekillenmesi (remodelling), HFrEF'nin başlıca etiyolojisini oluşturur. Gelişmiş ülkelerde iskemik kökenli KY oranı %60'a ulaşmaktadır (8). Türkiye'de 2012 yılında yapılan HAPPY çalışması, erişkin popülasyonda KY prevalansını %2,9 olarak bildirmiş ve en sık nedenin iskemik kalp hastalığı olduğunu göstermiştir (9).

2.2. Kalp Yetmezliği Tanımı

KY, kalbin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları nedeniyle, normal ya da artmış dolum basınçları altında dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde kan pompalayamaması durumudur. Sonuçta, dokuların oksijen ve besin gereksinimi karşılanamaz; konjesyon ve hipoperfüzyon belirtileri ortaya çıkar (10).

2.3. Kalp Yetmezliği Sınıflaması

KY, altta yatan nedenler, ejeksiyon fraksiyonum (EF) düzeyi, semptom şiddeti ve klinik seyir özellikleri dikkate alınarak çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Günümüzde en yaygın kullanılan sınıflamalar; EF'ye göre sınıflama, fonksiyonel kapasiteye göre sınıflama ve klinik evreleme sistemleridir (10).

2.3.1. Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre Sınıflama

EF düzeyi, KY'nin tipi, prognozu ve tedavi yaklaşımını belirlemede temel bir ölçüttür. EF'ye göre KY üç ana grupta değerlendirilir (11).

Tablo 2.1. Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetmezliği sınıflaması

Ejeks=yon Fraks=yonu GÖRE Sınıflama	
Ejeks=yon Fraks=yonu Azalmış Kalp Yetmezli=ğ= (HFrEF):	Sol ventr.kül EF's. <%40 olan hastalar bu grupta yer alır. HFrEF, s.stol.k fonks.yonun bel.rg.n olarak bozulduğu, semptomların genell.kle daha ağır seyrett.ğ. ve mortal.te r.sk.n.n daha yüksek olduğu b.r tablodur
Ejeks=yon Fraks=yonu Haf=f Azalmış Kalp Yetmezli=ğ= (HFmrEF):	EF's. %41–49 arasında olan hastalar bu grupta tanımlanır. Kl.n.k özell.kler ve prognoz açısından hem HFrEF hem de HFpEF .le benzerl.kler göstereb.l.r
Ejeks=yon Fraks=yonu Korunmuş Kalp g.rer. Yetmezli=ğ= (HFpEF):	EF's. ≥%50 olan hastalar bu gruba Tanının konulab.lmes. .ç.n semptom ve bulgulara ek olarak yapısal kalp hastalığına veya d.yastol.k d.sfonks.yona da.r objekt.f kanıtların bulunması ve natr.üret.k pept.d düzeyler.n.n yüksek olması gerekmektedir.

2.3.2. Klinik Evrelemeye Göre Sınıflama

AHA/ACC sınıflamasına göre KY, dört evrede değerlendirilir (12).

Tablo 2.2. Klinik evrelemeye göre kalp yetmezliği sınıflaması

Kl=n=k Evrelemeye Göre Sınıflama	
Evre A	Henüz KY gel.şmem.ş ancak r.sk faktörler. (h.pertans.yon, d.yabet, obez.te, KAH vb.) bulunan b.reylerd.r.
Evre B	Yapısal kalp hastalığı mevcuttur, ancak semptomlar henüz ortaya çıkmamıştır. Bu evrede sol ventr.kül h.pertrof.s., EF'de azalma veya kapak hastalıkları bulunab.l.r.
Evre C	Yapısal kalp hastalığına semptomların da eşl.k ett.ğ. dönemdir. D.spne, ödem veya egzers.z .ntoleransı g.b. t.p.k KY bulguları görülür.
Evre D	Refrakter ya da .ler. evre KY olarak tanımlanır. Maks.mum med.kal tedav.ye rağmen semptomların sürdüğü bu dönemde hastalar genell.kle mekan.k destek c.hazları veya kalp nakl. adaylarıdır.

Tablo 2.3. Fonksiyonel kapasiteye göre sınıflama

Fonksiyonel Kapasiteye Göre Sınıflama	
NYHA Sınıf I	F.z.ksel akt.v.te kısıtlılığı yoktur. Normal akt.v.teler sırasında semptom görülmez.
NYHA Sınıf II	Haf.f.f.z.ksel kısıtlılık vardır. Günlük akt.v.telerle haf.f.d.spne veya yorgunluk gel.ş.r.
NYHA Sınıf III	Bel.rg.n kısıtlılık vardır. Haf.f.f.z.ksel akt.v.telerde b.le d.spne veya hals.zl.k ortaya çıkar.
NYHA Sınıf IV	En .ler. düzey kısıtlılığı tems.l eder. İst.rahatte dah. semptomlar mevcuttur.

2.3.3. Fonksiyonel Kapasiteye Göre Sınıflama (NYHA)

New York Heart Association (NYHA) tarafından belirlenen fonksiyonel sınıflama sistemi, KY olan hastalarda semptomların şiddetini ve egzersiz kapasitesini değerlendirmede kullanılır (12).

2.3.4. Seyrine Göre Sınıflama

Klinik seyir açısından KY iki ana grupta değerlendirilir: akut ve kronik KY (13).

Tablo 2.4. Seyrine göre kalp yetmezliği sınıflaması

Seyrine Göre Kalp Yetmezliği Sınıflaması	
Akut kalp yetmezliği	Saatler veya günler .çer.s.nde hızlı b.r şek.lde gel.şen tabloyu .fade eder. Genell.kle akut MI, c.dd. kapak d.sfonks.yonu, m.yokard.t, ar.tm. veya volüm yüklenmes. g.b. durumlar sonucunda ortaya çıkar.
Kronik kalp yetmezliği	Aylar veya yıllar .çer.s.nde yavaş seyrl. olarak gel.şen, genell.kle altta yatan yapısal kalp hastalığına bağlı olan b.r durumdur. Semptomlar zaman zaman kontrol altına alınab.lse de hastalık progres.f karakter göster.r.

2.4. Kalp Yetmezliğinin Etiyolojisi

KY'nin etiyolojisi; coğrafi, sosyoekonomik ve genetik faktörlere göre farklılık gösterir. Gelişmiş ölkelerde en sık neden iskemik kalp hastalığı (KAH) ve hipertansiyon iken, gelişmekte olan ölkelerde romatizmal kapak hastalıkları, Enfeksiyöz kardiyomiyopatiler ve konjenital kalp hastalıkları daha ön plandadır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, KAH hem düşük ejeksiyon fraksiyonlu (HFrEF) hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (HFpEF) olguların büyük kısmında altta yatan temel nedendir (14).

2.4.1. İskemik Kalp Yetmezliği

KY'nin en sık nedeni iskemidir.

KAH'a bağlı miyokard enfarktüsü sonrasında gelişen iskemik kardiyomiyopati, HFrEF'nin başlıca etiyolojisidir. Miyokard iskemisine bağlı hücrel hasar, duvar hareket bozuklukları ve ventriköl yeniden şekillenmesi sonucunda sistolik fonksiyonlar bozulur.

ESC (Avrupa Kardiyoloji Derneği) 2023 verilerine göre HFrEF hastalarının yaklaşık %60–70'inde KAH öyküsü bulunmaktadır (15).

Koroner arterlerdeki aterosklerotik tıkanıklıklar veya geçirilmiş MI'a bağlı miyokardiyal fibrozis, ventriköl geometrisini bozar, kontraktiliteyi azaltır ve kardiyak debiyi düşürür. Bu değişiklikler sonucunda KY semptomları ortaya çıkar (16).

2.4.2. Hipertansif Kalp Hastalığına Bağlı Kalp Yetmezliği

Uzun süreli arteriyel hipertansiyon, sol ventriköl hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyona yol açarak kalp dolum basınçlarını artırır. Zamanla bu tablo sistolik fonksiyon kaybına ilerleyebilir. Özellikle HFpEF olgularında hipertansif kalp hastalığı en önemli etiyolojik faktörlerden biridir (17).

2.4.3. Kardiyomiyopatiler

Kardiyomiyopatiler, kalp kasının yapısal veya fonksiyonel bozukluğu ile seyreden heterojen bir hastalık grubudur. Primer veya sekonder nedenlerle gelişebilir. En sık görülen form dilate kardiyomiyopati (DKMP) olup, genellikle non-iskemik HFrEF'nin nedenidir. Hipertrofik (HKMP) ve restriktif (RKMP) tipler ise genetik, infiltratif veya depo hastalıklarıyla ilişkilidir. Amiloidoz, sarkoidoz,

hemokromatoz, Fabry hastalığı, alkol veya antrasiklin/trastuzumab toksisitesi ile peripartum kardiyomiyopati, bu gruba örnek hastalıklardır (18).

2.4.4. Kapak Hastalıklarına Bağlı Kalp Yetmezliği

Kronik hacim veya basınç yükü oluşturan kapak hastalıkları, ventrikül fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir.

Uzun süreli aort veya mitral yetersizliği, aort darlığı ya da kombine kapak lezyonları sonucunda sol ventrikül dilate olur ve sistolik disfonksiyon gelişir (19).

2.4.5. Ritim Bozukluklarına Bağlı Kalp Yetmezliği

Ritim bozuklukları hem KY'ye neden olabilir hem de mevcut KY tablosunu ağırlaştırabilir.

Özellikle uzun süreli taşiaritmiler, taşikardiye bağlı kardiyomiyopati gelişimine yol açabilir.

Ayrıca, yüksek ektopik yük ventrikül fonksiyonlarını bozabilir. Atriyal fibrilasyon, hem KY'nin nedeni hem de sonucu olarak sık görülür ve klinik gidişi olumsuz etkiler (20).

2.4.6. Konjenital Kalp Hastalıklarına Bağlı Kalp Yetmezliği

Konjenital kalp hastalıkları veya cerrahi sonrası rezidüel hemodinamik yükler, çocukluk ya da erişkin dönemde KY gelişimine zemin hazırlayabilir (21).

2.4.7. Metabolik ve Endokrin Bozukluklara Bağlı Kalp Yetmezliği

Metabolik ve endokrin bozukluklar da KY gelişiminde önemli rol oynar. Bu grupta en sık görülen nedenler arasında diyabetes mellitus, tiroid disfonksiyonları, obezite, feokromositoma ve Cushing sendromu yer alır (22-25).

2.4.8. İlaç ve Toksik Maddelere Bağlı Kalp Yetmezliği

Bazı ilaçlar ve toksik maddeler de doğrudan miyokardiyal toksisite oluşturarak KY'ne yol açabilir. En iyi bilinen ajanlardan biri doksorubisin olup, doza bağımlı olarak gelişen antrasiklin kardiyotoksisitesi ile ilişkilidir (26, 27).

Ayrıca siklofosfamid, antiretroviral, amfetamin türevleri ve kokain de oksidatif stres, katekolamin fazlalığı veya endotelial disfonksiyon yoluyla

miyokardiyal hasar oluşturabilir. Toksik etkilerin şiddeti genellikle maruziyet süresi, doz ve bireysel duyarlılığa bağlıdır (27).

2.4.9. Enfeksiyöz ve İnflamatuvar Nedenlere Bağlı Kalp Yetmezliği

Viral miyokarditler, bakteriyel enfeksiyonlar veya otoimmün süreçler, kalp kasında inflamasyon ve hasara yol açarak akut veya subakut dönemde KY gelişimine neden olabilir (28).

2.5. İskemik Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi

İKY’de patofizyolojik süreç, MI sonrası gelişen yapısal, fonksiyonel ve elektriksel değişiklikler ile karakterizedir. Transmural MI sonrasında, nekrotik dokunun yerini fibrotik skar dokusu alır ve bu bölgeler kontraktıl özelliklerini kaybeder.

Buna bağlı olarak sol ventrikül dilatasyonu gelişir ve ventrikül duvarının yeniden şekillenme süreci başlar. Bu süreçte kontraksiyona katılan segmentlerin sayısı azalır, sağlam miyokard segmentleri artan yükü karşılamaya çalışır ve kompensatuvar hipertrofi gelişir.

Ancak zamanla bu kompensasyon, mekanik etkinlikte azalma ve ventrikül duvar stresinde artış ile sonuçlanır (29).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde papiller kas disfonksiyonu gelişebilir ve buna bağlı olarak sekonder mitral yetersizlik ortaya çıkabilir.

Ayrıca miyokardiyal fibrozis ve skar dokusu, elektriksel iletimin heterojenleşmesine neden olur; bu durum VEA ve diğer ventriküler aritmiler için uygun bir zemin hazırlar (29).

2.6. İskemik Kalp Yetmezliği Klinik Bulguları

İskemik KY’nin en sık görülen klinik belirtileri arasında efor dispnesi, ortopne, çarpıntı, angina ve periferik ödem yer alır. Efor dispnesi, günlük aktivitelerde ortaya çıkan nefes darlığı şeklinde olup, iskekiye bağlı sol ventrikül disfonksiyonu sonucunda diyastol sonu basıncın artması ve buna bağlı pulmoner kapiller basınç yükselmesi nedeniyle gelişir. Ortopne, sırtüstü pozisyonda artan venöz dönüşle pulmoner konjesyonun belirginleşmesi sonucu ortaya çıkar. Hastalar genellikle birkaç yastıkla yatma gereksinimi duyarlar. Paroksizmal noktürnal

dispne, gece uykuda ani başlayan, boğulma hissiyle karakterize nefes darlığı atakları şeklindedir ve sol ventrikül yetersizliğinin tipik bulgusudur. Çarpıntı ve angina sıklıkla miyokardiyal iskemi veya sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ilişkilidir. Periferik ödem, sağ kalp yetersizliği bulguları ile birlikte; sistemik venöz basınç artışı sonucu sıvı birikimi ayak bileklerinde, pretibial bölgede veya sakral alanda gözlenir. İleri olgularda hepatomegali ve asit de tabloya eşlik edebilir (30, 31).

İKY’de semptomların gelişiminde temel mekanizmalar arasında azalmış kardiyak output, artmış dolum basıncı ve bozulmuş venöz dönüş yer alır. Sol ventrikül dolum basıncındaki yükselme, pulmoner venöz basıncı artırarak alveoler sıvı birikimine neden olur ve bu da dispne ile öksürük gibi solunum semptomlarının temel patofizyolojik mekanizmasını oluşturur. Azalmış kardiyak output sistemik hipoperfüzyona yol açar; serebral perfüzyonun azalması yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, kognitif bozulma ve depresif semptomlara neden olabilir. Gastrointestinal hipoperfüzyon, splanknik dolaşımda azalmış kan akımı sonucu iştahsızlık, erken doyma, bulantı ve malabsorpsiyon gibi bulgulara yol açabilir. Sistemik venöz dönüşün etkilenmesiyle sağ ventrikül yetmezliği gelişir ve buna bağlı olarak periferik ödem, juguler venöz dolgunluk, hepatomegali ve asit gözlenir (32).

Kardiyak outputun azalmasına yanıt olarak sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi devreye girer. Bu kompensatuvar mekanizmalar başlangıçta taşikardi ve vazokonstriksiyon yoluyla dolaşımın sürdürülmesine yardımcı olurken, uzun dönemde kardiyak iş yükünü artırarak miyokardiyal oksijen tüketimini yükseltir, ventrikül yeniden şekillenmesini hızlandırır ve hastalığın progresyonuna katkıda bulunur. Dolayısıyla KY’nin klinik semptomları yalnızca mekanik pompa fonksiyonundaki azalmayı değil, aynı zamanda nörohormonal, hemodinamik ve metabolik dengesizliklerin bir sonucunu yansıtır. Hastaların semptom düzeylerinin düzenli olarak değerlendirilmesi, prognozun belirlenmesi ve tedavi stratejilerinin yönlendirilmesi açısından büyük önem taşır (33).

2.7. İskemik Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Tanısal Yöntemler

İKY’nin tanısında amaç, hem altta yatan yapısal bozukluğu saptamak hem de fonksiyonel etkilenmenin derecesini ortaya koymaktır.

Tanı ve takipte kullanılan yöntemler arasında elektrokardiyografi, göğüs radyografisi, ekokardiyografi, koroner anjiyografi, nükleer görüntüleme teknikleri ve CPET yer alır.

2.7.1. Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografi (EKG), KY olan tüm hastalarda rutin olarak değerlendirilmesi gereken temel tanısal araçlardan biridir. EKG kaydı, altta yatan yapısal kardiyak değişikliklerin, KY dekompanzasyonuna neden olabilecek ya da bunun sonucu olarak ortaya çıkan ritim bozukluklarının ve elektriksel senkronizasyonu bozabilecek ileti anomalilerinin saptanmasına olanak tanır. Özellikle İKY olgularında, geçirilmiş MI'a ait Q dalgaları, ST-T değişiklikleri, sol ventrikül hipertrofisi bulguları veya iletim defektleri sık görülür. Ayrıca atriyal fibrilasyon, VEA, sol dal bloğu veya sağ dal bloğu gibi ritim ve ileti bozukluklarının varlığı hem hastalığın etiyojisi hem de prognozun belirlenmesi açısından klinik önem taşır. EKG değerlendirmesi, uygun tedavi stratejisinin planlanmasında da yönlendirici rol oynar (34).

2.7.2. Göğüs Radyografisi

Göğüs radyografisi, modern ileri görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımına rağmen, sistolik KY bulunan tüm hastaların başlangıç ve takip değerlendirmelerinde temel bir tanı yöntemi olarak önemini korumaktadır. Kalp gölgesinin büyüklüğü, kardiyotorasik oran ve pulmoner damar yapılarının dikkatli incelenmesi hem tanısal hem de prognostik açıdan değerli bilgiler sağlar. Kardiyomegali, pulmoner konjesyon, interstisyel ödem, Kerley B çizgileri, plevral efüzyon ve alveoler ödem gibi radyografik bulgular, KY'nin varlığı ve şiddeti hakkında fikir verir. Ayrıca göğüs radyografisi, dispne veya pulmoner semptomları olan hastalarda alternatif tanıları dışlamak için de önemli bir yardımcı yöntemdir. İleri evre KY olgularında radyografik bulguların şiddeti ile klinik semptomların ağırlığı arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, göğüs radyografisi, kolay ulaşılabilirliği, düşük maliyeti ve seri değerlendirmelerdeki pratikliği nedeniyle günümüzde de KY yönetiminde değerini korumaktadır (34).

2.7.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik değerlendirme, kalp yapısının ve fonksiyonunun değerlendirilmesi için vazgeçilmez bir tanı yöntemidir. Segmental duvar hareket bozuklukları, iskemiye maruz kalan veya skar dokusu içeren bölgelerde sistolik kasılmanın azalması şeklinde gözlenir. Bununla birlikte dikkatli bir gözlemci, sağ/sol ventrikül boyut ve hacmini, EF'yi, sol ventrikül diyastolik hacmini, sol ve sağ dolum basınçlarını, atım hacmini, kalp içi trombüs veya şant varlığını değerlendirecektir (35).

Dilate sol ventrikül ve azalmış EF, KY tanısının temel yapı taşıdır. Özellikle EF <%40 olarak ölçülmesi, İKY olasılığını güçlendiren bir parametredir (35).

2.7.4. Kardiyak Kateterizasyon ve Koroner Anjiyografi

Kardiyak kateterizasyon özellikle gelişmiş ülkelerde KY'nin en sık nedeni olan KAH'a bağlı KY olgularında, etiyolojik tanının kesinleştirilmesi ve hastalığın yaygınlığının belirlenmesinde altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem, koroner arterlerin anatomik yapısını doğrudan ve güvenilir biçimde değerlendirme imkânı sağlar. Elde edilen bilgiler, revaskülarizasyon gerekliliğinin ve uygun tedavi stratejisinin belirlenmesine olanak tanır. Ayrıca, sol kalp kateterizasyonu ile sol ventrikül basınçları, dolum basınçları ve kardiyak output gibi hemodinamik parametreler doğrudan ölçülerek, sol ventrikül fonksiyonları hakkında objektif veriler elde edilir (36).

Sağ kalp kateterizasyonu ise, özellikle ileri KY olgularında ve belirli klinik durumlarda tanısal açıdan büyük önem taşır. Şiddetli konjesyon varlığı, açıklanamayan asit gelişimi, klinik tablonun hızla kötüleşmesi, restriktif perikardit veya restriktif kardiyomiyopati (RKMP) olasılığının bulunduğu durumlarda sağ kalp kateterizasyonu yapılması önerilmektedir. Bu yöntem, pulmoner arter basınçları, sağ atriyal basınç, Wedge basıncı ve kardiyak indeks gibi değerlerin doğrudan ölçülmesiyle hemodinamik durumun doğru şekilde değerlendirilmesini sağlar. Özellikle restriktif perikardit ile RKMP ayırımında sağ kalp kateterizasyonu, karakteristik basınç dalga formlarının analiziyle ayırıcı tanıda belirleyici rol oynar (36, 37).

Dolayısıyla kardiyak kateterizasyon ve koroner anjiyografi, İKY'nin hem etiyolojik tanısında hem de tedavi planlamasında kritik öneme sahip invaziv

yöntemlerdir. Bu yaklaşımlar sayesinde hastalığın nedeni, şiddeti ve olası müdahale gereksinimi net olarak belirlenebilir (36).

2.7.5. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi / Kardiyak MRI

Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (kardiyak MR), KAH bulunan olgularda miyokardiyal canlılığın ve iskemiye bağlı fonksiyonel bozulmanın değerlendirilmesinde önemli noninvaziv görüntüleme yöntemleridir. Bu yöntemler, canlı ancak geçici olarak fonksiyonunu yitirmiş “hiberne” miyokard dokusunun tespit edilmesini sağlar. Böylece, perkütan veya cerrahi revaskülarizasyon stratejilerinin belirlenmesinde klinisyene yol gösterir (37).

MPS, genellikle tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) veya pozitron emisyon tomografisi (PET) ile uygulanır ve miyokardiyal kan akımı ile metabolizmanın değerlendirilmesini sağlar. Bu inceleme, canlı miyokard dokusunun metabolik aktivitesini gösterebilmesi nedeniyle revaskülarizasyondan fayda görebilecek hasta gruplarının belirlenmesinde yüksek klinik değere sahiptir (38).

Kardiyak MR ise, hem anatomik hem de fonksiyonel bilgi sağlayabilen ileri düzey bir görüntüleme tekniğidir. Özellikle LGE sekansı kullanılarak miyokardiyal fibrozis veya skar alanları belirlenebilir. Fibrotik olmayan ya da kısmi fibrozis içeren segmentler canlı miyokard olarak kabul edilir ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel iyileşme potansiyeli taşır (39).

2.7.6. Kardiyopulmoner Egzersiz Stres Testi (CPET)

CPET, KY hastalarında egzersiz kapasitesinin objektif olarak değerlendirilmesini sağlayan, prognostik değeri yüksek bir fonksiyonel testtir. CPET, kardiyak, pulmoner ve kas-iskelet sisteminin birlikte oluşturduğu oksijen taşıma ve kullanım kapasitesini değerlendirir. Ölçülen temel parametreler arasında tepe oksijen tüketimi (peak VO_2), ventilatuvar eşik (VE/VCO_2 slope) ve solunum rezervi yer alır. Özellikle peak VO_2 değeri, ileri evre KY hastalarında prognozunu belirlenmesinde, kardiyak transplantasyon veya mekanik destek cihazı endikasyonlarının değerlendirilmesinde önemli bir göstergedir. Ayrıca CPET, semptomların kardiyak veya pulmoner kökenli olup olmadığının ayırt edilmesinde de klinisyene yol gösterir (40).

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), KY ve KAH bulunan olgularda sol ventrikül fonksiyonlarının (EF, hacim, duvar hareketleri) değerlendirilmesinde ve miyokardiyal perfüzyonun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir nükleer görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, radyonüklidlerle işaretlenmiş perfüzyon ajanlarının (örneğin teknesyum-99m sestamibi veya tetrofosmin) dağılımını ölçerek miyokardiyal kan akımı hakkında kantitatif ve görsel bilgi sağlar (41).

PET (Positron Emission Tomography)

PET, özellikle miyokardiyal canlılığın değerlendirilmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip ileri bir nükleer görüntüleme yöntemidir. PET, miyokardiyal perfüzyonun yanı sıra metabolik aktivitenin de değerlendirilmesine olanak tanıyarak canlı ancak hipoperfüze dokuların saptanmasında önemli rol oynar. Bu yöntem, özellikle perfüzyon-metabolizma uyumsuzluğu (mismatch) paternini gösterebilmesi sayesinde, canlı fakat fonksiyonel olarak geçici olarak disfonksiyonel olan hiberne miyokard dokusunun tanınmasında altın standart olarak kabul edilir (42).

2.8. İskemik Kalp Yetmezliği Prognuzu

İskemik kökenli HFrEF, iskemik olmayan nedenlere bağlı gelişen KY'ne kıyasla genellikle daha olumsuz prognoza sahiptir. Bu hasta grubunda mortalite oranları, tekrarlayan hospitalizasyon sıklığı ve ani kardiyak ölüm riski anlamlı derecede daha yüksektir. Özellikle yaygın KAH, geçirilmiş miyokard enfarktüsleri ve buna bağlı gelişen ventriküler fibrozis, aritmojenik substrat oluşumunu kolaylaştırarak yaşam süresini olumsuz etkiler (43).

Modern farmakolojik tedaviler ile mortalite ve morbidite anlamlı ölçüde azalmıştır. Bununla birlikte, iskemiye bağlı gelişen miyokardiyal fibrozis ve ventriküler yeniden şekillenme (remodelling) çoğu durumda geri döndürülememekte, bu da hastalığın uzun dönem seyrinde kalıcı yapısal bozukluklara yol açmaktadır (44, 45).

Prognostik Belirteçler

Prognostik belirteçler, klinik, biyokimyasal, ekokardiyografik, elektrokardiyografik ve görüntüleme temelli olmak üzere çok boyutlu şekilde değerlendirilir (46).

Klinik açıdan ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük sistolik kan basıncı, yüksek kalp hızı, NYHA fonksiyonel sınıf III–IV düzeyi, hiponatremi, renal fonksiyon bozukluğu ve kardiyak kaşeksi varlığı, olumsuz prognozla güçlü biçimde ilişkilidir. Özellikle eGFR'nin 60 mL/dk'nın altında olması, serum sodyum düzeyinin 135 mmol/L'nin altına düşmesi ve hipotansiyon nedeniyle optimal medikal tedaviye ulaşamaması mortalite riskini belirgin biçimde artırır (46).

Biyokimyasal belirteçler içinde natriüretik peptidler (BNP, NT-proBNP), ventrikül duvar stresini yansıttıkları için hem tanısal hem de prognostik değer taşırlar. Bu belirteçlerin yüksekliği, kısa ve uzun dönem mortalite ile kardiyak yeniden hastaneye yatış riskini öngörür. Yüksek duyarlılıklı troponin (hs-TnI/T) düzeyleri, iskemik miyosit hasarını ve devam eden subklinik nekrozu yansıtarak bağımsız prognostik bilgi sağlar. Yeni biyobelirteçlerden soluble ST2 ve Galektin3, kardiyak fibrozis ve inflamasyon sürecini gösterir ve NT-proBNP'den bağımsız prognostik katkı sağlar. Ayrıca C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği, sistemik inflamasyonun devam ettiğini ve kötü klinik gidişi işaret eder. Düşük serum albumin, yüksek ürik asit düzeyi ve anemi de kötü prognozla ilişkilidir (47, 48).

Ekokardiyografik parametreler, kardiyak yeniden şekillenme sürecinin ve hemodinamik yüklenmenin değerlendirilmesinde temel rol oynar. Sol ventrikül EF yüzde 30'un altına düşmesi, mortalite ve ani kardiyak ölüm riskinin en güçlü göstergelerindendir. Sol ventrikül end-sistolik volüm indeksi (LVESVI)'nin yüksekliği ve global longitudinal strain (GLS) değerinin azalmış olması, artmış fibrotik yük ve kötü yeniden şekillenme sürecine işaret eder. Diyastolik disfonksiyonun derecesi (E/e' oranı >15) ve pulmoner arter basıncının 50 mmHg'nin üzerinde olması, ileri evre kalp yetersizliğiyle ilişkilidir. Sağ ventrikül fonksiyonunun bozulması (TAPSE <17 mm veya $S'<9.5$ cm/sn) ve iskemik mitral yetmezliği varlığı da güçlü bağımsız prognostik belirteçler olarak kabul edilir (49-52).

Elektrokardiyografik parametreler arasında QRS süresinin uzaması (120 ms'nin üzerinde olması), özellikle sol dal bloğu varlığı, ventriküler dissenkroniyi

ve olumsuz yeniden şekillenmeyi yansıtır; bu nedenle hem kötü prognoz hem de kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) endikasyonu açısından önemlidir. VEA ve non-sustained ventriküler taşikardiler, ani kardiyak ölüm riskiyle yakından ilişkilidir. Kalp hızı değişkenliğinin azalması, otonomik dengesizliğin göstergesi olup kötü uzun dönem sağkalım öngörüsüne sahiptir (53-55).

İleri görüntüleme yöntemleri, yapısal ve fibrotik değişikliklerin saptanmasında ek değer sağlar. Kardiyak manyetik rezonans (MR) incelemede late gadolinium enhancement (LGE) varlığı, miyokardiyal skar dokusunun göstergesidir ve hem ventriküler aritmi hem de mortaliteyle güçlü korelasyon gösterir. Extracellular volume (ECV) artışı diffüz fibrozisin habercisidir (56, 57).

Bu belirteçlerin birlikte kullanıldığı risk skorlama sistemleri (örneğin MAGGIC risk skoru, Seattle Heart Failure Model) bireysel prognoz tahmininde yararlıdır. İskemik etiyoloji, düşük LVEF, yüksek NT-proBNP düzeyleri, renal disfonksiyon ve anemi varlığı bu modellerdeki en belirgin kötü prognostik faktörler arasında yer alır (58, 59).

2.9. İskemik Kalp Yetmezliğinde Görülen Aritmiler

İKY, miyokardiyal fibrozis, skar dokusu ve elektriksel yeniden şekillenmeye bağlı olarak aritmilere son derece yatkın bir zemindir. Akut veya kronik iskemik olaylar sonrasında gelişen heterojen elektriksel ileti, repolarizasyon bozuklukları ve ventriküler remodelling, aritmojenik substratın temelini oluşturur. Bu hasta grubunda aritmiler hem morbidite hem de mortalitenin başlıca belirleyicilerindendir. Özellikle ventriküler taşiaritmiler ve iletim bozuklukları, ani kardiyak ölümün (AKÖ) en önemli nedenleri arasında yer alır (60).

İKY’de en sık gözlenen aritmiler; VEA, non-sustained ventriküler taşikardi (NSVT), sustained monomorfik veya polimorfik ventriküler taşikardi (VT), ventriküler fibrilasyon (VF) ve atriyal fibrilasyon (AF)’dur (60, 61).

2.9.1. Ventriküler Erken Atımlar

VEA, ventriküler miyokardın normal sinüs impulsu dışında, ektopik bir odaktan kaynaklanan erken depolarizasyonlar sonucu ortaya çıkan prematür ventriküler komplekslerdir. Bu atımlar sinüs düğümünün kontrolü dışında gelişir ve genellikle Purkinje lifleri veya ventrikül kas hücrelerinden kaynaklanır. Klinik olarak çoğu zaman asemptomatik seyredebilir, ancak bazı hastalarda palpasyon

hissi, baş dönmesi veya presenkop gibi yakınmalara yol açabilir. VEA'lar tek odaktan kaynaklanıyorsa monomorfik, birden fazla odaktan çıkıyorsa polimorfik özellik gösterir (45).

EKG'de VEA'ların en belirgin özelliği geniş QRS kompleksleridir. QRS süresi genellikle 120 milisaniyeden uzundur ve bu genişleme, depolarizasyonun ventrikül içi ileti sisteminden geçmeyip miyokardiyal dokuda yavaş iletilmesinden kaynaklanır. QRS morfolojisi ektopik odağın bulunduğu ventriküle göre değişkenlik gösterir; sağ ventrikülden kaynaklanan erken atımlar sol dal bloğu benzeri, sol ventrikülden kaynaklananlar ise sağ dal bloğu benzeri bir morfoloji sergiler (62).

VEA sırasında genellikle P dalgası izlenmez, çünkü ventriküler odak sinüs düğümünden önce depolarizasyon başlatır. Bazı olgularda retrograd iletim sonucu QRS kompleksinden sonra görülen retrograd P dalgaları saptanabilir. T dalgası çoğunlukla QRS kompleksinin ana yönüne zıt kutupludur ve buna bağlı olarak sekonder repolarizasyon değişiklikleri gözlenebilir (63).

VEA'lar her zaman sinüs siklusuna göre erken gelir ve ardından genellikle tam kompanse edilebilir bir duraklama oluşur. Bu durumda sinüs düğümü depolarizasyon tarafından etkilenmez, bir sonraki sinüs atımı beklenen zamanda gerçekleşir ve iki normal atım arasındaki R-R aralığı yaklaşık iki sinüs siklusu kadar olur. Bu özellik, VEA'ları supraventriküler erken atımlardan ayıran en önemli kriterdir (64).

Bazı durumlarda ventriküler erken atım, bir önceki atımın T dalgası üzerine denk gelebilir. "R-on-T" olarak adlandırılan bu fenomen, ventriküler repolarizasyonun savunmasız dönemine rastladığında ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon gibi ciddi aritmilerin tetiklenmesine neden olabilir (65).

Ventriküler erken atımlar tek başına izlenebileceği gibi düzenli aralıklarla da görülebilir. Her normal sinüs atımını bir VEA'nın takip ettiği bigemine ritim, iki sinüs atımını bir VEA'nın izlediği trigemine ritim veya ardışık çiftli (couplet) ya da üçlü (triplet) ventriküler atımlar şeklinde ortaya çıkabilir. Bu tür düzenli paternler sıklıkla artmış ventriküler ektopik aktiviteyi gösterir (66).

Ektopik odağın lokalizasyonu da EKG morfolojisi ile ilişkili ipuçları verir. Inferior derivasyonlarda (DII, DIII, aVF) pozitif QRS kompleksleri genellikle ventrikülün üst bölümlerinden kaynaklanan odakları işaret eder. V1 derivasyonunda

sol dal bloğu benzeri QRS morfolojisi sağ ventrikül çıkış yolunu (RVOT), sağ dal bloğu benzeri QRS morfolojisi ise sol ventrikül çıkış yolunu düşündürür (66).

Ventriküler Erken Atımların Klinik Önemi

Yapısal kalp hastalığı bulunan bireylerde ventriküler erken atımlar (VEA), yalnızca benign ektopik aktivite göstergesi olmaktan çıkarak ciddi aritmik ve hemodinamik sonuçlar açısından klinik önem kazanır. Bu hasta grubunda VEA'lar, sol ventrikül fonksiyonunda bozulma, ventriküler taşiaritmi gelişimi ve ani kardiyak ölüm riskinde artış ile yakından ilişkilidir. Uzun dönemde sık tekrarlayan VEA'lar, özellikle de yüksek ektopi yüküne sahip olgular, ventrikül fonksiyonunda progresif azalma ile seyreden VEA kaynaklı kardiyomiyopatiye neden olabilir. Bu tablo, yapısal olarak sağlam bir kalpte gelişen ventriküler disfonksiyonun geri dönüşümlü bir nedeni olarak kabul edilmekte ve VEA sıklığının azaltılmasıyla sol ventrikül EF'de belirgin düzelme sağlanabilmektedir (67).

Yapısal kalp hastalığı olanlarda ventriküler erken atımlar aynı zamanda malign ventriküler aritmiler için tetikleyici rol oynayabilir. Özellikle miyokard enfarktüsü sonrası skar dokusuna sahip bireylerde, heterojen elektriksel iletim ve re-entry devrelerinin kolay oluşması nedeniyle VEA'lar ventriküler taşikardi (VT) veya ventriküler fibrilasyon (VF) ataklarını başlatabilir. Bu nedenle, iskemik veya non-iskemik kardiyomiyopatisi bulunan hastalarda sık VEA varlığı artmış ani kardiyak ölüm riski ile ilişkilidir (68).

Prognoz açısından, yalnızca VEA'nın varlığı değil, sayısı, morfolojik özellikleri ve zamanlaması da belirleyicidir. Özellikle 24 saatlik ritim holter monitorizasyonunda günlük 10.000'in üzerinde VEA saptanması veya toplam kalp atım sayısının %10'undan fazlasını VEA'ların oluşturması, kardiyomiyopati gelişimi için kritik eşik olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, polimorfik VEA morfolojisi (farklı odaklardan kaynaklanan değişken QRS kompleksleri) ventrikül içinde yaygın elektriksel heterojeniteyi gösterir ve aritmojenik riskin arttığını düşündürür (69).

VEA Kaynaklı Kardiyomiyopati

Yapısal olarak normal bir kalpte dahi ventriküler erken atımların (VEA) sık görülmesi, zaman içinde sol ventrikül fonksiyonunda azalmaya yol açabilir. Bu tablo "VEA kaynaklı kardiyomiyopati" (PVC-induced cardiomyopathy, PICM)

olarak adlandırılır. Temel olarak, yüksek sıklıkta ventriküler ektopi nedeniyle gelişen mekanik ve elektriksel dissenkroni, uzun dönemde ventrikülün kasılma gücünü azaltarak geri dönüşümlü bir sol ventrikül disfonksiyonu oluşturur (70).

VEA kaynaklı kardiyomiyopati, genellikle altta yapısal bir kalp hastalığı bulunmayan, ancak sık ventriküler erken atımları olan bireylerde ortaya çıkar. 24 saatlik holter kayıtlarında VEA yükünün $>\%10$ veya >10.000 atım/gün olması, kardiyomiyopati gelişimi açısından kritik eşik olarak kabul edilmektedir. Ancak daha düşük ektopi oranlarında da duyarlı bireylerde sol ventrikül fonksiyonunda bozulma görülebilir. Bu nedenle yalnızca VEA sıklığı değil, QRS süresi, morfolojik yapı, çıkış odağı ve ventriküler coupling interval (erken gelme süresi) gibi faktörler de kardiyomiyopati gelişiminde rol oynamaktadır (71).

Patofizyolojik olarak VEA'ların ventrikül içi aktivasyon paternini bozması sonucu mekanik dissenkroni meydana gelir. Tekrarlayan bu dissenkron kontraksiyonlar, zamanla ventrikül duvarlarında remodelling, dilatasyon ve sistolik fonksiyon azalması ile sonuçlanır. Ayrıca sık ektopik atımlar miyokardiyal enerji tüketimini artırarak kronik metabolik stres ve kalsiyum homeostazında bozulma oluşturabilir. Bu mekanizmalar, birlikte ilerleyerek yapısal ve fonksiyonel kardiyak değişikliklerin temelini oluşturur (68).

VEA kaynaklı kardiyomiyopatinin en önemli özelliği geri dönüşümlü olmasıdır. Ektopi sıklığının azaltılmasıyla birlikte ventrikül fonksiyonunda belirgin düzelme gözlenir. Çeşitli çalışmalarda, antiaritmik tedavi veya kateter ablasyonu sonrasında EF'de $\%10-20$ oranında artış bildirilmektedir. Sol ventrikül fonksiyonundaki iyileşme genellikle ektopi yükünün $\%80-90$ oranında azalmasından sonraki 3-6 ay içinde gerçekleşir (72).

Tedavi yaklaşımı ektopi sıklığını azaltmaya yöneliktir. Beta blokerler ve nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ilk basamakta kullanılabilir, ancak sıklıkla yetersiz kalırlar. Dirençli olgularda kateter ablasyonu yüksek başarı oranı ve düşük komplikasyon riski ile en etkili yöntem olarak öne çıkar. Ablasyon sonrası ektopi yükünün belirgin şekilde azalması, sol ventrikül fonksiyonunun tamamen normale dönmesini sağlayabilir (62).

Ventriküler Ekstra Atımların Tanı Yöntemleri

Ventriküler erken atımların (VEA) değerlendirilmesinde tanısal yaklaşımın amacı, hem aritminin varlığını ve karakterini doğrulamak hem de altta yatan yapısal

veya fonksiyonel kalp hastalığını ortaya koymaktır. Bu nedenle tanı süreci yalnızca elektrokardiyografik incelemeyle sınırlı kalmamalı, aynı zamanda morfolojik, fonksiyonel ve prognostik değerlendirmeyi de kapsamalıdır (73).

12 derivasyonlu EKG, VEA'ların temel tanı aracıdır. Bu yöntemle ektopik atımların varlığı, QRS morfolojisi, eksen yönelimi, R-on-T fenomeni ve P dalgası ilişkisi analiz edilir. EKG'de geniş QRS kompleksleri (>120 ms), sinüs öncesi gelen erken kompleksler ve genellikle kompensatuvar duraklama tipik bulgulardır (62). 24 saatlik holter EKG veya daha uzun süreli ritim kayıtları (48–72 saatlik holter, 7–14 günlük yama tipi monitörler veya implante edilebilir loop recorders) VEA tanısında altın standart yöntemlerdir. Bu incelemeler, ektopik atım sıklığının kantitatif değerlendirilmesini, gün içi değişkenliğin ve otonomik etkilenimin analizini sağlar. Holter kaydında toplam VEA sayısı, yüzdeler ektopi yükü, polimorfik yapı varlığı, çiftler (couplet), üçlüler (triplet) ve non-sustained ventriküler taşikardi ataklarının görülmesi prognoz açısından önemli parametrelerdir. Ayrıca "R-on-T" fenomeninin veya ardışık paternlerin saptanması, malign aritmi potansiyelini gösterir (74).

Ekokardiyografi, VEA'lı hastalarda sol ventrikül fonksiyonunun, duvar hareketlerinin ve genel kalp yapısının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir yöntemdir. Bu incelemeyle EF, ventrikül çapları, duvar kalınlıkları ve kapak fonksiyonları değerlendirilir. Yüksek ektopi yükü olan hastalarda ekokardiyografi, VEA kaynaklı kardiyomiyopati gelişimini saptamak ve izlemek açısından büyük önem taşır. Seri ölçümler, ektopi yükündeki değişimle paralel olarak ventrikül fonksiyonlarındaki iyileşmeyi gösterebilir (75).

Gelişmiş kardiyak görüntüleme yöntemleri, özellikle kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleme, VEA'ların altta yatan nedenini belirlemede değerli bir tamamlayıcı araçtır. Kardiyak MR, LGE tekniği ile miyokardda fibrozis, skar dokusu veya inflamasyon varlığını yüksek duyarlılıkla ortaya koyabilir. Bu bulgular, iskemik skar veya miyokardit gibi yapısal nedenlerin VEA'ya katkısını değerlendirmede kritiktir. Ayrıca MR ile sağ ve sol ventrikülün hacim ve fonksiyonel parametreleri ayrıntılı olarak ölçülerek, VEA kaynaklı kardiyomiyopati ile diğer non-iskemik kardiyomiyopatiler (örneğin dilate veya aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi) arasındaki ayrım yapılabilir (76).

Bazı olgularda egzersiz testi veya stres ekokardiyografi de tanısal açıdan bilgi sağlayabilir. Egzersiz sırasında VEA sıklığının artması iskemik kökenli bir

tetiklenmeye işaret ederken, egzersizle azalması genellikle benign ektopik aktivite lehinedir. Ayrıca kan elektrolitleri, tiroid fonksiyon testleri ve ilaç düzeyleri gibi biyokimyasal değerlendirmeler de sekonder nedenlerin dışlanması açısından gereklidir (77, 78).

Ventriküler Ekstra Atımlara Tedavi Yaklaşımı

Ventriküler erken atımların (VEA) tedavisi, hastanın semptomlarının şiddeti, ektopi sıklığı, altta yatan yapısal kalp hastalığının varlığı ve ventrikül fonksiyonları dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Her VEA olgusu tedavi gerektirmez; ancak belirli hasta gruplarında tedavi, yaşam kalitesinin artırılması, ventrikül fonksiyonunun korunması ve malign aritmi riskinin azaltılması açısından önem taşır (62).

Tedavinin temel hedefleri; semptomların giderilmesi, ektopik atım sıklığının azaltılması, olası VEA kaynaklı kardiyomiyopati gelişiminin önlenmesi ve yüksek riskli hastalarda ventriküler taşiaritmiye ilerleme riskinin azaltılmasıdır (62).

Semptomu olmayan ve yapısal kalp hastalığı saptanmayan bireylerde VEA'lar genellikle benign seyirlidir ve yalnızca düzenli takip yeterlidir. Bu hastalarda sigara, alkol, kafein, enerji içecekleri gibi aritmiyi tetikleyebilen faktörlerden kaçınılması önerilir. Stres, uykusuzluk ve elektrolit dengesizlikleri de VEA sıklığını artırabileceğinden, yaşam tarzı düzenlemeleri önemli bir koruyucu stratejidir. Ek olarak hipokalemi, hipomagnezemi veya hipotiroidi gibi sekonder nedenlerin düzeltilmesi çoğu zaman aritmi yükünü azaltabilir (79).

Beta blokerler, VEA tedavisinde ilk basamak ilaç grubudur. Özellikle iskemik kalp hastalığı veya sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda hem semptom kontrolü sağlar hem de mortaliteyi azaltıcı etkileri nedeniyle tercih edilir. Beta blokerler sempatik tonusu azaltarak ektopik uyarı oluşumunu baskılar.

Eğer beta blokerlerle yeterli yanıt alınamazsa, alternatif olarak nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem) düşünülebilir. Bu ajanlar özellikle RVOT kaynaklı VEA'larda etkilidir (80).

Semptomatik ve sık VEA'sı olup yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalarda, sınıf IC antiaritmik ilaçlar (örneğin flecainid veya propafenon) dikkatli hasta seçimiyle kullanılabilir. Ancak bu ilaçlar yapısal kalp hastalığı varlığında proaritmik risk taşıdıkları için kontrendikedir. Daha ileri olgularda amiodaron gibi

sınıf III antiaritmikler düşünülebilir; ancak uzun dönem yan etkileri nedeniyle mümkün olduğunca kısa süreli ve dikkatli kullanım gerektirir (81).

Medikal tedaviye rağmen semptomatik seyreden veya yüksek ektopi yüküne bağlı olarak sol ventrikül fonksiyonunda azalma saptanan hastalarda radyofrekans kateter ablasyonu etkin ve kalıcı bir tedavi seçeneğidir. Ablasyon, ektopik odağın elektrofizyolojik haritalama ile lokalize edilip radyofrekans enerjisiyle ortadan kaldırılmasına dayanır. Başarı oranı çoğu seride %80–95 arasında bildirilmiştir. Özellikle monomorfik ve tek odaktan kaynaklanan VEA’larda sonuçlar oldukça yüz güldürücüdür (82).

Yapısal kalp hastalığı bulunan bireylerde VEA’ların yönetiminde altta yatan hastalığın optimal tedavisi önemlidir. İskemik kalp hastalığında revaskülarizasyon, KY’de optimal medikal tedavi (ARNI, beta bloker, MRA, SGLT-2 inhibitörleri) veya miyokardit gibi inflamatuvar nedenlerde uygun immünosupresif tedavi aritmi yükünü azaltabilir. Elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi, oksijenizasyonun sağlanması ve ilaç toksisitelerinin önlenmesi de aritmik potansiyeli azaltıcı önlemlerdir (83).

Malign aritmi riski yüksek olan veya tekrarlayan ventriküler taşikardi atakları geçiren yapısal kalp hastalarında implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) endikasyonu göz önünde bulundurulmalıdır. ICD, ani kardiyak ölüm riskini azaltmada kanıtlanmış bir yöntemdir (84).

Tedavi sonrasında hastalar holter EKG ile izlenmeli, ektopi yükündeki değişim ve ventrikül fonksiyonundaki iyileşme düzenli olarak değerlendirilmelidir. Ablasyon veya medikal tedavi sonrası VEA sıklığında anlamlı azalma saptanması, tedavinin etkinliğini ve kardiyomiyopati gelişiminin önlendiğini gösterir (85).

2.9.2. Non-Sustained Ventriküler Taşikardi (NSVT)

Non-sustained ventriküler taşikardi (NSVT), üç veya daha fazla ardışık ventriküler erken atımın, 30 saniyeden kısa süreyle ve hemodinamik kollapsa yol açmadan ortaya çıkması olarak tanımlanır. İKY hastalarında NSVT’nin görülme sıklığı oldukça yüksektir ve genellikle miyokard enfarktüsü sonrası gelişen skar dokusu çevresinde oluşan reentran devreler veya artmış ektopik uyarı odaklarıyla ilişkilidir (86).

Bu aritmi tipi, ventriküler elektriksel instabilitenin erken bir göstergesi olup ani kardiyak ölüm (AKÖ) riskinin belirlenmesinde önemli bir prognostik belirteçtir.

Özellikle sol ventrikül EF <%35 olan hastalarda NSVT'nin varlığı, ventriküler fibrilasyon gelişme olasılığını ve mortalite riskini anlamlı biçimde artırır. MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) ve MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) gibi büyük ölçekli çalışmalarda, NSVT varlığının iskemik kardiyomiyopatili hastalarda ölüm riskini belirleyen bağımsız bir faktör olduğu ve bu hasta grubunda ICD implantasyonu ile mortalite oranlarının anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir (87, 88).

2.9.3. Sustained Monomorfik ve Polimorfik Ventriküler Taşikardi (VT)

Sustained ventriküler taşikardi (VT), üç veya daha fazla ardışık ventriküler atımın 30 saniyeden uzun sürmesi veya hemodinamik kollapşa neden olması olarak tanımlanır. Klinik olarak monomorfik ve polimorfik olmak üzere iki ana formu bulunur. Monomorfik VT (MMVT), sabit bir QRS morfolojisi ve aksı ile karakterizedir ve genellikle miyokard enfarktüsü sonrası gelişen skar dokusu çevresinde oluşan reentran devrelerden kaynaklanır. Buna karşın polimorfik VT (PMVT), QRS morfolojisinin atımlar arasında değiştiği, genellikle akut iske mi, QT uzaması veya elektrolit bozuklukları ile tetiklenen bir ritim bozukluğudur (88).

İKY hastalarında sustained monomorfik VT, ventriküler skar alanlarının oluşturduğu yavaş iletim bölgelerinde gelişen reentry mekanizması ile ortaya çıkar. Bu durum, transmural infarkt sonrası oluşan fibrotik doku ve canlı miyokard geçiş zonlarındaki elektriksel heterojeniteye bağlıdır. Sustained monomorfik VT, kronik iske miye bağlı kalıcı yapısal değişikliklerin bir göstergesidir ve genellikle EF'si düşük hastalarda görülür (88).

2.9.4. Atriyal Fibrilasyon (AF)

Atriyal fibrilasyon (AF), İKY hastalarında en sık görülen supraventriküler aritmidir ve bu hasta grubunda hem mortalite hem de morbiditeyi artıran önemli bir prognostik belirteç tir. İskemik kardiyomiyopatide AF'nin prevalansı, EF'si azaldıkça artar ve ileri evre KY (NYHA III–IV) olan hastalarda yüzde 30–40'a kadar ulaşabilir (88).

İskemik kalp hastalığı zemininde AF gelişimi, hem yapısal hem de elektriksel yeniden şekillenme (remodelling) süreçlerinin sonucudur. Kronik iske mi, sol atriyumda basınç yüklenmesine, fibrozis artışına ve iletim yollarında heterojeniteye neden olur. Bu değişiklikler atriyal refrakter periyotların düzensizleşmesine ve

reentran devrelerin oluşmasına zemin hazırlar. Ayrıca sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve artmış dolum basınçları, atriyal dilatasyon ve fibrotik değişiklikleri hızlandırarak AF gelişme olasılığını artırır (89).

2.9.5. Ani Kardiyak Ölüm

Ani kardiyak ölüm, semptomların başlamasından sonraki genellikle bir saat içinde, kalp kökenli nedenlerle meydana gelen beklenmedik ölüm olarak tanımlanır. Tüm kardiyak ölümler içinde önemli bir paya sahiptir ve dünya genelinde halk sağlığı açısından ciddi bir sorun oluşturur. Gelişmiş ülkelerde ani kardiyak ölüm oranı tüm ölümlerin yaklaşık yüzde 10 ila 20'sini oluşturur (90).

En sık neden KAH ve miyokard enfarktüsüdür. Bunun yanında dilate, hipertrofik ve aritmojenik kardiyomiyopatiler, kanalopatiler (uzun QT, Brugada sendromu), miyokardit ve diğer yapısal ya da elektriksel bozukluklar da ani ölümle ilişkilidir. Patofizyolojik olarak en sık ölüm nedeni ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyondur (90).

Risk faktörleri arasında düşük EF, geçmişte ventriküler aritmi öyküsü, ailede ani ölüm varlığı, erkek cinsiyet, ileri yaş, hipertansiyon, diyabet ve sigara kullanımı öne çıkar (91).

2.10. İskemik Kalp Yetmezliği Tedavisi

İKY tedavisinde temel amaç, sadece semptomların kontrol altına alınması değil, aynı zamanda yaşam süresinin uzatılması, hastaneye yatış sıklığının azaltılması ve sol ventrikül yeniden şekillenmesinin yavaşlatılmasıdır. Tedavi yaklaşımı farmakolojik, invaziv, cihaz temelli ve yaşam tarzı düzenlemelerini içeren çok yönlü bir süreci kapsar (92).

2.10.1. Non-Farmakolojik Tedavi

İKY, yalnızca ilaç ve girişimsel tedavilerle kontrol altına alınabilecek bir hastalık değildir. Uzun dönem prognozunu iyileştirilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve hastaneye yatışların azaltılması için non-farmakolojik yaklaşımlar tedavi sürecinin vazgeçilmez bir parçasını oluşturur. Bu yaklaşımlar, yaşam tarzı değişikliklerinden diyet düzenlemelerine, egzersiz programlarından hasta eğitimi ve psikososyal desteğe kadar geniş bir alanı kapsar (93).

Tedavinin ilk basamağını yaşam tarzı düzenlemeleri oluşturur. KY hastalarında tuz ve sıvı kısıtlaması en temel önlemler arasındadır. Günlük tuz alımının iki gramı, sıvı tüketiminin ise genellikle bir buçuk ile iki litreyi geçmemesi önerilir. Bu sınırlamalar, özellikle konjestif belirtileri belirgin olan hastalarda ödem ve dispnenin kontrol altına alınmasına yardımcı olur. Aşırı sıvı kısıtlaması ise hipovolemi ve böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğinden dikkatli uygulanmalıdır (94).

Beslenme düzeninin kalp dostu bir yapıya kavuşturulması, hastalığın seyrini olumlu yönde etkiler. Doymuş yağlardan fakir, sebze, meyve ve tam tahıllardan zengin Akdeniz tipi diyet önerilmektedir (95). Vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 'nin altında tutulması hedeflenmeli, aşırı kilo kaybı ve sarkopeni riskine karşı hastalar dengeli beslenme konusunda bilgilendirilmelidir (96). Alkol tüketimi kalp kası toksisitesine ve aritmilere neden olabileceğinden mümkünse tamamen bırakılmalıdır. Aynı şekilde sigara kullanımı, miyokardiyal iskemi ve oksidatif stresin artışına yol açtığı için kesin olarak yasaklanmalıdır (97).

Fiziksel aktivitenin uygun düzeyde sürdürülmesi, non-farmakolojik tedavinin en önemli bileşenlerinden biridir. Stabil kronik KY hastalarında düzenli, hafif veya orta şiddette aerobik egzersiz önerilir. Egzersiz programı, hastanın fonksiyonel kapasitesi ve semptom düzeyine göre kişiye özel biçimde düzenlenmelidir. Düzenli fiziksel aktivitenin, egzersiz toleransını artırdığı, sempatik aktiviteyi azalttığı ve endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak akut dekompanseasyon, ileri derecede semptomatik hastalık veya kontrolsüz aritmi varlığında egzersiz kontrendikedir (98).

Hastaların düzenli izlemi ve eğitimi, tedavi başarısını doğrudan etkileyen bir diğer unsurdur. Hastalar, kilo artışı, ödem, nefes darlığı ve idrar miktarında azalma gibi erken uyarı belirtilerini fark etmeleri konusunda bilinçlendirilmelidir. Günlük kilo takibi, ani sıvı birikimlerinin erken fark edilmesini sağlar ve gerekli doz ayarlamalarına olanak tanır. Ayrıca ilaç uyumunun sağlanması, düzenli kontrol muayenelerinin aksatılmaması ve laboratuvar parametrelerinin takibi konusunda hastaya sorumluluk verilmelidir. Eğitim programları, bireysel danışmanlık seansları veya KY hemşireliği desteğiyle desteklendiğinde, hastane başvurularında belirgin azalma sağlandığı gösterilmiştir (99).

Psikososyal destek ve ruhsal durumun yönetimi de KY tedavisinde göz ardı edilmemesi gereken unsurlardır. Hastalığın kronik doğası, sık hastane yatışları ve

yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkiler, depresyon ve anksiyete sıklığını artırır. Bu durum hem ilaç uyumunu hem de prognozu olumsuz etkileyebilir. Gerekli durumlarda psikolojik danışmanlık veya destek tedavileri planlanmalı, aile bireyleri de hastanın bakım sürecine aktif olarak dahil edilmelidir (100).

Non-farmakolojik tedavi kapsamında aşılama da önem taşır. Grip ve pnömokok aşılarının uygulanması, enfeksiyonlara bağlı dekompanse ataklarının önlenmesine katkı sağlar. Soğuk havalarda uygun ısınma koşullarının sağlanması, sıvı kaybına yol açan ateşli hastalıkların kontrolü ve düzenli uyku, semptom kontrolünde destekleyici etki gösterir (101).

2.10.2. Farmakolojik Tedavi

İKY tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar, mortaliteyi azaltan ve yaşam kalitesini artıran temel bileşenleri oluşturur. Bu ilaçlar, nörohormonal aktivitenin baskılanması ve ventrikül yeniden şekillenmesinin engellenmesi yoluyla kalp fonksiyonlarını korur. Tedavinin başarısı, bu ilaç gruplarının uygun dozlarda ve düzenli olarak kullanılmasına bağlıdır (102).

Anjiyotensin Reseptör–Neprilizin İnhibitörleri (ARNI)

Sakubitril/valsartan kombinasyonu, İKY tedavisinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. PARADIGM-HF çalışmasında bu ilacın, geleneksel ACE inhibitörü olan enalapril kıyasla mortaliteyi ve hastaneye yatış oranlarını anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir (103). Neprilizin inhibisyonu, natriüretik peptidlerin yıkımını azaltarak vazodilatasyon, natriürezis ve antifibrotik etki oluşturur (103).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

ACE inhibitörleri, İKY tedavisinde ilk kullanılan mortalite azaltıcı ilaç grubudur (104). Enalapril, ramipril ve perindopril bu gruptaki başlıca ajanlardır. Bu ilaçlar, anjiyotensin II oluşumunu engelleyerek vazodilatasyon sağlar, afterload'u azaltır ve ventrikül yeniden şekillenmesini yavaşlatır. ACE inhibitörleri tolere edilemeyen veya öksürük gibi yan etkiler görülen hastalarda, valsartan veya kandesartan gibi ARB'ler tercih edilebilir (105).

Beta Blokerler

Beta adrenerjik reseptör blokerleri, sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak kalp hızını düşürür ve miyokardiyal oksijen tüketimini azaltır (106). Ayrıca aritmilere karşı koruyucu etkileri vardır. Bisoprolol, karvedilol ve metoprolol süksinat, mortaliteyi düşürdüğü kanıtlanmış ajanlardır (106). Beta bloker tedavisi düşük dozda başlatılmalı ve hastanın hemodinamik durumu stabil hale geldikten sonra kademeli olarak artırılmalıdır. Uzun süreli kullanım EF’de anlamlı iyileşme sağlar (107).

Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA)

Spironolakton ve eplerenon, aldosteronun sodyum ve su retansiyonuna yol açan etkilerini engelleyerek volüm yükünü azaltır (108). Ayrıca kardiyak fibrozisi ve inflamasyonu baskılayarak ventrikül yeniden şekillenmesini önler (108). RALES ve EMPHASIS-HF çalışmalarında bu ilaçların mortaliteyi belirgin biçimde azalttığı gösterilmiştir (108). Ancak hiperkalemi riski nedeniyle serum potasyum ve böbrek fonksiyonları düzenli aralıklarla izlenmelidir (108).

Diüretikler

Diüretikler, konjesyon bulgularının giderilmesinde en etkili ilaç grubudur (109). Özellikle furosemid, torsemid ve bumetanid gibi loop diüretikler ödem, dispne ve asit gibi semptomların hafiflemesini sağlar (109). Ancak tek başına mortaliteyi azaltıcı etkileri yoktur (109). Doz ayarı hastanın sıvı dengesine, böbrek fonksiyonuna ve klinik yanıtına göre yapılmalıdır (109).

İvabradin

Sinüs ritminde, kalp hızı 70 atım/dakikanın üzerinde olan ve beta bloker tedavisine rağmen semptomları devam eden hastalarda kullanılabilir (110). İvabradin, sinoatriyal düğümdeki If akımını selektif olarak inhibe eder ve kalp hızını düşürür (110). SHIFT çalışması, ivabradinin hastaneye yatış oranlarını azalttığını göstermiştir (109).

Vericiguat

Vericiguat, guanilat siklaz enzimini aktive ederek cGMP düzeyini artırır ve vasküler dilatasyon sağlar (111). VICTORIA çalışmasında, ileri evre KY nedeniyle

tekrarlayan hastane yatışı olan hastalarda bu ajanın ölüm ve yeniden yatış riskini azalttığı bildirilmiştir (112). Özellikle standart tedaviye rağmen semptomatik kalan olgularda ek tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir (113).

Demir Replasmanı

KY hastalarında sık görülen demir eksikliği, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler (114). Serum ferritin düzeyi 100 ng/mL'nin altında veya 100–299 ng/mL arasında olup transferrin saturasyonu %20'nin altında olan hastalarda intravenöz demir karboksimaltoz uygulanması önerilmektedir (114). Çalışmalar, bu tedavinin hem fonksiyonel kapasiteyi hem de yaşam kalitesini anlamlı biçimde artırdığını göstermiştir (114).

SGLT-2 İnhibitörleri

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, başlangıçta tip 2 diyabet mellitus tedavisi için geliştirilmiş, ancak glisemik kontrolün ötesinde kardiyovasküler ve renal koruyucu etkileri nedeniyle son yıllarda KY tedavisinde önemli bir yer edinmiş ilaç grubudur. Bu ajanlar arasında en sık kullanılanlar empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin ve ertugliflozin olup, tümü benzer mekanizma ile etki gösterir (115).

SGLT-2 inhibitörleri, proksimal renal tübüllerde yer alan ve filtrasyona uğramış glukozun yaklaşık %90'ının geri emiliminden sorumlu olan SGLT-2 taşıyıcılarını kompetitif olarak inhibe eder. Bu inhibisyon sonucu glukozun geri emilimi engellenir ve idrarla atılımı artar. Buna paralel olarak sodyum geri emilimi de azalır, böylece natriürezis ve osmotik diürezis meydana gelir. Bu durum hem kan glukoz düzeyinde azalma, hem de kan hacminde ve preload'da düşüş ile sonuçlanır (116).

Bu temel renal etkilerin yanı sıra SGLT-2 inhibitörlerinin kalp ve damar sistemi üzerinde çok yönlü pleiotropik etkileri bulunmaktadır. Bu kardiyoprotektif etkiler, yalnızca glisemik kontrol ile açıklanamayacak kadar kapsamlıdır ve hem hemodinamik hem de hücresel düzeyde çok sayıda mekanizmayı içerir (117).

SGLT-2 inhibitörleri kalp metabolizmasında enerji substratlarını değiştirir. Glukoz ve serbest yağ asidi oksidasyonu yerine keton cisimlerinin kardiyak enerji kaynağı olarak kullanılmasını teşvik eder. Ketonlar, daha verimli enerji üretimi sağlayarak enerji ekonomisi açısından miyokard için avantajlıdır. Bu mekanizma,

özellikle HFrEF olgularında ventrikülün metabolik yükünü azaltarak fonksiyonel iyileşmeye katkıda bulunur (118).

SGLT-2 inhibitörlerinin doğrudan kalp kası hücreleri üzerinde de etkileri vardır. Bu ilaçlar, sodyum-hidrojen değiştiricisi (NHE1) aktivitesini inhibe ederek kardiyomiyosit içi sodyum ve kalsiyum birikimini azaltır. Bu sayede sarkoplazmik retikulum kalsiyum dengesinin korunmasına, miyosit gevşemesinin iyileşmesine ve aritmojenik kalsiyum aşırı yükünün önlenmesine yardımcı olur. Bu mekanizma, hem diyastolik fonksiyonun iyileşmesinde hem de ventriküler aritmi riskinin azalmasında rol oynayabilir (119).

SGLT-2 inhibitörleri, sistemik inflamasyon ve oksidatif stresin azalmasına katkı sağlar. Çeşitli çalışmalarda bu ajanların interlökin-6 (IL-6), TNF- α , ve CRP düzeylerini düşürdüğü; aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin üretimini azalttığı gösterilmiştir. Bu etkiler, endotel fonksiyonunun korunmasına, aterosklerotik progresyonun yavaşlamasına ve miyokardiyal fibrozisin azalmasına katkıda bulunur (120).

Uzun süreli SGLT-2 inhibitörü tedavisi, sol ventrikülün yeniden şekillenme sürecini olumlu yönde etkiler. Ekokardiyografik ve kardiyak MR çalışmalarında bu ilaçların, sol ventrikül kitle indeksini azalttığı, sferisiteyi düzelttiği ve EF'yi artırdığı gösterilmiştir. Bu etkiler, VEA sıklığı ve miyokardiyal yük üzerindeki olası koruyucu etkilerin de patofizyolojik temelini oluşturabilir (121).

Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin ventriküler aritmiler üzerinde koruyucu etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Hücre içi iyon dengesinin korunması, oksidatif stresin azalması, mitokondriyal fonksiyonların iyileşmesi ve fibrozisin baskılanması, ventriküler erken atım sıklığında azalmaya katkı sağlayabilecek mekanizmalardır. Özellikle empagliflozin ve dapagliflozin ile yapılan bazı çalışmalarda, ventriküler ektopi yükünde azalma ve QT dispersiyonunda iyileşme bildirilmiştir (122).

SGLT-2 inhibitörleri, renal tübüllerde glomerüler hiperfiltrasyonu azaltarak intraglomerüler basıncı düşürür ve böbrek fonksiyonlarını korur. Bu nefroprotektif etki, KY hastalarında kardiyorenal sendrom gelişimini engellemede önemli rol oynar. Böbrek fonksiyonlarının korunması, sıvı dengesi ve elektrolit homeostazının sürdürülebilmesini sağlayarak dolaylı olarak kardiyak stabiliteye katkı verir (123).

SGLT-2 inhibitörleri, diyabetik olsun ya da olmasın KY bulunan hastalarda kardiyovasküler sonuçları iyileştirdiği gösterilmiş ajanlardır. Bu ilaç grubu,

günümüzde yalnızca glisemik kontrol sağlayan bir antidiyabetik olarak değil, aynı zamanda KY'de mortalite ve morbiditeyi azaltan, hastalığın seyrini değiştiren bir tedavi sınıfı olarak kabul edilmektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyak faydaları; hemodinamik, metabolik, nörohormonal ve hücresel düzeyde çok yönlü mekanizmalarla ortaya çıkar (124).

SGLT-2 inhibitörlerinin en güçlü ve erken gözlenen etkilerinden biri, KY nedeniyle hastaneye yatış oranlarının belirgin şekilde azalmasıdır. DAPA-HF çalışmasında, $EF \leq \%40$ olan HFrEF hastalarında dapagliflozinin, plaseboya kıyasla kardiyovasküler ölüm veya KY hospitalizasyonu birleşik sonlanımını yaklaşık %26 oranında azalttığı bildirilmiştir. EMPEROR-Reduced çalışmasında ise empagliflozin tedavisinin, HFrEF hastalarında KY hospitalizasyonlarını %30–35 oranında azalttığı ve bu etkinin hem diyabetik hem de diyabetik olmayan alt gruplarda benzer olduğu gösterilmiştir. Bu fayda, tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkmakta ve uzun dönem boyunca sürmektedir. Bu sonuçlar, SGLT-2 inhibitörlerinin KY prognozunda belirleyici olan dekompanseasyon epizotlarını önleyici etkisini ortaya koymaktadır (125).

SGLT-2 inhibitörleri, yalnızca semptomatik rahatlama sağlamakla kalmayıp, sol ventrikül fonksiyonlarını koruyan ve hatta iyileştiren ajanlar olarak öne çıkmaktadır. Ekokardiyografi ve kardiyak MRG ile yapılan klinik çalışmalarda, bu ilaçların sol ventrikül diyastol sonu hacminde azalma, duvar stresinde düşüş ve EF'de ortalama %5–10 düzeyinde artış sağladığı gösterilmiştir. Bu etkiler, miyokard enerji metabolizmasının keton cisimlerine kaymasıyla daha verimli enerji üretimi sağlanması, oksidatif stresin azalması, Na^+/H^+ değiştirici (NHE1) aktivitesinin baskılanması ve fibrozisin engellenmesi gibi mekanizmalarla ilişkilidir. Böylece ventrikül yeniden şekillenme süreci yavaşlamakta, sistolik fonksiyon korunmakta ve KY'nin ilerlemesi engellenmektedir (125, 126).

SGLT-2 inhibitörleri, KY hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi anlamlı şekilde azaltmaktadır. EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozin, tip 2 diyabetli bireylerde kardiyovasküler ölüm riskini %38 oranında azaltmıştır. DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced çalışmalarının meta-analizlerinde ise SGLT-2 inhibitörlerinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %17–20, kardiyovasküler mortaliteyi ise yaklaşık %30 oranında azalttığı rapor edilmiştir. Bu etkiler, diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda benzer düzeydedir ve kardiyoprotektif etkinin glisemik kontrol dışında mekanizmalarla ortaya çıktığını göstermektedir (127).

Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik araştırmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm riski üzerinde potansiyel koruyucu etkilere sahip olabileceğini ortaya koymuştur. Hayvan modellerinde empagliflozin ve dapagliflozinin Na⁺/H⁺ değiştirici (NHE1) aktivitesini baskılayarak hücre içi sodyum ve kalsiyum birikimini azalttığı, böylece elektrofizyolojik stabiliteyi artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca miyokardiyal fibrozisin ve inflamasyonun baskılanması, oksidatif stresin azalması ve ventrikül duvar stresinin düşmesi gibi mekanizmalar aritmojenik substratın ortadan kalkmasına katkı sağlamaktadır. Sınırlı sayıda insan çalışmasında da bu ilaçların ventriküler erken atım sıklığını azalttığı, QT dispersiyonunu düzelittiği ve repolarizasyon parametrelerinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin ventriküler aritmiler üzerinde baskılayıcı ve elektrofizyolojik açıdan dengeleyici etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir (128).

2.10.3. Cihaz Temelli Tedaviler

İKY’de, ilaç tedavisine rağmen semptomları devam eden veya mortalite riski yüksek olan hastalarda cihaz temelli yaklaşımlar önemli bir yer tutar. Bu tedaviler, kardiyak senkronizasyonun yeniden sağlanması, ani kardiyak ölüm riskinin azaltılması ve ileri evre olgularda mekanik dolaşım desteği sağlanması gibi farklı amaçlara hizmet eder. Uygun hasta seçimi, doğru endikasyon belirlenmesi ve multidisipliner yaklaşım, bu tedavilerin başarısı açısından kritik öneme sahiptir (129).

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (CRT)

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, sol ve sağ ventrikül kasılmalarının zamanlamasını yeniden düzenleyerek kalp fonksiyonlarını iyileştirmeyi amaçlar. Geniş QRS kompleksine sahip, özellikle sol dal bloğu morfolojisi bulunan hastalarda ventrikül kasılmaları arasındaki asenkroni, kalp debisini düşürür ve semptomları ağırlaştırır. CRT, ventrikül kasılmalarını senkronize hale getirerek EF’de artış, semptomlarda azalma ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlar (130).

Bu tedavi, EF yüzde otuz beşin altında olan, NYHA sınıf II–IV semptomatik hastalarda ve QRS süresi 130 milisaniyenin üzerinde olan bireylerde önerilmektedir (131). Klinik çalışmalarda CRT’nin hastaneye yatış oranlarını azalttığı, mortaliteyi

düşürdüğü ve ventrikül yeniden şekillenmesini gerilettiği gösterilmiştir. Etkinliği, özellikle sol dal bloğu morfolojisi ve QRS süresi 150 milisaniyenin üzerinde olan hastalarda daha belirgindir (132).

İmplant Edilebilir Kardiyoverter-Defibrilatör (ICD)

Ani kardiyak ölüm, İKY’de en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Bu ölümlerin büyük kısmı malign ventriküler aritmiler, özellikle ventriküler taşikardi ve fibrilasyon sonucu meydana gelir. İmplant edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD), bu aritmilerin saptanması durumunda kalbe elektriksel şok vererek ritmi normale döndürür ve hayat kurtarıcı etki gösterir (133).

ICD endikasyonu, optimal medikal tedaviye rağmen EF %35’in altında olan, en az üç ay süreyle stabil seyreden ve beklenen yaşam süresi bir yıldan uzun olan hastalarda konur. Birincil koruma amacıyla, ventriküler aritmi öyküsü olmayan ancak yüksek risk taşıyan hastalarda kullanılabilir. İkincil koruma amacıyla ise ventriküler fibrilasyon veya hemodinamik olarak bozulma yapan taşikardi öyküsü bulunan hastalarda uygulanır. Çalışmalar, ICD’nin iskemik kardiyomiyopatide ani ölüm riskini belirgin şekilde azalttığını göstermiştir (134).

Kardiyak Resenkronizasyon Defibrilatör (CRT-D)

Bazı hastalarda hem CRT hem de ICD endikasyonları birlikte bulunabilir. Bu durumda, her iki işlevi bir arada barındıran cihaz olan kardiyak resenkronizasyon defibrilatör (CRT-D) tercih edilir. Bu sistem, hem ventrikül senkronizasyonunu sağlar hem de hayati tehdit oluşturan aritmiler geliştiğinde defibrilasyon işlevi görür. Özellikle iskemik zeminde gelişmiş ağır sol ventrikül disfonksiyonu olan ve geniş QRS süresine sahip hastalarda CRT-D’nin mortalite üzerindeki olumlu etkisi belirgindir (135).

Mekanik Dolaşım Destek Sistemleri

İleri evre (evre D) KY olan ve medikal ile cihaz tedavisine rağmen semptomları kontrol altına alınamayan hastalarda mekanik dolaşım destek sistemleri gündeme gelir. Bu cihazlar, kardiyak debiyi destekleyerek organ perfüzyonunu sürdürür ve hastalığın terminal evresinde geçici veya kalıcı çözüm sunabilir (136).

Sol ventrikül destek cihazları (LVAD), günümüzde en sık kullanılan sistemlerdir. LVAD, kalbin sol ventrikülünden aldığı kanı doğrudan aortaya ileterek dolaşımı destekler. Bu tedavi, kalp nakline kadar köprü tedavisi olarak veya nakil adayı olmayan hastalarda uzun süreli destek amacıyla kullanılabilir. Cihazın kullanımı, hem semptomatik iyileşme hem de yaşam süresinde anlamlı artış sağlamıştır (137).

Geçici mekanik destek sistemleri arasında intraaortik balon pompası (IABP), ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ve Impella gibi perkütan destek cihazları yer alır. Bu sistemler akut hemodinamik bozulma durumlarında kısa süreli destek sağlar, genellikle kardiyojenik şok veya cerrahi sonrası düşük debi sendromu gibi durumlarda kullanılır (138).

Kalp Nakli

Tüm tedavi seçeneklerine rağmen semptomları kontrol altına alınamayan, ileri evre refrakter KY hastalarında kalp nakli son tedavi seçeneğidir. Kalp nakli, yaşam süresini uzatmakta ve yaşam kalitesini belirgin biçimde iyileştirmektedir. Ancak organ bulunabilirliği, immünolojik uyum ve nakil sonrası immünsupresif tedavi gereksinimi bu yöntemin uygulanabilirliğini sınırlandırmaktadır. Uygun hasta seçimi, etik ve klinik değerlendirme süreçlerinin titizlikle yürütülmesini gerektirir (139).

2.10.4. İskemik Kalp Yetmezliğinde Revaskülarizasyon Tedavisi

İKY tedavisinde revaskülarizasyon, miyokardiyal kan akımının yeniden sağlanması ve canlı miyokard dokusunun korunması yoluyla sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirmeyi hedefler. Altta yatan KAH'a bağlı perfüzyon bozukluğu, hem sistolik fonksiyon kaybının hem de ventrikül yeniden şekillenmesinin (remodelling) en önemli nedenlerinden biridir. Bu nedenle revaskülarizasyon kararı, yalnızca semptomatik rahatlama değil, aynı zamanda uzun dönem sağkalımın iyileştirilmesi açısından da kritik öneme sahiptir (140).

Revaskülarizasyonun başlıca iki yöntemi koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi ve perkütan koroner girişimdir (PCI). Hangi yöntemin tercih edileceği; koroner anatomi, miyokardiyal canlılık, ventrikül fonksiyonları, komorbiditeler ve cerrahi risk değerlendirmesi sonucunda belirlenir (140).

Koroner arter bypass greft cerrahisi, çok damar hastalığı bulunan ve sol ana koroner arter tutulumu olan olgularda en etkili revaskülarizasyon yöntemidir. STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) ve devamı niteliğindeki STICHES çalışmaları, düşük ejeksiyon fraksiyonlu İKY hastalarında CABG'nin uzun dönem sağkalımı anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir. Bu çalışmalar, tıbbi tedaviye eklenen cerrahi revaskülarizasyonun yalnızca semptomları azaltmakla kalmayıp, kardiyak ölüm riskini de azalttığını ortaya koymuştur. Özellikle canlı miyokard dokusu varlığında ve üç damar hastalığında cerrahi tedavi, mortalite açısından belirgin yarar sağlar (141).

Perkütan koroner girişim (PCI), anatomik olarak uygun lezyonları bulunan, cerrahi riski yüksek veya tek damar hastalığı olan hastalarda tercih edilebilir. Bu yöntemde koroner lümen darlıkları balon anjiyoplasti veya stent yerleştirilmesi yoluyla açılarak miyokard perfüzyonu yeniden sağlanır. REVIVED-BCIS2 çalışması, düşük ejeksiyon fraksiyonlu ve canlı miyokardiyal segmentleri bulunan hastalarda PCI'nin sol ventrikül fonksiyonlarında kısmi düzelme sağladığını, ancak uzun dönem mortalite üzerine etkisinin CABG kadar belirgin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte semptomatik rahatlama, efor kapasitesinde artış ve angina kontrolü açısından PCI önemli faydalar sunmaktadır (142).

Revaskülarizasyon kararında en önemli belirleyici unsurlardan biri miyokardiyal canlılıktır. Hibernasyon olarak adlandırılan durumlarda miyokard dokusu, hipoperfüzyon nedeniyle fonksiyonel olarak baskılanmış ancak canlılığını koruyan hücrelerden oluşur. Bu hastalarda uygun revaskülarizasyon sonrası kontraktıl fonksiyonlar belirgin biçimde düzelebilir. Canlılık değerlendirmesinde MPS, PET, dobutamin stres ekokardiyografi ve kardiyak MRG yöntemleri kullanılır. Bu tekniklerle saptanan canlı miyokard bölgeleri, revaskülarizasyondan en fazla yarar gören segmentlerdir (143).

Revaskülarizasyonun zamanlaması ve yöntemi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Kalp takımı olarak adlandırılan kardiyolog, kalp cerrahı ve görüntüleme uzmanlarından oluşan ekip, her hastanın klinik özelliklerini, koroner anatomi bulgularını ve fonksiyonel rezervini birlikte değerlendirerek en uygun tedavi planını oluşturmalıdır. Özellikle ileri yaş, böbrek fonksiyon bozukluğu veya komorbid hastalıkların varlığı cerrahi risk açısından dikkatle incelenmelidir (144).

Cerrahi veya perkütan girişim sonrasında optimal medikal tedavinin sürdürülmesi, revaskülarizasyonun uzun dönem başarısı açısından hayati önem taşır. Uygun antitrombotik tedavi, statin kullanımı, beta bloker ve ACE inhibitörlerinin devamı, yeni iskemik olayların önlenmesi ve yeniden şekillenme sürecinin yavaşlatılması için gereklidir (145).

2.11. Literatür Özeti

VEA sıklığındaki artış, mevcut kalp fonksiyonlarının daha da kötüleşmesine ek olarak VEA kaynaklı kardiyomiyopati olarak adlandırılan geri dönüşümlü yapısal değişikliklere de neden olabilmektedir. Bu durumda sık ventriküler ektopi, miyokardda mekanik ve elektriksel dissenkroni oluşturarak sistolik fonksiyonların bozulmasına katkı sağlar. Ektopi yükünün azaltılması ile sol ventrikül EF'de anlamlı düzelme sağlanabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle ventriküler aritmi yükünün kontrol altına alınması, hem semptomatik iyileşme hem de kardiyak fonksiyonların korunması açısından KY tedavisinde kritik öneme sahiptir (146).

Son yıllarda SGLT-2 inhibitörleri, başlangıçta tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş olmalarına karşın, glisemik kontrolün ötesinde belirgin kardiyovasküler faydalar göstermeleri nedeniyle KY yönetiminde de önemli bir yer edinmiştir. DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced gibi çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalarda, bu ilaçların hem diyabetik hem de diyabetik olmayan HFrEF hastalarında KY nedeniyle hospitalizasyon oranlarını ve kardiyovasküler mortaliteyi anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (127). Bu bulguların ardından SGLT-2 inhibitörleri, ESC ve ACC/AHA kılavuzlarında HFrEF tedavisinde birinci basamak ajanlar arasında yer almıştır (12, 147).

Bununla birlikte, SGLT-2 inhibitörlerinin ventriküler aritmi yükü üzerindeki etkilerine dair veriler sınırlıdır. Hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda bu ilaçların miyokardiyal fibrozisi azalttığı, ventrikül duvar stresini düşürdüğü ve hücresel düzeyde elektrofizyolojik stabilite sağladığı gösterilmiştir (148).

Fakat bu ilaçların ventriküler aritmi yükü üzerine etkilerini net biçimde ortaya koyacak daha spesifik ve hedeflenmiş klinik verilere ihtiyaç bulunmaktadır.

2.12. Araştırmanın Gerekçesi ve Önemi

HFrEF, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İskemik kalp hastalığı, bu hasta grubunda en sık görülen etiyolojidir ve yapısal hasarın yanı sıra elektriksel instabiliteye de zemin hazırlar. Bu nedenle ventriküler aritmiler, özellikle de ventriküler erken atımlar (VEA), bu hasta grubunda yaygın olarak görülür ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir. Yüksek VEA yükü; semptom şiddetinde artış, EF’de azalma, ventriküler yeniden şekillenme ve ani kardiyak ölüm riski ile bağlantılıdır.

KY’de uzun süredir kullanılan klasik farmakolojik tedavilere ek olarak, son yıllarda SGLT-2 inhibitörleri, kardiyovasküler faydaları nedeniyle tedavi algoritmalarına dahil edilmiştir. DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced gibi büyük ölçekli çalışmalarda, bu ilaçların diyabetik ve diyabetik olmayan HFrEF hastalarında KY ile ilişkili hastaneye yatışları ve kardiyovasküler ölümleri anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda SGLT-2 inhibitörleri, güncel kılavuzlarda birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.

Ancak SGLT-2 inhibitörlerinin ventriküler aritmi yükü üzerine olan etkileri henüz net olarak ortaya konmamıştır. Sınırlı sayıdaki deneysel çalışma, bu ajanların elektrofizyolojik stabilite sağlayabileceğini, miyokardiyal fibrozisi azaltabileceğini ve ventriküler yüklenmeyi hafifletebileceğini ileri sürmektedir. Ancak bu etkilerin klinik düzeyde VEA sıklığına nasıl yansıdığına dair kanıtlar kısıtlıdır. Ayrıca, bu alanda yapılmış prospektif ya da retrospektif çalışmaların sayısı da oldukça azdır.

Bu gerekçeler doğrultusunda planlanan bu çalışma, iskemik kökenli HFrEF tanılı hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullananlar ile kullanmayanlar arasında ventriküler erken atım yoğunluğunun retrospektif olarak karşılaştırılmasını amaçlamaktadır. Çalışma sonucunda elde edilecek bulgular, bu ilaçların antiaritmik potansiyeli hakkında klinik veri sağlayabilecek ve gelecekte yapılacak prospektif çalışmalara yol gösterici olabilecektir.

Ayrıca, SGLT-2 inhibitörlerinin potansiyel antiaritmik etkilerinin gösterilmesi, KY olan hastalarda daha bütüncül bir tedavi yaklaşımına katkı sunarak, uzun dönem mortalite ve morbiditenin azaltılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, tek merkezli, gözlemsel ve kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya, kardiyoloji polikliniğine başvuran ve iskemik kardiyomiyopati (EF <%40) tanısı bulunan toplam 62 hasta dahil edildi. 4 hastanın ritim holter kayıtları yoğun parazit içermesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Toplam 58 hasta üzerinden çalışıldı. Hastalar SGLT-2 inhibitörü kullananlar (n=29) ve kullanmayanlar (n=29) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bu çalışma kapsamında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde 21.01.2024 – 24.05.2025 tarihleri arasında izlenen ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu İKY (EF $\leq$ %40) tanısı almış hastalar gözlemsel olarak değerlendirilmiştir. Tüm hasta verileri, hasta anamnezleri, hastane bilgi yönetim sistemi, dijital arşiv kayıtları ve ritim holter EKG veri tabanı üzerinden elde edilmiştir.

3.1. Dahil Etme Kriterleri

Çalışmaya aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalar dahil edilmiştir:

- 18 yaş ve üzeri erişkin bireyler
- KY için tanısal kriterlerin karşılanması
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun $\leq$ %40 olması
- Altta yatan etiyolojinin iskemik kalp hastalığı olması
- Aktif iskemik semptomlarının bulunmaması
- Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) $\geq$ 30 ml/dk olması
- Diyaliz tedavisi almıyor olması
- Tiroid hastalığı olmaması
- Anti-aritmik ilaç kullanmıyor olması (sadece beta-bloker kullanımına izin verildi)
- Aktif kemoterapi tedavisi almıyor olması

3.2. Dışlama Kriterleri

Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır:

- KY etiyolojisi iskemik olmayan (örn. DKMP, hipertrofik KM, valvüler nedenler)
- Akut MI geçirme süresi $\leq$ 3 ay olan hastalar

- SGLT-2 inhibitör tedavisi yeni başlanmış olup en az 1 aylık tedavi süresi tamamlamamış olanlar
- GFR <25 ml/dk
- Tiroid hastalığı öyküsü olanlar
- Aktif iskemik semptomu bulunanlar
- Aktif kemoterapi alan hastalar
- Aktif enfektif bulguları ve laboratuvar değeri olan hastalar

3.3. Çalışma Grubu ve Hasta Seçim Kriterleri

Veriler, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran ve Kardiyoloji Servisinde yatmakta olan hastalardan dahil edilme kriterlerini karşılayanların ritm holterlerindeki günlük VES miktarlarının gözlemsel olarak değerlendirilmesi ile elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait klinik, laboratuvar ve elektrokardiyografik veriler standart veri toplama formuna işlenmiştir.

Toplanan başlıca veriler şunlardır:

- Demografik veriler: yaş, cinsiyet
- Klinik veriler: EF, KY etiyolojisi, eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı vb.)
- Laboratuvar verileri: hemoglobin, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, BNP/NT-proBNP
- İlaç tedavisi: SGLT-2 inhibitörü kullanımı
- 24 saatlik holter EKG verileri: VEA sayısı, çift (couplet), üçlü (triplet), non-sustained ventriküler taşikardi atakları

Tüm veriler Excel tablosuna aktarılarak SPSS yazılımında analiz edilmeye uygun hale getirilmiştir. Verilerin gizliliği ve hasta mahremiyeti korunmuş; her hastaya rastgele kod verilerek kimlik bilgileri gizlenmiştir.

3.4. Holter EKG Yöntemi

Tüm hastalara ait 24 saatlik ritim holter kayıtları, Akdeniz Üniversitesi Kardiyoloji Holter Laboratuvarı'nda standart tekniklerle değerlendirilmiştir. Holter cihazları ile elde edilen kayıtlar, yüksek çözünürlüklü 6 kanallı cihazlarla alınmıştır

Değerlendirmede aşağıdaki parametreler dikkate alınmıştır:

- Toplam ventriküler erken atım (VEA) sayısı
- Günlük toplam kalp atımı içindeki VEA yüzdesi

VEA sayısı hem sürekli sayı değişkeni olarak hem de yüksek VEA yükü kriteri ile kategorik değişken olarak analiz edilmiştir.

3.5. Kullanılan İlaçlar

Çalışmaya dahil edilen hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullananlar, kullandıkları ilaca ve süreye göre sınıflandırılmıştır. Kullanılan SGLT-2 inhibitörleri şunlardır:

- Empagliflozin
- Dapagliflozin

SGLT-2 inhibitörü kullanan hastaların bu ilaçları en az 1 ay süreyle düzenli kullanmış olması, çalışmaya dahil edilme kriteridir. İlacın dozu ve kullanım süresi hasta dosyaları ve reçete kayıtları üzerinden doğrulanmıştır.

3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 03.10.2024 tarihli, 643 sayılı toplantı ve 647 sayılı karar ile oy birliğiyle etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Çalışmanın tüm aşamaları, Helsinki Deklarasyonu ve iyi klinik uygulamalar kılavuzları doğrultusunda yürütülmüştür.

Retrospektif nitelikteki bu araştırmada, hastaların tedavi planına hiçbir müdahalede bulunulmamış, tüm veriler hastanın kendisinden ve dijital sistemler üzerinden toplanmıştır. Veriler analiz edilmeden önce anonimleştirilmiş ve hasta kimlik bilgileri gizlenmiştir. Etik ilkeler doğrultusunda veri güvenliği ve hasta mahremiyeti korunmuştur.

3.7. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Verilerin analizi Jamovi (Version 1.6.23.0, The Jamovi Project) istatistik programı kullanılarak yapılmıştır.

Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (25.–75. persantil) olarak sunuldu.

İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılım varsayımı sağlanan değişkenlerde bağımsız örneklem t-testi, sağlanmayan değişkenlerde Mann–Whitney U testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler Ki-kare testi veya uygun durumlarda Fisher’s exact testi ile karşılaştırıldı.

Değişkenler arasındaki ilişkiler gerektiğinde Spearman veya Pearson korelasyon analizleri ile incelendi.

Verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Sonuçlar tablo ve grafiklerle özetlenerek, SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasındaki farklar ayrıca diyabet, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon alt grupları açısından karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada iskemik kardiyomiyopati tanısı olan hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımının ventriküler erken atım yoğunluğu üzerine etkisi araştırılmıştır. Bulgular bölümünde öncelikle çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmış, ardından holter EKG kayıtlarından elde edilen toplam atım sayısı, ventriküler erken atım sayısı ve ventriküler erken atım yüzdesi ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı doğrultusunda, SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında VEA yoğunluğundaki farklılıklar incelenmiş, ayrıca bu parametrelerin EF ve sol ventrikül yeniden şekillenmesini yansıtan ekokardiyografik bulgular ile ilişkisi ortaya konmuştur. Bulgular, istatistiksel analizler ışığında tablolar ve grafikler eşliğinde sunulurken, SGLT-2 inhibitörlerinin aritmik yük ve kardiyak fonksiyonlar üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmeyi hedeflemektedir.

4.1. Hastaların Tanıtıcı ve Klinik Özellikleri

Tablo 4.1’de çalışmaya dahil olan 58 hastanın ortalama yaşı 67 ± 11 yıl olup, SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta 69 ± 10 yıl, kullanmayan grupta ise 65 ± 13 yıl olarak saptanmıştır. Ortalama glomerüler filtrasyon hızı tüm grupta 72 ± 24 mL/dk olup, ilaç kullananlarda 69 ± 23 mL/dk, kullanmayanlarda ise 76 ± 24 mL/dk olarak bulunmuştur. Sol ventrikül EF tüm grupta medyan %35 (30–40) değerinde olup, gruplar arasında benzer dağılım göstermiştir. Pro-BNP medyan değeri 1060 pg/mL (427–1809) iken, SGLT-2 inhibitörü kullananlarda 823 (427–1841), kullanmayanlarda ise 1090 (401– 1809) olarak bulunmuştur. Hemogloblin düzeyi tüm grupta medyan 14.0 g/dL (12.5–15.5) iken, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Koroner anjiyografi yılı tüm grupta medyan 2021 (2017–2023) olup, ilaç kullananlarda 2019 (2016–2023), kullanmayanlarda 2022 (2018–2023) bulunmuştur. Holter EKG incelemesinde ventriküler erken atım miktarı tüm grupta medyan 323 (42–1116), SGLT-2 inhibitörü kullananlarda 347 (36–813), kullanmayanlarda ise 299 (94–1680) olarak hesaplanmıştır. VES/toplam atım oranı tüm grupta 0.030 (0.004–0.120) olup, gruplar arasında belirgin bir fark izlenmemiştir.

Cinsiyet dağılımında hastaların %93,1’i erkek, %6,9’u kadındır. SGLT-2 inhibitörü kullananlarda erkek oranı %89,7, kullanmayanlarda ise %96,6’dır. Atriyal fibrilasyon sıklığı tüm grupta %24,1 olup, kullananlarda %20,7, kullanmayanlarda %27,6’dır. Hipertansiyon tüm hastaların %77,6’sında mevcut olup, SGLT-2 inhibitörü kullananlarda %75,9, kullanmayanlarda %79,3 oranında saptanmıştır. Her iki grupta da ileri evre kronik böbrek yetmezliği ve tiroid hastalığı bulunmamaktadır. Diyabetes mellitus tüm grupta %44,8 oranında izlenmiş; SGLT2 inhibitörü kullananlarda %37,9, kullanmayanlarda %51,7 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların tanıtıcı ve klinik özellikleri

Var)able	Total	SGLT	
		SGLT-2)	SGLT-2)
Yaş, ortalama $\pm$ ss	67 ± 11	69 ± 10	65 ± 13
GFR, ortalama $\pm$ ss	72 ± 24	69 ± 23	76 ± 24

Ejeksiyon fraksiyonu (%), medyan (Q1-Q3)	35 (30–40)	36 (32–40)	35 (30–38)
Pro-BNP, medyan (Q1-Q3)	1060 (427–1809)	823 (427–1841)	1090 (401–1809)
Hemoglobün (g/dL), medyan (Q1-Q3)	14.0 (12.5–15.5)	13.4 (12.2–15.2)	14.8 (12.5–16.1)
KAG (yıl), medyan (Q1-Q3)	2021 (2017–2023)	2019 (2016–2023)	2022 (2018–2023)
Cinsiyet			
Erkek	54 (93.1)	26 (89.7)	28 (96.6)
Kadın	4 (6.9)	3 (10.3)	1 (3.4)
AF Yok			
Var	44 (75.9)	23 (79.3)	21 (72.4)
	14 (24.1)	6 (20.7)	8 (27.6)
HT			
Yok	13 (22.4)	7 (24.1)	6 (20.7)
Var	45 (77.6)	22 (75.9)	23 (79.3)
Tiroid			
Yok	58 (100.0)	29 (100.0)	29 (100.0)
Var	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Evre 5 KBH			
Yok	58 (100.0)	29 (100.0)	29 (100.0)
Var	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DM			
Yok	32 (55.2)	18 (62.1)	14 (48.3)
Var	26 (44.8)	11 (37.9)	15 (51.7)

4.2. 24 Saatlik Ritim Holterdeki VES Miktarı ve Yoğunluğu

Tablo 4.2’de 24 saatlik ritim holter incelemelerinde toplam VES sayısının medyan değeri 323 (42–1116) olup, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda 347 (36–813), kullanmayanlarda 299 (94–1680) idi ($p=0.539$). VES/total atım oranı SGLT2 inhibitörü kullananlarda 0.030 (0.004–0.120) SGLT-2 inhibitörü kullanmayanlarda 0.026 (0.004–0.203) idi.

Tablo 4.2. 24 saatlik ritim holterdeki VES miktarı ve yoğunluğu

Var=able	Total	SGLT-2=	SGLT-2=
VES m&ktarı (mL), medyan (Q1-Q3)	323 (42–1116)	347 (36–813)	299 (94–1680)
VES/toplam atım sayısı, medyan (Q1-Q3)	.0030 (.0004–.0120)	.0030 (.0004–.0081)	.0026 (.0004–.0203)

4.3. SGLT-2i Kullanımının VES Miktarı ve Yoğunluğu Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanan (n=29) ve kullanmayan (n=29) hastalar karşılaştırıldığında; yaş (69±10 vs 65±13 yıl; p=0.205), GFR (69±23 vs 76±24 mL/dk; p=0.246), EF [36 (32–40) vs 35 (30–38); p=0.371], Pro-BNP düzeyi [823 (427–1841) vs 1090 (401–1809) pg/mL; p=0.870] ve hemoglobin değerleri arasında (13.4 vs 14.8 g/dL; p=0.126) anlamlı fark izlenmedi (Bkz. Tablo 4.1).

VES parametreleri incelendiğinde, medyan VES sayısı SGLT-2i kullananlarda 347 (36–813), kullanmayanlarda ise 299 (94–1680) idi (p=0.539). VES/toplam atım oranı da iki grup arasında benzer bulundu [0.030 (0.004–0.081) vs 0.026 (0.004–0.203); p=0.513].

4.4. Alt Grup Analizleri

4.4.1. Diyabet: Diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında VES sayısı ve VES oranı açısından istatistiksel fark izlenmedi (tüm p >0.05; Bkz. Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında VES sayısı ve VES oranı

Var&able	Total	DM Yok	DM Var	P value
VES miktarı (mL),	323	395	297	0.386 _b
medyan (Q1-Q3)	(42–1116)	(63–1455)	(42–756)	VES/toplam atım
sayısı, .0030 .0040 .0022 0.234 _b	medyan (Q1-Q3)	(.0004–.0120)	(.0006–.0181)	

(.0004–.0081) a: Independent Samples T Test

b: Mann Wh3tney U Test

4.4.2. Hipertansiyon: Hipertansiyonu olan ve olmayan gruplar arasında VES parametreleri ve diğer klinik değişkenlerde anlamlı fark saptanmadı (p >0.05; Bkz. Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hipertansiyonu olan ve olmayan gruplar arasında VES parametreleri ve diğer klinik değişkenler

Var&able	Total	HT Yok	HT Var	P value
VES miktarı (mL),	323	251	347	b
medyan (Q1-Q3)	(42–1116)	(24–578)	(69–1229)	0.445 VES/toplam atım sayısı, .0030
.0030 .0030 ^b				

medyan (Q1-Q3) (.0004-.0120) (.0002-.0093) (.0004-.0145) 0.526 a:

Independent Samples T Test

b: Mann Wh3tney U Test

4.4.3. Atriyal Fibrilasyon: AF varlığına göre VES sayısı (831 vs 273; p=0.223) ve VES oranı (.0081 vs .0026; p=0.178) farklı değildi (Bkz. Tablo 4.5).

Tablo 4.5. AF varlığına göre VES sayısı ve VES oranı

Var&able	Total	AF Yok	AF Var	P value
VES m&ktarı (mL), 323	273 831 ^b medyan (Q1-Q3) (42-1116)	(39-980) (94-3304)	0.223	
VES/toplam atım sayısı,	.0030 .0026 .0081 ^b			
medyan (Q1-Q3)	(.0004-.0120) (.0004-.0104)	(.0010-.0369)	0.178 a:	

Independent Samples T Test

b: Mann Wh3tney U Test

5. TARTIŞMA

SGLT-2 inhibitörleri, son yıllarda kalp yetersizliği tedavisinde klasik nörohormonal blokajın ötesine geçen, çok yönlü etkileriyle ön plana çıkan ajanlardır. Empagliflozin, dapagliflozin ve canagliflozin gibi ilaçların hem diyabetik hem de diyabetik olmayan kalp yetersizliği hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi ve hastaneye yatış oranlarını anlamlı biçimde azalttığı çok sayıda randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. DAPA-HF, EMPEROR-Reduced ve DELIVER çalışmaları, bu ilaçların EF'den bağımsız olarak kalp yetersizliğinde prognozu iyileştirdiğini kanıtlamıştır. Ancak bu çalışmaların hiçbirinde ventriküler erken atımlar veya ventriküler aritmiler birincil ya da ikincil sonlanım noktaları arasında yer almamıştır. Buna rağmen alt analizlerde aritmiye bağlı advers olayların azalma eğiliminde olduğu dikkati çekmiştir. EMPEROR-Reduced çalışmasında empagliflozin kullanan hastalarda ventriküler taşiaritmi, kardiyak arrest ve ani ölüm oranlarının plaseboya göre daha düşük olduğu bildirilmiş, DAPA-HF çalışmasında ise dapagliflozin tedavisinin aritmiye bağlı hastaneye yatış ve ölüm oranlarında azalma eğilimi saptanmıştır. Ancak bu etkiler doğrudan elektrofizyolojik parametrelerle ölçülmemiş, dolaylı klinik sonuçlar üzerinden değerlendirilmiştir (149,150,151).

Son yıllarda yapılan bazı klinik araştırmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin aritmojenik risk üzerindeki olası koruyucu etkilerini daha ayrıntılı biçimde

incelemiştir. 2025 Temmuz ayında yayınlanan Suresh ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çok merkezli retrospektif analizde, SGLT-2 inhibitörü kullanımının genel aritmi veya iletim bozukluğu riskini azaltmadığı, ancak HFrEF hastalarında ani kardiyak ölüm ve atriyal aritmi riskini önemli derecede azalttığı bildirilmiş, bu sonuç çalışmamızın bulgularıyla uyumlu bulunmuştur (152).

Hayvan deneyleri ve in vitro çalışmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyak elektrofizyoloji üzerindeki potansiyel etkilerine önemli ölçüde ışık tutmaktadır. Empagliflozin tedavisi verilen sıçan modellerinde iskemi-reperfüzyon sonrasında ventriküler taşiaritmi insidansının anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (153). Bu etkinin, sodyum-hidrojen değiştirici aktivitesinin inhibisyonu sonucunda hücre içi sodyum yüklenmesinin ve dolaylı olarak kalsiyum birikiminin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir. NHE1 inhibisyonu, hücre içi sodyum artışını sınırlayarak sodyum-kalsiyum değiştiricisi üzerinden kalsiyum geri akışını azaltmakta; böylece hem sarkoplazmik retikulum aşırı yüklenmesi hem de geç depolarizasyonların oluşumu engellenmektedir. Bu mekanizma, özellikle iskemi-reperfüzyon döneminde ortaya çıkan kalsiyum kaynaklı tetiklenmiş aktiviteyi azaltarak ventriküler taşiaritmi riskini düşürmektedir (154).

Dapagliflozin ile yapılan deneysel çalışmalar, bu mekanistik bulgularla genel olarak paralellik göstermektedir. Hayvan modellerinde dapagliflozinin ventriküler repolarizasyonu stabilize ettiği, aksiyon potansiyeli alternanslarını ve elektriksel heterojeniteyi azalttığı yönünde bulgular bildirilmiştir. Bu durum, reentran ventriküler taşiaritmilerin gelişmesini engelleyebilecek koruyucu bir etki olarak yorumlanmaktadır. Ayrıca dapagliflozinin kardiyak iyon kanalları üzerinde doğrudan blokaj etkisi göstermediği ve bu nedenle klasik antiaritmik ilaçlarda görülebilen proaritmik potansiyelin bu ajanlarda bulunmadığı belirtilmiştir. Ancak bu sonuçların çoğu hayvan veya in vitro modellerden elde edilmiş olup, klinik düzeyde doğrulanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (155).

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyak otonom sinir sistemi üzerindeki etkilerini inceleyen klinik veriler, bu ilaçların otonomik dengeyi parasempatik tonus lehine düzenleyebileceğini göstermektedir. Garg ve ark. tarafından gerçekleştirilen *EMPA-HEART CardioLink-6 Holter* alt analizinde, tip 2 diyabet ve KAH bulunan bireylerde empagliflozin tedavisinin kalp hızı değişkenliği (HRV) parametrelerinde iyileşme eğilimi oluşturduğu ve özellikle parasempatik aktiviteyi yansıtan yüksek frekans bileşeninde (HF) artış sağladığı bildirilmiştir. Bu bulgular, empagliflozinin

otonom sinir sistemi modülasyonu yoluyla aritmojenik uyarılabilirliği azaltılabileceğini ve ventriküler elektriksel stabiliteyi güçlendirebileceğini düşündürmektedir (156).

Bu veriler, SGLT-2 inhibitörlerinin doğrudan iyon kanal blokajı yapmaksızın kardiyak elektriksel stabiliteyi artırabileceğini düşündürmektedir. Elektrofizyolojik etkilerinin temelinde sodyum ve kalsiyum homeostazının düzenlenmesi, mitokondriyal fonksiyonların korunması, oksidatif stresin azaltılması ve otonomik tonusun dengelenmesi yer almaktadır. Bu çok yönlü etki profili, klasik antiaritmik ilaçlardan farklı olarak hem metabolik hem de hücresel düzeyde bir elektriksel yeniden dengeleme sağlamaktadır (157).

Hücre içi sodyum birikimi, kalp yetersizliği patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Artmış Na^+ seviyesi, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ değiştiricisi aracılığıyla hücre içi Ca^{2+} yüklenmesine yol açar, bu da hem kontraktıl disfonksiyon hem de erken art depolarizasyonlar aracılığıyla aritmojeniteye katkı sağlar. Empagliflozin ve dapagliflozin gibi ajanlar NHE1 aktivitesini azaltarak bu kısır döngüyü kırar (157).

Bir diğer önemli mekanizma enerji metabolizması ile ilgilidir. SGLT-2 inhibitörleri, glukoz oksidasyonu yerine yağ asidi ve keton cisimciği kullanımını artırarak kalp kası hücrelerinin enerji üretim verimliliğini yükseltir. Kalp yetersizliği durumunda mitokondriyal disfonksiyon ve ATP üretiminde azalma sık gözlenir; bu da iyon pompalarının etkinliğini azaltarak hücre içi elektriksel istikrarı bozar. SGLT-2 inhibitörleri, mitokondriyal biyogenez ve oksidatif fosforilasyonu destekleyerek enerji dengesini düzeltir. Nitekim hayvan deneylerinde empagliflozinin mitokondriyal kompleks I ve III aktivitesini artırdığı, reaktif oksijen metabolitlerinin üretimini azalttığı ve hücresel ATP düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Bu etkiler teorik olarak elektriksel stabiliteyi artırsa da, klinik olarak kısa süreli tedavilerde bu düzeyde iyileşmenin aritmi sıklığına yansımaları zaman almaktadır (158).

Ancak deneysel modellerde elde edilen bu sonuçların kliniğe tam olarak yansımadağı görölmektedir. Bunun başlıca nedeni, iskemik kardiyomiyopati gibi yapısal kalp hastalıklarında ventriküler erken atımların esas olarak fibrotik skar çevresindeki yavaş ileti bölgelerinden kaynaklanmasıdır. Bu durumda aritmilerin temel belirleyicisi iyon kanalı dengesizliği değil, anatomik olarak değişmiş miyokard dokusudur. Dolayısıyla, hücresel iyon akımlarını stabilize eden ilaçların

aritmik yükü üzerindeki etkisi sınırlı kalabilir. Bu patofizyoloji, çalışmamızda anlamlı fark saptanmamasının en önemli açıklamalarından biridir (159).

SGLT-2 inhibitörlerinin uzun dönemli etkileri değerlendirildiğinde, bu ilaçların sadece hemodinamik yükü azaltmakla kalmayıp kardiyak yeniden şekillenme üzerinde de belirgin etkiler oluşturduğu bilinmektedir. Empagliflozin ve dapagliflozin tedavisinin altı ay ve daha uzun süreli kullanımında sol ventrikül kitle indeksinde azalma, EF’de artış, sol ventrikül sferisitesinde düzelme ve fibrozis belirteçlerinde azalma gösterilmiştir (160). Kardiyak MR çalışmaları da bu ilaçların miyokardiyal ekstrasellüler matriks hacmini azaltarak fibrozis gerilemesine katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu yapısal düzeltilmeler genellikle aylar içinde ortaya çıkmakta olup kısa süreli tedavi periyotlarında ölçülebilir hale gelmemektedir. Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü kullanım süresinin ortalama 3-4 ay olması, yapısal yeniden şekillenmenin henüz tam olarak gerçekleşmemiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, ventriküler erken atım sıklığında anlamlı bir azalma gözlenmemesini açıklayabilecek bir diğer önemli faktördür (161).

Ayrıca, bu ilaçların antiaritmik etkinliği ile klasik antiaritmik ilaçlar arasında temel bir fark vardır. Klasik antiaritmik ajanlar iyon kanal blokajı yoluyla hızlı ve doğrudan etki gösterirken, SGLT-2 inhibitörleri metabolik, inflamatuvar ve fibrotik süreçler üzerinde yavaş ama çok yönlü bir modülasyon sağlar. Dolayısıyla, bu ilaçlardan kısa dönemde belirgin bir VEA azalması beklemek fizyolojik olarak gerçekçi değildir. Ancak uzun dönemde sağlanan metabolik stabilite ve yapısal düzeltilme, ventriküler aritmik yatkınlığı azaltabilecek potansiyel bir koruyucu zemin yaratabilir (162).

Çalışmamızın kısa süreli takibi, bu etkileri tam olarak ortaya koymak için yeterli olmayabilir. Ayrıca hastaların büyük çoğunluğunda eş zamanlı beta-bloker kullanımı olması, otonomik etkinin klinik düzeyde gözlemlenmesini zorlaştırmıştır.

Tek seans 24 saatlik holter kaydı, ventriküler ektopik atım yükünün günler arası değişkenliğini tam olarak yansıtmayabilir. Özellikle kalp yetersizliği hastalarında aritmik aktivite, volüm durumu, elektrolit dengesi, uyku kalitesi ve ilaç alımı gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle tek seanslık holter kayıtları yerine tekrarlayan veya 48-72 saatlik kayıtlar daha güvenilir olabilir. Bu metodolojik sınırlılık, çalışmamızda saptanan farksızlığın bir ölçüm sınırlaması olabileceğini de düşündürmektedir.

Örneklem büyüklüğü açısından değerlendirildiğinde, çalışma popülasyonunun sınırlı olması küçük etki büyüklüklerinin istatistiksel olarak anlamlı hale gelmesini zorlaştırmıştır. Ayrıca dahil edilen hastaların tamamında ileri derecede ventriküler disfonksiyon ve belirgin yapısal kalp hastalığı bulunması, SGLT-2 inhibitörlerinin elektrofizyolojik etkilerinin maskelenmesine neden olmuş olabilir. Daha erken evre kalp yetersizliği veya hafif ventriküler dilatasyonu olan hasta gruplarında yapılacak çalışmalar, bu ilaçların aritmi üzerindeki etkisini daha iyi ortaya koyabilir.

Tüm bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü kullanımının VEA sıklığı üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamış olması patofizyolojik olarak beklenebilir bir bulgudur. Bu durum, SGLT-2 inhibitörlerinin kısa vadede elektriksel stabiliteyi doğrudan artırmak yerine, uzun vadede kardiyak yeniden şekillenme, inflamasyonun azalması ve fibrozisin gerilemesi yoluyla dolaylı bir elektrofizyolojik iyileşme sağlayabileceği hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, hasta seçiminde homojen kriterlerin titizlikle uygulanması ve aritmi sıklığını etkileyebilecek potansiyel karıştırıcı değişkenlerin sistematik olarak dışlanması yer almaktadır. Hasta grubunun oluşturulmasında, yaş, cinsiyet, EF aralığı, renal fonksiyon düzeyi, eşlik eden hastalıklar ve tedavi rejimleri açısından benzer özellikte bireylerin dahil edilmesine özen gösterilmiştir. Bu yaklaşım, gruplar arasında başlangıçta klinik veya biyokimyasal açıdan anlamlı fark bulunmamasını sağlamış, böylece gözlenen sonuçların ilaca bağlı gerçek etkileri daha güvenilir biçimde yansıtmasına olanak tanımıştır.

Aritmik olay sıklığını etkileyebileceği bilinen tiroid fonksiyon bozuklukları, ileri böbrek yetmezliği, elektrolit dengesizlikleri ve antiaritmik ilaç kullanımı gibi faktörlerin dışlanması da metodolojik açıdan önemli bir güç unsuru olmuştur. Tiroid hormon düzeylerinin aritmojenik potansiyeli iyi bilinmektedir; hipertiroidizmde taşiaritmilere, hipotiroidizmde ise bradiaritmilere yatkınlık artmaktadır. Benzer şekilde, serum potasyum, magnezyum ve kalsiyum düzeylerindeki küçük değişiklikler bile ventriküler ektopik atım sıklığını belirgin biçimde etkileyebilmektedir. Bu nedenle tüm olguların elektrolit profilleri değerlendirilmiş, normal sınırların dışında değer saptanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Antiaritmik ilaçların (özellikle sınıf I ve III ajanlar) holter parametreleri üzerindeki belirgin etkisi dikkate alınarak, bu tür ilaçları kullanan hastalar dahil edilmemiştir.

Böylece, elde edilen sonuçlar farmakolojik etki farklılıklarından arındırılmış, yalnızca SGLT-2 inhibitörü varlığının olası etkisine odaklanılmıştır.

Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi de dikkatli biçimde yapılmıştır. GFR düzeyi 30 mL/dk/1.73 m²'nin altında olan hastalar çalışma dışında tutulmuş, böylece hem ilaç metabolizmasındaki değişkenliğin hem de üremik ortamın aritmojenik etkilerinin sonuçları etkilemesi önlenmiştir. Ayrıca diyabetik kontrol düzeyi, kan basıncı değerleri ve eşlik eden kardiyovasküler komorbiditeler de benzer dağılım göstermekteydi. Bu durum, özellikle SGLT-2 inhibitörlerinin metabolik etkilerinden bağımsız olarak elektrofizyolojik parametrelerin daha doğru karşılaştırılabilmesine olanak vermiştir.

Veri toplama ve analiz sürecinin tek merkezde yürütülmüş olması da çalışmanın bir diğer güçlü yönüdür. Tüm holter EKG kayıtlarının aynı cihaz markası ve yazılım versiyonu ile yapılmış olması, cihazlar arası ölçüm farklılıklarını ortadan kaldırarak verilerin standardizasyonunu sağlamıştır. Holter analizleri aynı teknik ekibin gözetiminde, önceden tanımlanmış ve sabit protokoller doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Böylece gözlemci kaynaklı hata olasılığı en aza indirilmiş, ölçüm güvenilirliği artırılmıştır. Ayrıca kayıtların değerlendirilmesinde kullanılan yazılımın aynı algoritmayı temel alması, VEA sayımı ve oranlamasının nesnel biçimde yapılmasına katkı sağlamıştır.

Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın yorumlanmasında dikkate alınması gereken bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Öncelikle, araştırma gözlemsel ve kesitsel bir tasarım ile gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle elde edilen bulgular, iki grup arasındaki mevcut durum farklarını ortaya koymakta değerli olsa da zaman içinde neden–sonuç ilişkilerinin kurulmasına olanak tanımamaktadır. Bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin ventriküler erken atım sıklığı üzerindeki olası etkileri hakkında önemli ipuçları verse de bu etkinin zamana bağlı seyrini değerlendirebilmek için ileriye dönük takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmanın örneklem büyüklüğü görece sınırlı olup, küçük etki büyüklüklerinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmasını güçleştirmiş olabilir. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen hastaların tamamının ileri evre iskemik kardiyomiyopatiye bağlı sol ventrikül disfonksiyonuna sahip olması, SGLT-2 inhibitörlerinin elektrofizyolojik veya otonomik etkilerinin tam olarak ortaya çıkmasını kısıtlamış

olabilir. Bu yönüyle sonuçlar, özellikle daha erken evre kalp yetersizliği olan popülasyonlara genellenirken dikkatle yorumlanmalıdır.

SGLT-2 inhibitörü kullanım süresinin ortalama 3–4 ay ile sınırlı olması, bir diğer dikkate değer noktadır. Mevcut literatür, bu ilaçların kardiyak yeniden şekillenme, fibrozis gerilemesi ve metabolik iyileşme gibi yapısal etkilerinin genellikle daha uzun süreli tedavi (≥ 6 ay) sonrasında belirginleştiğini göstermektedir. Dolayısıyla kısa takip süresi, aritmik olay sıklığında anlamlı bir fark saptanamamış olmasının olası nedenlerinden biri olabilir.

Aritmik aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılan tek seans 24 saatlik holter kaydı, ventriküler ektopik atım yükündeki gün içi ve günler arası değişkenliği tam olarak yansıtmayabilir. Kalp yetersizliği hastalarında aritmik aktivitenin volüm durumu, elektrolit dengesi, otonomik tonus ve ilaç kullanımı gibi birçok faktörden etkilenebildiği göz önüne alındığında, tekrarlayan veya uzun süreli holter kayıtları ile yapılacak değerlendirmelerin sonuçları destekleyici nitelikte olacağı düşünülmektedir.

Buna ek olarak, çalışma popülasyonunun büyük kısmında beta-bloker tedavisi bulunması, SGLT-2 inhibitörlerinin otonom sinir sistemi üzerindeki etkisinin klinik düzeyde gözlemlenmesini sınırlamış olabilir. Ayrıca ilaç uyumunun doğrudan ölçülmemesi ve biyokimyasal belirteçlerdeki değişikliklerin (örneğin NT-proBNP, inflamasyon veya fibrozis göstergeleri) izlenmemesi de mekanistik yorumları kısmen kısıtlamaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma, iskemik kökenli HFrEF hastalarında SGLT-2 inhibitörü kullanımının ventriküler erken atım (VEA) sıklığı ve yoğunluğu üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Elde edilen bulgular, SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalar arasında 24 saatlik holter EKG kayıtlarında saptanan günlük VEA sayısı ve VEA/total atım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını göstermiştir.

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler mortaliteyi ve KY nedenli hastaneye yatışları azalttığı daha önceki büyük klinik çalışmalarla (EMPERORReduced, DAPA-HF) gösterilmiş olmakla birlikte, ventriküler aritmi yükü üzerindeki etkileri kısa dönemde belirgin görünmemektedir. Bu durum, bu ilaçların aritmik substrat

olan miyokardiyal skar ve fibrozis üzerine etkilerinin zamana yayılmasıyla açıklanabilir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hasta grubunun benzer demografik ve klinik özelliklere sahip olması, elde edilen sonuçların güvenilirliğini artırmaktadır.

SGLT-2 inhibitörlerinin kısa dönem kullanımının ventriküler erken atım yoğunluğu üzerinde anlamlı bir azalma sağlamadığı saptanmıştır. Ancak bu bulgu, söz konusu ilaçların kanıtlanmış mortalite ve morbiditeyi azaltıcı etkilerini değiştirmemektedir. Daha uzun süreli tedavi ve izlem çalışmalarıyla, bu ilaçların kardiyak elektriksel stabilite üzerindeki potansiyel etkilerinin daha iyi anlaşılması mümkün olacaktır.

7. ÖZET

İskemik Kökenli Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği Hastalarında SGLT-2 İnhibitör Kullanımının Ventriküler Ekstrasistol Yoğunluğuna Etkisi

KY, günümüzde en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olup, düşük ejeksiyon fraksiyonlu olgularda ventriküler aritmiler hastalığın seyrini belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır. Bu aritmiler arasında ventriküler erken atımlar, iskemik zeminli kalp yetersizliği hastalarında hem semptom yükünü artırmakta hem de ani kardiyak ölüm riskini yükseltmektedir. Son yıllarda kardiyovasküler koruyucu etkileri nedeniyle KY tedavisinde de kullanılmaya başlanan sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörlerinin ventriküler aritmiler üzerine etkisi net olarak ortaya konmamıştır.

Bu çalışma, iskemik kökenli HFrEF olan hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımının ventriküler erken atım yoğunluğu üzerine olası etkilerini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya, EF %40 ve altında olan, en az bir aydır stabil medikal tedavi altında bulunan ve 24 saatlik ritim holter kaydı mevcut toplam 58 hasta dahil edilmiştir. SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalar, yaş, cinsiyet, EF, renal fonksiyonlar ve komorbiditeler açısından benzer özellikler göstermektedir.

Holter analizleri aynı merkezde, aynı cihaz ve yazılım kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her hastada toplam ventriküler atım sayısı, ventriküler erken atım sayısı ve ventriküler erken atım/total atım oranı hesaplanmıştır. Bulgular, SGLT-2 inhibitörü kullanan grup ile kullanmayan grup arasında 24 saatlik VEA

sayısı ve VEA oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını göstermiştir. Gruplar arasında demografik, klinik ve laboratuvar değişkenleri açısından da anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmanın güçlü yönleri arasında, hasta seçiminde homojen kriterlerin uygulanması, tiroid hastalığı, ileri böbrek yetmezliği, antiaritmik ilaç kullanımı ve elektrolit dengesizliği gibi aritmojenik potansiyeli artırabilecek faktörlerin dışlanmış olması, tüm holter analizlerinin tek merkezde yapılmış olması ve ölçüm standardizasyonunun sağlanması yer almaktadır.

Elde edilen sonuçlar, SGLT-2 inhibitörlerinin ventriküler erken atım yükü üzerinde kısa dönemde anlamlı bir azalma sağlamadığını, ancak gruplar arası homojenite dikkate alındığında bu bulgunun hasta özelliklerinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, SGLT-2 inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı ile kardiyak yeniden şekillenme, fibrozis azalması ve otonomik sinir sistemi dengesi üzerindeki olumlu etkilerinin daha uzun takip sürelerinde aritmik yükü azaltma potansiyeli taşıdığı değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: SGLT-2 İnhibitörleri, Kalp Yetersizliği, Ventriküler Aritmiler

8. ABSTRACT

The Effect of SGLT-2 Inhibitors on Ventricular Ectopic Beat Burden in Patients with Ischemic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

Heart failure remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, and ventricular arrhythmias are among the major determinants of prognosis, particularly in patients with reduced ejection fraction. Among these arrhythmias, ventricular premature contractions (VPCs) contribute not only to increased symptom burden but also to a higher risk of sudden cardiac death in patients with ischemic heart failure. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors, which have recently been incorporated into heart failure treatment owing to their cardioprotective effects, have not yet been clearly evaluated in terms of their potential impact on ventricular arrhythmias.

The present study was designed to investigate the possible effects of SGLT2 inhibitor use on ventricular premature contraction burden in patients with ischemic heart failure and reduced ejection fraction. A total of 58 patients with an ejection fraction of 40% or less, who had been on stable medical therapy for at least one month and had available 24-hour holter rhythm monitoring data, were included in this study. The groups using and not using SGLT-2 inhibitors were comparable in terms of age, gender, ejection fraction, renal function, and comorbidities.

All holter analyses were performed at a single center using the same device and software system. For each patient, the total number of ventricular beats, number of ventricular premature beats, and the ratio of ventricular premature beats to total beats were calculated. The results demonstrated no statistically significant difference between the groups regarding the 24-hour number or frequency of ventricular premature contractions. There were also no significant differences between the groups in demographic, clinical, or laboratory parameters.

The strengths of the study include the application of homogeneous patient selection criteria, the exclusion of confounding factors such as thyroid disease, advanced renal failure, antiarrhythmic drug use, and electrolyte imbalance, and the use of a standardized holter analysis protocol within a single center.

The findings suggest that SGLT-2 inhibitors do not provide a significant short-term reduction in ventricular premature contraction burden. However, considering

the homogeneity of the study population, this result appears to be independent of baseline patient characteristics. Nevertheless, the long-term use of SGLT-2 inhibitors may potentially reduce arrhythmic burden through mechanisms related to cardiac reverse remodelling, attenuation of myocardial fibrosis, and improved autonomic balance, effects that may become more apparent with extended follow-up.

Key Words: SGLT-2 Inhibitors, Heart Failure, Ventricular Arrhythmias



9. KAYNAKLAR

1. Tan NY, Roger VL, Killian JM, Cha YM, Noseworthy PA, Dunlay SM. Ventricular Arrhythmias Among Patients with Advanced Heart Failure: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(1): e023377. doi: 10.1161/JAHA.121.023377
2. Pezawas T, Diedrich A, Robertson D, Winker R, Richter B, Wang L, et al. Risk of arrhythmic death in ischemic heart disease: a prospective, controlled, observer-blind risk stratification over 10 years. *Eur J Clin Invest* 2017; 47(3): 231-40. doi: 10.1111/eci.12729
3. Kolesnik E, Scherr D, Rohrer U, Benedikt M, Manninger M, Sourij H, et al. SGLT2 Inhibitors and Their Antiarrhythmic Properties. *Int J Mol Sci* 2022; 23(3): 1678. doi: 10.3390/ijms23031678
4. Suresh SB, Prasad A, Ubaid MF, Farooq S, Hajra A, Jaiswal V, et al. SGLT2 Inhibitors and the Risk of Arrhythmias in Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *J Clin Med* 2025; 14(15): 5306. doi: 10.3390/jcm14155306
5. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res* 2021; 128(10): 1421-34. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
6. Danielsen R, Thorgeirsson G, Einarsson H, Ólafsson Ö, Aspelund T, Harris TB, et al. Prevalence of heart failure in the elderly and future projections: the AGES-Reykjavík study. *Scand Cardiovasc J* 2017; 51(4): 183-9. doi: 10.1080/14017431.2017.1311023
7. Chen S, Huang Z, Liang Y, Zhao X, Aobuliximu X, Wang B, et al. Fiveyear mortality of heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction in a 4880 Chinese cohort. *ESC Heart Fail* 2022; 9(4): 2336-47. doi: 10.1002/ehf2.13921
8. Domengé O, Fayol A, Ladouceur M, Wahbi K, Amar L, Carette C, et al. Trends in prevalence of major etiologies leading to heart failure in young patients: An integrative review. *Trend Cardiovasc Med* 2024; 34(2): 80-8. doi: 10.1016/j.tcm.2022.09.005
9. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2012; 40(4): 298-308. doi: 10.5543/tkda.2012.65031
10. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of

- Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(3): 352-80. doi: 10.1002/ejhf.2115
11. Behnoush AH, Khalaji A, Naderi N, Ashraf H, von Haehling S. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *ESC Heart Fail* 2023; 10(3): 1531-44. doi: 10.1002/ehf2.14255
 12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
 13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
 14. Ran J, Zhou P, Wang J, Zhao X, Huang Y, Zhou Q, et al. Global, regional, and national burden of heart failure and its underlying causes, 1990–2021: results from the global burden of disease study 2021. *Biomark Res* 2025; 13(1): 16. doi: 10.1186/s40364-025-00728-8
 15. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, Baker WL, Bosak K, Breathett K, et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2023; 29(10): 1412-51. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.07.006
 16. Webber M, Jackson SP, Moon JC, Captur G. Myocardial Fibrosis in Heart Failure: Anti-Fibrotic Therapies and the Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Drug Trials. *Cardiol Ther* 2020; 9(2): 363-76. doi: 10.1007/s40119-020-00199-y
 17. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(6): 368-78. doi: 10.1038/nrcardio.2016.25
 18. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Fiemotonghan BE, Okoye OK, Agu-Ben CM, et al. A comprehensive review of heart failure: Unraveling the etiology, decoding pathophysiological mechanisms, navigating diagnostic modalities, exploring pharmacological interventions, advocating lifestyle modifications, and charting the horizon of emerging therapies in the complex landscape of chronic cardiac dysfunction. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103(3): e36895. doi: 10.1097/MD.00000000000036895
 19. Zhang S, Liu C, Zhang Y, Wu Z, Feng K, Lai Y, et al. Different heart failure phenotypes of valvular heart disease: the role of mitochondrial dysfunction. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1135938. doi: 10.3389/fcvm.2023.1135938

20. Panizo JG, Barra S, Mellor G, Heck P, Agarwal S. Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 7(2): 128-34. doi: 10.15420/aer.2018.23.2
21. Meng X, Song M, Zhang K, Lu W, Li Y, Zhang C, et al. Congenital heart disease: types, pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *MedComm* (2020). 2024; 5(7): e631. doi: 10.1002/mco2.631
22. Xiao SL, Bober E, Kassianides X, Medici F, Xiao HB. Diabetic cardiomyopathy: an educational review. *Br J Cardiol* 2023; 30(2): 18. doi: 10.5837/bjc.2023.018
23. Szatko A, Glinicki P, Gietka-Czernel M. Pheochromocytoma/paraganglioma-associated cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1204851. doi: 10.3389/fendo.2023.1204851
24. Ebong IA, Goff DC Jr, Rodriguez CJ, Chen H, Bertoni AG. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8(6): e540-8. doi: 10.1016/j.orcp.2013.12.005
25. Khan R, Sikanderkhel S, Gui J, Adeniyi AR, O'Dell K, Erickson M, et al. Thyroid and Cardiovascular Disease: A Focused Review on the Impact of Hyperthyroidism in Heart Failure. *Cardiol Res.* 2020;11(2):68-75.
26. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 26. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026
27. Elkattawy S, Alyacoub R, Al-Nassarei A, Younes I, Ayad S, Habib M. Cocaine induced heart failure: report and literature review. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2021; 11(4): 547-50. doi: 10.1080/20009666.2021.1926614
28. Ammirati E, Cartella I, Varrenti M, Selimi A, Sormani P, Garascia A, et al. Acute myocarditis: 2024 state of the art. *Eur Heart J Suppl* 2025; 27(Suppl 1): i56-i60. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suae105
29. Kochav JD, Kim J, Judd R, Kim HW, Klem I, Heitner J, et al. IschemiaMediated Dysfunction in Subpapillary Myocardium as a Marker of Functional Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021; 14(4): 826-39. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.01.007
30. Ekundayo OJ, Howard VJ, Safford MM, McClure LA, Arnett D, Allman RM, et al. Value of orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, and medications in prospective population studies of incident heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 104(2): 259-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.03.025
31. Dubé BP, Agostoni P, Laveneziana P. Exertional dyspnoea in chronic heart failure: the role of the lung and respiratory mechanical factors. *Eur Respir Rev* 2016; 25(141): 317-32. doi: 10.1183/16000617.0048-2016

32. Kumric M, Kurir TT, Bozic J, Slujo AB, Glavas D, Miric D, et al. Pathophysiology of Congestion in Heart Failure: A Contemporary Review. *Card Fail Rev* 2024; 10: e13. doi: 10.15420/cfr.2024.07
33. Borovac JA, D'Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World J Cardiol* 2020; 12(8): 373-408. doi: 10.4330/wjc.v12.i8.373
34. Maanja M, Schlegel TT, Fröjdth F, Niklasson L, Wieslander B, Bacharova L, et al. An electrocardiography score predicts heart failure hospitalization or death beyond that of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Sci Rep* 2022; 12(1): 18364. doi: 10.1038/s41598-022-22501-9
35. Sorrell VL, Nanda NC. Role of echocardiography in the diagnosis and management of heart failure in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2000; 16(3): 457-76. doi: 10.1016/s0749-0690(05)70023-9
36. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(3): e18-e114. doi: 10.1161/CIR.0000000000001038
37. Hsu S, Fang JC, Borlaug BA. Hemodynamics for the Heart Failure Clinician: A State-of-the-Art Review. *J Card Fail* 2022; 28(1): 133-48. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.07.012
38. Li DL, Kronenberg MW. Myocardial Perfusion and Viability Imaging in Coronary Artery Disease: Clinical Value in Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Guidance. *Am J Med* 2021; 134(8): 968-75. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.03.011
39. Al-Sabeq B, Nabi F, Shah DJ. Assessment of myocardial viability by cardiac MRI. *Curr Opin Cardiol* 2019; 34(5): 502-9. doi: 10.1097/HCO.0000000000000656
40. Nadruz W Jr, West E, Sengeløv M, Santos M, Groarke JD, Forman DE, et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure with Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(11): e006000. doi: 10.1161/JAHA.117.006000
41. Wells RG, Small GR, Ruddy TD. Myocardial blood flow quantification with SPECT. *J Med Imaging Radiat Sci* 2024; 55(2S): S51-S8. doi: 10.1016/j.jmir.2024.02.016
42. Al Moudi M, Sun ZH. Diagnostic value of (18)F-FDG PET in the assessment of myocardial viability in coronary artery disease: A comparative study with (99m)Tc SPECT and echocardiography. *J Geriatr Cardiol* 2014; 11(3): 229-36. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2014.03.008

43. Yang PS, Kang Y, Bae HJ, Sung JH, Park HD, Joung B. Mortality among ischemic and nonischemic heart failure patients with a primary implantable cardioverter-defibrillator. *J Arrhythm* 2021; 37(6): 1537-45. doi: 10.1002/joa3.12651
44. Abboud A, Januzzi JL. Reverse Cardiac Remodeling and ARNI Therapy. *Curr Heart Fail Rep* 2021; 18(2): 71-83. doi: 10.1007/s11897-021-00501-6
45. Savage P, Watson C, Coburn J, Cox B, Shahmohammadi M, Grieve D, et al. Impact of SGLT2 inhibition on markers of reverse cardiac remodelling in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2024; 11(6): 3636-48. doi: 10.1002/ehf2.14993
46. Wu N, Lang X, Zhang Y, Zhao B, Zhang Y. Predictors and Prognostic Factors of Heart Failure with Improved Ejection Fraction. *Rev Cardiovasc Med* 2024; 25(8): 280. doi: 10.31083/j.rcm2508280
47. Ráduly AP, Nagy L, Bódi B, Papp Z, Borbély A. Biomarkers in heart failure: Traditional and emerging indicators for prognosis. *ESC Heart Fail* 2025; 12(3): 1535-8. doi: 10.1002/ehf2.15168
48. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupón J, Latini R, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and HighSensitivity Troponin T. *JACC* 2018; 72(19): 2309-20. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165
49. Iglesias-Garriz I, Olalla-Gómez C, Garrote C, López-Benito M, Martín J, Alonso D, et al. Contribution of right ventricular dysfunction to heart failure mortality: a meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med* 2012; 13(2-3): e62-9. doi: 10.3909/ricm0602
50. Ashish K, Faisaluddin M, Bandyopadhyay D, Hajra A, Herzog E. Prognostic value of global longitudinal strain in heart failure subjects: A recent prototype. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; 22: 48-9. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.11.009
51. Yang LT, Anand V, Zambito EI, Pellikka PA, Scott CG, Thapa P, et al. Association of Echocardiographic Left Ventricular End-Systolic Volume and Volume-Derived Ejection Fraction with Outcome in Asymptomatic Chronic Aortic Regurgitation. *JAMA Cardiol* 2021; 6(2): 189-98. doi: 10.1001/jamacardio.2020.5268
52. Gentile F, Chianca M, Bazan L, Sciarrone P, Chubuchny V, Taddei C, et al. Incremental Prognostic Value of Echocardiography Measures of Right Ventricular Systolic Function in Patients with Chronic Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2025; 14(5): e038616. doi: 10.1161/JAHA.124.038616
53. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS, et al. Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(2): 101-9. doi:

54. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Shah J, Morales G, Leung SW, Fornwalt B, et al. QRS duration predicts death and hospitalization among patients with atrial fibrillation irrespective of heart failure: evidence from the AFFIRM study. *Europace* 2014; 16(6): 803-11. doi: 10.1093/europace/eut335
55. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective Study of Heart Rate Variability and Mortality in Chronic Heart Failure. *Circulation* 1998; 98(15): 1510-6. doi: 10.1161/01.cir.98.15.1510
56. Sayama K, Kanaji Y, Usui E, Hada M, Nagamine T, Ueno H, et al. Increasing Extracellular Volume Fraction on Coronary CTA in Patients with Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2025; e018368. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.125.018368
57. Unger A, Garot J, Toupin S, Duhamel S, Sanguinetti F, Hovasse T, et al. Prognostic Value of Cardiac MRI Late Gadolinium Enhancement Granularity in Participants with Ischemic Cardiomyopathy. *Radiology* 2025; 314(1): e240806. doi: 10.1148/radiol.240806
58. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2006; 113(11): 1424-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
59. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013; 34(19): 1404-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337
60. Peichl P, Rafaj A, Kautzner J. Management of ventricular arrhythmias in heart failure: Current perspectives. *Heart Rhythm O2*. 2021; 2(6Part B): 796-806. doi: 10.1016/j.hroo.2021.08.007
61. Buckley BJR, Harrison SL, Gupta D, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lip GYH. Atrial Fibrillation in Patients with Cardiomyopathy: Prevalence and Clinical Outcomes From Real-World Data. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(23): e021970. doi: 10.1161/JAHA.121.021970
62. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation* 2020; 141(17): 1404-18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042434
63. Calo L, Tatangelo M, Panattoni G, Crescenzi C, Squeglia M, Fanisio F, et al. Unlocking the enigma: decoding premature ventricular complexes for effective clinical assessment and risk management. *Eur Heart J Suppl* 2024; 26(Suppl 1): i23-i8. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suae006
64. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: Developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society

of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). EP Europace 2009;11(6):771-817. <https://doi.org/10.1093/europace/eup098>

65. Oksuz F, Sensoy B, Sahan E, Sen F, Baser K, Cetin H, et al. The classical "Ron-T" phenomenon. Indian Heart J 2015; 67(4): 392-4. doi: [10.1016/j.ihj.2015.02.030](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.02.030)
66. Suba S, Hoffmann TJ, Fleischmann KE, Schell-Chaple H, Marcus GM, Prasad P, et al. Evaluation of premature ventricular complexes during in-hospital ECG monitoring as a predictor of ventricular tachycardia in an intensive care unit cohort. Res Nurs Health 2023; 46(4): 425-35. doi: [10.1002/nur.22314](https://doi.org/10.1002/nur.22314)
67. Latchamsetty R, Bogun F. Premature Ventricular Complex-Induced Cardiomyopathy. JACC Clin Electrophysiol 2019; 5(5): 537-50. doi: [10.1016/j.jacep.2019.03.013](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.03.013)
68. Jacobson JT, Iwai S, Aronow W. Management of ventricular arrhythmias in structural heart disease. Postgrad Med 2015; 127(5): 549-59. doi: [10.1080/00325481.2015.1045816](https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1045816)
69. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. Heart Rhythm 2010; 7(7): 865-9. doi: [10.1016/j.hrthm.2010.03.036](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.03.036)
70. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, Kaszala K. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2019; 73(18): 2328-44. doi: [10.1016/j.jacc.2019.02.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.045)
71. Shen X, Zhu X, Zuo L, Liu X, Qin M. Mechanisms and Risk Factors for Premature Ventricular Contraction Induced Cardiomyopathy. Rev Cardiovasc Med 2023; 24(12): 353. doi: [10.31083/j.rcm2412353](https://doi.org/10.31083/j.rcm2412353)
72. Tajrishi FZ, Asgardoost MH, Hosseini AS, Meysamie A, VasheghaniFarahani A. Predictors of Left Ventricular Ejection Fraction Improvement after Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with PVC-Induced Cardiomyopathy: A Systematic Review. Curr Cardiol Rev 2020; 16(4): 315-25. doi: [10.2174/1573403X15666190710095248](https://doi.org/10.2174/1573403X15666190710095248)
73. Tseng AS, Kowligi GN, DeSimone CV. Management of Premature Ventricular Complexes in the Outpatient Setting. Mayo Clin Proc 2023; 98(7): 1042-53. doi: [10.1016/j.mayocp.2023.01.021](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.01.021)
74. Scorza R, Jonsson M, Friberg L, Rosenqvist M, Frykman V. Prognostic implication of premature ventricular contractions in patients without

- structural heart disease. *Europace* 2023; 25(2): 517-25. doi: 10.1093/europace/euac184
75. Scorza R, Shahgaldi K, Rosenqvist M, Frykman V. Evaluation of patients with high burden of premature ventricular contractions by comprehensive transthoracic echocardiography. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022; 42: 101124. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101124
 76. Muser D, Santangeli P, Selvanayagam JB, Nucifora G. Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *Curr Cardiol Rev* 2019; 15(1): 12-23. doi: 10.2174/1573403X14666180925095923
 77. Refaat Marwan M, Gharios C, Moorthy MV, Abdulhai F, Blumenthal Roger S, Jaffa Miran A, et al. Exercise-Induced Ventricular Ectopy and Cardiovascular Mortality in Asymptomatic Individuals. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(23): 2267-77. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.1366
 78. Klewer J, Springer J, Morshedzadeh J. Premature Ventricular Contractions (PVCs): A Narrative Review. *Am J Med* 2022; 135(11): 1300-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.07.004
 79. Tungar IM, Rama Krishna Reddy MM, Flores SM, Pokhrel P, Ibrahim AD. The Influence of Lifestyle Factors on the Occurrence and Severity of Premature Ventricular Contractions: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol* 2024; 49(1 Pt B): 102072. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102072
 80. Kojić D, Radunović A, Bukumirić Z, Rajsic S, Sušić M, Marić M, et al. Idiopathic premature ventricular complexes treatment: Comparison of flecainide, propafenone, and sotalol. *Clin Cardiol* 2023; 46(10): 1220-6. doi: 10.1002/clc.24090
 81. Raad M, Yogasundaram H, Oranefo J, Guandalini G, Markman T, Hyman M, et al. Class 1C Antiarrhythmics for Premature Ventricular Complex Suppression in Nonischemic Cardiomyopathy with Implantable Cardioverter-Defibrillators. *JACC Clin Electrophysiol* 2024; 10(5): 846-53. doi: 10.1016/j.jacep.2024.01.021
 82. Gulletta S, Gasperetti A, Schiavone M, Paglino G, Vergara P, Compagnucci P, et al. Long-Term Follow-Up of Catheter Ablation for Premature Ventricular Complexes in the Modern Era: The Importance of Localization and Substrate. *J Clin Med* 2022; 11(21): 6583. doi: 10.3390/jcm11216583
 83. Junarta J, Siddiqui MU, Abaza E, Zhang P, Patel A, Park DS, et al. The Utility of Coronary Revascularization to Reduce Ventricular Arrhythmias in Coronary Artery Disease Patients: A Systematic Review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2025; 105(3): 605-12. doi: 10.1002/ccd.31361
 84. Könemann H, Ellermann C, Zeppenfeld K, Eckardt L. Management of Ventricular Arrhythmias Worldwide: Comparison of the Latest ESC,

- AHA/ACC/HRS, and CCS/CHRS Guidelines. *JACC Clin Electrophysiol* 2023; 9(5): 715-28. doi: 10.1016/j.jacep.2022.12.008
85. Fink T, Sciacca V, Sommer P. Catheter ablation of premature ventricular contractions with multiple morphologies in tachycardia-induced cardiomyopathy: all or nothing? *EP Europace* 2023; 25(5): euad064. doi: 10.1093/europace/euad064
 86. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022; 43(40): 3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
 87. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335(26): 1933-40. doi: 10.1056/NEJM199612263352601
 88. Buxton Alfred E, Lee Kerry L, Fisher John D, Josephson Mark E, Prystowsky Eric N, Hafley G. A Randomized Study of the Prevention of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1999; 341(25): 1882-90. doi: 10.1056/NEJM199912163412503
 89. Nattel S, Harada M. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(22): 2335-45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.555
 90. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden Cardiac Death. *Circulation* 1998; 98(21): 2334-51. doi: 10.1161/01.cir.98.21.2334
 91. Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, Gersh BJ. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7(4): 216-25. doi: 10.1038/nrcardio.2010.3
 92. Voors AA. Novel Recommendations for the Treatment of Patients with Heart Failure: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Heart Failure Guidelines. *J Cardiac Failure* 2023; 29(12): 1667-71. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.08.017
 93. Scarà A, Palamà Z, Robles AG, Dei LL, Borrelli A, Zanin F, et al. NonPharmacological Treatment of Heart Failure-From Physical Activity to Electrical Therapies: A Literature Review. *J Cardiovasc Dev Dis* 2024; 11(4): 122. doi: 10.3390/jcdd11040122
 94. Chrysohoou C, Mantzouranis E, Dimitroglou Y, Mavroudis A, Tsioufis K. Fluid and Salt Balance and the Role of Nutrition in Heart Failure. *Nutrients* 2022; 14(7): 1386. doi: 10.3390/nu14071386
 95. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med* 2015; 128(3): 229-38. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.014

96. Strengers JG, den Ruijter HM, Boer JMA, Asselbergs FW, Verschuren WMM, van der Schouw YT, et al. The association of the Mediterranean diet with heart failure risk in a Dutch population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021; 31(1): 60-6. doi: 10.1016/j.numecd.2020.08.003
97. Mukamal KJ. The effects of smoking and drinking on cardiovascular disease and risk factors. *Alcohol Res Health* 2006; 29(3): 199-202. PMID: 17373409
98. Tabet JY, Meurin P, Driss AB, Weber H, Renaud N, Grosdemouge A, et al. Benefits of exercise training in chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102(10): 721-30. doi: 10.1016/j.acvd.2009.05.011
99. Toukhsati SR, Jaarsma T, Babu AS, Driscoll A, Hare DL. Self-Care Interventions That Reduce Hospital Readmissions in Patients with Heart Failure; Towards the Identification of Change Agents. *Clin Med Insights Cardiol* 2019; 13: 1179546819856855. doi: 10.1177/1179546819856855
100. Rollman BL, Anderson AM, Rothenberger SD, Abebe KZ, Ramani R, Muldoon MF, et al. Efficacy of Blended Collaborative Care for Patients with Heart Failure and Comorbid Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181(10): 1369-80. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.4978
101. Bhatt AS, DeVore AD, Hernandez AF, Mentz RJ. Can Vaccinations Improve Heart Failure Outcomes? *JACC Heart Fail* 2017; 5(3): 194-203. doi: 10.1016/j.jchf.2016.12.007
102. Shah A, Gandhi D, Srivastava S, Shah KJ, Mansukhani R. Heart Failure: A Class Review of Pharmacotherapy. *P T* 2017; 42(7): 464-72. PMID: 28674474
103. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail* 2020; 8(10): 800-10. doi: 10.1016/j.jchf.2020.06.020
104. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18): 1450-6. PMID: 7654275
105. Pitt B. Clinical trials of angiotensin receptor blockers in heart failure: what do we know and what will we learn? *Am J Hypertens* 2002; 15(1 Pt 275): 22S-7S. doi: 10.1016/s0895-7061(01)02275-0
106. Loop MS, Van Dyke MK, Chen L, Brown TM, Durant RW, Safford MM, et al. Evidence-based beta blocker use associated with lower heart failure readmission and mortality, but not all-cause readmission, among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction. *PLoS One* 2020; 15(7): e0233161. doi: 10.1371/journal.pone.0233161

107. van Campen LC, Visser FC, Visser CA. Ejection fraction improvement by beta-blocker treatment in patients with heart failure: an analysis of studies published in the literature. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 Suppl 1: S31-5. doi: 10.1097/00005344-199800003-00006
108. Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, et al. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail* 2014; 7(1): 51-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000792
109. Magdy JS, McVeigh J, Indraratna P. Diuretics in the management of chronic heart failure: when and how. *Aust Prescr* 2022; 45(6): 200-4. doi: 10.18773/austprescr.2022.069
110. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail* 2010; 12(1): 75-81. doi: 10.1093/eurjhf/hfp154
111. Kassis-George H, Verlinden NJ, Fu S, Kanwar M. Vericiguat in Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction: Patient Selection and Special Considerations. *Ther Clin Risk Manag* 2022; 18: 315-22. doi: 10.2147/TCRM.S357422
112. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020; 382(20): 1883-93. doi: 10.1056/NEJMoa1915928
113. Falco L, Brescia B, Catapano D, Martucci ML, Valente F, Gravino R, et al. Vericiguat: The Fifth Harmony of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023; 10(9): 388. doi: 10.3390/jcdd10090388
114. Anker SD, Comin CJ, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355
115. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci* 2020; 5(6): 632-44. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.02.004
116. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Circulation* 2016; 134(10): 752-72. doi:

117. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018; 61(10): 2108-17. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7
118. Saucedo-Orozco H, Voorrips SN, Yurista SR, de Boer RA, Westenbrink BD. SGLT2 Inhibitors and Ketone Metabolism in Heart Failure. *J Lipid Atheroscler* 2022; 11(1): 1-19. doi: 10.12997/jla.2022.11.1.1
119. Zuurbier CJ, Baartscheer A, Schumacher CA, Fiolet JWT, Coronel R. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin inhibits the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger 1: persistent inhibition under various experimental conditions. *Cardiovasc Res* 2021; 117(14): 2699-701. doi: 10.1093/cvr/cvab129
120. Lee SA, Riella LV. Narrative Review of Immunomodulatory and Antiinflammatory Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Unveiling Novel Therapeutic Frontiers. *Kidney Int Rep* 2024; 9(6): 1601-13. doi: 10.1016/j.ekir.2024.02.1435
121. Brata R, Pascalau AV, Fratila O, Paul I, Muresan MM, Camarasan A, et al. Hemodynamic Effects of SGLT2 Inhibitors in Patients with and Without Diabetes Mellitus-A Narrative Review. *Healthcare (Basel)* 2024; 12(23): 2464. doi: 10.3390/healthcare12232464
122. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* 2017; 60(3): 568-73. doi: 10.1007/s00125-016-4134-x
123. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten Mv, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
124. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
125. Packer M, Anker Stefan D, Butler J, Filippatos G, Pocock Stuart J, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
126. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation* 2019; 140(21): 1693-702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375

127. Zinman B, Wanner C, Lachin John M, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
128. Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, Duan JY, Yuan MY, Zhang JY. Association of SGLT2 Inhibitors with Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022; 79(2): e145e52. doi: 10.1097/FJC.0000000000001183
129. Naraen A, Duvva D, Rao A. Heart Failure and Cardiac Device Therapy: A Review of Current National Institute of Health and Care Excellence and European Society of Cardiology Guidelines. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2023; 12: e21. doi: 10.15420/aer.2022.35
130. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: Cardiac Resynchronization Therapy for Patients with Less Symptomatic Heart Failure. *Ann Intern Med* 2011; 154(6): 401-12. doi: 10.7326/0003-4819-154-6-201103150-00313
131. Ruschitzka F, Abraham William T, Singh Jagmeet P, Bax Jeroen J, Borer Jeffrey S, Brugada J, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med* 2013; 369(15): 1395-405. doi: 10.1056/NEJMoa1306687
132. Cardiac Resynchronisation Therapy: The Optimal QRS Duration Revisited. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2016; 5(2): 80-1. doi: 10.15420/aer.2016.5.2.80
133. Goldenberg I, Huang DT, Nielsen JC. The role of implantable cardioverter-defibrillators and sudden cardiac death prevention: indications, device selection, and outcome. *Eur Heart J* 2020; 41(21): 2003-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehz788
134. Abdelhamid M, Rosano G, Metra M, Adamopoulos S, Böhm M, Chioncel O, et al. Prevention of sudden death in heart failure with reduced ejection fraction: do we still need an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention? *Eur J Heart Fail* 2022; 24(9): 1460-6. doi: 10.1002/ejhf.2594
135. Beca B, Sapp JL, Gardner MJ, Gray C, AbdelWahab A, MacIntyre C, et al. Mortality and Heart Failure After Upgrade to Cardiac Resynchronization Therapy. *CJC Open* 2019; 1(2): 93-9. doi: 10.1016/j.cjco.2019.02.002
136. Atti V, Narayanan MA, Patel B, Balla S, Siddique A, Lundgren S, et al. A Comprehensive Review of Mechanical Circulatory Support Devices. *Heart Int* 2022; 16(1): 37-48. doi: 10.17925/HI.2022.16.1.37
137. Roesel MJ, Nersesian G, Neuber S, Thau H, Wolff von Gudenberg R, Lanmueller P, et al. LVAD as a Bridge to Transplantation-Current Status and Future Perspectives. *Rev Cardiovasc Med* 2024; 25(5): 176. doi: 10.31083/j.rcm2505176

138. Nakata J, Yamamoto T, Saku K, Ikeda Y, Unoki T, Asai K. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *J Intensive Care* 2023; 11(1): 64. doi: 10.1186/s40560-023-00710-2
139. Sundararaju U, Rachoori S, Mohammad A, Rajakumar HK. Cardiac transplantation: A review of current status and emerging innovations. *World J Transplant* 2025; 15(2): 100460. doi: 10.5500/wjt.v15.i2.100460
140. Ennker J, Bauer S, Ennker IC. Revascularization surgery as a treatment concept for heart failure. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2013; 5(2): 89-97. PMID: 23888231
141. Carson P, Wertheimer J, Miller A, O'Connor CM, Pina IL, Selzman C, et al. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. *JACC Heart Fail* 2013; 1(5): 400-8. doi: 10.1016/j.jchf.2013.04.012
142. Perera D, Clayton T, O'Kane Peter D, Greenwood John P, Weerackody R, Ryan M, et al. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med* 2022; 387(15): 1351-60. doi: 10.1056/NEJMoa2206606
143. Panza JA, Chrzanowski L, Bonow RO. Myocardial Viability Assessment Before Surgical Revascularization in Ischemic Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(10): 1068-77. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.004
144. Metkus TS, Beckie TM, Cohen MG, Fremes SE, Mehran R, Sellke FW, et al. The Heart Team for Coronary Revascularization Decisions: 2 Illustrative Cases. *J Am Coll Cardiol Case Rep* 2022; 4(3): 115-20. doi: 10.1016/j.jaccas.2021.12.005
145. Dimitriadis S, Qian E, Irvine A, Harky A. Secondary Prevention Medications Post Coronary Artery Bypass Grafting Surgery-A Literature Review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021; 26(4): 310-20. doi: 10.1177/1074248420987445
146. Latchamsetty R, Bogun F. Premature Ventricular Complex-Induced Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2019; 5(5): 537-50. doi: 10.1016/j.jacep.2019.03.013
147. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2023; 44(37): 3627-39. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195
148. Jaiswal V, Ang SP, Kumar D, Deb N, Jaiswal A, Joshi A, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Arrhythmias: A Meta-Analysis of 38

- Randomized Controlled Trials. *JACC Adv* 2025; 4(3): 101615. doi: 10.1016/j.jacadv.2025.101615
149. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3727-38. doi:10.1093/eurheartj/ehab560
 150. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
 151. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Filippis E, Gong J, Kneer LM, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387(12): 1089-98. doi:10.1056/NEJMoa2206286.
 152. Suresh SB, Prasad A, Ubaid MF, Farooq S, Hajra A, Jaiswal V, Malik A, Fonarow GC, Bandyopadhyay D. SGLT2 inhibitors and the risk of arrhythmias in heart failure: A network meta-analysis. *J Clin Med* 2025; 14(15): 5306. doi:10.3390/jcm14155306
 153. Hu Z, Ju F, Du L, Abbott GW. Empagliflozin protects the heart against ischemia/reperfusion-induced sudden cardiac death. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 199. doi: 10.1186/s12933-021-01392-6
 154. Trum M, Riechel J, Lebek S, Pabel S, Sossalla ST, Hirt S, Arzt M, Maier LS, Wagner S. Empagliflozin inhibits Na⁺/H⁺ exchanger activity in human atrial cardiomyocytes. *ESC Heart Fail* 2020; 7(6): 4429-37. doi: 10.1002/ehf2.13024
 155. Wolfes J, Uphoff J, Kemena S, Wegner F, Rath B, Eckardt L, Frommeyer G, Ellermann C. Divergent electrophysiologic action of dapagliflozin and empagliflozin on ventricular and atrial tachyarrhythmias in isolated rabbit hearts. *Front Cardiovasc Med* 2024; 11: 1369250. doi: 10.3389/fcvm.2024.1369250
 156. Garg V, Verma S, Connelly KA, Yan AT, Sikand A, Garg A, et al. Does empagliflozin modulate the autonomic nervous system among individuals with type 2 diabetes and coronary artery disease? The EMPA-HEART CardioLink-6 Holter analysis. *Metabol Open* 2020; 7: 100039. doi: 10.1016/j.metop.2020.100039
 157. Chen S, Coronel R, Hollmann MW, Weber NC, Zuurbier CJ. Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1): 45. doi: 10.1186/s12933-022-01480-1
 158. Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, et al. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function and oxidative stress. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 144. doi:10.1186/s12933-018-0790-0

159. Donahue JK, Chrispin J, Ajjola OA. Mechanism of ventricular tachycardia occurring in chronic myocardial infarction scar. *Circ Res* 2024; 134(3): 328-42. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.321553
160. Carluccio E, Biagioli P, Reboldi G, Mengoni A, Lauciello R, Zuchi C, D'Addario S, Bardelli G, Ambrosio G. Left ventricular remodeling response to SGLT2 inhibitors in heart failure: an updated meta-analysis of randomized controlled studies. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22(1): 235. doi:10.1186/s12933-023-01970-w
161. Wang H, Ding L, Tian L, Tian Y, Liao L, Zhao J. Empagliflozin reduces diffuse myocardial fibrosis by extracellular volume mapping: a meta-analysis of clinical studies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 9177761. doi: 10.3389/fendo.2022.917761
162. Paul A, Tabaja C, Wazni O. SGLT2 inhibitors and the cardiac rhythm: unraveling the connections. *Int J Arrhythmia* 2024; 25(1): 9. doi:10.1186/s42444-024-00109-6