



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA İVABRADİN
TEDAVİSİNİN ATRİYAL İLETİ SÜRELERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SELÇUK ÖZTÜRK

BOLU

2014



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA İVABRADİN
TEDAVİSİNİN ATRİYAL İLETİ SÜRELERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SELÇUK ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SERKAN ÖZTÜRK

BOLU

2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, mesleki becerimi kazanmamı sağlayan, destek ve yardımlarını hiçbir koşulda esirgemeyen, değerli fikirleri ve bilimsel katkılarıyla yanımda olan sorumlu tez danışmanım Doç. Dr. Serkan Öztürk' e,

Klinik eğitimimde yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Yazıcı' ya , Doç.Dr. S. Selim Ayhan' a, Doç. Dr. M. F. Özlü' ye, Doç.Dr. Alim Erdem' e ve Yrd. Doç. Dr. Fatma Erdem' e,

Tez çalışmamda emekleri olan ve birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, görevli personele,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca benden yardım ve desteğini esirgemeyen eşim Dr. Hayriye Mihrimah ÖZTÜRK' e ve oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selçuk ÖZTÜRK
2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetmezliği	3
2.1.1. Kalp yetmezliğinin tanımı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.4. Fizyopatoloji	5
2.1.5. Kalp Yetmezliğinde tanımlayıcı terimler	7
2.1.5.1. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği	7
2.1.5.2. Akut ve kronik kalp yetersizliği	9
2.1.5.3. Sol ve sağ kalp yetersizliği	9
2.1.5.4. Yüksek debili ve düşük debili kalp yetersizliği	10
2.1.5.5. İskemik ve noniskemik kalp yetmezliği	10
2.1.6. Kalp Yetmezliği Sınıflandırılması	11
2.1.6.1. NYHA işlevsel sınıflandırması	11
2.1.6.2. ACC/ AHA kalp yetmezliği sınıflandırması	11
2.1.7. Kalp Yetmezliği Kliniği	12
2.1.7.1. Öykü	12
2.1.7.2. Fizik muayene	16
2.1.7.3. Tanısal testler	16
2.1.7.3.1. Biyokimyasal tetkikler	16
2.1.7.3.2. Akciğer grafisi	18

2.1.7.3.3. Elektrokardiyografi	18
2.1.7.3.4. Ekokardiyografi	18
2.1.7.3.5. Egzersiz testi	19
2.1.7.3.6. Koroner anjiografi ve kateterizasyon	19
2.1.7.3.7. Holter EKG	20
2.1.7.3.8. Elektrofizyolojik monitorizasyon	20
2.1.7.3.9. Endomyokardiyal biyopsi	20
2.1.7.3.10. Kardiyak MRG	20
2.1.7.4. Prognoz ve mortalite ile ilgili faktörler	21
2.1.8. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi	22
2.1.8.1. Nonfarmakolojik tedavi	22
2.1.8.2. Farmakolojik tedavi	24
2.1.8.2.1. ACE inhibitörleri	24
2.1.8.2.2. Anjiotensin II reseptör antagonistleri	26
2.1.8.2.3. Diüretikler	27
2.1.8.2.4. Beta blokerler	27
2.1.8.2.5. Kardiyak glikozidler	29
2.1.8.2.6. Vazodilatatör tedavi	31
2.1.8.2.7. Kalsiyum antagonistleri	31
2.1.8.2.8. Aldosteron antagonistleri	31
2.1.8.2.9. Antiaritmik tedavi	32
2.1.8.3. Kalp yetmezliği tedavisinde ivabradin	33
2.1.8.3.1. Kalp yetmezliği ve kalp hızı	33
2.1.8.3.2. If kanalları ve ivabradin	34
2.1.8.3.3. Farmakodinamik ve farmakokinetik	36
2.1.8.3.4. Klinik çalışmalar	36
2.2. Atriyum	39
2.2.1. Atriyumun Anatomisi ve Embriyolojisi	39
2.2.2. Sol Atriyum Fonksiyonu ve Atriyal İleti	40
2.2.3. Sol Atriyumun Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi	41
2.2.4. Kalp Yetmezliğinde Sol Atriyum	42
3. GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1. Etik Onay	43
3.2. Hasta Grubunun Özellikleri	43

3.3. Çalışmanın Yöntemi	44
3.3.1. Elektrokardiyografi	44
3.3.2. Ekokardiyografi	44
3.3.2.1. Konvansiyonel ekokardiyografi	44
3.3.2.2. Doku doppler görüntüleme tekniğiyle atriyal fonksiyonların ve atriyal ileti sürelerinin ölçülmesi	45
3.4. İstatiksel Değerlendirme	47
4. BULGULAR	48
4.1. Hastaların Karakteristik Özellikleri	48
4.2. Klinik Parametreler ve Ekokardiyografik Ölçümler	49
4.3. Sol Atriyum Mekanik Fonksiyonları	50
4.4. Atriyal İleti Süreleri ve Elektromekanik Gecikme	52
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59
EK.1. ETİK KURUL ONAYI	69
EK.2. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

2B	: İki boyutlu
3B	: Üç boyutlu
AF	: Atriyal fibrilasyon
BNP	: B-tipi (beyin) natriüretik peptid
DDG	: Doku Doppler görüntüleme
DM	: Diyabetes mellitus
DZ	: Deselerasyon zamanı
EKO	: Ekokardiyografi
HPL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
İVGZ	: İzovolümetrik gevşeme zamanı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KMP	: Kardiyomiyopati
KY	: Kalp yetersizliği
KKY	: Kronik kalp yetersizliği
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MY	: Mitral yetersizliği
NYHA	: New York kalp cemiyeti
PAF	: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
PET	: Pozitron emisyon tomografi
SA	: Sol atriyum
SaA	: Sağ atriyum
SAA	: Sol atriyal apendiks
SAFK	: Sol atriyum fraksiyonel kısalma

SAHİ	: Sol atriyum hacim indeksi
SolV	: Sol ventrikül
SolVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SolVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
SPECT	: "Single photon-emission computed tomografi"
SPAB	: Sistolik pulmoner arter basıncı
TÖE	: Transözofajiyal ekokardiyografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Diyastolik disfonksiyondan ve artmış sol ventrikül diyastolik basıncından sorumlu faktörler	9
Şekil 2. Atriyumun elektromekanik gecikme zamanının DDG yöntemi ve eşzamanlı elektrokardiyografik ritim trasesi yardımı ile hesaplanması.	47
Şekil 3. İvabradin tedavisi öncesi ve sonrasında atrial ileti sürelerinin kendi aralarında karşılaştırılması.	53

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği Karşılaştırması	8
Tablo 2. Framingham Tanı Kriterleri	14
Tablo 3. Boston Tanı Kriterleri	15
Tablo 4. Kalp yetmezliğinde fizik muayene bulguları	17
Tablo 5. Kalp yetersizliğinde farmakolojik tedavi	24
Tablo 6. ESC klavuzları tarafından önerilen ACE inhibitörleri ve dozları	25
Tablo 7. ESC klavuzları tarafından önerilen ARB ve dozları	26
Tablo 8. ESC klavuzları tarafından önerilen beta blokerler ve dozları	29
Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve kullandıkları ilaçlar	48
Tablo 10. İvabradin tedavisi öncesi ve sonrasındaki klinik ve ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması	50
Tablo 11. Sol atriyum mekanik fonksiyonlarının ivabradin tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırması	51
Tablo 12. Atriyumlar arası ileti ve elektromekanik gecikme sürelerinin ivabradin tedavisi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılması	52

ÖZET

KRONİK KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA İVABRADİN TEDAVİSİNİN ATRİYAL İLETİ SÜRELERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.

Amaç: İvabradin tedavisiyle kalp hızının azaltılması diyastol süresinin uzaması neticesinde sol ventrikül dolumunu arttırır ve bu durum da kalbin atım hacmini arttırır. İvabradinin atrial ileti sürelerine ve atrial mekanik fonksiyonları üzerindeki etkisi yeterince çalışılmamıştır. Bu çalışmada biz stabil kalp yetersizliği bulunan hastalarda ivabradin tedavisinin atrial ileti süreleri ve atrial mekanik fonksiyonları üzerindeki kısa dönem etkisini (3 ay) incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nin kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi. Hastalar yaş ve cinsiyete göre sınıflandırıldıktan sonra azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ($\leq 35\%$), NYHA 2- 3 kalp yetersizliği olan ve en az 5 dakika istirahat neticesinde çekilen 12 derivasyonlu elektrokardiyografide kalp hızı 70/ dk ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 34 erkek ve 9 kadın hasta olmak üzere toplamda 43 hastayı inceledik. Tedavi öncesinde ve 3 aylık tedavi sonrasında hastaların transtorasik M mode, iki boyutlu, noktasal akım, devamlı akım, renkli akım ve doku doppler ölçümleri yapıldı. Tedavi öncesinde ve sonrasında sol atriyum hacimleri hesaplandı. Doku doppler ölçümleriyle intraatrial ve interatrial elektromekanik gecikme süreleri hesaplandı.

Sonuçlar: Çalışmaya yaş ortalamaları 64.7 ± 9.9 olan, 33 erkek ve 9 kadın hasta dahil edildi. Bütün hastalar çalışmaya dahil edilme sürecinde NYHA 2- 3 sınıfındaydı. İstirahat sırasında çekilen elektrokardiyografilerinde hastaların hepsi sinüs ritmindeydi ve ortalama kalp hızları dakikada 84.4 ± 12.2 atım olarak hesaplandı. V_{max} ve V_p değerlerinin ivabradin tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi (94.6 ± 37.7 , 85.9 ± 28.6 , $p = 0.04$, 75.6 ± 34.3 , 67.7 ± 28.6 , $p = 0.012$). Ayrıca sol atriyum boşalma fraksiyonunun da tedavi sonrası azaldığı gözlemlendi (22.4 ± 10.6 , 17.6 ± 9.1 , $p = 0.03$). İnteratriyal elektromekanik gecikme

süresinin (PA lateral-PA tricuspid) ivabradin tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldığı tespit edildi (33.7 ± 12.7 , 26.2 ± 10.1 , $p = 0.001$).

Tartışma: Çalışmamızın sonuçları göstermektedir ki, üç aylık ivabradin tedavisi sonrasında atrial ileti süreleri anlamlı olarak kısalmaktadır ve atrial elektromekanik fonksiyonlar anlamlı olarak düzelmektedir.

Anahtar Sözcükler: Sistolik kalp yetersizliği, ivabradin, atrial ileti süreleri

ABSTRACT

THE EFFECT OF IVABRADINE TREATMENT ON ATRIAL CONDUCTION TIMES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE.

Aim: HR reduction with ivabradine improves left ventricle filling by the prolongation of the diastolic time and increases stroke volume. However, it remains unclear what ivabradine's effect is on atrial conduction time and mechanical atrial function. The aim of our study was to evaluate in stable outpatients with systolic HF the short-term (3 months) effect of ivabradine on atrial conduction time and mechanical function.

Method: This study population consists of outpatients who came to the Cardiology Clinic of Abant İzzet Baysal University Hospital. Patients were recruited if they were men or women with more than 18 years of age with a established diagnosis of stable heart failure (HF) with reduced left ventricular ejection fraction ($\leq 35\%$) in New York Heart Association functional classes II to III and at least 5 minutes after resting 12-lead electrocardiogram (ECG) as measured by the baseline heart rate per minute to 70 beats/min or higher. We evaluated prospectively 43 (34 males, 9 females) patients with HF. Before and after treatment all patients were evaluated by transthoracic M mode, two dimensional (2D), pulsed-wave (PW), continuous wave (CW), color flow and tissue Doppler imaging (TDI). Before and after treatment LA volumes were measured using the biplane area length method and LA active and passive emptying volumes and fraction were calculated. Intra- and interatrial electromechanical delay (EMD) were measured by tissue Doppler imaging (TDI).

Results: 33 men and 9 women with mean $\pm$ SD age of 64.7 ± 9.9 years were included in this study. All patients were in the NYHA class II and III and resting heart rates were 84.4 ± 12.2 bpm on average with sinus rhythm. $V_{\max}$ and V_p were significantly reduced after ivabradine treatment (94.6 ± 37.7 , 85.9 ± 28.6 , $p = 0.04$, 75.6 ± 34.3 , 67.7 ± 28.6 , $p = 0.012$). Also, left atrial active emptying fraction significantly reduced after treatment (22.4 ± 10.6 , 17.6 ± 9.1 , $p = 0.03$). Interatrial

electromechanical delay interval (PA lateral-PA tricuspid) was significantly reduced after ivabradine treatment (33.7 ± 12.7 , 26.2 ± 10.1 , $p = 0.001$).

Conclusion: Our study demonstrated that, atrial conduction time was significantly abbreviated and mechanical atrial functions were considerably improved after 3 months ivabradine treatment.

Keywords: Systolic heart failure, ivabradine, atrial conduction time.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik kalp yetersizliği sık görülen, işlevsel yetersizliğe yol açan ciddi bir bozukluktur (1). Günümüzde, mevcut tedavilerin son yirmi yılda sonlanımlarda önemli ölçüde düzelme sağlamış olmasına karşılık hastalığın prognozu hala kötü seyretmektedir (2, 3). Bu sendromun tedavisi için yeni terapotik yaklaşımların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Kalp hızı, kalp yetersizliği vakalarında ölüm, kardiyovasküler mortalite ya da hastaneye yatırılma riskiyle doğrudan ilişkilidir ve kalp hızının düşürülmesinin daha iyi sonlanımla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (4, 5).

Kalp yetmezliği hastalarının tedavisinde köşe taşlarından birini oluşturan beta bloker tedavisi kalp atım hızını azaltmakta olmasına rağmen yapılan çalışmalar neticesinde hastaların kalp hızının hala yüksek kalmaya devam ettiği gösterilmiştir . Bir kısım hastada ise beta bloker tedavi yan etki insidansı nedeniyle tolere edilememektedir ve bu durum da kalp yetmezliği hastalarında yeni tedavi stratejilerinin aranması için bir gerekçe oluşturmaktadır (6). Ivabradin sinoatriyal düğümdeki pacemaker hücrelerinde bulunan If kanallarını selektif olarak inhibe ederek kalp hızını azaltır (7). If kanallarının ivabradin ile inhibisyonu sonrasında diyastolik depolarizasyon eğimi azalır, her iki aksiyon potansiyeli arasındaki süre uzar ve böylece kalp hızında azalma gözlenir (8). Sinoatriyal noddaki bu inhibisyon diğer iyonik akımları etkilemeden olmaktadır ve molekülün etkisi doz bağımlıdır (7). Klinik kullanımda ivabradin tedavisi sinüs ritminde olup, ejeksiyon fraksiyonu % 35 ve altında olan hastalarda uygun tedaviye rağmen kalp hızı > 70/ dk ise ve hasta NYHA 2- 4 sınıfında ise önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda ivabradinin kalp yetmezliğinden dolayı hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiştir. İvabradin tedavisinin sinüs ritmindeki kalp yetmezliği hastalarında yaşam kalitesini iyileştirdiği ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme sağladığı belirtilmiştir. Kronik kalp yetersizliğiyle beraber stabil angina pectoris tarifleyen hastalarda da ivabradin tedavisinin antianjinal ve antiiskemik tedavi amacıyla kullanımı önerilmektedir (9).

İvabradin kalp hızının farmakolojik olarak azaltılması amacıyla kullanılabilecek yeni bir ilaçtır. If kanallarına özgül olması neticesinde ivabradinin intraatrial, atriyoventriküler ve intraventriküler ileti sürelerine etki etmediği, myokardiyal kontraktiliteyi değiştirmedeği ve ventrikül repolarizasyonuna herhangi bir etkide bulunmadığı öne sürülmüştür (10, 11). Atriyum içi/ atriyumlar arası ileti zamanının uzaması ve sinüs uyarılarının heterojen olarak yayılmasının atriyum fibrilasyonu (AF) gelişimine neden olduğu iyi bilinen elektrofizyolojik özelliklerden olup ekokardiyografik olarak doku doppler yöntemi ile ölçülebilmektedir (12, 13).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda; sinüs ritminde olan kronik kalp yetersizlikli hastalarda ivabradin tedavisi sonrasında atriyal ileti sürelerindeki ve atriyal fonksiyonlardaki değişimin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Her ne kadar ivabradin molekülünün If kanallarına özgül olması neticesinde ileti sürelerine etki etmediği öne sürülse de (10, 11) bu konuda kapsamlı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği

2.1.1. Kalp yetmezliğinin tanımı

Kalp yetmezliği; myokard performansının bozulması ve ilerleyici nöroendokrin sistem aktivasyonu sonucu meydana gelen dolaşım yetmezliği ve konjesyonla karakterize klinik sendromdur. Toplumda ortalama yaşam süresinin artması, akut myokard infarktüsü sonrası sağkalımın iyileşmesi ve diğer hastalıklardan dolayı mortalitenin azalması sonucu kalp yetmezliği insidansı giderek artmaktadır (14). Kalp yetmezliğinin en sık nedeni myokard kasılabilirliğinde azalma olup bu durum sistolik kalp yetmezliği olarak adlandırılmaktadır. Bununla beraber bir kısım hastada myokard kasılabilirliğinin korunmasına rağmen kalp yetmezliği semptom ve bulguları gelişebilmektedir. Bu hastalarda da bozulmuş ventrikül dolumu ve artmış volum yüküne bağlı olarak semptomlar gelişebilmektedir ve bu durum diyastolik kalp yetmezliği olarak adlandırılmaktadır (15).

2.1.2. Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığı ve hipertansif kardiyovasküler hastalıkların mortalitelerinde progresif azalma olmasıyla beraber kalp yetersizliği insidansı ve prevalansı yaşlanmayla orantılı olarak artmaktadır. Kalp yetmezliği insidansı Avrupa popülasyonunda tüm yetişkinlerde % 0.4-2 iken, 65 yaş üstü hasta grubunda ise % 6-10 civarındadır. Yaşlı hastalarda hastaneye yatışların en sık sebebidir ve bütün yatışların % 5-10' undan sorumludur (16).

Dünya çapında 15 milyondan fazla kişide kalp yetmezliği olduğu tahmin edilmektedir. Son yıllarda batı ülkelerinde kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin giderek azalmasına rağmen, kalp yetmezliği özellikle yaşlı popülasyonda prevalansı giderek artan bir hastalık olmaya devam etmektedir. Kalp yetersizliğinin prevalansının artmasının başlıca sebepleri ise yaşlı nüfusun giderek artması ve

kardiyovasküler hastalıklarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte yaşam süresindeki artmadır (16).

2.1.3. Etiyoloji

A- İskemik kalp hastalığı

B- Kardiyomiyopatiler

1. Dilate kardiyomiyopati (idiyopatik/ sekonder)

A- İdiyopatik

B- Sekonder (Spesifik) kardiyomiyopatiler

a- İnflamatuvar:

İnfeksiyöz: Viral, Riketsiyal, Bakteriyel, Fungal, Spiroketal, Paraziter vs.

Non- infeksiyöz: Kollajen doku hastalıkları, Granülomatozlar, Kawasaki Hastalığı, Post/ peripartum kardiyomyopati, Akut transplant rejeksiyonu

b- Toksik: Alkol (Etil), Kanser ilaçları (Antrasiklin deriveleri)

c- Metabolik: Beslenme bozuklukları, Endokrinolojik nedenler, Elektrolit dengesizlikleri

d- Familial: Nöromiyopatik, Progresif muskuler distrofi, Miyotonik muskuler distrofi, Freidreich atakisisi, Herediter Dilate kardiyomyopati (monogenik otozomal dominant)

2. Hipertrofik kardiyomyopati

3. Restriktif kardiyomiyopati

4. Sağ ventrikül kardiyomiyopati

5. Sınıflandırılmayan kardiyomiyopatiler

C- Kalp kapak hastalığı (Romatizmal ya da non romatizmal): Aort ve mitral yetersizliği

D- Konjenital kalp hastalıkları

1. Ventriküler septal defekt veya Patent duktus arteriyozis gibi şanlı hastalıklar

2. Hipoplastik sol kalp, büyük arterlerin transpozisyonu

E- Hipertansiyon

F- Diyabetes mellitus

2.1.4. Fiziopatoloji

Kalp yetmezliği, birçok hastalığın sonucu olarak ortaya çıkan, kalbin yapısı veya fonksiyonunun anormal olduğu dispne, yorgunluk ve vücut boşluklarında sıvı toplanmasıyla karakterize klinik bir sendromdur (17). Tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen KY' nin prognozu hala kötüdür. Kalp yetmezliği için yıllar boyunca birçok tanımlama ileri sürülmüştür fakat bu tanımlamalar genel olarak fiziopatolojiyi net olarak ifade etmemektedir. Bu durum kardiyak debide azalma ve venöz dönüşte artış ile seyreden ve yetmezlikteki kalbin progresif olarak kötüleşmesine ve muhtemelen prematür miyosit hücresi ölümüne yol açan moleküler anormalliklerin eşlik ettiği kompleks bir sendromu yansıtır (18).

Frank Starling mekanizması, kalp dokusu akut olarak hasar gördüğünde kalp debisini korumaya çalışan kronik kalp yetersizliğinde kompensatuar rol oynayan intrinsik bir mekanizmadır. Nörohumoral aktivasyonla beraber kardiyak hasardan dakikalar sonra adaptif rol oynar. Sol ventrikül tarafından atılan kan hacminin akut olarak düşmesi, sol ventrikül diyastol sonu hacminin ve basıncının artmasına neden olur. Frank Starling mekanizmasıyla oluşan önyükteki bu artış, kasılma gücünü artırır ve bu sayede atım hacminin sağlanmasına yardımcı olur. Kronik süreçte su, sodyum tutulumu ve venokonstrüksiyon; vücudun Frank Starling mekanizmasını kullanarak önyük ve sol ventrikül dolum basıncını artırmaya yönelik girişimleri olarak görülebilir. Bu kompensatuar mekanizmalar, muhtemelen kalp yetmezliği olan hastaların yaşadığı dispneye neden olan anormal yüksek pulmoner kapiller ve arter basınçlarına yol açarlar (23).

Kalp yetmezliği, ventrikül fonksiyon bozukluğu ve periferik organ perfüzyonunda azalmayla sonuçlanan, birtakım sebeplere bağlı miyokard hasarı ile başlar. Sol ventrikül disfonksiyonu kalp debisinde düşme ve sistemik kan basıncında

azalma ile sonuçlanır. Kalp yetmezliği yapısal ve fonksiyonel yeniden yapılanmayı (remodelling) içeren dinamik bir olaydır. Miyosit hasarı veya kaybından sonra, hemodinamik yüklenmeye ve eşlik eden nörohumoral faktörlere bağlı olarak kardiyomiyosit düzeninde ve ekstraselüler matriks yapısında birtakım değişiklikler başlar (remodelling). Sol ventrikül geometrisi giderek artan dilatasyona ve hipertrofiye bağlı olarak değişir, ventrikül daha sferik bir hal alır. Kardiyak "remodelling", kalp yetmezliği semptomları gözlenmeden aylar, hatta yıllar önce başlar, semptomlar geliştikten sonra da devam eder. "Remodelling" sürecinin ilerlemesinde sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen nörohumoral aktivasyonun önemli rolü vardır. Dolaşımda veya doku düzeyinde norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokin düzeyleri artmıştır. Azalmış debiye ikincil olarak doku hipoperfüzyonunu kompanse etmek için artan nörohumoral aktivasyon, kardiyak fonksiyonların giderek daha da bozulmasına neden olur ve bu durum sempatik aktivitede artışa sebep olur. Kalp yetmezlikli hastalarda görülen baroreseptör disfonksiyonunun da bu artışa katkısı vardır. Renal hipoperfüzyona sekonder renin ve anjiyotensin düzeyleri artar. Artan sempatik aktivite, renin-anjiyotensin aktivitesini daha da artırır. Sodyum ve su tutulumu artar, arteriyel ve venöz konstrüksiyon gelişir; sonuçta artan preload ve afterloada bağlı kalbin hemodinamik yükü ağırlaşır. Bazal kalp hızı ve endotel disfonksiyonunun da katkısı ile koroner vazokonstrüksiyona eğilim artar. Nörohumoral aktivasyon ayrıca kardiyomiyositlerin genetik özelliklerini değiştirir ve bu hücreler üzerindeki oksidatif stres artar. Sonuçta hücresel düzeyde miyokardiyal kasılma bozulur ve devamında apoptoza eğilim artar. Nörohumoral aktivasyon sonucunda düzeyleri yükselen norepinefrin, anjiyotensin II, endotelin gibi peptidlerin ve sitokinlerin seviyelerini arttırdıkları gösterilmiştir. Artan metalloproteinazların etkisi ile interstisyel doku yapısında önemli değişiklikler olur; kollajen yıkımı artar. Ekstraselüler matrikste meydana gelen değişiklikler miyosit diziliminde ve kalbin geometrisinde değişikliğe neden olur, ventriküler dilatasyon izlenir (19, 20).

Yeniden yapılanmaya yol açan temel olaylar miyosit hipertrofisi, apoptozis ve interstisyel fibrozis ile başlar ve kalp boşluklarında dilatasyon, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlanır. Kalp yetmezlikli hastalarda

diyastol sonu basınç artışının neden olduğu atriyal duvar gerilimine bağlı olarak supraventriküler aritmiler, özellikle atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi görülür (21).

Kalp yetmezliğinde kardiyomiyositlerde meydana gelen yapısal değişikliklere ve artan interstisyel fibrozise bağlı olarak uyarı iletiminde karmaşıklık meydana gelir ve aritmilere zemin oluşur. Artmış sempatik tonus, hem yetmezlikteki kalbin elektrofizyolojisine yaptığı etki ile hem de elektrolit bozukluğu gelişmesine zemin hazırlaması ile malign aritmi eşiğini düşürür, ani ölüm riskini artırır. Miyokard kontraktilitesinde primer bozulma ve/veya ventriküllere aşırı hemodinamik yüklenme durumunda kalbin pompalama işlevini devam ettirebilmesi için birçok uyum (kompansasyon) mekanizması devreye girer. Bu mekanizmalar Frank Starling mekanizması, nörohumoral aktivasyon ve miyokardiyal yeniden yapılanmadır. İlk iki mekanizma kısa zamanda aktifleşerek kalbin pompalama işlevini devam ettirirken, yendiden yapılanma haftalar veya aylar içinde yavaş gelişir ve kalbin uzun dönemdeki adaptasyonunda önemli rol oynar. Kompansasyonu sağlayan bu mekanizmalar, kalbin pompalama fonksiyonunu devam ettirmek ve kan akımının devamlılığını sağlamak amacıyla kan volümünü, kalbin doluş basınçlarını, kalp hızını ve miyokard kütlesini artırır. Ancak bu mekanizmalara rağmen kalbin kasılma ve gevşeme fonksiyonu progressif olarak azalır ve KY kötüleşir (22).

2.1.5. Kalp Yetmezliğinde tanımlayıcı terimler

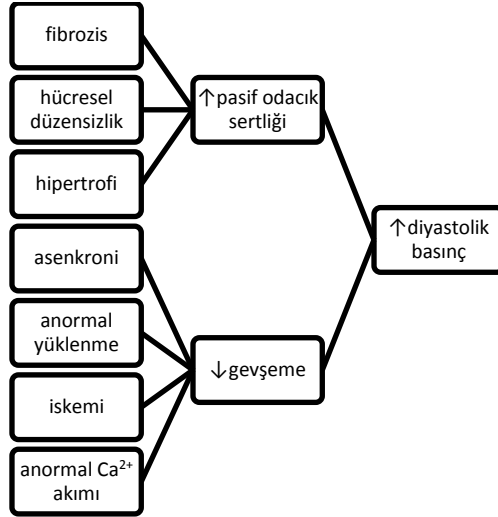
2.1.5.1. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği

Kardiyak performans değerlendirilirken genelde sistolik fonksiyon esas alınırken, son yıllarda diyastolik fonksiyonun kardiyak mortalite ve morbiditede önemli rol oynadığı, önyükü ve ardyükü etkilediği yapılan çalışmalar neticesinde belirlenmiştir. Diyastolik fonksiyon, ventrikülün yapısından ve bileşiminden önemli ölçüde etkilenir (24, 25). Kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık üçte birinde diyastolik kalp yetmezliği mevcuttur. Bu yetmezlik, pulmoner veya sistemik venöz konjesyon olarak tanımlanabilir ve normal veya normale yakın sistolik fonksiyon varlığında tespit edilebilir (26). Diyastolik kalp yetmezliğiyle ilişkili mekanizmalar Şekil 1’de gösterilmiştir (22). Hastaların yaklaşık üçte birinde ağırlıklı olarak sistolik

fonksiyon bozulmuştur ve geri kalanında sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği beraber görülür. Framingham Kalp Çalışması populasyonunda klinik kalp yetmezliği tanısı olan hastaların % 51' inde, % 50 veya daha fazla ejeksiyon fraksiyonu tespit edilmiştir (27). Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliğinin karşılaştırması tablo 1' de gösterilmiştir (22).

Tablo 1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği Karşılaştırması

Parametreler	Sistolik	Diyastolik
Öykü		
Koroner arter hastalığı	+++	++
Hipertansiyon	++	++++
Diyabet	++	++
Valvüler kalp hastalığı	++++	+
Paroksizmal dispne	++	+++
Fizik Muayene		
Kardiyomegali	+++	+
Kalp seslerinde hafifleme	++++	+
S3 galo	+++	+
S4 galo	+	+++
Hipertansiyon	++	++++
Mitral regürjitasyon	+++	+
Raller	++	+
Ödem	+++	+
Jügüler venöz distansiyon	+++	+
Göğüs röntgeni		
Kardiyomegali	+++	+
Pulmoner konjesyon	+++	+++
Elektrokardiyogram		
Sol ventrikül hipertrofisi	++	++++
Q dalgaları	++	+
Düşük voltaj	+++	-
Ekokardiyografi		
Sol ventrikül hipertrofisi	++	++++
Sol ventrikül dilatasyonu	++	-
Sol atriyum genişlemesi	++	++
Azalmış ejeksiyon fraksiyonu	++++	-



Şekil 1. Diyastolik disfonksiyondan ve artmış sol ventrikül diyastolik basıncından sorumlu faktörler

2.1.5.2. Akut ve kronik kalp yetersizliği

Akut kalp yetmezliği, sıklıkla ani başlangıçlı nefes darlığı veya kronik kalp yetmezliğinin dekompanse olması ile tanımlanır. Hastalarda periferik hipoperfüzyon bulguları ile pulmoner veya periferik ödem tablosu mevcuttur. Myokard enfarktüsü, taşiaritmi, infektif endokardite sekonder kapak rüptürü, perikard hastalıkları, akut miyokardit gibi nedenler akut kalp yetmezliğinin etyolojisinde yer almaktadır. Akut kalp yetmezliğinde pulmoner ödeme bağlı şiddetli dispne; kronik kalp yetmezliğinde ise kompensatuar mekahnizmaların aktifleşmesi ve kardiyak hipertrofi vardır. Kronik kalp yetmezliğinde birçok kompensatuar mekanizmanın olması nedeniyle kardiyak debideki düşüklük daha iyi tolere edilebilir (28, 30).

2.1.5.3. Sol ve sağ kalp yetersizliği

Sağ ve sol kalp yetmezliği, sistemik ya da pulmoner venlerde konjesyonun ağır bastığı, sıvı toplanmasıyla bacak pretibial ödem, hepatik konjesyon ve pulmoner ödem bulgularıyla ortaya çıkan sendromlardır. Sağ ventrikül yetmezliğinin en sık nedeni, sol ventrikül yetmezliği sonucu böbrek kanlanmasının yetersiz olması, tuz ve sıvı retansiyonu ve sistemik dolaşımda sıvı birikimi sonucunda pulmoner arter

basıncında artıştır. Sağ kalp yetmezliği, sol kalp yetmezliği kadar sık olup; izole sağ kalp yetmezliğinin prognozu izole sol kalp yetmezliğinden kötü seyretmektedir (31).

2.1.5.4. Yüksek debili ve düşük debili kalp yetersizliği

İstirahatte veya efor veya başka stres durumlarında ortaya çıkan kalp yetmezliği belirti ve bulguları düşük debili kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Düşük debili kalp yetmezliği, soğuk, solgun ve bazen siyanotik ekstremitelerle beraber görülen sistemik vazokonstriksiyonun klinik bulgularıyla karakterize olup bu duruma kardiyovasküler hastalığın birçok formunda (konjenital, valvüler, romatizmal, hipertansif, koroner ve kardiomyopatik) rastlanabilir. Düşük debili kalp yetmezliğinin ileri formlarında, kardiyak debideki azalma nabız basıncının daralması ile kendini gösterir. Yüksek debili kalp yetmezliğinde ekstremiteler genellikle sıcaktır, nabız basıncı genişlemiştir ve arteriyovenöz oksijen saturasyon farkı normaldir. Yüksek debili kalp yetmezliğine neden olan durumlar arasında anemi, arteriyovenöz fistüller, tirotoksikoz, beriberi, kemiğin Paget hastalığı, fibröz displazi, multipl myelom, polistemia vera, karsinoid sendrom, akromegali ve gebelik vardır (32).

2.1.5.5. İskemik ve noniskemik kalp yetmezliği

Dilate kardiomyopati, koroner arterlerin normal olduğu ve başka yapısal ya da sistemik nedenin olmadığı her iki ventrikülde de görülebilen sistolik fonksiyondaki bozukluk ve kardiyak büyüme ile karakterize bir sendromdur. Dilate kardiomyopati kalp boşluklarında dilatasyon ve sistolik disfonksiyonla karakterizedir. Dilate kardiomyopati ilerleyici kalp yetmezliğine sebep olup supraventriküler ve ventriküler aritmilere, iletim sistemi defektlerine, tromboemboliye ve ani ölüme yol açabilir. Dilate kardiomyopati kalp transplantasyonunun en sık nedenidir ve sıklıkla 3. veya 4. dekatlarda tespit edilir. % 20- 35 kadarı ailesel olup bunun dışında infeksiyöz ajanlar (coxsackievirus, adenovirus, parvovirus, HIV gibi virüsler; bakteriler, mantarlar, parazitler), toksinler, alkol, kemoterapotik ajanlar, otoimmün hastalıklar, nöromusküler hastalıklar, metabolik ve endokrin hastalıklarda etyolojiden sorumludur. Genetik geçişten

sorumlu pek çok gen tanımlanmış olup bunlardan bazıları kardiyak aktin, tropomiyosin, troponin I, T, C, miyozin ağır zincir, miyozin bağlayan protein C' dir. Hastaların birçoğunda etyoloji belirlenemez ve idiyopatik dilate kardiyomiyopati olarak adlandırılır (33).

2.1.6. Kalp Yetmezliği Sınıflandırılması

Kalp yetmezliği şiddetini belirlemede ve sınıflandırmada iki çeşit sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bunlardan biri semptomlar ve egzersiz kapasitesinin dikkate alındığı New York Heart Association (NYHA: New York Kalp Birliği) fonksiyonel kapasite sınıflandırmasıdır (34, 35). Diğer kalp yetmezliğini yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayıran Amerikan Kalp Birliği (ACC/ AHA) sınıflamasıdır.

2.1.6.1. NYHA işlevsel sınıflandırması

Sınıf I: Fiziksel harekette kısıtlanma yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmaz.

Sınıf II: Hafif harekette kısıtlanma var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.

Sınıf III: Belirgin hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.

Sınıf IV: Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülemez. Dinlenme sırasında semptomlar vardır. Herhangi bir düzeyde fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık daha da artar.

2.1.6.2. ACC/ AHA kalp yetmezliği sınıflandırması

Evre A: Kalp yetmezliği gelişme riski olan, ancak yapısal kalp hastalığı veya semptomu olmayan olgular.

Evre B: Yapısal kalp hastalığı olan fakat semptomu olmayan olgular.

Evre C: Yapısal kalp hastalığı ve önceden veya halen semptomu olan olgular.

Evre D: Özellik arz eden tıbbi tedavi gerektiren refrakter kalp yetmezliği olan olgular.

Bu sınıflandırma sistemi büyük ölçüde kliniğe dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini spesifik hasta alt gruplarına daha fazla odaklanmış biçimde yönlendirmesine izin vermektedir. Hastalar genellikle bir sonraki evreye doğru ilerleme gösteriyor olsalar da bazen D' den C' ye geçebilirler (36).

Kalp yetmezliği tanısı konulan hastaların üçte ikisinde sol ventrikül dilatasyonu ve sistolik fonksiyon bozukluğu mevcut olup hastaların % 60 kadarı NYHA sınıflandırmasına göre ikinci ve üçüncü basamaktadır. Medikal tedavideki ilerlemelere rağmen kalp yetmezliği hastalarının %20' sinde en az orta seviyede semptomlar devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite %50' ye kadar ulaşmaktadır (37).

2.1.7. Kalp Yetmezliği Kliniği

2.1.7.1. Öykü

Kalp yetmezliği semptom ve bulguları hastaların hastaneye başvurma sebebi olduğundan dolayı erken tanıda semptomlar ve bulgular belirleyici önem taşımaktadır. İyi bir anamnez ve fizik muayene bu hastalarda çok önemlidir (38).

Konjestif kalp yetmezliğinin en sık görülen semptomu nefes darlığı olup, inspirasyon sırasında yeterince hava alamama duygusudur. Nefes darlığından sonra hastalarda sık görülen semptomlar kuru öksürük, yorgunluk, halsizlik, nokturnal serebral semptomlar, çarpıntı, ödem, karında şişlik ve dolgunluk hissidir. Kalp yetmezliğinin evresi ilerledikçe önce hafif eforla, sonunda istirahatte nefes darlığı oluşur. Akut kalp yetmezliğinde oksijen difüzyon kapasitesinde azalmaya ikincil olarak pulmoner ödem gelişir ve hastalarda dispne olur. Kronik kalp yetmezliğinde

artmış fizyolojik ölü boşluk, artmış hava yolu direnci, azalmış akciğer kompliyansı ve solunum kaslarının yorulmasına ikincil olarak dispne gelişir. Sırt üstü yatar pozisyondayken nefes darlığı gelişmesi ortopne olarak adlandırılır. PND ise hastayı uykudan uyandıran ani gelişen nokturnal dispnedir (39).

Kalp yetmezliğinde sık görülen semptomlardan birisi de yorgunluk ve halsizliktir. Yorgunluk ve halsizlik kalp yetmezliğinde sık görülse de tanı için spesifik değildir. Azalan kardiyak debi sonucunda iskelet kaslarını da içeren organların yetersiz perfüzyonuna bağlı geliştiği düşünülmektedir. Kalp yetmezliğine eşlik edebilen hipotansiyon, hipovolemi, hipopotasemi de yorgunluk ve halsizlikten sorumlu olabilir. Kronik kalp yetmezliği hastalarındaki yorgunluğun bir sebebi de anemidir ve hastaların yaklaşık % 4 ile % 55' inde görülür. Aneminin ciddiyeti kötü prognoz göstergesi olup hemoglobin değerindeki her 1 g/ dL azalma, hayatta kalma oranını % 13 azaltmaktadır (40).

Kalp yetmezlikli hastalarda kardiyak debinin azalmasıyla beraber serebral hipoperfüzyon gelişir ve buna bağlı hastalarda mental konfüzyon ve disoryantasyon mevcuttur. Elektrolit bozukluklarıyla beraber kanda yükselen toksik metabolitler de semptomlara neden olabilir. Yapılan bir çalışmada konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda % 37 oranında major depresyon ve %22 oranında minör depresyon tespit edilmiştir (41).

Kalp yetmezliği bulunan hastalarda kompensasyon mekanizması olarak görülen sinüs taşikardisinin yanı sıra ventriküler ve atrial erken atımlar, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon gibi ritm bozuklukları görülebilir ve bu durum hastalarda çarpıntıya sebep olabilir. Ventriküler fibrilasyon kalp yetmezliğine bağlı ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur. Bazen hızlı ventrikül yanıtı atrial fibrilasyon ilk semptom olabilir ya da yeni gelişen ve uzamış atrial fibrilasyon atağı hastanın dekompanse olmasına neden olabilmektedir. Kalp yetmezliği hastalarında sol ventrikül diyastol sonu basıncının artması nedeniyle atrial kontraksiyonların sol ventrikül doluşunda etkisi önemlidir. Bu sebepten ötürü yeni gelişen atrial fibrilasyon atağı azalmış ejeksiyon fraksiyonuna adapte olmuş kalbin adaptasyonunu bozarak hastanın dekompanse hale gelmesine sebep olabilir. Ayrıca

kronik atrial fibrilasyonu olan hastalarda ventrikül hızı kontrol edilmezse kalbin sistolik fonksiyonlarında azalmayla sonuçlanan taşikardiyomiyopati sendromuna neden olabilir (42).

Kalp yetmezliği hastalarında sağ kalp yetmezliğine ve volüm yükünün artmasına bağlı olarak vücutta ödem oluşur. Ödem ilk önce alt ekstremiteleri tutar, pretibial bölgede gide bırakır ve gün içerisinde yerçekimine bağlı olarak artış gösterir. Hasta eğer yatıyorsa ödem daha çok sakral bölgede belirgindir. Erişkin bir insanda belirgin ödem olabilmesi için 4- 5 lt. sıvının intersitisyumda birikmesi gerekir. Ödemin başlıca mekanizması renal kan akımının azalmasına bağlı RAAS aktivasyonu sonucu su ve tuz tutulmasıdır. Kalp yetmezliği hastalarında ödemin başka bir nedeni de antidiüretik hormon artışı ve lenfatik drenajın bozulmasıdır. Ödem sıvısının karın boşluğunda birikmesi ile oluşan asit, karında şişlik hissine yol açar. Mide, barsak ve karaciğerde konjesyon oluşması da kalp yetmezlikli hastalarda karında şişkinlik, dolgunluk, bulantı ve kusmaya sebep olabilir (43).

Tablo 2. Framingham Tanı Kriterleri

Major kriterler

Paroksizmal noktürn timer dispne
Boyun venlerinde dolgunluk
Akciğerlerde raller
Kardiyomegali
Akut pulmoner ödem
Ventriküler galo
Santral ven basıncı >16 cmH₂O
Sirkülasyon zamanı >25 san.
Hepatojügüler reflü
Otopside pulmoner ödem, visseral konjesyon veya kardiyomegali saptanması
Konjestif kalp yetmezliği tedavisi ile 5 günde 4.5 kg'nin üstünde kilo kaybı

Minör kriterler

Bilateral ayak bileği ödemi
Noktürn timer öksürük
Noktürn timer veya egzersiz sırasında dispne
Hepatomegali
Plevrada sıvı
Vital kapasitede maksimum değerin 1/3'üne düşme
Taşikardi (>120 atım/dakika)

Bahsedilen semptom ve bulgular hastalarda tek başına olabilecekleri gibi çoğu hastada birkaçı beraber görülebilmektedir. Fakat birkaç semptoma ya da bulguya göre kalp yetmezliği tanısı koymak doğru olmayabilir. Kalp yetmezliği tanısı için çeşitli skorelama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorelama sistemlerinden klinisyenler tarafından en çok bilinenleri ve kullanılanları Framingham tanı kriterleri (Tablo 2) ve Boston tanı kriterleridir (Tablo 3). Framingham tanı kriterlerinde semptomlar ve bulgular major ve minör olarak sınıflandırılmış olup tanı için 2 major kriter veya 1 major kritere ek olarak 2 minör kriter gerekmektedir.

Tablo 3. Boston Tanı Kriterleri

Hikaye	
İstirahat dispnesi	4 puan
Ortopne	4 puan
Paroksizmal noktürnal dispne	3 puan
Düz yolda dispne	2 puan
Yokuşta dispne	1 puan
Telekardiyografi	
Alveolar pulmoner ödem	4 puan
İnterisiyel pulmoner ödem	4 puan
Bilateral pleural effüzyon	4 puan
Kardiyotorasik indeks >0.5	4 puan
Üst zonlarda redistrübyon	2 puan
Fizik muayane	
İstirahat kalp hızı 90-100	1 puan
İstirahat kalp hızı >110	2 puan
Jügüler ven basıncı >6cmH ₂ O	2 puan
Jügüler ven basıncı >6cmH ₂ O ve hepatomegali/pretibial ödem	3 puan
Akciğerde ral (bazalde)	1 puan
Akciğerde ral (>bazal)	2 puan
Wheezing	3 puan
S ₃	3 puan
DEĞERLENDİRME	
Her kategoriden en fazla 4 almak kaydı ile	
8-12 puan	Kesin kalp yetersizliği
5-7 puan	Muhtemel kalp yetersizliği
<4 puan	Düşük kalp yetersizliği olasılığı

2.1.7.2. Fizik muayene

Kalp yetmezliğinde tam bir muayene gerekmektedir. Tam bir kardiyovasküler muayene, hem periferik hem de kardiyak bulguları bünyesinde barındırır. Kalp yetmezliğinde ikter, siyanoz, boyun venöz dolgunluğu, solukluk, peteşi, ekimoz, çomak parmak, adrenerjik aktivasyon artışına bağlı terleme, bacaklarda ve karında şişlik, kaşeksi, solunum sayısında artış inspeksiyonla gözlemlenebilecek bulgulardır. Palpasyonda ekstremitelerde soğukluk, kalp tepe atımında yer değiştirme, pretibial ödem, hepatojuguler reflü, hepatosplenomegali ve asit tespit edilebilecek muayene bulgularıdır. Perküsyonla hastada plevral effüzyon, asit, kardiyomegali saptanabilir. S3, S4 varlığı, galo ritmi, S1 ve S2 şiddetinde azalma, P2' de sertleşme, sistolik ve diyastolik üfürümler, perikardiyal sürtünme sesi, akciğerde ince ve kaba raller, ronküs, wheezing, barsak seslerinde azalma oskültasyonla saptanabilecek bulgulardır. Kalp yetmezliğini düşündüren fizik muayene bulguları Tablo 4' de özetlenmiştir (44).

Kronik stabil kalp yetmezliğinde tedaviye ve sodyum alımına uyumsuzluk, akut myokard iskemisi, düzeltilmemiş yüksek kan basıncı, infeksiyon, obezite, atrial fibrilasyon ve diğer aritmiler, aşırı alkol tüketimi, diyabet ve guatr gibi endokrin bozukluklar, negatif inotropik ilaçlar, nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar akut dekompanseasyon sebepleridir ve kalp yetmezliğini stabil hale getirmek için bu nedenlerin hızlıca düzeltilmesi gerekmektedir (44).

2.1.7.3. Tanısal testler

2.1.7.3.1. Biyokimyasal tetkikler

Kalp yetmezliği olan hastaların tanısal değerlendirmesinde tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri), serum elektrolitleri, serum kreatinin, tahmini glomerül filtrasyon hızı (GFR), glukoz, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve idrar incelemesi rutin önerilen testler arasında yer alır (45).

Anemi, kalp yetmezliği atağını şiddetlendirebilmektedir. Ayrıca pulmoner hastalıklar, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve pulmoner arteriyovenöz malformasyon olan hastalarda artmış hematokrit değerleri saptanır. Kalp yetmezliğinde uygunsuz dozda kullanılan diüretik, ACE inhibitörleri ve bazen potasyum tutucu diüretikler renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Hiponatremi ve renal fonksiyon bozukluğu kalp yetmezliğinde kötü prognoz parametreleri olarak bilinmektedir. İdrar analizi; proteinüri ve glikozürinin saptanması açısından faydalıdır. Karaciğer enzimlerindeki yükselme artmış hepatik konjesyona bağlı olabilir. Tirotoksikoz sonucu gelişen kalp yetmezliği hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyonla ilişkilidir (46).

Tablo 4. Kalp yetmezliğinde fizik muayene bulguları

Kardiyovasküler bulgular
Taşikardi
Boyun ven dolgunluğu
Hepatojügüler reflü
Kardiyomegali
Galo ritmi
Pulsus alternans
Kalp üfürümleri
S ₁ ve S ₂ şiddetinde azalma
P ₂ ' de sertleşme
Ekstremitelerde soğukluk
Pulmoner bulgular
Ral
Ronküs
Sürtünme sesi
Wheezing
Abdominal bulgular
Asit
Hepatosplenomegali
Pulsatil karaciğer
Barsak seslerinde azalma
İleus
Sistemik bulgular
Ödem
Kaşeksi
Peteşi/ekimoz
Rash
Artrit

2.1.7.3.2. Akciğer grafisi

Kardiyomegali, sol ventrikül diyastol sonu basıncı yüksek olan hastalarda en sık tespit edilen radyolojik bulgudur. Pulmoner venlerin belirginleşmesi, intertisiyel gölgelerde belirginleşme, kerley A ve B çizgileri, plevral effüzyon konjestif kalp yetmezliğinin radyolojik bulgularıdır. Kardiyomegali sadece akut kalp yetmezliğinde değil, kronik kalp yetmezliğinde de bulunmayabilir.

2.1.7.3.3. Elektrokardiyografi

Kalp yetmezliğinde istirahat EKG' si genellikle anormaldir. Kalp yetmezliğinde elektrokardiyografik değişiklikler sıklıkla görülür ve elektrokardiyografinin (EKG) normal olması sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu %90 oranda dışlar (47). Bu elektrokardiyografik değişiklikler geçirilmiş miyokard infarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, miyokard iskemisini gösteren T dalga değişiklikleri, sol ventrikül (LV) hipertrofisi, özgül olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Ritim değerlendirilmesinde sinüs taşikardisi, atriyal ve ventriküler aritmiler sıkça görülür. Dal blokları ve intraventriküler ileti gecikmeleri kalp yetmezliği hastalarında sık görülen EKG bulgularıdır. İskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresi prognozun bir göstergesi olabilir. İskemik kalp hastalığı olanlarda anterior derivasyonlarda Q dalgası ve sol dal bloğu azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) iyi bir göstergesidir. EKG' de atriyal fibrilasyon, flutter ve ventriküler aritmi saptanması kalp yetmezliği tedavisinin yönlendirilmesinde önem taşır (48).

2.1.7.3.4. Ekokardiyografi

Kalp yetmezliği tanısı için en sık kullanılan yöntem ekokardiyografidir. Ekokardiyografi kolay erişilebilen, invazif olmayan, hızlı ve güvenli bir yöntemdir ve kalp anatomisi, duvar hareketleri, kapak fonksiyonları konularında kapsamlı bilgiler verir. Kalp yetmezliği ile başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LV çapları, duvar kalınlıkları ve kapak yapılarını değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi yapılmalıdır. Ekokardiyografi kardiyak

fonksiyon bozukluğuna ilave olarak kalp yetmezliği etyolojisi ile ilgili yararlı bilgiler de vermektedir (49). Ekokardiyografi sadece kalp yetmezliğinin tanısında değil tedavinin takibinde de güvenle kullanılabilmektedir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma, kardiyak output, sol ventrikül duvar skor indeksi, doku dopler parametreleri kullanılan başlıca parametrelerdir.

2.1.7.3.5. Egzersiz testi

Egzersize intolerans kalp yetmezliği hastalarında en sık görülen semptomlardandır. Kardiyopulmoner egzersiz testi, havayollarında gaz değişimindeki ölçümler yoluyla egzersiz uyarısına kardiyovasküler ve pulmoner sistemlerin verdiği cevabı tespit eder. Bu lmler egzersiz sırasındaki elektrokardiyografi, kan basıncı ve kalp hızı cevabı ile beraber değerlendirilir. Test kalp yetmezliği hastalarında semptomları provake ederek tanıya yardımcı olabilir. Kardiyopulmoner egzersiz testi kronik kalp yetmezliği hastalarında kardiyovaskuler riski belirlemek için kullanılan önemli bir testtir. Kalp yetmezliği hastalarında efor kapasitesinin tespit edilmesi, kalp hızı değerkenliği, eforla aritmi ve dinamik EKG değeriklikleri önemli prognostik kriterlerdendir. Özellikle fonksiyonel kapasite mortalite için önemli bir risk faktörüdür (50).

2.1.7.3.6. Koroner anjiografi ve kateterizasyon

Koroner anjiografi, egzersize bağlı anginal yakınma ya da iskemik kökenli sol ventrikül disfonksiyonundan şüphelenilen hastalarda eğer koroner arter hastalığı açısından yüksek risk varsa düşünülmelidir. Kardiyojenik çok ya da akut pulmoner ödem hastalarında acil olarak uygulanmalıdır. Kalp kateterizasyonunun önemli bir bölümünü hemodinamik ölçümler oluşturmakla beraber kalp kateterizasyonuyla sol kalp, sağ kalp, sistemik ve pulmoner arter basınçları, vasküler direnç, atım hacmi ve ejeksiyon fraksiyonu hakkında önemli bilgiler elde edilir. İnrakardiyak basınçların ve kalp debisinin ölçümü hastanın klinik durumu veya tanı ve tedaviye öncülük etmesi nedeniyle önemli bilgiler sağlamaktadır.

2.1.7.3.7. Holter EKG

Holter EKG, çarpıntı ya da senkop gibi aritmiyi düşündüren semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde ve atriyal fibrilasyon (AF) bulunan hastalarda ventrikül hız kontrolünü izlemede yararlı bir yöntemdir. Atriyal ve ventriküler aritmilerin saptanmasını ve nitelik, sıklık ve sürelerinin değerlendirilmesini ve kalp yetmezliği semptomlarının nedeni ya da ağırlaştırıcı etmeni olabilecek sessiz iskemi ataklarının ortaya çıkarılmasını sağlar. Kalp yetmezliğinde uzun süreli olmayan semptomatik ventriküler taşikardi yaygındır ve bu durum kötü prognozla bağlantılıdır. Kalp hızı değişkenliği de kalp yetmezliğine bağlı mortalitede prognostik bir role sahiptir (51).

2.1.7.3.8. Elektrofizyolojik monitorizasyon

Senkop, presenkop ve resüsitasyondan geçen hasta grubunda aritmi tespiti açısından elektrofizyolojik tetkikler önemlidir. KY' de ventriküler aritmiler çok sık olmakta ve bu hastaların %50' sinde ani kardiyak ölüm meydana gelmektedir.

2.1.7.3.9. Endomyokardiyal biyopsi

Bazı miyokard hastalıklarının tanısında endomiyokardiyal biyopsi (EMB) kullanılabilir. AHA/ ACC/ ESC tarafından yayınlanan bildiride EMB endikasyonları konusunda etyolojisi bilinmeyen ve ventriküler aritmiler veya atriyoventriküler (AV) kalp bloğu ile durumu hızla kötüleşen akut ya da fulminan kalp yetmezliği hastalarında ya da standart kalp yetmezliği tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi önerilmektedir.

2.1.7.3.10. Kardiyak MRG

Kardiyak MRG, ekokardiyografi ile elde edilen bilgilere ek olarak iskemi ve canlılık değerlendirilmesinde de kullanılabilir. İnvaziv olmayan bir teknik olmasının yanı sıra hacimlerin, kütlenin ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde altın standarttır. Ekokardiyografik çalışmalarda görüntü kalitesi yetersiz olan hastalarda

alternatif bir görüntüleme yöntemidir. Her ne kadar ekokardiyografiye üstün olsa da her yerde ulaşılabilir olmayışı, belirli metalik implantları olan hastalarda kullanılamaması ve maliyeti işlemin kısıtlılıklarındandır (52).

2.1.7.4. Prognoz ve mortalite ile ilgili faktörler

Kalp yetmezliği sık hastaneye yatışlar, çoklu ilaç kullanımı, efor kapasitesinin azalması gibi durumlara sebep olan ve hastanın yaşam konforunun önemli derecede azalmasına sebep olan bir sendromdur. Bununla beraber kalp yetmezliğinin prognozu çoğu onkolojik hastalıklardan daha ölümcül seyrederek ve prognozu daha kötüdür. Kalp yetmezliği tanısı alan hastaların % 50' si 4 yıl içerisinde hayatını kaybeder . Son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda bir yıllık mortalite % 50' dir (53).

Kalp yetmezliği sıklığı logaritmik olarak artmaktadır ve kalp yetmezliği tanısı almış hasta sayısının artması bu sendromun önemini daha da arttırmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği' nin epidemiyolojik verilerine göre, Avrupa' da en az 15 milyon kalp yetmezliği hastası vardır (53). Kalp yetmezliğinde ölümün en sık sebebi kardiyovasküler kaynaklıdır. Ölümün önde gelen sebebi kalp yetmezliğinin kötüleşmesi (dekompanseasyon) ve ani kardiyak ölümdür. MERIT HF çalışmasının sonuçlarına göre NYHA sınıf 2 hastalar daha çok ani kardiyak ölümden kaybedilirken, NYHA sınıf 4 hastalarda ise daha çok sol ventrikül yetersizliğinden dolayı ölüm meydana gelmektedir (54).

Kalp yetmezliğinde prognoz; hastaların bulundukları evre, fonksiyonel sınıfları, hemodinamik özellikleri ve biyokimyasal belirteçlerin düzeyine göre değişiklik göstermektedir. Koroner arter hastalığı varlığı, erkek cinsiyet, yüksek NYHA fonksiyonel sınıfı, düşük egzersiz kapasitesi, yüksek istirahat kalp hızı, düşük sistolik basınç, persistan S3 varlığı, kardiyak kaşeksi, daralmış nabız basıncı, istirahatte kullanılan oksijen miktarında azalma, düşük sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, düşük kardiyak indeks, yüksek sol ventrikül dolum basıncı, yüksek sağ atriyal basınç, artmış periferik direnç kötü prognozu belirlemede belli başlı klinik ve hemodinamik parametrelerdir. Kan seviyesinde artmış norepinefrin, renin, NT-

proBNP, arginin vazopressin, atriyal ve brain natriüretik peptid, interlökin 1 ve 6; azalmış serum sodyum, potasyum, magnezyum seviyeleri kötü prognozu öngördürür. Elektrokardiyografide sık ventriküler ekstrasistol, süreğen olmayan ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon varlığı kalp yetmezliği hastalarında kötü prognoz belirteçleridir.

2.1.8. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi

Kalp yetmezliği hastasında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane yatışlarını azaltmak ve sağkalımı arttırmaktır. Mortalitedeki ve hastaneye yatışlardaki azalma, uygulanan kalp yetmezliği tedavisinin etkinliğini yansıtmaktadır. Semptomların ve bulguların düzeltilmesi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve efor kapasitesinin artırılması hastalar için önemli olmakla beraber bu hastalarda multidisipliner bir tedavi stratejisi izlenmelidir. Kalp yetmezliği tedavisi nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi olarak iki alt başlık altında incelenebilir.

2.1.8.1. Nonfarmakolojik tedavi

Kalp yetmezliği tedavisindeki farmakolojik gelişmelerle birlikte eğitim, diyet, egzersiz ve kilo takibi gibi nonfarmakolojik yaklaşımların klinik yararı gösterilmiştir ve bu yaklaşımlar klavuzlarda yer bulmuştur. Yaşam tarzı değişiklikleri kalp yetmezliğine bağlı semptomların kontrol edilmesini kolaylaştırır, efor kapasitesini iyileştirir, morbiditeyi ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatır. Yayınlanan bir metaanalizde kalp yetmezliği bulunan hastalarda multidisipliner yaklaşım ile hastaneye tekrar başvuru oranının % 30 oranında azaldığı belirtilmiştir (55, 56). Kalp yetmezliği multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve kılavuzlar doğrultusunda medikal tedavinin optimize edilmesini, özbakıma yönelik hasta eğitimini ve psikososyal desteği içerir (57).

Hastaların tedaviden maksimum fayda görmesi için hastanın doktor, diyetisyen, fizyoterapist ve psikologtan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından hastalığın doğası ve seyri hakkında bilgilendirilmesi gerekir. Hastaların uygun eğitim

aldıkları zaman özbakım stratejilerine daha iyi uyum sağladıkları ve yaşam kalitelerinin düzeldiği bilinmektedir.

Kalp yetmezliği olan hastaların diyet önerileri tuz kısıtlamasına odaklanmıştır. Sıvı retansiyonunu önlemek için semptomatik kalp yetmezliği hastasında tuz kısıtlaması (2- 3 gr/ gün) önerilmektedir. Ciddi kalp yetmezliği olan hastalara daha fazla tuz kısıtlaması (< 2 gr/ gün) önerilebilir. Diyetteki sodyum miktarının artışıyla diüretik tedavinin etkisi azalmaktadır (58). Tuz kısıtlaması standart bir öneri olmasına rağmen kalp yetmezliği hastasında sıvı kısıtlamasının yeri önemlidir. Ciddi kalp yetmezliğinde sıvı alımını 1, 5 ile 2 litre/ gün olacak şekilde azaltmak hem sıvı retansiyonunu önler hem de hastanın diüretik ihtiyacını azaltır (59).

Günlük kilo takibi hastalara en az önerilen non- farmakolojik önlemlerden birisidir. Kilodaki değişkenlik direkt olarak sıvı retansiyonu ve diüretik dozuyla ilişkili olup kalp yetmezliğinin kötüleşmesinin bir göstergesidir. Konjesyonu göstermesi bakımından günlük kilo kontrolü oldukça objektif bir parametredir.

Kalp yetmezliği hastalarında alkol negatif inotropik etki yapabilir ve kan basıncında artışa neden olarak aritmileri tetikleyebilir. Alkolik kardiyomiyopati şüphesi olan hastalarda alkol alımı yasaklanmalıdır. Diğer hastalarda günlük 10- 20 gram kadar alkol alımına izin verilebilir. Sigara içimi ise kesinlikle yasaklanmalıdır. Sigara kalp hızını ve sistemik kan basıncını arttırarak kalp yetmezliğini alevlendirir. Ayrıca sol ventrikül doluş basıncında ve periferik vasküler dirençte artışa sebep olarak kardiyak debide azalmaya neden olur. Kardiyak işyükünün artması ve karboksihemoglobin nedeniyle oksijen miktarı azalır ve oksijen ihtiyacı artar (59).

Kalp yetmezliği bulunan hastalar kronik hastalık durumu, ileri yaş, malnutrisyon, multiorgan hasarı, metabolik anormallikler ve depresyon gibi durumlardan dolayı enfeksiyonlara yatkındırlar. İnfluenza ve pnömokok enfeksiyonları en sık rastlanan toplum kökenli enfeksiyonlardır. İnfluenzaya bağlı mortalite ve morbidite yaşla birlikte artmakta olup bu durum kalp yetmezliği gibi kronik hastalığı olanlarda daha belirgindir. İnfluenza salgını dönemlerinde kalp

yetmezliğine bağlı hastaneye yatışlar artmaktadır. Kalp yetmezliği post influenza mortalitesini yüz kat arttırmaktadır. Pnömonokok aşısı kalp yetmezliğini presipite eden veya kötüleştiren solunum yolu enfeksiyonlarını azalttığı için kalp yetmezliği hastalarına önerilmektedir. Semptomatik kalp yetmezliği olan ve kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara yıllık influenza aşısı kılavuzlar doğrultusunda önerilmektedir (60, 61).

2.1.8.2. Farmakolojik tedavi

Kalp yetmezliğinde farmakolojik tedavinin iki ana amacı vardır. Bunlar semptomların iyileştirilmesi ve prognuzun düzeltilmesidir. Bazı ilaçlar sadece semptomatik düzelme sağlarken, diğerleri hem semptomatik düzelme sağlar hem de mortaliteye olumlu yönde etki eder. Tablo 5’ de kalp yetmezliğinde kullanılan belli başlı ilaçların listesi verilmiş olup bu ilaçlar prognoza ve semptomlara etki etmelerine göre listelenmiştir (62).

Tablo 5. Kalp yetersizliğinde farmakolojik tedavi

İlaç	Semptomlarda iyileşme	Prognozda iyileşme
Diüretikler		
Kıvrım diüretikleri ve tiyazidler	+	-
Spironolakton	+	+
Eplerenon	+	+
Renin-anjiyotensin sistemi		
ACE inhibitörleri	+	+
Anjiyotensin II reseptör blokerleri	+	+
İnotroplar		
Digoksin	+	-
Dobutamin	+	-/↓
Beta-blokerler	+	+

2.1.8.2.1. ACE inhibitörleri

ACEİ’ leri, KY hastalarında hem semptomların tedavisinde, hem de prognozu iyileştirmek için kullanılmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda da ACEİ’ lerinin prognozu olumlu yönde etkilediği ve semptomlarda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmaların doğrultusunda, ACEİ’ leri kontrendikasyonu olmayan semptomatik KY hastalarına ve semptomlardan bağımsız olarak EF < % 40 olan tüm

hastalara verilmelidir. Miyokard infarktüsü sonrası, ACEİ' leri özellikle yararlıdırlar. Yalnızca KY' nin tedavisi için değil, ventrikülün zaman içinde şeklinin değişmesinin önlenmesinde de olumlu katkıları vardır. Çeşitli hasta gruplarıyla yapılan pek çok çalışmada ACEİ' lerinin infarktüs sonrası dönemde sağ kalım süresini uzattığı gösterilmiştir. Prognozdaki bu iyileşme, klinik KY kanıtları bulunan hastalar kadar asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olanlar ($EF < 40\%$) için de geçerlidir (63).

ACEİ' leri genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. Ancak tedavi sırasında hipotansiyon, renal fonksiyonlarda bozulma ve öksürük gibi bazı sorunlarla karşılaşılabilir. İlaç başlamadan önce anjiyoödem hikayesi, bilateral renal arter stenozu, serum potasyumunun > 5.0 mmol/ L, serum kreatininin > 2.5 mg/ dL ve ağır aort stenozu bulunması tedaviye başlamak için kontrendikasyon olarak kabul edilir. Tedavi başladıktan 1 hafta sonra renal fonksiyonlar ve serum elektrolitleri kontrol edilmelidir.

Kalp yetmezliği hastasında, tedavideki amaç ACEİ' lerini kanıta dayalı hedef dozlarda veya maksimal tolere edilebilen dozlarda hastaya vermektir. Tablo 6' da kalp yetmezliğinde kullanılması önerilen ACE inhibitörleri ve dozları görülmektedir. Doz titrasyonu başlangıçtan genellikle 2- 4 hafta sonra yapılabilir. Renal fonksiyonlarda önemli bozulma ve hiperkalemi varlığında doz artırılması düşünülmemelidir. Doz artırımından 1 hafta sonra renal fonksiyonların ve serum elektrolitlerinin kontrolü önerilmekle beraber yatan hastalarda veya yakın takip edilen hastalarda dozun titre edilmesi daha hızlı gerçekleştirilebilir (62).

Tablo 6. ESC klavuzları tarafından önerilen ACE inhibitörleri ve dozları

	Başlangıç dozu (mg)	Hedef doz (mg)
Kaptopril	6.25 t.i.d	50 t.i.d
Enalapril	2.5 b.i.d	10-20 b.i.d
Lisinopril	2.5-5.0 o.d	20-35 b.i.d
Ramipril	2.5 o.d	5 b.i.d
Trandolapril	0.5 o.d	4 o.d

2.1.8.2.2. Anjiotensin II reseptör antagonistleri

ARB' lerin kullanılması, KY hastalarında renin- anjiyotensin sisteminin inhibe edilmesi için ikinci bir seçeneği temsil eder. Prognosa etkisi açısından ACEI' lere ait kanıtlar ARB' lere göre çok daha güçlüdür. Bu nedenle bu iki grup ilaç birbirinin eşdeğeri olarak düşünülmemelidir. KY tedavisinde ARB' ler, ACEI tedavisine toleransı olmayan, özellikle de öksürük nedeniyle ACEI kullanamayan hastalarda ikinci seçenek olarak önerilmektedirler.

ACEI' lerine toleransı olmayan hastalarda, ARB' lerin prognozu olumlu yönde etkilediğine ait kanıtlar vardır. Mevcut ACEI tedavisinin üzerine ARB eklenmesinin semptomların azaltılması, hayat kalitesinin düzeltilmesi, KY' ne bağlı hastaneye yatışların ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin azaltılmasında katkılarının olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, kontrendikasyon ve intolerans olmadığı sürece, EF < % 40 KY hastaları optimal ACEI ve beta bloker tedaviye rağmen semptomatik kalıyorlarsa ve aldosteron antagonisti tedaviye eklenmemişse, tedaviye ARB ilavesi önerilir .

ARB' ler, ACEI' lerine benzer oranda renal fonksiyonlarda bozulma, hiperkalemi ve semptomatik hipotansiyona yol açarlar. Öksürüğe ise neden olmazlar. Anjiyoödem hariç ACEI' leri ile kontrindikasyonları aynıdır. Benzer şekilde sadece yeterli renal fonksiyonu olan, serum potasyumu normal sınırlardaki hastalarda kullanılmalıdır. Serum elektrolitlerinin ve renal fonksiyonların seri takibi önemlidir ve hastalarda düşük dozla tedaviye başlanıp hastanın tolere edebildiği maksimum doza kadar arttırılmalıdır. ESC klavuzları doğrultusunda kalp yetmezliğinde kullanılması önerilen ARB' ler ve dozları Tablo 7' de gösterilmiştir (63).

Tablo 7. ESC klavuzları tarafından önerilen ARB ve dozları

	Başlangıç dozu (mg)	Hedef doz (mg)
Kandesartan	4 ya da 8 o.d	3.2 o.d
Valsartan	40 b.i.d	160 b.i.d
Losartan	50 o.d	150 o.d

2.1.8.2.3. Diüretikler

Diüretiklerin prognoz üzerine etkileri kontrollü, randomize çalışmalarda gösterilmemiş olmasına rağmen sıvı retansiyonu olduğunda ya da pulmoner konjesyon, periferik ödem geliştiğinde bu ajanların kullanımı gereklidir. Diüretiklerin kullanımı dispne'de hızlı düzelme ve egzersiz toleransında hızlı düzelme ile sonuçlanır (64).

Konjesyon semptom ve bulguları olmadan diüretiklerin tedavide yeri yoktur, bu durumda kullanımları nörohumoral aktivasyonu artırarak zararlı olabilir. Diüretikler genellikle sıvı retansiyonun klinik olarak düzelmesi için gereken dozlarda verilir, fakat tedavinin etkinliğini değerlendirmek için santral venöz basıncın ölçülmesi daha doğru bir yaklaşımdır. Fazla diürez yapmak hastaya yetersiz diürez yapmak kadar zararlı olabilir (65).

Hipotansiyon, yorgunluk veya normal juguler venöz basınç olmasına rağmen gözlenen azotemi diüretik dozunun azaltılması gerektiğine işaret etmektedir. Diüretik ihtiyacı hastanın diyeti ve aktivite düzeyine göre değişkenlik gösterebildiği için hastaların diüretik dozlarını kendilerinin ayarlaması uygun bir yaklaşımdır. Hastalara konjesyon semptomlarını en az hissettikleri, vücut ağırlığını sabit tutacak şekilde kendi diüretik dozlarını ayarlamaları önerilebilir (66). Diüretik kullanan hastalara, diüretik ile potasyum kaybı olduğundan dolayı serum potasyum düzeyi 4 mmol/L' nin üzerinde olacak şekilde diyetle potasyum alımı veya potasyum tutucu diüretikler ile takviye gerekebilir.

2.1.8.2.4. Beta blokerler

Kalp yetmezliğinde sistolik performansın azalması nedeniyle çeşitli kompensasyon mekanizmaları gelişmektedir. Bunlardan birisi de vazokonstriksiyon, taşikardi ve miyokard kontraktilesinde artışa neden olan sempatik sinir sistemi aktivasyonudur. Bu etkiler ilk başta kan volümünde ve kalp kasının kontraksiyon gücünde artışa sebep olarak hayati organ perfüzyonunu devam ettirerek bir kompensasyon sağlamaktadır. Fakat sempatik aktivasyon ileri dönemde kalbin

oksijen ihtiyacını arttırması, miyokarda toksik etkisinin olması, aritmilere zemin hazırlaması ve renin salınımında artış yapması nedeniyle hem KY' nin kliniğini hem de prognozu olumsuz yönde etkilemektedir.

Sempatik sinir sistemi kardiyovasküler sistemde β_1 , β_2 ve alfa adrenerjik reseptörler aracılığıyla etki göstermektedir. β_1 reseptörleri yoğun olarak kalpte bulunur ve uyarılması hem kalbin dakikadaki atım sayısını hem de kasılma gücünü arttırmaktadır. β_2 reseptörler ise daha çok periferik arterlerde bulunur ve uyarılması ile vazodilatasyon meydana gelir. Kalp yetmezliğinde kronik sempatik aktivasyon neticesinde miyosit membranında bulunan β_1 reseptörlerinin sayısında azalma (downregülasyon) meydana gelmektedir. Fakat beta bloker tedavisi ile bu reseptörlerin sayısında tekrar artış (upregülasyon) olduğu gösterilmiştir (67).

Orta şiddette semptomatik hastaların (NYHA sınıf II- III) çalışıldığı geniş, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar olan “ U. S Carvedilol Heart Failure Trials Program” , “ Metoprolol CR/ XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure Study (MERIT- HF) ” ve “ Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II) ” çalışmaları aktif tedavi grubunda gözlenen anlamlı mortalite ve morbidite azalmasından dolayı erken sonlandırılmışlardır (68). “ The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) ” çalışmasında şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda da (NYHA sınıf IV) karvedilol verilen grupta anlamlı mortalite ve morbidite azalması saptanmıştır (69). “Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN)” çalışmasında postinfarktüs dönemde sol ventrikül disfonksiyonu olup, ACE inhibitörü kullanan hastalarda tedaviye karvedilol eklenmesinin etkileri araştırılmış ve hem ACE inhibitörü hem de beta bloker kullanan grubun en iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (70).

Semptomatik KY olan, EF< % 40 tüm hastalarda (NYHA sınıf II- IV), kontrendikasyon veya intolerans yoksa beta bloker tedavi verilmelidir. Ayrıca miyokard infarktüsü sonrası asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu gelişen hastalarda da beta blokerler endikedir.

Beta bloker tedavide doğru zamanda ve uygun hasta seçimi önemlidir. Beta-blokerler yeni ortaya çıkmış veya kronik KY' nin alevlenmesi ile başvuran hastalarda uygun değildir. Beta blokerler başlanmadan önce bu hastaların diüretikler ve ACEİ' leri ile stabilize edilmeleri gereklidir. Beta bloker başlanacak hastaların optimal dozlarda ARB ve/ veya ACEİ (ve endikasyon varsa aldosteron antagonisti) alıyor olmaları gereklidir. Kontrendikasyonlar; astım (KOAH kontrendikasyon değildir), 2. veya 3. derece kalp blokları ve sinus bradikardisidir (< 50/ dak). Bradikardi (< 60/ dk) ve hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 100 mm Hg olması) göreceli kontrendikasyonlardır ve bu tarz hastalarda ilaç başlarken dikkat edilmesi gerekmektedir. Beta bloker tedavi klinik çalışmalarda deneyimler göz önüne alınarak çok düşük dozlarda başlanır. Daha sonra ilaç dozları 2- 4 haftada bir yukarı doğru titre edilir. Kötüleşen KY, semptomatik hipotansiyon veya aşırı bradikardi (nabız< 50/ dk) varlığında doz arttırılmaz. Aksi takdirde, doz her takipte ikiye katlanarak çalışmalarda yararı kanıtlanmış hedef dozlara ulaşılması amaçlanır. ESC klavuzları doğrultusunda kalp yetmezliğinde kullanılması önerilen beta blokerler ve dozları Tablo 8' de gösterilmiştir (61).

Tablo 8. ESC klavuzları tarafından önerilen beta blokerler ve dozları

	Başlangıç dozu (mg)	Hedef doz (mg)
Bisoprolol	1.25 o.d	10 o.d
Karvedilol	3.125 b.i.d	25-50 b.i.d
Metoprolol süksinat (CR/XL)	12.5/25 o.d	200 o.d
Nebivolol	1.25 o.d	10 o.d

2.1.8.2.5. Kardiyak glikozidler

Kronik kalp yetmezliğinin uzun dönem tedavisinde kardiyak glikozidler; ACE inhibitörleri, beta bloker ve loop diüretikleri ile beraber kullanılır. Yarar en fazla NYHA sınıf III ve IV olan hastalarda görülür. Bu durumlarda digital tedavisine dolaşımın yanıtı, venöz basınçlarda ve ventrikül doluş basınçlarında azalma ve kardiyak debide artma ile karakterizedir. Kalp hızı yavaşlar ve ejeksiyon fraksiyonu artma eğilimindedir. Normal kalpte kontraktilite arttığı için miyokard oksijen tüketimi artar fakat kalp yetmezliğinde digoksin tedavisi ile kalp boyutlarının

küçülmesi, ventrikül duvar geriliminin azalması ve kalp hızının düşmesi neticesinde oksijen tüketimi azalır.

Digoksin sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltıp, parasempatik sinir sistemi aktivitesini arttırarak supraventriküler taşikardide ventriküler yanıtı yavaşlatır. Supraventriküler taşikardisi olan hastalar içinde digoksinde en fazla yarar görecektir. Akut veya kronik atriyal fibrilasyonu olan semptomatik ventriküler sistolik disfonksiyonu olan hastalardır (20).

Kardiyak glikozidlerin kullanımının kontrendikasyonları bradikardi, ikinci ya da üçüncü derece AV blok, hasta sinüs sendromu, Wolff Parkinson White (WPW) sendromu, hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati (HOKMP), hipokalemi ve hiperkalsemidir.

Digoksinin kalp yetmezlikli hastalarda faydasını araştıran birçok klinik çalışma yapılmıştır. 1993 yılında yayınlanan “Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and Efficacy of Digoxin (PROVED) ” ve “Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme (RADIANCE) ” çalışmalarında; NYHA sınıf II- III semptomları bulunan ve ejeksiyon fraksiyonu % 35 ve altında olan hastalarda digoksinin tedaviden kaldırılmasının etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda digoksin tedavisi kesilen grupta ACE inhibitörü ve diüretik tedavisinin devamına rağmen, digoksinin kesilmediği hasta grubuna göre semptomlarda belirgin kötüleşme saptanmış, efor kapasitesi ve ejeksiyon fraksiyonunda belirgin düşme izlenmiştir (61). 1997 yılında yayınlanan “The Digitalis Investigation Group Study (DIG) ” çalışmasında tümü sinüs ritminde olmak üzere ejeksiyon fraksiyonu % 45 ve altında olan 6.800 hasta ile ejeksiyon fraksiyonu % 45’ in üzerinde olan 988 hasta, aldıkları tedaviye ek olarak digoksin veya plasebo gruplarına randomize edilmiş ve ortalama 37 ay izlenmişlerdir. Çalışma sonucunda ejeksiyon fraksiyonu % 45 ve altında olan hastalarda digoksin tedavisi ile kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı hospitalizasyonda anlamlı derecede azalma görülmüş fakat mortalitede plasebo ile anlamlı farklılık saptanamamıştır (62).

Bugün için KY' de digoksinin temel endikasyonu, hızlı ventriküler cevaplı atriyal fibrilasyon (AF) ritmindeki hastalardır. Özellikle istirahat ventriküler hızı > 80/ dk veya egzersiz ventriküler hızı > 110/ dk olanlarda, beta blokerlerle beraber veya tek başına hız kontrolü amacıyla kullanılırlar. Stabil olan hastalarda yükleme dozu yapmaya gerek yoktur. Renal fonksiyonları normal olan hastalarda günde 1 kez 0, 25 mg idame dozu standarttır. Ancak renal yetmezliği olan hastalar ve yaşlı hastalarda daha düşük idame dozları düşünülmelidir. Digoksinin terapötik serum konsantrasyonları 0. 6 - 1. 2 ng/ mL' dir (61).

2.1.8.2.6. Vazodilatatör tedavi

Vazodilatatörler kalp yetmezliğinin tedavisinde ek tedavi olarak yer bulmaktadır. Hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonunun yapılan çalışmalarda mortaliteye olumlu katkısı olsa da hastaneye yatışa bir katkısı olmadığı gösterilmiştir. Nitratlar eşzamanlı angina veya akut dispnenin rahatlamasında kullanılabilir. Sık dozajda (her 4-6 saatte) nitratlara karşı hemodinamik tolerans (taşiflaksi) erken gelişebilir.

2.1.8.2.7. Kalsiyum antagonistleri

Genel olarak sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı KY' de kalsiyum antagonistleri önerilmez. Diltiazem ve verapamil tipi kalsiyum antagonistleri sistolik disfonksiyona bağlı KY' de önerilmez ve bu ilaçların beta blokerler ile kombine edilmesi kontrendikedir. Solventrikül disfonksiyonuna bağlı KY' de tercih edilebilecek en güvenli kalsiyum antagonistleri amlodipin ve felodipindir (73).

2.1.8.2.8. Aldosteron antagonistleri

Aldosteron sodyum ve sıvı retansiyonu ile ödem oluşumuna; potasyum ve magnezyum kaybı ile aritmi gelişimine neden olurken, kollajen depolanmasını arttırarak miyokard ve damarlarda fibrozise neden olur. Bu nedenle aldosteron antagonistleri, diüretik etkileri dışında KY' de mortalite ve morbiditeyi azaltan ajanlar olarak yerini almıştır (30).

Aldosteron blokajının KY hastalarındaki etkisini araştırmak için 1999 yılında EF' nun % 35 ve altında olduğu, ACE inhibitörü, loop diretici, digoksin ve az bir kısımda beta bloker tedavisi altında olan 1663 hastanın çalışıldığı plasebo kontrollü "The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) " alışması düzenlenmiş, toplam mortalitede % 30 azalma tespit edilmiştir. 25 mg spironolakton kullanılarak yapılan bu çalışmada hastaların ventriküler fonksiyonlarında iyileşme saptanmış, efor kapasitelerinin arttığı izlenmiştir. Hem progresif KY' ne bağlı ölümlerde hem de ani kalp ölümüne bağlı ölümlerde azalma saptanmıştır (74).

Aldosteron antagonistlerinin "remodelling" zerine etkisini araştırmak amacıyla düzenlenen ve 2003 yılında yayınlanan "Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) " alışmasında selektif bir aldosteron antagonisti olan eplerenon tedavisinin sol ventrikül disfonksiyonu ile komplike olmuş (EF % 40) MI sonrası mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Eplerenon tedavisi alan grupta 16 aylık takip sonunda %15 mortalite azalması bildirilmiştir. KY' ne bağlı hospitalizasyonda ise % 15 azalma saptanmıştır (75).

2.1.8.2.9. Antiaritmik tedavi

Kalp yetmezliğinde genel olarak antiaritmik tedavi kullanımı endikasyonu yoktur. Sınıf 1 ve sınıf 4 antiaritmiklerin hemodinamik bozulmaya sebep olabilmeleri, proaritmik etkilerinden dolayı ve prognozu olumsuz etkilemeleri nedeniyle bu ajanların kullanımı önerilmemektedir.

Sınıf 2 antiaritmik olan beta blokerlerin kalp yetmezliğinde mortaliteyi olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca ventriküler taşikardilerin tedavisinde tek başına ya da amiodaron veya nonfarmakolojik tedaviye kombine olarak endike olabilir.

Sınıf 3 antiaritmiklerden amiodaron, supraventriküler ve ventriküler aritmilerin çoğuna karşı etkilidir. Kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon olan hastalarda kardiyoversiyonun başarısını arttırır ve bu durumlarda kullanılan bir

tedavidir. Amiodaron negatif inotropik özelliği olmayan tek antiaritmiktir. Hipo/hipertiroidizm, hepatit, pulmoner fibrozis ve nöropati başlıca yan etkileridir (76).

2.1.8.3. Kalp yetmezliği tedavisinde ivabradin

2.1.8.3.1. Kalp yetmezliği ve kalp hızı

Kalp hızı, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin güçlü bir öngördürücüsüdür (77). Kalp hızı artışı diastolik dolum zamanını kısaltmaktadır ve dolayısıyla miyokardın oksijen ihtiyacı artmaktadır. Bu etkiler sonucunda kardiyovasküler istenmeyen olaylara zemin hazırlanmaktadır. Çalışmalarda kalp hızının azaltılmasıyla miyokardiyal kontraktilitenin arttığı ve enerji sunumunun iyileştiği gösterilmiştir (78). 5070 hastanın 30 yıl takip edildiği Framingham Kalp Çalışmasında kalp hızı 65/ dk- 94/ dk arasında olanlarda ani ölüm riski 3 kat fazla bulunmuştur (77). 42- 53 yaş arasında 5713 sağlıklı erkek hastanın 23 yıl boyunca takip edildiği çalışmanın sonunda kalp hızı; diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite prediktörü olarak bulunmuştur (79). CASS Registry çalışmasında 24959 koroner arter hastalığı olan olgu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada KAH olgularında kalp hızının diğer risk faktörlerinden bağımsız bir mortalite prediktörü olduğu görülmüştür (80).

Kalp yetmezliği hastalarında da istirahat kalp hızı artışının mortaliteyi arttırdığı açıkça görülmüştür. ADHERE çalışmasında kalp yetersizliği hastalarında istirahat kalp hızı ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve kalp hızı bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (81). CIBIS- II, COMET, MERIT-HF çalışmalarında kalp yetersizliği hastalarında beta bloker tedavi ile kalp hızının azaltılmasının mortalitede belirgin bir iyileşmeyi beraberinde getirdiği görülmüştür (82).

Negatif inotropik ajanların her ne kadar kardiyak sağkalım üzerine faydalı etkileri gösterilmiş olsa da bu ajanlar kardiyoselektif değildir ve diğer sistemlerde de etki gösterirler. Beta blokerler iskemik miyokardiyal kan akımını ve kasılma fonksiyonlarını iyileştirir ve infarkt alanını azaltır. Bunun yanında beta blokerlerin

sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerinde istenmeyen olumsuz etkileri vardır. Bu olumsuz etkiler alfa adrenerjik uyarım sonrasında oluşan koroner vazokonstriksiyon nedeni ile gelişir. Beta blokerlerin yorgunluk, seksüel disfonksiyon, depresyon, soğuk ekstremiteler, baş dönmesi, gastrointestinal rahatsızlıklar, bronkospazm ve AV blok gibi yan etkileri mevcuttur. Kalsiyum kanal blokerleri kalp hızını azaltmak ve miyokardiyal iskemiye düzeltmek amacıyla beta blokerlere alternatif olarak kullanılan ajanlardır. Kalsiyum kanal blokerleri de alfa adrenerjik etki ile koroner vazokonstriksiyona neden olurlar ve bu ajanların negatif inotrop etkileri yoktur (83, 84). Beta blokerlerin ve kalsiyum kanal blokerlerinin var olan bu olumsuz özelliklerinden dolayı daha selektif kalp hızı azaltan ajanlar araştırılmıştır.

2.1.8.3.2. If kanalları ve ivabradin

Sinoatriyal nod, atriyoventriküler nod, his demeti ve purkinje lifleri kalbin spontan elektriksel aktivite oluşturabilen bölgeleridir. Fizyolojik şartlarda baskın olan pacemaker aktivitesi sinoatriyal noddadır. Bu bölgelerdeki pacemaker hücreleri yavaş diyastolik depolarizasyon oluşturarak membran üzerinde bir voltaj oluşturur. Oluşan voltaj hiperpolarizasyon sınırını aştığında ise aksiyon potansiyeli oluşur. Aksiyon potansiyeli de iletim sistemi boyunca ilerleyerek miyokardiyal kasılmayı sağlar (85).

If kanalları ilk olarak 1979’ da D. DiFrancesco ve meslektaşları tarafından sinüs nodu hücrelerinde tanımlanmıştır ve bu kanalların hücre içerisine doğru olan bir akıma yol açtıkları belirtilmiştir. Olağandışı özellikleri nedeniyle bu kanala “funny” (tuhaf) kanal adı verilmiştir. Bu özellikler miyokard hücresinde potasyum akımlarında gözlemlenen depolarizasyonun tersine hiperpolarizasyonla aktivasyonun gerçekleşmesi, cAMP’ in doğrudan bağlanması sonucunda değil, siklik nükleotid ile aktive olan ve NA ve K geçirgen kanalın taşıdığı özelliklerdendir. Daha sonra bu kanalların bir por oluşturacak şekilde pozitif iyonların hücre içine doğru ilerlediği dört transmembran alt birimlerden oluştuğu gösterilmiştir (86). Pozitif iyonlar bu porlardan geçerek hücrenin içine girmektedir. If kanalı, hiperpolarizasyonla aktive olan siklik nükleotid kapılı kanal ailesi geni tarafından kodlanmaktadır. Bu, daha önce belirtildiği gibi, If kanalının hiperpolarizasyonla aktive olmasını ve bu durumun

bir siklik nükleotid tarafından modifiye edilebilmesi anlamına gelmektedir. If kanalı için bu nükleotid siklik adenozin monofosfattır (cAMP). Yapılan çalışmalarda HCN kanallarını kodlayan dört farklı mRNA saptanmış olup bunlar hücrelerin HCN üst ailesinin dallarını oluşturan 4 HCN kanalı izoformu eksprese etmesini sağlamaktadır (87).

If kanalı, HCN (Hiperpolarizasyon aktive olan siklik nükleotid geçitli) kanal ailesinin bir üyesidir. Dört farklı HCN kanal izoformu bulunmaktadır. HCN 1 ve 2 daha çok retinada ve HCN 4 izoformu kalpte bulunmaktadır. If kanallarının açılması hücre içindeki voltaja ve cAMP intraselüler konsantrasyonuna bağlıdır. Kalp hızının kontrolü, ikinci haberci olan cAMP' nin aracılığıyla If kanalları üzerinden gerçekleşmektedir. cAMP sentezi beta agonistler tarafından stimüle edilir ve muskarinik agonistler tarafından inhibe edilir (88). cAMP; If kanallarına bağlanarak diyastolik depolarizasyon eğimini hızlandırır, aksiyon potansiyelleri arasındaki sürenin azalmasına sebep olur ve kalp hızının artmasına yol açar. Sinoatriyal noddaki pacemaker hücrelerinde bulunan If kanalları aktivitesi cAMP aracılı ilaçlar, hormonlar (özellikle tiroid hormonları) ve sempatik sinir sisteminden etkilenir (89).

İvabradin istirahat ve egzersiz kalp hızını azaltmak için geliştirilen selektif If kanal blokeridir. İvabradin sinüs nodu hücrelerinde HCN 4 kanalına bağlanır ve If akımını inhibe ederek kalp hızını azaltmaktadır. Elektrofizyolojik parametreleri değiştirmeden ivabradinin kalp hızını azalttığı gösterilmiştir. Selektif If akım inhibisyonu yalnızca kalp hızında azalmayla sonuçlanır ve böylece konvansiyonel selektif olmayan ilaçlarla bağlantılı olan tipik yan etkiler gözlenmez. İvabradin aynı zamanda vizüel semptomlardan sorumlu retinadaki HCN izoformlarına bağlanmaktadır (88, 89). İvabradin tedavisi sonrası en sık gözlenen yan etkilerden biri fosfenlerdir ve genellikle geçici olup hastaların % 80' inde kendiliğinden düzelir. Hastaların yaşam kalitesini bozmayıp % 1' inden azında ilacın bırakılmasına sebep olur (90).

Kalp yetmezliği tedavisinde ivabradin; ESC klavuzları doğrultusunda EF % 35 ve altında, kalp hızı > 70/ dk olan sinüs ritmindeki hastalarda, hastanın tolere edebildiği optimal dozda beta bloker, ACE inhibitörü veya ARB ve bir MRA

almasına rağmen belirtileri devam eden hastalarda (NYHA sınıf 2- 4) kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için düşünülmelidir.

2.1.8.3.3. Farmakodinamik ve farmakokinetik

İvabradin izole olarak kalp atım hızını azaltan bir ilaçtır. Kardiyak pacemaker olarak çalışan sinüs düğümünde spontan diyastolik depolarizasyonu kontrol eder ve molekül kalp atım hızını düzenleyen If akımının (içe yönelik sodyum akımı) selektif ve spesifik inhibisyonu yoluyla etki eder (90). İvabradinin oral alım sonrasında hızlı bir şekilde % 40' ı emilir ve plazmadaki maksimum düzeyine 2 saat içerisinde ulaşır. % 70 kadarı plazma proteinlerine bağlanarak taşınır, kan/ plazma oranı 0. 7' dir ve karaciğerde CYP3A4 yoluyla metabolize olur. Bu yüzden güçlü CYP3A4 inhibitörleri (azol antifungallar, makrolidler, HIV proteaz inhibitörleri) ile kombinasyonları önerilmez. Kalsiyum kanal blokerlerinin CYP3A4 inhibe etmeleri nedeniyle ivabradin bu ilaçlarla kullanıldığında plazmadaki ivabradin seviyesi 2- 3 kat artmaktadır. Bu yüzden ivabradinin diltiazem veya verapamil ile kombinasyonu önerilmemektedir. İvabradinin yarı ömrü 11 saat olup etkisi doz bağımlıdır. Ortalama arteriyel kan basıncı ivabradin tedavisi ile değişmez (91).

2.1.8.3.4. Klinik çalışmalar

2005 yılında sonuçları açıklanan INITIATIVE çalışmasında ivabradin ve atenololun etkileri kronik stabil anjinası bulunan 939 hastada karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ivabradinin egzersiz toleransını artırıcı ve anginayı azaltıcı etkinliği atenolol ile benzer bulunmuştur (92). 2009 yılında yayımlanan ASSOCIATE çalışmasında ise atenolol kullanan kronik stabil anjina pectorisli 889 hasta 4 ay boyunca ivabradin ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. İvabradin eklenen grupta egzersiz toleransında artış tespit edilmiştir (93). İvabradinle ilgili yapılan, en fazla hasta katılımı olan ve en büyük çalışmalar 2008 yılında yayımlanan BEAUTIFUL çalışması ve 2010 yılında yayımlanan SHIFT çalışmasıdır.

SHIFT çalışması randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli prospektif bir çalışmadır. Ekim 2006 ve Mart 2010 arasında devam eden çalışmaya

semptomatik kalp yetersizliği olup sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) $\leq$ % 35 olan 6505 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; I) Hastanın sinüs ritminde ve kalp hızının >70 atım/ dk olması II) randomizasyon öncesi son 12 ay içinde kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış olmasıdır. Dışlanma kriterleri ise; I) son iki ay içerisinde miyokard infarktüsü II) ventriküler veya atriyoventriküler pacing (günün $>$ % 40' ında pace ritminde olanlar) III) atrial fibrilasyon veya atrial flutter IV) semptomatik hipotansiyon olarak özetlenebilir. Hastaların %76' sı erkek ve ortalama yaş 60.4 ± 11.4 dır. Kalp yetersizliği % 68 iskemik nedenlidir ve ortalama SVEF % 29' dur. Hastaların New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf 2 ve 3- 4 dağılımı benzer oranlardadır (%49 ve %51). Hastaların ortalama kalp hızı 79.9 atım/ dk' dır. Hastalar ivabradin (3268 hasta) ve plasebo (3290 hasta) kollarına randomize edilmiştir. İvabradinin başlangıç dozu 5mg/ bid' dir. Randomizasyon sonrası 14. günde, 28. günde ve sonrasında 4 hafta aralıklı yapılan takip vizitlerinde kalp hızı > 60 / dk ise doz artırılarak (maksimum doz 7.5 mg/ bid), < 50 / dk veya bradikardi ilişkili semptomlar mevcutsa doz azaltılarak (minimum doz 2.5 mg/ bid) titrasyon yapılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliğinde kötüleşmeye bağlı hastaneye yatış birleşik sonlanım noktasıdır. İkincil sonlanım noktası ise hedef beta bloker dozunun (ESC kılavuzunda belirtilen) en az % 50' sini alan hastalarda kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliğinde kötüleşmeye bağlı hastaneye yatış birleşik sonlanım noktasıdır. Diğer ikincil sonlanım noktaları kardiyovasküler nedenli ölüm, tüm nedenlere bağlı ölüm, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış, tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış, kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatış olarak belirlenmiştir.

Randomizasyon sonrası 28. günde kalp hızı, ivabradin grubunda plasebo grubuna kıyasla ortalama 10.9 atım/ dk, 1. yılda 9.1 atım/ dk ve çalışma sonunda 8.1 atım/ dk azalmıştır. Birincil sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliğinde kötüleşmeye bağlı hastaneye yatış oranı ivabradin grubunda % 24, plasebo grubunda ise % 29' dur ($p < 0.0001$). İvabradin grubunda plasebo grubuna kıyasla hem tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış hem de kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış oranı anlamlı olarak azdır (% 38' e % 42, $p=0.003$ ve % 16' a % 21, $p < 0.0001$). Benzer şekilde, herhangi bir nedene bağlı hastaneye yatış oranı plasebo

grubunda ivabradin grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksektir (% 34' e % 30, p=0.0002). Bu risk azalması temel alındığında, bir kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliği kötüleşmesine bağlı hastaneye yatışı önlemek için 26 hasta 1 yıl süre ile tedavi edilmelidir. Tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliğine bağlı ölüm oranı plasebo ve ivabradin grubunda benzerdir. Bu sonuçlar göstermiştir ki semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda ivabradin tedavisi kardiyovasküler sonlanımlar üzerine olumlu etkiler göstermektedir ve bu etkinlik özellikle kalp yetersizliği ve kardiyak nedeni hastaneye yatış sonlanım noktalarını iyileştirmesiyle ilişkilidir (94).

BEAUTIFUL çalışmasında koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu < % 40) bulunan 10917 hasta değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda sonlanım noktaları ivabradin tedavisi alan grup ile plasebo grubunda benzer bulunmuştur. Kalp hızı ≥ 70 / dk olan hastalarda KAH bağlı sonlanım noktalarının azaldığı gözlenmiştir. İvabradin kullanımı 12. ayda 6/ dk ve 24. ayda 5/ dk kalp hızında azalma ile ilişkili bulunmuştur. Tüm MI nedeni yatışlarda % 36' lık rölatif risk azalması gözlenmiştir. Stabil anjinal hastaların göğüs ağrısını azaltıcı etkileri sayesinde ivabradin grubunda elektif revaskülarizasyon ihtiyacında % 30 azalma gözlenmiştir. Bu çalışmadaki bulgular ile ivabradinin anjinal semptomları azaltarak major kardiyovasküler olaylarda azalma sağladığını ve anti-anjinal ve anti-iskemik etkinliği gösterilmiştir (95). Angina veya iskemik semptomlarda iyileşme dışında ivabradinin koroner son noktalar üzerindeki etkisi bu çalışmada dikkat çekicidir. Ayrıca plasebo grubu değerlendirildiğinde KAH ve LV disfonksiyonu olan hastalarda kalp hızı 70/ dk üzerinde olması mortalite ve morbiditenin bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Kalp hızı 70/ dk veya daha fazla olan hastalar değerlendirildiğinde bu hastaların daha genç olduğu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının daha düşük olduğu ve sistolik kan basınçlarının daha yüksek seyrettiği saptanmıştır. Kalp hızı 70/ dk ve üzerinde olan stabil KAH hastalarının tedavisine ivabradin eklenmesinin majör koroner olay riskini % 22, miyokard enfarktüs riskini % 36 ve koroner revaskülarizasyon gereksinimi % 30 oranında azalttığı kanıtlanmıştır. Kalp hızının 65/ dk üzerinde her 5/ dk artış kalp yetersizliği ile ilişkili sonlanım noktalarında artış ile bağlantılı görülmüştür. Kalp hızı

arttıkça bu artış devam etmektedir. Bununla birlikte koroner sonlanım noktaları kalp hızı 70/ dk üzerinde yüksek bulunmuş ancak daha yüksek hızlarda risk artışı tespit edilmemiştir. Her 5/ dk kalp hızı artışında kardiyovasküler ölüm % 8, koroner revaskülarizasyon % 8 ve kalp yetersizliği ile hastaneye yatış % 16 artmıştır (96).

Sonuç olarak BEATIFUL çalışması; ivabradinin LV disfonksiyonu olan koroner arter hastalarında güvenli bir şekilde kullanılabileceğini, iyi tolere edildiğini, beta bloker tedavisi ile yeterli kalp hızı düşmesi elde edilemeyen, beta bloker ilaçların kullanılmadığı ya da beta bloker ilaçlara rağmen semptomları devam eden koroner arter hastalarında kullanılabilecek bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymuştur. BEATIFUL ve SHIFT çalışmalarının her ikisi de kalp yetersizliği hastalarında yüksek kalp hızının prognozu olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur.

2.2. Atriyum

Atriyumlar kalbin hacim algılayıcısıdır ve aralıklı gerilmeye ve anjiotensin 2, endotelin gibi birtakım uyaranlara yanıt olarak atriyal natriüretik peptid salgılar. Ayrıca atriyumlar, sinüs boşalma hızını arttıran mekanoreseptörler dahil olmak üzere çeşitli reflekslerin afferent kollarının reseptörlerini taşır, dolayısıyla venöz dönüş arttıkça egzersiz taşikardisine katkıda bulunur (Bainbridge refleksi) (97).

Atriyumlar yapısal ve işlevsel olarak ventriküllerden çeşitli farklılık gösterirler. Daha küçük miyositlere, daha kısa aksiyon potansiyel süresine ve daha fazla fetal miyozin tipine sahiptirler (97).

2.2.1. Atriyumun Anatomisi ve Embriyolojisi

Gebeliğin 3. haftasından itibaren primitif sağ atriyum, sağ sinüs boynuzunun katılımıyla genişler ve benzer şekilde primitif sol atriyum da genişler. Başlangıçta, septum primumun solundan, sol atriyumun arka duvarından dışarıya doğru tek bir embriyonik pulmoner ven gelişir ve bu venöz oluşum gelişmekte olan akciğer tomurcuklarının venleriyle ilişki kurar. Daha sonraki dönemlerde pulmoner ven ve dalları sol atriya katılır ve erişkin atriyumunun büyük düzgün duvarlı kısmını

oluşturur. Başlangıçta sol atriyumuna tek bir pulmoner ven katılırken 8. haftadan sonra sol atriyumuna giren pulmoner ven sayısı dört olur (98).

Sol atriyum kalbin orta hattının üst kısmında bulunur ve diğer kalp boşluklarının arkasında yerleşmiştir. Arka duvardan özefagus ve inen aorta, ön duvardan ise asendan aorta ile komşuluğu bulunmaktadır. Sol atriyumuna sağ alt ve üst, sol alt ve üst olmak üzere dört adet pulmoner ven açılır. Sol atriyumun kas kitlesi pulmoner venlerin içine doğru bir miktar uzanmaktadır (99). Sol atriyumun ön tarafında mitral kapak konumlanmaktadır. Dış yan ve sol duvar yapısı çok düzgün olup bu duvarın üst kısmından sol atriyal appendiks ulaşılır. Sol atriyumun iç yüzeyi düz olmasına rağmen sol atriyal appendiks iç yüzeyi pektinat kaslara bağlı olarak trabeküllü bir duvar yapısına sahiptir (100).

2.2.2. Sol Atriyum Fonksiyonu ve Atriyal İleti

Sol atriyum sadece kanın pasif bir şekilde taşındığı bir yapı değildir. Sol ventrikülün sistolü ve izovolümetrik gevşeme sırasında pulmoner venlerden gelen kanı depolar, diyastolün erken evrelerinde pulmoner venlerden gelen kanın sol ventriküle iletimini sağlar ve diyastolün son evresinde kasılma fonksiyonu görerek sol ventrikülün dolumuna katkı sağlar (101).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda sol atriyumun sol ventrikül doluşuna olan katkısı artar. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunun sık görülebildiği; iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, hipertrofik kardiomyopati ve yaşlanma gibi klinik durumlarda sol atriyumun SV doluşuna olan katkısı önem kazanır. SV doluşu sol atriyumun ventriküler sistol esnasındaki depo fonksiyonu, erken diyastoldeki pasif fonksiyonu ve geç diyastoldeki aktif pompa fonksiyonu (normal sinus ritmi varlığında) ile düzenlenir. SA mekanik boşalma fonksiyonları sol ventrikül disfonksiyonu gelen, ventriküler genişleyebilirliğinin azaldığı kalp yetersizlikli hastalarda daha da önem kazanır (102). SV disfonksiyonunda atriyal depo, konduit ve pompa fonksiyonlarında tekrar düzenlenme oluşmasıyla yeterli kardiyak debiyi idame ettirir. SV' nin diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu sistemik HT ve yaşlılık

gibi durumlarda erken diyastolde pasif dolumun azalmasına karşın geç diyastolde aktif atriyal boşalmanın artarak yeterli kardiyak debiyi sağladığı tespit edilmiştir (103).

Sol atriyum, sol ventrikül volüm outputuna % 30' luk bir katkı sağlar. Sol ventriküler dolum sol atriyumun normal sinüs ritmindeki bireylerde sol ventrikülün sistolü esnasında kanı depolama, erken diyastolde kanal ve geç diyastolde aktif kontraktıl fonksiyonu tarafından devam ettirilir. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun sol atriyumun bu normal işleyişini bozduğu bilinmektedir. Atriyal dokuların işlevlerinin etkilenmesinin ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi atriyal elektromekanik ölçümlerle değerlendirilebilmektedir. Atriyal ileti değerlendirilmesi ekokardiyografinin yanında elektrofizyolojik çalışma ve elektrokardiyografi ile de yapılabilmektedir (104).

2.2.3. Sol Atriyumun Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi

Transmitral akımlar atriyal fibrilasyon yokluğunda sol atriyumun fonksiyonlarını değerlendirmek için en yaygın kullanılan metottur. Ölçümlerde erken diyastolde oluşan E dalgası ve atriyumun kontraksiyonu sonucu oluşan A dalgası kullanılır. A dalgası volum yükü, kalp hızı ve yaştan etkilenirken sol ventrikülün kompliyansının azalması sonucunda giderek azalır (105).

LA çapları M mod veya 2D EKO ile ölçülür. Özellikle LA dilatasyonu olan hastalarda lineer ölçümler tam doğru sonuç vermemektedir. Bu nedenle çapların volüm olarak ölçülmesi lineer ölçümlere göre daha doğru sonuçlar verir ve lineer ölçümlere göre kardiyovasküler morbiditenin daha güçlü öngördürücüsüdürler (106). Bu nedenle Amerikan ve Avrupa ekokardiyografi cemiyetleri apikal biplan görüntüden modifiye Simpson ile LA volümlerinin ölçülmesini önermektedir. Sol atriyal volümler yaklaşık $23 \pm 6 \text{ ml/ m}^2$ dir. Erkeklerde daha yüksek ölçülmekle birlikte üst limitler 32 ml/ m^2 olarak kabul edilir. Temel olarak volüm ve basınç yükü ile hacimde artma olur. Yüksek atriyal volümler AF, kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar için risk belirleyicisidir (107).

Sol atriyumun fazik volümleri temel olarak pasif boşalma, iletim ve aktif kasılma fazlarından oluşur. Bu fazlar yüzeyel EKG bağlanarak P dalgası, QRS ve T sonu noktaları dikkate alınarak ölçülür. Maksimal volüm sol ventrikül sistolü esnasında oluşurken, minimal volüm SV diyastolü esnasında ölçülür. Ölçümler Simpson metodu ile ve farklı formüllerle yapılabilir (108).

Sol atriyum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer ekokardiyografik yöntem doku doppler görüntüleme yöntemidir. TDI ile uzun akstan sol ventrikül miyokardının intrinsik akım hızlarının ölçülmesi sistol ve diyastolde LV' nin hem sistolik hem de diyastolik yüklerini bağımsız olarak gösterir. Yapılan çalışmalar sol atriyumdan alınan TDI A dalgasının; LA fraksiyonel alan, volümler veya disfonksiyon gibi durumlarda değişebildiğini göstermiştir. Sol atriyumun TDI' ı en iyi atriyumun orta segmentinden alınan ölçümlerle elde edilebilir. Atriyal TDI atriyal total elektromekanikal aktivasyon zamanlarının değerlendirilmesine olanak sağlar (109). TEMA yüzeyel EKG' de p dalgasının başından atriyal a' dalgasının sonuna kadar olan zamanın ms cinsinden süresinin ölçülmesi ile elde edilir. Elektromekanik ileti sağ atriyumda en kısadır, interatriyal septumdan sol atriyal lateral duvarına doğru giderek süre uzar (110).

2.2.4. Kalp Yetmezliğinde Sol Atriyum

Kardiyak debinin idamesinde sol atriyum fonksiyonlarının önemli derecede katkısı vardır. İleri dönem kalp yetmezliği hastalarında sol atriyumun hem pasif hem de aktif boşalma fraksiyonlarında azalma mevcuttur. KY ventrikül ve atriyum miyokardının etkilendiği genel bir miyopatik süreçtir. SolV disfonksiyonu ve SA yeniden şekillenmesi kalp yetmezliğinin ortak bulgularıdır. Sol atriyum genişlemesi, egzersiz kapasitesinin ve olumsuz sonuçların güçlü bir belirtecidir (111).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Onay

Bu çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 18. 10. 2012 tarihli ve 416 numaralı kararı ile onay alındıktan sonra yapılmıştır (Ek- 1). Her bireye bilgilendirilmiş onam formu verilerek, bireylerin araştırmaya dahil olma onayları yazılı olarak alınmıştır (Ek- 2).

3.2. Hasta Grubunun Özellikleri

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğine başvuran ve daha önceden kalp yetmezliği tanısı olan 43 kalp yetmezlikli hasta Ocak 2013 ve Temmuz 2013 tarihleri arasında ivabradine 5 mg bid başlanarak üç ay boyunca takip edildi. Değerlendirme sırasında temel ritmin sinüs olarak saptandığı 33' ü erkek, 9' u kadın olmak üzere toplam 43 KY' li hasta araştırma amacı ve protokolü hakkında ayrıntılı bilgi verilip bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınarak çalışmaya dahil edildi. Ayda bir yapılan değerlendirmelerde tedaviyi tolere edebilen hastalarda doz titrasyonu yapıldı. Takipler sırasında 3 hastada bradikardi nedeniyle ilaca uyumsuzluk gözlemlendi fakat bu hastalar çalışma dışı bırakılmadı.

Çalışmaya, polikliniğe başvuran on sekiz ve daha ileri yaşta, sinüs ritminde ve randomizasyon öncesi ardışık iki vizitte en az 5 dakika istirahatten sonra 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) ile ölçülen istirahat durumundaki kalp hızı dakikada 70 atım ya da daha yüksek olan, 4 hafta ya da daha uzun süredir semptomatik kalp yetersizliği bulunan, son 12 ay içinde kalp yetersizliğinin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatırılma öykülü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 35 ya da daha düşük, kılavuzlara göre ivabradin tedavisi eklenmesi gereken hastalar dahil edildi. Konjenital kalp hastalığı ya da şiddetli primer valvüler hastalık dışındaki herhangi bir kalp yetersizliği nedeni geçerli olarak kabul edildi. Başlıca çalışma dışı bırakılma ölçütleri yakın zamanlarda (< 2 ay) geçirilen miyokard enfarktüsü, günün % 40' ı ya da daha uzun süre devrede olan ventriküler ya da

atriyoventriküler pacing, atrial fibrilasyon ya da flutter ve semptomatik hipotansiyondur.

3.3. Çalışmanın Yöntemi

KY tanısı olan, çalışma dışlama kriterlerinden herhangi birini taşımayan hastaların detaylı anamnezleri, detaylı aile öyküleri, New York kalp cemiyeti (NYHA) fonksiyonel kapasiteleri, kullanmakta olduğu medikal tedavileri kaydedildi. Hastaların elektrokardiyografileri çekildi. Kliniğimizin ekokardiyografi laboratuvarında hastalara transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve hastalara ivabradin 5 mg big başlandı. Hastalar 1. ve 3. aylarda kontrole çağırıldı. İlacı tolere edebilen hastalarda ivabradin doz titrasyonu yapıldı.

3.3.1. Elektrokardiyografi

Kliniğimizde, bütün olguların sırt üstü yatar pozisyonda 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyografisi "Nihon Kohden Cardiofax M" model EKG cihazı kullanılarak elde edildi. Tüm EKG kayıtları sessiz bir odada, sırt üstü yatar pozisyonda, 5 dakikalık bir istirahat sonrasında gerçekleştirildi. Standart bir değerlendirme için bütün hastalardan 25 mm/ sn kayıt hızında ve 10 mm/ mV genliğinde EKG kaydı alındı.

3.3.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme kliniğimiz laboratuvarında bulunan GE Vivid- S6 marka cihaz ile 2- 4 mHz frekanslı prob kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme hasta sol yan pozisyonda iken parasternal uzun eksen, apikal iki ve dört boşluk görüntülerden Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti standartlarına uygun şekilde yapıldı.

3.3.2.1. Konvansiyonel ekokardiyografi

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson metodu kullanılarak hesaplandı (112). Ejeksiyon fraksiyonuyla beraber sol ventrikül diyastolik ve sistolik

volümlerin ölçümü yapıldı. Çalışmaya SolVEF' si % 35 ve altında olan olgular dahil edildi. Sol ventrikül diyastolik ve sistolik çapları M- mod ekokardiyografi kullanılarak elde edildi.

Diyastolik fonksiyonlar mitral kapaktan alınan akım ve doku Doppler ölçümleri ile değerlendirildi. Mitral kapak akımından noktasal Doppler ile erken (E velositesi) ve geç (A velositesi) dalgalarının cm/ sn olarak maksimum akım hızları (velositeleri), E dalgasının deselerasyon zamanı (DZ, msn), izovolumetrik relaksasyon ve kontraksiyon zamanları (IVRT, IKT) hesaplandı. Mitral akım parametreleri ekspiryumun sonunda ve üç kardiyak siklusun ortalaması alınarak ölçüldü. Diyastolik disfonksiyon evresinin değerlendirilebilmesi için gereğinde hastalara valsalva manevrası yaptırılarak transmitral E ve A dalgalarının tepe hızları tekrar ölçüldü ve E/ A oranı tekrar değerlendirildi (113).

Apikal dört boşluk görüntülerde noktasal Doppler örneklem hacmi, SolV lateral ve septal anülüse ve sağ ventrikül triküspit anülüse yerleştirildi. Mitral kapakların septum ve lateral duvara tutunduğu yerin yaklaşık 1 cm üstünden ve yine triküspit kapağın sağ ventrikül ve septuma tutunduğu yerin yaklaşık 1cm üstünden doku doppler görüntüleme kayıtları alındı.

Ekokardiyografik inceleme sırasında tüm kapaklar yetersizlik veya darlık varlığı açısından devamlı akım Doppler ve renkli akım Doppler inceleme ile değerlendirildi. Herhangi bir kapağa ait orta- ciddi veya ciddi kapak yetersizliği veya kapak darlığı saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.3.2.2. Doku doppler görüntüleme tekniğiyle atriyal fonksiyonların ve atriyal ileti sürelerinin ölçülmesi

Sol atriyum boyutu 2B ekokardiyografide parasternal uzun eksen görüntüden anterior-posterior hattan doğrusal olarak ölçüldü. Apikal 4 boşluk görüntüden ise sol atriyum hacim ölçümleri yapıldı. Yüzey elektrokardiyografisi yardımıyla maksimum hacim sistolik fazın sonunda, minimum hacim diyastolik fazın sonunda ve p dalga öncesindeki hacim atrial sistol öncesinde ölçüldü. Atriyum duvarının

fonksiyonel olarak değerlendirilmesi, apikal dört ve apikal iki boşluk görüntüler kullanılarak doku dopler görüntüleme ile yapıldı. Atrial fonksiyonlar aşağıdaki formüller esas alınarak ölçüldü:

- LA pasif boşalma hacmi = $V_{\max} - V_p$,
- LA pasif boşalma (%) = $[(V_{\max} - V_p) / V_{\max}] \times 100$,
- LA aktif boşalma hacmi = $V_p - V_{\min}$,
- LA aktif boşalma (%) = $[(V_p - V_{\min}) / V_p] \times 100$ (115).

Atriyum miyokardının hız eğrisinin 3 majör hareket sapmasından oluştuğu bilinmektedir; sistolik S dalgası, erken diyastolik E dalgası, geç diyastolik A dalgası (atriyal kasılma). Atriyal doku dopler kayıtları örneklem hacmi atriyum miyokardına paralel olacak şekilde konumlandırılarak S, E ve A dalgalarının zirve hızları, beş kardiyak sıklusta ölçülerek ortalamaları alındı.

Apikal dört boşluk görüntülerden elde edilen transmitral noktasal dopler kayıtları ve eş zamanlı yüzey elektrokardiyografi ritm trasesi yardımı ile atriyumlar arası ileti süresi ölçüldü. Transtorasik ekokardiyografide, apikal 4 boşluk görüntülemeye noktasal dopler ile örneklem hacmi mitral kapak uçlarına yerleştirilerek diyastolik mitral akım trasesi elde edildi. Traseden mitral erken doluş (E), geç doluş (A) dalgaları kaydedildi. Atriyumlar arası ileti süresi elektrokardiyografik P dalgasının başlangıcından, noktasal dopler ekokardiyografik transmitral A dalgasının zirvesine kadar geçen süre (PA) olarak tanımlandı.

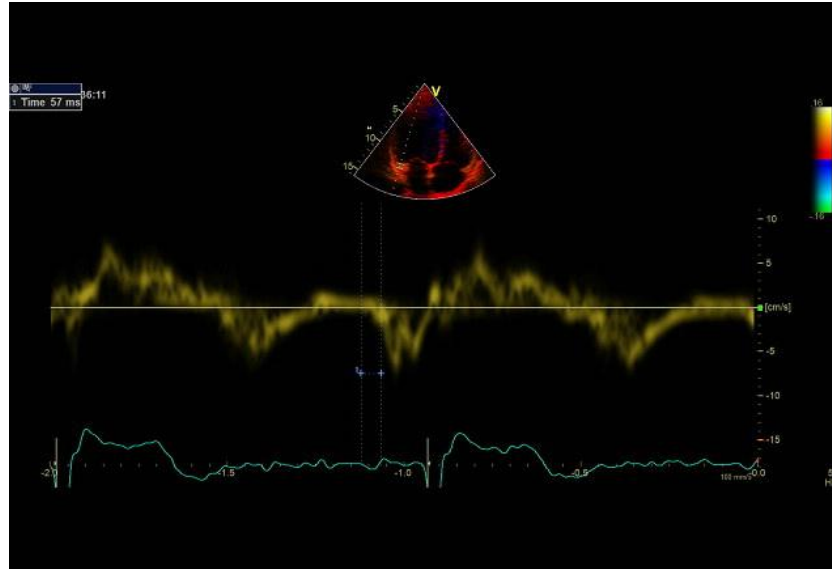
Atriyumlar arası ve atriyum içi elektromekanik gecikmenin ölçümünde kullanılan tüm elektromekanik gecikme zamanları doku dopler görüntüleme yöntemi ve eş zamanlı yüzey elektrokardiyografisi yardımı ile belirlendi. Doku Doppler trasesinde atriyal sistol, diyastoldeki ikinci negatif hareket sapması olan A dalgası (A') olarak alındı. Yüzey EKG' sindeki p dalga başlangıcı ile doku dopler geç diyastolik dalga (A') zirvesi arasındaki süre PA olarak adlandırıldı ve ölçümler beş kardiyak siklusun ortalaması alınacak şekilde apikal dört boşluk görüntüde lateral mitral anülüs (lateral PA'), septal anülüs (septal PA') ve sağ ventrikül triküspit

anülüsünden (triküspit PA') alındı (Şekil 2). Atriyumlar arası ve atriyum içi elektromekanik gecikme şu şekilde hesaplandı:

Atriyumlar arası elektromekanik gecikme (Δ_{interA}): Lateral PA' ve triküspit PA' arasındaki zaman farkı

Sol atriyum içi elektromekanik gecikme(Δ_{intraA}): Septal PA' ve triküspit PA' arasındaki zaman farkı

Sağ atriyum içi elektromekanik gecikme(Δ_{intraA}): Lateral PA' ve septal PA' arasındaki zaman farkı (114).



Şekil 2. Atriyumun elektromekanik gecikme zamanının DDG yöntemi ve eşzamanlı elektrokardiyografik ritim trasesi yardımı ile hesaplanması.

3.4. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmanın biyoistatistiksel analizleri, SPSS 20. 0 programında yapıldı. Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak tüm parametrelerin normal dağılım gösterip göstermedikleri tespit edildi. İstatiksel değerlendirmelerde nonparametrik değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Wilcoxon testi, parametrik değişkenlerin değerlendirilmesinde Paired sample t testi kullanıldı. Yapılan tüm istatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Karakteristik Özellikleri

Çalışmaya semptomatik kalp yetmezliği olan (NYHA sınıf 2- 3) olan 43 hasta dahil edildi. Hastaların 34 tanesi erkek ve 9 tanesi kadın olup hastaların ortalama yaşı 64.7 ± 9.9 olarak saptandı. 12 hastada sigara öyküsü mevcuttu. Hastaların BMI ortalaması 26.6 ± 4.2 kg/ m² saptandı. 35 hastada (% 81.4) koroner arter hastalığı kalp yetmezliğinin etyolojik nedeni olarak tespit edildi. Sistolik kan basıncı ortalaması 128.9 ± 36.4 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 78.9 ± 15.0 mmHg ve hastaların başlangıç kalp hızı ortalaması 84.4 ± 12.2 atım/ dk saptandı (Tablo 9).

Tablo 9.Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve kullandıkları ilaçlar

Yaş (yıl)	64,7 $\pm$ 9,9 (ort $\pm$ SS)
Cinsiyet (erkek/ kadın)	34/9 (% 79,1/ % 20,9)
Sigara	12 (%27,9)
KAH	35 (% 81,4)
BMI (kg/ m ²)	26,6 $\pm$ 4,2 (ort $\pm$ SS)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	128,9 $\pm$ 36,4 (ort $\pm$ SS)
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	78,9 $\pm$ 15,0 (ort $\pm$ SS)
Hipertansiyon	20 (% 46,5)
Diyabetes mellitus	14 (% 32,6)
Glukoz (mg)	121 $\pm$ 40 (ort $\pm$ SS)
BUN	41,5 $\pm$ 20,5 (ort $\pm$ SS)
Kreatin (mg/dL)	1,05 $\pm$ 0,4 (ort $\pm$ SS)
Hemoglobin (g/dL)	13,6 $\pm$ 1,6 (ort $\pm$ SS)
Trombosit sayısı	261,3 $\pm$ 81,7 (ort $\pm$ SS)
WBC	8,5 $\pm$ 2,5 (ort $\pm$ SS)
Nötrofil	5,4 $\pm$ 2,2 (ort $\pm$ SS)
ASA	39 (% 90, 7)
ACE inhibitörü/ ARB	33 (% 76,7)
Beta bloker	39 (% 90,7)
Spirinolakton	13 (% 30,2)
Digoksin	7 (% 16,3)
Verapamil	2 (% 4,7)
Statin	24 (% 55,8)
Veriler yüzde (%) veya ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtilmiştir. KAH:koroner arter hastalığı; BMI: vücut kitle indeksi; BUN: kan üre nitrojeni; WBC: beyaz küre; ASA: asetilsalisilik asid; ARB: anjiyotensin reseptör blokleri	

Çalışmaya dahil edilen hastaların 20' sinde (% 46.5) hipertansiyon, 14' ünde (% 32.6) DM mevcuttu (Tablo 9). 2 hastada KOAH, 4 hastada malignite, 2 hastada diyaliz tedavisi gerektiren böbrek yetersizliği, 1 hastada hepatit öyküsü, 1 hastada serebrovasküler hastalık öyküsü, 5 hastada ise tedavi gerektiren tiroid hastalığı tespit edildi fakat bu hastaların hiçbirinde dışlanma kriteri mevcut değildi.

Hastaların ortalama hemoglobin seviyeleri, trombosit sayıları, beyaz küre ve nötrofil seviyeleri normal sınırlardaydı. Glukoz, BUN, kreatin değerlerinin ortalaması normal sınırlarda tespit edildi (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 39 tanesi (% 90.7) beta bloker tedavi, 33 tanesi (% 76.7) ACE inhibitörü/ ARB, 13 tanesi (% 30.2) spirinolakton, 7 tanesi (% 16.3) digoksin, 2 tanesi (% 4.7) verapamil almaktaydı (Tablo 9). Beta bloker tedavi alan 39 hastadan, 7 tanesinin (% 16.3) efektif dozda beta bloker tedavi aldığı gözlemlendi.

4.2. Klinik Parametreler ve Ekokardiyografik Ölçümler

Tablo 10' da hastaların ivabradin tedavisi öncesi ve sonrasındaki klinik parametreleri ve ekokardiyografik ölçümleri, bu parametrelerin birbiriyle karşılaştırılması gösterilmektedir. İvabradin tedavisi sonrasında hastaların kalp hızında anlamlı bir azalma bulunmuştur (sırasıyla 84.4 ± 12.2 , 66.4 ± 10.5 , $p < 0.001$). Hastaların sistolik kan basıncı (128.9 ± 36.4 , 125.4 ± 22.6) ve diyastolik kan basıncı (sırasıyla 78.9 ± 15.0 , 75.9 ± 13.2) parametreleride ivabradin tedavisi sonrasında öncesine göre azalmıştır fakat sistolik ve diyastolik kan basıncındaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p= 0.52$, $p= 0.18$).

3 aylık takip sonunda hastaların ejeksiyon fraksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı olan bir artma olmuştur (sırasıyla 29.3 ± 6.1 , 30.7 ± 5.9 , $p= 0.01$). Diyastol sonu (sırasıyla 121.57 ± 59.8 , 144.52 ± 47.7) ve sistol sonu hacimlerde de (sırasıyla 88.0 ± 51.8 , 95.3 ± 40.6) artma gözlenmiştir fakat bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p= 0.18$, $p= 0.32$). M- mode ekokardiyografi ile ölçülen

septal ve posterior duvar kalınlıklarındaki azalma anlamlı bulunmuştur ($p= 0.03$, $p=0.01$).

Diyastolik disfonksiyonu gösteren ekokardiyografik parametrelerden Dt' nin ivabradin tedavisi sonrasında öncesine göre uzadığı (sırasıyla 163.5 ± 65.9 , 165.1 ± 58.7) tespit edilmiştir fakat bu bulgu anlamlı olarak değerlendirilmemiştir ($p= 0.83$).

E dalgasının süresindeki uzama istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla 144.9 ± 115.9 , 166.8 ± 110.3 , $p=0.02$) fakat A dalgasının süresindeki uzama anlamlı bulunmadı (sırasıyla 103.8 ± 30.1 , 107.7 ± 32.8 , $p= 0.12$). Doku dopler görüntüleme ile ölçülen IVRT , IKT ve Et sürelerinde 3 ay ivabradin tedavisi sonrasında anlamlı olmayan bir artış gözlemlendi (sırasıyla $p= 0.78$, $p= 0.63$, $p= 0.07$).

Tablo 10. İvabradin tedavisi öncesi ve sonrasındaki klinik ve ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

	0. ay (ort $\pm$ SS)	3. ay (ort $\pm$ SS)	p değeri
Kalp hızı (atım/dk)	84,4 $\pm$ 12,2	66,4 $\pm$ 10,5	< 0,001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	128,9 $\pm$ 36,4	125,4 $\pm$ 22,6	0,52
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	78,9 $\pm$ 15,0	75,9 $\pm$ 13,2	0,18
LVEDV (mL)	121,57 $\pm$ 59,8	144,52 $\pm$ 47,7	0,18
LVESV (mL)	88,0 $\pm$ 51,8	95,3 $\pm$ 40,6	0,32
EF (%)	29,3 $\pm$ 6,1	30,7 $\pm$ 5,9	0,01
Septal kalınlık (mm)	9,9 $\pm$ 2,2	9,5 $\pm$ 2,01	0,03
Posterior duvar kalınlığı (mm)	9,6 $\pm$ 2,1	9,4 $\pm$ 1,8	0,01
IVRT (ms)	98,1 $\pm$ 28,1	99,1 $\pm$ 30,4	0,78
IKT (ms)	86,6 $\pm$ 44,1	88,0 $\pm$ 37,9	0,63
Et (ms)	267,1 $\pm$ 61,8	277,2 $\pm$ 58,1	0,07
Dt (ms)	163,5 $\pm$ 65,9	165,1 $\pm$ 58,7	0,83
E dalgası (cm/s)	144,9 $\pm$ 115,9	166,8 $\pm$ 110,3	0,02
A dalgası (cm/s)	103,8 $\pm$ 30,1	107,7 $\pm$ 32,8	0,12
E/A	1,3 $\pm$ 1,0	1,5 $\pm$ 0,9	0,09
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtilmiştir. LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacim; LVESV:Sol ventrikül sistol sonu hacim; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı; IKT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı; Et: Ejeksiyon zamanı; Dt: Deselasyon zamanı.			

4.3. Sol Atriyum Mekanik Fonksiyonları

Tablo 11' de hastaların ivabradin tedavisi öncesinde ve tedavinin 3. ayında ölçülen sol atriyum hacimleri, mekanik fonksiyonları ve bu ölçümlerin karşılaştırılması gösterilmektedir. 2B ekokardiyografi ile ölçülen sol atriyum çapında

ivabradin tedavisi sonrasında anlamlı artış gözlenmedi (sırasıyla 45.3 ± 5.9 , 45.4 ± 5.4 , $p= 0.793$).

$V_{\max}$, $V_{\min}$, V_p değerlerinde ivabradin tedavisi sonrasında öncesine göre azalma gözlemlendi ve bu azalma $V_{\max}$ (sırasıyla 94.6 ± 37.7 , 85.9 ± 28.6 , $p= 0.04$) ve V_p (sırasıyla 75.6 ± 34.3 , 67.7 ± 28.6 , $p=0.012$) için anlamlı olarak değerlendirildi. $V_{\min}$ azalması istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0.284$).

Sol atriyum pasif boşalma hacmi (sırasıyla 19.3 ± 7.9 , 19.9 ± 10.1) ve pasif boşalma fraksiyonunda ivabradin tedavisi sonrası artış gözlemlendi (sırasıyla 21.5 ± 7.8 , 24.6 ± 11.9) fakat her iki parametre için de bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.69$, $p= 0.11$). Sol atriyum aktif boşalma hacmi ivabradin tedavisi sonrasında öncesine göre anlamlı olarak daha düşük ölçüldü (sırasıyla 22.4 ± 10.6 , 17.6 ± 9.1 , $p= 0.03$). Sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu ivabradin tedavisi ile azalmış olarak ölçüldü (sırasıyla 30.7 ± 13.0 , 24.7 ± 13.0) fakat bu ölçüm istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.008$).

Tablo 11. Sol atriyum mekanik fonksiyonlarının ivabradin tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırması

	0. ay (ort $\pm$ SS)	3. ay (ort $\pm$ SS)	p değeri
LA çapı	$45,3 \pm 5,9$	$45,4 \pm 5,4$	0,793
$V_{\max}$ (mL/ m ²)	$94,6 \pm 37,7$	$85,9 \pm 28,6$	0,04
$V_{\min}$ (mL/ m ²)	$53,8 \pm 31,3$	$50,9 \pm 23,7$	0,284
V_p (mL/ m ²)	$75,6 \pm 34,3$	$67,7 \pm 28,6$	0,012
LA pasif boşalma hacmi (mL/ m ²)	$19,3 \pm 7,9$	$19,9 \pm 10,1$	0,69
LA pasif boşalma fraksiyonu (%)	$21,5 \pm 7,8$	$24,6 \pm 11,9$	0,11
LA aktif boşalma hacmi (mL/ m ²)	$22,4 \pm 10,6$	$17,6 \pm 9,1$	0,03
LA aktif boşalma fraksiyonu (%)	$30,7 \pm 13,0$	$24,7 \pm 13,0$	0,008
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtilmiştir. LA: sol atriyum; $V_{\max}$: LA maksimum hacim; $V_{\min}$: LA minimum hacim; V_p : p dalgası öncesindeki sol atriyum hacmi			

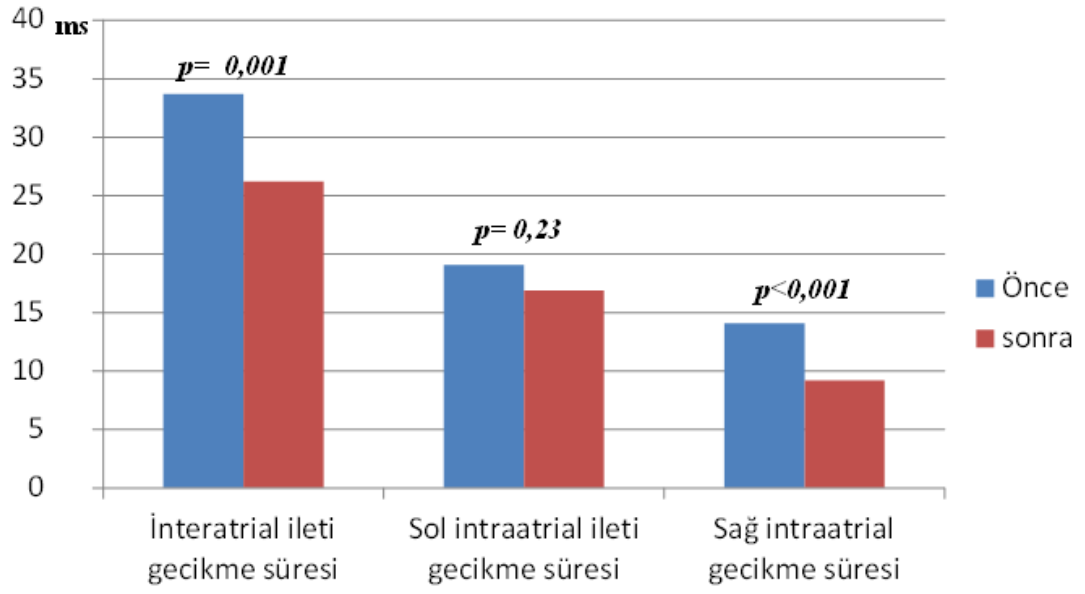
4.4. Atriyal İleti Süreleri ve Elektromekanik Gecikme

Tablo 12’ de hastaların ivabradin tedavisi öncesinde ve sonrasında doku doppler görüntüleme ile ölçülen atriyal ileti ve elektromekanik gecikme sürelerinin ölçümü ve karşılaştırılması gösterilmiştir. Lateral PA (sırasıyla 72.2 ± 17.7 , 60.6 ± 14.1 , $p < 0.001$) , septal PA (sırasıyla 51.8 ± 10.1 , 42.6 ± 9.3 , $p < 0.001$) ve triküspit PA (37.6 ± 6.8 , 33.5 ± 6.9 , $p=0.002$) ölçümlerinin hepsi ivabradin tedavisi sonrası azalmıştır ve bu bulguların hepsi istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

İnteratriyal elektromekanik ileti gecikme süresi (lateral PA- triküspit PA) ivabradin tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla 33.7 ± 12.7 , 26.2 ± 10.1 , $p= 0.001$). Sol atriyum elektromekanik ileti gecikme süresi (lateral PA- septal PA) ivabradin tedavisi sonrasında azalmıştır fakat bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir (19.1 ± 10.0 , 16.9 ± 10.1 , $p= 0.23$). Sağ atriyumun elektromekanik ileti gecikme süresi (septal PA- triküspit PA) 3 aylık ivabradin tedavisi sonrasında anlamlı olarak azalmış bulunmuştur (sırasıyla 14.1 ± 6.1 , 9.2 ± 6.8 , $p < 0.001$). İnteratriyal, sol ve sağ intraatrial ileti gecikme sürelerinin kendi aralarında karşılaştırılması şekil 3’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Atriyumlar arası ileti ve elektromekanik gecikme sürelerinin ivabradin tedavisi öncesinde ve sonrasında karşılaştırılması

	0. ay (ort $\pm$ SS)	3. ay (ort $\pm$ SS)	p değeri
PA _{lateral} (ms)	$72,2 \pm 17,7$	$60,6 \pm 14,1$	$<0,001$
PA _{septum} (ms)	$51,8 \pm 10,1$	$42,6 \pm 9,3$	$< 0,001$
PA _{triküspit} (ms)	$37,6 \pm 6,8$	$33,5 \pm 6,9$	$0,002$
PA _{lateral} - PA _{triküspit} (ms) ^a	$33,7 \pm 12,7$	$26,2 \pm 10,1$	$0,001$
PA _{lateral} - PA _{septum} (ms) ^b	$19,1 \pm 10,0$	$16,9 \pm 10,1$	$0,23$
PA _{septum} - PA _{triküspit} (ms) ^c	$14,1 \pm 6,1$	$9,2 \pm 6,8$	$< 0,001$
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtilmiştir. PA: doku doppler ekokardiyografi yönteminde yüzey elektrokardiyografisinde p dalgasının başlangıcından geç diyastolik (Am) dalgasının başlangıcı arasındaki süre; ^a interatriyalelektromekanik ileti gecikme süresi; ^b sol atriyum elektromekanik ileti gecikme süresi; ^c sağ atriyum elektromekanik ileti gecikme süresi			



Şekil 3. İvabradin tedavisi öncesi ve sonrasında atrial ileti sürelerinin kendi aralarında karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada biz kalp yetersizlikli hastalarda If kanal inhibisyonunun atriyal ileti sürelerini kısalttığını, elektromekanik gecikmeyi düzelttiğini ve bununla beraber ivabradin molekülünün atriyal fonksiyonları düzelttiğini bulduk.

If kanallarının her ne kadar sadece sinoatriyal nodda olduğu ileri sürülse de yapılan çalışmalarda sinoatriyal nod dışında diğer kardiyak dokularda da bulunabileceği gösterilmiştir. Bir çok çalışmada ise If kanallarının patolojik durumlarda nasıl bir süreç izlediği araştırılmamıştır. Hoppe ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmanın sonucuna göre atriyal dokulardaki miyositlerin % 95 kadarında If kanalı bulunmaktadır ve kalp yetersizliği ya da hipertrofi geliştiği zaman ventriküler miyositlerdeki If kanalı miktarı artmaktadır. Bunun sonucunda ise aritmilere zemin oluşmaktadır (116). Ling- Ping ve arkadaşlarının insan atriyal dokularındaki If molekülünün m- RNA seviyelerini ölçerek yaptığı çalışmada ise sadece sinoatriyal nodda değil; sağ ve sol atriyal appendiks, sağ ve sol atriyal dokularda da If kanal aktivasyonu olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca bu çalışmada sol atriyum dolum basıncı arttıkça atriyal dokulardaki If kanalı gen ekspresyonunun arttığı ve bu artışın hastalarda atriyal fibrilasyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (117).

Kalp yetmezliği olan hastalarda atriyal aritmiler çok sık görülmektedir ve atriyal fibrilasyon bu hastalarda en sık görülen aritmilerin başında gelmektedir. (117). Atriyal fibrilasyonun patofizyolojik mekanizmaları hala net olarak açıklanamamaktadır. Atriyal dokulardan kaynaklanan anormal otomatisitenin AF başlangıcında rol oynadığı düşünülmektedir. If kanallarının sayısındaki artış sonucunda atriyal hücrelerin normalden fazla uyarılması AF başlangıcında bu kanalların etken olduğunu düşündürmektedir. Ling- Ping ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma da bu hipotezi desteklemektedir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda atriyal aritmileri düzeltmek için yoğun farmakolojik tedaviler uygulansa da; kalp yetmezliğinin fizyopatolojisinde yatan remodelling sürecinin kompleks olmasından dolayı tedavilerin etkinliği yetersiz kalabilmektedir. İvabradin molekülünün her ne kadar sinüs ritmindeki kalp

yetmezliği hastalarında kalp hızını kontrol altına almak amacıyla kullanılabileceği öne sürölse ve kılavuzların önerisinde bu doğrultuda olsa da yapılan bu çalışmalar ivabradinin sadece sinüs ritmindeki hastalarda değil, atriyal fibrilasyon gelişen kalp yetmezliği hastalarında da kullanılabileceğini göstermektedir. If kanallarının kalp yetmezliğinde sayısının artması sonucunda atriyal fibrilasyon geliştiğinin gösterilmesi bize If kanal inhibisyonunun antiaritmik tedavide kullanılabileceğini ve ivabradinin özellikle atriyal fibrilasyon tedavisinde kullanılabilecek yeni bir ajan olduğunu düşündürmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda bu hipotezi desteklemektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar genelde hücresele düzeydedir ve kalp yetmezliği hastalarında ivabradin molekülünün atriyal ileti sürelerine ve atriyal fonksiyonlara olan etkisini araştıran doku dopler ekoardiyoğrafı temelli bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu konuda bir örnek teşkil etmektedir.

Kalp yetmezliği hastalarında atriyal yeniden şekillenmeyle beraber sol atriyum dilatasyonu olması AF gelişmesi ačíısından önemli bir göstergedir. Yapılan çalışmalarda doku dopler ekoardiyoğrafı ile ölçölen atriyal ileti ve elektromekanik gecikme sürelerinin birbirleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ozer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarına göre kalp yetmezliği hastalarında atriyal ileti ve elektromekanik gecikme sürelerindeki artış atriyal fibrilasyon gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir (118). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki kalp yetmezliği hastalarında var olan ilerleyici süreçte atrial fonksiyonlarda bozulma ve atriyum kasılmasında azalmayla beraber miyopatik sürece giden atriyumda ileti bozukluğu gelişmektedir. Bu da kalp yetmezliği hastalarında artmış atriyal fibrilasyon riski ile ilişkilidir. Bu durumun altında yatan hücresele neden If kanallarının ekspresyonunun bu hastalarda artmasıdır ve bunun neticesinde atriyal fonksiyonlar bozulur ve atriyal fibrilasyon gelişme süreci hızlanır. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinde sinüzal ritm mevcuttu ve hastaların 3 aylık ivabradin tedavisi sonrasında ölçölen lateral, septal, triküspit PA değerlerindeki anlamlı azalma ivabradin tedavisinin If kanal inhibisyonu sonrası atriyal yeniden şekillenme ve atriyal fonksiyonlara olan katkısı ile ilişkilendirildi. İnteratriyal ve sađ intraatriyal elektromekanik ileti gecikme sürelerindeki anlamlı azalma, sol intraatriyal

elektromekanik ileti gecikme süresindeki anlamlı olmayan azalma; ivabradin molekülünün sadece kalp hızını azaltmaya olan katkısıyla değil atriyal fonksiyonlar ve atriyal iletigecikme süreleri üzerinden de kalp yetmezliği hastalarının mortalite ve morbiditesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Kalp yetmezliği hastalarındaki ilerleyici süreçte, sol atriyum fonksiyonlarının da bozulmasıyla beraber diyastolik disfonksiyon gelişmektedir. Normal diyastolik fonksiyonların varlığında sol atriyumun depolama ve kasılma fonksiyonlarının tahmini katkıları sırasıyla %40 ve %25 iken, diyastolik disfonksiyonun erken döneminde depolama ve kasılma fonksiyonlarının arttığı, depolama fonksiyonun ise azaldığı gösterilmiştir. İleri evre diyastolik disfonksiyon geliştiğinde ise kasılma fonksiyonu azalır ve depolama fonksiyonu açığa çıkar (119). Yapılan çalışmalarda diyastolik disfonksiyonun da uzamış atriyal ileti süreleri ve kalp yetmezliği gelişme riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat bizim çalışmamızda ölçülen diyastolik disfonksiyon parametrelerinin bir çoğunda ivabradin tedavisi sonrasında anlamlı bir düzelme gözlenmedi. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, hastaların takip süresinin kısa olması, diyastolik disfonksiyonu değerlendirmede birden çok referans parametrenin olması ve bu parametreleri değerlendirmenin zorluğu nedeniyle böyle bir sonuç şaşırtıcı olmamaktadır. Hücresel düzeyde düşünüldüğü zaman atriyal ileti sürelerindeki azalmanın ve atriyal fonksiyonların düzelmesinin diyastolik fonksiyonlara yansımamasının nedeni ivabradinin etki mekanizmasında kalp hızını azaltmasından ziyade If kanal inhibisyonu sonrasında atriyal yeniden şekillenmeye olan katkısının bulunması olarak değerlendirilebilir. Nitekim SHIFT ve BEAUTIFUL ekokardiyografi alt grup çalışmalarında ivabradinin ekokardiyografik parametrelere olan etkisini değerlendirilebilmek için hastalar 12 ay boyunca takip edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalar 3 ay boyunca takip edildi.

Bu çalışma aynı zamanda göstermektedir ki ivabradin molekülü hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir ve kalp yetmezliği tedavisinde komorbid nedenlerden dolayı beta bloker ajan kullanamayan, beta blokeri tolere edemeyen ya da beta bloker kullanmasına rağmen kalp hızı yüksek seyreden hastalarda iyi bir alternatiftir. Hastaların ortalama kalp hızında $18,0 \pm 1,7$ atım/ dk azalma olmuştur ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. SHIFT ve BEAUTIFUL ekokardiyografi alt

grup çalışmalarındaki ejeksiyon fraksiyonundaki anlamlı düzelme bizim çalışmamızda da anlamlı olarak doğrulanmıştır fakat bizim çalışmamızda diğer iki çalışmanın aksine sol ventrikül sistolik ve diyastolik hacimlerde anlamlı olarak nitelendirilebilecek bir düzelme olmamıştır.

Sonuç olarak; If kanallarının farmakolojik inhbisyonu sinüs ritmindeki kalp yetmezliği hastalarında kalp hızının azaltılması açısından önemlidir. Yapılan çalışmaların doğrultusunda, bizim çalışmamızda ivabradin molekülünün atriyal fibrilasyon ve/ veya atriyal taşıkardi hastalarında antiaritmik bir ajan olarak kullanılabileceği hipotezini desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kalp yetmezliğinde sol atriyum fonksiyonlarının önemi ve fizyopatoloji çok iyi bilinmektedir fakat hücresele seviyede fizyopatolojiyi açıklama ihtiyacı If kanallarının bulunmasından sonra gündeme gelmiştir. If kanalları bilinenin aksine sadece kardiyak pacemaker hücrelerinde değil, tüm miyokardial hücrelerde bulunmaktadır ve bu kanalların kalp yetersizliği gibi patolojik durumlarda ekspresyonları artmaktadır. Kalp yetmezliği hastalarında bu kanalların inhibisyonunun kalbin yeniden şekillenme sürecinde olumlu katkısı olduğu düşünülmektedir. Bu olumlu katkı sadece kalp hızının azaltılmasıyla değil, aynı zamanda atriyal/ ventriküler fonksiyonların iyileşmesi neticesinde olmaktadır. Fakat bu hipotezin daha çok hasta içeren ve hastaların daha uzun takip edildiği çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. SHIFT ve BEAUTIFUL çalışmaları her ne kadar bize bu konuda fikir verseler de, bu iki çalışmanın da kendine özgü kısıtlılıkları vardır ve bu çalışmaların daha çok çalışmayla desteklenmesi gerekmektedir.

İnsan genom haritasının tamamlanmasıyla birlikte ve moleküler biyoloji teknolojisindeki son gelişmeler ışığında kalp yetmezliği fizyopatolojisinin ve If kanallarının öneminin hücresele düzeyde daha çok çalışmayla değerlendirilmesi ve bu çalışmaların gerek ekokardiyografik gerek klinik bulgularla desteklenmesi gerekmektedir.

If kanal inhibisyonunun atriyal fibrilasyondaki önemine dair az sayıda ve kısıtlı çalışma mevcuttur. Bu konuda da hücresele düzeyde, klinik ve ekokardiyografik bulgularla desteklenen çalışmalara ihtiyaç vardır. Nitekim şu ana kadar yapılan çalışmalar göstermektedir ki ivabradin molekülü atriyal fibrilasyon/ taşikardi hastalarında antiaritmik ajan olarak kullanılabilir. Bizim çalışmamızda bu hipotezi desteklemektedir fakat bu konuda daha kapsamlı ve daha uzun hasta takibi yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, hastaların takip süresinin kısa olması çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933–89.
2. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009; 119: 515–23.
3. Shafazand M, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Rosengren A. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987–2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *Eur Heart J* 2009; 30: 671–78.
4. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65–75.
5. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol* 2008; 101: 865–69.
6. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey programme- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24: 464–74.
7. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic current of rabbit sinoatrial cells. *Br J Pharmacol* 1996, 118 (4):10517.
8. Thollon C, Cambarrat C, Vian J, Prost J.F, Peglion J.L, Vilaine J.P. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. *Br J Pharmacol* 1994, 112(1): 37-42.
9. *European Heart Journal* (2012) 33, 1787–1847 doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
10. Camm, A.J. Lau, C.P. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs R D* 2003, 4 (2): 83-9.
11. Vilaine J.P, Bidouard J.P, Lesage L, Reure H. Peglion J.L. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003, 42(5):668-96.

12. Köse S, Aytemir K, Sade E, Can İ, Özer N, Amasyalı B, et al. Detection of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P-wave dispersion. *Clin Cardiol* 2003;26:431-4.
13. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135:733-8.
14. Warren SE, Royal H, Markis JE, et al. Time course of left ventricular dilatation after myocardial infarction: influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 11:12–19.
15. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation.*2001;104:2996-3007.
16. Francis G: Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med*, 2001; 110 (7A): 37-46.
17. Kannel WB, Belanger AJ: Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121:951-4.
18. Eichna LW. The George Brown memorial lecture: Circulatory congestion and heart failure. *Circulation* 1960;22:864-886.
19. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229-241.
20. Hurst JW. Diagnosis and management of heart failure. Hurst JW (ed). *The heart*. 10th ed. International Edition McGraw Hill 2001; 687-725.
21. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1231-1265.
22. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. Braunwald E (ed). *High-output failure; pulmonary edema in heart disease*. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 534-61.
23. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. *ESC Textbook Kardiyovasküler Hastalıklar*. İstanbul, CSA Global Publishing, 2007:696.

24. Hess OM: Diastolic Function of The Left Ventricle. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1982
25. Zile M, Brutsaert D: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure; II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation* 105: 1503,2002.
26. Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation* 105: 1387, 2002.
27. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al; Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population- based cohort. *J Am Cardiol* 33: 1948,1999.
28. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. Braunwald E (ed). High-output failure; pulmonary edema in heart disease. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 534-61.
29. Feldman AM, Li YY, McTieman CF. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001; 357: 654-655.
30. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:810-819.
31. Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK et al. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 37-43.
32. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW: Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 287:628, 2002.
33. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113:1807-16.
34. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999; 5: 357-382.
35. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994; 90: 644-645.
36. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(7):1565-74.
37. Micheal R. Bristow, Management of Heart Failure. A Textbook of Cardiovascular Medicine, Braunwald, Zipes, Libby, Sixth edition, 2001, page: 640.

38. Lewis T. Diseases of the Heart. London: MacMillan; 1933.
39. Myers Y, Foelicher VF. Hemodynamic determinates of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1991; 115: 377-86.
40. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease- the Framingham study: a 34 year follow-up. *Am heart J* 1994; 127:674-82.
41. Koenig HG. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. *General Hospital Psychiatry*. 1998; 20:29-43.
42. Daubert JC. Introduction to atrial fibrillation and heart failure: a mutually noxious association. *Europace* 2004; 5: S1-4.
43. Madias JE, Bazaz R, Agarwal H, et al: Anasarca- mediated attenuation of the amplitude of electrocardiogram complexes; A description of a heretofore unrecognized phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 38:756, 2001.
44. Eric JT. Heart Failure and Transplantation Manuel of Cardiovascular Medicine, Eric JT. (ed.) Lippincott Williams&Wilkins, 1998: 101-175.
45. Hunt SA; ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*.2005;46:1-82.
46. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140.
47. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; 75: 220-223.
48. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 460-464.
49. Davie A, McMurray J. Open-access echocardiography. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1387-1388.
50. Ingle L. Theoretical rationale and practical recommendations for cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Heart fail Rev* 2007;12(1):12-22
51. Cygankiewicz I, Zareba W, de Luna AB. Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure. *Cardiol J*.2008;15(4):313-23.

52. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: Role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2011;32:799–809.
53. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997; 18:208-225.
54. Baig K, Mahon N, McKenna W. The pathophysiology advanced heart failure *Am Heart J* 1998; 135: 216-30.
55. Goldberg RJ, Farmer C, Spencer FA, Pezzella S, Meyer TE. Use of nonpharmacologic treatment approach in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2006; 110:348-53.
56. Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J*.2004; 25:1570-95.
57. Gustafsson F, Arnold JMO. Heart failure clinics and outpatient management: Review of the evidence and call for quality assurance.*Eur Heart J*.2004; 25:1570-95.
58. Heart Failure Association of America Executive Summary, “HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline”, *J Card fail*. 2006;12:10-38.
59. Colonna P, Sorino M, D’Agostino C, Bovenzi F, De Luca L, Arrigo F, de Luca I. Nonpharmacologic care of heart failure: counselling, dietary restriction, rehabilitation, treatment of sleep apnea, and ultrafiltration. *Am J Cardiol*. 2003; 91:41F-50F.
60. Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, Dunbar S, Krumholz HM. Influenza vaccination as a secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/ American College Of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:1498-502.
61. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 Focused Update Incorporated Into The ACC/ AHA 2005 Guidelines For The Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;119: e391-479.
62. Julian DG, Cowan JC, McLenachan JM. *Cardiology*. 8th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2005, pp.135-158.
63. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.

64. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J, Sparrow J, Park A, Bayliss J, et al. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail* 1996; 2: 133-139.
65. Cohn JN. Structural basis for heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2504-2507.
66. Vargo DL, Kramer WG, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Gin Pharmacol Ther* 1995; 57: 601-9.
67. Bozkurt E, AÇıkel M. Beta-blocker use in the management of congestive heart failure. *MJAU* 2002; 34:1-5.
68. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-55.
69. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2:20-3.
70. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
71. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329:1-7.
72. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-33.
73. Hampton JR, van Vekhuisen DJ, Kjekshus FX et al. for the Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997; 349: 971-7.
74. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
75. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.

76. Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(6):421-30.
77. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
78. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Hittinger L, Berdeaux A. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 236- 40.
79. Xavier Jouven, M.D., Ph.D., Jean-Philippe Empana, M.D., Peter J. Schwartz, et al. Heart Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Death. *N Engl J Med* 2005; 352:1951-1958.
80. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005 May; 26(10):967-74.
81. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76–84.
82. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, et al. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF), *J Am Coll Cardiol* 2005.
83. Schulz R, Rose J, Skyschally A, Heusch G. Bradycardic agent UL-FS 49 attenuates ischemic regional dysfunction and reduces infarct size in swine: comparison with the beta blocker atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25(2):216-228.
84. Heusch G, Baumgart D, Camici P, et al. α -Adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation.* 2000; 101(6):689-694.
85. Dario DiFrancesco, John A. Camm, Heart Rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradine A New Therapeutic Perspective in Cardiovascular Disease *Drugs* 2004; 64 (16): 1757-1765.
86. Zagotta WN, Olivier NB, Black KAD, et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels. *Nature.* 2003;425:200-205.
87. Cellular expression and functional characterization of four hyperpolarization-activated pacemaker channels in cardiac and neuronal tissues. *Eur J Biochem.* 2001; 268:1646-1652.

88. DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 455-72.
89. Accili EA, Proenza C, Baruscotti M, et al. From funny current to HCN channels: 20 years of excitement. *News Physiol Sci* 2002; 17: 32-7.
90. Lopez-Bescon, L. Filipova, S. Martos, R. Long term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina. *Cardiology*, 2007, 108: 387-96.
91. Tardiff, J.-C. .Ivabradine: If inhibition in the management of stable angina pectoris and other cardiovascular diseases. *Drugs Today* 2008, 44(3): 171.
92. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. INITIATIVE. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26:2529–36.
93. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. ASSOCIATE. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebocontrolled trial. *Eur Heart J*. 2009;30:540–8.
94. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 376: 875-85.
95. Kim Fox, Ian Ford, P Gabriel Steg, Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet*, 2008.
96. Kim Fox, Ian Ford, P Gabriel Stag. Et al. BEAUTIFUL, Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial, *The Lancet*, 2008.
97. Schotten U, DuytschaeverM, Ausma J, et al: Electrical and contractile remodelling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation* 107: 1433, 2003.
98. Malouf JF, Edwards WD, Tajik AJ. Functional anatomy of the heart. Fuster V, O’rourke RA. *Hurst’s The Heart*. 11th ed. The McGraw-Hill. 2004. p.72-4.
99. Snell RS. *Clinical anatomy for medical students*. 5th ed. 1995. 94-6.
100. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, et al. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation*. 1999; 100:427-36.
101. Mitchell JH, Shapiro W. Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man. *Am J Cardiol*. 1969;23:556-67.

102. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol.* 1998 Sep 15;82(6):756-61.
103. Triposkiadis F, Tentolouris K, Androulakis A, Trikas A, Toutouzas K, Kyriakidis M, et al. Left atrial mechanical function in the healthy elderly: new insights from a combined assessment of changes in atrial volume and transmitral flow velocity. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995 Nov-Dec;8(6):801-9.
104. Guray U, Guray Y, Yylmaz MB, Mecit B, Sasmaz H, Korknaz S, et al. Evaluation of P wave duration and P wave dispersion in adult patients with secundum atrial septal defect during normal sinus rhythm. *Int J Cardiol.* 2003 Sep; 91(1): 75-9.
105. Kuo LC, Quinones MA, Rokey R, Sartori M, Abinader EG, Zoghbi WA. Quantification of atrial contribution to left ventricular filling by pulsed Doppler echocardiography and the effect of age in normal and diseased hearts. *Am J Cardiol.* 1987 May 1;59(12):1174-8.
106. Leung DY, Boyd A, Ng AA, Chi C, Thomas L. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J.* 2008 Dec;156(6):1056-64.
107. Tops LF, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Multi-modality imaging to assess left atrial size, anatomy and function. *Heart.* 2007 Nov;93(11):1461-70.
108. Paraskevaïdis IA, Panou F, Papadopoulos C, Farmakis D, Parissis J, Ikonomidis I, et al. Evaluation of left atrial longitudinal function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a tissue Doppler imaging and two-dimensional strain study. *Heart.* 2009 Mar;95(6):483-9.
109. Paraskevaïdis IA, Panou F, Papadopoulos C, Farmakis D, Parissis J, Ikonomidis I, et al. Evaluation of left atrial longitudinal function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a tissue Doppler imaging and two-dimensional strain study. *Heart.* 2009 Mar;95(6):483-9.
110. Merckx KL, De Vos CB, Palmans A, Habets J, Cheriex EC, Crijns HJ, et al. Atrial activation time determined by transthoracic Doppler tissue imaging can be used as an estimate of the total duration of atrial electrical activation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Sep;18(9):940-4.
111. Matsuda M, Matsuda Y: Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol* 1996; 19:954-9.
112. Feigenbaum H, Armstrong FW, Ryan T. Evaluation of systolic and diastolic function of the left ventricle, Feigenbaum's echocardiography, Philadelphia, Lipincott. 2005:138-180.

113. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, et al. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10:271-91.
114. Dabrowska-Kugacka A, Lewicka-Nowak E, Ruciński P, et al. Atrial electromechanical sequence and contraction synchrony during single-and multisite atrial pacing in patients with brady- tachycardia syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(5):591-603.
115. Acar G, Sayarlioglu M, Akçay A, Sokmen A, Sokmen G, Yalcintas S: Evaluation of atrial electromechanical delay and left atrial mechanical functions in patients with rheumatoid arthritis. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009;37:447-453.
116. Hoppe UC, Beuckelmann DJ: Characterization of the hyperpolarization-activated inward current in isolated human atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 1998; 38:788-801.
117. Lai LP, Su MJ, Lin JL, Tsai CH, Lin FY, Chen YS, Hwang JJ, Huang SK, Tseng YZ, Lien WP: Measurement of funny current (I_f) channel mRNA in human atrial tissue: Correlation with left atrial filling pressure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:947-953.
118. Ozer N, Yavuz B, Can I, et al. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(9):945-8.).
119. Anwar AM, Geleijnse ML, Soliman OI, et al. Left atrial Frank-Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume changes. *Heart.* 2007;93(11):1393-7.

EK.1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :B.30.2.ABÜ.0.20.05.04-050.01.04- 416
Konu: Kararlar.

18.10.2012

Sayın; Yrd. Doç. Dr. Serkan ÖZTÜRK
A.İ.B.Ü.Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.10.2012 Perşembe günü yaptığı toplantısında değerlendirilen, **2012/213 no.lu** Yrd. Doç. Dr. Serkan ÖZTÜRK'ün Sorumlu Araştırmacı olduğu Dr. Selçuk ÖZTÜRK'ün Yardımcı Araştırmacı olduğu **"Kronik kalp yetmezliği hastalarında ivabradin tedavisinin atrial ileti sürelerine etkisinin değerlendirilmesi"** başlıklı çalışmanızın, etik olarak uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet YAZICI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

EK.2. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Kronik kalp yetmezliği hastalarında ivabradin tedavisinin atrial ileti sürelerine etkisinin değerlendirilmesi” dir.

Bu araştırmanın amacı, “Kronik kalp yetmezliği hastalarında ivabradin tedavisinin atrial ileti sürelerine etkisinin değerlendirilmesi ”dir. Bu çalışmada sizin takiplerinizi etkileyecek veya değiştirecek herhangi bir işlem bulunmamaktadır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 6 ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 50’dir.Bu araştırma ile ilgili olarak hastalığınız ile ilgili araştırıcının önerilerine uymak ve kontrollerinizi yaptırmak sizin sorumluluklarıdır. Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk ek maliyet ve rahatsızlıklar söz konusu değildir; ancak sizin için beklenen yararları genel tıp bilimine katkı şeklinde olacaktır.

Bu araştırmanın tedavisinde uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan herhangi bir tedavi değişikliği veya alternatif tedavi ya da işlemler de bulunmamaktadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 374 253 46 56 no.lu telefondan Dr Selçuk Öztürk’e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Selçuk ÖZTÜRK

Görevi: Doktor

Adresi: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tel.-Faks: 374 253 46 56

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı: Serkan ÖZTÜRK

Görevi: Doktor

Adresi: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tel.-Faks: 374 253 46 56

Tarih ve İmza: