



T.C. SKLİK BAKANLIğI
SKLİK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİğİ

PRİMER KORUMA İMPLANTE EDİLEBİLEN
KARDİYOVERTER DEFİBRİLATÖR OLAN HASTALARDA
BETA-BLOKER DOZUNUN VENTRİKÜLER TAŞIARİTMİ
NEDENLİ ŞOKLAMA ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nur BETON

ANKARA, 2023



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİğİ

PRİMER KORUMA İMPLANTE EDİLEBİLEN
KARDİYOVERTER DEFİBRİLATÖR OLAN HASTALARDA
BETA-BLOKER DOZUNUN VENTRİKÜLER TAŞIARİTMI
NEDENLİ OKLAMA ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nur BETON

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cihan DÜNDAR

ANKARA, 2023

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynak listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Nur BETON

Ankara, 2023

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana katkıda bulunan ve yol gösteren tez danışman hocam Doç Dr. Cihan DÜNDAR'a , tezimin gelişimine yön veren, akademik eğitimimde değerli katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini cömertçe sunan sayın Prof. Dr. Ahmet TEMİZHAN hocama ve sayın Prof. Dr. Burcu DEMİRKAN hocama,

Akademik eğitimime değerli katkılarda bulunan, Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Sinan AYDOĞDU'ya ve sayın Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ'ye,

Meslek hayatımın başından itibaren yol gösterici olan, her türlü emek ve desteğini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Deviş ORAL ve sayın Dr. Gülgün Vaiz'e,

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan çok değerli Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji bölümündeki tüm hocalarıma ve Dr. Burhan Nalbantoğlu Hastanesi Kardiyoloji bölümündeki tüm hocalarıma,

Bu beş yıl içerisinde, kliniğin her alanında omuz omuza çalıştığımız desteklerini ve dostluklarını hisettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince yoğun ve zorlu çalışma şartlarında beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde sabırla, emekle ve her daim sonsuz sevgi ve destekleri ile bugünlere gelmeme vesile olan canım annem, babam, abim ve kardeşlerime,

Hayatıma en beklenmedik anda dahil olan çok derin sevgi ve saygı duyduğum, bana başta iyi hekimliği ve çalışma etiğini öğretene, bilgi ve tecrübelerini sınırsızca sabırla paylaşan, özellikle tez sürecinde gecesini gündüzüne katarak her türlü desteği veren, her konuda fikrini almaktan keyif aldığım, hayat arkadaşım, sevgili eşim Prof. Dr. Osman Beton'a,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Primer Koruma İmplantı Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör Olan Hastalarda Beta-Bloker Dozunun Ventriküler Taşiaritmi Nedenli Şoklama Üzerindeki Etkisi

Giriş ve Amaç: Kalp yetersizliği (KY) olan hastalarda, ölümlerin büyük bir çoğunluğu beklenmedik ve aniden meydana gelmektedir. İmplantı edilebilir kardiyoverterdefibrilatörler (ICD), ventriküleraritmilerin sebep olduğu ani kardiyak ölümü önlemek amacıyla geliştirilmiştir. Yapılan birçok klinik çalışmada, ilk uygun ICD şokunun, artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, primer koruma ICD olan KY hastalarında, beta-bloker (BB) dozunun, ilk uygun şok üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ankara Şehir Hastanesi Kalp Yetersizliği polikliniğince takip edilmekte olan 2135 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Bu çalışmaya > 18 yaş, sol ventrikülejeksiyon fraksiyonu (LVEF)≤%35 olan, BB kullanan ve primer koruma amaçlı ICD takılmış olan hastalar dahil edildi. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra, ilk şok ile başvuran 101 hasta [ICD şok (+), hasta grubu] ile hiç şok almamış 101 hasta [ICD şok (-), kontrol grubu] çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların başvuruındaki demografik özellikleri, ilaç kullanımları, laboratuvar değerleri, ekokardiyografi ve elektrokardiyografik özellikleri ayrıntılı bir şekilde incelemeye alındı. Hedef BB dozu, kılavuzlarda belirlenen en yüksek BB dozunun <%50 (düşük doz) ve ≥%50 (yüksek doz) şeklinde sınıflandırıldı. Optimal medikal tedavi (OMT), kılavuzlarda önerilen bir BB, bir ADE-İ veya ARB veya ARNİ, bir MRA ve bir SGLT-2i kullanma şeklinde tanımlandı.

Bulgular: Retrospektif analiz sonucunda toplam 202 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %88,1'i erkek ve yaş ortalaması 54 idi. ICD şok (+) olanlarda (n=101), kontrol grubu (n=101) kıyasla yaş daha yüksek (56,8'e karşı 51,2, p=0.001), daha fazla oranda NYHA II-III fonksiyonel kapasite (%87,1'e karşı %67,3, p=0.001) ve daha az geçirilmiş Mİ öyküsü (%40,6'a karşı %55,4, p=0.035) bulundu. ICD şok (+) olanlarda, kontrol grubuna kıyasla daha fazla oranda hastada LVEF <%25 (%64,4'e karşı %45,5, p=0.007), LV diyastol sonu çapı daha yüksek (65,66 mm'e karşı 62,11

mm, $p=0.006$), eGFR daha düşük (78,75'e karşı 86,11ml/dk, $p=0.014$) ve istirahat kalp hızı daha yüksek (77'e karşı 72 atım/dk, $p=0.029$) saptandı. İlaçlar yönünden incelendiğinde, ICD şok (+) olanlarda daha fazla oranda hedef BB dozu $<50\%$ ($49,5$ 'e karşı $28,7$, $p=0.002$) ve amiodarone ($15,8$ 'e karşı $1,0$, $p<0.001$) kullanımı mevcuttu. Ayrıca ICD şok (+) olanlar kontrol gruba kıyasla daha az oranda SGLT-2i ($18,8$ 'e karşı $42,3$, $p<0.001$) ve OMT ($18,8$ 'e karşı $69,3$, $p<0.001$) kullandığı saptandı. ICD şoklamanın bağımsız belirleyicilerini saptamak için yapılan multivariete analizinde; yaştaki artış 1.06 kat (OR:1.06 %95 CI: 1.01-1.10; $p=0.004$), BB hedef doz $<50\%$ kullanma 2.59 kat (OR:2.59 %95 CI: 1.21-5.52; $p=0.014$), amiodaron kullanımı 17.37 kat (OR:17.37 %95 CI: 1.37-219.01; $p=0.027$), ICD şok alma riskini arttırdığı belirlendi. OMT alıyor olma ise 89 oranında (OR:0.11, %95CI:0.05-0.25; $p<0.001$) ICD şok alma riski azalttığı saptandı. BB ile alınan sonuç istirahat kalp hızından, OMT ile alınan sonuç ise BB dozundan bağımsızdı.

Sonuç: Düşük doz BB kullanma, primer koruma ICD'li hastalarda ilk şok riskini, istirahat kalp hızından bağımsız bir şekilde artırdığı bulunmuştur. OMT kullanımı ise hasta grubunda ilk şok riskini BB dozundan bağımsız bir şekilde azalttığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör, primer koruma, kalp yetersizliği, ilk şok, beta-blokerler, hedef doz, optimal medikal tedavi

ABSTRACT

Effect of Beta-Blocker Dose on Ventricular Tachyarrhythmia related Shock in Patients with Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator

Background and Aim: In patients with heart failure (HF), the majority of deaths occur unexpectedly and suddenly. Implantable cardioverter defibrillators (ICD) were developed to prevent sudden cardiac death caused by ventricular arrhythmias. In many clinical studies, the first appropriate ICD shock has been shown to be associated with increased mortality. In this study, the aim was to investigate the effect of beta-blocker (BB) dose on first appropriate shock in HF patients with primary prevention ICD.

Materials and Methods: The data of 2135 patients who were followed up by Ankara City Hospital Heart Failure Outpatient Clinic were retrospectively reviewed. The patients eligible for study were aged above 18 years, who had left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$, BB use and primary prevention ICD. After applying the exclusion criteria, 101 patients who presented with first shock [ICD shock (+), patient group] and 101 patients who had never received any shock [ICD shock (-), control group] were included in the study. Demographic characteristics, drug use, laboratory values, echocardiographic and electrocardiographic characteristics of these patients at admission were examined in detail. Target BB dose was classified as $<50\%$ (low dose) and $\geq 50\%$ (high dose) of the maximal BB dose designated by the guidelines. Optimal medical therapy (OMT) was defined as shown in guidelines including a BB, an ACE-I or ARB or ARNI, a MRA, and a SGLT-2i.

Results: As a result of the retrospective analysis, a total of 202 patients were included in the study. The mean age was 54 years and 88.1% of the patients were male. Those with ICD shock (+) (n=101) had an older age (56.8% vs. 51.2%, $p=0.001$), increased NYHA II-III class (87.1% vs. 67.3%, $p=0.001$) and less history of MI (40.6% vs. 55.4%, $p=0.035$) compared to the control group (n=101). In those with ICD shock (+), more patients had LVEF $<25\%$ (64.4% vs. 45.5%, $p=0.007$), increased LV end-diastolic diameter (65.66 mm vs. 62.11 mm, $p=0.006$), lower eGFR (78.75 vs. 86.11 ml/min, $p=0.014$), and a higher resting heart rate (77 vs. 72

bpm, $p=0.029$) compared to the control group. In terms of drugs, the target BB dose $<50\%$ (49.5% vs. 28.7%, $p=0.002$) and amiodarone (15.8% vs. 1.0%, $p<0.001$) were more commonly used by patients with ICD shock (+). In addition, those with ICD shock (+) were less likely to use SGLT-2 (18.8% vs. 42.3%, $p<0.001$) and OMT (18.8% vs. 69.3%, $p<0.001$) compared to the control group. In the multivariate analysis, to determine the independent variables of ICD shock; shows that older age by 1.06-fold (OR:1.06 95% CI: 1.01-1.10; $p=0.004$), BB target dose $<50\%$ use by 2.59-fold (OR:2.59 95% CI: 1.21-5.52; $p=0.014$) and amiodarone use by 17.37 by fold (OR: 17.37 95% CI: 1.37-219.01; $p=0.027$) were associated with increased risk of ICD shock. Furthermore, OMT use was associated with reduced risk of receiving ICD shock by 89% (OR:0.11, 95%CI:0.05-0.25; $p<0.001$). The results obtained for BB was independent of resting heart rate, and the results obtained for OMT was independent of the BB dose.

Conclusion: The use of low-dose BBs has been found to increase the risk of first shock in patients with primary prevention ICD, independent of resting heart rate. It was also determined that the use of OMT decreased the risk of first shock in the patient group independent of the BB dose.

KeyWords: Implantable cardioverter defibrillator, primary prevention, heart failure, first shock, beta-blocker, target dose, optimal medical treatment

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ.....	4
2.1.1. Kalp Yetersizliği Tanım ve Tarihçe	4
2.1.2. Kalp Yetersizliği Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Prognozu	4
2.1.3. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi.....	5
2.1.4. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi	7
2.1.5. Kalp Yetersizliği Sınıflama ve Terminolojisi	8
2.1.5.1. ACC/AHA Kalp Yetersizliği Evrelemesi.....	8
2.1.5.2. ESC Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre Sınıflama.....	9
2.1.5.3. NYHA Kalp Yetersizliği Fonksiyonel Sınıflaması	10
2.1.6. Kalp Yetersizliğinde Tanı ve Klinik Değerlendirilmesi	11
2.1.6.1. Anamnez ve Fizik Muayene	12
2.1.6.2. Elektrokardiyogram	16
2.1.6.3. Laboratuvar Testleri ve Natriüretik Peptitler.....	16
2.1.6.4. Ekokardiyografi ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri.....	17
2.1.6.5. Girişimsel Tanı Yöntemleri	18
2.1.7. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Tedavisi	19
2.1.7.1. Genel Öneriler	19
2.1.7.2. Farmakolojik Tedavi.....	19
2.1.7.3 İmplant Edilebilen Kardiyoverter-Defibrilatör	30
2.1.7.4 Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi.....	31
2.1.7.5 Mekanik Dolaşım Desteği ve Kalp Nakli	31

2.2. İMPLANTE EDİLEBİLİR KARDİYOVERTER DEFİBRİLATÖR.....	32
2.2.1. Çalışma Düzeni, Elektrot Sistemleri ve Uygulaması.....	33
2.2.2. ICD İmplantasyon Endikasyonları.....	36
2.2.3. Sekonder Koruma.....	38
2.2.4. Primer Koruma.....	39
2.2.5. Non-İskemik KMP Hastalarında ICD Çalışmaları	39
2.2.6. ICD Uygulaması ile İlişkili Komplikasyonlar	40
2.2.7. Uygun ICD Şok Saptanan Hastaya Yaklaşım ve Şokun Önemi	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. ETİK KURUL İZNİ.....	43
3.2. ÇALIŞMANIN TİPİ VE ÖZELLİKLERİ	43
3.3. ÇALIŞMA GRUBU	43
3.4. ÇALIŞMANIN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	45
3.5. ÇALIŞMANIN DIŞLAMA KRİTERLERİ	45
3.6. ÇALIŞMADA KULLANILAN PARAMETRELER	46
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	47
4. BULGULAR	48
4.1. ÇALIŞMA HASTALARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	48
4.2. ÇALIŞMA HASTALARININ MEDİKAL TEDAVİ ÖZELLİKLERİ	49
4.3. ÇALIŞMA HASTALARININ LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ	51
4.4. ÇALIŞMA HASTALARININ EKOKARDİYOĞRAFİK VE ELEKTROKARDİYOĞRAFİK ÖZELLİKLERİ	52
4.5. ÇALIŞMA GRUBUNDA ŞOK ALMANIN BAĞIMSIZ GÖSTERGELERİ	53
4.6. HEDEF DOZ BETA-BLOKER ALAN VE ALMAYAN HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI	54
4.7. İSKEMİK VE NON-İSKEMİK KARDİYOMİYOPATİ HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	56
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKLAR.....	67
8. EKLER	78
9. ÖZGEÇMİŞ.....	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
±	Artı/Eksi
ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
AF	Atriyal fibrilasyon
ALT	Alanin-aminotransferaz
AST	Aspartat-aminotransferaz
ADE-İ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
ANP	Atriyal natriüretik peptit
ARB	Anjiotensin reseptör blokerleri
ARNİ	Anjiotensin reseptör-neprilisin inhibitörü
BB	Beta-blokerler
BNP	B tipi natriüretik peptit
CABG	Koroner by-pass operasyonu
CNP	C tipi natriüretik peptit
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ESC	Avrupa Kalp Cemiyeti
eGFR	Tahmini glomeruler filtrasyon hızı
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HPL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
ICD	İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör
KAH	Koroner arter hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KMP	Kardiyomiyopati
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KY	Kalp yetersizliği

KRT	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LV	Sol ventrikül
LVAD	Sol ventrikül destek cihazı
Mİ	miyokard infarktüsü
MRA	Minerolokortikoid reseptör antagonistleri
NYHA	New York Heart Association (New York Kalp Cemiyeti)
NT-proBNP	N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit
OMT	Optimal medikal tedavi
OSAS	Obstrüktif uyku apnesi sendromu
PKG	Perkütan koroner girişim
RAAS	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
QTc	Düzeltilmiş QT intervalı
SGLT-2i	Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri
sPAB	Pulmoner arteriyel sistolik basıncı
SVO	Serebrovasküler olay
TAPSE	Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi
TIBC	Total demir bağlama kapasitesi
TSAT	Transferrin satürasyonu
TSH	Tiroit stimülan hormon
VF	Ventriküler fibrilasyon
VKİ	Vücut kitle indeksi
VT	Ventriküler taşikardi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Kalp Yetersizliği Etiyolojik Nedenleri.....	6
Tablo 2.2.	ESC Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre Kalp Yetersizliği Sınıflaması	10
Tablo 2.3.	NYHA kalp yetersizliği fonksiyonel sınıflaması	11
Tablo 2.4.	ESC 2021 kılavuzu kalp yetersizliğine özgü semptom ve bulgular.....	13
Tablo 2.5.	ACC/AHA 2013 kılavuzu kalp yetersizliği öyküsü ve olası yorumları	14
Tablo 2.6.	ACC/AHA 2013 kılavuzu kalp yetersizliği fizik muayene ve olası yorumları	15
Tablo 2.7.	ESC 2021 KY kılavuzuna göre düşük EF’li KY tedavisinde önerilen ilaçlar ve dozları	21
Tablo 2.8.	Kalp yetersizliğinde beta-bloker alışmaları	26
Tablo 2.9.	2021 ESC KY kılavuzundadiretik kullanımı dozları	29
Tablo 2.10.	ACC/AHA 2017 ventriküler aritmi ve ani ölüm kılavuzunda yer alan iskemik kalp hastalığında primer ICD endikasyonları	36
Tablo 2.11.	2021 ESC KY Kılavuzuna göre ICD endikasyonları.....	37
Tablo 2.12.	ESC 2022 ventriküler aritmi ve ani ölüm önlenmesi kılavuzundaki sekonder koruma amaçlı ICD endikasyonları	37
Tablo 3.1.	Çalışmanın dışlama kriterleri	45
Tablo 4.1.	Çalışma grubunun demografik özellikleri ile ilgili verilerin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.2.	Çalışma grubunun kullandığı ilaçlar ile ilgili verilerin karşılaştırılması	49
Tablo 4.3.	Çalışma grubunun laboratuvar bulguları ile ilgili verilerin karşılaştırılması	51
Tablo 4.4.	Çalışma grubunun EKO ve EKG parametrelerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.5.	ICD şoklamasını belirlemede çeşitli klinik parametrelerin multivariete lojistik regresyon analiz sonuçları.....	53
Tablo 4.6.	Hedef doz beta-bloker alan ve almayan hasta gruplar arasında istatistiksel anlamlı çıkan parametreler	55
Tablo 4.7.	Çalışma grubunda kullanılan beta-blokerlerin doz dağılımı	56
Tablo 4.8.	İskemik ve non-iskemik kardiyomiyopati hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı çıkan parametreler	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Kalp yetmezliğinde patofizyolojik süreç.....	8
Şekil 2.2.	ACC/AHA Kalp yetersizliği evrelemesi	9
Şekil 2.3.	ESC 2021 KY kılavuzuna göre kalp yetersizliği tanı algoritması	12
Şekil 2.4.	ESC 2021 KY kılavuzuna göre düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan bir hasta için Sınıf I tedavi endikasyonlarının terapötik algoritması.....	20
Şekil 2.5.	İmlante edilebilir kardiyoverter defibrilatör örneği	33
Şekil 2.6.	Randomize ICD çalışmalarının 2 yıllık takipte mortalitedeki azalma oranları.	38
Şekil 2.7.	Non-iskemik KMP’li hastalarda primer koruma ICD ile medikal tedaviyi kıyaslayan bir meta-analizin mortalite sonuçları.....	40
Şekil 3.1.	Çalışma grubuna dışlama kriterleri uygulaması ve çalışma alt grupları seçimi içeren çalışma grubu akış şeması	45

1. GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY) , kalp ile ilgili yapısal ve işlevsel bozukluk sonucunda, kalbin doku ve organlara metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak yeterli ölçüde kanı sunamaması sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur (1,2). Kalp yetersizliği, dünya genelinde önemli bir morbidite, mortalite nedeni olması yanı sıra sağlık giderlerinde de ciddi artış yapan bir hastalıktır (1,2). Kalp yetersizliği prevalansı yaşlanma ile birlikte artmakta olup, yaşlanan nüfusla birlikte görülme sıklığı dünya genelinde artış göstermektedir (1). Türkiye’de yakın zaman önce yapılan HAPPY (**H**eat **F**ailure **P**revalance and **P**redictors in Turke**Y**) çalışmasına göre 2 milyonun üzerinde KY hastası bulunmaktadır (3). Bu çalışmaya göre, ülkemizde KY prevalansı batılı ülkelere göre daha yüksek olup tahmini prevalans % 6.9 olarak tespit edilmiştir (3).

KY güncel sınıflandırılması yapılırken, sol ventrikül(LV) sistolik fonksiyon göstergelerinden biri olan ejeksiyon fraksiyonu (EF) parametresi referans olarak kullanılmaktadır (1). LV EF’si <%40 olan hastalara, düşük EF’li KY; LVEF’si %40-49 arasında olan hastalara, EF hafif derecede azalmış KY; LV EF’si ≥%50 olanlara ise korunmuş EF’li KY tanımı kullanılmaktadır (1). Düşük EF’li KY hastalarında, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE-İ), anjiotensin reseptör-neprilisin inhibitörü (ARNİ), beta-blokerler (BB), minerolokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT-2i) ve diüretikler (özellikle loop diüretikler), medikal tedavinin temelini oluşturmaktadır (1). Genellikle ileri evre düşük EF’li KY tedavisinde uygulanan, implante edilebilen kardiyoverterdefibrilatör (ICD), kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) ve sol ventrikül mekanik destek cihazı yerleşimi gibi tedavi işlemleri, mortalite azalması sağlamışlardır (1,2,4,5). Terminal dönem düşük EF’li KY hastalarda ise kalp nakli yüz güldürücü sonuçlar vermektedir (1).

KY olan hastalarda, ölümlerin büyük bir çoğunluğu beklenmedik ve aniden meydana gelmektedir (1,4,6-8). Ani ölümlere ventriküler aritmiler, asistol ve bradikardi gibi elektriksel bozukluklar neden olmaktadır (1,4,6-8). Diğerleri ise akut vasküler olaylara bağlı gerçekleşmektedir (1,8). KY iyileştiren veya ilerlemesini geciktiren medikal tedavilerin, yıllık ani ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir ancak

bunlar aritmik olayları tedavi etmemektedir (1,7-9). Bazı antiaritmik ilaçlar, taşiaritmi ve ani ölüm oranını azaltmakta, ancak genel mortalite oranını azaltamamaktadır (10).

ICD'ler, ventriküler taşikardi (VT) veya ventriküler fibrilasyonun (VF) sebep olduğu ani kardiyak ölümü önlemek amacıyla geliştirilmiştir (1,4,7). ICD'ler programlanarak, VT ve VF'yi algılamaları ve antitaşikardik pacing ve/veya şoklama tedavisi uygulayarak düzetmeye ve böylece aritmik ölümleri önlemeye çalışırlar (4). Diğer taraftan, düşük EF'li KY olan hastalarda ICD şoklamasının, mortalite artışına ve KY bağlı hastaneye yatış oranları artışına yol açtığı saptanmıştır (11,12). Son zamanlarda, bugüne kadar yapılmış 5 en önemli ICD çalışmasının verilerini kullanarak 5516 ICD'li hastada yapılan bir çalışmada, ilk uygun ICD şokunun, artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve iki veya daha fazla şokun ilk şok riskine ait mortalite riskinin üzerine belirgin katlanan mortalite riski artışına neden olmadığı gösterilmiştir (13). ICD şoklamasına bağlı negatif etkinin, şoklama sonrası gelişen miyokard hasarı ve buna bağlı oluşan sempatik sistem aktivasyonu ile gelişebilecek olan iskemi, taşiaritmi ve endotel hasarının yol açtığı düşünülmektedir (14).

KY medikal tedavisinde yaşam süresini uzatan ilaçlardan biri olan BB'ler ile yapılan çalışmalar bu ilaçlardan en yüksek düzeyde faydanın elde edilebilmesi için, kullanıldıkları dozun büyük önem taşıdığını, hastaya sadece BB tedavi başlamış olmanın, hedeflenen mortalitede azalma faydasına ulaşmak için yeterli olmayacağını göstermektedir (15). Güncel Avrupa KY tedavi kılavuzu, bu durumun önemini belirterek, KY'de mortalite üzerine olumlu etkisi olan her BB grubu için, maksimum faydanın elde edileceği hedef dozları hekimlerin dikkatine sunmuştur (1). Kılavuz önerisi açık olmasına rağmen, klinik pratikte tercih edilen BB dozlarının önerilenin altında kaldığına dair değişik ülkelerden yapılan yayınlar bulunmaktadır (16,17). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, ülkemizde de düşük EF'li KY hastalarında hedef dozda BB kullanımının azlığı gösterilmiştir (18).

Düşük EF'li KY hastalarında, BB tedavinin ICD şoklama üzerine olan olumlu etkisi ve şoklama sonrası oluşabilecek KY'de kötüleşmeyi azaltma etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14,19,20). BB dozunun, düşük EF'li KY

hastalarında ICD şoklama üzerine olan etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (21,22). Ayrıca, farklı BB ilaçların, düşük EF’li KY hastalarında ICD şoklama üzerine olan etkisini araştıran çok az çalışma bulunmaktadır (23,24). Bu çalışmada, kılavuz önerilerince belirlenen hedef dozlarda kullanılan BB tedavinin, primer koruma ICD olan düşük EF’li KY hastalarında ventriküler taşiaritmilere bağlı ilk şoklama üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca farklı BB’lerin bu hasta grubunda ilk şoklama üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1. Kalp Yetersizliği Tanım ve Tarihçe

KY, ventriküler dolum ve kalbin pompa fonksiyonundan herhangi birinde yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkan, farklı klinik bulgu ve semptomları olan karmaşık bir sendromdur (25). Bu patolojik mekanizmalar sonucunda gelişen nefes darlığı, yorgunluk, halsizlik ve şişlik gibi semptomlar ile birlikte ral, periferik ödem, jugüler venöz dolgunluk gibi fizik muayene bulguları ile karakterizedir.

KY'nin tarihçesi incelendiğinde, tespit edilen en eski dekompanse KY vakasının, İtalyan Mısır bilimci Ernesto Schiaparelli tarafından Kraliçeler Vadisi'ndeki yağmalanmış bir mezarda bulunan kalıntılar olduğuna inanılmaktadır. Bulunan Kalıntılar Antik mısır dönemine ait yaklaşık 3500 yıl öncesine ait olduğu inanılmaktadır ve İtalya'nın Torino kentindeki Mısır müzesinde sergilenmektedir. Antik Yunan ve Roma dönemindeki kaynaklarda kalp yetersizliği semptomlarının (ödem, dispne vb) tarifi yapılmış ancak semptomların neden olduğu belirtilememiştir. 1628 tarihinde William Harvey dolaşımı tanımlaması kalp yetersizliği için dönüm noktası olmuştur. 1785'te William Withering, kalp hastalıklarında yüksük otundan elde edilen digitallerin kullanımının hastaların üzerindeki olumlu etkisini belirtti. 1890'lı yılların sonuna doğru X'ışınlarının keşfi ve röntgenin bulunması kalp yetersizliğine yönelik araştırmaların hız kazanmasını sağlamıştır. Zaman içerisinde teknolojinin gelişimi ile ekokardiyografi, kardiyak kateterizasyon ve nükleer tıp'ın gelişme kaydetmesi kalp yetersizliği olan hastaların tanısını ve tedavisini iyileştirmiştir (26,27).

2.1.2. Kalp Yetersizliği Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Prognozu

Gelişmiş ülkelerde yaşa göre KY insidansı düşüyor olsa da, yaş artışına bağlı olarak genel KY insidansı artmaktadır (1). Avrupa'daki güncel KY insidansı tüm yaş gruplarında 3/1000 kişi-yıl olarak karşımıza çıkmaktadır (1). KY prevalansına baktığımızda ise genel popülasyonda %1-2 arasında değişim göstermekte olup, yaş

artışı ile birlikte 70 yaşın üzerindeki popülasyonda prevalans %10 üzerine çıkmaktadır (28,29). Türkiye’de 2011 yılında yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey) çalışmasında ise KY gelişmesi açısından risk faktörü olan yaklaşık 4 milyon kişi olduğu bildirilmiş olup, bunlardan 1,5 milyonunun semptomatik olduğu tahmin edilmektedir. Yine bu çalışmada KY prevalansı mutlak değeri %2,9 bulunmuştur (3). KY hastalarının artışından sorumlu olan en önemli nedenlerinden biri de kardiyovasküler hastalıklarda yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve yaşam süresini uzatmasıdır. KY’nin bu kronik seyri ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.

KY risk faktörleri yaş gruplarına göre değişmekle birlikte başlıca risk faktörleri ve nedenleri arasında, koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), kapak hastalıkları, aritmiler, kardiyomiyopatiler, konjenital kalp hastalıkları, infektif miyokarditler, ilaçla kaynaklanan miyokarditler, infiltratif hastalıklar, depo hastalıkları, endomyokardiyal hastalıklar, perikardiyal hastalıklar, metabolik hastalıklar ve nöromusküler hastalıklar yer almaktadır (1,30).

KY’nin şiddetini tanımlamak için kullanılan en basit terminoloji New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıflandırmasıdır (1). KY tedavisinde son gelişmelere rağmen, semptomatik KY gelişimi hala kötü bir prognoz taşımaktadır. Toplum temelli çalışmalar baz alındığında hastaların %30-40’ının KY tanısından sonraki ilk yıl içerisinde, hastaların %60-70’nin ise 5 yıl içerisinde esas olarak KY tablosunun ilerlemesi veya ani bir olay nedeniyle (muhtemelen ventriküler aritmi nedeniyle) öldüğünü göstermektedir. KY olan bir bireyde prognozu tahmin etmek zor olsa da, istirahat halindeyken semptomları olan hastalarda (NYHA sınıf IV) yıllık mortalite oranı %30-70 iken, semptomları orta derecede aktivite gösteren hastalarda (NYHA sınıf II) yıllık ölüm oranı %5-10’dur. Bu nedenle fonksiyonel durum, hasta prognozunun önemli bir göstergesidir (31).

2.1.3. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri’inde HT, obezite ve KAH gibi KY etiyolojisi açısından risk oluşturan faktörlere bakıldığında nüfus bazlı rakamlar 100 milyon kişinin üzerine çıkmaktadır (28). KY etiyolojisi coğrafyaya göre değişim

göstermekle birlikte, batılı ve gelişmiş ülkelerde KAH ve HT baskın faktörlerdir (28).

Düşük EF'li KY hastaları, tüm KY hastalarının %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır (32). Korunmuş EF'li KY ile kıyaslandığında, düşük EF'li KY etiyoloji ve epidemiyolojisi farklılık göstermektedir. KY etiyolojisinin bilinmesi tedavinin düzenlenmesi ve hastaların izlemi konusunda önemli yer tutmaktadır. KY'ne yolaçabilecek farklı etiyolojik faktörler Tablo 2.1'de gösterilmiştir (33).

Tablo 2.1. Kalp Yetersizliği Etiyolojik Nedenleri (33)

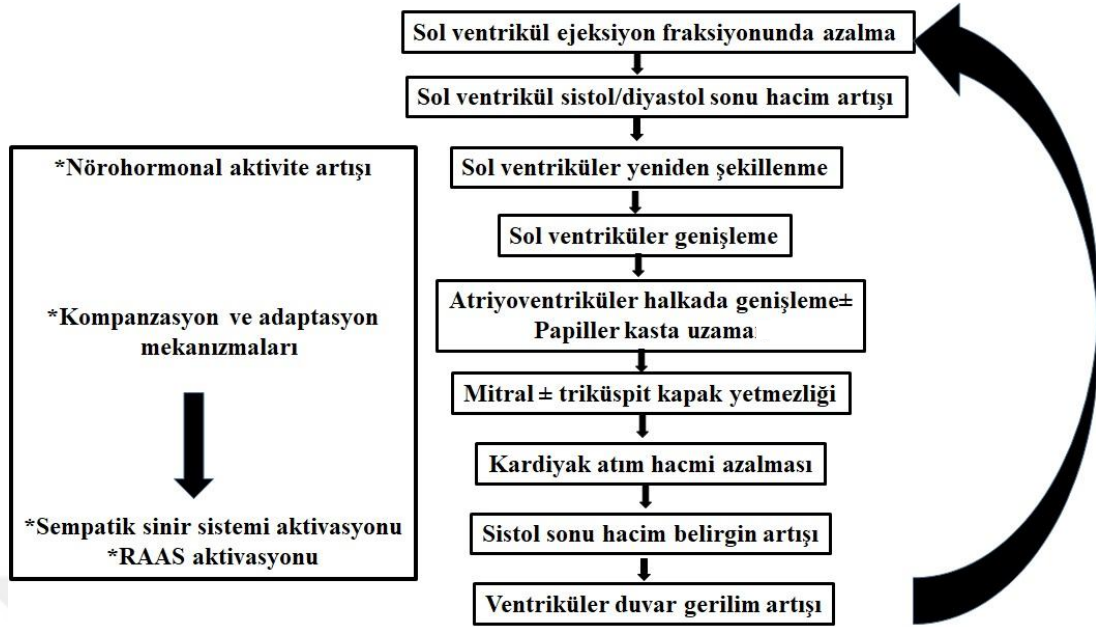
1. İntrinsik miyokard hastalıkları - İskemik kalp hastalığı - Miyokardit - Kardiyomiyopatiler - İnfiltratif hastalıklar (hemokromatoz, amiloidoz, sarkoidoz, vs.)
2. Kalbin iş yükü artışı - Basınç yükü artışı: Sistemik hipertansiyon, Pulmoner hipertansiyon, Aort ve pulmoner darlığı, Aort koarktasyonu, Hipertrofik kardiyomiyopati - Volüm yükü artışı: Mitral ve aort yetmezliği, Triküspit yetmezliği, Soldan-sağa şantlı konjenital kalp hastalığı (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus) - Yüksek debili kalp yetersizliği: Tirotoksikoz, Anemi, Gebelik, Arteriyovenöz fistül, Beriberi, Paget hastalığı
3. Ventrikül doluşunun engellenmesi - Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı - Miyokard ve perikard kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastozis
4. İyatrojenik miyokard hasarının gelişmesi - İlaçlar: Adriamisin, disopiramid vb - Radyoterapi
5. Aritmiler

2.1.4. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi

KY hücresele ve moleküler düzeyde kompleks patofizyolojik mekanizmalar ile ortaya çıkmaktadır. Gelişen miyokardiyal hasar ile doku perfüzyonuna yetmeyecek şekilde atım hacmi azalmakta ve intrakardiyak basınçlarda artış görölmektedir. Temel KY şekli pompa yetmezliğidir. Altta yatan etiyolojik nedenlerden bağımsız olarak kompanse edici mekanizmalar devreye girerek doku perfüzyonunun sağlanması amaçlanır. Bu kompensatuar mekanizmalar, Frank-Starling mekanizması (artmış ön yüke karşı kontraktilite artışı) tarafından kardiyak ön yükün gerilmeye bağı olarak artması, farklı nörohormonal yolların aktivasyonu ve miyokardiyal yapıdaki yapısal değışiklikleri içerir (33). Bu mekanizmalar başta faydalı gibi görönsede kronik dönemde kısır döngü oluşturarak KY kötüleştirmektedir (34-35).

KY’de kompensasyon ve adaptasyonda rol oynayan mekanizmalar sempatik sinir sistemin uyarılması, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ve nörohormonal aktivite artışıdır. Sempatik sistem aktivasyonu ile katekolamin salınımı meydana gelir. Artmış katekolamin düzeylerine bağı olarak β_1 , β_2 ve α_1 reseptörleri uyarılarak kalp hızı, kalbin kontraktilitesi artar ve periferik damarlarda vasokonstriksiyon (artmış ön ve ard yük) gelişir. Böbrek kan akımındaki azalmaya bağı olarak RAAS aktivasyonu gelişir. Böbrekten su ve tuz tutulumu olur. RAAS aktivasyonu ile ayrıca vasokonstriksiyon gelişir ve uzun dönem etkisi olarak ventriküler dilatasyon ve miyokardiyal disfonksiyona neden olur (35).

Kompensatuar mekanizmalar normal sol ventriküler dolum basınçlarını ve kan akımını sağlayamayacak duruma geldiğinde semptomlar ortaya çıkmaya başlar. SV EF’deki azalma ile sistol ve diastol sonu hacimler artar ve LV yeniden şekillenme (remodeling) meydana gelir. Oluşan yeniden şekillenme ile dilatasyona bağı olarak kapak yetmezlikleri artar ve kardiyak atım hacmi daha da azalır. Bu kısır döngü ile kavite dilatasyonu da artış gösterir (Şekil 2.1) (35). Takipte kardiyak dekompanzasyona da neden olabilecek bu mekanizmaların engellenmesi de güncel uygulanan tedavi yöntemlerinin temelini oluşturmaktadır (36).



Şekil 2.1. Kalp yetmezliğinde patofizyolojik süreç

2.1.5. Kalp Yetersizliği Sınıflama ve Terminolojisi

2.1.5.1. ACC/AHA Kalp Yetersizliği Evrelemesi

ACC/AHA 2022 kılavuzuna göre kalp yetersizliği evreleri hastalığın gelişimini ve ilerlemesini vurgular (Şekil 2.2) (25). Evrelerdeki ilerleme, azaltılmış sağkalım ile ilişkilidir (25). Evre A’da her aşamadaki terapötik müdahaleler, risk faktörlerini değiştirmeyi amaçlar. Evre B’de kalp yetersizliği’ni önlemek için riski ve yapısal kalp hastalığını tedavi etmeyi amaçlamaktadır. Evre C ve D semptomları mortalite ve morbiditeyi düşürmeyi amaçlamaktadır (25).

Düşük EF’li KY, $EF \leq 40$ altı olarak tanımlanmıştır. KY semptom ve bulguları olan, yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak anormallikler ve/veya yükselmiş natriüretik peptitler ve $LVEF \geq 50$ olanlar korunmuş EF’li KY olarak tanımlanmıştır (25). $LVEF$ ’si ≥ 41 ile ≤ 49 arasında olan hastalarda LV sistolik fonksiyonunda hafif derecede azalma mevcuttur. Son zamanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen retrospektif analizlerinde, EF’si ≥ 40 -50 arasında olan hastalarında, $LVEF \leq 40$ olan hastaların tedavisine benzer tedavilerden fayda sağlayabileceklerini göstermektedir (25). Bu veriler doğrultusunda, $LVEF$ ’si ≥ 40 -50 orta düzeyde EF’li KY grubu yerine hafif düzeyde azalmış EF’li KY grubu olarak yeniden adlandırılması yapılmıştır. ACC/AHA 2022 kılavuzuna göre, ESC 2021’den

farklı olarak, korunmuş EF’li KY hastaların alt grubu altında EF’si %40 seviyesinin altında iken daha sonra EF>%40 yükselen hastalar için toparlanmış EF’li KY terminolojisini kullanmıştır (1,25).



Şekil 2.2. ACC/AHA Kalp yetersizliği evrelemesi

2.1.5.2. ESC Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre Sınıflama

KY, LV EF ölçümüne dayalı sınıflandırılmıştır. LVEF, farklı prognoz ve tedavilere yanıt nedeniyle ve çoğu klinik çalışmada hastaları EF’sine göre seçtiği için KY hastalarının sınıflandırılmasında önemli kabul edilir (1). ESC 2021 kılavuzuna göre (Tablo 2.2) (1);

- Düşük EF’li KY hastaları, $LVEF \leq \%40$ altı olarak tanımlanmıştır.
- KY semptom ve bulguları olan, yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak anormallikler ve/veya yükselmiş natriüretik peptitler ve $LVEF \geq \%50$ olanlar, korunmuş EF’li kalp yetersizliği olarak tanımlanmıştır.

- LVEF'si %41 ile %49 arasında olan hastalarda LV sistolik fonksiyonunda hafif derecede azalma mevcuttur. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen retrospektif analizlerinde EF'si %40-50 arasında olan hastalarında, LVEF $\leq$ %40 olan hastaların tedavisine benzer tedavilerden fayda sağlayabileceklerini göstermektedir.

Tablo 2.2. ESC Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre Kalp Yetersizliği Sınıflaması

		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
KRİTERLER	1	Semptom ± Bulgulara	Semptom ± Bulgulara	Semptom ± Bulgulara
	2	LVEF $\leq$ 40%	LVEF 41-49%	LVEF $\geq$ 50%
	3	-	-	Artan natriüretik peptit seviyesi dahil olmak üzere sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu artmış sol ventrikül dolum basıncı varlığı ile tutarlı kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerin nesnel kanıtı

2.1.5.3. NYHA Kalp Yetersizliği Fonksiyonel Sınıflaması

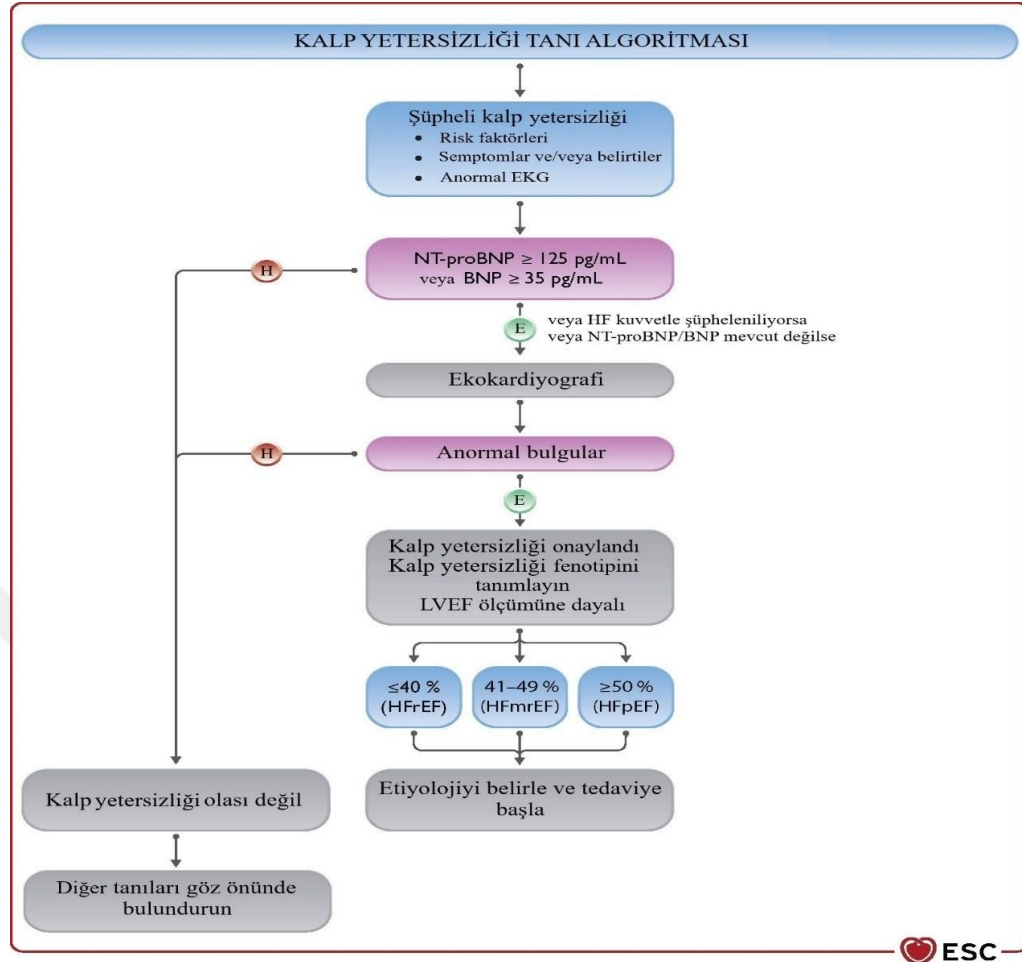
KY sınıflaması ilk olarak 1928 yılında NYHA tarafından tanımlanmıştır. En son 1994 yılında sınıflama güncellenmiştir. NYHA fonksiyonel sınıflaması, KY hastalarında güçlü bir prognoz göstergesi olmaktadır. Mortalite oranı, fonksiyonel sınıf arttıkça artmaktadır. Hastalar fiziksel aktivite durumuna göre sınıf I' den IV' e sınıflandırılmaktadır (25,37).

Tablo 2.3. NYHA kalp yetersizliği fonksiyonel sınıflaması

NYHA Sınıf	Fiziksel Aktivite Düzeyi
I	Fiziksel aktivitede sınırlama yoktur. Günlük sıradan aktiviteler aşırı nefes darlığına, yorgunluğa veya çarpıntıya neden olmaz.
II	Fiziksel aktivitede az da olsa kısıtlılık mevcuttur. İstirahat esnasında semptom yok, ancak günlük aktivite esnasında aşırı nefes darlığı, yorgunluk, çarpıntıya neden olur.
III	Fiziksel aktivitede belirgin şekilde kısıtlılık mevcuttur. İstirahatte rahattır, ancak olağandan az günlük aktivite aşırı nefes darlığına, yorgunluğa veya çarpıntıya neden olur.
IV	Herhangi bir fiziksel aktivitede rahatsızlık duyar aktiviteyi sürdüremez. İstirahat halinde kalp yetersizliği semptomları mevcut olabilir.

2.1.6. Kalp Yetersizliğinde Tanı ve Klinik Değerlendirilmesi

İlk kez ortaya çıkan belirti ve bulgularla, acil servis dışında birinci basamak sağlık kuruluşuna ya da hastane polikliniğine başvuran hastalarda, KY olasılığı öncelikle hastanın klinik açıdan öyküsüne, fizik muayenesine ve istirahat elektrokardiyografisine (EKG) dayalı olarak araştırılmalıdır. Her şey normal ise, KY olma olasılığı düşüktür ve başka tanılara yönelmek gerekir. En az bir bileşende anormallik bulunması durumunda ekokardiyografi yapılması gereken hastaları belirlemek için, plazma natriüretik peptitlerin düzeyi ölçülmelidir. Natriüretik peptitlerin düzeyi eşik değerin üzerindeyse ya da dolaşımdaki natriüretik peptitlerin düzeyi ölçülemiyorsa ekokardiyografi yapılmalıdır (1). Güncel ESC KY kılavuzuna göre, KY tanısına yönelik algoritma Şekil 2.3'te gösterilmektedir (1).



Şekil 2.3. ESC 2021 KY kılavuzuna göre kalp yetersizliği tanı algoritması

BNP = B tipi natriüretik peptit; EKG = elektrokardiyogram; HFmrEF = hafif düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; HFpEF = korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; HFrEF = düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; LVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NT-proBNP = N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit.

KY'den şüphelenildiğinde klinik değerlendirmedeki amaç KY varlığını ortaya koymak, etiyolojiyi aydınlatmak, hastalığın yaygınlığını ve hastanın prognozunu belirlemek, komorbiditeleri göstermek ve tedaviye yanıt görmektir (1).

2.1.6.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Görüntüleme teknolojisindeki gelişmelere ve tanısal laboratuvar testlerinin artan kullanılabilirliğine rağmen, KY hastalarının değerlendirilmesinde dikkatli bir öykü ve fizik muayene temel taşlar olmaya devam etmektedir(25). KY'de görülen semptom ve bulguların Tablo 2.4'te tipik ve spesifik olarak değerlendirmesi yer almaktadır (1).

Tablo 2.4. ESC 2021 kılavuzu kalp yetersizliğine özgü semptom ve bulgular

Belirtiler	İşaretler
Tipik	Daha spesifik
• Nefes darlığı • Ortopne • Paroksizmal gece dispnesi • Azalmış egzersiz toleransı • Yorgunluk, egzersiz sonrası iyileşme süresinde artış • Ayak bileğinde şişlik	• Yüksek juguler ven özbasınç • Hepatojuguler reflü • Üçüncü kalp sesi(gallop ritmi) • Yanal olarak yer değiştirmiş apikal vuru
Daha az tipik	Daha az spesifik
• Gece öksürüğü • Hırıltı • Şişkinlik hissi • İştah kaybı • Konfüzyon (özellikle yaşlılarda) • Depresyon • Çarpıntı • Baş dönmesi • Senkop • Bendopne^a	• Kilo alımı (>2kg/hafta) • Kilo kaybı (ileriKY'de) • Doku kaybı (kaşeksi) • Kardiyak üfürüm • Periferik ödem(ayak bileği, sakral, skrotal) • Pulmoner sesler • Plevral efüzyon • Taşikardi • Düzensiz nabız • Takipne • Cheyne-Stokes solunumu • Hepatomegali • Asit • Soğuk ekstremiteler • Oligüri • Dar nabız basıncı

KY=kalp yetersizliği, ^a:İleri KY'nin bu semptomu, öne eğilirken nefes darlığına karşılık gelmektedir.

Şüphesiz ki gelişmiş laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri tanı koymada yardımcı olmaktadır ancak detaylı hasta öyküsü ve fizik muayene sonucunun yorumu, hekime hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında bilgi sağlar ayrıca terapötik müdahaleler için fırsatları tanımlar. Güncel ACC/AHA kılavuzunda KY olan hastaya odaklanmış öykü ve fizik muayenenin bileşenleri ve olası yorumları Tablo 2.5 ve Tablo 2.6'da listelenmiştir (25,38).

Tablo 2.5. ACC/AHA 2013 kılavuzu kalp yetersizliği öyküsü ve olası yorumları

Öykü	Yorumlar
KY etiolojisini düşündüren potansiyel ipuçları	Dikkatli bir aile öyküsü, idiyopatik dilate KMP'li hastalarda altta yatan bir ailesel kardiyomiyopatiyi tanımlayabilir.
Hastalık süresi	Yeni başlayan sistolik kalp yetersizliği olan bir hasta zamanla iyileşebilir.
Nefes darlığı ve yorgunluğun şiddeti ve tetikleyicileri, göğüs ağrısı varlığı, egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite, cinsel aktivite	NYHA sınıfını belirlemek için; Koroner iskeminin potansiyel semptomlarını tanımlar.
Anoreksiya ve erken doyma, kilo kaybı	Gastrointestinal semptomlar KY hastalarında sık görülür. Kardiyak kaşeksi, olumsuz prognoz ile ilişkilidir.
Kilo almak	Hızlı kilo alımı, hacim yüklenmesini gösterir.
Çarpıntı, (pre)senkop, ICD şokları	Çarpıntı, paroksizmal AF veya ventriküler taşikardinin belirtileri olabilir. ICD şokları olumsuz prognozla ilişkilidir.
Geçici iskemik atak veya tromboemboli düşündüren semptomlar	Antikoagülasyon ihtiyacının değerlendirilmesini etkiler.
Periferik ödem veya asit gelişimi	Hacim aşırı yüklenmesini belirtir.
Geceleri düzensiz nefes alma, uyku sorunları	Uyku apnesi tedavisi kalp fonksiyonunu iyileştirebilir ve pulmoner hipertansiyonu azaltabilir.
KY için yakın zamanda veya sık hastaneye yatışlar	Olumsuz prognoz ile ilişkili.
KY için ilaçların kesilmesi öyküsü	Düşük EF'li KY hastalarda kılavuza yönelik tıbbi tedavi eksikliği, intoleransı, yan etki veya kullanım için algılanan kontrendikasyonu yansıtır yansıtmadığını belirleyin. Bu ilaçların geri çekilmesi olumsuz prognoz ile ilişkilendirilmiştir.
KY'yi şiddetlendirebilecek ilaçlar	Bu tür ilaçların kaldırılması terapötik bir fırsatı temsiledebilir.
Diyet	Sodyum ve sıvı alımının farkındalığı ve kısıtlanması değerlendirilmelidir.
Tıbbi rejime bağlılık	İlaçlara erişim, aile desteği, takibe erişim, kültürel duyarlılık

Fizik muayene, hastalığın şiddeti hakkında bilgi sağlar ve volüm durumunun ve perfüzyonun yeterliliğinin değerlendirilmesine izin verir. İlerlemiş düşük EF'li KY'de, ortopne ve juguler venöz basınç, yükselmiş LV dolum basınçlarını saptamak için yararlı bulgulardır (25,38). Fizik muayene hastada sıvı yükü, dolaşım yeterliliği, hastalık yaygınlığını gösterebilir. KY için göreceli daha özgül olan belirtiler (örn.

ortopne, paroksizmal noktürnal dispne), özellikle hafif belirtileri olan hastalarda daha az sıklıkta görülür ve bu yüzden de duyarlılığı düşüktür. Bendopne  ne eğilmekle oluşan nefes darlığıdır ve ileri KY'de yeni, spesifik bir semptom olarak belirtilmiştir (1).

Tablo 2.6. ACC/AHA 2013 kılavuzu kalp yetersizliği fizik muayene ve olası yorumları

Fiziksel inceleme	Yorumlar
VKİ ve kilo kaybı kanıtı	Obezite, KY'nin katkıda bulunan bir nedeni olabilir; ka�eksi kötü prognoza karşılıklı gelebilir.
Kan basıncı(sırt üstü ve dik)	HT veya hipotansiyon için değerlendirin. Nabız basıncının genişliği, kalp debisinin yeterliliğini yansıtabilir. Kan basıncınınValsalva manevrasına yanıtı, LV dolum basınçlarını yansıtabilir.
Nabız	Manuel palpasyon, nabız hızının gücünü ve düzenliliğini ortaya çıkaracaktır.
Kan basıncı ve kalp hızında ortostatik değişiklikler için muayene	İlaçlardan kaynaklanan hacim azalması veya aşırı vazodilatasyon ile tutarlı.
Dinlenme ve karın kompresyonunu takiben juguler venöz basınç	Konjesyonu belirlemek için fizik muayenede en yararlı bulgu
Ekstra kalp sesleri ve üfürümlerin varlığı	S3 Düşük EF'lı KY'de olumsuz prognoz ile ilişkilidir. �f�r�mler kalp kapak hastalığını d���nd�rebilir.
Maksimum vuru noktasının boyutu ve konumu	Geni�lemi� ve yer deği�tirmi� maksimal impuls noktası ventriküler genişlemeyi gösterir.
Sağ ventrikül kabarmasının varlığı	önemli sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya pulmoner hipertansiyon olduğunu düşündürür.
Pulmoner durum: solunum hızı, raller, plevral efüzyon	İlerlemiş kronik KY'de majör pulmoner konjesyona rağmen raller genellikle yoktur.
Hepatomegali ve/veya asit	Genellikle aşırı hacim belirteçleri.
Periferik �dem	Birçok hasta, özellikle genç olanlar, intravasküler volüm yüklenmesine rağmen ödemli olmayabilir. Obez hastalarda ve ya�lı hastalarda �dem kardiyak nedenlerden ziyade periferik nedenleri yansıtabilir.
Alt ekstremitelerin sıcaklığı	Soğuk alt ekstremiteler yetersiz kalp debisini yansıtır olabilir.

2.1.6.2. Elektrokardiyogram

Normal bir EKG ile başvuran hastalarda KY olasılığı düşüktür. EKG AF, Q dalgaları, sol ventrikül hipertrofisi ve genişlemiş QRS kompleksi gibi KY tanısı olasılığını artıran anormallikleri ortaya çıkarabilir ve ayrıca tedaviye rehberlik edebilir. Bu nedenle EKG'nin rutin kullanımı KY'yi ekarte etmek için önerilir (1).

2.1.6.3. Laboratuvar Testleri ve Natriüretik Peptitler

KY'de tedavi seçimi için ya da KY'nin muhtemel geri çevrilebilen nedenlerini göstermeye yönelik yapılacak laboratuvar testleri vardır. Serum üre ve elektrolitler, kreatinin, tam kan sayımı, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri gibi temel araştırmalar, KY'yi diğer durumlardan ayırt etmek, prognostik bilgi sağlamak ve potansiyel tedaviye rehberlik etmek için önerilir(1). Kardiyak debinin azalması ile renal perfüzyon bozulabilir ve elektrolit, üre, kreatinin değerleri kötüleşebilir. Hiponatremi serum sodyumunun 135 mmol/L altında olması olarak tanımlanır ve volüm yüklenmesine veya diüretik kullanımına bağlı olarak akut KY hastalarının %25 inde görülmekle birlikte kötü prognozla ilişkilidir(39). Konjesyona sekonder karaciğer fonksiyon testlerinde, INR, bilirubin değerinde artış olabilir. Hematolojik sorunlar KY hastalarında yaygın görülmektedir. Düşük hemoglobin seviyeleri, ileri KY semptomları, azalmış egzersiz kapasitesi, artmış mortalite ile ilişkilidir. KY hastalarında diyabet, dislipidemi, hipo-hiper tiroidi sıkça görülen diğer sağlık sorunlarıdır (39).

Volüm artışı ve ventriküler duvar geriliminin artmasına bağlı olarak atriyal natriüretik peptid (ANP), BNP, C tipi-natriüretik peptik (CNP) olmak üzere 3 farklı natriüretik peptid salınımı gerçekleşmektedir. ANP, atriyal hücrelerden (esas olarak sağ atriyumdan) sentezlenmektedir (40). İlk olarak beyin dokusunda tanımlanmış olması nedeniyle ismini 'brain' den almış olmasına rağmen BNP esas olarak ventriküllerden, CNP ise damar duvarından sentezlenmektedir. CNP natriüretik ve diüretik etkisi olmayan kısa plazma yarılanma ömrüne sahip, ANP ve BNP'ye oranla sentez oranı düşük olan bir peptiddir (40).

Ventrikül miyokardından, BNP öncü molekül olarak pre-pro BNP olarak sentezlenmekte, ardından pro BNP'ye bölünerek biyolojik olarak aktif BNP ve inaktif amino terminal fragman olan NT-ProBNP'ye ayrılmaktadır (41). ANP ve

BNP peptidleri volüm fazlalığı ve kardiyak gerilmeye bağlı olarak salınmakta, natriüretik, diüretik ve vazodilatör etkiler göstermektedir(41,42). Buna ek olarak renin salınımını engelleyerek anjiyotensin 2 ve aldosteron salınımını da engellerler (42). Ek olarak natriüretik peptidler, antifibrotik, antihipertrofik, anti-inflamatuar ve anjiyojenik özellikleri ile apoptozu, ventriküler hipertrofi ve fibrozisi azaltarak miyokardiyal relaksasyon sağlamaktadırlar (43).

Özellikle BNP ve inaktif fragman olan NT-ProBNP düzeylerinin ölçümü kalp yetersizliği hastalarının tanı ve takiplerinde günümüzde sık kullanılmaktadır. BNP ve NT-pro BNP artan duvar stresine yanıt olarak ventrikül miyositinden salınırlar (39). KY dışında kapak hastalıkları, aritmi, pulmoner hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, ileri yaş gibi durumlarda değeri yüksek saptanabilir. Obezlerde daha düşük bulunabilir(1). Plazma natriüretik peptit düzeyleri, özellikle ekokardiyografiye ulaşım olmadığı ve acil olmayan durumlarda ilk tanı testi olarak kullanılabilirler. Yüksek natriüretik peptit düzeyleri, ilk tanı anında ileri araştırma yapılması gereken hastaları saptamaya yardımcı olur (1,25). Önemli kardiyak disfonksiyonu dışlarken eşik değerin altında olması ekokardiyografi gerekliliğini ortadan kaldırır (1,25). Normal natriüretik peptit düzeyleri tespit edilenlerde, KY olması ihtimali düşüktür (1,25). BNP için üst sınır 35 pg/mL iken, NT-proBNP için 125pg/mL'dir. Akut durumlarda ise eşik değerleri daha yüksek tutmak gerekmektedir (BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg/mL)(1). Akut olan ve olmayan durumlarda natriüretik peptitlerin negatif öngörü değeri yüksektir (0.94-0.98). Bu nedenle KY'nin dışlanması için natriüretik peptitlerin kullanılması önerilir (1).

2.1.6.4. Ekokardiyografi ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Ekokardiyografi (EKO), KY şüphesi olan hastalarda tanı koymak için en kullanışlı en yaygın testtir. Kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesinde anahtar yöntem olarak ekokardiyografi önerilir (1,25). Kalp boşluk hacimleri, ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyon, duvar kalınlığı, kapak fonksiyonu ve pulmoner hipertansiyon hakkında anında bilgi sağlar (1,25). EKO kardiyak görüntüleme KY hastasını değerlendirmede önemli rol almakla birlikte EF'ye göre sınıflandırmayı da sağlamaktadır (1,25). Kardiyak yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri (ör: konjenital

kalp hastalıkları, kapak anormallikleri, perikard ve koroner arter hastalıkları vb), hasta riskini tayin etmeyi, tedavi planını belirlemeyi görüntüleme yöntemlerinin yardımıyla kolaylıkla yapabiliriz. Bu amaçla kullanılan görüntüleme metotları EKO, magnetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, single-photon emission computed tomography ve pozitron emission tomography'dir (1,25). Bu yöntemlerin her birinin morfoloji, fonksiyon, doku ve metabolizmayı göstermede farklılıkları ve üstünlükleri vardır (39). Kardiyak MRG görüntüleme, kardiyak görüntüleme araçları içinde kalp boşluklarının ölçümü, kütle değerlendirilmesi, sağ ve sol ventrikül EF ölçümünde altın standart kullanılan yöntemdir. KY'nin iskemik veya iskemik olmayan şeklinde ayrımında, skar dokusunun ve fibrozisin gösterilmesinde, miyokardit, amiloidozis, sarkoidozis, Chagas ve Fabry hastalıklarında, KMP'lerde, hemokromatozis gibi klinik durumlarda detaylı bilgi vermektedir (1,25). Bilgisayarlı tomografi, koroner arterlerin invaziv işleme gerek kalmadan görüntülenmesinde sık kullanılır. Miyokard iskemisi ile canlılığı göstermede, single-photon emission computed tomography ve pozitron emission tomography önemli bir metot olarak kullanılırlar (1,25). EKG Holter ile senkop veya çarpıntı şikayeti olan hastalar değerlendirilerek atriyal veya ventriküler aritmilere tanı konabilir (1,25). AF'li hastaların ortalama kalp hızı tayin edilebilir. Kardiyopulmoner hastalıkların ilk safhalarında egzersiz intoleransı önemli bir yer tutar ve doktora başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda gelir. Kardiyopulmoner egzersiz testi egzersiz intoleransının belirlenmesi ve derecelendirilmesindeki hassaslığı nedeniyle önemli bir tanı aracıdır (1).

2.1.6.5. Girişimsel Tanı Yöntemleri

KY tanısını koymak için girişimsel incelemelere gereksinim yoktur. Ancak KY'nin etiyolojisini belirlemek amacıyla girişimsel işlemler kullanılabilir (1). KY hastalarında, KAH tanısını ve şiddetini belirlemek için koroner anjiyografi önerilir. Hemodinamik izleme ihtiyaç duyulan klinik durumlarda sağ kalp kateterizasyonu yapılabilir. Nedeni belirlenemeyen KY olan hastalarda, özgül ve tedaviyi etkileyebilecek bir nedenden kuşkulandığında endomiyokardiyal biyopsi ya da genetik testler de yapılabilir (1,25,38).

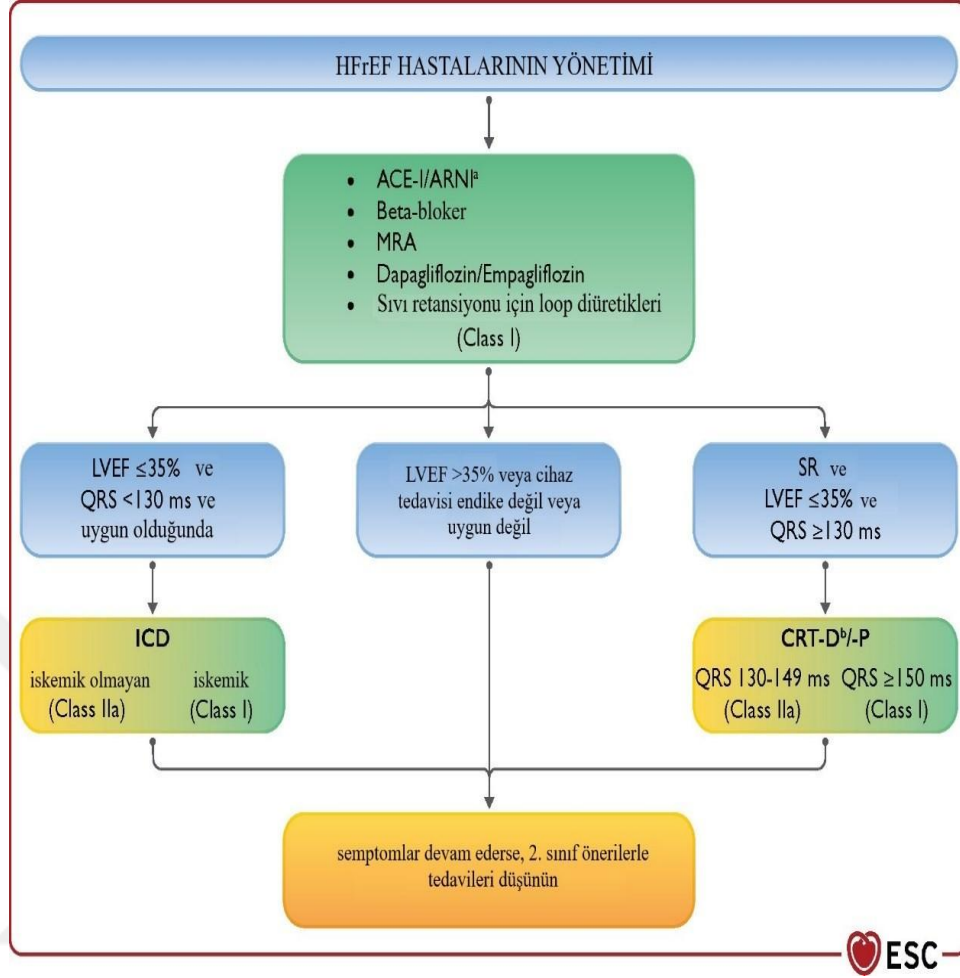
2.1.7. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Tedavisi

2.1.7.1. Genel Öneriler

KY hastalarındaki tedavinin, 3 ana amacı, mortaliteyi, KY kötüleşmesine bağlı hastane yatışlarını azaltmak ve hastanın klinik durumundaki düzelmeyi sağlamaktır (1,25,38). Bu bağlamda farmakolojik tedavi, tüm KY alt gruplarında ve özellikle düşük EF'li KY grubunda tedavinin temelini oluşturmaktadır (1,25,38). Ancak farmakolojik tedavi dışı, cihaz ve invaziv bazlı da farklı birçok tedavi stratejisi mevcuttur. Özellikle KY hastalarında, diyet ve beslenme önerileri (su ve tuz kısıtlaması, kaşeksiye yönelik diyet düzenlenmesi gibi), ani kilo değişikliklerinin takibi, ilaca uyum, günlük aerobik aktivite yapılması ve sigara alkol gibi kötü alışkanlıklardan uzak durma da tedavide ve uyum noktasında önemli bir role sahiptir (1,25,38).

2.1.7.2. Farmakolojik Tedavi

ADE-İ veya ARNİ, BB ve MRA kullanımının sağkalımı iyileştirdiği, KY ile hastaneye yatış riskini azalttığı ve KY olan hastalarda semptomları azalttığı gösterilmiştir (1,25). ACE-I/ARNİ, BB ve MRA üçlüsü, herhangi bir kontrendikasyon veya tolerasyon sorunu olmadıkça, bu hastalar için temel tedaviler olarak önerilmektedir (9,44). ACE-I,Beta blokör, MRA üçlü tedavisi alan ancak semptomları devam eden hastalarda ADE-İ'nin yerine ARNİ'nin kullanılmasını önermektedir; bununla birlikte ARNİ, ADE-İ yerine birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir (45,46). Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), ADE-İ veya ARNİ'yi tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilir. ADE-İ/ARNİ/BB/MRA tedavisine eklenen SGLT-2i empagliflozin ve dapagliflozin, düşük EF'li KY hastalarında, kardiyovasküler ölüm ve KY'nin kötüleşme riskini azaltmıştır. Kontrendike olmadığı veya tolere edildiği sürece dapagliflozin veya empagliflozin diyabetleri olsun ya da olmasın halihazırda ADE-İ/ARNİ, BB ve MRA kullanmakta olan tüm düşük EF'li KY hastalarına önerilmektedir (47-49). Düşük EF'li KY tedavisinde kullanılan ve etkinlikleri kanıtlanmış Sınıf I tedavi endikasyonlarının terapötik algoritması, ilaçlar ve cihazlar dahil olmak üzere Şekil 2.4'de özetlenmektedir (1).



Şekil 2.4. ESC 2021 KY kılavuzuna göre düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan bir hasta için Sınıf I tedavi endikasyonlarının terapötik algoritması.

Açıklamalar: a: ACE-I'nin yerine geçer. b: Uygun olduğunda. Sınıf I = yeşil. Sınıf IIa = Sarı. **Kısaltmalar:** ACE-I = anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARNI = anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü; CRT-D = defibrilatör ile kardiyak resenkronizasyon tedavisi; CRT-P = kardiyak resenkronizasyon tedavisi kalp pili; ICD = implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör; HFrEF = düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; MRA = mineralokortikoid reseptör antagonisti; QRS = bir EKG'nin Q, R ve S dalgaları; SR = sinüs ritmi.

ESC 2021 KY kılavuzuna göre düşük EF'li KY olan hastalarda kullanılması önerilen ilaçlar başlangıç dozları ve hedef dozları Tablo 2.7'de gösterilmiştir (1).

Tablo 2.7. ESC 2021 KY kılavuzuna göre düşük EF'li KY tedavisinde önerilen ilaçlar ve dozları

ADE-İ	Başlangıçdoz	Hedefdoz
Enalapril	2.5 mg iki doz/gün	10-20 mg iki doz/gün
Trandolapril	0.5 mg tek doz/gün	4 mg tek doz/gün
Ramipril	2.5 mg tek doz/gün	5 mg iki doz/gün
Kaptopril	6.25 mg üç doz/gün	50 mg üç doz/gün
Lisinopril	2.5-5.0 mg tek doz/gün	20-35 mg tek doz/gün
ARNİ		
Sakubitril/valsartan	49/51 mg iki doz/gün	97/103 mg iki doz/gün
BB		
Bisoprolol	1.25 mg tek doz/gün	10 mg tek doz/gün
Carvedilol	3.125 mg iki doz/gün	25 mg iki doz/gün
Metoprolol(CR/XL)	12.5-25 mg tek doz/gün	200 mg tek doz/gün
Nebivolol	1.25 mg tek doz/gün	10 mg tek doz/gün
MRA		
Eplerenon	25 mg tek doz/gün	50 mg tek doz/gün
Sprinolakton	25 mg tek doz/gün	50 mg tek doz/gün
SGLT-2inhibitörü		
Dapagliflozin	10 mg tek doz/gün	10 mg tek doz/gün
Empagliflozin	10 mg tek doz/gün	10 mg tek doz/gün
Diğer İlaçlar		
Kandesartan	4 mg tek doz/gün	32 mg tek doz/gün
Losartan	50 mg tek doz/gün	150 mg tek doz/gün
Valsartan	40 mg iki doz/gün	160 mg iki doz/gün
İvabradin	5 mg iki doz/gün	7.5 mg iki doz/gün
Vericiguat	2.5 mg tek doz/gün	10 mg tek doz/gün
Digoksin	62,5 µg tek doz/gün	250 µg tek doz/gün
Hidralazin-İzosorbid dinitrat	37.5 mg/20 mg üç doz/gün	75 mg/40 mg üç doz/gün

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE-İ)

Düşük EF'li KY hastalarında, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu önerilir ve birinci basamak tedavi olarak ARNİ, ADE-İ veya ARB önerilir (1,25). ADE-İ'ler, düşük EF'li KY hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilen ilk ilaç sınıfıdır. Ayrıca KY semptomları üzerinde olumlu etkileri mevcuttur. Kullanımı kontrendikasyonu olmayan tolere edebilen tüm hastalara tavsiye edilmektedir. Maksimum tolere edilebilen ilaç dozlarına yükseltilmelidirler (1,25).

Beta-blokerler (BB)

Bu ilaç grubu 1970'lerin başına kadar KY hastalarında kullanılmaması gereken ilaçlar bölümünde yer almışlarsa da Waagstein ve arkadaşlarının 1974 yılında MI geçirmiş KY hastalarına practolol (β -1 selektif) vererek yapmış oldukları çalışma sonrası ibre BB yönüne dönmeye başlamıştır (50). Takip eden yıllarda aynı araştırmacı grup, dilate KMP'li hastalarda, BB tedavisinin faydalı olabileceğini gösteren bazı verileri bilim dünyasıyla paylaşmıştır (51). Bu çalışmaları destekleyen bir araştırma 1984 yılında Cohn ve arkadaşlarından gelmiş ve KY'li hastalarda artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonunun mortalitenin artmasından sorumlu olabileceği gösterilmiştir (52).

BB tedavinin, KY'de faydalı olmasını izah edebilecek çok sayıda mekanizmadan bahsetmek mümkündür. Normal bir kalpteki adrenerjik reseptörlerin büyük çoğunluğu (%80) β -1 reseptörlerdir. Bunu β -2, α -1c ve β -3 reseptörler takip etmektedir. KY'nin ilerleyen safhalarında β -1 reseptör yoğunluğunda azalma, β -2 ve α -1c reseptör yoğunluğunda artış olmaktadır (53). Bu değişimin KY'nin ilerleyen safhalarında apoptozis (β -1), miyosit nekrozu (β -1> β -2, α -1c), fibroblast aktivasyonu (β -2), proaritmik (β -1, β -2, α -1c) ve vazokonstriksiyon (α -1) gibi zararlı etkilere neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sol ventrikülün yeniden şekillenme sürecinde de adrenerjik sistemin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yeniden şekil alma süreci miyosit biyolojisinde değişim (α miyozin zincirinin artması, β miyozin zincirin azalması), direkt miyosit hasarı (apoptozis-nekroz-fibrozis) ve sol ventrikül geometrisinin eliptik şekilden sferik şekile dönüşümü gibi birbiriyle bağlantılı olaylar zincirini içermektedir (54). Bu süreçte rol oynayan temel reseptörlerin beta reseptörleri olduğu bilinmektedir.

BB tedavinin, potansiyel diğer bir faydası az önce bahsedilen anti-aritmik etkidir. KY hastalarında, ölümcül aritmiler oldukça sık görülmekte olup, bazı hastalar bu nedenle hayatlarını kaybetmektedirler. BB'ler, antiaritmik etkilerini temel olarak kalp hızını azaltarak ve hücre içi kalsiyum (Riyanodin reseptör 2, Na-Ca değiştirici kanal) ve potasyum dengesini sağlayarak gerçekleştirirler. BB'ler β -1, β -2 ve α -1c reseptörleri aracılığıyla özellikle sarkoplazmik retikulum üzerinde yer alan Riyanodin reseptör 2 ve hücre içine kalsiyum girişini sağlayan Na-Ca değiştirici kanal üzerinde etki göstererek hücre içi aşırı kalsiyum birikmesini önlediği ve bu

şekilde anti-aritmik etki sağladığı düşünülmektedir (55). Özetlemek gerekirse β -bloker'lerin KY'li hastalarda sempatik aktiviteyi baskılama, antiaritmik ve antioksidan etki gösterme, kalbin oksijen-enerji ihtiyacını azaltma ve sol ventrikül yeniden şekillenme üzerindeki ilerleyici kaskadı bloke etme gibi çeşitli pozitif özellikleri vardır (55).

BB tedavi, KY'de faydasını göstermeye yönelik gerçekleştirilen ilk büyük plasebo kontrollü randomize klinik çalışma dilate KMP'de metoprolol çalışmasıdır (56). Bu çalışmada KY hastalarına, günde 3 kez 50 mg metoprolol tartarat verilmiştir. Neticede primer sonlanım noktası olan mortalite veya kardiyak transplantasyon ihtiyacında %34 oranında azalma kaydedilmiştir ($p=0,058$) (56). Gelişen teknolojiyle birlikte metoprololün tartarat yerine süksinat formülünü kullanılarak daha uzun ömürlü ve β -1 selektivitesi β -2'ye oranla 75 kat daha fazla olan metoprolol süksinat geliştirilmiştir. Bu yeni formun test edildiği Konjestif Kalp Yetersizliğinde Randomize Metoprolol CR/XL Girişim (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; MERIT-HF) (57) çalışmasında, hafif ve orta şiddetli KY hastalarında, mortalitede %34 azalma sağlanmıştır ($p<0,001$). Bu çalışmada hem ani ölüm, hem de ilerleyici pompa yetersizliği kaynaklı ölüm oranlarında anlamlı azalma tespit edilmiştir (57). Bu çalışmada hastaların %64'ünde hedef doz olan 200 mg'a ulaşılmıştır (57).

Metoprolol süksinat ile elde edilen başarı sonrası başka BB ile de çalışmalar yapılmıştır. Bisoprolol, insan β -1 reseptörlerine β -2 reseptörlerine kıyasla yaklaşık 120 kat daha fazla afinitesi olan, ikinci nesil bir BB'dir. Bisoprolol kullanılarak gerçekleştirilen ilk çalışma Kalp Yetersizliği Bisoprolol Çalışmasıdır (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I) (CIBIS I) (58). Bu çalışmada, iskemik ve iskemik olmayan kardiyomiyopatili hastalarda bisoprolol test edilmiştir. İki yıllık takip süresi sonunda mortalitede %20'lik bir azalma görülse de bu istatistiksel anlama ulaşmamıştır ($p=0,22$). CIBIS-I'deki hasta popülasyonunun olası faydayı ortaya çıkartmak için uygun olmadığı değerlendirilerek yapılarak CIBIS-II isimli yeni bir çalışma başlatılmıştır. Bu çalışmada tüm nedenlere bağlı mortalitede %32 ($p=0,002$), ani kardiyak ölümde %45 ($p=0,001$), KY nedenli hastaneye yatışta %30 ($p<0,001$) azalma gözlenmiştir (58). CIBIS-II çalışmasında, 10 mg olan hedef doza ulaşım %42 oranında kalmıştır.

KY tedavisinde en kapsamlı çalışmaların yürütüldüğü BB sınıfı ilaç karvedilol olmuştur. Tek bir yönlendirme ve veri izleme komitesi tarafından yürütülen ve dört ayrı Faz III çalışmadan oluşan ABD Klinik Çalışma Programı'nda karvedilol alan grupta mortalitenin %65 daha düşük seyretmesi ($p<0,0001$) nedeniyle henüz izlem dönemi sona ermeden program sonlandırılmıştır (59). Karvedilol ile yapılan diğer bir çalışma ANZ-Karvedilol çalışmasıdır (Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group Carvedilol Trial) (60). Bu çalışmada 12 aylık karvedilol tedavisinin ardından LV EF 'de ($p<0,0001$) ve LV diyastol sonu hacim indeksinde önemli düzeltilmeler kaydedilmiş ($p=0,0015$), 19 ayın sonunda ise mortalite ve hastane yatış oranlarında %26'lık bir azalma sağlanmıştır (60). Bir diğer karvedilol çalışması olan Karvedilol Prospektif Randomize Kümülatif Sağkalım (The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival, COPERNICUS) (61) çalışmasında ise bu faydalar daha ileri düzey KY hastalarında test edilmiştir. LV EF<%25 olan hastalarda 12 ay karvedilol tedavisi sonrası mortalitede %38 azalma gözlenmiştir. Doz açısından bakılınca hastaların %80'i hedef doz olan 50 mg'a ulaşmıştır (61).

KY tedavisinde başarılı sonuç alınan son β -bloker olan nebivololün β -1 selektivitesi grubun diğer üyelerinden daha yüksektir. Ayrıca nitrik oksit aracılı vazodilatasyon özelliğine sahiptir. Nebivolol Girişiminin Kalp Yetersizliği Olan Yaşlılarda Sonlanımlar ve Yeniden Hastaneye Yatış Üzerine Etkisi (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure; SENIORS) çalışması neticesinde LV EF'si<%35 olan hastalarda nebivololün ölüm ve kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatış oranlarını anlamlı derecede düşürdüğü tespit edilmiştir (62). Çalışmada hedef doz olan 10 mg'a ulaşım oranı %68 olmuştur.

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda kullanılan BB ile elde edilen başarılı sonuçların aksine, bazı BB ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuç elde edilememiştir. Örneğin, birinci nesil, özgün olmayan ve vazodilatör özellik taşımayan bir β -bloker olan propranolol ile yapılan ilk çalışmalarda KY'de önemli artış ve ölüm vakaları bildirilmiştir (63). Yine kardiyak seçiciliği bulunmayan ve bir miktar α -1 reseptör blokajı özelliği bulunan busindolol ile yapılan β -Bloker Sağkalım Değerlendirmesi Çalışması (Beta blocker Evaluation of Survival Trial, BEST) adlı çalışmada

busindolol toplam mortalitede azalma sağlayamamıştır (64). Tablo 8’de KY’de BB ilaçlar ile yapılmış olan çalışmalar özetlenmiştir.

BB çalışmalarında elde edilen verilerde dikkat çeken noktalardan biri de, kullanılan doza göre başarı oranının değiştiğidir. MOCHA (Multicenter Oral Carvedilol HF Assessment) çalışması doz etkisinin gösterilmesinde yapılmış olan ilk büyük çalışmadır (15). Bu çalışmada karvedilol 50 mg günlük doz, 25 ve 12,5 mg günlük dozlara göre mortalite ve EF düzelmesi açısından belirgin olarak üstün bulunmuştur ($p=0,001$) (15). HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise) Training çalışması EF<%35 olan, sinüs ritmindeki 2331 KY hastasının dahil edildiği, 2,5 yıl takip süresi olan bir çalışmadır (65). Karvedilol doz olarak 25 mg’ın altı düşük, 25 mg ve üstü yüksek doz olarak sınıflandırılmıştır. Kalp hızının da bir parametre olarak değerlendirildiği bu çalışmada tüm nedenlere bağlı ölüm veya tüm nedenlere bağlı tekrar hastaneye yatış oranında en fazla yarar sağlanan grup BB dozu yüksek, kalp hızı düşük olan grup olmuştur. Tüm nedenlere bağlı ölüm ayrı bir kategoride incelendiğinde ise, yüksek doz BB kullanımı tek başına istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde faydalı gözükmemektedir ($p=0,027$). Aynı etki düşük kalp hızı grubunda gözlenmemiştir ($p=0,82$). Bu çalışmanın sonucunda KY’li hastalarda kullanılan BB dozunun kalp hızından bağımsız olarak fayda sağladığının altı çizilmiş, hedef dozun en az %50’sine ulaşmanın önemine vurgu yapılmıştır (65).

Benzer bir çalışma olan BIOSTAT-CHF (BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) çalışması, 11 Avrupa ülkesinden 69 merkezin katıldığı, 21 ay takip süresi olan ve 2516 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmadır (66). Çalışmaya dahil edilen hastalar kullanılan BB dozu açısından hedef dozun <%50’sinde kalanlar, hedef dozun %50-99’una ulaşanlar ve ilacı hedef dozda kullananlar şeklinde üç grupta değerlendirilmiştir. ADE-İ kullanımı da aynı metot ile incelenmiştir. Yirmi bir ay süresince hedef dozda BB kullanan hasta oranı, sadece %12 olan bu çalışmada, hedef dozun %50’sinin altında kalan grup ile hedef doza ulaşan grup arasında tüm nedenlere bağlı ölüm ve/veya hastaneye yatış oranları açısından, yüksek doz kullananlar lehine anlamlı fark bulunmuştur (66).

Tablo 2.8. Kalp yetersizliğinde beta-bloker çalışmaları

Çalışma adı	MERIT-HF (n:3991)	COPERNICUS (n:2289)	CIBIS-II (n:2647)	SENIORS (n:2128)	BEST (n:2708)
Beta-bloker ilaç	Metoprolol süksinat	Karvedilol	Bisoprolol	Nebivolol	Busindolol
Ortalama yaş	64	64	61	76	60
Başlangıç dozu (mg)	12,5	6,25	1,25	1,25	6
Hedef doz (mg)	200	25	10	10	50-100
Ortalama günlük doz (mg)	159	37	7,5	7,7	152
Bazal kalp hızı (atım/dk)	83±10	83±13	80±15	79±14	82±13
KH'da azalma (atım/dk)	14	NR	9,8	10,3	9,4
Bazal SKB (mmHg)	130±17	123±19	129±19	139±20	117±18
Titrasyon aralığı	1-8 hafta	1-8 hafta	1-15 hafta	1-16 hafta	1-9 hafta
Tüm nedenlere bağlı ölümde azalma (%)	34↓	35↓	34↓	12↓	10↓
P-değeri	<0,001	<0,001	<0,001	0,21	0,13

KH = Kalp hızı, SKB = Sistolik kan basıncı.

BB hedef dozları ile ilgili yukardaki 3 çalışma (15,65,66) dışında yapılan diğer çalışmalarda, hedef BB dozunun, kılavuzlara göre belirlenen maksimal dozun en az %50'sine ulaşılmasının, kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine belirgin fayda sağladığı gösterilmiştir (67,68). Ouwerkerk W. ve ark yaptığı bir çalışmada, hem ADE-I hem de BB dozu, hedef dozun $\geq$ %50 alan hasta grubu ile, her iki ilacın dozunun hedef dozun $<$ %50 altında olan grup arasında, kardiyovasküler mortalite yönünden belirgin fark saptanmıştır (67). Yine aynı çalışmada, hedef BB dozu $<$ %50 (düşük doz grubu) olanlarda, kardiyovasküler mortalite %50-99 (orta doz grubu) arası olanlar ve %100 (yüksek doz grubu) olanlar ile kıyaslandığında belirgin yüksek saptanmış, diğer taraftan %50-99 ile %100 hedef dozu alan gruplar arasında fark saptanmamıştır (67). Varian KD. ve ark yaptığı bir çalışmada, hedef BB dozunun $\geq$ %50 çıkılması ile, BB hedef dozun $<$ %50 kalan grubuna göre KY'e bağlı mortalite ve hastaneye yatışta belirgin azalma elde edildiği gösterilmiştir (68). Ayrıca bu çalışmada, hedef BB dozunu $\geq$ %50 çıkılması ile elde edilen faydanın, kalp hızından bağımsız olduğu gösterilmiştir (68). *Yapılan bu çalışmalar göz önünde*

bulundurularak, bu çalışmamızda hedef BB dozu, kılavuzlara göre belirlenen maksimaldozun ≥ 50 üzerinde olması şeklinde belirlenmiştir.

Aniyotensin Reseptör Blokörleri (ARB)

ARB'ler de benzer etki profili, öksürük ve anjiödem gibi yan etkileri göstermemeleri nedeniyle ACE inhibitörlerine alternatif olarak kullanılabilecek ajanlardır. Yapılan çalışmalarında tüm nedenlere bağlı ölümleri azaltıcı etki göstermeseler de, düşük EF'li KY grubunda kullanımı ile kardiyovasküler ölüm ve hastaneye yatışları azaltmışlardır (69,70). ACE-İ/ARNİ alamayacak hasta grubunda kandesartan, valsartan ve losartan molekülleri kullanılabilecek alternatiflerdir (1,25).

Anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü (ARNİ)

Bir neprilisin inhibitörü olan sakubitril ve bir ARB molekülü olan valsartan kombinasyonundan oluşan ARNİ yeni geliştirilen bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Neprilisin inhibisyonu yaparak natriüretik peptid ve bradikinin düzeylerinde artış görülmekte ve buna bağlı olarak su ve sodyum tulumu, vasokonstriksiyon ve kardiyak yeniden şekillenmeyi engellemektedir (71). Anjiyotensin 2 seviyelerinde artış yapması nedeniyle de bu etkiyi blokaj amaçlı bir ARB ile kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır (71). PARADİGM-HF çalışmasında, sakubitril/valsartan kullanımının bir ADE-İ olan enalapril ile kıyaslandığı çalışmada, düşük EF'li KY hastalarında kardiyovasküler ölüm, tüm nedenlere bağlı ölüm ve kalp yetersizliğine bağlı yatışlarda, enalapril ile kıyasla üstün olduğu gösterilmiştir (72). Hastaların LVEF değerleri açısından bakıldığında yapılan farklı çalışmalarda LVEF değerinde belirgin iyileşme yaptığı gösterilmiştir (73).

Mineralokortikosteroid Reseptör Antagonistleri (MRA)

MRA'leri içerisinde yer alan spironoloktan ve eplerenon, etkisini aldosteron reseptörleri üzerinden göstermekle birlikte diğer steroid hormon reseptörlerinin de farklı derecedeki affiniteleri ile bloke edici özellik gösterirler. Yapılan çalışmalarında mortalite ve hastaneye yatışları azaltıcı etkiler gösterilmiş olup, semptomatik

iyileşmede yaparlar(74,75). Düşük EF'li KY hastalarında, bir ADE-İ ve BB'e ek olarak tüm hastalarda kullanılması önerilmektedir(1,25).

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT-2i)

SGLT-2i her ne kadar başta Tip 2 Diabetes Mellitus(DM) tedavisi için geliştirilmiş olsa da, kardiyovasküler olayları azaltıcı etkileri nedeniyle ilgi odağı haline gelmişlerdir (47-49). SGLT-2i böbrek proksimal tübüllerinde glikoz reabsorbsiyonunu engelleyerek glikozürik, diüretik ve natriüretik etki gösteren antidiyabetik ilaçlardır. Düşük EF'li KY hastalarında yapılan çalışmalarında, hastalarda DM durumuna bakılmaksızın majör kardiyovasküler olayları, kardiyovasküler mortalite ve hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir (47-49). Bu nedenle, diyabet durumundan bağımsız olarak düşük EF'li KY hastalarında, ADE-İ/ARNİ, bir BB ve bir MRA ile birlikte optimal medikal tedaviye (OMT) ek olarak dapagliflozin veya empagliflozin önerilmektedir (1,25).

Diüretikler

KY hastalarında, konjesyon bulgularının kontrolü ve tedavisine yönelik diüretik ajanlar kullanılmaktadır. Bu ilaç grubu ile uygulanan tedaviler sonucunda hastalarda belirgin KV olay ve sağkalım avantajı gösterilememiştir (1,25). Diüretikler içerisinde kardiyoji pratiğinde en sık kullanılanlar kıvrım diüretikleridir. Kıvrım diüretikleri tiazid diüretikler ile kıyaslandığında daha hızlı ve daha belirgin diürece neden olmaktadır. İntravasküler hacmi azaltmalarına ek olarak, vazodilatör etkileri de bulunmaktadır. Yan etkileri arasında tansiyon düşüklüğü, hipovolemi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve serum elektrolit düzeylerinde anormallik yer almaktadır (1,25). Kalp yetersizliği olan hastalarda diüretik kullanımına ilişkin pratik dozlar Tablo 2.9'da gösterilmiştir (1).

Tablo 2.9. 2021 ESC KY kılavuzundadiüretik kullanımı dozları

Diüretikler	Başlangıç dozu (mg)	Rutin günlük doz (mg)
Kıvrımdiüretikler		
Furosemid	20-40	40-240
Bumetanid	0.5-1	1-5
Torasemid	5-10	10-20
Tiyazitler		
Bendroflumetiyazit	2.5	2.5-10
Hidroklorotiyazit	25	12.5-100
Metolazon	2.5	2.5-10
Tiyazid olmayan sülfonamid		
İndapamid	2.5	2.5-5

If Kanal İnhibitörü

Sinüs nodunda yer alan İf kanal inhibitörü olan ivabradin kalp atım hızını yavaşlatarak etki gösteren bir ajandır. Sinüs noduna etki etmesi nedeniyle yalnızca sinüs ritmindeki hastalarda etkilidir ve bu hasta grubunda kullanılabilmektedir (1,25). SHİFT çalışmasında, semptomatik, sinüs ritminde ve kalp hızı>70 olan hasta grubunda OMT'ye ivabradin eklenmesi ile kardiyovasküler mortalite ve KY bağlı yatışlardan oluşan bileşik sonlanım noktasında azalma gösterilmiştir (76). Kılavuz önerilerine bakıldığında ise, ilk aşamada beta blokör tedavinin başlanması önerilmekte olup, tolere edilebilen maksimum dozlara çıkılmasına rağmen kalp hızı kontrolü mevcut değilse ivabradinin tedaviye eklenebileceği vurgusu mevcuttur (1,25).

Hidralazin-İsosorbid Dinitrat Kombinasyonu

Hidralazin ve isosorbid dinitrat'tan oluşan bu kombinasyonun tüm hasta gruplarında kullanımı önerecek net bir kanıt bulunmamaktadır. Afro-amerikalıların dahil edildiği küçük ölçekli bir çalışmada düşük EF'li KY hastalarında, OMT'ye bu fiks doz kombinasyonun eklenmesinin kardiyovasküler mortalite ve KY nedeniyle hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir (1,25). Ancak mevcut sonuçlar ırk ve etnik köken farklılığı nedeniyle tüm popülasyonlara uyarlanamamaktadır. Güncel kılavuzlar düşük EF'li KY hastalarında, bu kombinasyon tedavisinin kullanımının düşünülebileceği vurgulanmaktadır (1,25).

Digoksin

Digoksin, pozitif inotropik etkisi ile kalp kasının kasılma kapasitesini arttırırken; negatif kronotropik etkisi ile sinoatriyal düğüm üzerinde vagal tonus artışına sebep olarak kalp hızını düşürücü etki gösterir. Sinüs ritmindeki, düşük EF'li KY hasta grubunda çalışmaları kısıtlıdır, yapılan bir çalışmada sağkalım üzerine etki gösterilememiştir ancak KY bağlı yatışları azaltmaktadır (77). Düşük EF'li KY ve atriyal fibrilasyon birlikteliği gösteren hastalarda digoksinin etkileri randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilememiştir. Diğer çalışmalardan yapılan bir meta-analizde digoksin kullanımının AF ve düşük EF'li KY birlikteliği gösteren hasta grubunda, mortalite açısından negatif bir etkisinin olmadığı görülmüştür (78). Semptomatik KY ve yüksek ventrikül yanıtı AF'si olan hastalarda diğer ajanlar ile hız kontrolü olmuyorsa, tedaviye digoksin eklenmesi faydalı olabilmektedir (1,25). Terapötik aralığının dar olması nedeniyle yaşlı, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan ve kaşektik hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir (1,25).

Çözünür Guanilat Siklaz Reseptörü Uyarıcısı

Vericiguat çözünür guanilat siklazın uyarılmasına bağlı olarak etki gösteren vazodilatör bir ajandır. 2020 yılında yayınlanan VİCTORİA çalışmasında, KY'ne bağlı mortalite ya da KV nedenli yatışlar açısından bakılan primer sonlanım noktasında insidans plaseboya karşı daha düşük saptansa da, tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler nedenli ölümlerde azalma olmadı. Bu nedenle kılavuzlarda düşük EF'li KY hastaları için OMT'ye ek olarak vericiguat düşünülebilir şeklinde öneriler mevcuttur (5).

2.1.7.3 İmplant Edilebilen Kardiyoverter-Defibrilatör

KY bulunan ve hafif derecede semptomları olan hastaların büyük bir kısmında aniden ve beklenmedik zamanda ölüm meydana gelmektedir. Bu ölümler ventriküler aritmiler, bradikardi ve asistol nedeniyle olabileceği gibi koroner, serebral ve aortik olaylar nedeniyle de olabilmektedir(1,25). Kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ile ani ölümlerin yıllık oranları azaltılsa da aritmik olaylar olduğunda bu tedaviler yetersiz kalmaktadır. Bazı antiaritmik ilaçlar taşiaritmi ve ani ölüm sayılarını azaltsa da tüm mortaliteyi azaltmak bir yana arttırmaktadırlar. Bu noktada öne çıkan ICD'ler bradikardiyi önlemede ve ölümcül aritmileri tanıyıp

tedavi etmede etkindirler(1,25). KY nedeniyle takip edilen hastalarda ölümlerin büyük bir oranı ani ve beklenmedik şekilde gerçekleşmektedir. Bu beklenmeyen ani ölümlerin çoğu ventriküler aritmi, bradikardi veya asistoli gibi aritmik nedenlere bağlı olarak gelişmektedir. KY progresyonunu önleyici ve mortaliteyi azaltıcı etki gösteren farmakolojik tedaviler yıllık ani ölüm oranını azaltsalar da (1,25), bu hasta grubunda yaşam boyu ani ölüm riski devam etmektedir. İCD'ler ölümcül ventriküler aritmileri düzeltmede ve bradikardiyi önlemede etkin rol oynarlar. 3 aylık optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan (NYHA sınıf II-III) hastalarda LVEF $\leq$ %35 olması durumunda ve yaşam beklentisi 1 yılın üzerinde ise İCD tedavisi önerilmektedir (1). Ani kardiyak arrest gelişmiş veya dokümanente ventriküler taşikardi/fibrilasyon saptanan hastalara ise sekonder koruma amaçlı İCD implante edilmelidir. ICD'ler ile ilgili ayrıntılı olarak genel bilgiler kısmının, 2.2 bölümünde bahsedilmiştir.

2.1.7.4 Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), seçilmiş uygun hastalarda kalp işlevlerini, semptomları, hastanın genel durumunu iyileştirdiği, mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (1,25). Tedavide KRT; EF $\leq$ %35, sinüs ritminde, NYHA sınıf II,III ve IV semptomatik, QRS süresi $\geq$ 130 msn, EKG'de sol dal bloğu(LBBB) bulunan veya bulunmayan, optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olann hastalara önerilmektedir(1). Bir hastanın ICD alması planlanıyorsa ve EKG'de QRS süresi 130 ila 149 ms arasındaysa CRT-D düşünülmeli ve QRS süresi $\geq$ 150 ms ise önerilmelidir (1,4,5). Bununla birlikte, klinik uygulama ülkeler arasında büyük farklılıklar gösterir ve CRT'nin implante edilmesinin birincil nedeni semptomların giderilmesi ise, klinisyen hangisini uygun görürse, CRT- P veya CRT-D'yi seçmelidir (1,4,5).

2.1.7.5 Mekanik Dolaşım Desteği ve Kalp Nakli

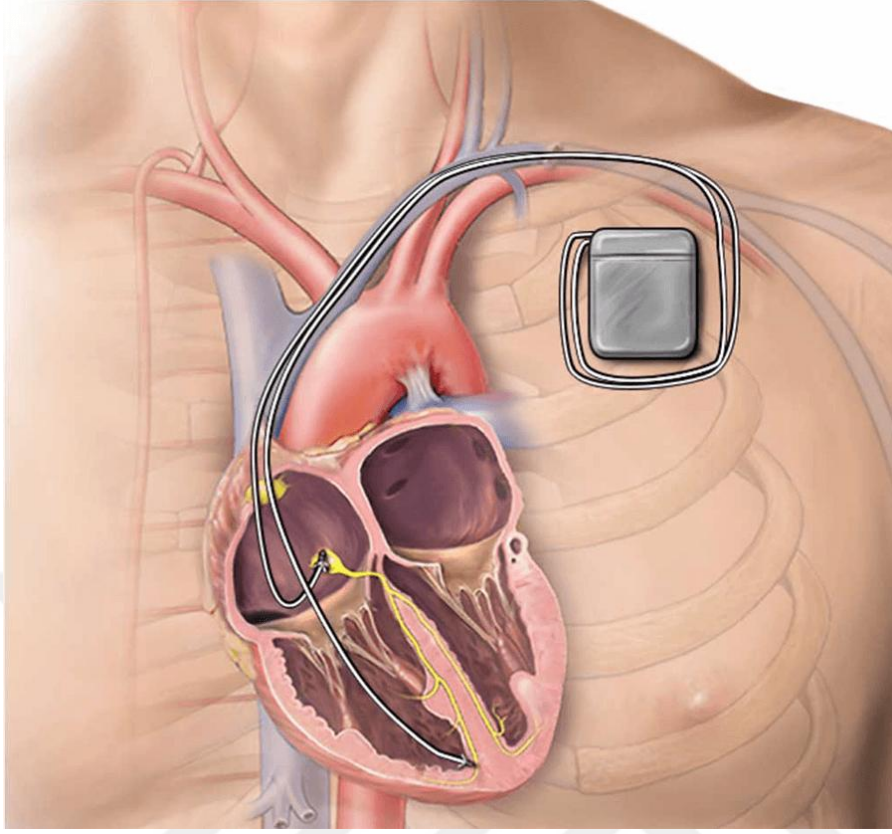
Medikal tedaviye dirençli KY olan kronik hastalarda, implante edilen sol ventrikül destek cihazı (left ventricul assist device (LVAD)) tercih edilebilmektedir. Son dönem kronik KY hastalarında kalp transplantasyonunda sınırlı bir seçenektir. Bu hastaların sayısı gün geçtikçe artmakta, organ bağışı yapanların sayısı yetersiz kalmakta ve sonuç olarak nakil listesinde bekleme süreleri uzamaktadır. Güncel

veriler nakil listesinde bekleyen ve bu aşamada LVAD implante edilen hastaların yaşam sürelerinin uzadığıdır. LVAD implante edilen nakle uygun olmayan hastalarda 1 yıllık sağ kalım oranları %80 ve 2 yıllık ise %70 bulunmuştur. Gelişen teknolojiye rağmen bu cihazlara ait kanama, tromboemboli, pompa trombozu, enfeksiyon, cihaz arızası gibi komplikasyonlar uzun dönem sonuçları etkilemektedir (1,25).

Başka bir tedavi seçeneği kalmayan KY olgularında sağkalımı ve yaşam kalitesini düzeltmek için kalp nakli düşünülmelidir. Kalp naklinde, 1 yıllık yaşam %85 ve 3 yıllık yaşam %79 olarak bildirilmiştir. Nakil sonrası 1 yıl sağ kalan olgularda, 13 yıllık sağ kalım %50'dir. Nakilde en önemli sorunlar, donör sıkıntısı, deneyimli merkez azlığı ve sıklıkla ilk yılda görülen rejeksiyondur. Yaşamsal organ perfüzyonunun korunması için inotropik destek bağımlılığı, perkütan ve by-pass operasyonu için uygun olmayan koroner iskemiye bağlı ciddi semptomların varlığı, tüm tedavilere refrakter ventriküler aritmiler ve refrakter kardiyojenik şok nakil için endikasyonlar olarak kabul edilir (1,25).

2.2. İMPLANTE EDİLEBİLİR KARDİYOVERTER DEFİBRİLATÖR

ICD hayatı tehdit edici ventriküler taşiaritmiler nedenli ani kardiyak ölümü önlemekte kullanılan implante edilebilen elektronik bir cihazdır (Şekil 2.5) (79,80). 1990'lı yıllarda ise ICD hakkında ilk randomize çalışma gerçekleştirilmiştir. 1990-2000 yılları arasında yayınlanan randomize kontrollü çalışmalar ICD tedavisinin ani kardiyak ölümün primer ve sekonder önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir (81).



Şekil 2.5. İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör örneği

2.2.1. Çalışma Düzeni, Elektrot Sistemleri ve Uygulaması

ICD sistemleri bellek, güç kaynağı ve elektronik devre olmak üzere, bir jeneratör ve elektrotlardan oluşmaktadır(79,80). Jeneratör yüksek enerji elektrotu görevi gören bir kasadır, sıklıkla titanyum alaşımdan üretilmiştir, bu kasa içinde batarya, kapasitör, mikroişlemciler, hafıza çipleri ve enerji çeviricileri bulunmaktadır. Mikroişlemciler, sistemin alt bölümleri arasındaki ilişkiyi koordine etmektedir. Okunabilir bellekte aletin genel fonksiyonel özelliklerini belirleyen talimatlar yer almakta olup her hasta için özelleştirilmiş tanısal bilgiler rastgele ulaşılan yan bellekte depolanır. Elektrotların kısa sürede şarj olması için yüksek güce ihtiyaç vardır. Bu güç sarmal yapıdaki elektrotlardan meydana gelen geniş yüzey alanı ile sağlanabilmektedir. Bu düzenek sayesinde herhangi bir şok ihtiyacında, bataryanın en önemli görevi olan defibrilasyon için yüksek enerji sağlanabilmektedir (79,80).

Elektrot sistemleri gerektiğinde pacing yapabilen, taşikardinin algılanmasını ve gerektiğinde şok ile uyarılmasını ve normal ritmin sağlanmasını sağlayan birimlerdir. Günümüzde venöz yolla takılan endokardiyal elektrot sistemleri kullanılmaktadır, ancak daha önceki dönemlerde torakotomi ile uygulanan epikardiyal elektrot sistemleri kullanılmaktaydı. Daha önceden torakotomi yöntemiyle takılan epikardiyal elektrotların işlemi ile ilgili ölüm oranları %5'ten büyük iken günümüzde bu oran venöz yolla yapılan endokardiyal implantasyon uygulamaları ile %1'in altına inmiştir. Elektrotlar, yerleştirilmesi için subklavyan, aksiller ve sefalik venöz yollar kullanılmaktadır (79,80).

Şoklar elektrot içindeki sağ ventrikül seviyesindeki bir bobin ile jeneratör kasası arasında iletilir. Bugün kullandığımız elektrolarda, vena kava süperior seviyesinde ikinci bir bobin vardır ve bu sayede elde edilen iki yönlü şok vektörü ile defibrilasyonun etkinliği arttırılmaktadır (82). İki odacıklı pacing yapabilmek için sağ atriyum pacing elektrotuna, biventriküler pacing yapabilmek için ise koroner sinüs pacing elektrotuna gerek vardır. Bazı ICD'lerde AF'ye yönelik kardiyoversiyon şokları veya taşikardi önleyici ya da tedavi edici pace özelliği gibi supraventriküler taşikardiler içinde elektriksel tedavi özelliği bulunmaktadır (83). Ventriküler aritmilerin vena kava süperior şok sarmalı aracılığı ile sağlanabileceği gibi koroner sinüse bir sarmal elektrotun eklenmesiyle de sağlanabilmektedir (83). Çoğu ICD sisteminde jeneratörün kendisi defibrilasyon yolunun bir parçasıdır (79,80). Defibrilasyon elektrotu aynı zamanda pacing ve sensing yapan bipolar elektrot içermektedir, eğer bu elektrot defibrilasyon sarmallarından ayrı ise gerçek bipolar elektrot denirken, eğer defibrilasyon sarmalı halka şeklinde bipolar elektrotla entegre ise, entegre bipolar elektrot denir (79,80,84,85). Entegre bipolar elektrotlarda sağ ventrikül şok sarmalı aynı zamanda algılama elektrotu görevini yapmaktadır, bu da aşırı algılamaya neden olabilmektedir. Günümüzde daha çok gerçek bipolar elektrotlar kullanılmaktadır. Elektrotlar platinyum/iridyum alaşımlardan oluşan sarmal bobinlerden ve tantalyum gibi direnci düşük çekirdek yapıdan oluşmaktadır. Elektrotlar için kabul görmüş 4 farklı yerleşim pozisyonu tarif edilmiştir: sağ ventrikül, süperior vena cava, koroner sinüs ve subkutan doku pozisyonları şeklinde belirtilmiştir. Sağ ventrikül elektrotu genellikle apekse yerleştirilirken, apeks dışında da yerleştirilebilir. Şok oluşturan elektrot konfigürasyonları ayarlanmalıdır, tek ve

Çift yol konfigürasyonu olarak iki çeşit konfigürasyon vardır. Tek yol konfigürasyonunda iki elektrot arasındaki yol kullanılır. Sağ ventrikül-süperiyor vena kava konfigürasyonu en basit ve en etkili konfigürasyon olup bu konfigürasyonda sol ventriküle yakın elektrot olmamakla birlikte eğer süperior vena kava elektrodu yüksek pozisyonda yerleştirilirse sol ventrikülü de içine alan bir vektör konfigürasyonu elde edilmiş olur. Çift yol konfigürasyonunda ise farklı yönde vektörler ve daha etkin defibrilasyon sağlanır. Genelde bu yöntem tercih edilmektedir (79,80,84,85).

ICD'lerin en önemli özelliği taşiaritmiyi doğru ve zamanında algılayabilmesidir. ICD'ler günümüzde sadece VF'de değil ventriküler taşikardilerin (VT) tedavisinde de kullanılmaktadır (79,80,84,85). ICD, ventriküler algılama yoluyla R dalga hızına göre kalp ritmini belirler. Günümüzdeki bipolar elektrotlarla belli frekanslardaki sinyaller, tanı algoritmasına kabul edilirken, sinyallerin bir kısmı da filtrelenerek elenir. Ancak bu durumda bile çevresel sinyallerin, miyopotansiyellerin, repolarizasyon ve depolarizasyon dalgalarının, atriyal ve ventriküler aktivasyon sinyallerinin birbirine karışma riski vardır. Sinyalin büyüklüğü ve frekansı arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Yüksek amplitüdlü sinyaller özgülüğü, yüksek frekanslı sinyaller ise duyarlılığı arttırmrlar (85). Günümüzde ICD cihazlarında bir veya daha fazla ventriküler taşiaritmi (VT ve VF) algılama bölgesi ayarlanabilmektedir. Her ayarlanan algılama bölgesiinde farklı tedavi seçenekleri antitaşikardik pacing ve/veya şok tedavisi uygulaması ayarlanabilmektedir (79,80,84,85).

ICD'ler subklaviyen, aksiller ve sefalik venler aracılığı ile takılabilir ve jeneratör pektoral bölgede cilt altına hazırlanan cebe yerleştirilebilir, eğer cilt altı bağdokusu zayıf ise kas altı cep hazırlanabilir (79,80,84,85). Sol pektoral yerleşim kalbe daha uygun bir vektör oluşturması ve intrakardiyak boşluklara daha düz bir ulaşım sağlaması nedeniyle öncelikli tercih edilen bölgedir (79,80,84,85). İşlem sonrası pacing ve şok eşikleri ile algılama için testler yapılır (79,80,84,85). İşlemin mortalitesi %1'den azdır. ICD programlarının ana amacı, ventrikül kaynaklı aritmilere bağlı ani kardiyak ölüm ve senkopun önlenmesidir.

2.2.2. ICD İmplantasyon Endikasyonları

Günümüzde ICD endikasyonları, yapılan çok sayıda klinik çalışma sonucunda, ani kardiyak ölümün sekonder önlenmesinden, bazı riskli hasta gruplarında ani ölümün primer önlenmesine kadar giderek artmıştır (4,86). Birçok farklı güncel kılavuzlarda ICD endikasyonları ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır. Tablo 2.10'da ACC/AHA2017 ventriküler aritmi ve ani ölüm kılavuzunda yer alan ICD endikasyonları (86), ve Tablo 2.11'de ESC 2021 KY kılavuzunda yer alan ICD endikasyonları (1) ve Tablo 2.12'de ESC 2022 ventriküler aritmi ve ani ölüm önlenmesi kılavuzunda yer alan ICD endikasyonları (4) özetlenmiştir.

Tablo 2.10. ACC/AHA 2017 ventriküler aritmi ve ani ölüm kılavuzunda yer alan iskemik kalp hastalığında primer ICD endikasyonları (86)

Öneri sınıfı	Primer veya sekonder koruma amaçlı ICD endikasyonları
I	MI sonrası en az 40 gün ve revaskülarizasyon sonrası en az 90 gün geçmiş, LVEF $\leq$ %35 olan iskemik KMP'li, OMT'ye rağmen NYHA II-III olan ve >1 yıl sağkalım beklentisi olan hastalarda ICD önerilmektedir.
I	MI sonrası en az 40 gün ve revaskülarizasyon sonrası en az 90 gün geçmiş, LVEF $\leq$ %30 olan iskemik KMP'li, OMT'ye rağmen NYHA I olan ve >1 yıl sağkalım beklentisi olan hastalarda ICD önerilmektedir.
I	Ventriküler aritmilere bağlı ölüm ihtimali yüksek olan ve aritmi dışı ölüm ihtimali düşük olan (kardiyak veya non-kardiyak) olan hastalarda, primer koruma amaçlı ICD önerilmektedir.
I	Geçirilmiş MI'a bağlı non-sustained VT atakları bulunan, LVEF $\leq$ %40 olan, elektrofizyolojik çalışmalarda sustained VT veya VF indüklenen hastalarda sağkalım beklentisi >1 yıl ise ICD önerilmektedir.
IIa	Hastane yatışı olmayan NHYA IV semptomları olan, kalp nakli veya LVAD adayı olan ve >1 yıl sağkalım beklentisi olan hastalarda, ICD tedavisi önerilebilir.
III	NYHA IV, medikal tedaviye refrakter yanıtı KY hastaları ve aynı zamanda nakil, LVAD veya CRT planlanmayan hastalarda ICD kontendikedir.

Tablo 2.11. 2021 ESC KY Kılavuzuna göre ICD endikasyonları (1)

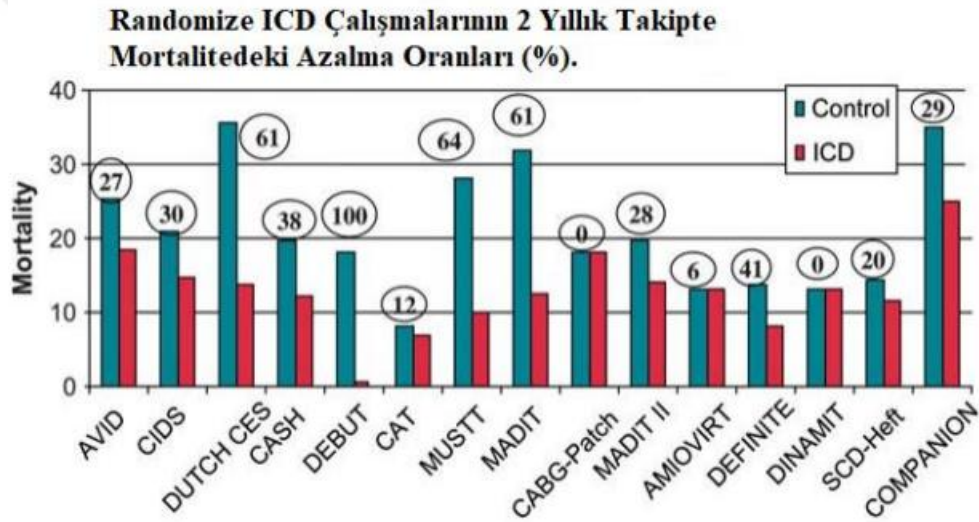
Öneri sınıfı	Primer Koruma
I	İskemik etiyolojiye sahip (son 40 gün içerisinde Mİ geçirmemiş ise) semptomatik KY'li (NYHA II-II) hastalar ve ≥ 3 ay OMT'ye rağmen $LVEF \leq \%35$ ve ≥ 1 yıl sağkalım beklenen hastalarda ani kardiyak ölümü ve tüm mortalite sebeplerini önlemek için ICD önerilmektedir.
IIa	Non-iskemik etiyolojiye sahip semptomatik KY'li hastalar (NYHA II-II) ve ≥ 3 ay OMT'ye rağmen $LVEF \leq \%35$ ve ≥ 1 yıl sağkalım beklenen hastalarda, ani kardiyak ölümü ve tüm mortalite sebeplerini önlemek için ICD önerilmektedir.
IIa	Tedavi hedefi, hasta ihtiyaçları ve klinik durumda değişim olabileceğinden, jeneratör replasmanı yapılmadan önce hastalar deneyimli bir kardiyoloji uzmanı tarafından ayrıntılı değerlendirilmelidir
IIb	Ani kardiyak ölüm riski olan KY hastalarında giyilebilir ICD'ler kısıtlı bir süre cihaz implantasyonu yapılana kadar köprüleme tedavi olarak düşünülebilir.
III	Mİ sonrası ilk 40 gün içerisinde ICD implantasyonu önerilmemektedir, prognozu iyileştirme üzerinde etkisi yoktur.
III	CRT, LVAD veya kalp nakli planlanmayan, medikal tedaviye dirençli semptomları olan, NYHA IV hastalarda ICD önerilmemektedir.
	Sekonder Koruma
I	Hemodinamik instabiliteye neden olan ventriküler aritmilerden (geri döndürülebilir nedenlerin olmayan) kurtulan, iyi fonksiyonel kapasiteye sahip, >1 yıl sağkalım beklenen hastalarda, ani ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltmak için ICD önerilmektedir

Tablo 2.12. ESC 2022 ventriküler aritmi ve ani ölüm önlenmesi kılavuzundaki sekonder koruma amaçlı ICD endikasyonları (4)

Öneri Sınıfı	Sekonder Koruma
I	Geri döndürebilir nedenlerin sebep olmadığı, hemodinamik açıdan tolere edilemeyen VT veya dökümente VF saptanan hastalarda ICD önerilmektedir.
IIb	ICD planlanan VT veya VF olan hastalarda, eğer hasta ICD kabul etmiyor ise veya ICD elde bulunmuyor ise, kontrendikasyon olmadığı takdirde amiodarone tedavisi uygulanabilir.
IIb	ICD planlanan, prematur ventriküler ekstrasistol ile tetiklenmiş sustained monomorfik VT veya sustained polimorfik VT/VF olan hastalarda, eğer hasta ICD kabul etmiyor ise, ICD elde bulunmuyor ise veya kontraendike ise katater ablasyon düşünülebilir.

2.2.3. Sekonder Koruma

Sekonder koruma, hemodinamik olarak anlamlı VT veya VF gibi aritmik bir olaydan sağ kalan hastalarda kullanılmaktadır (1,4,86). Sekonder koruma, ani kalp durması veya sürekli ventriküler taşikardi atağı geçiren hastaların ani kardiyak ölümün önlenmesidir (1,4,86). ICD tedavisinin, sınıf 3 antiaritmik ilaç tedavisiyle karşılaştırıldığı AVID çalışmasında, ICD tedavisi ile sağkalımın arttığı gösterilmiştir (87). Büyük bir meta-analizde ICD tedavisinin aritmik ölümden %50 rölatif risk azalması, tüm sebeplere bağlı mortalitede ise %25 rölatif risk azalması sağladığı gösterilmiştir (87). Yapılan randomize çalışmalarda, ICD implantasyonunun mortalite üzerine etkileri Şekil 2.6’de özetlenmiştir (87).



Şekil 2.6. Randomize ICD çalışmalarının 2 yıllık takipte mortalitedeki azalma oranları (%). Açık ve koyu histogramlar sırasıyla kontrol grupları ve ICD grupları için 2 yıllık toplam mortaliteyi göstermektedir. Çalışmaların üstündeki dairelerdeki sayılar ölüm oranındaki azalmayı göstermektedir (87).

Sekonder koruma amaçlı ICD implantasyonu için 2022 ESC ventriküler aritmi ve ani ölümü önleme kılavuzunda (4) belirtilen sekonder ICD önerileri Tablo 2.12’de özetlenmiştir.

2.2.4. Primer Koruma

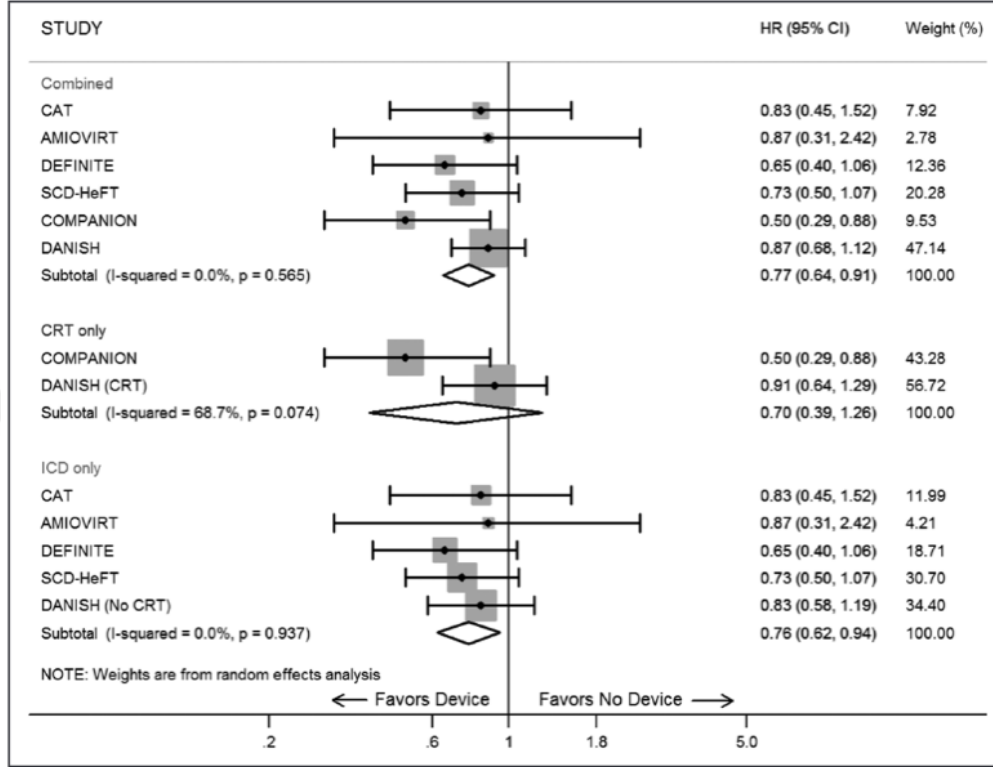
Primer koruma amaçlı yapılan MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) çalışması 1996 yılında yapılmıştır ve çalışmada LVEF <%35 olan, Mİ geçirmiş hastalarda, ICD tedavisi ve antiaritmik ilaçlar ile karşılaştırılmıştır. İki yıllık takip sonrasında, *hastaların ICD'den fayda gördüğü, mutlak riskin %19 azaldığı, rölatif riskin %59 azaldığı saptanmıştır* (88).

MADIT II çalışmasında ise diğer çalışmalara kıyasla daha düşük riskli hastalarda ICD değerlendirilmiştir (89). LVEF< %30 ve Mİ öyküsü olan 1232 KAH hastasının 742'sine ICD takılmış ve 490'ı ise konvansiyonel medikal tedavi ile takip edilmiştir. ICD'nin konvansiyonel tedaviye kıyasla mutlak riski %6, rölatif riski %31 azalttığı gösterilmiştir (89). DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial) çalışmasında ise bu çalışmalardan farklı olarak, MI sonrası LVEF≤%35 olan hastalarda ICD'nin etkinliği değerlendirilmiştir (90). Bu randomize kontrolü çalışmada MI'dan 6-40 gün sonra 332 hastaya ICD takılmış ve 342 hastaya ise ICD takılmamış ve her 2 grup 2,5 yıllık takip edilmiştir. Takip süresi sonunda, erken ICD takılmasının sağ kalım üzerinde etki sağlamadığı, aritmik mortalite oranlarının azaldığı, ancak aritmi dışı ölümlerde artış görüldüğü ifade edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda akut MI sonrasında ICD takılması, MI'dan en az 40 gün sonrasında önerilmeye başlanmıştır (90).

2.2.5. Non-İskemik KMP Hastalarında ICD Çalışmaları

DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) çalışması, ICD'nin non-iskemik KMP'li hastalarda yapılan ilk randomize kontrollü çalışmadır (91). Çalışmaya LV EF ≤%36 olan, saatte 10 prematür ventriküler kompleksi olan ve KY öyküsü olan hastalar dahil edilmiştir. ICD'nin konvansiyonel tedaviyle karşılaştırıldığı çalışmada, 229 hasta standart medikal tedavi alırken, 229 hastaya ek olarak tek odacıklı ICD takılmıştır. Çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, ICD uygulanan grupta mortalite oranı %7,9, standart tedavi grubunda ise %14,1 saptanmıştır (91).

2017 yayınlanan bir meta-analize göre, non-iskemik KMP'li hastalarda, ICD tedavisinin tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azalttığı yönünde bulgu saptanmıştır (Şekil 2.7) (91).



Şekil 2.7. Non-iskemik KMP'li hastalarda primer koruma ICD ile medikal tedaviyi kıyaslayan bir meta-analizin mortalite sonuçları (91)

2.2.6. ICD Uygulaması ile İlişkili Komplikasyonlar

ICD ile ilişkili komplikasyonları dört ana başlıkta toplamak mümkündür: Girişim ile ilişkili, elektrot ile ilişkili, jeneratör ile ilişkili ve enfeksiyon ile ilişkili komplikasyonlar (78,79,92). Girişim ile ilişkili komplikasyonlar, damar ile ilişkili veya cihaz cebi veya vasküler yapılara ulaşım sırasında meydana gelen komplikasyonları içermektedir (78,79,92). Bu komplikasyonlar içerisinde pnomotoraks, hemotoraks (transfüzyon ihtiyacı) ve trombozis yer almaktadır. Elektrot ile ilişkili komplikasyonlar elektrotların yerleştirilmesi veya sonrasında elektrotla ilişkili meydana gelen diseksiyon, perforasyon (tamponad), yanlış yere yerleştirme, kırılma, oversense, undersense, yalıtım hataları, herhangi bir nedenden ötürü elektrot revizyonunu içermektedir. Jeneratör ilişkili komplikasyonlar jeneratör hatasını ve revizyonunu içermektedir. Enfeksiyon komplikasyonlarında ise, cihazın

çıkarılması veya antibiyotik tedavisi gibi müdahale gerektiren enfeksiyonlar yer almaktadır. Ezzat ve ark'ı tarafından 2015 yılında ICD komplikasyonları hakkında yapılan sistematik derlemede girişimle ilişkili komplikasyon oranı %2,1; elektrot ile ilişkili komplikasyon oranı %5,8; jeneratör ile ilişkili komplikasyon oranı %2,7; enfeksiyon ise %1,5 sıklığında bildirilmiştir (93).

Kipp ve ark tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada 2006-2010 yılları arasında ICD takılan 136,143 hasta değerlendirilmiş, implantasyon sürecinde hastahane içi genel komplikasyon oranı %5,18 saptanmıştır (94). İlk 90 günde komplikasyon oranı %7,34 olup, ilk 90 gündeki komplikasyonların hastaların ilk bir yıllık mortalitesini arttırdığı gösterilmiştir. 3 yıllık mortalite ise komplikasyon olan ve olmayan hastalarda benzer bulunmuştur (94).

2.2.7. Uygun ICD Şok Saptanan Hastaya Yaklaşım ve Şokun Önemi

ICD'nin sağladığı en hayat kurtarıcı tedavi şok tedavisidir. Yapılan büyük bir kohort çalışmada, 200.000'e yakın hastada implantasyon sonrası ilk yıl içinde şoklama %14 iken, 5 yılda şok alma %38 olarak saptanmıştır (95). Bu çalışmada, ICD şoklaması daha çok sekonder koruma hastalarında görülmüştür (95). ICD'lerin faydalı hayat kurtarıcı etkilerinin dışında, ICD şokları psikolojik morbidite, azalmış yaşam kalitesi ve ekonomik yük gibi birçok faydasız etkilere de neden olmaktadır.(96)

Yapılan geniş çaplı çalışmalarda şok sıklığı ile yaşam kalitesi ve mortalite arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (97). O nedenle uygun şok alan hastalarda şok sayısının azaltılması ile hastanın yaşam kalitesi artışı sağlanabilmektedir (97). Şok alan hastaya yaklaşımın temelinde şok uygunluğunun değerlendirilmesi olmalıdır (97). Uygunsuz şok tanımının yanında farkedilen bir diğer durum ise daha önceden şok öyküsü olan hastaların şok almadığı halde hastanın şok aldığını ifade etmesidir ki buna fantom şok denir. Yaklaşık olarak hastaların %14-30'unda uygunsuz şoklar izlenmektedir (97). Uygunsuz şok nedenleri arasında supraventriküler taşikardiler, non-sustained VT ya da bigemine ventriküler erken vurular, ventriküler algılama problemleri, elektroda bağlı sorunlar ve elektromanyetik alan maruziyeti yer almaktadır (97). Uygunsuz şok en kısa surede tespit edilip, altta yatan neden veya nedenler düzeltilmelidir (97).

Yapılan patoloji çalışmalarında, ICD kabloları üzerinde endokardial ve epikardiyal mikroskopik miyokard hasarlar olduğu saptanmıştır (98). Bu nedenle, ICD şoku alan hastalarda, şok sonrası, kardiyak enzimlerde (troponin, CK-MB ve miyoglobulin) artış izlenmektedir (98).

Güncel bir derlemede, uygun şok almış hastaya yaklaşımda öncelikle uygulanması gereken 3 adıma dikkat çekmiştir (99). Birinci adımda, ICD şokunun altta yatan nedenine yönelik tedaviyi önermektedir. ICD şokunun, en sık sebepleri arasında; iskemi, dekompanzasyon bulguları, elektrolit bozukluğu, ilaç entoksikasyonu ve pil ile ilişkili teknik sorunlar yer almaktadır (99). İkinci adımda, uygun şoka neden olan ventriküler taşiaritmiye yönelik tedaviler, antiaritmik ilaçlar ve/veya katater ablasyon önerilmektedir. Üçüncü adımda ise, şok nedeni iskemi ise girişimsel tedavi değilse KY'ye yönelik OMT önerilmektedir(99).

ICD programlanması şok önlemede en önemli adımlardan biridir (99,100). Her hasta ayrı değerlendirilmeli ve ihtiyaçlarına göre programlama yapılmalıdır (99,100). Örneğin genç bir hastada, VT zonları düşük hızlarda tutulursa, uygunsuz şoklama ihtimali artmaktadır (100). Antitaşikardik pacing tedavisi VT'nin sonlandırılmasında oldukça etkilidir. ICD' li hastalarda antitaşikardik pacing, yaşam kalitesini artırmakla birlikte ortalama %81-93 oranında şok ihtiyacı olmadan hızlı VT'yi sonlandırabilir (100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı ile yapıldı (Tarih:11/01/2023 ve Onay No:3175). Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

3.2. ÇALIŞMANIN TİPİ VE ÖZELLİKLERİ

Çalışmamız retrospektif, analitik, tanımlayıcı ve kesitsel klinik bir çalışmadır. Çalışmamıza 11.09.2019-11.01.2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Kalp Yetersizliği polikliniğine başvuran, düşük EF'li KY'si (LV EF'si $\leq$ %35) olan primer koruma amaçlı ICD'si bulunan hastalar, çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan, ventriküler taşiaritmi nedeniyle ilk kez ICD şoku alan hastalar ve hiç şok almamış hastalar tespit edildi ve bu iki grup arasında kıyaslama yapıldı.

3.3. ÇALIŞMA GRUBU

11.09.2019-11.01.2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Kalp Yetersizliği polikliniği arşivindeki 2135 hasta dosyası tarandı.

Bu hastalar içerisinde LV EF $\leq$ %35 olan 1962 hasta seçildi ve seçilen hastalara dışlama kriterileri (Tablo 3.1) uygulandıktan sonra geriye kalan 493 hasta arasından, primer koruma amaçlı ICD takılmış olan ve ilk kez uygun şok alan 101 hasta (hasta grubu) dahil edildi. Geriye kalan primer koruma amaçlı ICD takılmış olan ve hiç şok almamış 392 hasta içerisinde, hasta grubundaki her bir hasta için kontrol hastası olacak şekilde, aynı tarihli KY polikliniğine gelen, primer koruma amaçlı ICD takılmış olan ve hiç şok almamış hastalardan, günlük poliklinik listesine göre ilk olan hasta, kontrol hastası olarak (kontrol grubu) çalışma grubuna dahil edildi. Böylelikle bu çalışmada, primer ICD'li şok alan 101 hasta (hasta grubu) ile primer ICD'li hiç şok almayan 101 hasta (kontrol grubu), toplamda 202 hasta (çalışma grubu) incelendi (Şekil 3.1).

2019-2023 Yılları Arasındaki Kalp
Yetersizliği Hastaları
n=2135

LVEF%40 Altında olma
n=443

LVEF%40 olanlar
n=1692

DIŞLAMA KRİTERLERİ

ICD'si olmayanlar n=234
Son 3 ayda hastane yatışı olmayanlar
Daha önce VT ablasyon öyküsü olanlar
Takip verisi olmayanlar n=10
İlaçlarını düzenli kullanmayanlar
Akut Koroner Sendrom olmayanlar
Konjenital Kalp Hastalıkları olanlar
Kardiyak mekanik destek cihazı kullananlar
Aktif enfeksiyon olanlar n=10
Elektrolit bozukluğu olanlar n=10
Tiroid bozukluğu olanlar n=10
Ciddi kalp kapak hastalığı olanlar
Kanser hastaları n=11
Ciddi karaciğer yetersizliği olanlar
Akut Pulmoner Hastalığı olanlar
Akut Serebrovasküler Hastalığı olanlar
BMI> 45 kg / m olan hastalar

ICD'si olan hastalar
n=590

Sekonder Koruma ICD'li Hastalar
n=97

Primer koruma ICD'li Hastalar
n=493

*392 hasta içerisinde, primer koruma ICD'li ilk şok alan hasta ile aynı tarihli KY polikliniğine gelen, primer koruma amaçlı ICD takılmış olan ve hiç şok almamış hastalardan, günlük poliklinik listesine göre ilk olan hasta, kontrol hastası olarak (kontrol grubu) çalışma grubuna dahil edilmiştir.

Şekil 3.1. Çalışma grubuna dışlama kriterleri uygulaması ve çalışma alt grupları seçimi içeren çalışma grubu akış şeması

3.4. ÇALIŞMANIN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmamıza, Ankara Şehir Hastanesi Kalp Yetersizliği polikliniğine başvuran, > 18 yaş, LVEF $\leq$ %35 olan, BB kullanan ve primer koruma amaçlı ICD takılmış olan hastalar dahil edildi.

3.5. ÇALIŞMANIN DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmamızda, çalışma grubuna aşağıdaki Tablo 3.1'de belirtilen dışlama kriterleri uygulandı.

Tablo 3.1. Çalışmanın dışlama kriterleri

1. ICD'si olmayanlar
2. Son 3 ayda hastane yatışı olanlar
3. Daha önce VT ablasyon öyküsü olanlar
4. Takip verisi olmayanlar
5. İlaçlarını düzenli kullanmayanlar
6. Akut Koroner Sendrom olanlar
7. Konjenital Kalp Hastalıkları olanlar
8. Kardiyak mekanik destek cihazı (LVAD) olanlar
9. Aktif enfeksiyon varlığı
10. Elektrolit bozukluğu olanlar
11. Tiroid bozukluğu olanlar
12. Ciddi kalp kapak hastalığı olanlar
13. Kanser hastaları
14. Ciddi karaciğer yetersizliği olanlar
15. Akut Pulmoner Hastalığı olanlar
16. Akut Serebrovasküler Hastalığı olanlar
17. BMI > 45 kg / m olan hastalar

18. Sekonder Koruma ICD'li hastalar
19. BB kullanmayanlar veya KY kılavuzlarında önerilmeyen bir BB kullananlar

3.6. ÇALIŞMADA KULLANILAN PARAMETRELER

Araştırmada her hasta için yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKI), cinsiyet, obezite, diabetes mellitus (DM) öyküsü, hipertansiyon (HT) öyküsü, hiperlipidemi (HPL) öyküsü, aile hikayesi varlığı, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) öyküsü, sigara kullanımı öyküsü, alkol kullanımı öyküsü, obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), atriyal fibrilasyon (AF) varlığı, AF var ise paroksimal atriyal fibrilasyon (PAF) ve persistan AF ayrımı, kronik böbrek hastalığı (KBH) öyküsü, diyaliz öyküsü, periferik arter hastalığı (PAH) öyküsü, geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) öyküsü, KMP varlığı, KMP var ise tipi iskemik veya noniskemik, geçirilmiş miyokard infarktüsü (Mİ) varlığı, perkütan kardiyovasküler girişim (PKG) öyküsü, koroner bypass (CABG) öyküsü, ICD varlığı, ICD var ise ilk implantasyon tarihi ve ICD tipi, ICD implantasyon sebebi (primer koruma/sekonder koruma), ilk ICD şok tarihi, elektriksel fırtına ile başvuru öyküsü, son 3 ayda kalp yetersizliği veya non-kardiyak sebeplerle yatış öyküsü, daha önce VT ablasyon öyküsü varlığı incelenmiştir. Hastaların fonksiyonel kapasitesi, NYHA fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre değerlendirildi.

Araştırmada her hasta için BB kullanımı sorgulanmış olup, BB kullanan hastalarda kılavuz önerilerince belirlenen hedef BB dozunun, önceki çalışmalar (15,65-68) dikkate alınarak ve o çalışmalarda kategorize edildiği gibi kılavuzlarda belirlenen maksimal BB dozunun $<50\%$ (hedef doz altı) ve $\geq 50\%$ (hedef doz) olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca araştırmada hastaların BB çeşidi (metoprolol süksinat, karvedilol, nebivolol, bisoprolol), ADE-İ, ARNİ, ARB, MRA, SGLT-2i, furosemid, hidroklorotiyazit, asetazolamid, digoksin, ivabradin, amiodaron ve statin kullanım öyküleri incelendi. Araştırmada hastaların 2021 ESC KY kılavuzu kapsamında düşük EF'li KY hastalarına önerilen optimal medikal tedavinin (OMT) varlığı incelenmiştir. OMT için ADE-İ veya ARNİ veya ARB, MRA, SGLT-2i ve BB'in birlikte kullanımı gerekmektedir (1). Bu çalışmada OMT için bu kriter kullanıldı.

Bu çalışmada, laboratuvar testleri olarak üre, kreatinin, ürik asit, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), potasyum, sodyum, kalsiyum, , magnezyum, hemoglobin, hemoglobin A1c, NT-proBNP düzeyi, digoksin düzeyi, alanin-aminotransferaz (ALT) düzeyi, aspartat-aminotransferaz (AST) düzeyi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserit, demir, total demir bağlama kapasitesi (TIBC), transferrin saturasyonu (TSAT), ferritin, serbest T4 (FT4) ve tiroit stimulan hormon (TSH) bakıldı.

Bu çalışmada, EKG bulguları olarak hastanın ritmi, QRS süresi, QTC süresi ve kalp hızı incelendi. Bu çalışmada, EKO bulguları olarak, sol ventrikül ejeksiyon farksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikul arka duvar kalınlığı, sağ ventrikül disfonksiyonu, triküs pit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE), orta derece mitral yetmezliği, orta derece trikus pit yetmezliği ve pulmoner arteriyel sistolik basıncı (sPAB) incelendi.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri SPSS versiyon 25.0 (SPSS Inc., Şikago, ABD) kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıklarını değerlendirmek amacıyla, analitik yöntem olan one-sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, kategorik değerler ise yüzde şeklinde betimlendi. Kantitatif verilerin karşılaştırılmasında eğer dağılımları normal ise Student t testi, değilse Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ile ikili grup karşılaştırmalarında independent t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi Square test veya Fisher's Exact test kullanılmıştır. ICD şokunun bağımsız prediktörlerini belirlemek amacıyla, çeşitli klinik parametreler ($p < 0,1$ olanlar) ile multivariete lojistik regresyon analizi yapılmıştır. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA HASTALARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan toplam 202 hastanın tümü, Ankara Şehir Hastanesi KY polikliniğine başvuran hastalardan seçilmiş olup, hastaların çoğunluğu erkek (%88,1) ve yaş ortalaması 54 idi (Tablo 14). KY etiyojisinde bir numaralı sebep iskemik kalp hastalığıydı (%56,4). Hastaların %36,1’inde DM, %58,4’de HT mevcut idi. Çalışma grubunda hastaların %21,3’ünde AF mevcut olup, %77,2’sinde fonksiyonel kapasite NYHA sınıf II veya III idi. Çalışma grubunun temel demografik özellikleri Tablo 4.1’de detaylı bir şekilde gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri ile ilgili verilerin karşılaştırılması

	Toplam (n=202)	ICD ŞOK(-) grup (n=101)	ICD ŞOK(+) grup (n=101)	P-değeri
Yaş (yıl)	54,02±11,59	51,25±10,90	56,8±11,66	0.001
Erkek, n (%)	178 (88,1)	92 (91,1)	86 (85,1)	0.192
Kadın, n (%)	24 (11,9)	9 (8,9)	15 (14,9)	
Boy, (m)	171,82±7,42	172,06±6,83	171,58±8,00	0.650
Ağırlık, (kg)	84,85±14,74	84,94±15,28	84,76±14,27	0.931
VKİ, (kg/m ²)	28,61±4,08	28,51±4,17	28,71±4,03	0.732
DM, n (%)	73 (36,1)	38 (37,6)	35 (34,6)	0.660
HT, n (%)	118 (58,4)	63 (62,4)	55 (54,4)	0.253
HPL, n (%)	123 (60,9)	60 (59,4)	63 (62,4)	0.553
Obezite, n (%)	24 (11,9)	14 (13,9)	10 (9,9)	0.384
AileHikayesi, n (%)	7 (3,5)	5 (5,0)	2 (2,0)	0.445
Sigara, n (%)	41 (20,3)	17 (16,8)	24 (23,7)	0.154
Alkol, n (%)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0.498
KOAH, n (%)	16 (7,9)	7 (6,9)	9 (8,9)	0.602
KBH, n (%)	33 (16,3)	12 (11,9)	21 (20,8)	0.087
Diyalizhastası, n (%)	5 (2,5)	4 (4,0)	1 (1,0)	0.369
PAH, n (%)	4 (2,0)	2 (2,0)	2 (2,0)	1.000
Geçirilmiş SVO, n (%)	10 (5,0)	3 (3,0)	7 (6,9)	0.194
OSAS, n (%)	4 (2,0)	2 (2,0)	2 (2,0)	1.000
AF, n (%)	43 (21,3)	16 (15,8)	27 (26,7)	0.059
NYHA Sınıfı				
Sınıf I, n (%)	46 (22,8)	33 (32,7)	13 (12,9)	0.001
Sınıf II-III, n (%)	156 (77,2)	68 (67,3)	88 (87,1)	
KMP tipi				
Non-İskemik, n (%)	88 (43,6)	42 (41,6)	46 (45,5)	0.570
İskemik, n (%)	114 (56,4)	59 (58,4)	55 (54,5)	
Geçirilmiş Mİ, n (%)	97 (48,0)	56 (55,4)	41 (40,6)	0.035
PKG hikayesi, n (%)	98 (48,5)	52 (51,4)	46 (45,5)	0.398
CABG hikayesi, n (%)	33 (16,3)	13 (12,8)	20 (19,8)	0.107
KIEC Tipi				
ICD, n (%)	167 (82,7)	85 (84,2)	82 (81,2)	0.577
CRT-D, n (%)	35 (17,3)	16 (15,8)	19 (18,8)	

Tablo 4.1’de ICD şok alan ve almayan hasta grupların özellikleri de ayrıntılı verilmiş olup, ICD şok (+) olan grupta hastaların yaş ortalaması, ICD şok (-) olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($56,8 \pm 11,66$ ’e karşı $51,25 \pm 10,90$, $p = 0,001$). İlâveten, ICD şok (+) olan grupta, NYHA Sınıf II-III fonksiyonel kapasiteye sahip hasta sayısı 88 (%87,1) iken, şok almayan grupta bu sayı 68 (%67,3) idi ($p = 0,001$). ICD şok (+) olan grupta, şok almayan gruba kıyasla, daha az hastanın öyküsünde geçirilmiş Mİ bulunmakta idi (%40,6’a karşı %55,4, $p = 0,035$). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasada, ICD şok (+) olan grupta %26,7 hastada AF mevcut iken, ICD şok almayan grupta bu oran %15,8 idi ($p = 0,059$). Diğer verilerde fark yoktu.

4.2. ÇALIŞMA HASTALARININ MEDİKAL TEDAVİ ÖZELLİKLERİ

Çalışma grubunun kullandığı ilaçlar ve ICD şok alan-almayan gruplar arasındaki karşılaştırmaya ilişkin analiz sonuçları Tablo 15’e verilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma grubunun kullandığı ilaçlar ile ilgili verilerin karşılaştırılması

	Toplam (n=202)	ICD ŞOK(-) grup (n=101)	ICD ŞOK(+) grup (n=101)	P-değeri
Metoprolol, n (%)				
Hedefdoz $\geq$ %50, n (%)	69 (34,2)	43 (42,6)	26 (25,7)	0.011
Hedefdoz <%50, n (%)	47 (23,3)	18 (17,8)	29 (28,7)	
Karvedilol, n (%)				
Hedefdoz $\geq$ %50, n (%)	28 (13,9)	13 (12,9)	15 (14,9)	0.308
Hedefdoz <%50, n (%)	30 (14,9)	10 (9,9)	20 (19,8)	
Bisoprolol, n (%)				
Hedefdoz $\geq$ %50, n (%)	19 (9,4)	10 (9,9)	9 (9,0)	1.000
Hedefdoz <%50, n (%)	1(0,5)	1 (1,0)	0 (0)	
Nebivolol, n (%)				
Hedefdoz $\geq$ %50, n (%)	7 (3,5)	5 (5,0)	2 (2,0)	1.000
Hedefdoz <%50, n (%)	1 (0,5)	1 (1,0)	0 (0)	
TUM BB’ler				
Hedefdoz $\geq$ %50, n (%)	123 (60,9)	72 (71,3)	51 (50,5)	0.002
Hedefdoz <%50, n (%)	79 (39,1)	29 (28,7)	50 (49,5)	
ADE-I, n (%)	128 (63,4)	64 (63,4)	64 (64,4)	1.000
ARB, n (%)	33 (16,3)	13 (12,9)	20 (19,8)	0.183
ARNİ, n (%)	33 (16,3)	19 (18,8)	14 (13,9)	0.341
MRA, n (%)	183 (90,6)	93 (92,1)	90 (89,1)	0.470
SGLT-2i, n (%)	92 (45,5)	73 (72,3)	19 (18,8)	<0.001
Furosemid, n (%)	103 (51,0)	49 (48,5)	54 (53,5)	0.482
Hidroklorotiyazit, n (%)	28 (13,9)	11 (10,9)	17 (16,8)	0.222
Asetazolamid, n (%)	2 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1.000
Digoksin, n (%)	26 (12,9)	10 (10,0)	16 (15,8)	0.207
İvabradin, n (%)	29 (14,4)	16 (15,8)	13 (12,9)	0.547
Amiodarone, n (%)	17 (8,4)	1 (1,0)	16 (15,8)	<0.001
Statin, n (%)	72 (35,6)	38 (37,6)	34 (33,7)	0.475
OMT, n (%)	89 (44,1)	70 (69,3)	19 (18,8)	<0.001

Çalışma grubundaki hastaların %57,9'u metoprolol, %28,2'si karvedilol, %10'u bisoprolol ve %4'ü nebivolol kullanmakta idi. Tüm BB'ler dikkate alındığında hastaların %60,9'u hedef BB dozu $\geq$ %50 kullanmakta idi. Çalışma grubunda hastaların %63,4'ü ADE-İ, %16,3'ü ARB, %16,3'ü ARNİ, %90,6'sı MRA ve %45,5'i SGLT-2i kullanmakta idi. OMT hastaların %44,1'inde saptandı. Ayrıca hastaların %8,4'ü amiodarone kullanımı saptandı.

ICD şok alan ve almayan hasta grupların kullandığı ilaçlar karşılaştırıldığında, ICD şok (+) alan hedef doz $\geq$ %50 metoprolol kullanım oranı, ICD şok almayan gruba göre anlamlı olarak düşüktü (%42,6'ya karşı %25,7, $p=0,001$). Tüm BB kullanım dozları dikkate alındığında, hedef doz $\geq$ %50 BB kullanımı, ICD şok (+) grubunda belirgin düşük saptandı (%50,5'e karşı %71,3, $p=0,002$). SGLT-2i kullanımı ICD şok(+) grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$). Ayrıca, SGLT-2i kullanımı ile uyumlu olarak OMT alan hasta sayısı, ICD şok alan grupta almayan grupla kıyasla, anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$). Amiodarone kullanım oranı ICD şok (+) grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Diğer ilaçların kullanımı açısından her iki grup arasında fark saptandı.

4.3. ÇALIŞMA HASTALARININ LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Çalışma grubunun ve ICD gruplarının laboratuvar verileri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Çalışma grubunun laboratuvar bulguları ile ilgili verilerin karşılaştırılması

	Toplam (n=202)	ICD ŞOK(-) grup (n=101)	ICD ŞOK(+) grup (n=101)	P-değeri
Üre, mg/dl	43,52±20,08	40,95±20,53	45,55±19,47	0.104
Kreatinin, mg/dL	1,10±0,84	1,05±0,44	1,16±1,12	0.350
Ürikasit, mg/dL	7.0 (2.5–14.3)	6.8 (2.5–14.3)	7.0 (3.4–13.0)	0.203
eGFR, ml/dk	82,43±21,46	86,11±21,46	78,75±20,92	0.014
Potasyum, mEq/L	4,50±0,43	4,55±0,40	4,46±0,46	0.129
Sodyum, mEq/L	137,62±13,61	138,10±13,70	137,15±13,58	0.621
Kalsiyum, mg/dl	9,162±0,48	9,21±0,45	9,12±0,52	0.205
Magnezyum, mg/dL	1,92±0,18	1,94±0,18	1,95±0,19	0.704
HbA1c, %	6,39±1,15	6,33±1,02	6,46±1,28	0.414
NT-ProBNP, pg/ml	1924,10±3194,12	1745,17±3459,91	2103,05±2910,54	0.427
Digoksindüzeyi, ng/ml	0,57±0,23	0,58±0,23	0,57±0,25	0.927
AST, IU/L	24,40±12,91	22,73±14,90	26,08±10,37	0.065
ALT, IU/L	27,37±12,34	25,99±12,17	28,76±12,42	0.111
LDL, mg/dL	94,95±35,76	93,50±30,37	96,41±40,56	0.564
Trigliserit, mg/dL	177.23±131.39	175.23±101.13	184.69±208.93	0.536
Hemoglobin, gr/dL	14,08±1,59	14,06±1,43	14,05±1,68	0.159
Demir, ug/dL	79,31±40,59	82,71±37,52	75,91±43,37	0.235
TIBC, ug/dL	334,92±70,14	330,64±60,05	339,20±79,04	0.387
TSAT, %	25,86±11,23	25,34±10,80	25,40±11,16	0.523
TSH, mU/ml	2,00±1,40	2,10±1,19	2,21±1,57	0.515
FT4, mcg/dL	1,51±0,40	1,50±0,45	1,52±0,30	0.809

ICD şok (+) gruba, ICD şok almayan grup laboratuvar verileri yönünden kıyaslandığında, sadece eGFR yönünden gruplar arasında fark saptanmıştır (ICD şok alanlarda 78,75±20,92 iken şok almayanlarda 86,11±21,44, p =0,014).

4.4. ÇALIŞMA HASTALARININ EKOKARDİYOĞRAFİK VE ELEKTROKARDİYOĞRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışma grubunun ekokardiyografik ve elektrokardiyografik özellikleri ve ICD grupları arasındaki karşılaştırma analiz sonuçları Tablo 4.4'te verilmiştir. Çalışma grubunda ortalama LVEF %22,9 idi, %55 hastanın LVEF'si <%25, %45 hastanın LVEF'si %25-35 idi. Çalışma grubunda ortalama istirahat kalp hızı 75,22 olup, hastaların %67,3'ünde istirahat kalp hızı ≥ 70 atım/dk saptandı.

Tablo 4.4. Çalışma grubunun EKO ve EKG parametrelerinin karşılaştırılması

	Toplam (n=202)	ICD ŞOK(-) grup (n=101)	ICD ŞOK(+) grup (n=101)	P-değeri
Ekokardiyografik parametreler				
LVEF, %	22,93±6,85	23,75±6,6	22,12±7,01	0.090
LVEF <%25, n (%)	111 (55,0)	46 (45,5)	65 (64,4)	0.007
LVEF %25-35, n (%)	91 (45,0)	55 (54,5)	36 (35,6)	
LVEDD mm,	63,90±9,17	62,11±7,79	65,66±10,1	0.006
IVS mm,	9,94±7,47	10,51±10,33	9,37±2,31	0.280
TAPSE mm,	14,75±3,52	14,56±3,88	14,84±3,4	0.798
Orta MY, n (%)	118 (58,7)	57 (56,4)	61 (60,4)	0.402
Orta TY, n (%)	90 (45,2)	41 (45,6)	49 (54,4)	0.314
sPAB mmHg,	38,03±12,91	37,7±13,66	38,36±12,2	0.720
Elektrokardiyografik parametreler				
Kalp hızı, atım/dk	75,22±13,24	73,3±11,26	77,14±14,78	0.029
<70, n (%)	66 (32,7)	38 (37,6)	28 (27,7)	0,134
≥ 70 , n (%)	136 (67,3)	63(62,4)	73 (72,3)	
Pace ritmi, n (%)	27 (13,4)	16 (15,8)	11 (10,9)	0.193

ICD şok (+) grubu, kontrol grubuna kıyaslandığında LVEF <%25'inde olan hasta sayısı (%64,4'e karşı %45,5, p=0,007) ve LVEDD çapı (65,66±10,1'e karşı 62,11±7,79, p =0,006) anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca, istirahat kalp hızı ICD şok (+) grubunda, şok almayan grupla kıyasla yüksek saptandı (77,14±14,78'e karşı 73,3±11,26, p = 0,029). Diğer taraftan istirahat kalp hızı (atım/dk) yönünden kıyaslandığında <70 ve ≥ 70 olması açısından, gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Diğer parametreler açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

4.5. ÇALIŞMA GRUBUNDA ŞOK ALMANIN BAĞIMSIZ GÖSTERGELERİ

ICD şok almanın bağımsız göstergelerini saptamak amacıyla, ICD şok alan ve almayan gruplar arasında, Tablo 4.1-4.4'te yapılmış olan analizlerden p değeri <0,1 olanlar dikkate alınarak Multivariete (Çok değişkenli) lojistik regresyon analizi yapılmış ve Tablo 4.5'te analiz sonuçları sunulmuştur.

Tablo 4.5. ICD şoklamasını belirlemede çeşitli klinik parametrelerin multivariete lojistik regresyon analiz sonuçları

Multivariete		
Değişkenler	Odds oranı (95%CI)	P-değeri
Yaş	1.06 (1.01-1.10)	0.004
AF	1.31 (0.48-3,56)	0.589
NYHA Sınıf II-III	1.77(0.70-4,45)	0.221
Geçirilmiş MI öyküsü	0.46 (0.21-1,02)	0.057
Betablokör hedef doz <%50	2.59 (1.21-5.52)	0.014
Amiodaron kullanımı	17.37 (1.37-219,01)	0.027
OMT kullanımı	0.11 (0.05-0.25)	<0.001
eGFR	1.01 (0.98-1.02)	0.453
LVEF < %25	1.89 (0.79-4.50)	0.147
LVEDD	0.99 (0.94-1.04)	0.880
Kalp hızı	1.01 (0.98-1.04)	0.449

Tablo 4.5'te görüldüğü gibi, tek değişkenli analizler sonucunda, ICD şok grupları arasında istatistiksel olarak p<0,1 saptanan parametreler; yaş (p=0,001), AF (p=0,059), fonksiyonel kapasite NYHA II-III olma (p=0,001), geçirilmiş MI öyküsü (p=0,035), BB hedef doz <%50 kullanma (p=0,002), amiodaron kullanımı (p<0,001), OMT kullanıyor olma (p<0,001), eGFR değeri (p=0,014), LVEF%<%25 olma (p=0,007), LVEDD çapı (p=0,006) ve kalp hızı (p=0,029), multivariete (Çok değişkenli) lojistik regresyon analizi ile incelendi. Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı (p<0,1) bulunan bu değişkenler Multivariete (Çok değişkenli) lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Fakat, KBH mevcut olma (p=0,087) ile eGFR parametresi etkileşebileceğinden, SGLT-2i kullanımı (p<0,001) ile OMT kullanım parametresi ile etkileşebileceğinden ve metoprolol hedef doz <%50 kullanıyor olma ile tüm BB hedef doz <%50 kullanıyor olma etkileşebileceğinden dolayı bu 3 parametre multivariete analizine dahil edilmemiştir.

Multivaritete lojistik regresyon modeli sonucuna göre yaştaki artış 1.06 kat (OR:1.06 %95 CI: 1.01-1.10; p=0.004), BB hedef doz <%50 kullanma 2.59 kat (OR:2.59 %95 CI: 1.21-5.52; p=0.014), amiodaron kullanımı 17.37 kat (OR:17.37 %95 CI: 1.37-219.01; p=0.027), ICD şok alma riskini arttırdığı belirlendi. OMT alıyor olma ise %89 oranında (OR:0.11, %95CI:0.05-0,25;p<0.001) ICD şok alma riski azalttığı saptandı.

Multivariate lojistik regresyon analizinde, OMT alıyor olmanın ICD şok riskini azalttığı saptandıktan sonra, OMT tedavisi alan hastalar (n=89) içerisinde, BB dozunun önemini değerlendirme ihtiyacı doğduğundan, OMT alırken BB hedef dozu $\geq$ %50 olanlar (n=60) ile OMT alırken BB hedef dozu <%50 olanlar (n=29) arasında ICD şoklama yönünden istatistiksel analiz yapıldı. ICD şoklama oranı, OMT alırken BB hedef dozu $\geq$ %50 olanlarda, OMT alırken BB hedef dozu <%50 olanlara kıyasla daha düşük saptanmasına rağmen, bu oranlar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı (%18,3'e karşı %27,3, p=0,121).

Amiodarone tedavisinin multivariate lojistik regresyon analizinde, ICD şok riskini 17.37 kat artırdığı saptandıktan sonra, amiodarone kullanan hastalarda (n=17), amiodarone kullanım nedeni araştırıldı. Amiodaron kullanan hastaların (n=17), %70,6 (n=12)'sında nedenin AF, %17,6 (n=3)'sında Holter'da saptanan <%10 sıklığa sahip ventriküler extrasistol ve %11,7 (n=2)'sinde Holter'da saptanan az sayıda non-sustained VT atağı olduğu belirlendi.

4.6. HEDEF DOZ BETA-BLOKER ALAN VE ALMAYAN HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışma grubu (n=202) içerisinde, hedef BB dozu <%50 olan 79 hasta ile $\geq$ %50 olan 123 hasta ayrı gruplara ayrılarak, demografik parametreler, ilaç kullanım bilgileri, laboratuvar parametreleri ve ekokardiyografi-elektrokardiyografik parametreler yönünde istatistiksel olarak analiz edildi. Tablo 4.6'da bu analiz sonucunda her iki grup arasında p değeri anlamlı saptanan parametreler sunulmuştur.

Tablo 4.6. Hedef doz beta-bloker alan ve almayan hasta gruplar arasında istatistiksel anlamlı çıkan parametreler

	Toplam (n=202)	Tüm BB Hedef Doz <%50 (n=79)	Tüm BB Hedef Doz ≥%50 (n=123)	P-değeri
Aile Hikayesi, n (%)	7 (3,5)	0 (0)	7 (5,7)	0.044
NYHA Sınıfı				
Sınıf I, n (%)	46 (22,8)	16 (20,2)	30 (24,4)	0.041
Sınıf II-III, n (%)	156 (77,2)	63 (79,8)	93 (75,6)	

Bu iki grup arasında sadece aile hikayesi olması ve fonksiyonel kapasite NYHA sınıf II-III olma yönünden fark saptanmıştır. Her 2 parametre, hedef doz BB ≥%50 alanlarda daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,044 ve p=0,041).

İstirahat kalp hızı (atım/dk), BB tedavisi sırasında, doz ayarlama açısından önemli olduğundan, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmasada, burada belirtilmeye önem verilmiştir. Hedef doz BB <%50 olan grupta 29 (%36,7) hastada istirahat kalp hızı <70 atım/dk [50 (%63,3) hastada ≥ 70 atım/dk] iken, hedef doz BB ≥%50 olan grupta ise 37 (%30,1) hastada istirahat kalp hızı <70 atım/dk idi [86 (%69,9) hastada ≥ 70 atım/dk]. İstirahat kalp hızı açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,327).

İlaveten, OMT ve SGLT-2i kullanımı da KY tedavisinde çok önemli olduğundan, anlamlı fark çıkmasa da, burada ayrıntılı olarak bahsetme gereği duyuldu. Hedef doz BB ≥%50 olan grupta OMT kullanım oranı %48,8 iken BB <%50 olanlarda %36,7 saptandı (p=0,092). Hedef doz BB ≥%50 olan grupta SGLT-2i kullanım oranı %50,4 iken BB <%50 olanlarda %38,0 saptandı (p=0,083). Tüm çalışma grubunda BB tipleri ve kullanım dozları Tablo 20’de sunulmuştur. Metoprolol alanlar içerisinde %31,9 oranında en fazla verilen doz 50 mg idi, karvedilol grubunda ise 12,5 mg (% 32,8)’dı. Metoprolol 50 mg, tüm çalışma grubu içerisinde (n=202), KY tedavisinde en fazla kullanım için tercih edilen (%18,3), BB ve dozu olarak saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Çalışma grubunda kullanılan beta-blokerlerin doz dağılımı

Metoprolol (n=116)	n (%)	Bisoprolol (n=20)	n (%)
25 mg	2 (1,7)	2,5 mg	1 (5,0)
50 mg	37 (31,9)	5,0 mg	11 (55,0)
75 mg	8 (6,9)	10,0 mg	8 (40,0)
100 mg	36 (31,0)		
150 mg	16 (13,8)		
175 mg	1 (0,9)		
200 mg	16 (13,8)		
Karvedilol (n=58)	n (%)	Nebivolol (n=8)	n (%)
6,25 mg	6 (10,3)	2,5 mg	1 (12,5)
12,50 mg	19 (32,8)	5,0 mg	3 (37,5)
18,75 mg	5 (8,6)	10,0 mg	4 (50,0)
25,00 mg	16 (27,6)		
37,50 mg	3 (5,2)		
50 mg	9 (15,5)		

4.7. İSKEMİK VE NON-İSKEMİK KARDİYOMİYOPATİ HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışma grubu (n=202) içerisinde, non-iskemik KMP'si olan 88 hasta ile iskemik KMP'si olan 114 hasta ayrı gruplara ayrılarak, demografik parametreler, ilaç kullanım bilgileri, laboratuvar parametreleri ve ekokardiyografi-elektrokardiyografik parametreler yönünde istatistiksel olarak analiz edildi. Tablo 21'da bu analiz sonucunda her iki grup arasında p değeri anlamlı saptanan parametreler sunulmuştur. İskemik KMP olan hasta grubunda (n=114), non-iskemik KMP olan hasta grubuna (n=88) kıyasla, yaş ortalaması daha yüksek ($p<0,001$), erkek cinsiyet daha fazla ($p<0,001$), DM oranı daha yüksek ($p=0,009$), HT oranı daha yüksek ($p<0,001$), HPL oranı daha yüksek ($p<0,001$), sigara kullanım oranı daha yüksek ($p=0,021$) saptandı.

Tablo 4.8. İskemik ve non-iskemik kardiyomiyopati hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı çıkan parametreler

	Toplam (n=202)	Non iskemik KMP (n=88)	İskemik KMP (n=114)	P-değeri
Yaş (yıl)	54,02±11,59	49,74±12,96	57,33±9,19	<0.001
Kadın hasta, n (%)	24 (11,9)	19 (21,6)	5 (4,4)	<0.001
DM, n (%)	73 (36,1)	23 (26,1)	50 (43,9)	0.009
HT, n (%)	118 (58,4)	27 (30,7)	91 (79,8)	<0.001
HPL, n (%)	123 (60,9)	28 (31,8)	95 (83,3)	<0.001
Sigara, n (%)	41 (20,3)	11 (12,5)	30 (26,3)	0.021
Geçirilmiş Mİ, n (%)	97 (48,0)	0(0)	97 (100)	<0.001
PKG hikayesi, n (%)	98 (48,5)	0(0)	98 (100)	<0.001
CABG hikayesi, n (%)	33 (16,3)	0(0)	33 (100)	<0.001
KIEC Tipi				
ICD, n (%)	167 (82,7)	65 (73,9)	102 (89,5)	0.004
CRT-D, n (%)	35 (17,3)	23 (26,1)	12 (10,5)	
Amiodarone, n (%)	17 (8,4)	12 (13,6)	5 (4,4)	0.019
Statin, n (%)	72 (35,6)	10 (11,4)	62 (54,4)	<0.001
OMT, n (%)	89 (44,1)	31 (35,2)	58 (50,9)	0.026
HbA1c, %	6,39±1,15	6,10±0,99	6,62±1,22	0.002
FT4, mcg/dL	1,51±0,40	1,59±0,43	1,45±0,37	0.020

Doğal olarak iskemik KMP grubunda geçirilmiş Mİ hikayesi, PKG hikayesi ve CABG hikayesi daha yüksek oranda bulundu. ICD tipi yönünden bakıldığında, iskemik KMP grubunda daha yüksek oranda single veya dual ICD var iken non-iskemik KMP grubunda daha yüksek oranda CRT-D (biventriküler ICD) bulunmuştur (p=0,004). Amiodarone kullanım oranı non-iskemik KMP grubunda daha yüksek iken, iskemik KMP grubunda OMT ve statin kullanma oranı daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,026 ve p<0,001).

DM oranı, iskemik KMP’de yüksek olduğundan HbA1c değeri, non-iskemik KMP grubuna göre yüksek saptanmıştır. FT4 (mcg/dL) ortalama değeri, non-iskemik KMP grupta daha yüksek saptanmıştır (p=0,020). Her iki grup arasında ICD şok oranları (iskemik KMP’de %48,2, non-iskemik KMP’de %52,3, p=0,570) ve çalışmada incelenen diğer parametreler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada BB dozunun, primer koruma ICD hastalarda ilk şok üzerine olan etkisi, KY polikliniğindeki veriler üzerinden retrospektif olarak yapılan bir tarama ile araştırıldı. Bu çalışma, özgün bir çalışma olup, bugüne kadar olan Türkçe literatür ve Türkiye’den yapılan yurtdışı yayınlar tarandığında, bu konuyu Türkiye’de araştıran ilk çalışma olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmanın ana bulgusu, kılavuzlara göre belirlenen hedef BB dozunun $< \%50$ kullanmanın, primer koruma ICD’li hastalarda ilk uygun şok alma riskini 2.59 kat artırdığının saptanmasıdır. Kılavuzlara göre belirlenen hedef BB dozunun $\geq \%50$ olması, primer koruma ICD’li hastalarda ilk uygun şok riskini azalttığı saptandı ve bu etkinin sadece metoprolol kullanan hastalarda diğer BB (karvedilol, bisoprolol ve nebivolol)’leri kullanan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Hedef doz BB dozunun $\geq \%50$ olmasının, primer koruma ICD’li hastalarda ilk şoktan koruyucu etkisinin, istirahat kalp hızından bağımsız olduğu saptandı. Ayrıca, BB dozundan bağımsız, kılavuzlara göre belirlenen OMT kullanmanın, primer koruma ICD’li hastalarda, ilk uygun şok alma ihtimalini $\%89$ azalttığı saptanmıştır.

Günümüzde KY tedavisinde, BB’ler başlıca rol almaktadır (1). Karvedilol için yapılan COPENICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) çalışmasında, NYHA II-III olan $EF < \%25$ olan hastalar karvedilol ve plaseboya randomize edilmiş ve başlangıç dozu olarak 2×3.125 mg kullanılarak, 2 hafta aralıklarla maksimal doza (2×25 mg) titre edilmiştir (61). Yıllık mortalitenin karvedilol ile $\%12.8$ azaldığı ve KY nedeniyle hastaneye yatışlar karvedilol grubunda $\%40$ azaldığı saptanmıştır (61). Doz titrasyonunun önemini gösteren bir diğer çalışma olan CIBIS II çalışmasında, $LVEF < \%35$ olan ve fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV hastalarda, bisoprolol 2×1.125 mg dan başlanarak 1×10 mg’ye titre edilmiştir (58). Bu çalışma sonunda, tüm nedenli ölümlerde $\%34$, kardiyovasküler nedenli ölümlerde $\%29$ oranında anlamlı risk azalması saptanmıştır (58). KY nedenli yatışları ise $\%36$ oranında azaltmıştır (58). Bir diğer çalışma, metoprolol süksinat ile yapılan MERIT-HF çalışması olup, LV $EF < \%40$ ve fonksiyonel kapasitesi NYHA II-IV olan hastalara, düşük doz (1×12.5 mg) metoprolol süksinat verilmiş, 8 hafta sonunda yüksek doza çıkılmış (200 mg) ve ortalama bir yıl sonunda plaseboya göre

tüm nedenli ölümlerde %34, KY nedenli mortalitede %49 görece risk azalması sağlandığı bildirilmiştir (57). Cice ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, KY hastalarında karvediololün antiaritmik etkisi ile LV EF'deki iyileşme arasında paralellik saptanmış ve karvediolol'ün non-sustained VT'leri azalttığı ileri sürülmüştür (101).

Yukarıda belirtilen çalışmalarda, düşük EF'li KY hastalarında, BB'lerin doz artışı ile birlikte KY nedenli yatış ve ölüm üzerine, doz artışı ile paralel olarak daha faydalı etkileri elde edildiği gösterilmiştir, fakat çok az çalışmada düşük EF'li KY hastalarında, BB dozuna bağımlı VT/VF ve ICD şok ilişkisi araştırılmıştır (21). Ruwald ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, düşük, orta ve yüksek dozda BB kullanımının, VT/VF riskinde sırasıyla %19, %42 ve %47 oranlarında azalma görülürken, KY ile hastaneye yatışlar riskinde %32, %47 ve %57 oranlarında azalma ve ölüm için sırasıyla %53, %71 ve %76 oranlarında azalma saptanmıştır (21). BB dozunun artırılması, KY nedenli hastane yatış süresi (gün sayısı)'nde önemli bir azalma tespit edilmiştir ve bu da BB'lerin doza bağımlı etkisinin kanıtını desteklemektedir (21). Bu çalışmada, düşük ve orta doz BB kullanımı arasında anlamlı bir fark tespit edilmiş olmasına karşın, orta ve yüksek doz BB kullanımı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (21). Bunun nedeninin, orta doz BB kullanım oranının fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (21). Bizim çalışmamızda da orta BB dozuna ithafen metoprolol 50 mg, tüm çalışma grubu içerisinde, en fazla kullanım için tercih edilen (%18,3) BB ve dozu olarak saptandı.

Günümüzde birçok çalışmada, BB tedavinin, KY'de kötüleşmesi ve KY'ye bağlı ölüm üzerindeki yararlı etkilerini desteklemektedir, ancak BB tedavinin anti-aritmik etkisi üzerine yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Birkaç temel bilimler çalışmasında, BB tedavinin, iletim ve hücre içi kalsiyum seviyeleri üzerine yaptıkları etkiden dolayı, doğrudan anti-aritmik etkileri olduğu göstermiştir (102,103). BB tedavisinin, anti-aritmik etkileri muhtemelen çok faktörlüdür; remodelling, LVEF, iskemi üzerindeki olumlu etkilerine yanı sıra, elektrofizyolojik olarak (iletim süresi ve refrakter periodu uzatması ile) elektrik iletim sistemi üzerindeki doğrudan etkileri, malign aritmi riskini azaltmakta ve aritmik bir olayın erken sonlandırılmasına neden olduğu düşünülmektedir (102). KY hastalarında sempatik aktivite artar, bu da miyokardiyum ve elektriksel iletim üzerinde zararlı etkilere ve ayrıca iskemi riskinde artışa yol açarak ventriküler aritmilere (VT/VF) ve ölüm riski artışına neden

olmasının yanında KY'de kötüleşmeye yol açar. Beta-blokerler, sempatik aktiviteyi inhibe ederek, artan sempatik dürtünün zararlı etkilerinin tamamen veya kısmen tersine çevrilmesine yol açar(104). Daha yüksek dozlarda BB'ler, sempatik aktiviteyi daha çok inhibe ettiğinden dolayı, daha yüksek dozda BB'lerin, ventriküler aritmi, KY nedenli hastaneye yatış ve ölüm üzerindeki doza bağlı etkisini açıkladığı düşünülmektedir (104). Daha yüksek dozların yararlı etkisinin kalbin daha belirgin pozitif yeniden şekillenmesinden mi, elektrofizyolojik özelliklerden mi yoksa azalmış iskemiden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Bu nedenle bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (104).

BB'leri karşılaştıran çalışmalarda da, bizim çalışmamızda olduğu gibi metoprolol ve karvedilol KY hastalarında en sık kullanılan BB'ler olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 116 hasta (%57,4) metoprolol kullanırken, 58 hasta (%28,7) karvedilol kullanmaktaydı. Karvedilol ve metoprolol arasındaki farmakolojik özelliklerdeki fark göz önüne alındığında, karvedilolün daha belirgin fayda ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır (105). Fakat bizim çalışmamızda, tüm BB'lerin (karvedilol, metoprolol, bisoprolol ve nebivolol) analizinde, sadece hedef doz $\geq$ %50 metoprolol kullanım oranı, kontrol grubunda hasta gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (%42,6'ya karşı %25,7, $p=0,001$), diğer BB'ler için fark saptanmadı. Bizim böyle bir sonuca varmış olmamızın nedeni, diğer BB kullanan hasta sayılarının az olması olabilir.

Karvedilol ve metoprolol arasındaki beta blokaj özelliklerindeki fark, her 2 BB'e karşı gözlenen tolere edilebilirlikteki farkı açıklayabilir (106,107). Metoprolol, kalpteki β_1 -reseptörlerine karşı seçicidir. Metoprolol tedavisinin başlangıcında, β_1 -reseptörlerinin artışına ve buna paralel negatif inotropik etkilerin artışına sebep olur ve bunun sonucunda KY semptomlarının kötüleşmesine yol açtığı gözlenmiştir (106,107). Karvedilol'ün seçici olmayan doğası β_1 , β_2 ve α_1 -adrenerjik reseptör blokajını sağlar ve β_1 -reseptörlerinde ilişkili bir artışa neden olmadığından daha belirgin bir sempatik inhibisyona neden olur ve hipotansiyona bağlı yan etkilerin görülme sıklığı daha yüksek olmasına rağmen, KY semptomlarında kötüleşmeye neden olmadığı düşünülmektedir (107).

COMET çalışması, KY hastalarında karvedilol ve metoprololü kafa kafaya karşılaştırmış, karvedilol'ün metoprolol'e üstünlüğünü göstermiş ve karvedilol'ün tüm nedenlere bağlı ölümlerde %17 ve ani kardiyak ölümden %19 oranında azalma ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir. COMET çalışmasında, karvedilol ve metoprolol alan gruplarda, sırasıyla %75'i ve %78'i hedef dozlarına ulaşmıştır, ancak çalışmadaki hedef günlük metoprolol dozu kılavuzlarda belirtildiği gibi 200 mg değil, 100 mg olarak kullanılmış, karvedilol dozu ise kılavuz tavsiyeleriyle tutarlı olarak 50 mg kullanılmıştır. Bu nedenle bu çalışmada iki BB arasında tolere edilebilirliği değerlendirmek zorlaşmıştır ve ek olarak COMET çalışmasında metoprolol süksinat yerine metoprolol tartarat kullandığı için çalışma sonuçları gerçek klinik kullanım yönünden çok eleştirilmiştir (105).

BB doz titrasyonunu etkileyen bir diğer önemli unsur, istirahat kalp hızıdır. Çalışmamızda, istirahat kalp hızı ICD şok (+) grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunsun da ($77,14 \pm 14,78$ 'e karşı $73,3 \pm 11,26$, $p = 0,029$), istirahat kalp hızı <70 ve ≥ 70 atım/dk olacak şekilde sınıflandırılarak yapılan analizde, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Eriksen-Volnes ve ark'ın yaptığı çalışmada, kalp hızı ≥ 70 atım/dk olan hastalarda mortalite, kalp hızı ≤ 70 atım/dk olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ve kalp hızı ≥ 70 atım/dk olan hastalarda, daha yüksek dozda BB kullanımı kaydetmiştir (108). MERIT-HF çalışmasında gösterildiği gibi, hedef doza ulaşamamasının en yaygın nedenleri arasında düşük kalp hızı ve düşük kan basıncı yer almaktadır, fakat çalışmada kalp hızı ≥ 70 atım/dk olan hastaların kan basıncı nispeten korunmuş olarak gösterilmiştir(57). Bu da yeterli BB titrasyonu sağlanamamasının hipotansiyona bağlanamayacağını gösterir. Bu çalışmadan elde edilen önemli bulgu, KY tedavisinin başında, istirahat kalp hızından bağımsız olarak tedavinin ilk adımı olarak BB dozundaki artışın önemini vurgulamasıdır (57).

Bizim çalışmamızda, KY tedavisinin bir parçası olan BB kullanımına ek olarak, ACE-İ, ARB, ARNİ, MRA ve SGLT-2i kullanımları da araştırıldı. Bu dörtlünün (BB, ACE-İ/ARB veya ARNİ, MRA ve SGLT-2i) birlikte kullanımı yani OMT'nin şok üzerine olan etkisini de araştırdık. Çalışmamızda, OMT kullanımı ICD şok alan grupta, olmayan grupla kıyaslandığında anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0,001$) ve OMT alıyor olmanın %89 oranında (OR:0.11, %95 CI:0.05-0,25;

p<0.001) ICD şok alma riskini azalttığı saptandı. Literatür tarandığında OMT'nin daha çok ani kardiyak ölüm, KY'ye bağlı ölüm, tüm nedenlere bağlı ölüm ve KY bağlı hastaneye yatış araştırıldığı saptanmıştır. Muhtemelen, bizim çalışmamız OMT'nin primer koruma ICD takılan hastalarda uygun şok üzerine olan etkisini araştıran ilk çalışmadır.

Dhande ve ark'nın yaptığı bir çalışmada, OMT kullanımının ölüm riskinde ICD alıcılarında %36 (HR: 0.64; P < 0.001) ve CRT-D alıcılarında %30 (HR: 0.70; P < 0.001) azalma sağladığı gösterilmiştir(109). Ayrıca aynı çalışmada, CRT'li veya CRT'siz primer koruma ICD alıcılarında, OMT kullanımının artan 1 yıllık sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(109). Bu nedenle, tüm düşük EF'li KY hastaları için, tolere edilebilen maksimum sayıda OMT ilacının başlatılması, tedavi hedefi olarak önerilmektedir (1,109).

Çalışmamızda, OMT'ye dahil olan ilaçlar arasında ADE-İ, ARB, ARNİ ve MRA kullanımının ICD şok alan ve almayan grupta anlamlı bir fark izlenmese de, birçok çalışmada bu ilaçların KY sağkalımı ve ventriküler aritmiler üzerindeki faydalı etkileri araştırılmıştır. ADE-İ'leri birçok çalışmada KY hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilse de, ani kardiyak ölüm oranlarında anlamlı bir azalmaya neden olmadığı bildirilmiştir (110). Ventriküler aritmilere ek olarak, ICD şoklarını ve kardiyak arrest yaşayan ve resüsitasyon uygulanan hastaların dahil edildiği PARADIGM-HF çalışmasında, ARNİ tedavisi enaprole kıyasla, bu olayları yaklaşık %20 oranında azalttığı tespit edilmiştir (72). Aynı çalışmada ayrıca, BB ve MRA kullanımının ventriküler aritmileri ve ani ölümü azalttığı bildirilmiştir (72). Martens ve ark'nın yaptığı bir çalışmada, ADE-İ veya ARB'den ARNİ'ye geçiş yapan düşük EF'li KY ve primer koruma ICD'si olan hastalarda bir yıl içinde, ICD kontrollerinde ventriküler aritmilerin ve uygun terapilerin önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir (111). Benzer olarak Russo ve ark'nın yaptığı bir çalışmada, ARNİ başladıktan sonraki 12 ay kadar süre boyunca, önemli ölçüde daha az oranda VF ve VT epizodları ve uygun ICD şok olayları gözlemlenmiştir (112).

SGLT-2i tedavisi de KY hastalarında aritmileri azalttığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (113-115). Bizim çalışmamızda da, ICD şok almayan grupta, hasta grubuna kıyasla daha fazla oranda SGLT-2i kullandığı saptandı

(%72,3'e karşı %18,8, $p<0,001$). Aralık 2020'ye kadar SGLT2 inhibitörleri ile ilgili yayınlanmış tüm klinik araştırmaları analiz eden ve 35.883'ü (%56,8) SGLT2 inhibitörü alan toplam 63.166 hastayla yapılan bir meta-analizde, SGLT-2i kullanımına bağlı azalmış ani kardiyak ölüm olayları (%28 oranında rölatif risk azalması) saptanmıştır (113). Ancak bu meta-analiz sonuçları, sadece ani kardiyak ölüm için anlamlıydı, plaseboya kıyasla SGLT-2i tedavisinin ventriküler aritmiler üzerine etkisi ile ilgili anlamlı bir fark bulunmamıştır (113). Mayıs 2023'te yayınlanan daha güncel bir meta-analizde, SGLT2i tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde ani kardiyak ölüm riskini azalttığı saptanmıştır (114). Benzer olarak, Ilyas ve ark'nın yaptığı bir çalışmada, dapagliflozinin ventriküler aritmiler üzerinde erken dönem antiaritmik fayda sağladığını belirtmiştir (115). DAPA-HF çalışmasından elde edilen bir post hoc analizde, dapagliflozin kullanan grupta, plasebo grubuna kıyasla, daha düşük oranda, ciddi ventriküler aritmi, hayata döndürülen kardiyak arrest veya ani kardiyak ölüm saptanmıştır (%5,9'a karşı %7,4, %21'lik bir rölatif risk azalması) saptanmıştır (116).

Bugüne kadar sonuçlanmış, SGLT-2i tedavisinin antiaritmik özelliklerini araştıran prospektif nitelikte büyük bir klinik çalışma bulunmamaktadır (117). KY hastaları, genellikle ICD veya CRT/CRT-D cihaz tedavisi uygulandığından, bu araştırma sorusunun önümüzdeki yıllarda netleşeceği düşünülmektedir (117). Günümüzde sonuçlanmayı bekleyen EMPA-ICD çalışması, empagliflozinin diyabetli ve ICD/CRT-D cihazı olan hastalarda ventriküler aritmilerin insidansı üzerindeki etkisini araştırmaktadır (118). Ayrıca, ertugliflozinin KY hastalarında, ventriküler aritmi yükü üzerindeki etkisini araştıran, Avusturya'da bulunan çok merkezli bir faz III çalışması olan ERASE çalışması da sonuçlandığında (119), SGLT-2i tedavisinin ventriküler aritmiler üzerine etkisi daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılması beklenmektedir.

Bizim çalışmamızda, amiodarone kullanım oranı ICD şok (+) grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$) ve amiodaron kullanımı ICD şok riskini 17.37 kat arttırdığı belirlendi. Bulgularımız PARADIGM-HF çalışması ile uyumlu olup, PARADIGM-HF çalışmasında da, ventriküler aritmi, ICD şok ve resusite edilmiş kardiyak arrest olan hastalarda daha sık amiodaron kullanımı tespit edilmişti (72). Ayrıca Schrickel ve ark'ın yaptığı retrospektif bir çalışmada, BB ve dijital kullanımı

ile amiodaron kombinasyon tedavisinde artmış malign polimorfik VT riski saptanmıştır (120). Negatif kronotropik ilaçlar ile amiodaron kullanımı proaritmik olay riskini artırmaktadır. Bunun nedeni kombinasyon tedavilerinde artmış potasyum kanal blokajı ve bunun sonucunda gelişen bradikardi kaynaklı ventriküler aritmlere bağlı olduğu düşünülmektedir (121). Ayrıca çalışmamızda amiodaron kullanımının en sık nedeni AF'di. AF'nin de ventriküler aritmiler için bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir.

Bizim çalışmamızda, ICD şok (+) olan grupta, kontrol grubu ile kıyasla yaş ortalaması daha yüksek saptandı ve yaptığımız multivariete analizine göre yaştaki artış 1.06 kat ICD şok alma riskini artırdığını bulduk. Çalışmamız DANISH çalışması ile uyumlu olup bu çalışmada, ICD grubundaki yaşı ≤ 70 olanlarda, uzun dönem takiplerde, tüm nedenlere bağlı ölüm ve ani kardiyovasküler ölüm insidansı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (122).

AF'nin, ventriküler aritmi riskini artırdığı yönünde çok sayıda klinik çalışma bulunmaktadır (123-125). Kim ve ark'ın yaptığı bir çalışmada, 10 yıllık takipte AF'si olan hastalarda olmayanlara kıyasla, ventriküler taşiaritmi riski 4.593 kat daha fazla saptanmıştır (123). Bizim çalışmamızda da, ICD şok(+) grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha fazla sayıda hastada AF mevcuttu fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (%26,7'e karşı %15,8, $p=0,059$).

Son olarak çalışmamızda, ICD şok (+) alan grup, almayan grup ile kıyaslandığında LVEF $< \%25$ 'inde olan hasta sayısı (%64,4'e karşı %45,5, $p=0,007$) ve LVEDD çapı ($65,66 \pm 10,1$ 'e karşı $62,11 \pm 7,79$, $p = 0,006$) anlamlı olarak yüksek saptandı, fakat yapılan multivariyete analizinde LVEF ve LVEDD için anlamlı fark bulunamadı. LVEF'nin $< \%25$ olması ve artmış LVEDD'nin birçok çalışmada, KY hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm, KY nedenli hastaneye yatış ve ani kardiyak ölüm için artmış risk ile ilişkili olduğu uzun zamandan beridir iyi bilinmektedir (1,4,6).

Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktaydı. Birincisi, çalışma retrospektif olarak yapılmış bir çalışma olup veri seçiminde taraflılık (bias) riski taşımaktadır. İkincisi, randomize kontrollü bir çalışma değildir. Üçüncüsü, dışlama kriterleri sonrasında kalan ICD şok almayan hastaların hepsi kontrol grubuna dahil edilmemiştir ve bu nedenle veri seçimi taraflılık riski taşımaktadır. Dördüncüsü, hasta sayısı göreceli olarak sınırlıydı. Fakat, dışlanma kriterlerinin kapsamlı olması nedeniyle hasta sayısının azaldığı söylenebilir. Ayrıca hasta sayısının az olması nedeniyle farklı BB tedavilerin birbirine olan üstünlüğü kıyaslanamamıştır. Beşincisi, çalışmamıza dahil edilen hastaların ilaç uyumluluğu bilinmemektedir, bu da sonuçlarımızın klinik pratik üzerine etkili olma beklentimizi düşürmektedir. Bu nedenle bulgularımızın dikkatli yorumlanması gerekmektedir. Elde ettiğimiz sonuçların, prospektif, büyük çaplı plasebo kontrollü çift kör randomize çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ

Bu retrospektif çalışmada, hedef doz betabloker kullanımının istirahat kalp hızından bağımsız olarak primer koruma ICD'li hastalarda ilk şok riskini azalttığı bulunmuştur. OMT kullanımının da betabloker dozundan bağımsız olarak bu riski azalttığı gösterilmiştir. KY hastalarına yaklaşımda, tedavide yapı taşı haline gelen medikal tedavi optimazasyonunun daha önce hiç bir çalışmada ICD ilk şok üzerindeki etkisine dikkat çekilmemiştir. Bu alanda daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-3726.
2. Uçar FM, Temizhan A. Kalp yetersizliği:Tanı, farmakolojik ve girişimsel tedaviler. *Türkiye Klinik leri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2015;7(1):1-13.
3. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Türkiye'deki kalp yetersizliği prevalansı ve öngördürücüleri: HAPPY çalışması [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2012;40(4):298-308.
4. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43(40):3997-4126.
5. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2022;24(1):71-164.
6. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY, Potpara T, et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2016;18(1):12-36.
7. Masarone D, Limongelli G, Rubino M, Valente F, Vastarella R, Ammendola E, et al. Management of Arrhythmias in Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis* 2017;4(1):3-23.
8. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JG, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377(1):41-51.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
10. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
11. MacIntyre CJ, Sapp JL, Abdelwahab A, Al-Harbi M, Doucette S, Gray C, et al. The Effect of Shock Burden on Heart Failure and Mortality. *CJC Open* 2019;1(4):161-167.

12. Strickberger SA, Canby R, Cooper J, Coppess M, Doshi R, John R, et al. Association of Antitachycardia Pacing or Shocks With Survival in 69,000 Patients With an Implantable Defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28(4):416-422.
13. Aktaş MK, Younis A, Zareba W, Kutuyfa V, Klein H, Daubert JP, et al. Survival After Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks. *J Am Coll Cardiol* 2021 25;77(20):2453-2462.
14. Candil JJ, Duran O, Hernandez J, Lugo C, Bravo L, Morinigo J, Sanchez PL. Influence of beta-blocker therapy on the incidence and on the timing of heart failure decompensation after an ICD shock. *Europace* 2017;19(3): iii301–iii302.
15. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996 ;94(11):2807-16.
16. Kalra PR, Morley C, Barnes S, Menown I, Kassianos G, Padmanabhan S, et al. Discontinuation of beta-blockers in cardiovascular disease: UK primary care cohort study. *Int J Cardiol* 2013;167(6):2695-9.
17. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15(10):1173-84.
18. Yıldırım O, Akbulut İM, Göksülük H, Güleç S. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında hedef dozda beta bloker kullanımının azlığı. *MN Kardiyoloji* 2020; 27(4): 183-188.
19. Ruwald AC, Gislason GH, Vinther M, Johansen JB, Nielsen JC, Petersen HH, et al. The use of guideline recommended beta-blocker therapy in primary prevention implantable cardioverter defibrillator patients: insight from Danish nationwide registers. *Europace* 2018;20(2):301-307.
20. Jiménez-Candil J, Hernández J, Martín A, Ruiz-Olgado M, Herrero J, Ledesma C, et al. Influence of beta-blocker therapy on antitachycardia pacing effectiveness for monomorphic ventricular tachycardias occurring in implantable cardioverter-defibrillator patients: a dose-dependent effect. *Europace* 2010;12(9):1231-8.
21. Ruwald AC, Gislason GH, Vinther M, Johansen JB, Nielsen JC, Philbert BT, et al. Importance of beta-blocker dose in prevention of ventricular tachyarrhythmias, heart failure hospitalizations, and death in primary prevention implantable cardioverter-defibrillator recipients: a Danish nationwide cohort study. *Europace* 2018;20(FI2):217-224.

22. Hasin T, Davarashvili I, Michowitz Y, Farkash R, Presman H, Glikson M, Rav-Acha M. Association of Guideline-Based Medical Therapy with Malignant Arrhythmias and Mortality among Heart Failure Patients Implanted with Cardioverter Defibrillator (ICD) or Cardiac Resynchronization-Defibrillator Device (CRTD). *J Clin Med* 2021;10(8):1753.
23. Ayan M, Habash F, Alqam B, Gheith Z, Cross M, Vallurupalli S, Paydak H. A comparison of anti-arrhythmic efficacy of carvedilol vs metoprolol succinate in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Clin Cardiol* 2019;42(2):299-304.
24. Ruwald MH, Abu-Zeitone A, Jons C, Ruwald AC, McNitt S, Kutlyifa V, et al. Impact of carvedilol and metoprolol on inappropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy: the MADIT-CRT trial (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation With Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2013;62(15):1343-50.
25. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(17):e263–421.
26. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. ABC of heart failure. History and epidemiology. *BMJ*. 2000 ;320(7226):39-42.
27. Ferrari R, Balla C, Fucili A, Heart failure: an historical perspective, *European Heart Journal* 2016;18: G3–G10.
28. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al.; GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789–858.
29. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113(6):646–59.
30. Tromp J, Paniagua SMA, Lau ES, Allen NB, Blaha MJ, Gansevoort RT, et al. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study. *BMJ* 2021;372:n461.
31. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc* 2019;8(23):e014240.
32. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19(12):1574–85.

33. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol* 2015;6(1):187-214.
34. Palazzuoli A, Nuti R. Heart failure: pathophysiology and clinical picture. *Contrib Nephrol* 2010;164:1–10.
35. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol* 2012;21(5):365–71.
36. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011;378(9792):704–12.
37. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed Little, Brown & Co; Boston, Mass: 1994. pp. 253–256.
38. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-239.
39. Januzzi JL, Mann DL. Approach to the Patient with Heart Failure. In: Zipes DPMD, Libby PMD, Bonow ROMD, Mann DLMD, Tomaselli GFMD, Braunwald EMDMDSF, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* 2019. p. 403-17.
40. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24(3):341–56.
41. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPENICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):343–50.
42. Vodovar N, Séronde MF, Laribi S, Gayat E, Lassus J, Januzzi JL Jr, et al.; GREAT Network. Elevated Plasma B-Type Natriuretic Peptide Concentrations Directly Inhibit Circulating Neprilysin Activity in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2015;3(8):629–36.
43. Volterrani M, Iellamo F, Senni M, Piepoli MF. Therapeutic options of Angiotensin Receptor Neprilysin inhibitors (ARNis) in chronic heart failure with reduced ejection fraction: beyond RAAS and sympathetic nervous system inhibition. *Int J Cardiol* 2017 ;226:132–5.
44. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, et al. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study: Heart failure oral therapies and outcome in AHF. *Eur J Heart Fail* 2018;20(2):345-54.

45. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380(6):539-48.
46. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska- Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21(8):998-1007.
47. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-24.
48. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008.
49. Çavuşoğlu Y, Altay H, Cahn A, Celik A, Demir S, Kılıçaslan B, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2020 ;48(3):330-354.
50. Waagstein F, Hjalmarson AC, Wasir HS. Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effects of practolol. *Br Heart J* 1974;36(11):1109-21.
51. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975 ;37(10):1022-36.
52. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311(13):819-23.
53. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986;59(3):297-309.
54. Schaper J, Froede R, Hein S, Buck A, Hashizume H, Speiser B, et al. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991;83(2):504-14.
55. Szentmiklosi AJ, Szentandrassy N, Hegyi B, Horvath B, Magyar J, Bányász T, Nanasi PP. Chemistry, physiology, and pharmacology of β -adrenergic mechanisms in the heart. Why are β -blocker antiarrhythmics superior? *Curr Pharm Des* 2015;21(8):1030-41.
56. Andersson B. 3-year follow-up of patients randomised in the metoprolol in dilated cardiomyopathy trial. The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1998;351(9110):1180-1.

57. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
58. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
59. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. 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 23;334(21):1349-55.
60. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Groupa. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349(9049):375-80.
61. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-8.
62. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215-25.
63. Staley NA, Noren GR, Einzig S, Rublein TG. Effect of early propranolol treatment in an animal model of congestive cardiomyopathy. II. beta-adrenergic receptors and left ventricular function. *Cardiovasc Res* 1984;18(9):561-6.
64. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators; Eichhorn EJ, Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Bristow MR, Lavori PW. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1659-67.
65. Fiuzat M, Wojdyla D, Kitzman D, Fleg J, Keteyian SJ, Kraus WE, et al. Relationship of beta-blocker dose with outcomes in ambulatory heart failure patients with systolic dysfunction: results from the HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(3):208-15.
66. Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, et al. A systems BIOlogy Study to TAIlored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2016;18(6):716-26.
67. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and

- beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017 ;38(24):1883-1890.
68. Varian KD, Ji X, Grodin JL, Verbrugge FH, Milinovich A, Kattan MW, Tang WHW. Resting heart rate in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction treated with beta-blockers. *ESC Heart Fail* 2020;7(5):3049-3058.
 69. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003 ;362(9386):772–6.
 70. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 ;345(23):1667–75.
 71. Gori M, Volterrani M, Piepoli M, Senni M. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi): clinical studies on a new class of drugs. *Int J Cardiol* 2017;226:136–40.
 72. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993–1004.
 73. Elshafey WE, Al Khoufi EA, Elmelegy EK. Effects of sacubitril/valsartan treatment on left ventricular myocardial torsion mechanics in patients with heart failure reduced ejection fraction 2d speckle tracking echocardiography. *J Cardiovasc Echogr* 2021;31(2):59–67.
 74. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al.; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17.
 75. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11–21.
 76. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875–85.
 77. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336(8):525–33.
 78. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.

79. Lee J Z, Vaidya V, & Mulpuru SK (2020). Basics of cardiac pacing: components of pacing, defibrillation, and resynchronization therapy systems. In: Ellenbogen KA, Kaszala K (eds). *Cardiac Pacing and ICDs* (pp:33–68). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc.
80. Piccini J, Pellegrini C (2023). Implantable cardioverter-defibrillators: Overview of indications, components, and functions. Estes NAM and Parikh N(eds). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on March 20, 2023.)
81. Kedia R, Saeed M. Implantable cardioverter-defibrillators: indications and unresolved issues. *Tex Heart Inst J* 2012;39(3):335–341.
82. Gold MR, Olsovsky MR, DeGoot PJ. Optimization of transvenous coil position for active can defibrillation thresholds. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:155-61.
83. Jung W, Wolpert C, Esmailzadeh B, Spehl S, Herwig S, Schumacher B, et al. Clinical experience with implantable atrial and combined atrioventricular defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:185- 95
84. DiMarco JP. Implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2003;349(19):1836-47.
85. Wilkoff BL (2004). Implantable Cardioverter-defibrillator. In: Zipes DP and Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside* (pp:970-978). Philadelphia, WB Saunders.
86. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(14):e91-e220
87. Nisam S, Breithardt G. Lessons learned from neutral ICD trials. *Europace* 2006 ;8(6):393-7.
88. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933–40
89. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877–83
90. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351(24):2481–8

91. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350(21):2151–8
92. Golwala H, Bajaj NS, Arora G, Arora P. Implantable Cardioverter-Defibrillator for Nonischemic Cardiomyopathy: An Updated Meta-Analysis. *Circulation* 2017;135(2):201-203
93. Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, Chow AW, Segal O, Rowland E, Lowe MD, Lambiase PD. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? *Open Heart* 2015;2(1):e000198.
94. Kipp R, Hsu JC, Freeman J, Curtis J, Bao H, Hoffmayer KS. Long-term morbidity and mortality after implantable cardioverter-defibrillator implantation with procedural complication: A report from the National Cardiovascular Data Registry. *Heart Rhythm* 2018;15(6):847-54.
95. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation* 2010;122:2359–67
96. Li A, Kaura A, Sunderland N, Dhillon PS, Scott PA. The Significance of Shocks in Implantable Cardioverter Defibrillator Recipients. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2016;5(2):110-6
97. Israel CW. How to avoid inappropriate therapy. *Current Opinion in Cardiology* 2008;23:65–71.
98. Runsiö M, Kallner A, Källner G, Rosenqvist M, Bergfeldt L. Myocardial injury after electrical therapy for cardiac arrhythmias assessed by troponinT release. *Am J Cardiol* 1997;79(9):1241-5
99. Kleemann T, Lampropoulou E, Kouraki K, Strauss M, Fendt A, Zahn R. Management of implantable cardioverter-defibrillator patients with appropriate ICD shocks: A 3-step treatment concept. *Heart Rhythm* 2021;2(5):537-540.
100. Selçuk T, Maden O. Kalp yetersizliği hastalarında tekrarlayan şok alan ICD'li hastalara yaklaşım. *Kalp Yetersizliği Elektronik Haber Bülteni* 2014;2:6.
101. Cice G, Tagliamonte E, Ferrara L, Iacono A. Efficacy of carvedilol on complex ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2000;21(15):1259-64.
102. Stockigt F, Brixius K, Lickfett L, Andrie R, Linhart M, Nickenig G et al. Total betaadrenoceptor knockout slows conduction and reduces inducible arrhythmias in the mouse heart. *PLoS One* 2012;7:e49203
103. Zhou Q, Xiao J, Jiang D, Wang R, Vembaiyan K, Wang, A et al. Carvedilol and its new analogs suppress arrhythmogenic store overload-induced Ca²⁺ release. *Nat Med* 2011;17:1003–9

104. Dorian P. Antiarrhythmic action of beta-blockers: potential mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10:S15–22
105. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, DiLenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial(COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13
106. Metra M, Nodari S, Dei Cas L. Beta-blockade in heart failure: selective versus nonselective agents. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:3–14
107. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996;94:2817–25
108. Eriksen-Volnes T, Westheim A, Gullestad L, Slind EK, Grundtvig M. β -Blocker Doses and Heart Rate in Patients with Heart Failure: Results from the National Norwegian Heart Failure Registry. *Biomed Hub*. 2020 Feb 21;5(1):9–18.
109. Dhande M, Rangavajla G, Canterbury A, Hamandi M, Boricha H, Newhouse D, Osterhaus EC, Thoma F, Mulukutla S, Aronis KN, Bhonsale A, Kancharla K, et al. Guideline-Directed Medical Therapy and the Risk of Death in Primary Prevention Defibrillator Recipients. *JACC Clin Electrophysiol* 2022 ;8(8):1024-1030.
110. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Køber L, Pfeffer M, Hall A, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575–8
111. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, Van Herendael H, Vercammen J, Ceyssens W, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *ClinResCardiol* 2019;108(10):1074-1082
112. Russo V, Bottino R, Rago A, Papa AA, Liccardo B, Proietti R, et al. The effect of sacubitril/valsartan on device detected arrhythmias and electrical parameters among dilated cardiomyopathy patients with reduced ejection fraction and implantable cardioverter defibrillator. *J ClinMed* 2020;9(4):1111.
113. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, Penalver J, Knijnik L, Mitrani RD, et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *HeartRhythm* 2021; 18(7):1098–1105
114. Oates CP, Santos-Gallego CG, Smith A, Basyal B, Moss N, Kawamura I, et al. SGLT2 inhibitors reduce sudden cardiac death risk in heart failure: Meta-analysis of randomized clinical trials. *J CardiovascElectrophysiol* 2023;34(5):1277-1285.

115. Ilyas F, Jones L, Tee SL, Horsfall M, Swan A, Wollaston F, et al. Acute pleiotropic effects of dapagliflozin in type 2 diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction: a crossover trial. *ESC Heart Fail* 2021;8(5):4346-4352.
116. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J* 2021;42(36):3727-3738.
117. Kolesnik E, Scherr D, Rohrer U, Benedikt M, Manninger M, Sourij H, von Lewinski D. SGLT2 Inhibitors and Their Antiarrhythmic Properties. *Int J MolSci* 2022 31;23(3):1678.
118. Fujiki S, Iijima K, Okabe M, Niwano S, Tsujita K, Naito S, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Empagliflozin (EMPA) and Implantable Cardioverter-Defibrillator (EMPA-ICD) in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Rationale and Design *Diabetes Ther* 2020;11(11):2739-2755.
119. vonLewinski D, Tripolt NJ, Sourij H, Pferschy PN, Oulhaj A, Alber H, et al. Ertugliflozin to reduce arrhythmic burden in ICD/CRT patients (ERASE-trial) - A phase III study. *AmHeart J* 2022;246:152-160
120. Schrickel JW, Schwab JO, Yang A, Bielik H, Bitzen A, Lüderitz B, Lewalter T. Pro-arrhythmic effects of amiodarone and concomitant rate-control medication. *Europace* 2006;8(6):403-7.
121. Hondeghem LM, Snyders DJ. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go: reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation* 1990;81:686–90.
122. Yafasova A, Butt JH, Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, et al. Long-Term Follow-Up of DANISH (The Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients With Non ischemic Systolic Heart Failure on Mortality). *Circulation* 2022;145(6):427-436.
123. Kim YG, Choi YY, Han KD, Min K, Choi HY, Shim J, et al. Atrial fibrillation is associated with increased risk of lethal ventricular arrhythmias. *Sci Rep* 2021;11(1):18111.
124. Fawzy AM, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Lip GYH, Fauchier L. Atrial Fibrillation and the Risk of Ventricular Arrhythmias and Cardiac Arrest: A Nationwide Population Based Study. *J ClinMed* 2023;12(3):1075.
125. Bardai A, Blom MT, vanHoeijen DA, vanDeutekom HW, Brouwer HJ, Tan HL. Atrial fibrillation is an independent risk factor for ventricular fibrillation: a large-scale population-based case-control study. *CircArrhythmElectrophysiol* 2014;7(6):1033-9.

8. EKLER

Ek 1. Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-23-3175

3175-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği’nde yapılması planlanan “Primer koruma implante Edilebilen kardiyoverter defibrilatör olan hastalarda betabloker dozunun ventriküler taşiaritmi nedenli şoklama üzerindeki etkisi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

11/01/2023

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Nur Beton

Yabancı dili: İngilizce, Arapça, Fransızca (B1)

