



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KAYSERİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA DİGOKSİN TEDAVİSİNİN DİSENKRONİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Hüseyin ODABAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Danışman
Doç. Dr. Ahmet OĞUZ BAKTİR**

KAYSERİ

2017



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KAYSERİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA DİGOKSİN
TEDAVİSİNİN DİSENKRONİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hüseyin ODABAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Danışman
Doç. Dr. Ahmet OĞUZ BAKTİR**

EPK KURULU SAYI/NO: 52332816/52

KAYSERİ

2017



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca bana yardımını, bilgi ve birikimlerini, manevi desteğini esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyesi Ahmet Oğuz Baktır'a

Birlikte çalışmakta mutluluk duyduğum başta Eyüp ÖZKAN olmak üzere, hayat boyu sevgi ve saygıyla hatırlayacağım tüm doktor arkadaşlarıma;

Bugünlere ulaşırken her zaman yanımda olan değerli aileme;

Bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen biricik eşim Güzide Odabaş'a ve varlığını hiç birşeye değişmeyeceğim kızım Elif Nehir'e;

Teşekkür eder saygı ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji ve Patofizyoloji	4
2.1.3 Kalp Yetersizliği Tanısı	5
2.1.3.1 EKG	6
2.1.3.2. Laboratuar Testleri.....	6
2.1.3.3 Telekardiyografi.....	8
2.1.3.4 Ekokardiyografi	8
2.1.3.5 Kalp Yetersizliği Tanısında Kullanılan Diğer Tetkikler.....	8
2.1.4. Kalp Yetersizliğinde Sınıflama	9
2.1.6. Ventriküler Yeniden Şekillenme	10
2.1.7. Tedavi.....	11
2.1.7.1. Sistolik Kalp Yetersizliği Tedavisi	11
2.1.8.2 KEF-KY VE ODEF-KY Tedavisi	12
2.1.9. Kalp yetersizliğinde prognoz	13

2.1.10. Kalp Yetersizliğinde Mortalite.....	14
2.2. DİSENKRONİ.....	15
2.2.1. Disenkroni Tipleri ve Resenkronizasyon.....	16
2.2.2. Konvansiyonel Ekokardiyografi ve Disenkroni Tayini.....	17
2.2.3. Doku Doppler Ekokardiyografi (DDE) ve Disenkroni.....	18
2.3.DİGOKSİN.....	20
2.3.1 .Digoksinin Farmakokinetik Özellikleri.....	20
2.3.2 Digoksinin Farmakodinamik Özellikleri.....	21
2.3.2.1. İnotropik etkileri.....	21
2.3.2.2 Elektrofizyolojik etkileri.....	21
2.3.3.3 Vasküler düz kas, Nörohumoral ve Renin-Anjiotensin Etkileri.....	21
2.3.3.4 Digoksinin Kronik Kalp Yetersizliğinde Kullanılışı.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
4. BULGULAR.....	26
5. TARTISMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43

KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA DİGOKSİN TEDAVİSİNİN DİSENKRONİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Giriş: Kalp yetersizliği mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalık olup 65 yaş üzeri hastalarda en sık hastaneye yatış nedenidir. Kalp yetersizliği patogeneğinde önemli bir yere sahip olan yeniden şekillenme, hastaların yaklaşık % 30'unda sistolik fonksiyonları bozması ileti sistemini de etkileyerek sol ventrikülün lateral bölgesinin geç aktivasyonuna neden olur. Kalp yetersizliğine intraventriküler ileti gecikmesinin eklenmesi mortalitede artışa ve klinik bozulmaya neden olur. Standart kalp yetersizliği tedavisinde verilen digoksinin hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir. Daha önce digoksinin intraventriküler ve interventriküler ileti gecikmesi üzerine etkisi ile ilgili literatürde veri bulunmamaktadır. Bu nedenle digoksinin intraventriküler ve interventriküler disenkroni üzerine etkisini araştırdık.

Hastalar ve yöntem: Kalp yetersizliği tanısı konan, intraventriküler ve interventriküler disenkroni tespit edilen 50 hasta çalışmaya alındı. Disenkroni puls-wave doku dopler metodu kullanılarak tespit edildi. Sol ventrikülün septum, lateral, posterior duvarlarında bazal böğelerinden yapılan pulse wave doku dopler ekokardiyografi ile ölçümlerde iki duvar arasında 60 ms'nin üzerinde fark olması intraventriküler disenkroni olarak tanımlandı. İnterventrikül disenkroni sağ ventrikülün serbest duvarı ile sol ventrikülün üç duvarının (septum, lateral, posterior) herhangi biriyle 56 ms'nin üzerinde fark olması olarak tanımlandı. Hastalar iki gruba randomize edildi. İlk gruba digoksin dışında kalp yetersizliği tedavisi verildi. İkinci gruba ise mevcut tedavisine ek olarak digoksin tedavisi verildi. Tüm hastalara tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında ekokardiyografik inceleme ve disenkroni değişimi değerlendirildi. İstatistiki değerlendirme Wilcoxon ve Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: 50 hastanın 49'u çalışmayı tamamladı. Kontrol grubunda 1 hastada ölüm gerçekleşti. İstatistiksel analiz 49 hasta üzerinden yapıldı (25 digoksin alan, 24 digoksin almayan). Ortalama digoksin dozu 0,187 mg/gün idi. Her iki grupta ki hastaların temel belirleyici özellikleri birbirine benzerdi. 3 ay sonunda ortalama intraventriküler gecikme kontrol grubunda 70,79 ms'den 64,50 ms'ye ($p=0.013$); digoksin grubunda 76,50 ms'den 63,8 ms'ye ($p<0.001$) geriledi. İnterventriküler gecikmedeki bu azalma digoksin grubunda daha anlamlıydı ($p=0.044$).

Digoksin grubunda başlangıçta $71,84 \pm 22,53$ ms olan interventriküler gecikme 3.ay sonunda $62,32 \pm 21,64$ ms'ye (p:0.002) geriledi. Kontrol grubunda ise başlangıçta $69,50 \pm 21,14$ ms olan interventriküler gecikme üç ay sonunda $66,63 \pm 18,36$ ms'ye (p:0.324) geriledi. Digoksin grubunda ki düşüş kontrol grubundaki düşüğe göre anlamlıydı (p>0.05). Ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubunda $39,41 \pm 1,41$ den $39,98 \pm 9,19$ 'a anlamlı bir artış göstermedi (p=0.577). Digoksin grubunda ise $36,81 \pm 1,45$ 'den $40,28 \pm 7,85$ 'e anlamlı düzeyde arttı (p=0.006).

Sonuç: Bu çalışma, kalp yetersizliği hastalarında digoksin tedavisinin intraventriküler ve interventriküler disenkroniyi azalttığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: İntraventriküler disenkroni, interventriküler disenkroni, digoksin

ABSTRACT

Introduction: Heart failure is associated with high mortality, morbidity and still remains the most frequent cause of hospitalizations in patients over 65 years of age. In approximately 30 percent of patients with chronic heart failure, remodelling depresses cardiac contractility and also affects the conduction system and leads to late activation of the lateral regions of the left ventricular chamber. In patients with heart failure, the addition of intraventricular conduction delay is known to be associated with clinical instability and increased risk of death. Data on the effect of digoxin on intraventricular and interventricular conduction delay have not been previously reported in literature. Therefore we investigated the effect of digoxin on intraventricular and interventricular dyssynchrony.

Patients and Method: Fifty patients with the diagnosis of heart failure and intraventricular and interventricular asynchrony evaluated. We identified dyssynchrony using puls-wave doppler method. Septum, lateral and posterior basal tissue velocities were measured using pulse wave doppler echocardiography. Difference between onset of QRS and peak systole wave higher than 60 ms, we defined as intraventricular dyssynchrony. If difference between two measurements, the free wall of right ventricle and any wall of the left ventricle (septum, lateral, posterior) was higher than 56 ms, we defined that interventricular dyssynchrony. Patients were randomized into two groups. The first group was treated with other heart failure treatment except digoxin. The second group was treated with digoxin in addition to the current treatment. Echocardiographic examination and change in dyssynchrony were evaluated before treatment and during the third month of treatment. We used Wilcoxon test and Mann Whitney U Test in evaluation of statistics.

Results : 49 patients completed the study. One patient died during study. Statistic analysis was done with 49 patients (25 patients used digoxin, 24 patients didn't use digoxin). Average dose of digoxin was 0,187 mg. The basic decisive features of patients in both groups were similar. Three months later intraventricular delay in control group decreased from 70,79 ms to 64,50 ms. ($p < 0.001$), in digoxin group decreased from 76,50 ms to 63,8 ($p < 0,001$). Intraventricular delay was more significantly in digoxin group ($p = 0,044$). Interventricular delay decreased from $71,84 \pm 22,53$ ms to $62,32 \pm 21,64$ ms at the end of three months in digoxin group. Interventricular delay decreased from $69,50 \pm 21,14$ ms to $66,63 \pm 18,36$ ms at the end of three months in control group ($p = 0,324$). The reduction in intraventricular delay was more

significantly in digoksin group than control group ($p>0.05$). The EF did'nt show significantly increase from $39.41. \pm 1.41$ to 39.98 ± 9.19 ($p=0.577$). The

EF increased to significantly level in digoksin group from 36.81 ± 1.45 to 40.28 ± 7.85 ($p=0.006$).

Conclusion: The present study demonstrates the beneficial effects of digoksin therapy over intraventricular dyssynchrony.

Keywords: Intraventricular dyssynchrony, Interventricular dyssynchrony, digoksin



KISALTMALAR

ADE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AHA	: Amerikan Hert Association
AKS	: Akut Korener Sendrom
AME	: Akut Miyokart Enfarktüsü
ALT	: Alanine Aminotransferaz
AST	: Aspartate Aminotransferaz
ARB	: Anjiotensin reseptör blokerleri
ARIC	: The Atherosclerosis Risk In Communities Study
ARNİ	: Anjiyotensin Reseptör–Neprilisin İnhibitorü
ATP	: Adenozin trifosfat
AV	: Atriyoventriküler
BB	: Beta bloker
BNP	: Brain natriüretik peptit
BUN	: Blood Urea Nitrogen
Ca	: Kalsiyum
CARE-HF Study	: Cardiac Resynchronization-Heart Failure Çalışması
COMET	: Carvedilol Or Metoprolol European Trial
COMPANION	: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure
CYP2D6	: Sitokrom P450 2D6
DDE	: Doku Doppler ekokardiyografi
DEF-KY	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
DM	: Diyabetes mellitus
DKB	: Diyastolik kan basıncı

EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiology
FM	: Fizik muayene
HAPPY	: Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey Çalışması
H-İSND	: Hidralazin isosorbitdinitrat
HT	: Hipertansiyon
ICD	: Kardiyoverter Defibrilatör İmplantasyonu
K	: Potasyum
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KEF-KY	: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KMP	: Kardiyomiyopati
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KRT	: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
KY	: Kalp yetersizliği
LBBB	: Sol dal bloğu
MRA	: Minerolokortikoid reseptör antagonisti
MY	: Mitral yetersizliği
Na	: Sodyum
NHANES I	: The First National Health and Nutrition Study
NHYA	: New York Kalp Cemiyeti'nin Fonksiyonel Sınıflandırması
NP	: Natriüretik peptit
NT Pro BNP	: N terminali Proksimal Brain natriüretik peptit

OMT	: Optimal medikal tedavi
ODEF-KY	: Orta düzeyde ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
PND	: Paroksizmal noktünel dispne
PWDDE	: Pulsed Wave Doku Doppler ekokardiyografi
PM	: Pace maker
RAAS	: Renin anjiotensin aldesteron sistemi
SoAG	: Sol atrial genişleme
SoV	: Sol ventrikül
SoVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SoVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
SoVHİ	: Sol ventrikül hakim indeksi
SoVKİ	: Sol ventrikül kütle indeksi
TKŞ	: Tokluk kan şekeri

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kalp Yetersizliğinin Nedenleri.....	5
Tablo 2. Kalp yetersizliğinde destekleyici laboratuvar tanı testleri.....	6
Tablo 3. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (KEF-KY),orta düzey(ODEF-KY) ve düşük(DEF-KY) olan kalp yetersizliğinin tanımı.....	9
Tablo 4. Tipik kalp yetersizliğinin belirtileri ve bulguları	10
Tablo 5. Kalp yetersizliğinde NYHA sınıfının mortalite ve hastaneye yatış oranları ile ilişkisi	15
Tablo 6. Digoksin etkileri	22
Tablo 7. Temel Belirleyici Özellikler 1	27
Tablo 8. Temel Belirleyici Özellikler 2	28
Tablo 9. Temel Belirleyici Özellikler 3	28
Tablo 10. Digoksin ve kontrol gruplarının hemogram ve biyokimyasal değerleri.....	29
Tablo 11. Digoksin ve kontrol gruplarında hemodinamik değişikliklerin karşılaştırılması 1 .	31
Tablo 12. Digoksin ve kontrol gruplarında hemodinamik değişikliklerin karşılaştırılması 2 .	31
Tablo 13. Digoksin ve kontrol gruplarında hemodinamik değişikliklerin karşılaştırılması 3 .	31
Tablo 14. Digoksin ve kontrol grubunun ejeksiyon fraksiyonu üzerine etkilerinin karşılaştırılması	33
Tablo 15. Digoksin ve kontrol grubunun sol ventrikül diyastol sonu hacmi üzerine etkilerinin karşılaştırılması	33
Tablo 16. Digoksin ve kontrol grubunun sol ventrikül sistol sonu hacmi üzerine etkilerinin karşılaştırılması	34
Tablo 17. Digoksin ve kontrol gruplarında QRS sürelerinin karşılaştırılması	35
Tablo 18. Digoksin ve kontrol gruplarında intraventriküler disenkroninin karşılaştırılması ..	35
Tablo 19. Digoksin ve kontrol gruplarında interventriküler disenkroninin karşılaştırılması ..	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Akut olmayan başlangıç gösteren kalp yetersizliğine yönelik tanı algoritması.....	7
Şekil 2. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Tedavi Seçenekleri	13
Şekil 3. M-mod ekokardiyografi kullanılarak interventriküler septum ile posterior duvar arasındaki disenkroninin değerlendirilmesi	18
Şekil 4. Pulsed wave doku Doppler ile sol ventrikül ve sağ ventrikül bazal segmentlerinde disenkroni değerlendirilmesi	20
Şekil 5. Doku dopler yöntemi ile disenkroni ölçüm metodu.....	25
Şekil 6. Digoksin ve kontrol gruplarının başlangıç QRS süreleri, kan basınçları ve nabız hızları	27
Şekil 7. Digoksin ve Kontrol gruplarının EF, SoV Diyastol Sonu Hacmi ve SoV Sistol Sonu Hacmi.....	28
Şekil 8. Digoksin ve Kontrol gruplarının kullandığı ilaçlar	29
Şekil 9. Digoksin ve kontrol gruplarının hematolojik ve biyokimyasal değerleri 1	30
Şekil 10. Digoksin ve kontrol gruplarının hematolojik ve biyokimyasal değerleri 2	30
Şekil 11. Digoksin grubunun hemodinamik parametrelerindeki değişimler.....	32
Şekil 12. Kontrol grubunun hemodinamik parametrelerindeki değişimler	32
Şekil 13. Digoksin grubunun yeniden şekillenme üzerine etkisi	34
Şekil 14. Kontrol grubunun yeniden şekillenme üzerine etkisi	34
Şekil 15. Digoksin ve kontrol gruplarında intraventriküler disenkroninin karşılaştırılması....	36
Şekil 16. Digoksin ve kontrol gruplarında interventriküler disenkroninin karşılaştırılması....	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY) kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluk sonucu kalp debisinde azalma ve/veya dinlenme ya da yüklenme sırasında kalp basınçlarında yükselme oluşturan, hastalarda tipik belirtilerin (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bazen beraberinde eşlik eden bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve periferik ödem gibi) görülebildiği klinik bir sendromdur (1). Toplum genelinde mortalite ve morbiditenin en büyük sebebidir (2). Hastalığın tedavi maliyeti ve prevelansı nüfus yaşlandıkça artmaktadır. Bu durum akut miyokard enfarktüsü tedavisindeki olumlu gelişmeler ve prognozdaki düzelmelerle ilişkilidir (2). KY'nin gelişmiş ülkelerdeki en sık sebepleri koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyondur (HT) (2). İlk Framingham çalışmasında HT altta yatan en sık etiyolojik faktör iken, zamanla KAH sıklığı artmış ve KY'nin en sık nedeni haline gelmiştir. KY gelişme riski yaşam boyu cinsiyetten bağımsız % 20'dir (2). İdiyopatik dilate kardiyomyopati de önde gelen kalp yetersizliği nedenlerindedir (3). KY ilerleyici bir hastalıktır ve günümüzde hastalığın ilerlemesini engellemek ve gelişimini önlemek için çeşitli girişimsel ve medikal tedavi imkanları bulunmaktadır. Renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin blokajını sağlayan ilaçlar, beta blokerler, aldosteron antagonistleri, anjiyotensin reseptör neprilizin inhibitörü (ARNİ), kardiyak resenkronizasyon tedavileri (KRT), ventriküler yeniden biçimlenmeyi yavaşlatan yöntemler olmasına rağmen KY'nin mortalitesi halen çok yüksektir (1).

Digoksin Atrial fibrilasyonlu (AF) kalp yetersizliği hastalarında tedavide daha öncelikli olmasına rağmen sinus ritmindeki hastalarda en son seçenek olarak kullanılmaktadır. Digoksin tedavisinin mortaliteden ziyade hastaneye yatışları azalttığı bulunmuştur (2).

Disenkroni intraventriküler ve interventriküler ileti gecikmesiyle kalp yetersizliği hastalarında hem yaşam süresi hem de yaşam kalitesini etkilemektedir. Disenkroninin kalp yetersizliği hastalarında klinik olayları ve surveyi öngörmede bağımsız bir belirteç olduğu, klinik çalışmalarla gösterilmiştir (4). Disenkronide düzelmeye üzerine ilaç tedavisi olarak sadece karvedilol ve metoprololün etkisini inceleyen çalışmalar vardır (5, 6). Digoksinin intraventriküler ve interventriküler disenkroni üzerindeki etkinliğini incelemiş çalışma yoktur. Beta blokerlerle yapılan çalışmalarda disenkroni üzerine olumlu sonuçların bulunmasından

yola çıkılarak bu çalışmayı tasarladık. Çalışmamıza katılan non iskemik sinüs ritmindeki dilate kardiyomiyopatisi olan hastaları iki guruba ayırarak kalp yetersizliği tedavisine ilaveten bir guruba digoksin vererek intraventriküler ve interventriküler disenkroni üzerindeki etkilerini inceledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1. Epidemiyoloji

KY, tıbbi ve girişimsel tedavilerdeki gelişmeler neticesinde ve yaşlı popülasyonun giderek artması nedeniyle daha sık karşılaştığımız bir problem olarak ortaya çıkmaktadır (7). Tedavideki ilerlemelere rağmen mortalitesi çok yüksek olan çoğu kanser hastalıklarından daha yüksektir (7). Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde KY mevcuttur. 70 yaş ve üzerindeki bireylerde %10'a kadar çıkabilmektedir (8). Akut koroner sendrom (AKS), konjenital kalp hastalıkları, kapak hastalıkları, HT ve aritmiye bağlı kardiyovasküler olaylarda mortalite oranları dramatik bir şekilde düşmüştür. KY' de mortalite ve hastaneye yatış oranları hala çok yüksektir (9). 2010 yılı ABD verilerine göre 5,8 milyon kalp yetersizliği hastası bulunmaktadır. Tüm dünya göz önüne alındığında bu sayının 23 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Sadece ABD'de yılda 1 milyon kişi KY nedeniyle hospitalize edilmekte ve bu tedavinin yıllık maliyeti 39 milyar doları bulmaktadır (7).

Son 30 yılda KY tanısı sonrası hayatta kalma oranı artmış ve yaşa bağlı ölüm oranı azalmıştır (10). KY nedeni ile olan ölümlerin yaş ortalaması da artmıştır (11). Bununla birlikte, tanı ve tedavideki olumlu gelişmelere rağmen 5 yıllık mortalite hala yaklaşık %50' dir (12). Yatan hastaların 30 günlük mortalitesi %10-12 iken, 30 gün içinde hastaların tekrar yatış oranları ise %20-25' tir (13, 14).

Türkiye'de KY prevalansı hakkında yakın zamanda yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey) çalışmasında ülkemizde KY olan ve KY için risk faktörleri olan 4 milyon kişinin olduğu bildirilmektedir ve bunların da yaklaşık 1,5 milyonunun KEF- KY hastası oldukları tahmin edilmektedir (15). Bu çalışmaya 35 yaş ve üstü 4650 kişi dahil edilmiş ve KY risk faktörleri açısından değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılara elektrokardiyografi (EKG) çekilmiş, N-terminal pro-brain natriüretik peptid düzeyleri bakılmış ve testlerde saptanan anormallikler ekokardiyografi endikasyonu sayılmıştır. Sistolik disfonksiyon sınırı EF<%50 olarak kabul edilmiştir. Çalışma sonucunda KEF-KY hasta

sayısının DEF-KY hasta sayısından daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılanların risk faktörlerine bakıldığında %54'ünde HT, %27'sinde obezite, %11'inde diyabetes mellitus (DM), %4'ünde KAH saptanmıştır (15).

2.1.2. Etyoloji ve Patofizyoloji

ABD' de yapılan Framingham kalp çalışması ve HANES I (The First National Health and Nutrition Study) çalışmalarında KY için risk faktörleri, KAH, DM, HT, kapak hastalıkları, obezite, sigara, fiziksel inaktivite, yaş, erkek cinsiyet ve eğitim düzeyi olarak belirlenmiştir (16, 17).

KY'nin uygun ve etkili tedavisi için tanının yanı sıra yetersizliğe yol açan patolojinin, hemodinamik mekanizmanın ortaya konması gerekir. Altta yatan bu nedenler Tablo 1'de listelenmiştir. Nörohormonal, biyokimyasal ve genetik nedenler KY bulgularının ağırlaşması ve hastalığının ilerlemesine sebep olmaktadır (18, 19, 20).

Sık rastlanan dekompanzasyon nedenlerinin başında diyet ve ilaç uyumunun olmaması gelir. KY hastalarında yeni iskemik olay, yeni meydana gelen aritmi, kan basıncı regülasyonunun bozulması, infeksiyonlar, infektif endokardit, miyokardit, pulmoner tromboemboli, tiroid hormon bozuklukları, beslenme bozuklukları, anemi, aşırı sıvı alımı gibi pek çok durum dekompanzasyona neden olur (18). KY yapısal anomalilere, yetersiz kardiyak doluşa, artmış dolum basınçlarına ve/veya kontraktilite yetersizliğine bağlı olarak meydana gelir. Bu yeni duruma uyum sağlamak amacıyla refleks adaptasyon mekanizmaları devreye girer. Bu adaptasyon mekanizmaları sırasıyla; Frank- Starling mekanizması, sempatik sinir sistemi ve renin anjiotensin sistemi aktive olması, ventriküler yeniden şekillenme biçimindedir (21). Ancak bu adaptif mekanizmalara rağmen kalbin kasılma ve gevseme kapasitesi daha da bozulur ve kalp yetersizliği ilerler. KY'in ileri dönemlerinde ventrikül sferik bir şekil alır. Sferizasyon, sistol sonundaki duvar stresinin artmasının ve kas fibrillerinin anormal dağılımının sonucudur.

Tablo 1. Kalp Yetersizliğinin Nedenleri (18)

Miyokardiyal hastalık
Koronar arter hastalığı
• Miyokardiyal İnfarktüs*
• Miyokardiyal iskemi*
Kronik basınç yükü
• Hipertansiyon*
• Obstrüktif valvüler hastalık*
Kronik hacim yükü
• Regürjitan valvüler hastalık
• İntrakardiyak (soldan sağa) şant
• Ekstrakardiyak şant
Non-iskemik dilate kardiyomiyopati
• Ailesel yada genetik hastalıklar
• İnfiltratif hastalıklar*
• Toksin yada ilaçlara bağlı hasar
• Metabolik hastalık*
• Viral yada diğer infeksiyöz ajanlar
Aritmiler
• Kronik bradiaritmiler
• Kronik takiaritmiler
Akciğer-Kalp Hastalıkları
• Kor pulmonale
• Pulmoner vasküler hastalıklar
Yüksek debili durumlar
Metabolik hastalıklar
• Tirotoksikoz
• Beslenme hastalıkları (Beriberi)
Artmış kan akımı ihtiyacı
• Sistemik arteriovenöz şant
• Kronik anemi

*Aynı zamanda korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği için de bir neden teşkileder.

2.1.3 Kalp Yetersizliği Tanısı

KY şüphesi olan hastalarda klinik, fizik muayene (FM) ve EKG ile KY olasılığının araştırılması gerekmektedir (Şekil 1). Son ESC klavuzuna göre bu bulguların hepsi normal ise KY olma olasılığı düşüktür ve diğer ayırıcı tanıların araştırılması gereklidir. Akut olay ile gelmeyen hastalarda bir ve üzerinde bulgu mevcut ise NP bakılır, NT-ProBNP ≥ 125 pg/ml, BNP

≥35pg/ml ise bir sonraki basamakta ekokardiyografi yapılır. Eğer NP nin rutin kullanımı yoksa doğrudan ekokardiyografi basamığına geçilir (1).

Plazma natriüretik peptidlerinin özgüllüğü yüksektir, kardiovasküler ve kardiovasküler olmayan durumlarda da plazma seviyeleri artabilir. Bu nedenle KY tanısını dışlamak için normal değerler daha önemlidir. KY'den şüphelenen hastalara, semptomlar, eşlik eden hastalıklar sorulmalı ve hastaların efor kapasitesini değerlendirmeye yönelik sorgulamalar yapılmalıdır (7).

KY'nin tipik ve daha az tipik, özgül ve daha az özgül bulguları vardır. Bunlar Tablo 4' de detaylı bir şekilde belirtilmiştir (1).

2.1.3.1 EKG

KY olasılığı araştırılırken çekilen EKG'deki sık karşılaşılan anormallikler SoVH, geçirilmiş ön yüz MI, AF, LBBB, sinus taşikardisi, AV blok ve ventriküler taşikardilerdir. EKG, KY hastalarında prognoz hakkında bilgi verebilir (22). AF, atriyal veya ventriküler taşikardi veya LBBB olması kötü prognoz göstergeleridir (23).

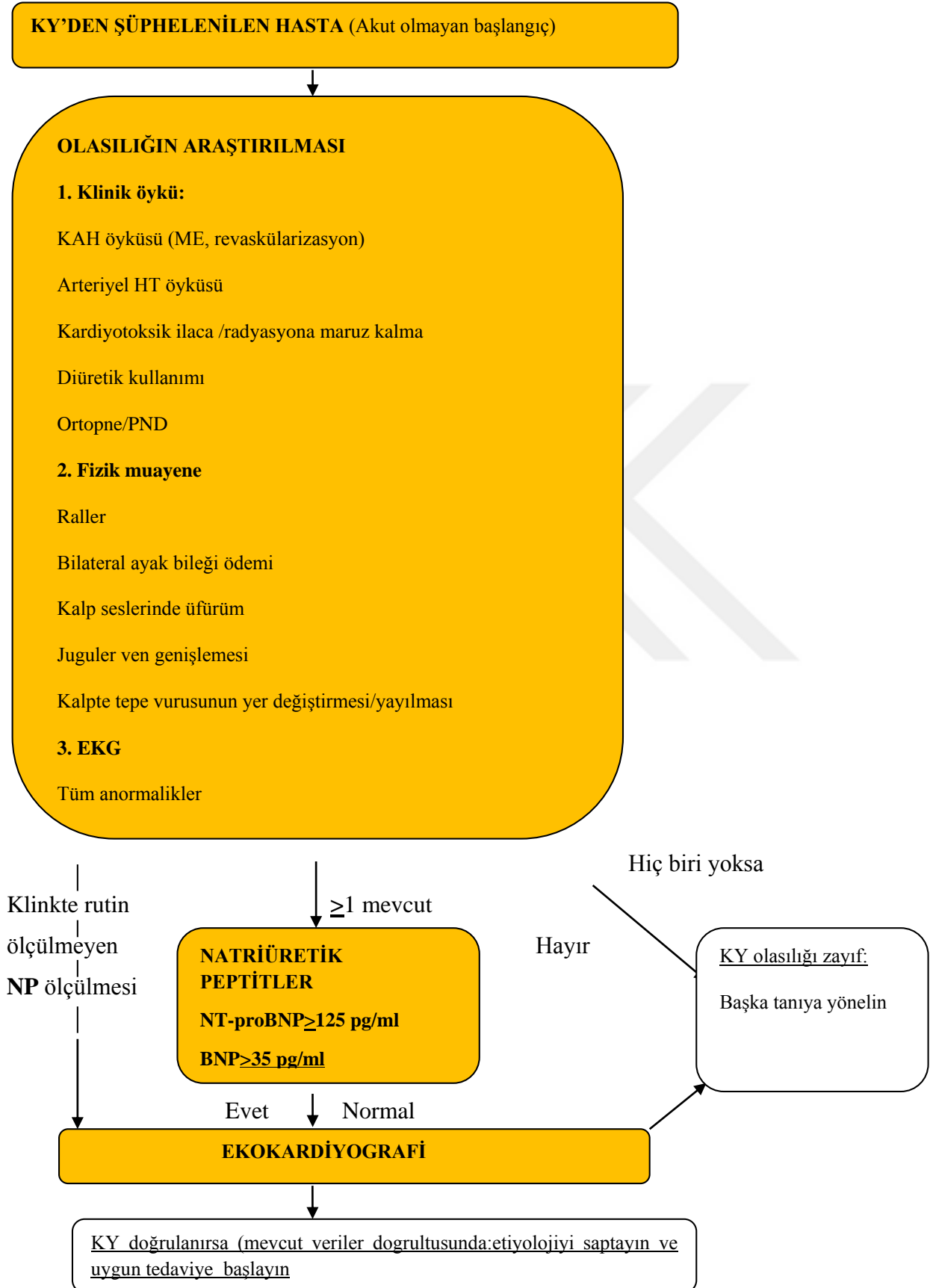
2.1.3.2. Laboratuvar Testleri

KY'de destekleyici laboratuvar tanı testleri Tablo 2'de yer almıştır (1).

Tablo 2. Kalp yetersizliğinde destekleyici laboratuvar tanı testleri

Öneriler	Öneri sınıfı	Kanıt düzeyi
Aşağıdaki tanı testleri tanısı yeni konmuş KY'de hastanın özel tedavilere uygunluğunu araştırmak, KY'nin geri döndürülebilir/tedavi edilebilir nedenlerini ve KY ile etkileşen eşlik eden hastalıkları saptamak için ilk değerlendirmede önerilir/düşünülmelidir; Hemoglobin ve TKŞ Sodyum, potasyum, üre, kreatinin (tahmini GFR ile) Karaciğer işlev testleri (bilirubin, AST, ALT, GGT) Glikoz-HbA1C Lipid profili TSH Ferritin, Transferrin satürasyonu	I	C
Natriüretik peptidler	IIa	C

Şekil 1. Akut olmayan başlangıç gösteren kalp yetersizliğine yönelik tanı algoritması (1)



2.1.3.3 Telekardiyografi

Telekardiyografi; akciğer konjesyonunu, akciğer hastalıklarını, kalp büyümesi ve plevral efüzyon varlığını değerlendirmede kullanılan yardımcı bir tetkiktir (22). Akut dekompanzasyon olmayan durumlarda rutin çekilmesi önerilmemektedir (1).

2.1.3.4 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi girişimsel olmayan hızlı ulaşılabilen güvenli bir yöntemdir. Duvarların ve kapakların hem anatomileri hem de fonksiyonları hakkında bilgi sağlar (24). Tanı algoritmasında bir köşe taşıdır. Sadece etiyolojik değerlendirmede değil hastanın tedavisini yönlendirmede ve prognoz hakkında yol göstericidir (22). Transözofageal ekokardiyografi transtorasik ekokardiyografinin yetersiz kaldığı obezite, KOAH, mekanik ventilator bağlı hastalarda alternatif olarak kullanılabilir. Rutin olarak her hastada yapılması önerilmez (24). Stres ekokardiyografi miyokardın canlılığını değerlendirmede dobutamin yada egzersiz ile yapılır. KY hastalarında yol göstericidir. Dal bloğu olan hastalarda stres ekokardiyografinin duyarlılığı ve özgülüğü düşüktür (24). DEF-KY’de olduğu kadar KEF-KY hastalarında da sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının normal olduğunu ve anormal sol ventrikül gevşemesi, diyastolik sertleşme olması, SoVH, SoAG gibi diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilgili tanı bulgularını göstermede yardımcıdır (1).

2.1.3.5 Kalp Yetersizliği Tanısında Kullanılan Diğer Tetkikler

Manyetik rezonans görüntüleme kalbin anatomik ve fonksiyonlarının görüntülenmesinde, miyokard duvar kalınlığını ve skar yapılarını değerlendirilmede kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri olup; maliyetinin yüksek olması, erişim güçlüğü, implante cihaz bulunması manyetik rezonans görüntülemenin kullanımını kısıtlamaktadır (24).

Bilgisayarlı tomografik görüntülemelerle KY hastalarının koroner anatomileri hakkında bilgi edinilebilir; miyokard perfüzyon sintigrafisi ile de alta yatan KAH’ nın tanısı konulup, iskemi ve miyokardın canlılığı değerlendirilir (24).

Holter EKG, KY’ ne neden olan veya KY’ ni şiddetlendiren atriyal ve ventriküler aritmilerin tiplerinin, sıklığının ve süresinin, sessiz iskemi ve bradikardi ataklarının ve ileti bozukluklarının belirlenmesinde kullanılmaktadır (24).

Koroner anjiyografi, egzersize bağılı anginası olan ya da iskemik SoV fonksiyon bozukluğundan şüphelenilen veya koroner kalp hastalıkları açısından risk profili yüksek olan hastalarda düşünölmelidir. Akut kalp yetersizliğinde şok veya akut akciğer ödemi tablosunda olan hastalarda AKS' la ilişkili durumlarda KAG gereklidir (22, 24).

Endomiyokardiyal biyopsi, etiyojisi bilinmeyen ve ventriköler aritmiler ve/veya atriyoventriköler kalp bloğu ile durumu hızla kötöleşen akut ya da kötöleşen KY hastalarında ya da geleneksel KY tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünölmelidir (24).

2.1.4. Kalp Yetersizliğinde Sınıflama

Kalp yetersizliği tanısı klinik ve laboratuvar bulgularına göre 3'e ayrılmaktadır (Tablo 3)
(1)

Tablo 3. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu, orta düzey ve düşük ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetersizliğinin tanımı (1)

KY tipi		DEF-KY	ODEF-KY	KEF-KY
	1	Belirtiler+Bulgular(a)	Belirtiler+Bulgular(a)	Belirtiler+Bulgular(a)
	2	SoVEF<%40	SoVEF%40-49	SoVEF>%50
	3	-	1.Natriüretik peptit düzeylerinde yükselme(b) 2.En az bir ek kriter a.ilişkili yapısal kalp hastalığı(SoVH ve/ya da SoAG) b.Diyastolik işlev bozukluğu	1.Natriüretik peptit düzeylerinde yükselme(b) 2.En az bir ek kriter a.ilişkili yapısal kalp hastalığı(SoVH ve/ya da SoAG) b.Diyastolik işlev bozukluğu

(a)Bulgular KY'nin erken döneminde(özelikle KEF-KY) ve diüretikle tedavi edilen hastalarda bulunmayabilir.

(b)BNP>35 pg/ml ve/ ya da NT-proBNP>125pg/m

KEF-KY/ODEFKY için önemli yapısal değişiklikler, sol atrial hacim indeksinin (SoAHİ) >34ml/m² ya da sol ventiköl kütle indeksinin (SoVKİ) erkeklerde ≥115g/m² ve kadınlarda ≥95g/m² olmasıdır. Diyastolik fonksiyon parametreleri doku dopplerde E/e' oranının ≥13 ve septal ve lateral duvar ortalama e'düzeyinin <9 cm/s altında olmasıdır. Belirsizlik durumunda tanıyı kesinleştirmek için stres testi ya da invaziv yöntemle SoV dolum

basıncının yüksek olduğunun gösterilmesi gereklidir (1). Belirti ve bulguların özgüllüğü düşüktür. Ekokardiyografi ile desteklenmelidir.

Tablo 4. Tipik kalp yetersizliğinin belirtileri ve bulguları(1)

Belirtiler	Bulgular
Tipik	Daha özgül
<ul style="list-style-type: none"> • Nefes darlığı • Ortopne • PND • Egzersiz toleransında azalma • Halsizlik,yorgunluk,egzersiz sonrası toparlama süresinin uzaması • Ayak bileği şişliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Jugüler venöz basınçta artış • Hepatojugüler reflü • Üçüncü kalp sesi • Kalp tepe vurusunun sola kayması
Daha az tipik	Daha az özgül
<ul style="list-style-type: none"> • Gece gelen öksürük • Hışıltı • İştahsızlık • Konfüzyon • Depresyon • Çarpıntı • Baş dönmesi • Senkop • Bendopne 	<ul style="list-style-type: none"> • Kilo artışı(>2 kg/hft) • Kilo kaybı(ileri ky) • Doku kaybı • Kalp seslerinde üfürüm • Periferik ödem(ayak bileği sakral skrotal) • Akciğerlerde krepitasyon • Akciğerlerde havalanma azlığı <p>Ve akciğer bazallerde perküsyonda matite alınması(plevral effüzyon)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taşikardi • Takipne düzensiz nabız • Cheyne stokes solunumu • Hepatomegali • Asit • Soğuk ekstremiteler • Oligüri • Düşük nabız basıncı

2.1.6. Ventriküler Yeniden Şekillenme

Kalp yetersizliği sürecinde, kalp önyük ve artyük artışını kompanse etmek amacıyla pek çok yola başvurur. Basınç yüklenmesi konsantrik hipertrofiye neden olurken, hacim yüklenmesi ventrikül dilatasyonuna neden olur. Bu iki durum moleküler düzeyde birbirinden farklıdır. Basınç yüklenmesinde, miyositler kalınlaşır ve miyofibiller paralel çoğalır. Bunun

yanında hacim yüklenmesi miyositlerin uzaması ve sarkomerlerin seriler halinde çoğalmasıyla birlikte. Bu iki farklı hemodinamik yüklenme tipinin birbirinden farklı sinyal yollarını aktive ettikleri düşünülmektedir. Ventrikül dilatasyonu ventrikül duvar gerilimini artırmanın yanı sıra, mitral kapak halkasını gererek kapak yetersizliğine neden olur. Yeniden şekillenme sadece miyokard hücreleriyle değil miyokard hücreleri arasında bulunan boşluklarda meydana gelen elektriksel ve inflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonu da ileti gecikmeleri ve aritmiler ile sonuçlanabilir. İleti bozuklukları, monomorfik ventriküler taşikardi ve ventriküller arası senkronizasyon bozukluğunun gelişmesine zemin hazırlar. Ventriküller arası veya ventrikül içi senkronizasyon bozukluğu ventrikülün gevşeme ve kasılma sürecinin koordinasyonunu bozarak ventrikülün verimini daha da düşürür (8).

2.1.7. Tedavi

2.1.7.1. Sistolik Kalp Yetersizliği Tedavisi

Tanı konmuş KY hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek (örn. ödem), hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı arttırmaktır. Medikal tedavinin yanında diyet, sıvı-tuz kısıtlaması ve düzenli egzersiz gibi genel prensiplere uyulması önemlidir. DEF-KY'li hastalarında ilaç ve cihaz kullanımını içeren tedavi stratejileri şekil 2'de gösterilmektedir (1). Kalp yetersizliğinin kronik tedavisinde kullanılan ilaçlar ADE-İ, beta blokerler, MRA, ARNİ, ivabradin, digoksin, H-İSND, diüretiklerdir(1). KY'de ilaç tedavisinin iki ana amacı vardır (1). Bunlar semptomların iyileştirilmesi ve prognuzun düzeltilmesidir.

ADE-İ, sol ventrikül sistolik fonksiyonu azalmış hastalarda önerilen başlıca ilaç grubudur. ADE-İ yan etki profili nedeniyle tolere edemeyen hastalara anjiotensin reseptör blokerleri verilebilir. Bu grup ilaçlar semptomları azaltmanın yanı sıra yaşam süresini de uzatırlar.

Beta blokerler, kontrendikasyon yoksa kalp yetersizliği olan her hastada standart tedavinin ilk basamağında başlanmalıdır. Bu ilaçlar, mortaliteyi azaltmanın yanında fonksiyonel kapasiteyi iyileştirirler ve hastaneye yatışları azaltırlar. KY tedavisinde kullanımı önerilen β -blokerler; karvedilol, metoprolol, bisoprolol ve nebivololdür.

Aldosteron reseptör antagonistleri ileri kalp yetersizliği olan hastalarda yaşam süresini uzatmak ve hastaneye yatışları azaltmak için ADE-İ ve beta blokerler rağmen semptomatik olanlarda ikinci basamak olarak verilmelidir.

ARNİ bir ADE-İ , bir beta bloker ve bir MRA ile optimum tedavi görmesine karşın semptomatik kalan DEF-KY'li hastalarda KY nedeni ile hastane yatış ve ölüm riskini azaltmak için ADE-İ yerine önerilmektedir.

İvabradin EF \leq %35 ve sinüs ritminde olan, kalp hızı >70 vuru/dk' nın üstünde kalan, kanıtlanmış dozda ya da tolere edilebilen maksimum dozda beta bloker, ADE-İ (veya ARB) ve bir MRA (ya da ARB) tedavisine rağmen belirtileri devam eden (NHYA sınıf II-IV) hastalarda önerilir. Beta bloker tedavisini tolere edemeyen ya da beta bloker için kontrendikasyon bulunan hastalarda da KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak ya da kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için kullanılabilir.

Pulmoner konjesyonu veya periferik ödemi olan hastalarda tedavinin her aşamasında diüretikler eklenmelidir.

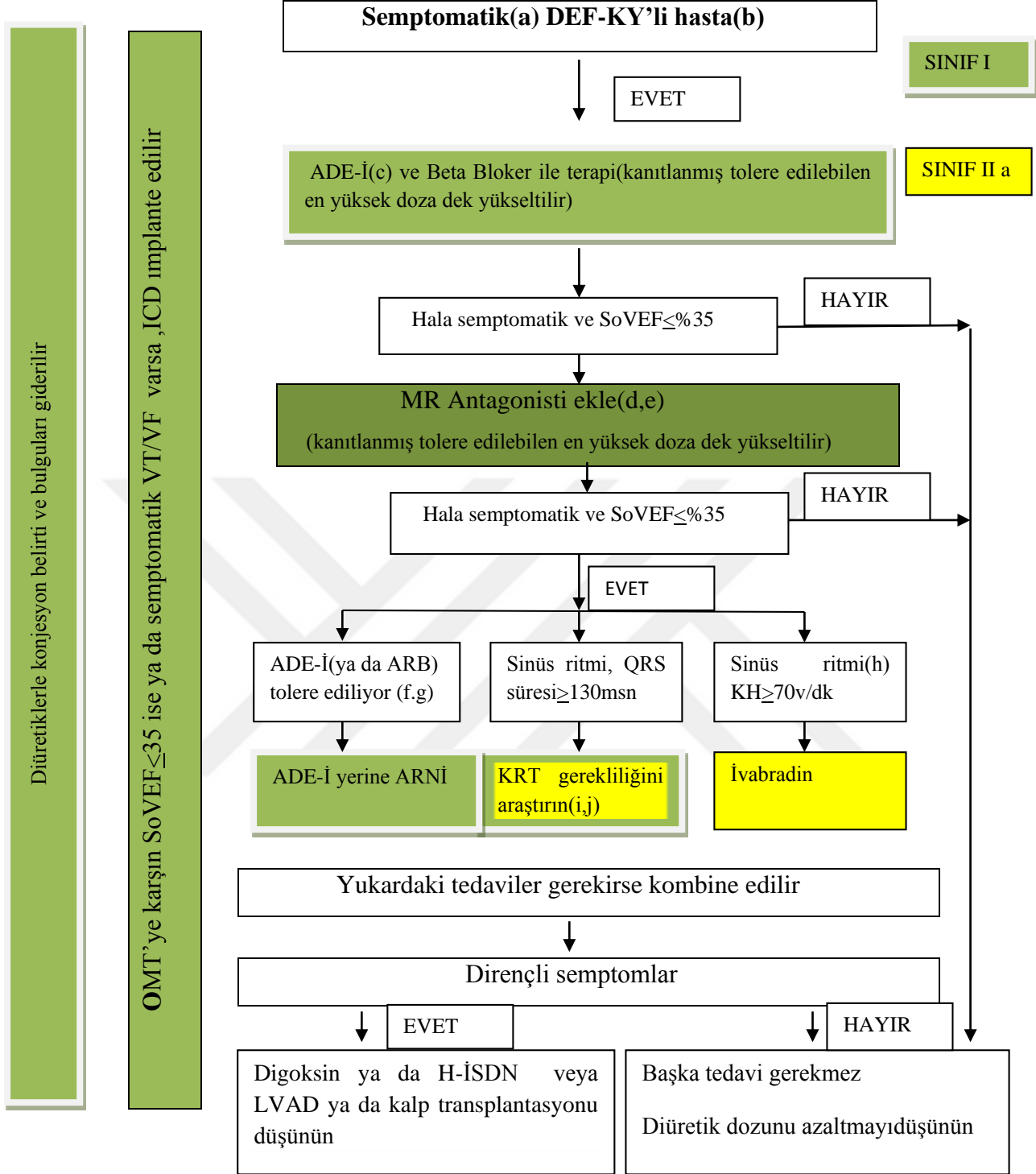
EF \leq % 35 olan hastalarda EKG'de QRS süresi ölçülmeli. QRS süresi \geq 130 milisaniye üzerinde olan hastalarda defibrillatör özelliği olan ya da olmayan KRT düşünülmelidir (1). İCD implantasyonu için en az 3 ay optimize edilmiş tedavi sonrası EF'nun \leq % 35 olması ve hastanın NYHA fonksiyonel sınıfı II-III olması gereklidir. Farmakolojik tedaviye dirençli ciddi belirtileri bulunan NYHA sınıf IV hastalarda KRT, ventriküler destek cihazı yada kalp transplantasyonu adayı olmadıkları sürece önerilmemektedir (1).

Bu tedavi yöntemleri ile iyileşme gösterip fonksiyonel sınıf I grubuna dahil olan hastaya ek özel tedavi gerekmez. Bu tedavi yöntemlerine rağmen semptomatik olan hastalar digoksin ve H-İSND açısından değerlendirilmeli, eğer hasta son dönem KY hastası ise sol ventrikül yardımcı destek cihazı ve kalp nakli açısından değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir (1).

2.1.8.2 KEF-KY VE ODEF-KY Tedavisi

KEF-KY ve ODEF-KY bulunan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltan bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu hastalardaki tedavinin amacı belirti ve bulguları gidermek , hastanın iyilik durumunu artırmaktır. Konjesyon bulgularını gidermek için diüretikler kullanılır. Beta blokerlerin ve MRA' ların belirtileri düzeltiğine dair kanıt bulunmamaktadır. ADE-İ ve ARB' ler ile tedavi edilen hastalarda tutarsız bulgular mevcuttur. HT tedavisinin önemli olduğu düşünülmektedir. AF bulunan hastalarda optimum ventrikül hızı kesin değildir. Hızın agresif olarak kontrol altına alınması zararlı olabilir (1).

Şekil 2. Sistolik Kalp Yetersizliğinde Tedavi Seçenekleri (1)



(a)semptomatik=NHYA SınıfII-IV,(b)DEF-KY=SoVEF<%40,(c)ADE inhibitörü tolereedilemiyorsa/kontrendike ise ARB kullanın,(d)MR antagonisti tolere edilemiyorsa/kontrendike ise ARB kullanın,(e)Hasta son 6 ay içinde KY nedeniyle hastaneye yatırılmışsa ya da natriüretik peptitler yüksekse(BNP>250 pg/ml ya da NTproBNP erkeklerde>500pg/ml kadınlarda750pg/ml ise),(f)Plazma natriüretik peptit düzeyi yüksekse,(g)Enalaprilin 10 mg 2*1 dozuna denk dozlarda,(h)Hasta bir önceki yıl KY nedeniyle hastaneye yatırılmışsa,(i)KRT,QRS \geq 130msn ve LBBB(sinüs ritminde)varsa önerilir(j)KRT,QRS ,LBBB Oolmaksızın(sinüs ritminde \geq 130msn ise ya da AF bulunan hastalar için bi-ventriküler kapsamayı güvence altına almak için düşünülmelidir/düşünülebilir.

2.1.9. Kalp yetersizliğinde prognoz

Kalp yetersizliği hastalarında 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık % 50 civarındadır (7). İleri dönem kalp yetersizliğinde ise yıllık mortalite % 30–40 oranındadır (7). Önde gelen ölüm sebepleri; pompa yetersizliği ve ani kalp ölümüdür. New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı ile mortalite ve hastaneye yatış oranları arasında anlamlı bir ilişki vardır (Tablo 5). ACC/AHA evrelemesine göre evre D hastaların% 50'den fazlası 3 ila 6 ay içinde hayatını kaybetmektedir. KY hastalarında uygulanan İCD, CRT ve ventriküler destek cihazlarının ACC/AHA Evre D KY hastalarında prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir (25, 26). Günümüzde, ilaç dışı tedavi yöntemleri içerisinde prognoza en olumlu katkıyı sağlayan seçenek kalp naklidir. Beta blokörler, ADE-İ, ARB, aldosteron antagonistleri, ARNİ prognoza olumlu katkı sağlayan ilaçların başlıcalarıdır (1).

Kalp yetersizliğinde prognozu olumsuz etkilediđi bilinen faktörler (9):

- a. NYHA sınıfı
- b. Üçüncü kalp sesinin varlığı
- c. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
- d. Sağ ventrikül disfonksiyonu
- e. Sol ventrikül dolum basıncında artma
- f. Sağ atrium basıncında artma
- g. Hiponatremi varlığı
- h. QRS genisliđi
- i. Natriüretik peptid düzeylerinde artma
- j. Plazma renin düzeyi ve aktivitesinde artma
- k. Plazma norepinefrin düzeyinde artma
- l. Zirve egzersiz oksijen tüketimi
- m. Plazma sitokin düzeylerinde artma
- n. Plazma endotelin düzeylerinde artma

2.1.10. Kalp Yetersizliğinde Mortalite

KY’de sağkalım artmış olmasına rağmen tanı alındıktan sonra mutlak ölüm oranı %50 olarak kalmaktadır. Hastane içi ölümler % 45, 30 günlük mortalite ise %9 ile %11 arasında seyretmektedir (27). 1 yıllık mortalitesinin %40'lara yaklaştığı bildirilmiştir (28). Devamlı inotrop ihtiyacı olan hastalarda 1 yıllık yaşam beklentisi %10-30 civarındadır (29). ARIC çalışmasında hastaların taburcu olduktan sonraki mutlak ölüm oranları 30 günlük, 1 yıllık ve 5 yıllık sırasıyla %10,4, %22 ve %42,3 şeklinde bulunmuştur (30). Başka bir popülasyonda yapılan kohort çalışmasında da 5 yıllık yaşam beklenti verilerine bakıldığında KY evre A, B, C, D de hastaların sağkalım oranları sırasıyla %97, %96, %75 ve %20 olarak saptanmıştır (31).

Tablo 5. Kalp yetersizliğinde NYHA sınıfının mortalite ve hastaneye yatış oranları ile ilişkisi

Evre	NHYA	Yıllık Mortalite	Yıllık hastaneye yatış
A(semptomsuz-hafif)	I- II	%2-5	<0.25
B(hafif-orta)	II- III	%5-15	0.25-0.75
C(ileri)	III- IV	%15-25	0.75-2
D(ciddi)	IV	%25>	2>

2.2. DİSENKRONİ

Tüm kalp yetersizliği hastalarının 1/3’ünde ventrikül içi ve ventriküller arası ileti gecikmesi gözlenir. İleti gecikmesi sıklıkla LBBB şeklinde ortaya çıkar. Kalp yetersizliği hastalarında, QRS süresi uzadıkça prognozun kötüleştiği bilinmektedir (32). Dilate KMP’li hastalarda sol ventrikül ileti gecikmesinin mortalite açısından ortalama sağ atriyal basınç, pulmoner kapiller kama basıncı, ventrikül kökenli aritmiler ve anjiyografik ejeksiyon fraksiyonundan daha önemli bir gösterge olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (33).

Sol ventrikül duvarlarının birbirini takip ederek senkron kasılması, etkili sistolik performans için gereklidir. LBBB paterninde öncelikle triküspit kapağın anterior papiller adalesinin bazal kısımları uyarılmakta ve buradan depolarizasyon dalgası septuma, daha sonra da anteroseptal ve inferoseptal bölgelerden serbest duvara yayılmaktadır. Anterior segmentler daha erken aktive olurken, inferiyor ve lateral duvarın orta kesimleri genellikle daha geç aktive olmaktadır. Kalp kası içinde komşu hücreden komşu hücreye depolarizasyon dalgasının yayılması özelleşmiş ileti hücrelerine göre daha yavaş olduğundan sol ventrikül içinde erken ve

geç kasılan bölgeler meydana gelir. Erken kasılan bölgeler ejeksiyonu başlatacak basıncı tek basına oluşturamaz, geç uyarılan bölgeler ise basınç artısına karşı kasılırlar. Kasılmasını önceden tamamlamış bölgeler üzerinde paradoks bir gerilme ortaya çıkar. Tüm bu olaylar sonucunda ventrikül sistolik performansında azalma meydana gelir. LBBB en geç lateral duvar kasılırken, her iki ventrikül arasındaki basınç farkından ötürü septumun sağ ventriküle doğru diskinetik bir hareket yaptığı gözlenmiştir (34). Bu hastalarda ventrikül septumunun hareketinin normal olmaması, sol ventrikül sistol sonu çapının artmasına ve ventrikül septumuna ait bölgesel ejeksiyon fraksiyonunun azalmasına neden olur. Sol dal bloğunda azalmış olan septal katkı, global EF'nin azalmasına yol açmaktadır. QRS süresinin uzaması, ventrikül içi iletideki bozulmanın yanısıra atriyoventriküler ve ventriküller arasındaki senkronizasyonu da olumsuz etkiler. Disenkroni uzun süre devam ederse, kalpte meydana gelen fonksiyonel bozulma yapısal bozulmaya dönüşebilir. Aktivasyonu erken olan bölgelerde duvar kalınlığında azalma olurken, aktivasyonu geç olan bölgelerde duvar kalınlığı artar (35). Ventrikül içi disenkroni varlığında kalp performansını olumsuz yönde etkileyen diğer bir faktör de fonksiyonel MY gelişmesidir. Ventrikül dilatasyonu ve ventrikül sferisitesinde artış, papiler kasların apikale doğru yer değiştirmelerine ve mitral anulusun genişlemesine neden olarak mitral kapak kapanması için gerekli olan kuvvetin derecesini artırır (36). Ayrıca, sol ventrikül lateral duvarı aktivasyonundaki gecikmeye bağlı postero mediyal papiller kas kasılmasında ortaya çıkan gecikme de mitral yetersizliğine katkıda bulunur. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin bu hastalarda fonksiyonel MY'yi azalttığı gösterilmiştir (37). Sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyen bir diğer etken de atriyoventriküler disenkronidir. Normalde atriyal kontraksiyon, ventrikül diyastolünün geç fazında olur ve sol ventrikül kontraksiyonu başlamadan önce mitral kapağın kapanmasını tetikler. Atriyoventriküler ileti süresi uzadığında, atriyum kasılması ve gevsemesi ventrikül kasılmasına göre erken olur, mitral kapaklar erken kapanır, ventrikülün doluş zamanı kısalır. Bunun sonucunda ventrikül hacmi ve kasılma kuvveti azalır. Atriyoventriküler ileti süresi çok kısa olursa, atriyumun ejeksiyonu için yeterli zaman kalmaz, sol ventrikül dolusu azalır ve sol atriyumun basıncı artar. Kısa AV iletilerde mitral kapak normal zamanında kapanmaz ve kapaklar açık iken ventrikül sistolü baslar, mitral ve triküspit yetersizliği görülebilir.

2.2.1. Disenkroni Tipleri ve Resenkronizasyon

Mekanik disenkroni üç şekilde olabilir:

1-Atriyoventriküler disenkroni

2-İnterventriküler disenkroni

3-İntraventriküler disenkroni (sistolik ve diyastolik)

Atriyoventriküler Disenkroni: Sinüs nodu ya da atriyoventriküler nodun disfonksiyonuna bağlı gelişebilir. Atriyum ve ventrikülün uyumsuz bir şekilde kasılması, geç diyastolik mitral yetersizliğine ve ventrikül doluş süresinin kısalmasına neden olur. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde optimal AV aralığının ayarlanması için sol ventrikülün diyastolik doluş parametreleri ve aort kapağının hız-zaman integrali kullanılmaktadır (38). Optimal AV aralık genellikle 80–120 ms arasında değişmektedir.

İnterventriküler Disenkroni: Sağ ve sol ventrikülün birbiriyle uyumsuz kasılmasıdır. Normalde sağ ve sol ventrikül kontraksiyonlarının başlangıç zamanları arasındaki fark 6 ms civarındadır. Özellikle LBBB olan hastalarda sağ ventrikülün sol ventriküle göre erken kasılması, interventriküler septumun sol tarafa deviasyonuna ve sol ventrikülün dolusunun bozulmasına yol açabilir (39). Disenkroni tipleri arasında genel olarak kalp fonksiyonlarını en az bozan, interventriküler disenkronidir.

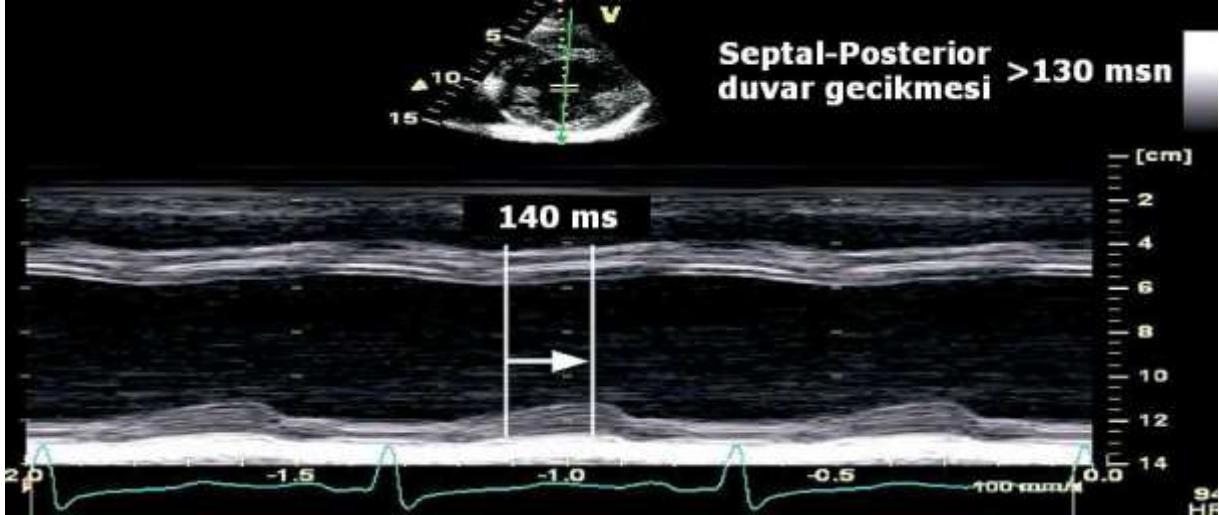
İntraventriküler Disenkroni: Normalde, sol ventrikülün tüm segmentlerinin kontraksiyonu 40 ms farkla başlamaktadır. Sol ventrikül segmentlerinin erken veya geç kontraksiyonu, ventrikül performansını etkiler (40). Erken kontrakte olan segmentlerin sistolik fonksiyona katkısı az iken geç kontrakte olan segmentler erken kontrakte olan segmentlerin duvar geriliminin artmasına yol açar. Net sonuç olarak sistolik performans azalır, duvar gerilimi artar, sistol sonu basınç artar, relaksasyon azalır. İntraventriküler gecikme süresi 60 milisaniyeyi aşan hastaların, KRT'den fayda görme ihtimali daha yüksektir (41).

2.2.2. Konvansiyonel Ekokardiyografi ve Disenkroni Tayini

Konvansiyonel ekokardiyografi kullanılarak “mitral inflow” süresi ile atriyoventriküler disenkroni değerlendirilebilir. Sağ ventrikül ve sol ventrikülün preejeksiyon intervalleri arasındaki zamansal farkın büyüklüğüne bakılarak interventriküler disenkroni belirlenebilir. Bu farkın 40 ms'den fazla olması interventriküler disenkroniyi gösterir (42). M-mod ekokardiyografi, intraventriküler disenkroninin değerlendirilmesinde ilk kullanılan yöntemdir (Şekil 3). Parasternal kısa eksen papiller kas seviyesindeki M-mod görüntüde septal-posterior duvar hareket gecikmesinin 130 ms'den ileri olması intraventriküler disenkroninin bir

göstergesidir (43). Ancak bu yöntemin sol ventrikül segmenter hareket kusuru olan koroner arter hastalarında kullanımı kısıtlıdır.

Şekil 3. M-mod ekokardiyografi kullanılarak interventriküler septum ile posterior duvar arasındaki disenkroninin değerlendirilmesi



2.2.3. Doku Doppler Ekokardiyografi (DDE) ve Disenkroni

Doku Doppler görüntülenmesi, ventrikül hareketlerinin oluşturduğu yüksek enerjili, düşük frekansların kaydedilmesine olanak sağlar. Doku doppler görüntüleme disenkroni değerlendirmesinde sık kullanılan, güvenilir bir yöntemdir. DDE iki ayrı katagoride incelenir.

1-Renkli Doku Doppler Ekokardiyografi:

İki boyutlu ve M-mod olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere yaklaşan kardiyak dokular kırmızı, uzaklaşan dokular ise mavi renktedir. Bu yöntemde incelenilen miyokardiyal segmentin ortalama hızı esas alınır. Yu ve ark. yaptığı çalışmada 12 sol ventrikül segmentinin (septum, lateral, anterior, inferior, anterior septum, posterior segmentlerin her birisinin bazal ve mid bölgeleri) Ts (QRS başlangıcından her bir segmentin pik sistolik velositesine kadar geçen ms cinsinden süre) değerleri arasındaki en uzun farkın 100 ms ya da 12 segmentin Ts değerinin standart deviasyonunun 33 ms üzerinde olmasının intraventriküler sistolik disenkroni için önemli bir gösterge olduğunu belirlemişlerdir (44).

2-“Pulsed wave” Doku Doppler Ekokardiyografi (PDDE):

‘Örnek hacim’ incelenilen segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. İncelenen noktanın zaman içerisindeki hareketi saptanır. Sistol ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif doppler paterni elde edilir. Renkli DDE’ den farklı olarak PDDE’de anlık hızlar gösterilir. PDDE’de yüksek zamansal çözülme elde etmek için örnek hacim genişliği 2-5 mm aralığına ayarlanır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı ‘Nyquist limitleri’ -20 cm / sn ile $+20 \text{ cm / sn}$ aralığına ayarlanmalıdır. Doku doppler ekokardiyografide, spektral dopplerin horizontal kayıt hızının 50–100 mm / sn olması temporal rezolusyonun düzgün ve kolay ölçülmesini sağlar. Elde edilen veriler sadece ‘örnek hacimin’ yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için, istenilen bölgenin sistolik ve diyastolik fonksiyonları ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi sayısal olarak değerlendirilebilir.

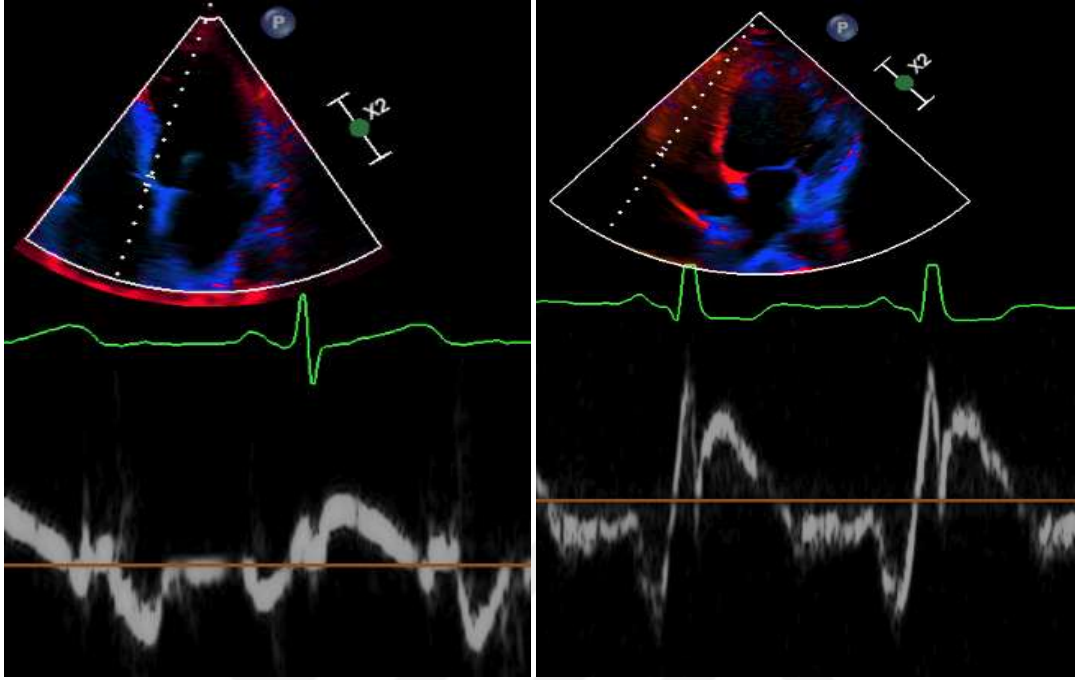
DDE interventriküler ve intraventriküler disenkroni tayininde en sık başvurulan yöntemdir. Farklı miyokard segmentlerinde QRS başlangıcı ile sistolik velositenin başlangıcı arasındaki zamansal fark ölçülerek segmentler arası elektromekanik gecikme olup olmadığı tespit edilebilir (Şekil 4).

Penicka ve ark. PDDE kullanarak yapmış oldukları çalışmada; inferior septum ile lateral veya posteriyör duvar arasında 60 ms’nin üzerinde bir gecikme olmasının, intraventriküler disenkroni için güçlü bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır (45). Bader ve ark. başka bir çalışmada sol ventrikülün 4 bazal segmentinde benzer bir yöntemi kullanarak intraventriküler disenkroni değerlendirmesi yapmıştır (46). Ansalone ve Garrigue de yaptıkları çalışmalarda intraventriküler disenkroni değerlendirmesi için PDDE yöntemini kullanmışlardır (47, 48).

3- Diğer yöntemler:

Doku Doppler türevi bir yöntem olan strain ve strain rate, sistolde ilgili miyokard biçimsizlik derecesini ve orjinal uzunluğa göre kısalma ya da uzama oranını gösterir. Böylece pik miyokardiyal kontraksiyon için geçen zaman belirlenebilir. Disenkroni tesbitinde bu yöntemin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Ancak bu yöntemle, ne kadar gecikmenin disenkroni kabul edileceği konusunda henüz fikir birliği yoktur. Tissue tracking (renkle kodlanmış miyokardiyal yer değiştirme) yöntemi de global sistolik performansı ve segmenter disenkroniyi hızlı şekilde görsel olarak değerlendirmek için kullanılabilecek pratik bir yöntemdir.

Şekil 4. PDDE ile sol ventrikül ve sağ ventrikül bazal segmentlerinde disenkroni değerlendirilmesi



2.3.DİGOKSİN

Digoksin, tıpta eski Mısır ve Roma İmparatorluğu zamanlarından beri kullanılmakta olan “digitalis purpurea” denilen bitkinin yapraklarından elde edilen bir ilaçtır. Bu bitki binlerce yıl önce Avrupa’da epilepsi, öksürük gibi bazı durumların tedavisinde kullanılmıştır. Kalp hastalıklarında kullanılmaya başlanması 1785’de İngiltere’de William Withering’in bitkinin diüretik özelliğini keşfetmesiyle başlar (49). Günümüzde digoksin, esas olarak kalp yetersizliğinde ve atriyal fibrilasyonda kullanılmaktadır (50). Mortalite üzerinde etkisini araştırmak üzere, ilk ve bu zamana kadar tasarlanmış tek çift kör randomize DIG klinik çalışmasında digoksin kullanan hastalarda KY nedeni ile hastane yatışlarının azaldığı saptanmış, fakat mortalite üzerine etkisinin olmadığını görmüştür (51, 52).

2.3.1 .Digoksinin Farmakokinetik Özellikleri

Digoksin, gastrointestinal sistemden hızla emilir ve emildikten sonra 6-8 saatlik bir süreçte yavaşça dokulara dağılır. Geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Terapötik dozlarda 7 L/kg

ve akut doz aşımı durumunda 5-6 L/kg'dir. Digoksinin serum yarı ömrü 36 saattir. Atılım başlıca böbrekler yoluyla olur. Böbrek fonksiyonu normal olanlarda yarılanma ömrü yaklaşık 36-48 saattir (53). Digoksinin, her birinin biyoyararlanımı birbirinden farklılık gösteren çeşitli formülasyonları mevcuttur. Tablet formunun biyoyararlanımı %70 iken İV formunun %100'dür. Etki başlangıç süresi iv uygulandığında 15-30 dakikadır, ağızdan alındığında ise 30 dakika ile 2 saat arasında değişir. İV ve oral digoksinin zirve etki süresi sırasıyla 1-4 saat ve 2-6 saattir. Normal renal fonksiyonlu hastalarda kararlı durum konsantrasyonuna tedavi başladıktan sonra 5-7 gün içinde ulaşması nedeni ile son oral dozdan 6-8 saat sonra, en uygun 12 saat sonra serum digoksin düzeyi bakılması tavsiye edilmektedir. Bir doz digoksin ile elde edilen kan seviyesi çoklu farmakokinetik faktörler ve digoksin'e duyarlılık nedeni ile değişiklik gösterebilir (54).

2.3.2 Digoksinin Farmakodinamik Özellikleri

2.3.2.1. İnotropik etkileri

Digoksin, kardiyak miyositin hücre membranlarındaki ATPaz yarışmalı inhibitörüdür. Sodyum-potasyum ATPaz pompasının inhibisyonu, hücre içi sodyum konsantrasyonunda artışa ve bu sodyum-kalsiyum değişim mekanizması aracılığı ile miyokardiyal kontraktileti ve kardiyak aritmileri arttıran intrasellüler kalsiyum girişine neden olur. Sonuç olarak hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artış inotropik etki ile sonuçlanır (54).

2.3.2.2 Elektrofizyolojik etkileri

Terapötik plazma konsantrasyonlarında sinoatriyal ve atrioventrikuler nodal dokularda asıl olarak vagal tonusta artış ve sempatik aktivitede azalma yoluyla otomatisiteyi ve iletim hızını azaltır. Digoksinin bu elektrokardiyografik etkilerin sonucunda EKG'de: PR uzaması, QT aralığında kısalma, özgül olmayan ST-T değişiklikleri gözlenmekte (down-sloping ST depresyonu, T dalgasının düzleşmesi ya da inversiyonu) ve U dalgasının amplitüdünde artıştır gözlenebilmektedir (54, 55).

2.3.2.3 Vasküler düz kas, Nörohumoral ve Renin-Anjiotensin Etkileri

Digoksin, vasküler düz kastaki hücre içi kalsiyumu artırarak periferik direnci ve venöz tonusu artırabilir. Vagal afferent liflerdeki sodyum-potasyum-ATPaz'ın inhibisyonu kardiyak

baro reseptörleri uyarması sonucu santral sinir sistemindeki sempatik çıkışı azaltır. KY’de digoksinin genellikle sempatoinhibitör etkisi mevcut olup plazma norepinefrin konsantrasyonunda azalmaya sebep olacaktır. Aynı zamanda böbrekteki sodyum-potasyum-ATPazın inhibisyon sonucu renin sekresyonunu azaltmaktadır (53, 54, 56).

Tablo 6. Digoksin etkileri.

Hemodinamik etkiler: <ul style="list-style-type: none">• Artmış kardiyak output• Azalmış pulmoner kapiller uç basıncı• Artmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
Elektrofizyolojik etkiler: <ul style="list-style-type: none">• Sinoatriyal nod (SA): Sinüs hızında yavaşlama• Atriyum: Etkisi yok ya da azalmış refrakter periyod• Atrioventrikular nod (AV): İletimde yavaşlama• Ventrikül ve Purkinje lifleri: Terapötik dozlarda etkisi yok
Nörohümorale etkiler: <ul style="list-style-type: none">• Vagomimetik aktivite• Baro reseptör duyarlılığında artış• Serum norepinefrin konsantrasyonunda azalma• Renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonunda azalma• Direkt sempatoinhibitör etki• Yüksek dozlarda artmış sempatik sinir sistemi çıkışı• Azalmış sitokin konsantrasyonlar

2.3.3.4 Digoksinin Kronik Kalp Yetersizliğinde Kullanılışı

2016 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından yayınlanan kılavuza göre digoksin sinus ritminde ki KY’de sınıf IIb, kanıt düzeyi B kullanılmasını önermektedir (29). Ejeksiyon Fraksiyonu <35 ve sinüs ritminde olan bir ADE-İ(ya da ARB) bir beta bloker ve bir MRA ile tedaviye rağmen belirtileri devam eden hastalarda, hastaneye yatış riskini azaltmak için düşünülebilir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ağustos 2016 ile ekim 2016 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji kliniğine başvurup, ekokardiyografik değerlendirme, tıbbi hikaye ve KAG sonrası non-iskemik KMP tanısı konan hastalara PDDE yöntemi ile disenkroni tayini yapıldı. Septal duvar ölçümü ile posterior veya lateral duvar ölçümleri arasındaki fark 60 ms'nin üzerinde ise bu durum intraventriküler disenkroni olarak tanımlandı (45, 46). Septal, posterior veya lateral duvar ölçümleri ile sağ ventrikül serbest duvar ölçümü arasında 56 ms nin üzerinde fark olduğunda ise bu durum interventriküler disenkroni olarak tanımlandı (45, 46). Disenkroni tesbit edilen 50 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri şunlardı:

- 1-Ejeksiyon fraksiyonunun <% 45 olması
- 2-Sinüs ritminde olması
- 3-Daha önce yapılmış koroner anjiyografide % 50' nin üzerinde darlık olmaması
- 4-Daha önce digoksin almamış olması
- 5-Geniş veya dar QRS kompleksi ayrımı yapılmaksızın, doku doppler inceleme ile intraventriküler disenkroninin gösterilmiş olması.

Çalışmadan dışlanma kriterleri şunlardı:

- 1-Daha önce yapılmış KAG de herhangi bir koroner arterinde >% 50 fazla darlık saptanan hastalar
- 2- Kardiyak cerrahi geçirmiş hastalar
- 3-Ciddi kapak hastalığı olan hastalar
- 4-Kalıcı pacemaker ve KRT tedavisi almış hastalar
- 5-Digoksin tedavisi için kontrendikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

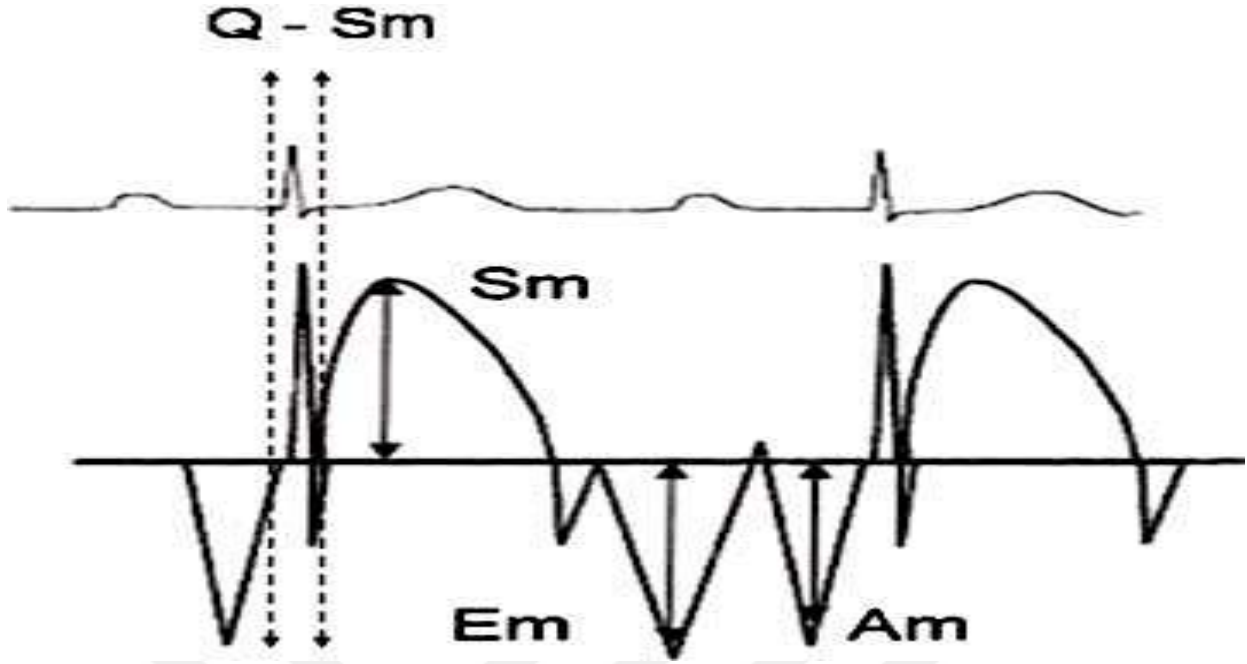
Çalışmaya dahil edilen hastaların tümüne FM yapıldı, fonksiyonel kapasiteleri açısından sorgulandı ve 12 kanallı EKG çekildi. QRS süresi 12 kanallı EKG'den manuel olarak ve

ekokardiyografi sırasındaki QRS uzunluğu ölçülerek ortalaması alındı. Hastalar digoksin ve kontrol grubu olarak iki kola ayrıldı. Digoksin grubunda ki 25 hastaya 1 x 0.125 mg dozunda digoksin başlandı. Titre edilerek 1 x 0,25 dozuna yükseltildi. İki gruba da standart kalp yetersizliği tedavisi verildi. İki haftada bir ilaçların doz titrasyonu yapılarak hedef dozlara çıkılmaya çalışıldı. Yüksek dozu tolere edemeyen hastalarda bir önceki dozla devam edildi. Kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara günde tek doz 2.5 mg ramipril hedef doz 10 mg olacak şekilde başlandı. ADE-İ tolere edemeyen hastalara ramipril yerine hedef doz günde 16 mg olacak şekilde 1 x 8 mg kandesartan başlandı. Kontrendikasyonu olmayan hastalara 1 x 25 mg metoprolol başlandı. Hedef doz 50-100 mg olacak şekilde titre edildi. Kontrendikasyonu olmayan hastalara 1 x 25 mg hedef doz 50-100 mg olacak şekilde spironolakton başlandı. İhtiyaca göre hastalara furosemid başlandı.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografik değerlendirme için Philips marka EPIQ 7C (EPIQ Release 1.4) cihazı kullanıldı. İki boyutlu görüntüleme parasternal ve apikal pencereler kullanıldı. Sol ventrikül sistol sonu hacmi, sol ventrikül diyastol sonu hacmi ve sol ventrikül EF'si apikal 4 boşluk ve 2 boşluk pencerelerden modifiye simpson yöntemi ile ölçüldü. Pulsed wave doku doppler inceleme için apikal 4 boşluk ve apikal 5 boşluk pencereler kullanıldı. Gain ve filtre ayarları zemin parazitlerini elimine edecek ve güvenilir doppler trasesi alınabilecek şekilde ayarlandı. Doppler sinyalleri 75-100 mm/s kayma hızında kaydedildi. Doppler kursorü intraventriküler dissenkroni incelemesi için sol ventrikülün septal, lateral ve posterior duvarlarının bazal segmentlerine, interventriküler dissenkroni incelemesi için sağ ventrikül serbest duvarı bazal segmentine konularak ölçümler yapıldı. Her segment için EKG trasesindeki QRS dalgasının başlangıcından doppler trasesindeki sistolik velositenin başlangıcına kadar geçen süre ölçüldü (şekil 5). Septal duvar ölçümü ile posterior veya lateral duvar ölçümleri arasındaki fark 60 ms'nin üzerinde ise bu durum intraventriküler disenkroni olarak tanımlandı. Septal ve/veya posterior ve/veya lateral duvar ölçümleri ile sağ ventrikül serbest duvar ölçümü arasında 56 ms nin üzerinde fark olduğunda ise bu durum interventriküler disenkroni olarak tanımlandı (45, 46). Digoksin ve kontrol guruplarına tedavinin 3. ayında kontrol ekokardiyografi yapıldı. Sol ventrikül boyutları, sistolik fonksiyonları ve disenkroni parametreleri tekrar değerlendirildi.

Şekil 5. Doku doppler yöntemi ile disenkroni ölçüm metodu



Sm=Miyokardiyal sistolik dalga; Em=Miyokardiyal erken diyastolik dalga; Am=Miyokardiyal atrial diyastolik dalga; Q-Sm=miyokardiyaldisenkroni zamanı

İstatistiksel Analiz

İstatistik programı olarak “SPSS for windows, version 20.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois,USA” kullanıldı. Veriler devamlı değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler için sayılar ve yüzdeler şeklinde ifade edildi. Normal dağılım uyumu Mann Whitney U testi ile bakıldı. Aynı bireylerde tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerinde ele alınan değerlerin değişimlerinin incelenmesinde Wilcoxon testi kullanıldı. Digoksin ve kontrol gruplarının tüm değişkenlerde aldıkları değerlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. 0.05’in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

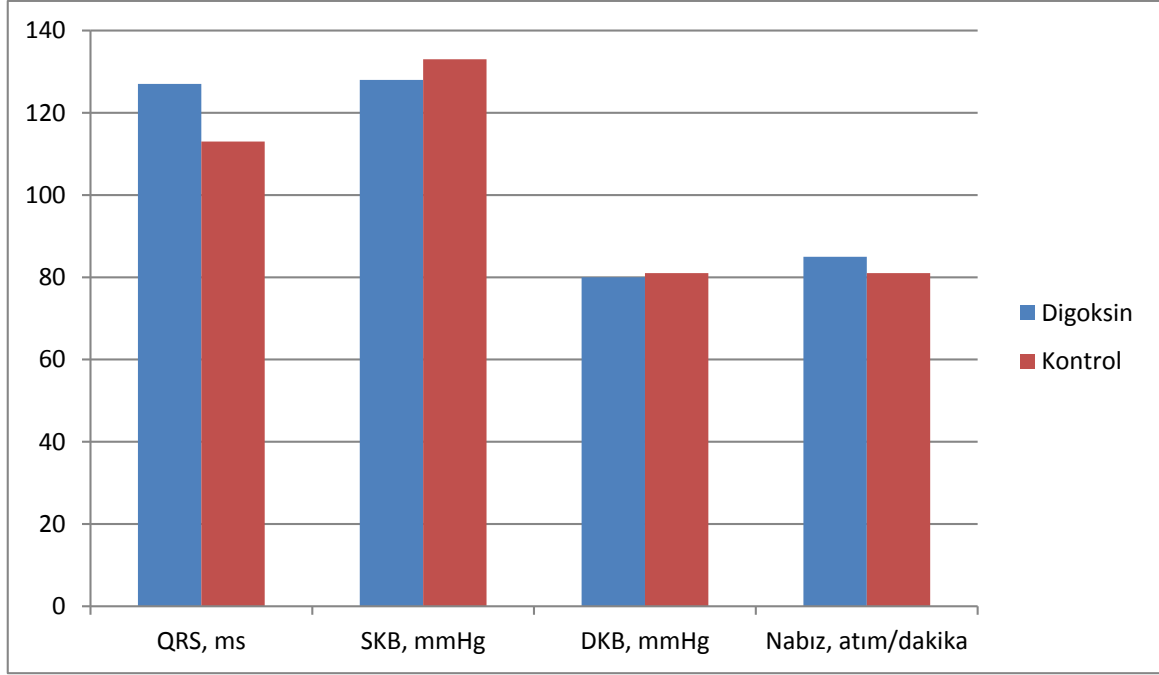
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 hastadan 49' u çalışmayı tamamladı. Kontrol grubunda bir hasta da ölüm gerçekleşmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmayı tamamlayan 49 hastadan 25'i digoksin, 24'ü kontrol grubundaydı. Çalışma sonunda digoksin grubunda ortalama digoksin dozu 0,187 mg idi. Digoksin grubundaki hastaların ortalama yaşı $59,28 \pm 2,50$ iken, kontrol grubundaki hastaların ortalama yaşı $62,92 \pm 2,93$ idi ($p = 0.280$). İki grup arasında erkek/kadın hasta oranı benzerdi. Digoksin kolunda 15 erkek hasta ve 10 kadın hasta bulunurken, kontrol kolunda 15 erkek hasta ve 9 kadın hasta bulunmaktaydı ($p=0.99$)(Tablo 7). Digoksin ve kontrol gruplarında 6'şar hasta Tip II Diabetes Mellitus hastasıydı ($p=1$). Her iki gruptaki hastaların bazal sistolik kan basıncı düzeyleri $128,6 \pm 3,93$ 'e karşı $133,75 \pm 4,45$ idi. ($p=0,641$) ve diyastolik kan basıncı düzeyleri $80,40 \pm 2,50$ 'ye karşı $86,04 \pm 2,84$ olarak ölçüldü ($p=0,190$)(Tablo 7). Nabızlar $85,00 \pm 3,08$ 'e karşı $81,04 \pm 3,39$ olarak sayıldı ($p:0,337$) ve iki grup benzerdi. Digoksin grubundaki hastaların ortalama QRS süreleri: Başlangıç QRS; 127,08 ms, 3. ayda ki QRS ; 117,96 ms iken ($p < 0,001$), kontrol grubunun ortalama QRS süresi: Başlangıçta QRS; 113,21 ms, 3. ayda ki QRS; 113,5 ms idi ($p=1$)(Tablo 7). Digoksin grubunda ki hastaların 11'inde LBBB bulunurken bu sayı kontrol grubunda 9 idi. Digoksin ve kontrol gruplarındaki hastaların bazal EF'leri sırasıyla $36,81 \pm 1,45$ 'e karşı $39,42 \pm 1,41$ idi ($p=0.177$). Sol ventrikül sitol sonu hacimleri sırasıyla $103,98 \pm 7,35$ 'a karşı $93,79 \pm 7,51$ 'dir ($p=0.147$). Diyastol sonu hacimleri $164,97 \pm 8,77$ 'e karşı $151,65 \pm 9,8$ 'dir ($p=0.204$) İntraventriküler gecikme süresi digoksin grubunda $76,56 \pm 3,67$ iken kontrol grubunda $70,79 \pm 2,86$ idi. ($p=0.519$). İnterventriküler gecikme süresi digoksin grubunda $71,84 \pm 4,51$ kontrol grubunda $69,5 \pm 4,32$ bulundu ($p=0.674$) ve bu değerler istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi (Tablo 8). İki gruptaki hastaların kalp yetersizliği tedavisi için β -blokerlere ek olarak aldığı ADE-inhibitörü, diüretik ve spironolakton kullanım düzeyleri birbirine yakındı (Tablo 9). Kontrol grubunda tüm hastalar BB kullanırken digoksin grubunda ki 4 hasta kontrendikasyon nedeni ile BB alamadı. Kontrol grubundaki hastaların hiçbiri çalışma öncesi BB tedavisi almamaktaydı. Digoksin grubunda ise 7 hasta daha önce BB tedavisi almaktaydı. Tüm hastalara ilk ziyaretlerinde rutin olarak hemogram ve biyokimya testlerine bakıldı. Ortalama verileri tablo 10 da yer almaktadır.

Tablo 7. Temel Belirleyici Özellikler 1

	Digoksin (n=25)	Kontrol (n=24)	P Değeri
Yaş	59,28±2,50	62,92 ± 2,93	.28
Cinsiyet, E / K	15/10	15/9	.99
Diyabet, %	24	25	.99
Nabız, atım/dakika	85,00± 3,08	81,04± 3,39	.33
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	128,6 ± 3,93	133,75 ± 4,45	.64
Diastolik Kan Basıncı , mmHg	80,40 ±2,50	81,04± 3,39	.33
QRS süresi, ms	127,08±1.5	113,21±1.9	.34

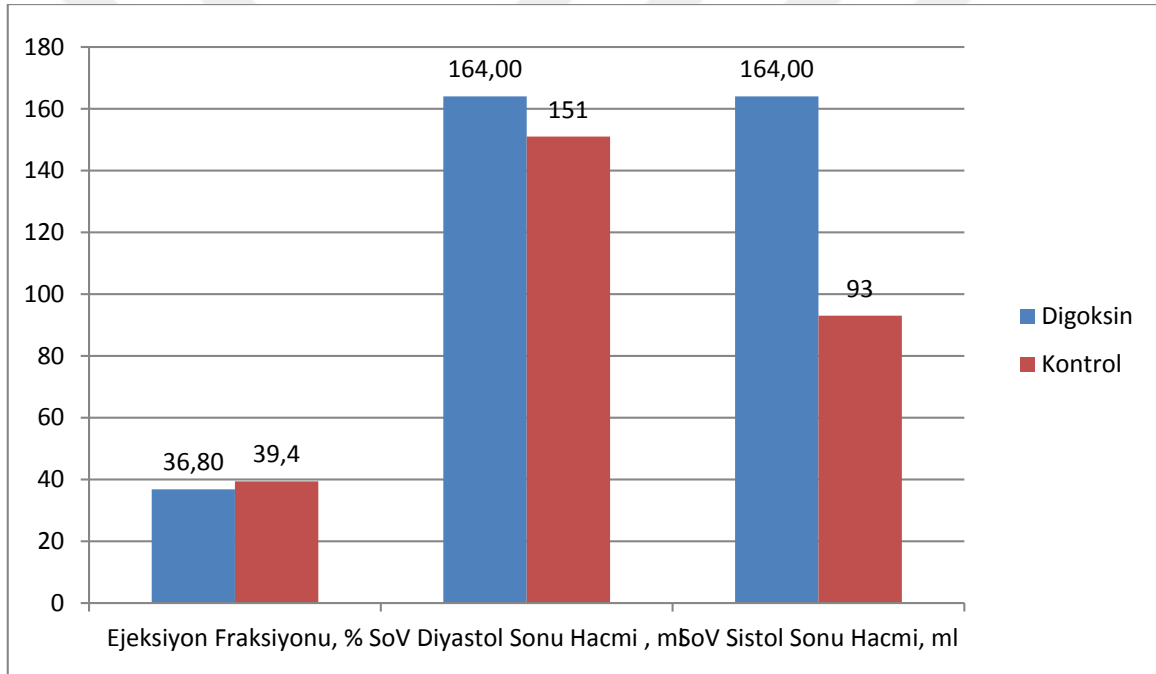
Şekil 6. Digoksin ve kontrol guruplarının başlangıç QRS süreleri, kan basınçları ve nabız hızları



Tablo 8. Temel Belirleyici Özellikler 2

	Digoksin (n=25)	Kontrol (n=24)	P Değeri
Ekokardiografi			
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi, ml	164,97 ± 8,77	151,65 ± 9,8	.20
Sol ventrikül sistol sonu hacmi, ml	103,98 ± 7,35	93,79 ± 7,51	.14
Sol ventrikül EF, %	36,81 ± 1,45	39,42 ± 1,41	.17
İntraventriküler disenkroni, ms	76,56± 18,35	70,79 ± 14,03	.51
İnterventriküler disenkroni, ms	71,84 ± 22,53	69,50 ± 21,14	.67

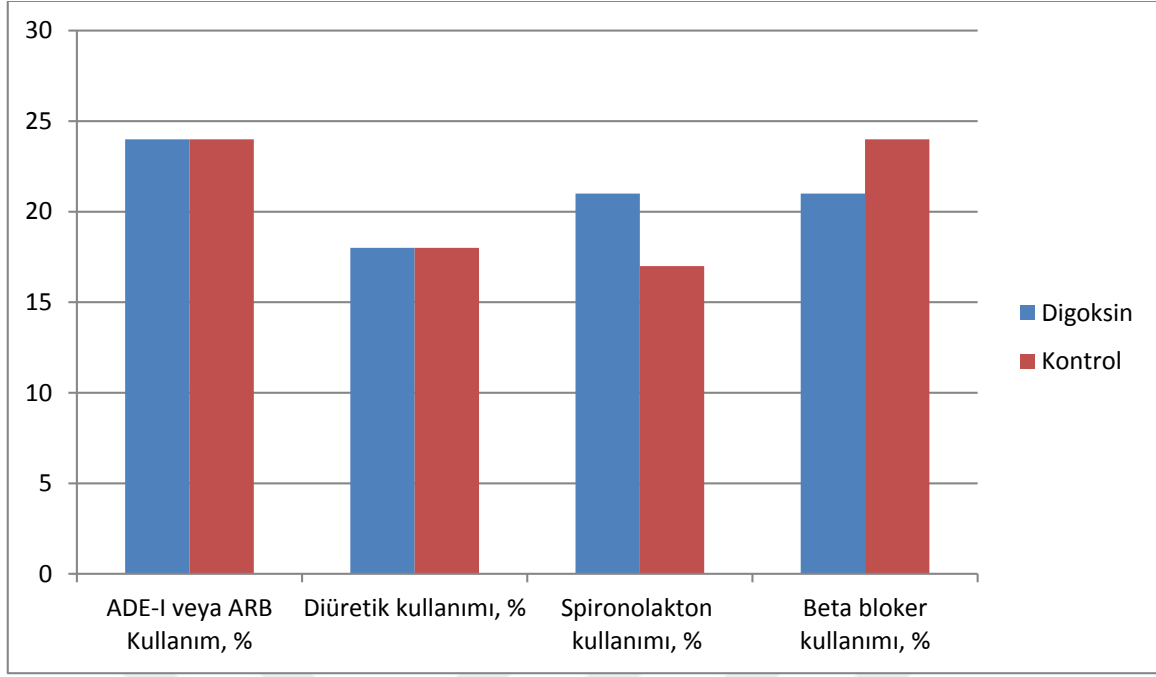
Şekil 7. Digoksin ve Kontrol gruplarının EF, SoV Diyastol Sonu Hacmi ve SoV Sistol Sonu Hacmi



Tablo 9. Temel Belirleyici Özellikler 3

	Digoksin (n=25)	Kontrol (n=24)	P Değeri
Hastaların kullandığı ilaçlar			
ADE-I veya ARB Kullanımı, %	24 95%	24 100%	1
Diüretik kullanımı, %	18 72%	18 75%	1
Spironolakton kullanımı, %	21 84%	17 70.8%	,44
Beta bloker kullanımı, %	21 84%	24 100%	0,1

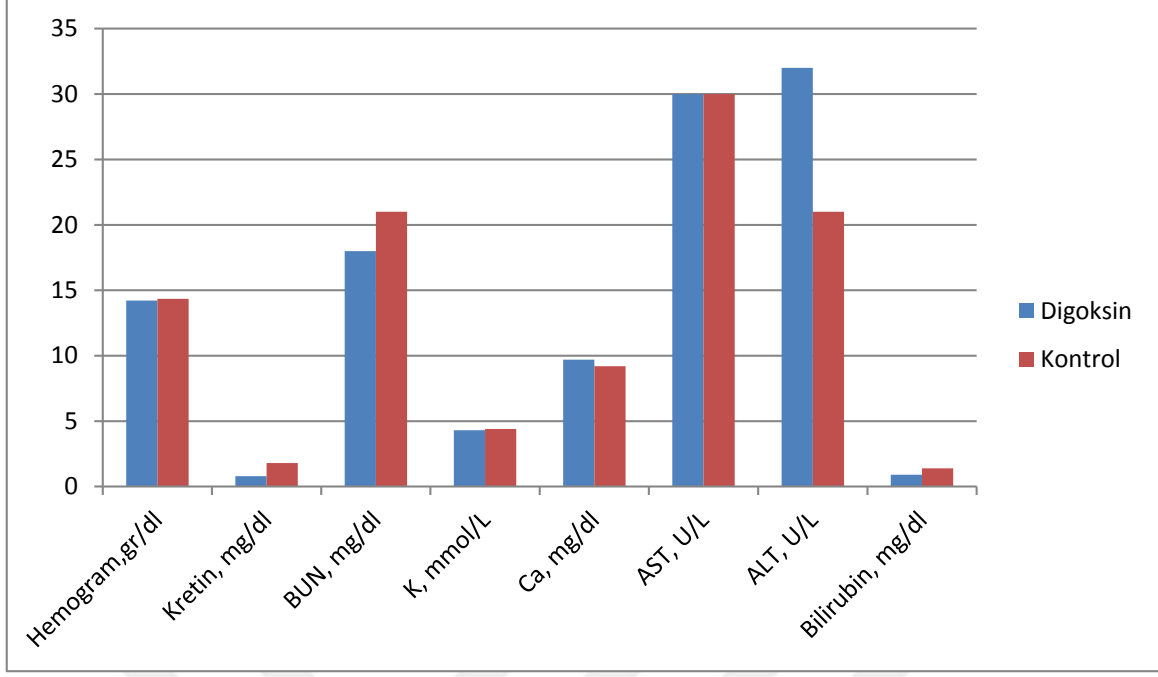
Şekil 8. Digoksin ve Kontrol gruplarının kullandığı ilaçlar



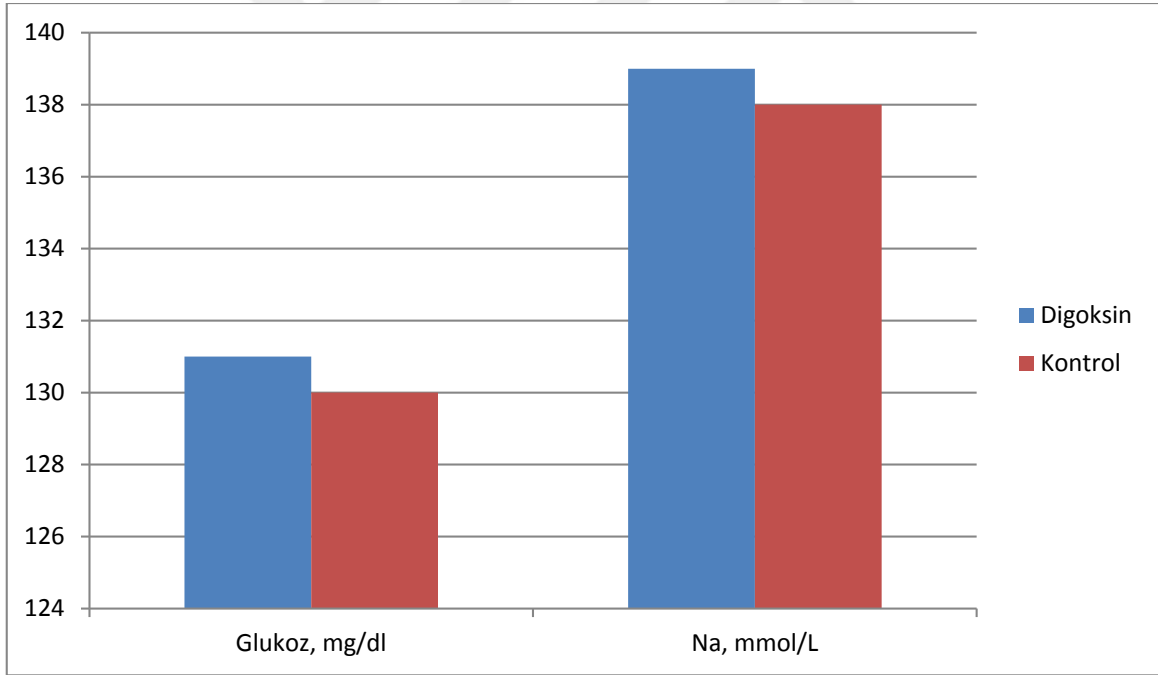
Tablo 10. Digoxin ve kontrol gruplarının hemogram ve biyokimya değerleri

	Digoxin	Kontrol	P
Hemoglobin, gr/dl	14,22+1,92	14,35+1,43	.63
Glukoz, mg/dl	131,16+69	130,87+60,80	.63
Kreatin, mg/dl	0,8+0,29	1,07+0,4	.35
BUN, mg/dl	18,36+8,82	21,75+10,54	.13
Na,mmol/L	139,28+4,43	138,7+4,32	.47
K, mmol/L	4,38+0,36	4,48+0,55	.44
Ca, mg/dl	9,72+0,62	9,2+0,85	.02
AST, U/L	30,08+14,67	30,08+26,26	.34
ALT, U/L	32,36+19,51	21,12+10,10	.05
Total Bilirubin, mg/dl	0,99+1,72	1,4+1,83	.07

Şekil 9. Digoxin ve kontrol gruplarının hematolojik ve biyokimyasal değerleri 1



Şekil 10. Digoksin ve kontrol gruplarının hematolojik ve biyokimyasal değerleri 2



Hemodinamik parametreler

Çalışma boyunca hem digoksin hem de kontrol grubundaki hastaların kalp hızlarında anlamlı düşme gözlemlendi. Çalışma sonunda digoksin grubundaki ortalama kalp hızı $85 \pm 15,41$ den $74,72 \pm 10,9$ 'a düşerken ($p < 0,001$), kontrol grubunda ortalama kalp hızı $81,04 \pm 16,61$ den $70,58 \pm 15,76$ 'ya düştü ($p < 0,001$)(Tablo 11). Ortalama sistolik kan basıncı düzeyleri hem

digoksin hem de kontrol grubunda anlamlı düşüş gösterdi. Sistolik kan basıncı digoksin grubunda $128,6 \pm 19,66$ 'dan $110,4 \pm 15,47$ 'e ($p<0,001$) düşerken, kontrol grubunda $133,75 \pm 21,78$ 'den $119,79 \pm 15,64$ 'e düştü ($p<0,001$)(Tablo12). Çalışma sonunda ortalama diyastolik kan basıncı digoksin ve kontrol grubunda benzer oranda düşmüştür. Digoksin grubunda $80,4 \pm 12,49$ 'dan $71,0 \pm 10,21$ 'e ($p=0.003$), kontrol grubunda ise $86,04 \pm 13,91$ 'den $80,42 \pm 12,06$ 'ya ($p=0.006$) düşüş izlendi (Tablo 13). Hemodinamik parametrelerde çalışma boyunca gözlenen düzelmeler her iki grup arasında benzerdi.

Tablo 11. Digoksin ve kontrol gruplarında hemodinamik değişikliklerin karşılaştırılması 1

	Digoksin n:25	Kontrol n:24	P değeri
Nabız,atım/dakika			
Bazal	$85 \pm 15,41$	$81,04 \pm 16,61$.15
3.ay	$74,72 \pm 10,9$	$70,58 \pm 15,76$.37
P değeri	<0.001	<0.001	

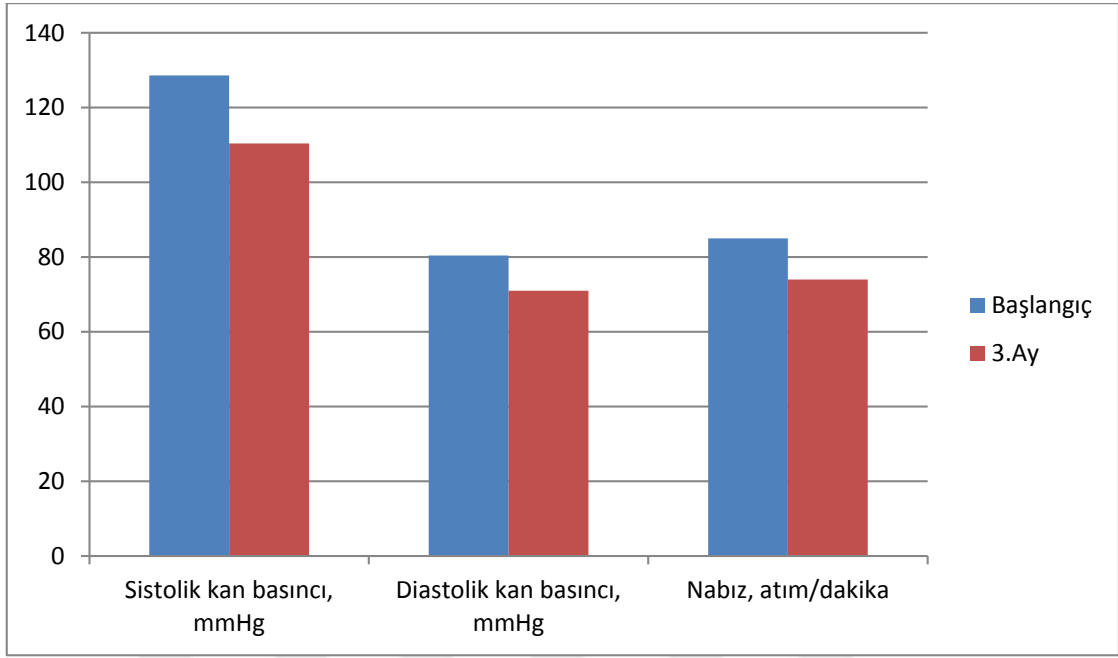
Tablo 12. Digoksin ve kontrol gruplarında hemodinamik değişikliklerin karşılaştırılması 2

	Digoksin n:25	Kontrol n:24	P değeri
SKB, mmHg			
Bazal	$128,6 \pm 19,66$	$133,75 \pm 21,78$.64
3.ay	$110,4 \pm 15,47$	$119,79 \pm 15,64$.06
P değeri	<0,001	<0,001	

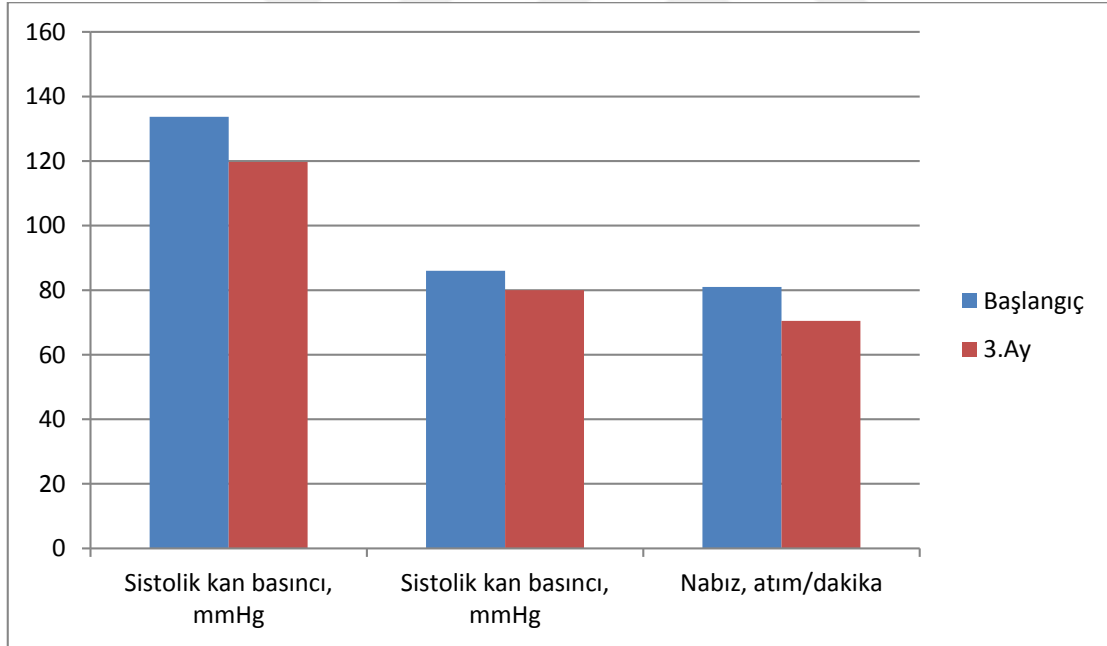
Tablo 13. Digoksin ve kontrol gruplarında hemodinamik değişikliklerin karşılaştırılması 3

	Digoksin n:25	Kontrol n:24	P değeri
DKB , mmHg			
Bazal	$80,4 \pm 12,49$	$86,04' \pm 13,91$.37
3.ay	$71,0 \pm 10,21$	$80,42 \pm 12,06$.00
P değeri	.003	.006	

Şekil 11. Digoksin grubunun hemodinamik parametrelerindeki değişimler



Şekil 12. Kontrol grubunun hemodinamik parametrelerindeki değişimler



Sol ventrikül yeniden şekillenmesi

Çalışma sonunda digoksin grubunda ortalama EF % $36,81 \pm 7,24$ 'ten $40,28 \pm 7,85$ 'e yükselirken ($p:0.006$), kontrol grubunda $39,42 \pm 6,89$ 'dan % $39,98 \pm 9,19$ 'a yükseldi ($p<0.577$). Ejeksiyon fraksiyonunda meydana gelen artış digoksin grubunda anlamlı iken kontrol grubunda EF de ki değişkenlik anlamlı olmadı (Tablo 14). Sol ventrikül diyastol sonu hacminde ki

değişim digoksin grubunda anlamlı iken kontrol grubunda bazal değerlere göre anlamlı düzelme görülmedi. Sol ventrikül diyastol sonu hacmi digoksin grubunda $164,97 \pm 43,86$ 'dan $156,03 \pm 49,62$ 'ye düşerken ($p<0.041$), kontrol grubunda $151,65 \pm 46,92$ 'den $152,81 \pm 39,10$ 'a yükseldi ($p:1$). Çalışma boyunca sol ventrikül diyastol sonu hacmindeki değişim digoksin grubunda gözlenirken kontrol grubunda değişkenlik olmamıştır (Tablo 15). Digoksin tedavisi alan grupta sol ventrikül sistol sonu hacmin de bazal değerlere göre anlamlı düzelme gözlenirken kontrol grubunda değişiklik olmadı. Sol ventrikül sistol sonu hacmi digoksin grubunda $103 \pm 36,73$ 'den $94,61 \pm 40,62$ 'ye düşerken ($p:0.015$), kontrol grubunda $93,79 \pm 36,77$ 'den $94,38 \pm 34,86$ 'ya yükseldi ($p:0,932$) (Tablo 16).

Tablo 14. Digoksin ve kontrol grubunun ejeksiyon fraksiyonu üzerine etkilerinin karşılaştırılması

	Digoksin n:25	Kontrol n:24	P değeri
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, %			
Bazal	$36,81 \pm 7,24$	$39,42 \pm 6,89$.17
3.ay	$40,28 \pm 7,85$	$39,98 \pm 9,19$.19
P değeri	.006	<0.57	

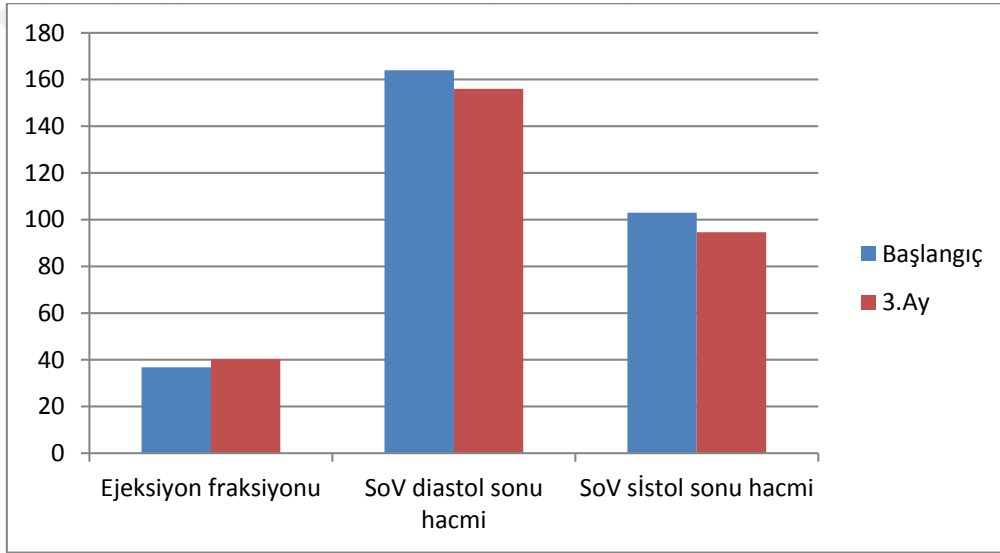
Tablo 15. Digoksin ve kontrol grubunun sol ventrikül diyastol sonu hacmi üzerine etkilerinin karşılaştırılması

	Digoksin n:25	Kontrol n:24	P değeri
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi, ml			
Bazal	$164,97 \pm 43,86$	$151,65 \pm 46,92$.20
3.ay	$156,03 \pm 49,62$	$152,81 \pm 39,10$.97
P değeri	<0.041	1	

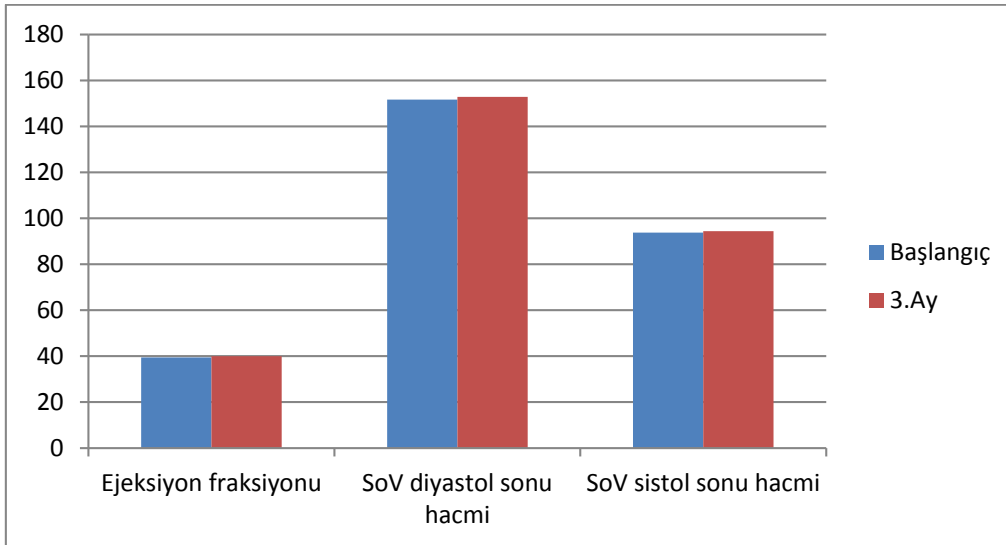
Tablo 16. Digoksin ve kontrol grubunun sol ventrikül sistol sonu hacmi üzerine etkilerinin karşılaştırılması

	Digoksin n:25	Kontrol n:24	P değeri
Sol ventrikül sistol sonu hacmi, ml			
Bazal	103 ± 36,73	93,79 ± 36,77	.14
3.ay	94,61 ± 40,62	94,38 ± 34,86	.50
P değeri	.015	.93	

Şekil 13. Digoksin grubunun yeniden şekillenme üzerine etkisi



Şekil 14. Kontrol grubunun yeniden şekillenme üzerine etkisi



QRS süreleri

Digoksin grubundaki hastaların ortalama QRS süreleri: Başlangıç QRS; 127,08 ms, 3. ayda ki QRS ; 117,96 ms iken ($p < 0,001$), kontrol grubunun ortalama QRS süresi: Başlangıçta QRS; 113,21 ms, 3. ayda ki QRS; 113,5 ms idi ($p=1$)(Tablo 7). Digoksin grubunda ki hastaların 11'inde LBBB bulunurken bu sayı kontrol grubunda 9 idi.

Tablo 17. Digoksin ve kontrol gruplarında QRS sürelerinin karşılaştırılması

	Digoksin n:25	Kontrol n:24
QRS süreleri, ms		
Bazal	127,08	113,21
3.ay	117,96	113,5
P değeri	$p < 0,001$	1

İntraventriküler disenkroni

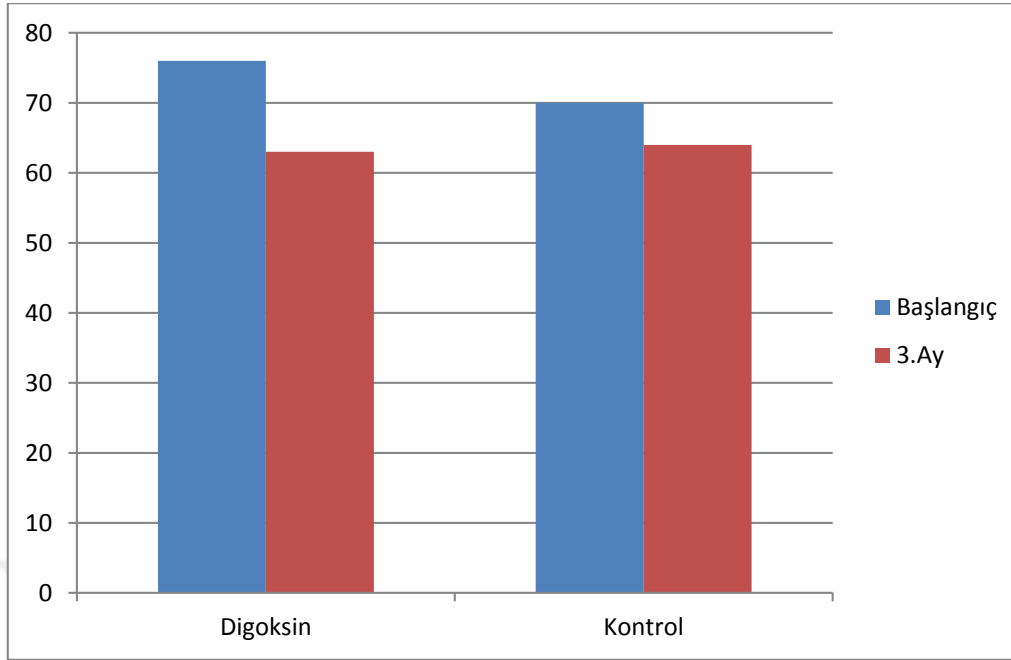
Çalışma sonunda hem digoksin hem de kontrol grubunda intraventriküler disenkronide anlamlı düzelme gözlemlendi. Digoksin grubunda başlangıçta $76,56 \pm 18,35$ ms olan septal duvar ile lateral/posterior duvar arasındaki gecikme 3.ay sonunda $63,68 \pm 16,94$ ms'ye ($p < 0,001$) geriledi. Kontrol grubunda başlangıçta $70,79 \pm 14,03$ ms olan septal duvar ile lateral/posterior duvar arasındaki gecikme 3.ay sonunda $64,50 \pm 13,59$ ms'ye ($p:0.013$) geriledi (Tablo 17). Çalışma boyunca intraventriküler disenkronideki düzelme digoksin grubunda kontrol grubuna göre daha fazla seyretti ($p:0.044$).

Tablo 18. Digoksin ve kontrol gruplarında intraventriküler disenkroninin karşılaştırılması

	Digoksin n:25	Kontrol n:24	P değeri
İntraventriküler disenkroni, ms			
Bazal	$76,56 \pm 18,35$	$70,79 \pm 14,03$.51
3.ay	$63,68 \pm 16,94$	$64,50 \pm 13,59$.62
P değeri	$< 0,001$.013	.044*

* Digoksin ve kontrol gruplarında intraventriküler disenkroni değişiminin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Şekil 15. Digoksin ve kontrol gruplarında intraventriküler disenkroninin karşılaştırılması



İnterventriküler disenkroni

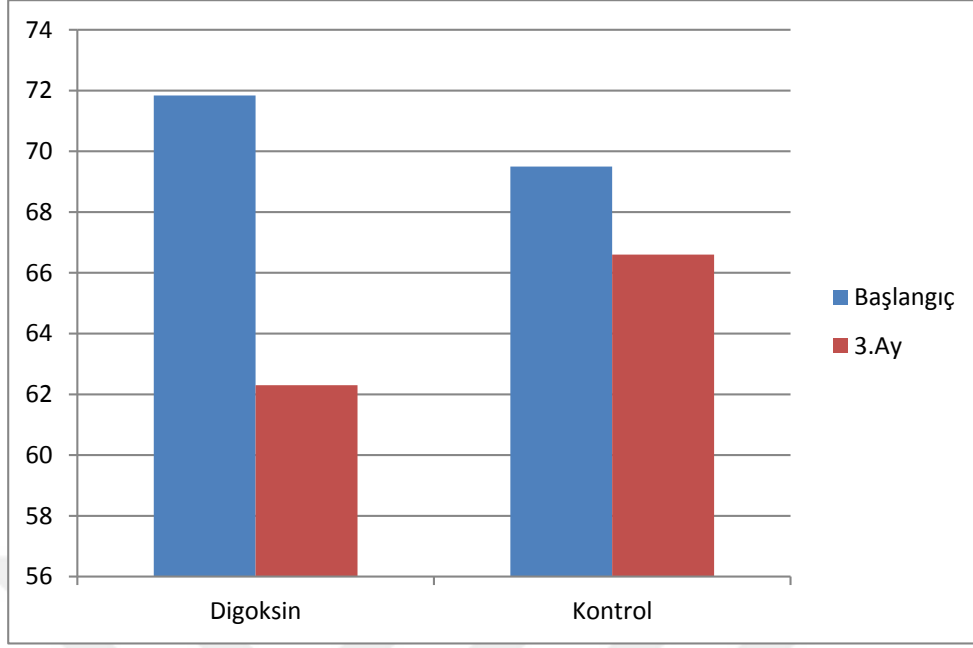
Digoksin grubunda başlangıçta $71,84 \pm 22,53$ ms olan interventriküler gecikme 3.ay sonunda $62,32 \pm 21,64$ ms'ye ($p:0.002$) geriledi. Kontrol grubunda ise başlangıçta $69,50 \pm 21,14$ ms olan interventriküler gecikme 3.ay sonunda $66,63 \pm 18,36$ ($p:0,324$) geriledi. Digoksin grubunda ki düşüş kontrol grubunda düşüşe göre anlamlıydı ($p<0.05$). (Tablo 18).

Tablo 19. Digoksin ve kontrol gruplarında interventriküler disenkroninin karşılaştırılması

	Digoksin n:25	Kontrol n:24	P değeri
İnterventriküler disenkroni, ms			
Bazal	$71,84 \pm 22,53$	$69,50 \pm 21,14$.67
3.ay	$62,32 \pm 21,64$	$66,63 \pm 18,36$.30
P değeri	.002	.324	<0.05*

* Digoksin ve kontrol gruplarında interventriküler disenkroni değişiminin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Şekil 16. Digoksin ve kontrol gruplarında interventriküler disenkroninin karşılaştırılması



5. TARTISMA

Çalışmamızda digoksin tedavisinin intraventriküler ve interventriküler disenkroni üzerine olan etkisini araştırdık ve sonuçta digoksin tedavisinin intraventriküler ve interventriküler disenkroniyi düzelttiğini bulduk. Litaratür taramasında digoksinin intraventriküler ve interventriküler disenkroni üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktaydı.

Ekokardiyografi, disenkroni değerlendirmesinde klinisyenlerin sık başvurduğu bir değerlendirme yöntemidir. M-mod inceleme, doku Doppler inceleme ve strain inceleme yöntemleri bu amaçla kullanılmaktadır. Disenkroni incelemesinde bunlardan hangisinin kullanılması gerektiği konusunda henüz fikir birliği sağlanamamıştır. Mevcut yöntemler arasında en yaygın kullanılanı ve en çok değerlendirmeye tabi tutulmuş olanı doku Doppler incelemedir (32). Bu nedenle çalışmayı doku Doppler inceleme yöntemiyle yaptık.

Disenkroni üzerine yapılan çalışmalar genellikle beta blokerler ve KRT üzerine yoğunlaşmıştır. Çalışmamız da intraventriküler disenkroni her iki grupta düzelme göstermiştir. Bununla birlikte digoksin grubunda ki düzelme kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı saptanmıştır. Kontrol grubunda disenkroni de düzelme olmasını hastalara yeni başlanan beta bloker tedavisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu düzelme literatur verileri ile uyumludur ve daha önce karvedilol ile yapılan iki çalışmada disenkroninin düzeldiği gösterilmiştir (5, 6). Takemoto ve ark yaptığı çalışmada plasebo alan hastalar kontrol gurubu olarak seçilirken, Castro ve ark. tarafından yapılan çalışma kontrol grubu olmadan tamamlanmıştır. Çalışmamızın beta bloker tedavisi üzerine digoksin tedavisi ekleyerek disenkroni üzerini etkisini inceleyen ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Yasuhiko ve ark. dar QRS kompleksine sahip, ejeksiyon fraksiyonu % 40'ın altında olan, non-iskemik dilate kardiyomyopati 15 hastada karvedilolün intraventriküler disenkroni üzerine etkilerini incelemiştir (5). Bu çalışmada, tüm hastalara karvedilolün yanında ADE-I'de verilmiş. Çalışma süresince karvedilolün idame dozu 11 ± 6 mg olarak hesaplanmış. Hastalara çalışma başında, 1. ayda ve 6. ayda ekokardiyografik değerlendirme yapılmış. İntraventriküler disenkroni değerlendirmesi ekokardiyografik olarak 12 segmentte QRS

kompleksinin başlangıcı ile pik segmental strain arasındaki sürenin ölçümü ile yapılmış. Altı ay sonunda karvedilolün bazal değerlere göre EF’de anlamlı artış sağladığı, sol ventrikül hacimlerini, NT pro-BNP düzeylerini ve intraventriküler dissenkroniyi anlamlı derecede azalttığı görülmüş. Bunun yanında karvedilolün pik segmental strain değerlerinde anlamlı düzeyde artırdığı gözlemişi (5). Ejeksiyon fraksiyonunda ki artış 6. ayda anlamlı düzeye ulaşırken, pik segmental strain değerelerindeki artış ve intraventriküler dissenkronideki azalma 1. ayda anlamlı düzeye ulaşmış. İnterventiküler disenkronideki düzelme 1. Ayda istenilen düzeye ulaşamamıştır. Karvedilolün bu etkisi araştırmacılar tarafından kalp hızında ve ard yükte oluşturduğu azalmaya, kalp yetersizliğinin ilerlemesine neden olan nörohumoral faktörleri azaltmasına ve antiapopitotik etkinliğine bağlanmıştır. Bizim çalışmamızın sonucuda bulduğumuz intraventriküler disenkroni ve interventriküler disenkronide ki değişimler bu çalışma ile uyumludur.

Beta blokerler ile yapılan diğer çalışmada Castro ve ark. ejeksiyon fraksiyonu %40’ın altında olan 30 hastayı karvedilol tedavisi altında 6 ay takip etmişlerdir. Hastalara ortalama 22 mg idame dozunda karvedilol vermişlerdir. Altı ay sonunda radyonüklid faz analizli izotop venrikülografi ile yapılan kontrollerde karvedilolün intraventriküler disenkroniyi başlangıç değerlerine göre anlamlı şekilde azalttığını göstermişlerdir (6). Alt grup analizinde intraventriküler disenkronideki azalmanın non-iskemik KMP’li hastalarla sınırlı kaldığı, iskemik KMP’li hastalarda belirgin düzelme olmadığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettik. Ancak bu çalışmada yöntem olarak hastalara iki defa radyonüklid sintigrafi ile görüntülenme yapılmış ve hastalar radyasyona maruz kalmıştır. Bizim çalışmamızda kolay ulaşılabilen, ucuz, daha az bir süre isteyen, hastaya yan etkisi olmayan ancak operatör bağımlı doku dopler yöntemi ile yapıldı.

Medikal tedaviye karşı KRT tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda KRT’nin daha üstün olduğu görülmüştür. Disenkroni bulunan hastalarda biventriküler pacemakerlar ile uygulanan KRT’nin, sağkalımı artırdığı ve semptomları azalttığı bilinmektedir. Bu konuda yapılmış en geniş çalışmalardan biri olan COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) çalışmasında EF’si % 35’in altında, QRS süresi 120 ms’nin üzerinde olan 1520 hasta sadece medikal tedavi, medikal tedavi +biventriküler pacemaker ve medikal tedavi + biventriküler pacemaker + defibrilatör kollarına randomize edildi. Hastaların %65’i beta bloker, %70’i ADE inhibitörü ve %95’i diüretik almaktaydı. Ortalama 16 aylık takip süresinin sonunda, hem medikal tedavi ile birlikte biventriküler pacemaker kolunda hem de medikal tedavi ile biventriküler pacemaker ve defibrilatör kolunda

herhangi bir nedene bağılı ölüm ve hastaneye yatışları kapsayan birleşik sonlanım noktasında medikal tedavi koluna oranla anlamlı azalma görüldü. Ancak medikal tedavi + biventriküler pacemaker kolu ile medikal tedavi kolu ölüm riski açısından karşılaştırıldığında, biventriküler pacemakerların ölüm riskinde belirgin azalma sağlamadığı görüldü. Ek olarak, çalışmanın altgrup analizlerinde biventriküler pacemaker tedavisinin, iskemik KMP'li hastalardan oluşan alt grupta medikal tedavi grubuna göre mortaliteyi azaltmadığı görüldü. Bununla birlikte, non-iskemik KMP'li hastalardan oluşan alt grupta mortalite azalması anlamlı idi (57).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin etkilerini incelemiş diğer geniş ölçekli çalışma CARE-HF (Cardiac Resynchronization-Heart Failure) çalışmasıdır. Bu çalışmaya 120 ms'nin üzerinde QRS genişliği, % 35'in altında EF'si ve NYHA sınıf III-IV fonksiyonel kapasiteleri olan 813 hasta dahil edildi. Hastaların 404'ü medikal tedavi koluna, 409'u medikal tedavi ile biventriküler pacemaker koluna randomize edildi. Uygulanan medikal tedavi iki grupta benzerdi. Beta bloker kullanımı % 70, ADE inhibitörü kullanımı % 90, diüretik kullanımı % 50 düzeyindeydi. Bu çalışmada, COMPANION çalışmasından farklı olarak hastaların % 45'i digoksin almaktaydı. Ortalama 30 aylık takip sonrasında KRT'nin sadece medikal tedavi ile karşılaştırıldığında ölüm (% 20'ye karşı % 30) ve hastaneye yatışları istatistiki anlam taşıyacak düzeyde azalttığı (% 46' ya karşı % 31) görüldü. Bu çalışmada da COMPANION çalışmasına benzer şekilde CRT'nin non-iskemik KMP' li hastalarda iskemik KMP'li hastalara göre daha faydalı olduğu gözlenmiştir (58). Bu iki çalışmada CRT'nin disenkroniyi düzeltip sağ kalımı artırdığını göstermiştir. Ne yazık ki, COMPANION çalışmasında hastalara digoksin verilmemiş ve CARE-HF çalışmasında günümüze kadar yayınlanan verilerinde digoksinin hangi dozda verildiği bildirilmemiştir. Medikal tedavinin yeniden şekillenmeyi azaltarak disenkroni üzerinde olumlu etkilerde bulunabileceğini düşünen araştırmacılar olmuştur. Bu konuda henüz yayınlanmış az sayıda çalışma olup bu çalışmalar da tek başına karvedilolün disenkroni üzerine etkileri incelenmiştir (5,6). CARE-HF çalışmasının sonuçlarının daha iyi çıkması belki de hastalara digoksin tedavisi verilmesi olabilir.

Çalışmamızın 3 aylık takibi sonucunda digoksin tedavisinin sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimlerinde azalmaya neden olduğu, EF'de artış sağladığı gözlemlendi. Bu etki kontrol grubunda görülmedi. Digoksin yeniden şekillenmeyi etkiler ve hücre içi kalsiyum depolanmasını artırarak inotropik etkiyi artırır. Bu etki kasılma gücünün artmasına ve ejeksiyon fraksiyonunda düzelmeye neden olabilir

Khand ve ark. yaptığı çalışmada Atrial fibrilasyonu ve kalp yetersizliği olan 47 hastayı karvedilol ve digoksin+ karvedilolden oluşan iki gruba ayırmışlar. Bu ilaçların birlikte kullanımını her birinin tek başına kullanımından daha etkili olduğu görülmüştür. Ejeksiyon fraksiyonunda ki düzelme iki ilacı birlikte kullanan grupta daha anlamlı olmuştur (59). Çalışmamızda digoksin grubunda anlamlı düzelme olmasının sebebi bu sinerjik etkiden kaynaklanabilir.

Ülkemiz de yapılan bir çalışmada kalp yetersizliği olan hastalarda tek başına kullanılan digoksin tedavisine karvedilol eklendiğinde digoksinin serum konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (60). Bu etki CYP450 etkileşimine bağlı olabileceği speküle edilmiş ek olarak cinsiyet farklılıklarında etkili olduğu ve erkeklerde daha fazla izlenmiştir. Çalışmaya aldığımız hastalarda erkek sayısı daha fazla bulunmaktaydı. Ejeksiyon fraksiyonunda ki artış bu etkileşimden ve digoksinin nörohormanal etkilerinden kaynaklanmış olabilir.

Kontrol grubunda ventrikül sistol sonu hacmi, diyastol sonu hacimi ve ejeksiyon fraksiyonununda bir değişiklik olmamıştır. Daha önce yapılan iki karvedilol çalışmasında takip sürelerinin daha uzun olması ve bu etkilerin en az altı aylık takip sürelerinde olduğu görülmüştür (5,6).

Digoksin grubu interventriküler disenkronide anlamlı düzelme sağlarken bu etki kontrol grubunda anlamlı olmayacak düzeyde izlenmiştir. Kontrol grubunda bu düzelmenin daha az olmasının muhtemel nedeni takip süresinin 3 ay olmasından ve başlangıç ortalama QRS süresinin digoksin grubunda kontrol grubuna göre daha uzun olması disenkroninin daha bozuk olduğu grupta düzelmenin de daha iyi olmasından kaynaklanmaktadır. Sürenin daha uzun tutulması sonucu kontrol grubunda da düzelme olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılığı süremizin 3 ay olmasıdır. Bu 3 aylık süreden dolayı beta blokerlerin interventriküler disenkroni üzerine etkilerinin yeteri kadar görülmediğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Digoksin tedavisi intraventriküler disenkronide anlamlı düzeyde düzelmeye yol açmaktadırlar.

2. Digoksin tedavisi interventriküler disenkronide anlamlı düzeyde düzelme sağlamıştır

3. Digoksin tedavisi sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu hacimlerini azaltıp ve ejeksiyon fraksiyonunu anlamlı derecede artırmıştır.

Digoksin tedavisinin tüm bu parametreler üzerine yaptıkları olumlu etkileri ile disenkroni üzerinde ki etkisi standart kalp yetersizliği tedavisine göre daha üstündür.

7. KAYNAKLAR

1. Piotr Ponikowski (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Hector Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), Jose´ Ramo´n Gonza´lez-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Burkert Pieske (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Luis M. Ruilope (Spain), Frank Ruschitzka (Switzerland), Frans H. Rutten (The Netherlands), Peter van der Meer (The Netherlands), ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart Failure 2016, European Heart Journal, 2016;37:2136-2158
2. Ener R., Kanita Dayalı Kalp Yetersizliği, Nobel tıp yayımları, İstanbul, Bölüm 1.3, Sayfa; 139-143 (2010)
3. Pehlivanoğlu S., Ener R (ed)., Temel Kardiyoloji Semiyoloji ve Kardiyovasküler Hastalıklar, Nobel tıp yayımları, İstanbul, Sayfa; 537-557 (2007)
4. Cho GY, Song JK, Park WJ, et al. Mechanical dyssynchrony assessed by tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration. J Am Coll Cardiol 2005;46:2237–43
5. Takemoto Y., Hozumi T., Sugioka K. et al., Beta-Blocker Therapy Induces Ventricular Resynchronization in Dilated Cardiomyopathy With Narrow QRS Complex, Journal of the American College of Cardiology, 2007; 49:7
6. Castro P., Mc-Nab P., Quintana J C., Effects of Karvedilol Upon Intra- and Interventricular Synchrony in Patients With Chronic Heart Failure, Am J Cardiol, 2005;96:267–269
7. Keleş İ., Gürgün C., İlerigelen B., Eren B. ve diğ., Kalp Yetersizliğine Güncel Bakış, Akademi yayın evi, İstanbul, Bölüm 2-4: Sayfa:33-71(2014)
8. Nabel E.G., Braunwald E., A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction, N Engl J Med, 2012;366:54-63
9. Roger V.L., Go, A.S., Lloyd-Jones, D.M., Heart Disease and Stroke Statistics 2012 update: A Report from the American Heart Association, Circulation, 2012;125,e2:220

10. Chen J., Normand L.S., Wang Y., Krumholz H.M., National and Regional Trends in Heart Failure Hospitalization and Mortality Rates for Medicare Beneficiaries 1998-2008, *JAMA*, 2011; 306:1669-1678
11. Roger V. L., The Heart Failure Epidemic *Int J Environ Res Public Health*, 2010;7: 1807-1830
12. Dickstein K. et al., ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine, *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388-442
13. Hummel S.L., Pauli N.P., Krumholz H.M., Thirty-day Outcomes in Medicare Patients with Heart Failure at Heart Transplant Centers, *Circ Heart Fail*, 2010; 3:244-252
14. Ross J.S., Chen J., Lin Z., Recent National Trends in Readmission Rates after Heart Failure Hospitalizations, *Circ Heart Fail*, 2010:97-103
15. Değertekin M., Ergene O., Kozan Ö. ve diğ., Prevalence of Heart Failure in Turkish Adult Population: Results from Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey (HAPPY) study, *European heart journal*, 2010; 31(supplementum): p:599
16. Yancy C.W., Jessup M., et al., 2013 ACC/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, *Circulation*, 2013;128: p240–327
17. Francis G.S., WilsonTang W.H., Walsh R.A., Hurst's The Heart 13th Edition, McGraw-Hill Education (MHE), New York City, Chapter 26-28: p719-800, (2014)
18. Douglas L. Mann., Douglas P., Zipes., Peter Libby, Robert O Bonow: Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, Elsevier, 9th ed.(2012)
19. Chin MH., Goldman L., Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure, *Am J Public Health*, 1997;87(4):643-8.
20. Tsuyuki RT., McKelvie RS., Arnold JM., Avezum A., Jr., Barretto AC., Carvalho AC., et al, Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations, *Arch Intern Med*, 2001;161(19):2337-42

21. Benedict CR., Johnstone DE., Weiner DH., et al. Relation of neurohormonal activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction. Report from registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction, *J Am Coll Cardiol*, 1994;23:1410–20
22. Kozan Ö., Zoghi M., Ercan E., Tengiz İ., Şentürk T., Serdar O.A., Temel Kardiyoloji, Güneş Tıp Kitapevleri, İstanbul, Bölüm 10:577-90 (2011).
23. Cleland J.G., Dargie H.J., Ford I., "Mortality in Heart Failure: Clinical Variables of Prognostic Value", *Br Heart J*, 1987; 58:572-82
24. Keleş İ., Gürgün C., İlerigelen B., Eren B., ve diğ., Kalp Yetersizliğine Güncel Bakış, Akademi yayın evi, İstanbul, Bölüm 1: Sayfa:18-31(2014)
25. Rose EA., Gelijns AC., Moskowitz AJ., Heitjan DF., Stevenson LW., Dembitsky W., et al., Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure, *The New England journal of medicine*, 2001;345(20):1435-43
26. Young JB., Abraham WT., Smith AL., Leon AR., Lieberman R., Wilkoff B., et al., Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial, *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2003;289(20):2685-94.
27. Lee D.S., Mamdani M.M., et al., Trends in Heart Failure Outcomes and Pharmacotherapy :1992 to 2000, *Am J Med*, 2004; 116(9): 581-9
28. Roger V.L., Weston S.A., et al., Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-based Population, *JAMA*, 2004; 292: 344–50
29. Gorodeski E.Z., Chu E.C., et al., Prognosis on Chronic Dobutamine or Milrinone Infusions for Stage-D Heart Failure, *Circ Heart Fail*, 2009; 2(4): 320-4
30. Loehr L.R., Rosamond W.D., Chang P.P., et al., Heart Failure Incidence and Survival from the Atherosclerosis Risk in Communities study, *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1016–22
31. Ammar K.A., Jacobsen S.J., et al., Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages: Application of the American College of Cardiology/American Heart Association Heart Failure Staging Criteria in the Community, *Circulation*, 2007;115: 1563–70
32. Gorcsan J., Mulukutla S., Wang H., Jacques D., Feldman AM., Measurement of left ventricular wall motion asynchrony in patients with left bundle branch block using tissue Doppler Echocardiography (abstr), *J Card Fail* 2000;6 (suppl 3):4337

33. Unverferth DV., Magorien RD., Moeschberger ML., et al., Factors influencing the one year mortality of dilated cardiomyopathy, *Am J Cardiol* ,1984 July1;54(1):147
34. Curry CW., Nelson GS., Wyman BT., et al.. Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3 Dtagged magnetic resonance imaging, *Circulation*, 2000; 101: E2
35. Prinzen FW., Cheriex EC., Delhaas T., van Oosterhout MF., Arts T., Wellens HJ., Reneman RS., Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block, *Am Heart J* ,1995;130:1045–53.
36. Yiu SF., Enriquez-Sarano M., Tribouilloy C., Seward JB., Tajik AJ., Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: a quantitative clinical study, *Circulation*, 2000; 102: 1400
37. St John Sutton MG., Plappert T., Abraham WT., et al., Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure, *Circulation*, 2003; 107: 1985-90.
38. Auricchio A., Ing J., Spinelli JC., Kramer AP., et al., Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay, *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1163-9
39. Grines CL., Bashore TM., Boudolvas H., et al., Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony, *Circulation*, 1989; 79: 845–53
40. Yu C-M., Chau E., Sanderson JE., et al., Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved chronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure, *Circulation*, 2002; 105: 438–45
41. Achilli A., Sassara M., Ficili S., Pontillo D., Achilli P., et al., Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and narrow QRS, *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 2117–2438
42. Rouleau F., Merheb M., Geffroy S., et al., Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy, *Pacing Clin Electrophysiol*, 2001; 24: 1500–6

43. Pitzalis MV., Iacoviello M., Romito R., et al., Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony, *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1615–2239.
44. Yu CM., Lin H., Zhang Q., High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration, *Heart*, 2003;89:54–60.
45. Penicka M., Bartunek J., De Bruyne B., Vanderheyden M, Goethals M., DeZutter M., Brugada P., and Geelen P., Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography, *Circulation* ,2004; 109: p: 978–983.
46. Bader H., Garrigue S., Lafitte S., et al., Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients, *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 248 –56.
47. Ansalone G., Giannantoni P., Ricci R., et al., Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment, *Am Heart J*, 2001; 142: 881–96.
48. Garrigue S., Reuter S., Labeque JN., et al., Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block, *Am J Cardiol*, 2001;88:1436–41.
49. Gheorghide M., van Veldhuisen DJ., Colucci WS., Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders, *Circulation*, 2006;113(21):2556- 64.
50. Boyle JS., Kirk MA., Digitalis Glycosides In: Tintinalli JE, Tintinalli's Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide, seventh edition, New York, McGraw Hill, 2010: 1260-64.
51. Digitalis Investigation Group, The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure: the Digitalis Investigation Group, *N Engl J Med*, 1997; 336: 525–533-48
52. Ahmed A., Waagstein F., Pitt B., et al. ,Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial, *Am J Cardiol*, 2009;103(1):82-7.
53. Winter M.E., Basic clinical pharmacokinetics. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 2004.

54. Slatton M., et al., Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm, *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29 : 1206-1213.
55. Tamargo J., Delpón E., Caballero R., The safety of digoxin as a pharmacological treatment of atrial fibrillation, *Expert Opin Drug Saf.*,2006;5(3):453-67.
56. Goldberger ZD., Goldberger AL., Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure., *Am J Cardiol*, 2012; 109:1818.
57. Bristow MR., Saxon LA., Boehmer J., et al. .Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure, *N Engl J Med*, 2004;350:2140 –2150
58. Wikstrom G., Lundqvist CB., Andren B., et al., The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CAREHF trial, *Eur Heart J*. 2009 Jan 24.
59. Khand AU., Rankin AC., Martin W., Taylor J., Gemmell I., Cleland JG., Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure, *J Am Coll Cardiol*, 2003 Dec 3;42(11):1944-50.
60. Baris N., Kalkan S., Güneri S., Bozdemir V., Guven H., Influence of carvedilol on serum digoxin levels in heart failure: is there any gender difference, *Eur J Clin Pharmacol*, 2006 Jul;62(7):535-8.

TC
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Kayseri İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Başhekimliği

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI : MÜSEFİN ÇARBA
UZMANLIK DALI : KARDİYOLOJİ
TEZİN KONUSU : KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA ENDOKİN TABAKASININ
SİNERJİK İNERJİ ETKİSİ

1- Sayfa Sayısı	:	61		
2- Tablo Sayısı	:	19		
3- Resim Sayısı	:			
4- İstatistik(Şekil Grafik) sayısı	:	16		
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	:		Geçerli: <input checked="" type="checkbox"/>	Geçerli değil: <input type="checkbox"/>
6- Yayı Tertib	:		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Konuyu anlatma ve Konuya hakimiyeti	:		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8- İçeriklerinin bilimsel Sakımdan tutumu	:		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- Orjinal olup olmadığı	:		Orjinal: <input checked="" type="checkbox"/>	Orjinal değil: <input type="checkbox"/>

SONUÇ: BAŞARILI / BAŞARISIZ

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

BAŞKAN

Doç. Dr. Ahmet Feriz BAKTIR
Başhekimlik Kurul Başkanı
Etil. es. 030 10 10
Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi

ÜYE

Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇELİK
Başhekimlik Kurul Üyesi
Etil. es. 030 10 10
Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi

ONAY

ÜYE

Doç. Dr. Selim ÖZKAN
Başhekimlik Kurul Üyesi
Etil. es. 030 10 10
Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi