

**T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi**

**İSKEMİK OLMAYAN KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA
KARVEDİLOL İLE NEBİVOLOLÜN SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK
VE DİYASTOLİK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mustafa KARABACAK

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Abdullah DOĞAN

2010 – ISPARTA

TEŞEKKÜR

Bu tezin her aŐamasında bana destek olan, tez danıŐmanım değerli hocam Prof. Dr. Abdullah Doğan'a, uzmanlık eğitimim suresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, değerli hocalarım Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Ahmet AltınbaŐ, Doç. Dr. Mehmet Özaydın, Doç. Dr. Doğan Erdoğan, Doç. Dr. Ercan Varol ve Yard. Doç. Dr. Süleyman Murat Aslan'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim suresince birlikte çalıŐtıđım asistan arkadaşlarıma ve manevi desteğini eksik etmeyen babam, annem, ablam, kardeŐim ve eŐim Dr. Pınar Karabacak'a en içten duygularla teşekkür ederim.

Dr. Mustafa KARABACAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	vi
TABLolar ÇİZELGESİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetersizliği	3
2.1.1. Kalp Yetersizliği Tanımı	3
2.1.2. Kalp Yetersizliği Epidemiyoloji	3
2.1.3. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması	4
2.1.3.1. Kalp Yetersizliğinin Sebep-Sonuç İlişkisine Dayanarak Sınıflanması	4
2.1.3.1.1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği	4
2.1.3.1.2. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği	4
2.1.3.1.3. Sağ ve Sol Kalp Yetersizliği	5
2.1.3.1.4. Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği	5
2.1.3.1.5. Öne ve Geriye Doğru Kalp Yetersizliği	5
2.1.3.2. Fonksiyonel Kapasiteye Göre Kalp Yetersizliği Sınıflaması	5
2.1.4. Kalp Yetersizliğinin Nedenleri	6
2.1.5. Risk Faktörleri ve Presipitan Faktörler	7
2.1.6. Patofizyoloji	7
2.1.6.1. Frank Starling Mekanizması	8
2.1.6.2. Nörohormonal Mekanizmalar	9
2.1.6.2.1. Sempatik Sistem Aktivasyonu	9
2.1.6.2.2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi	9
2.1.6.2.3. Natriüretik Peptitler	10
2.1.6.2.4. Endotelinler	10
2.1.6.2.5. Arjinin-Vazopressin	10
2.1.6.2.6. Sitokinler	11
2.1.7. Miyosit Hipertrofisi ve Yeniden Biçimlenme	11
2.1.8. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri	11

2.1.8.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	11
2.1.8.2. Elektrokardiyografi.....	12
2.1.8.3. Telekardiyografi.....	13
2.1.8.4. Laboratuvar Testleri.....	13
2.1.8.4.1. Natriüretik Peptitler.....	13
2.1.8.5. Ekokardiyografi.....	13
2.1.8.5.1. Normal Mitral Akımlar.....	15
2.1.8.5.2. Anormal Diyastolik Doluş Türleri.....	16
2.1.8.5.3. Kalp Yetersizliği ve Miyokart Performans İndeksi.....	17
2.1.8.6. Radyonüklid Ventrikülografi.....	18
2.1.8.7. Koroner Anjiyografi.....	18
2.1.8.8. Sağ Kalp Kateterizasyonu.....	18
2.1.9. Kalp Yetersizliğinde Tedavi.....	18
2.1.9.1. Kalp Yetersizliğinde İlaç-Dışı Tedavi.....	19
2.1.9.2. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri.....	20
2.1.9.3. Anjiotensin Reseptör Blokerleri.....	20
2.1.9.4. Beta Blokerler.....	21
2.1.9.5. Aldosteron Antagonistleri.....	23
2.1.9.6. Hidralazin ve Nitratlar.....	24
2.1.9.7. Digoksin.....	24
2.1.9.8. Diüretikler.....	24
2.1.9.9. Nitrogliserin.....	25
2.1.9.10. Nesiritit.....	25
2.1.9.11. Kalsiyum Duyarlılığını Arttıran Ajanlar.....	25
2.1.9.12. Milrinon.....	25
2.1.9.13. Dobutamin.....	25
2.1.9.14. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (KRT).....	26
2.1.10. Kalp Yetersizliğinde Prognoz.....	26
3. MATERYAL VE METOD.....	27
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yeri.....	27
3.2. Hastalar.....	27
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması.....	28

3.4. Ekokardiyografi	28
3.5. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	42
5.1. Kalp Yetersizliğinde Beta Blokerlerin Rolü.....	42
5.2. Beta Blokerlerin Sistolik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi.....	43
5.3. Beta Blokerlerin Diyastolik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi.....	45
5.4. Beta Blokerlerin Sol Ventrikül Global Fonksiyonları Üzerine Etkisi	46
5.5. Çalışmanın Sınırlamaları	47
5.6. Sonuç	47
ÖZET	48
SUMMARY	50
KAYNAKLAR	52

SİMGELER ve KISALTMALAR

KY	: Kalp yetersizliği
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
NYHA	: New York Kalp Birliği
FK	: Fonksiyonel kapasite
SV	: Sol ventrikül
RV	: Sağ ventrikül
KMP	: Kardiyomiyopati
NO	: Nitrik oksit
MPI	: Miyokard performans indeksi
İVGZ	: İzovolümetrik gevşeme zamanı
İVKZ	: İzovolümetrik kasılma zamanı
EZ	: Ejeksiyon zamanı
DZ	: Deselasyon zamanı
KAH	: Koroner arter hastalığı
HT	: Hipertansiyon
Mİ	: Miyokard infarktüsü
ACEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
DM	: Diyabetes mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
KRT	: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1. Kalp yetersizliğinin patofizyolojisi.	8
Şekil 2. Sempatik sistem aktivasyonunun zararlı etkileri.	9
Şekil 3. Doppler ekokardiyografi ile MPI hesaplanması.	17
Şekil 4. Altı aylık karvedilol ve nebivolol tedavisiyle fonksiyonel kapasitede değişim.	37
Şekil 5. Karvedilol ve nebivolol gruplarında tedaviyle ejeksiyon fraksiyonunda değişim.	37
Şekil 6. Karvedilol ve nebivolol gruplarında tedaviyle ejeksiyon zamanında değişim.	38
Şekil 7. Karvedilol ve nebivolol gruplarında tedaviyle izovolemik kontraksiyon zamanında değişim.	38
Şekil 8. Karvedilol veya nebivolol tedavi gruplarında mitral E/A oranında değişim. ..	39
Şekil 9. Karvedilol ve nebivolol gruplarında, tedaviyle izovolemik gevşeme zamanında değişim.	39
Şekil 10. Karvedilol ve nebivolol gruplarında tedaviyle mitral E dalgasının deselerasyon zamanında değişim.	40
Şekil 11. Karvedilol ve nebivolol tedavi gruplarında Em/Ea oranında değişim.	40
Şekil 12. Karvedilol ve nebivolol tedavi gruplarında miyokard performans indeksinde değişim.	41

TABLULAR ÇİZELGESİ

Tablo 1. KY’de yaygın klinik bulgu ve semptomlar.....	3
Tablo 2. New-York Kalp Cemiyeti sınıflaması ve spesifik aktivite skalası.	6
Tablo 3. Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji KY evrelemesi.....	6
Tablo 4. Kalp yetersizliğini tetikleyen faktörler.	7
Tablo 5. Kalp yetersizliğinde tanısal değerlendirmeler.	12
Tablo 6. Doppler ekokardiografi indeksleri ve ventriküler dolum türleri.....	15
Tablo 7. Kılavuzlarda evrelerine göre KY tedavisi	19
Tablo 8. Kronik kalp yetersizliğinde beta bloker etkisinin incelendiği çalışmalar	22
Tablo 9. Beta blokerler ve farmakolojik özellikleri	23
Tablo 10. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri.....	30
Tablo 11. Tedavi gruplarındaki hastaların başlangıçta kullandıkları ilaçlar.....	31
Tablo 12. Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç laboratuvar testleri.....	31
Tablo 13. Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ekokardiyografik verileri.....	32
Tablo 14. Tedavi gruplarında fonksiyonel kapasitede değişim.	33
Tablo 15. Tedavi gruplarının altı aylık tedavi süresindeki klinik parametreleri.....	34
Tablo 16. Grupların altı aylık tedavi süresindeki ekokardiyografi parametreleri.....	36

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik kalp yetersizliği (KY), kalp fonksiyonlarında bozulma ve nörohormonal aktivitede artış ile karakterize ilerleyici bir sendromdur (1). Efor intoleransına, vücutta sıvı birikimine yol açar, yaşam kalitesini ve süresini olumsuz etkiler. Ölüm riski, hafif semptomlar varlığında yıllık %5-10 iken, belirgin semptomlar varlığında %30-40'a kadar yükselir (1). Kalp yetersizliğinde, New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel Sınıfı (NYHA) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (2). Ayrıca, kalp hızı, plazma sodyum, natriüretik peptit, norepinefrin, endotelin ve sitokin düzeyleri ile sol ventrikül (SV) boyutu da sağ kalımı etkileyebilir (2).

Kalp yetersizliğinin patofizyolojisinde en önemli olaylardan biri sempatik sistem aktivasyonudur. Serum katekolamin düzeyleri hastalığın ciddiyetine paralel olarak artmaktadır (3,4). Beta (β) bloker tedavisiyle, semptomlar iyileşir, kardiyak fonksiyonlar düzelir, hastaneye yatışlar ve ölüm riski azalır (5-7). Metoprolol, karvedilol ve bisoprolol ile yapılan klinik çalışmalarda, sağ kalım iyileşmiştir (5-7).

Karvedilol, hem β_1 hem de alfa (α)₁ reseptörleri bloke eden ve antioksidan özelliği olan 3. kuşak lipofilik bir beta blokerdir (8). Beta₁ adrenerjik reseptör blokajıyla, kalbin iş yükünü ve oksijen tüketimini azaltır. Alfa₁ reseptör blokajıyla ise periferik vazodilatasyona yol açarak, kalbin ön ve ard yükünü azaltır. Böylece, kalbin iş yükünü ve duvar gerilimini daha fazla azaltır. Beta₁ reseptörlere α_1 reseptörlerine göre 2-3 kat daha selektiftir (9). Dilate kardiyomiyopati (KMP) hastalarında, karvedilolün SV fonksiyonlarını iyileştirdiği, EF'yi arttırdığı, morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (5,10). Bu olumlu etkileri, sitokinleri de baskılayarak gösterip göstermediği belirsizdir.

Nebivolol, nitrik oksit (NO) kaynaklı vazodilatör özelliği olan 3. kuşak selektif bir beta blokerdir (11,12). Beta₁ selektifliği, diğer beta blokerlerden daha yüksektir. Bununla birlikte, negatif inotropik etkisi metoprolol ve karvedilolden daha azdır (13). L-arginin/NO yolu üzerinden endotel bağımlı vazodilatasyon yapar.

Sol ventrikülün global fonksiyonunu gösteren miyokard performans indeksi (MPI veya Tei indeksi) (14), kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Kalp hızı, yaş, ventrikül yapısı ve ardyükten kısmen etkilenir (15).

İzovolemik gevşeme (İVGZ) ve kasılma zamanları (İVKZ) toplamının, ejeksiyon süresine (EZ) bölünmesi ile hesaplanır.

Karvedilol ile metoprololün karşılaştırıldığı, fonksiyonel sınıfı II-IV olan KY hastalarında, karvedilol ile sağ kalımda %17'lik ek iyileşme gözlenmiştir (16). İskemik olmayan KMP hastalarında, egzersiz kapasitesi ve SV fonksiyonları üzerine nebivolol ile karvedilolün etkileri araştırılmış ve iki ajanın benzer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (17). Bununla birlikte, karvedilol ile diyastolik fonksiyonlar daha erken düzelmiş ve EF artışı daha belirgin olmuştur (17). Benzer şekilde, Lombardo ve ark., SVEF <%40 olan fonksiyonel kapasitesi (FK) II-III olan 70 KY hastasında, 6 aylık karvedilol ve nebivolol tedavisiyle SV fonksiyonlarının benzer iyileştiğini bildirmişlerdir (18).

Diğer beta blokerlerden farklı olarak, karvedilol ile nebivolol vazodilatör ve antioksidan özelliklere sahiptir. Bu özelliklerden dolayı, kronik KY'nin başlangıç tedavisinde tercih edilebilirler. Bununla birlikte, kronik KY'de bu iki ajanın birbirine üstünlüğü konusu belirsizdir.

Bundan dolayı, çalışmamızda, iskemik kökenli olmayan kronik KY hastalarında, karvedilol ile nebivololün, SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile FK üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği

2.1.1. Kalp Yetersizliği Tanımı

Kalp yetersizliği, ventriküllere kanın dolumu veya pompalanmasında bozuklukla karakterize nörohormonal aktivasyonun eşlik ettiği kompleks klinik bir sendromdur (Tablo 1) (19). Miyokart kasılma fonksiyonun bozulmasına sistolik KY adı verilir ve KY'nin en sık nedenidir (20). Diyastolik KY ise SV sistolik fonksiyonun korunmuş olmasına (EF >%40-50) karşın KY semptom ve bulgularının olmasıdır (21).

Tablo 1. KY'de yaygın klinik bulgu ve semptomlar (21).

Klinik özellik	Semptomlar	Bulgular
Periferik ödem/ konjesyon	Nefes darlığı, Yorgunluk, halsizlik, Anoreksi	Periferik ödem, jügüler ven basıncında artış, pulmoner ödem, hepatomegali, asit, sıvı retansiyonu, kaşeksi
Pulmoner ödem	Dinlenmede şiddetli nefes darlığı	Akciğerlerde krepitasyon/ raller, efüzyon, taşikardi, taşipne
Kardiyojenik şok (Düşük kalp debisi sendromları)	Konfüzyon, güçsüzlük periferde soğukluk	Yetersiz periferik perfüzyon, sistolik kan basıncı <90 mmHg, anüri ya da oligüri
Yüksek kan basıncı (Hipertansif KY)	Nefes darlığı	Genellikle kan basıncı yükselmesi, SV hipertrofisi ve normal EF
Sağ KY	Nefes darlığı, halsizlik	Sağ ventrikül (RV) bozukluğu, jügüler venöz basınç artışı, periferik ödem, hepatomegali

2.1.2. Kalp Yetersizliği Epidemiyoloji

Son yıllarda, koroner arter hastalığı (KAH), inme ve hipertansiyona (HT) bağlı ölümler azalırken, KY sıklığı artmaktadır. Genel popülasyonda sıklığı, %2 ile %3 iken, 75 yaş üzerinde %10-20'ye yükselir. Koroner arter hastalığı erkeklerde erken yaşlarda daha sık görülür. Bundan dolayı, genç yaşlarda KY erkeklerde daha yaygındır. Yaşlılarda ise iki cinsten benzer oranda görülür (21).

Yaşla birlikte KY sıklığı artmaktadır. Kalp yetersizliğinin %80'i 65 yaş ve üzerinde görülür. Elli ile 59 yaş arasındaki hastaların %2-3'ünde görülürken, 80-89 yaş aralığında ise %22-27'inde görülür. KY gelişen erkek ve kadın hastalarda 5 yıllık ölüm oranı sırasıyla %62 ve %42 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar birçok kanser türü ile benzerdir. ABD'de her yıl yaklaşık 45.000 hasta KY nedeniyle ölmektedir. Ayrıca, tıbbi masraflar ve iş gücü kaybı da ekonomiyi olumsuz etkilemektedir (22-24). Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü verilerine göre, tanı konulduğunda hastaların %35'i NYHA'ya göre sınıf I, %35'i sınıf II, %25'i sınıf III ve %5'i sınıf IV KY'dir. Buna göre tedaviden en çok yarar görecekteler olanlar asemptomatik veya hafif KY hastalarıdır (25).

2.1.3. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması

Kalp yetersizliği sebep-sonuç ilişkisine göre, FK'ya göre ve klinik duruma göre sınıflandırılabilir.

2.1.3.1. Kalp Yetersizliğinin Sebep-Sonuç İlişkisine Dayanarak Sınıflanması

2.1.3.1.1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Hastaların %60-70'inde SV sistolik disfonksiyonuna bağlı KY gelişir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonun en sık nedeni KAH yada geçirilmiş Mİ'dir. Diğer nedenler, HT, kapak hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları ve dilate KMP'dir (26).

Diyastolik KY hastalarında, SVEF >%40-50 iken KY semptom ve/veya bulguları vardır (27). Bu tür hastaların tanısında, diyastolik fonksiyonlar, EF'den daha önemlidir. Yaşlılarda ve hipertansif kadınlarda daha sıktır. Akut şiddetli HT, miyokardiyal iskemi, restriktif veya hipertrofik KMP, mitral veya aort darlığı da diyastolik disfonksiyona yol açabilir. Diyastolik KY patogenezinde, SV'nin elastikiyeti azalmış, sertliği ve dolmuş basınçları artmıştır (28,29).

Sistolik ya da diyastolik disfonksiyona göre tedavi stratejisi değişir (30). Sistolik disfonksiyon tedavisinde, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), digoksin, diüretikler ve beta blokerler kullanılırken, miyokardiyal iskemi veya HT'ye bağlı gelişen diyastolik disfonksiyonda beta bloker veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılır (31).

2.1.3.1.2. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

İlk kez tanı alan KY'ne yeni (De novo) KY denilir. KY ataklarla seyredebileceği gibi geçici olup uzun süreli tedavide gerektirebilir (Ör. Hafif miyokardit, revaskularizasyonla düzelen iskemik KY gibi). Kronik KY ise stabil olabilir yada

kötüleşerek (Dekompanzasyon) hastaneye yatış gerektirebilir. Dekompanze KY, olguların %80'nini oluşturur (Ör. Pulmoner ödem, akut Mİ) (21).

2.1.3.1.3. Sağ ve Sol Kalp Yetersizliği

Sistemik ya da pulmoner venlerde konjesyon gelişir. Sıvı retansiyonu sonucu ayak bileklerinde şişme veya pulmoner ödem bulguları ortaya çıkar. RV yetersizliğinin en sık nedeni, SV yetersizliği sonucu böbrek hipoperfüzyonu gelişmesi, su ve tuz retansiyonu sonucu pulmoner arter basıncındaki artıştır (21).

2.1.3.1.4. Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği

Anemi, tirotoksikoz, septisemi, karaciğer yetersizliği, arteriyovenöz şantlar, Paget hastalığı ve beriberi gibi hastalıklar yüksek debili KY'ye neden olabilir. Bu durumlarda primer kardiyak anormallik yoktur ve KY tedaviyle tamamen iyileşebilir (21). Yüksek debili KY'de ekstremiteler genellikle sıcak ve kırmızıdır, nabız basıncı artmış veya normaldir. Düşük debili KY, kardiyovasküler hastalıkların birçok formunda (Ör. Konjenital, valvüler, romatizmal, kalp hastalığı, hipertansiyon ve kardiyomiyopati) görülür. Soğuk, soluk, siyanoze ekstremitelerle birlikte sistemik vazokonstriksiyon gelişir (29).

2.1.3.1.5. Öne ve Geriye Doğru Kalp Yetersizliği

Kalp debisi ve organ perfüzyonunun azalması öne doğru KY, ventriküler dolum basınçlarının artmasına bağlı sistemik veya pulmoner venöz konjesyon gelişmesi geriye doğru KY olarak bilinir (29).

2.1.3.2. Fonksiyonel Kapasiteye Göre Kalp Yetersizliği Sınıflaması

Hastaların FK'sını değerlendirmede NYHA sınıflandırması kullanılır (Tablo 2). Fonksiyonel kapasite prognozla yakından ilişkilidir. Hastaların fonksiyonel sınıfı, yapılabilen efor düzeyine göre I' den IV'e kadar sınıflandırılır (32).

Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji KY evrelemesi, hastaların kliniğini dikkate alır ve tedavinin yönlendirilmesine kılavuzluk eder (Tablo 3) (33).

Kalp yetersizliği hastalarının üçte ikisinde SV dilatasyonu ve sistolik fonksiyon bozukluğu (EF <%40) vardır. Hastaların %60'ı, NYHA sınıf II ve III semptomlara sahiptir. İlaç tedavisine rağmen, KY hastalarının yaklaşık %20'sinde orta-ileri derecede semptomlar devam edebilir. Bu hastaların yıllık mortalitesi %50'ye ulaşabilir (33).

Tablo 2. New-York Kalp Cemiyeti sınıflaması ve spesifik aktivite skalası (32).

Sınıf I	Fiziksel aktivite kısıtlılığı yoktur. Olağan aktiviteler, nefes darlığı, yorgunluk oluşturmaz.	≤7 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar (Basketbol, kayak, hentbol gibi)
Sınıf II	Fiziksel aktivite hafif kısıtlanmıştır. Dinlenmede asemptomatiktir. Ancak olağan aktiviteler, nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturur.	≤5 METS enerji gerektiren aktiviteleri yaparlar (Dans, bahçe işi, cinsel aktivite gibi). ≥7 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz
Sınıf III	Fiziksel aktivite belirgin kısıtlıdır. Dinlenme sırasında asemptomatiktir. Ancak olağandan az fiziksel aktiviteler nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturur.	≤2 METS enerji gerektiren aktiviteleri yaparlar (Duş alma ve giyinme, basit ev işleri gibi) ≥5 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamaz.
Sınıf IV	Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden yapamaz. KY semptomları dinlenme esnasında da mevcuttur	≥2 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamaz. Sınıf III KY’de belirtilen hiçbir aktiviteyi yapamaz.

METS: metabolik equivalents

2.1.4. Kalp Yetersizliğinin Nedenleri

Kalp yetersizliğine yol açan olan birçok hastalık, miyokart hücresinin işlevini bozmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, KY’nin en sık nedeni KAH’dır. Bunu HT izlemektedir (34). Birinci Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Taraması’nda, KAH, HT, sigara, obezite, DM, kalp kapak hastalığı, erkek cinsiyet ve fiziksel inaktivite, KY için bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir (35).

Tablo 3. Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji KY evrelemesi (33).

Evre A	Yapısal kalp hastalığı olmayan fakat KY gelişme riski yüksek olan hastalar (KY semptomları yok) (Ör. HT, DM, obezite, metabolik sendrom, ailede KMP, kardiyotoksik ilaç kullanımı)
Evre B	Yapısal kalp hastalığı olan ancak KY semptom ve bulguları olmayan hastalar (Mİ geçirenler, SV hipertrofisi ve düşük EF’nin dahil olduğu SV remodeling, asemptomatik kapak hastalığı olanlar).
Evre C	Yapısal kalp hastalığına bağlı olarak KY belirtileri olan veya önceden KY semptomları gelişmiş olan hastalar (Semptomatik KY hastalığı).
Evre D	Maksimal medikal tedaviye rağmen, istirahatte semptomatik olan, özel uygulamalar olmadan hastaneden taburcu edilemeyen veya tekrar hastane yatışları olan hastalar

2.1.5. Risk Faktörleri ve Presipitan Faktörler

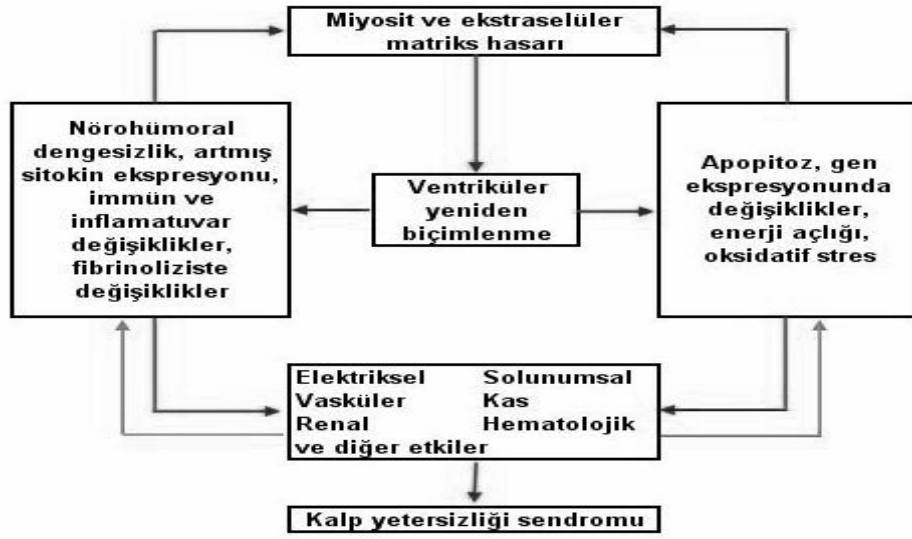
Framingham çalışmasında, KAH, HT, DM, SV hipertrofisi ve kalp kapak hastalığının KY riskini artırdığı bildirilmiştir (35). KY'nin ortaya çıkması ve kötüleşmesinde, etyolojik faktörlerin yanısıra, vakaların %50-90'ında presipitan faktörler de rol almaktadır (Tablo 4) (29).

Tablo 4. Kalp yetersizliğini tetikleyen faktörler (29).

<ul style="list-style-type: none">• Miyokardiyal iskemi ve Mİ• Aşırı sodyum veya su alımı• Tedaviye uyumsuzluk• İatrojenik volüm yüklenmesi• Aritmiler (AF, Aflu, ventriküler aritmiler, bradiaritmi)• Ateş• Enfeksiyonlar• Fiziksel çevresel veya emosyonel stress	<ul style="list-style-type: none">• Hipo ve hipertiroidi• Anemi• Tiamin eksikliği• Böbrek yetmezliği• Pulmoner emboli• KOAH ve hipoksi• Kontrolsüz HT• Alkol• Kardiyak depresif veya tuz tutucu ajanlar (Nonsteroid anti-inflamatuarlar, Östrojen, Steroidler, kalsiyum kanal blokerleri)
--	---

2.1.6. Patofizyoloji

Kalp yetersizliği patogenezi, tüm klinik tabloları kapsayan bir mekanizma ile açıklamak zordur. Kalp yetersizliği, volüm artışı ve ödeme yol açan kardiyo-renal ve nörohormonal bir sendromdur (36). Önceleri, sadece pompa yetersizliğine bağlı olarak KY geliştiği düşünülmekteydi. Daha sonraları, sistemik vazokonstriksiyon ve dolaşım yetmezliğinin de, KY gelişmesinde önemli role sahip olduğu anlaşıldı. Günümüzde ise KY; ventriküler remodelling, hemodinamik değişiklikler, nörohormonal aktivasyon, sitokin aşırı ekspresyonu, vasküler ve endotel disfonksiyonunu içeren kompleks bir tablo olarak kabul edilmektedir (Şekil 1) (36).



Şekil 1. Kalp yetersizliğinin patofizyolojisi (36).

Kalp yetersizliğinde, SV atım hacminin normal sınırlar içinde tutulması için, kalp hızı artışı ve miyosit hipertrofisi gibi adaptasyon mekanizmaları gelişir (37). Bu şekilde miyokart, artmış olan yükü bir süre kompanse eder. Daha sonra kompensasyon yetersiz kalır ve kalbin sistolik fonksiyonu bozulur. Ventrikül sistolde yeterince kan pompalayamaz, atım hacmi, EF ve kalp debisi düşer. Dokuların hipoperfüzyonuna bağlı güçsüzlük, yorgunluk ve egzersiz toleransında azalma görülür. Ayrıca, ventriküllerin gerisinde konjesyon gelişir, pulmoner ve/veya sistemik venöz basınç artar (38).

Kalp yetersizliğinde gelişen kompensatuar mekanizmalar; Frank-Starling mekanizması, nörohormonal aktivasyonlar [Sempatik sistem, renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS), nöropeptidler ve lokal etkili vazoaaktif maddeler gibi], yeniden yapılanma ve miyokardiyal hipertrofidir (37).

2.1.6.1. Frank Starling Mekanizması

Ventriküllerden pompalanan kan hacmi, miyositlerin diyastol sonundaki gerilme derecesiyle doğru orantılıdır. Ventrikül miyokardının gerilme derecesi, klinik pratikte ventrikül diyastol sonu basıncı veya hacmi değerlendirilir (38).

Kalp yetersizliğinde, debi azalabilir veya normal olabilir. Ventrikül ön yükündeki artış, ventrikülün diyastol sonu hacmini ve basıncını yükseltir, diyastolik kas lifi uzunluğunu artırır. Böylece, ventriküler performans artırılarak, orta derece KY'nde istirahat atım hacmi ve kalp debisi normal sınırlarda tutulabilir. İleri derecede KY'de, Frank-Starling mekanizması yetersiz kalır, istirahatte dolum basıncı yükselir.

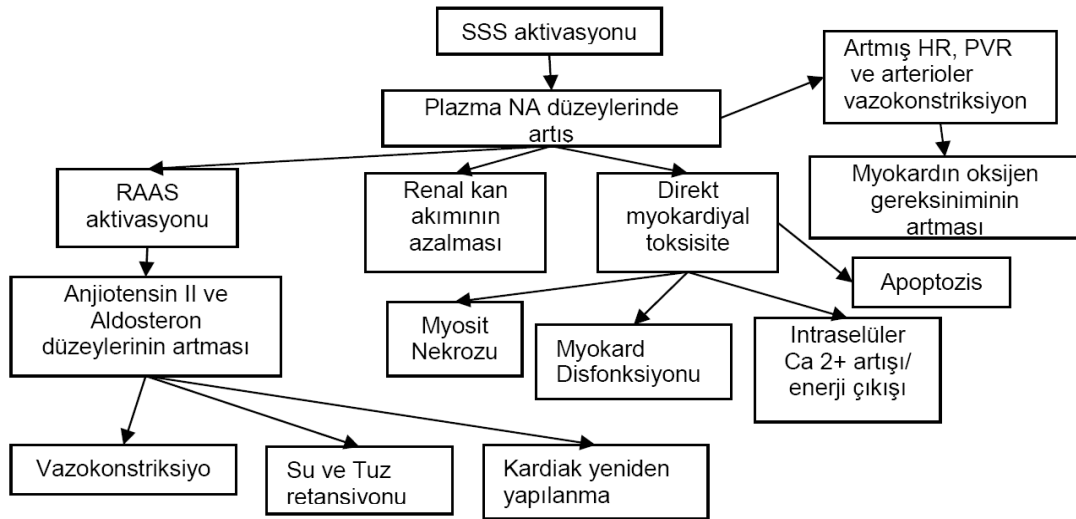
Ventriküller genişledikçe “Laplace Kanununa” göre duvar gerilimi artar. Bu da ard yükü arttırarak kalp debisinde düşmeye neden olur. Ventrikül dilatasyonu, başlangıçta kardiyak debiyi koruyan faydalı bir adaptif mekanizma iken sonraları kötüleştirci (Maladaptif) bir mekanizmaya dönüşür (39,40).

2.1.6.2. Nörohormonal Mekanizmalar

Kalp debisinde azalma, sistemik dolaşımda azalmaya neden olur. Bu azalma, nörohormonal reflekslerin, sempatik sistemin, RAAS ve sitokinlerin aktivasyonuna neden olarak sodyum ve su tutulmasına yol açar (41).

2.1.6.2.1. Sempatik Sistem Aktivasyonu

Kalp yetersizliğinde, taşikardi ve periferik damarlarda vazokonstriksiyon gözlenir. Vazokonstriksiyon sonucu gelişen doku hipoksisi, refleks olarak sempatik sistem aktivasyonuna neden olur. Sonuçta, vasküler tonüste değişiklik, kalp hızı ve miyokart kasılma gücünün artmasıyla yaşamsal organların kanlanması sağlanır. Diğer taraftan, yüksek katekolamin düzeyi, kalbin önyük ve ard yükünü arttırıp KY’yi olumsuz etkiler. Bu olumsuz adrenerjik etki, miyokardiyal β adrenerjik reseptörlerinde azalmayla (Down-regulation) bir ölçüde tamponlanır (37,38). Sempatik sistem, başlangıçta inotropik gücü arttırmak için aktive olur. Fakat zamanla maladaptif olur (Şekil 2) (42).



Şekil 2. Sempatik sistem aktivasyonunun zararlı etkileri (HR; Kalp Atım Hızı, PVR; Perifer Vasküler Direnç, RAAS; Renin Anjiyotensin Aldosteron sistemi) (42).

2.1.6.2.2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Düşük debili KY’de, kan basıncı ve kalp debisini devam ettirmek için RAAS aktive olur. Sempatik sistem aktivasyonu, renal kan akımının azalması, renal vasküler

baroreseptörlerin uyarılması, tuz kısıtlaması ve diüretik tedavisi, böbreklerdeki “Jukstaglomerüler apparatus”da bulunan β 1 adenoreseptörlerden renin salınmasını uyarırlar. Orta ve ağır KY’de plazma renin aktivitesi yükselir. Yüksek noradrenalin düzeyi gibi, plazma renin ve aldesteron düzeyleri de KY için prognostik değere sahiptir (43,44). Normalde, renal kan akımı kalp debisinin %25’ini oluştururken, KY hastalarında bu oran %8-10’a geriler. Sonuç olarak, glomerüler filtrasyon hızı azalır, su ve tuz retansiyonu oluşur. Renin salınmasına bağlı dolaşan anjiyotensin II düzeyi artar. Anjiyotensin II, vazokonstriksiyona ve aldosteron salgılanmasına yol açar (37).

2.1.6.2.3. Natriüretik Peptitler

İnsanda 3 tip natriüretik peptit bulunur. Atriyal natriüretik peptit başlıca sağ atriyumda depolanır ve atriyal basınç artışına cevaben salınır. Vazodilatör ve natriüretik etki gösterir. RAAS, adrenerjik sistem ve arjinin-vazopresin sisteminin su-tuz tutucu etkilerine karşı çalışır (45). Beyin natriüretik peptit (BNP), başlıca ventriküler miyokardiyumda depolanır ve ventriküler basınç artışına cevap olarak salınır. C tipi natriüretik peptit, daha çok damar sisteminde bulunur (45). KY’de plazma atriyal ve beyin natriüretik peptit düzeyleri artar. Beyin natriüretik peptit düzeyi 10 kat artabilir (45). Plazmadaki artmış natriüretik peptit düzeylerinin önemli bir kısmını beyin natriüretik peptit oluşturur. Bu nedenle, plazma beyin natriüretik peptit düzeyinin yüksek olması KY’nin önemli bir tanı kriteridir (46).

2.1.6.2.4. Endotelinler

Vasküler endotel hücrelerinden salınan güçlü vazokonstriktörlerdir. Vasküler düz kas hücrelerinde, poliferasyonu arttırarak miyosit hipertrofisine yol açarlar. Dört tip endotelin tanımlanmıştır; Endotelin 1-4 (37). Plazma endotelin 1 düzeyleri doğrudan pulmoner vasküler rezistans ile ilişkilidir ve KY’de pulmoner HT’den sorumlu olduğu düşünülmektedir. Şiddetli KY nedeniyle gelişen pulmoner HT tedavisinde endotelin 1 reseptör antagonistleri terapötik potansiyele sahiptir (37).

2.1.6.2.5. Arjinin-Vazopressin

Serbest su klirensinin ve plazma ozmolalitesinin düzenlenmesinde görevlidir. Kalp yetersizliğinde, bazen hiponatremiye yol açacak şekilde su retansiyonu olur. Hiponatremi kısmen böbreklerde serbest su klirensini azaltıcı etki gösteren arjinin ve vazopressine bağlıdır. Arjinin ve vazopressin salınımı karotid baroreseptörler tarafından düzenlenir ve KY’de genellikle yüksektir (43).

2.1.6.2.6. Sitokinler

Tümör nekroz faktör α , interlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinler KY'de artar ve prognostik değere sahiptirler (47). Sitokinler, miyositlerde hipertrofi ve apoptozise neden olurlar. Miyokardın inotropik gücünü baskırlar. Ekstraselüler matriks yapısını ve fetal genlerin etkilerini bozarlar. Sol ventrikül yeniden biçimlenmesinde rolü olan adrenerjik reseptörlerle ilişkili G proteini ve kalsiyum homeostazını da bozarlar. Yukarıda bahsedilen olumsuz etkilere ek olarak, NO sentezini de baskırlar (48).

2.1.7. Miyosit Hipertrofisi ve Yeniden Biçimlenme

Miyokart performansı ve EF'de azalma ile sistol ve diyastol sonu volüm artar. Ventrikülün yapısı koniden küresel şekle değişir (Yeniden biçimlenme, remodeling). Papiller kasların yeri değişir, atriyoventriküler halka genişler, mitral yetersizliği gelişir ve KY kötüleşir. KY'nin prognozu da olumsuz etkilenir (39). Kompansatuvar adaptif mekanizmalar, SV çaplarının genişlemesiyle artan duvar stresini kısmen azaltarak, kontraktileti artırır. Bu sayede, düşük EF'ye rağmen, ventriküler hacmin genişlemesiyle daha fazla atım hacmi sağlanabilir (49).

2.1.8. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri

İlk başvuruda, ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Fonksiyonel kapasite, volüm ve kilo durumu değerlendirilmelidir. Laboratuvar tahlillerinden tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, tiroid hormonları, idrar analizi istenmelidir. Elektrokardiyografi (EKG), akciğer filmi ve ekokardiyografi mutlaka olmalıdır (33).

Kalp yetersizliğini maskeleyen hastalıklar (Ör. Obezite, pulmoner emboli, hipoalbuminemi, depresyon/anksiyete, tiroid hastalıkları, ciddi anemi, renal hastalıklar, alt ekstremitte venöz yetersizliği, göğüs hastalıkları gibi) dışlanmalıdır (50).

2.1.8.1. Öykü ve Fizik Muayene

Nefes darlığı, yorgunluk ve ayak bileği ödemi KY'nin karakteristik semptomlarıdır. Egzersiz dispnesi, en sık görülen belirtidir. Paroksizmal noktürnal dispne ise nispeten daha özgün bir semptomdur. Ortopne hastanın yatışından birkaç dakika sonra, SV diyastol sonu basınç artışıyla pulmoner konjesyonun gelişmesi ve buna bağlı nefes darlığı veya sıkıntı nedeni ile oturmak istemesidir. Kalp yetersizliğinde görülen öksürüğün sebebi pulmoner konjesyondur. Eforla gelişen kuru öksürük, nefes darlığının eşdeğeri olarak kabul edilir. Bitkinlik, yorgunluk ve iştahsızlık gibi semptomlar KY'ne özgü değildir (50).

Akciğer konjesyonun fizik muayene bulgusu rallerdir. Periferik ödem, artmış venöz basınç ve hepatomegali, sistemik venöz konjesyon bulgularıdır. Bununla beraber jugüler venöz basınç normal iken, periferik ödem ve hepatomegalinin tanısal değeri düşüktür.

Taşikardi, KY için spesifik değildir. İleri KY’de veya beta blokerle tedavi edilenlerde bulunmayabilir. Üçüncü kalp sesinin duyulması ileri KY’yi düşündürmelidir. Muayenede duyulan kardiyak üfürümlerin kaynağı araştırılmalıdır. Fizik muayene bulgularının duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle kesin tanı için ek tetkikler önerilir (51).

Tablo 5. Kalp yetersizliğinde tanısal değerlendirmeler (21).

Değerlendirme	KY tanısı	
	Varsa destekler	Normal veya yoksa karşı kanıttır
Uyumlu semptomlar	++++	+++
Uyumlu bulgular	++	+
Ekokardiografide kardiyak işlev bozk.	+++	+++
Tedaviye yanıt alınması	+++	++
EKG		
Normal		+++
Anormal	++	+
Disritmik	+++	+
Laboratuvar		
BNP/NT-proBNPyüksek	++++	+
BNP/NTproBNPdüşük/normal	+	+++
Hiponatremi	+	+
Böbrek işlev bozukluğu	+	+
Troponin değerlerinde artış	+	+
Toraks grafisi		
Pulmoner konjesyon	+++	+
Egzersiz kapasitesinde azalma	+++	++
Anormal akciğer işlev testleri	+	+
Dinlenmede hemodinamik bozukluğu	+++	++
+: Biraz önemli ++: Orta önemli +++: Çok önemli		

2.1.8.2. Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliği tanısında EKG değişiklikleri önemlidir. Anormal EKG’nin tahmin değeri düşüktür. Normal EKG varlığında özellikle sistolik KY olasılığı düşüktür (<%10) (21). EKG’de, geçirilmiş Mİ’ne ait patolojik Q dalgaları, miyokart iskemisini gösteren ST-segment veya T dalga değişiklikleri ve SV hipertrofisi görülebilir. Dal blokları ve intraventriküler ileti gecikmeleri KY hastalarında sık görülür. Ayrıca,

iskemik olmayan KMP'lerde, QRS süresinin prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir (52).

2.1.8.3. Telekardiyografi

Toraks grafisi, kardiyomegali, pulmoner konjesyon ve plevrada sıvı birikmesini saptamada yararlıdır. Dispneye yol açan pulmoner hastalık ya da enfeksiyonların ayırt edilmesinde faydalıdır (21). Kardiyomegali ve pulmoner konjesyon sık görülür, ancak kalp büyümesi olmadan da KY olabilir (ör. Akut KY, diyastolik KY). Alt lob damarlarında daralma, üst lob damarlarında genişleme (Redistribüsyon) vardır. Sağ ve sol ana pulmoner arterlerde genişlemeye bağlı hiler dolgunluk görülür. İnterstisiyel akciğer ödemi geliştiğinde, hiluslar çevresinde buzlu cam görünümü, ödem ve interlobuler septumlarda kalınlaşmaya bağlı Kerley B çizgileri, lenfatik yollarda genişlemeye bağlı Kerley A çizgileri gözlenir. Çoğunlukla sağ tarafta olmak üzere plevral efüzyon, sıvı birikmesine bağlı olarak fissür kalınlaşması bulunabilir (28,53).

2.1.8.4. Laboratuvar Testleri

Tanısal değerlendirmede rutin olarak tam kan sayımı, biyokimyasal testler (Serum elektrolitleri, BUN, kreatinin, AKŞ, karaciğer fonksiyon testleri vb.), tahmini glomerül filtrasyon hızı, tiroid fonksiyon testleri ve idrar tahlili yapılır. Klinik tabloya göre ek testler istenebilir (54).

Özellikle diüretik, ACEİ, ARB, aldosteron antagonisti alan hastalarda hafif anemi, hiponatremi, hiperpotasemi ve böbrek işlevinde azalma görülebilir. Bu açıdan tedavinin başlatılması, doz yükseltme ve izleme evrelerinde gerekli laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (54).

2.1.8.4.1. Natriüretik Peptitler

KY tanısı ve tedavisinde yararlı göstergelerdir (21). Ayrıca, taburcu öncesi prognoz değerlendirmede ve KY tedavisinin etkililiğini izlemede de kullanılabilirler (47,55). Kılavuzlarda, natriüretik peptitlerden BNP veya NT-proBNP ölçümü, KY tanısı şüpheli olan veya dispne ile acile gelen hastaların değerlendirmesinde önerilmektedir (33).

2.1.8.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kolay ulaşılan, invazif olmayan, hızlı ve güvenli bir yöntemdir. Kalp anatomisi (hacimler, geometri, kütle), duvar hareketi ve kapak işlevi konularında kapsamlı bilgi sağlar (21).

Ejeksiyon fraksiyonu, SV sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede en sık kullanılan parametredir. Ancak, önyük ve ardyükten etkilenir. Önyükün ani artışı ve/veya ardyükün ani azalmasında yüksek, tersi durumda ise düşük hesaplanır (56-58). Geleneksel yöntemlerle EF ölçümü, kalbin anatomik şekline dayanır. Özellikle RV'ün anatomisinin SV kadar düzenli silindirik yapıda olmaması, transtorasik ulaşım pencerelerinin yetersiz olması, ölçümlerde zorluk yaratmaktadır. Miyokart performans indeksi, Doppler ekokardiyografik yöntemlerle elde edilen, kantitatif olarak global (sistolik ve diyastolik) ventrikül fonksiyonlarını gösteren basit, ventrikül geometrisinden etkilenmeyen alternatif bir yöntemdir (14).

Doppler inceleme yöntemleri, nabız dalgalı, devamlı dalgalı, renkli Doppler ve doku Dopplerdir. Bu yöntemlerle, ventriküler dolun özellikleri hakkında bilgi edinilebilir. Nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi ile İVGZ, İVKZ, mitral erken ve geç dolunlar ve bunların oranı, erken dolunun deselerasyon zamanı (DZ), pulmoner venlerden sol atriya olan akım patenleri ile ilgili bilgi edinilir (Tablo 6). Bu ölçümler ile bozulmuş SV gevşemesi veya azalmış SV diyastolik fonksiyonu saptanabilir. Doku Doppler ekokardiyografiyle elde edilen anüler erken ve geç dolun oranları da diyastolik KY tanısında kullanılabilir (27).

Normal diyastolik fonksiyon, istirahat veya egzersiz esnasında, SV'nin diyastol sonu basıncında artış olmaksızın yeterli doluşunun sağlanmasıdır. SV doluşu, kalbe ait ve kalp dışı pek çok faktörden etkilenir. Gevşeme aktif, enerjiye bağımlı bir süreçtir. Sol ventrikül basıncı, sol atriya basıncının altına düştüğü zaman, mitral kapak açılır ve SV'nin hızlı erken diyastolik doluşu (E dalgası) başlar. Erken diyastolik doluşu etkileyen en önemli faktör, SV'nin gevşeme hızıdır ve SV doluşunun %80'i bu fazda tamamlanır. Hızlı doluş ile SV basıncı yükselir, sol atriya ile SV basınçları eşitlenmesiyle transmitral akım durur. Geç diyastolde atriya kasılmasıyla, sol atriya basıncı yeniden yükselir ve geç diyastolik ikinci dalga oluşmasına (A dalgası) neden olur. Geç doluş, toplam doluşun %15-20'sidir (59).

Tablo 6. Doppler ekokardiografi indeksleri ve ventriküler dolun türleri (21).

Doppler indeksleri	Patern	Sonuç
E/A dalga oranı	Restriktif (>2, kısa DT <115-150 msn)	Yüksek dolun basınçları, aşırı hacim yükü
	Uzamış gevşeme (<1)	Normal dolun basınçları, yetersiz kompliyans
	Normal (>1)	Pseudonormal olabileceğinden sonuç kesin değil
Em/Ea	Artmış (>15)	Yüksek dolun basınçları
	Azalmış (<8)	Düşük dolun basınçları
	Orta (8-15)	Normal dolun basınçları
(A mitral-A pulmoner) süre	>30 msn	Normal dolun basınçları
	<30 msn	Yüksek dolun basınçları
Vp	<45 cm/sn	Gevşeme yavaş
E/Vp	>2.5	Yüksek dolun basınçları
	<2	Düşük dolun basınçları
Valsalva manevrası	Psödonormal dolun paterninin anormal dolun paternine dönüşmesi	Sistolik ve diyastolik işlev bozukluğun durumunda yüksek dolun basınçları ortaya çıkar

2.1.8.5.1. Normal Mitral Akımlar

Taşikardi ve 1. derece AV blokta A ve E dalgaları birbirine yaklaştığı için, E/A oranı ölçülemez. Erken doluşun DZ, SV gevşeme hızını yansıtır ve E dalgasının zirve yaptığı noktadan bazal çizgiyi kestiği noktaya kadar geçen süredir. Normal diyastolik doluşu olan 50 yaş altı kişilerde DZ 220 msn'den kısadır (60). SV gevşemesi bozulduğunda DZ uzar. Bu hastalarda, SV içindeki basınç düşüşü yavaştır. Bu nedenle, basıncın sol atriyum basıncına eşitlenmesi ve transmitral akımın durması, diyastolün ortalarına hatta geç diyastole kadar uzayabilir. Taşikardide, hiperdinamik durumlarda, SV kompliyansının azaldığı veya diyastol sonu basıncının çok artmış olduğu koşullarda DZ daha kısadır.

Aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre İVGZ'dir. Diyastolik fonksiyonun en önemli parametrelerinden biridir. Enerji bağımlı, aktif bir dönemdir. Aort kapağının kapanmasını ve mitral kapağın açılmasını etkileyen faktörlerden etkilenir. Süresi, genellikle DZ ile paralellik gösterir. Gevşeme yavaşladığında, İVGZ uzar, hızlandığında ve sol atriyum basıncı arttığında kısılır. Uzamış değerler 30 yaşın altında >90 msn, 30-50 yaş arasında >100 msn, 50 yaşın üzerinde >105 msn'dir (59). SV basıncındaki azalma, en önemli faktördür. Düşük aort

diyastolik basıncı ve yüksek sol atrium basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak İVGZ'yi kısaltır.

İzovolümetrik kasılma zamanı (İVKZ), atrioventriküler kapakların kapanmasıyla başlar. SV içi basınç 10-15 mmHg'dan 90-100 mmHg'a kadar yükselir. Aort basıncının yakalanması ve semilunar kapakların açılmasına kadar sürer. Ventriküllerde kasılma olduğu halde boşalma olmadığı için hacim sabittir. Bu süre, SV miyokardında kasılma kusuru ve ön yük azalması durumunda uzar.

Ejeksiyon zamanı (EZ), İVKZ'den sonra semilunar kapakların açılması ile başlar, kapanmasıyla son bulur. Sistolik fonksiyon hakkında değerli bilgi verir. Sistolik fonksiyon bozukluğunda, EZ kısalır (59).

2.1.8.5.2. Anormal Diyastolik Doluş Türleri

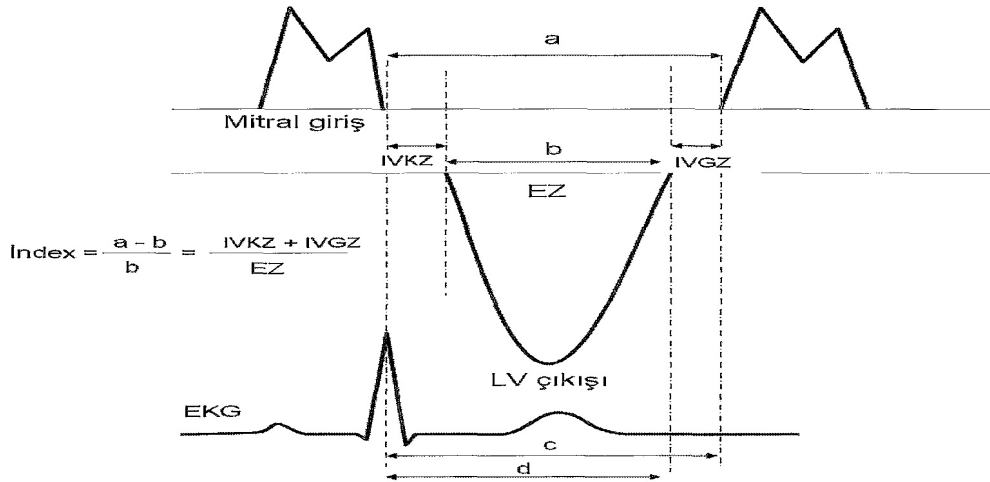
Miyokart gevşemesinin uzaması: İlk gelişen diyastolik fonksiyon bozukluğudur. Mitral E akım hızı azalır, A akım hızı artar, İVGZ (>100 msn) ve DZ (>220 msn) uzar. E/A oranı 1'den küçüktür (60).

Yalancı-normal (Psödo-normal) doluş: Diyastolik fonksiyon bozuldukça, uzamış gevşemeden restriktif doluşa geçiş olur ve transmitral akım normal doluşa benzer bir görüntü çizer. DZ normal (160-200 msn), E/A oranı 1-1.5 arasındadır. Bu fazda gevşeme bozukluğuna ek olarak sol atriyum basıncı orta derecede artmıştır (60).

Restriktif doluş (Azalmış kompliyans): Restriktif tipte diyastolik doluş, SV kompliyansının azaldığı ve sol atriyum basıncının belirgin yükseldiği hastalıklarda gelişir (Ör. Dekompanze KY, ciddi KAH, konstriktif perikardit ve restriktif KMP). Mitral E akımı hızlı, A akımı yavaş, DZ (<150 msn) ve İVGZ (<60 msn) kısalmıştır. Mitral E/A oranı 2'den fazladır (60).

Doku Doppler ekokardiyografi, nispeten yeni bir tekniktir. Ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Klasik "Pulsed Doppler" in modifiye şeklidir. Miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonları değerlendirir (61). Klasik konvansiyonel Doppler ile, kalpteki yüksek hız ve düşük amplitüdle hareket eden kan akım hızı ölçülürken, doku Doppler ekokardiyografiyle, miyokardın yüksek amplitütlü ve düşük hızlı hareketleri görüntülenir (62).

Tei indeksi (Doppler total ejeksiyon izovolum indeksi) olarak da adlandırılan MPI, Chuwa Tei tarafından primer miyokardiyal sistolik disfonksiyonu olanlarda, kolayca ölçülebilen, ventrikül geometrisinden etkilenmeyen, SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının birlikte değerlendirilebildiği alternatif bir yöntem olarak önerilmiştir (14). Birçok kalp hastalığında prognostik değeri vardır. Normal değeri SV için 0.39 ± 0.05 'dir (63). Apikal dört boşlukdan pulse Doppler ekokardiyografiyle, kardiyak zaman aralıkları ölçülerek hesaplanır. Mitral kapakçıkların uçlarına örneklem hacim yerleştirildiğinde mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı (a) elde edilir (Şekil 3). Apikal beş boşluk görüntüye geçilip örneklem hacim SV çıkım yoluna, aort kapakçıkların hemen altına yerleştirilip EZ (b) ölçülür. SV izovolemik zamanlarının toplamı (IVKZ+IVGZ), mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığından EZ çıkartılarak hesaplanabilir (a-b). MPI, (a-b/b) formülü ile hesaplanır. Doku Doppler ekokardiyografiyle de SV ve RV MPI hesaplanabilir (64,65). Pulse ve doku Doppler ekokardiyografiden elde edilen değerler birbirleri ile uyumlu bulunmuştur (66).



Şekil 3. Doppler ekokardiyografi ile MPI hesaplanması.

2.1.8.5.3. Kalp Yetersizliği ve Miyokart Performans İndeksi

Sol ventrikül disfonksiyonu gelişmiş olgularda MPI'nin arttığı bildirilmiştir (67-69). İdiyopatik dilate KMP hastalarıyla yapılan bir çalışmada, MPI yüksek bulunmuştur (67). Aynı çalışmanın 5 yıllık takibinde, kardiyak transplantasyon, kalp veya kalp dışı nedeni bilinmeyen ölüm son noktalarının en önemli belirleyicileri, MPI ve SVEF olarak bildirilmiştir (67). Ağır (Transplantasyon bekleyen, NYHA sınıf III ve IV) ve orta dilate

KMP hastaları (NYHA sınıf II, SVEF % 30-50) ile normal bireylerin alındığı başka bir çalışmada, ortalama MPI değerleri gruplar arasında belirgin bir şekilde farklı bulunmuştur (14). Ciddi SV sistolik disfonksiyonlu (SVEF<% 30) hastalarda, MPI yüksekliğine paralel olarak herhangi bir nedenle ölüm ve acil kalp transplantasyon ihtiyacının daha fazla olduğu bildirilmiştir (70). Optimal tedavi alan, NYHA sınıf I-III KY olan 22 hastada, karvedilol tedavisiyle SVEF, E/A oranı ve atriyal katkı iyileşmiş ve MPI belirgin olarak azalmıştır (71). Akut Mİ sonrası, KY ve/veya SV disfonksiyonu gelişenlerde kaptopril ile losartan'ın etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, MPI kaptopril grubunda daha belirgin olmak üzere iki grupta da önemli derecede azalmıştır (72).

2.1.8.6. Radyonüklid Ventrikülografi

Radyonüklid ventrikülografi, SVEF hesaplamasında nispeten doğru bir yöntem olarak kabul edilir. Günümüzde, çoğu zaman miyokardiyal perfüzyon görüntülemesi sırasında hesaplanır (21).

2.1.8.7. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi, egzersiz anginası olan, iskemik SV işlev bozukluğundan kuşkulanan, kardiyak arrest sonrası, KAH açısından yüksek riskli olan, şiddetli KY bulunan (Şok, akut pulmoner ödem) ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda uygulanabilir (21). Etiyolojisi bilinmeyen ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, ayrıca cerrahi girişimle düzeltilebilecek şiddetli mitral yetersizliği ya da aort kapak hastalığı olanlarda da endikasyonu vardır (21).

2.1.8.8. Sağ Kalp Kateterizasyonu

Sağ kalp kateterizasyonu ile ventrikül dolmuş basınçları, vasküler direnç ve kalp debisi değerlendirilebilir. KY tanısındaki rolü sınırlıdır. Kardiyojenik ya da kalp dışı şok ile hastaneye yatanlarda hemodinamik verileri veya tedaviye yanıt vermeyen şiddetli KY'de tedaviyi izlemek amacıyla arter kateterizasyonu düşünülebilir (21).

2.1.9. Kalp Yetersizliğinde Tedavi

Kalp yetersizliği tedavisi, hastalığın evresine veya FK'ye göre farmakolojik olmayan, farmakolojik, mekanik destek ve cerrahi tedavi şeklinde sınıflandırılır. Güncel tedaviler semptomatik düzelmeye yanı sıra, asemptomatik KY'nin semptomatik KY'ne ilerlemesini önlemeye, KY'nin progresyonunu önlemeye ve mortaliteyi azaltmaya

yöneliktir. Tedavi hedefleri, kardiyak remodeling, nörohormonal ve sitokin aktivasyonu, sıvı retansiyonu ve renal disfonksiyondur (73).

Tablo 7. Kılavuzlarda evrelerine göre KY tedavisi (21,33).

<i>ESC 2008</i>	<i>ACC/AHA 2009</i>
<i>NYHA I</i>	<i>EVRE A</i>
* ACE-İ (intolerans varsa ARB) * Post Mİ hastalara: AA ve BB	*Risk faktörlerinin tedavisi * ACE-İ veya ARB (vasküler hastalık veya diyabet olanlara)
<i>NYHA II</i>	<i>EVRE B</i>
*ACE-İ (intolerans varsa ARB) *Post MI hastalara: AA ve BB *Sıvı retansiyonu varsa DÜ	*Risk faktörlerinin tedavisi *Uygun hastalara ACEİ/ARB ve BB *Seçilmiş hastalarda İCD
<i>NYHA III</i>	<i>EVRE C</i>
*Rutin ilaçlar:ACE-İ ve/veya ARB , BB ve AA *Semptomlar için: DÜ ve Digital	*Risk faktörlerinin tedavisi ve tuz_ kısıtlaması *Rutin ilaçlar: ACE-İ, BB ve DÜ *Seçilmiş hastalara; AA, ARB, Digital ve hidralazin./nitrat ve İCD, biventriküler pace
<i>NYHA IV</i>	<i>EVRE D</i>
*Rutin ilaçlar: ACEİ ve/veya ARB , BB ve AA *Semptomlar için: DÜ, Digital ve Geçici inotropik ajanlar	*Risk faktörlerinin tedavisi ve tuz ısıtlaması *Seçenekler; 1.Hastaneye yatır ya da son dönem bakımı ver 2. Olağan dışı yaklaşımlar: Transplantasyon, kr. inotropik tedavi, kalıcı mekanik destek, deneysel cerrahi veya ilaçlar

(ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB:Anjiyotensin reseptör blokleri, AA: Aldosteron reseptör antagonisti, BB: Beta bloker, DÜ: Diüretik, İCD: İntrakardiyak defibrilatör)

2.1.9.1. Kalp Yetersizliğinde İlaç-Dışı Tedavi

Hasta ve ailesinin eğitimi önemlidir. Üç günde 2 kilodan fazla kilo artması gibi beklenmedik kilo alımında hasta kontrol edilmelidir. Sodyum tuzu kısıtlanmalıdır (73). İleri KY olanlarda hiponatremi olsun ya da olmasın günlük sıvı alımı 1.5- 2 lt olmalıdır (74). Total vücut yağının kaybı, kardiyak kaşeksi olarak adlandırılan kilo kaybına eşlik eder. Kardiyak kaşeksi, azalmış yaşam süresi için önemli bir göstergedir (75). Amaç ödemli kiloya ulaşmaktır. Tercihen yeterli fiziksel egzersiz ile kas kütlelerinin artırılmasıdır. Sigarayı bırakma desteklenmeli, gerekirse nikotin replasman terapisi uygulanmalıdır (76). Uzun uçak seyahatleri problemlere neden olabilir. Hastalar bu konuda uyarılmalıdır. Cinsel aktivite öncesi, fosfodiesteraz inhibitörü kullanacaklarsa en az 24-48 saat nitrat türevi ilaç kullanmamaları söylenmelidir. NYHA sınıf III-IV KY olanlarda, cinsel aktivite dekompanzasyona yol açabilir. Zorlu izometrik egzersizler,

yarışmalı ve zor sporlardan uzak durulmalıdır. Düz enli egzersiz, fiziksel kapasiteyi %15-25 artırabilir. Sınıf II ve III KY hastalarına önerilmelidir (76).

Önceleri, kronik KY'nin geri dönüşsüz miyokart hasarından kaynaklandığı, tedavisinde diüretikler ve digoksinin kullanılması gerektiğı düşünülüyordu. Sonraki yıllarda, KY'nin ani kardiyak ölüme de yol açtığı bildirilmiştir. Günümüzde ise, ani kardiyak ölüm, NYHA Sınıf II-III hastaların en sık ölüm nedenidir (7).

Kanıtla dayalı tıpta, KY'de ani kardiyak ölüm riskini azaltmak için beta blokerler ve ACEİ'leri önerilmektedir. Ayrıca ileri evre KY ve Mİ sonrası geliş en KY'de bu kombinasyona aldosteron antagonistlerinin eklenmesi de önerilmektedir (77).

2.1.9.2. Anjiotensin Dönüşürücü Enzim İnhibitörleri

Vazodilatasyon ve nörohormonal aktivasyonu inhibe ederler. Anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşünü önleyerek anjiyotensin II düzeyini düşürürler, plazma kinin düzeyini ise artırırlar. Sonuç olarak, hem RAAS'ı inhibe eder, hemde adrenerjik etkinliğı baskırlar (78). Kontrendikasyon ya da intolerans yoksa, semptomatik KY bulunan ve $SVEF \leq 40$ olan tüm hastalara ACEİ önerilmektedir. Ventrikül fonksiyonlarını, genel sağık durumunu ve sağıkalımı iyileştirir, hastaneye yatışları azaltırlar (21).

Kuru öksürük en sık rastlanan yan etkidir (%5-15). Ayrıca böbrek işlevinde bozulma, hiperpotasemi, semptomatik hipotansiyon ve anjiyoödem görülebilir. Anjiyoödem öyküsü, bilateral böbrek arteri darlığı, serum potasyum düzeyi >5.0 mmol/L, kreatinin >2.5 mg/dL ve şiddetli aort stenozunda kontrendikedirler. Başlangıçta ve tedaviden sonra 1-2 hafta sonra böbrek işlevi ve serum elektrolitleri kontrol edilmelidir. Stabil seyrederse 2-4 hafta sonra doz yükselmeli ve sonunda tolere edilen maksimum doza çıkılmalıdır (21).

2.1.9.3. Anjiotensin Reseptör Blokerleri

Kalp yetersizliğinde anjiyotensin II'nin zararlı etkilerine aracılık ettiğı düşünölen AT-1 reseptörlerini spesifik olarak bloke ederler (79). Direkt olarak reseptör düzeyinde anjiotensin II'nin etkilerini önlediğinden, ACEİ'nden daha avantajlı olabilecekleri ileri sürölmüştür. Ancak desteklenmemiştir (78).

Güncel kılavuzlarda, NYHA sınıf II-IV KY olan, ACEİ tolere edemeyen, optimum ACEİ ve beta bloker tedavisine rağmen semptomatik olan hastalarda, eşzamanlı aldosteron antagonisti almıyor olmak koşuluyla, kontrendikasyon ya da

tolerans sorunu yoksa ACEİ'lere alternatif olarak önerilirler. Ventrikül fonksiyonlarını, genel sağlık durumunu iyileştirirler ve KY'ye bağlı yatışları azaltırlar (21). Böbrek işlev bozukluğuna, hiperpotasemiye ve semptomatik hipotansiyona yol açabilirler. Nadiren öksürüğe neden olurlar. ACEİ ve aldosteron antagonisti alanlarda önerilmezler (21).

2.1.9.4. Beta Blokerler

Önceleri KY'de, kardiyak performansın sürdürülebilmesi için adrenerjik uyarının olması gerektiği düşünüldüğü için, beta blokerlerin kullanımı uzun süre kontrendike kabul edilmiştir. Fakat, günümüzde bisoprolol, metoprolol ve karvedilolle yapılan büyük çalışmalarda, bu ilaçların ölüm riskini önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (Tablo 8) (80).

Önceden de vurgulandığı gibi, KY'de sempatik sistem etkinliği artar, β adrenerjik reseptör ekspresyonu ve fonksiyonu azalır. Adrenerjik yolakta sürekli aktivasyon miyositlerde β_1 , β_2 ve α_1 adrenerjik reseptörler aracılı olumsuz etkiler oluşturur. Bu nedenle, kronik KY'de anti-adrenerjik ilaçlar kullanılmalıdır (80).

Çalışmalarda, beta blokerlerle uzun süreli tedaviyle, kısa süreli tedavide gözlenen negatif inotropik etkinin tersine, sistolik disfonksiyonun iyileştiği gözlenmiştir (63). Yetersiz kalpte, atım hızı artmasına karşın kontraktilite azalır. Beta blokerler ile atım hızı azaltılırken ventrikül fonksiyonu iyileşir (81). Sistolik fonksiyondaki iyileşme ACEİ, vazodilatörler ve digoksine kıyasla daha geç ortaya çıkar. Hastaların büyük çoğunluğunda 6 ile 12. ayda gözlenir. Tedavi süresine bağlı olarak EF ortalama 5-10 birim artar (82). Bu etki ACEİ ve digoksinele elde edilenden daha fazladır (83). Kılavuzlarda, dört beta blokerin (bisoprolol, karvedilol, uzun salımlı metoprolol süksinat ve nebivolol) kullanımı önerilmektedir (21).

Beta bloker tedavisiyle, 4 ile 12 ay içinde ventriküllerin şekli eski durumuna dönebilir. Bu fenomene "ters yeniden biçimlenme" (Reverse remodelling) adı verilir (9,63,85,86). Beta blokerler, ACEİ ile birlikte verildiğinde ters yeniden yapılanmanın 6 ay içinde başladığı bildirilmiştir (87).

Tüm semptomatik (NYHA sınıf II-IV), SVEF \leq 40 olan, optimal dozda ACEİ ve/veya ARB (Endikasyon varsa aldosteron antagonisti) alan KY hastalarına beta bloker önerilmektedir. Beta bloker tedavisi, ventrikül işlevini ve hastanın sağlık durumunu düzeltir, KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltır ve sağkalımı uzatır. Yakın zamanda dekompanze olmuş hastalarda, intravenöz inotropik tedavi gereksinimi yoksa ve

tedavinin başlatılmasından sonra 24 saat gözlem altında tutulabilecekse taburcu edilmeden beta bloker tedavisi başlatılabilir (21). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı kontrendikasyon oluşturmaz. Astım bronşit, ikinci ya da üçüncü derece kalp bloğu, hasta sinüs sendromu (Kalıcı pacemaker yoksa), sinüs bradikardisi (<50 bpm) kontrendikasyonlarıdır. Beta blokerler düşük dozda başlanır, 2-4 haftalık aralıklarla tolere edilen maksimum doza çıkılır. Ajanların başlangıç ve hedef dozları şöyledir; bisoprolol 1x1.25mg-10mg, karvedilol 2x3.125/6.25 mg- 25/50mg, metoprolol CR/XL 1x 12.5/25 mg-200 mg ve nebivolol 1x1.25 mg-10 mg'dır (21).

Tablo 8. Kronik kalp yetersizliğinde beta bloker etkisinin incelendiği çalışmalar (84).

ETKİ	ÇALIŞMA İSMİ	BETA BLOKER
Toplam mortalitede azalma	MERIT-HF CIBIS-II COPERNICUS SENİORS	Metoprolol CR/XL Bisoprolol Karvedilol Nebivolol
Kardiovasküler mortalitede azalma	MERIT-HF CIBIS-II COPERNICUS BEST	Metoprolol CR/XL Bisoprolol Karvedilol Busindolol
Kardiovasküler olaylar nedeniyle hastaneye yatışlarda azalma	MDC MERIT-HF CIBIS-II COPERNICUS US CARVEDILOL BEST SENİORS	Metoprolol tartarat Metoprolol CR/XL Bisoprolol Karvedilol Karvedilol Busindolol Nebivolol
Kalp yetersizliği semptomlarının azalması	MDC MERIT-HF CIBIS-II US CARVEDILOL	Metoprolol tartarat Metoprolol CR/XL Bisoprolol Karvedilol
Kalp nakli gereksiniminin azalması	MDC BEST	Metoprolol tartarat Busindolol
Mİ oranının azalması	BEST	Busindolol

Beta blokerler farklı özelliklere sahip heterojen bir gruptur (Tablo 9). Nebivolol, selektif β_1 adrenerjik reseptör blokajı yapan, NO'ya bağlı vazodilatasyon ve antioksidan özellikleri olan 3. kuşak bir beta blokerdir (11, 12). Lipofiliktir, oral alımdan sonra 0.5-2 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Karaciğerden metabolize olur (88). Kimyasal D-nebivolol (Selektif β_1 antagonisti) ve L-nebivolol (Endotelyal/NO bağımlı vazodilatasyon) olmak üzere iki izomeri bulunur. Kalp yetersizliğinde kullanılan diğer

beta blokerlere göre kardiyoselektivitesi daha yüksektir (13). Nebivololle yapılmış en büyük çalışma olan SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) çalışmasında, EF'den bağımsız olarak, KY olan 70 yaş üstü hastalarda nebivololün tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler nedenli yatışlar üzerine etkisi araştırıldı (89). 2128 hastanın %64'ünde EF %35 ve altında idi. Sonuçta tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler nedenli yatışlarda %14 risk azalması bildirildi (p=0.04). Bradikardi dışında anlamlı bir yan etki saptanmadı (89).

Karvedilol, nonselektif, α_1 reseptör blokajı yapan, antioksidan özelliği de olan lipofilik 3. kuşak bir beta blokerdir (8). Diğer beta blokerler gibi kardiyak beta adrenerjik reseptörleri (β_1 ve β_2) bloke eder, kalbin iş yükünü ve oksijen tüketimini azaltır. Periferik vazodilatasyon yaparak (α_1 blokaj) kalbin ön ve ardyükünü azaltır. Böylece, kalbin yükü ve duvar geriliminde ek azalmaya yol açar. B1 reseptörlere α_1 reseptörlere oranla 2-3 kat daha selektiftir (9).

Tablo 9. Beta blokerler ve farmakolojik özellikleri (80).

Kuşak	İlaç	B₁/β₂ seçicilik	Ek etki mekanizması
1. Kuşak/ nonselektif	Propranolol	2.1	-
2. Kuşak/ B₁ selektif	Metoprolol Bisoprolol	74 119	-
3. Kuşak Beta bloker+ Vazodilatasyon	Karvedilol Busindolol Nebivolol	7.3 1.4 293	α_1 bloker, vazodilatasyon Vazodilatasyon NO- vazodilatasyon

2.1.9.5. Aldosteron Antagonistleri

Kontrendikasyon ya da intolerans yoksa, SVEF \leq %35 olan, semptomatik KY bulunan (NYHA sınıf III-IV), hiperpotasemi ya da önemli böbrek işlev bozukluğu bulunmayan, optimal dozda beta bloker ve ACEİ ya da ARB alan tüm hastaların tedavisine düşük doz aldosteron antagonisti de eklenmelidir (21). Serum potasyumu >5.0 mmol/L ve serum kreatinini >2.5 mg/dL olan, eşzamanlı ACEİ ve ARB kombinasyonu, potasyum tutucu diüretik ya da potasyum destek tedavisi alan hastalarda kontrendikedir. Aldosteron antagonistleri, mevcut tedaviye eklendiğinde, KY nedeniyle

hastaneye yatışları azaltır ve sağkalımı iyileştirir (21). Hastaneye yatırılan uygun hastalara, aldosteron antagonisti taburcu öncesi başlanmalıdır (21).

Spironolakton veya eplerenon, hiperpotasemi ve böbrek işlevinde bozulmaya yol açabilir (Özellikle yaşlılarda). Serum elektrolitlerinin ve böbrek işlevinin izlenmesi önerilir. Erkeklerde memelerde hassasiyet ve büyümeye neden olabilir (Eplerenon ile daha seyrek) (21).

2.1.9.6. Hidralazin ve Nitratlar

Nitratlar ile hidralazinin birlikte kullanılmasının mantığı; nitratların venodilatör etkileri ile hidralazinin arteriyel dilatör etkilerinin kombine edilmesidir. Bu kombinasyon, RV ve SV dolusunda azalma, kalp debisinin artması ile birlikte kalp fonksiyonunda belirgin iyileşmeye neden olur (90). Bu nedenle, SVEF \leq %40 olan semptomatik hastalarda, ACEİ veya ARB'ler tolere edilemiyorsa veya ACEİ/ARB, beta bloker ve aldosteron antagonisti tedavisiyle semptomlar devam ediyorsa kullanılabilir. Bu hastalarda, ölüm riskini ve KY'ye bağlı hastaneye yatışları azaltabilirler. Aynı zamanda ventrikül işlevi ve egzersiz kapasitesini iyileştirirler (21).

2.1.9.7. Digoksin

Atriyal fibrilasyonu bulunan ve SVEF \leq %40 olan hastalara, beta blokere ek olarak ya da ondan önce kalp hızını kontrol altına almak amacıyla verilebilir. Sinüs ritimli, semptomatik KY ve SVEF \leq %40 olan hastalarda digoksin, ACEİ ve beta blokere ek olarak kullanılabilir. Semptomatik düzelme sağlar, hastaneye yatışları azaltırlar. Ancak sağkalım üzerine olumlu etkisi yoktur. Atriyal fibrilasyon varlığında digoksin, istirahat ventrikül hızını kontrol altına alabilir (<80 atım/dk), ancak egzersizde yeterli hız kontrolü sağlayamaz (\leq 110-120 atım/dk) (21). Kalp yetersizliğinde, inotropik gücü artırır ve arteriyel vazodilatasyon yapar (91). Ayrıca, baroreseptör duyarlılığını, vagal tonüsü ve diürezisi arttırdığı, nörohormon düzeylerini ise azalttığı bildirilmiştir (91).

2.1.9.8. Diüretikler

Konjestif KY'de birçok klinik tablo sodyum ve su retansiyonuna bağlı gelişir. Diüretikler KY hastalarında sağkalımı iyileştirmezler, ancak konjesyonu azaltarak semptomatik düzelme sağlarlar. Hafif KY'de RAAS aktivasyonuna neden oldukları için ACEİ veya ARB ile kombine kullanılırlar. Orta şiddette veya ciddi KY'de genellikle bir kıvrım diüretiği tercih edilir. Dirençli ödemde ise kıvrım diüretikleriyle birlikte tiazidler kullanılabilir. Ancak dehidratasyon, hipovolemi, hiponatremi ve hipopotasemiye dikkat

edilmelidir. Diüretik tedavisi sırasında serum potasyum, sodyum ve kreatinin düzeyleri izlenmelidir (21).

2.1.9.9. Nitrogliserin

Nitrogliserin kalbin ön yükünü azaltarak pulmoner konjesyonu önler. Ayrıca arteriyel vazodilatatör etkiside vardır. Miyokart iskemisi ve KY olan hastalarda faydalıdır. Sürekli infüzyon şeklinde verilir. Tolerans gelişebilir. Akut pulmoner ödemde intravenöz nitrogliserin önerilmektedir (26).

2.1.9.10. Nesiritit

Nesiritit insan BNP'si ile aynı yapıda 32 amino asitten oluşan bir peptittir. BNP, ventriküllerden sıvı ve basınç artışına yanıt olarak sıvı ve elektrolit dengesini sağlamak amacıyla salgılanır. Diüretik, natriüretik ve hemodinamik etkileri vardır. Nesiritidin dekompanse KY hastalarında olumlu etkileri bildirilmiştir (92).

2.1.9.11. Kalsiyum Duyarlılığını Arttıran Ajanlar

İnotropik ve vazodilatatör etkili, hücresele kontraktile elementlerin Ca²⁺ duyarlılığını arttıran pimobendan (UDCG-115), sistemik damar direncinde düşme, atım hacmi, kalp indeksi ve kalp hızında artma meydana getirir (93). Ayrıca egzersiz süresi ve yaşam kalitesini düzeltir. Levosimendan ise, yeni bir ajandır. Troponin C'ye bağlanarak, miyofilamentin Ca²⁺ duyarlılığını artırır (93). Duyarlılığı sadece sistolde arttırdığından, gevşemede bozulmaz. "Levosimendan Infusion Versus Dobutamine" (LIDO) çalışmasında, inotropik destek gerekenlerde levosimendanın dobutamine iyi bir alternatif olduğu, pulmoner kapiller basınçta \geq %25 azalma ve kalp indeksinde \geq %30 artma oluşturduğu bildirilmiştir (93).

2.1.9.12. Milrinon

Pozitif inotrop etkili fosfodiesteraz III inhibitörü olan milrinon, akut KY hastalarında transplantasyon öncesi kullanılmaktadır. Fosfodiesteraz III'ü inhibe ederek miyokardda cAMP düzeylerini yükseltir ve pozitif inotropik etki oluşturur. Tedaviye yanıt vermeyen ağır KY'nin kısa süreli tedavisi ve kalp cerrahisini izleyen akut KY'nin tedavisi için kullanılır. Bazı çalışmalarda milrinonun KY'nin uzun süreli tedavisinde de kullanılabilmesine dair sonuçlar bildirilmiştir (94).

2.1.9.13. Dobutamin

Dobutamin, selektif β 1 adrenerjik reseptör agonistidir. Kalpteki β 1 adrenerjik reseptörleri uyararak pozitif inotropik etki gösterir. Akut hipotansif KY'de kısa süreli

intravenöz dobutamin infüzyonu yararlı olabilir. Doz, hemodinamik stabiliteyi sağlayacak en düşük miktara ayarlanmalıdır. Diğer inotropoların kullanımında olduğu gibi uzun süreli kullanımı aritmiye neden olabilir ve ölüm oranını arttırabilir. Kronik dobutamin infüzyon terapisi, kalp transplantasyonu bekleyen hastalarda palyatif olarak semptomları düzeltmek için kullanılabilir. Aralıklı dobutamin infüzyonu diürezi arttırır ve konjesyonu hafifletir. Fakat infüzyonlar arasında, kardiyak debi ve egzersiz toleransında düşüş gözlenir. Bu nedenle KY'nin rutin tedavisinde önerilmez (26).

2.1.9.14. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (KRT)

Optimum ilaç tedavisine rağmen EF düşüklüğü ($\leq\%35$) ve QRS uzaması (≥ 120 msn) olan NYHA sınıf III-IV hastalara KRT-Pacemaker önerilmektedir (21). Sekonder koruma amaçlı ICD tedavisi, ventrikül fibrilasyonundan sağ kurtulanlara, hemodinamik açıdan kararsız olduğu belgelenmiş ventriküler taşikardi ve/veya senkopla seyreden ventriküler taşikardi bulunanlara, optimum ilaç tedavisine rağmen SVEF'nin $\leq\%40$ olduğu ve 1 yıldan uzun sağkalım beklentisi olan hastalara önerilmektedir. Primer koruma amaçlı ICD tedavisi, geçirilmiş Mİ sonucu SV işlev bozukluğu bulunan ve Mİ'nin üzerinden en az 40 gün geçmiş olmasına rağmen SVEF $\leq\%35$ olan, NYHA sınıf II-III olan, optimum ilaç tedavisi gören ve 1 yıldan uzun sağkalım beklentisi olan hastalarda mortaliteyi azaltmak için önerilir (21).

2.1.10. Kalp Yetersizliğinde Prognoz

Kalp yetersizliği hastalarının yarısı 4 yıl içinde, hastaneye yatırılanların $\%40$ 'ı ise bir yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatırılmaktadır (21). Bu ölümlerin önemli bir kısmı, ani ölüm şeklinde olmakta ve $\%90$ 'dan fazlası kardiyovasküler kökenlidir (95, 96). Kalp yetersizliği olan hastalarda, FK II ve III olanların başlıca ölüm nedeni ani kardiyak ölüm iken, FK IV olan hastalarda ilerleyici pompa yetersizliğidir (7). İskemi epizotları, miyokardiyal skar ve fibrozis, ventrikül dilatasyonu, artmış sempatik tonus, elektrolit dengesizliği ve ilaçların proaritmik etkileri aritmi oluşumundan sorumludurlar (97).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışma öncesi tüm hastalar bilgilendirildi ve çalışmaya katılma onayları alındı.

3.2. Hastalar

Ekim 2007 ile Nisan 2009 tarihleri arasında KY tanısı alan, FK II ve III olan, bilinen KAH veya anjiyografik olarak önemli darlığı ($\geq\%50$) olmayan ve son 6 hafta içinde yapılan ekokardiyografide SVEF $<\%40$ olan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar, yaş ve cinsiyetlerine dikkat edilerek, karvedilol (n=31) veya nebivolol (n=30) gruplarına randomize edildiler.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Bilinen iskemik kalp hastalığı,
- Anlamli koroner arter darlığı ($\geq\%50$),
- Ciddi KY (NYHA IV),
- Akut KY ya da geriye dönüşlü KY,
- Bir yıl içinde girişim gerektirecek ciddi kapak hastalığı,
- Hipo veya hipertiroidi hastaları,
- Beta bloker kullanımına kontrendikasyon (Astım bronşiyale, 2-3° AV blok, hasta sinüs sendromu, kalp hızı <50 atım/dk)
- Atrial fibrilasyon varlığı

Çalışma tek kör olarak yürütüldü. Hastaların yaşı, kilosunu ve kullandıkları ilaçları kaydedildi. Önceden beta bloker almakta olan hastaların beta blokeri, vücuttan atılımını sağlamak amacıyla bir hafta süreyle kesildi. Daha sonra, hastalar, karvedilol veya nebivolol tedavi gruplarına rastgele dağıtıldı. Maksimum tolere edilen doza ulaşıldıktan sonra 6 ay boyunca takip edildiler. Başlangıçta, üçüncü ve altıncı aylarda, tam kan sayımı, rutin biyokimyasal tetkikler, ekokardiyografik inceleme yapıldı. Her vizitte hastaların kalp hızları, kan basınçları ve kiloları ölçüldü.

Hiperlipidemi, HT, DM, ailesel kalp hastalığı öyküsü, tütün içiciliği gibi risk faktörleri ayrıntılı sorgulandı. Hastaların fonksiyonel durumları, NYHA FK evreleme sistemine göre değerlendirildi. Vücut ağırlığının (kg), boyun (metre) karesine bölünmesi ile vücut kitle indeksi elde edildi. Kılavuza uygun olarak, vücut kitle indeksi <25 kg/m²

olan olgular normal, 25-29 kg/m² olanlar aşırı kilolu, ≥ 30 kg/m² olanlar ise obez olarak tanımlandı (98).

Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, birey oturur pozisyonda iken sağ koldan Omron M2 marka dijital tansiyon aleti ile iki kez ölçüldü. Ölçümden önceki 30 dakika içerisinde çay, kahve ve sigara tüketmelerine izin verilmedi. İlk ölçüme birkaç dakika dinlenmekten sonra geçildi ve iki ölçüm arasında en az 3 dakika ara verildi. Analizler için iki okumanın ortalama değeri kullanıldı. Hipertansiyon JNC-7 ve ESC kılavuzlarına uygun olarak $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri doğrultusunda açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl, postprandiyal 2. saat plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl ve antidiyabetik ilaç kullanımı diyabetes mellitus olarak kabul edildi (99).

Kalp yetersizliği tedavisi kılavuzlara uygun olarak düzenlendi. ACEİ tedavisini standardize etmek amacıyla genellikle lizinopril tercih edildi. ACEİ tolere edemeyen hastalarda ARB verildi. Kılavuzlara uygun şekilde, karvedilol ve nebivolol sırasıyla günde iki kez 3.125-6.25 mg ve günde bir kez 1.25 mg dozunda başlandı. İstenmeyen yan etkiler takip edilerek, maksimum doza (karvedilol için 50 mg/gün, nebivolol için 10 mg/gün) ulaşana kadar 1-2 haftalık aralıklarla doz iki katına çıkarılarak arttırıldı.

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Hastaların kan örnekleri hemogram için "sodium ethylene-diamine tetraacetic acid (EDTA)" içeren tüplere, biyokimya için biyokimya tüpüne, antekübital venden alındı. Rutin biyokimyasal testler "Olympus AU-640", hemogram "Beckman Coulter" cihazı ile çalışıldı.

3.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi "Vingmed Sistem 5" cihazı ile (GE Vingmed Ultrasound) ve 2.5 MHz FPA proba yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine uygun olarak, EKG kaydı eşliğinde sol yan pozisyonda apikal 2,4 ve 5 boşluk, parasternal uzun ve kısa aks görüntüleri alındı (100). Parasternal uzun eksenden M-mod ekokardiyografi kullanılarak, SV sistol ve diyastol sonu çapı, septum ve arka duvar kalınlıkları ve sol atriyum çapı ölçüldü.

İki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile duvar hareketleri, kapak yapı ve fonksiyonları, perikardiyal patolojiler incelendi. SV sistol ve diyastol sırasındaki en

küçük ve en geniş olduğu görüntüler saptandı. Daha sonra apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerde “modifiye Simpson’s metodu” kullanılarak SVEF’si hesaplandı.

Nabız dalgalı Doppler incelemede, apikal 4 boşluk görüntüde mitral kapak uçlarının 1 cm üzerine örnek volüm konularak SV doluş paterni incelendi. Elde edilen kayıtlardan erken (E) ve geç diyastolik akımların (A) pik hızları ve mitral E/A oranı hesaplandı. Erken diyastolik mitral akımın DZ ölçüldü. Daha sonra, örnek volüm apikal 5 boşluk görüntüde, SV çıkış yolu ile mitral kapak arasına yerleştirildi. Kaydedilen Doppler trasesinden hesaplanan İVKZ ve İVGZ toplamı, aynı traseden bulunan EZ’nına bölünerek MPİ elde edildi.

Doku Doppler ekokardiyografi ile apikal dört boşluk görüntüden mitral anulusun mediyal ve lateral bölgelerinden Ea, Aa hızları hesaplandı ve ortalaması alındı. Ayrıca Ea/Aa oranı hesaplandı. Mitral E dalgasının, mitral anüler Ea’ya oranından Em/Ea hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 15.0 paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler ortalama \pm standart sapma, kategorik değerler yüzde olarak verildi. Gruplar arasında başlangıç, üçüncü ve altıncı aydaki karşılaştırmalarda “Student-t testi”, “Ki-kare veya Fisher exact testi” ve “Mann-Whitney U” testleri kullanıldı. Tedavi gruplarının kendi içinde 0. ve 6. aylardaki karşılaştırmalarında, “Paired t-testi ve Ki kare” kullanıldı. Fonksiyonel kapasitede 6 aylık değişim ise “Ki-kare trend” testi ile yapıldı. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri: İskemik kökenli olmayan 61 KY hastası çalışmaya alındı. Karvedilol grubuna alınan 31 hastanın 16 (%52)'sı erkek ve yaş ortalaması 61±11 yıl idi. Nebivolol grubunda ise hastaların 19 (%63)'u erkek ve yaş ortalaması 60±14 yıl idi. İki grup, yaş ve cinsiyet yönünden benzerdi. Ayrıca HT, DM, HL, sigara kullanımı ve obezite sıklığı iki grupta benzerdi (Tablo 10). Karvedilol veya nebivolol alan hastaların kalp hızları, vücut ağırlığı, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 10). Başlangıçta, fonksiyonel kapasitesi II olan hasta yüzdeleri, karvedilol ve nebivolol gruplarında sırasıyla %52 ve %60 idi (p=0.61).

Tablo 10. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler	Karvedilol, n= 31	Nebivolol, n=30	P değeri
Yaş ortalaması, yıl	61±11	60±14	0.73
Erkek / Kadın	16/15	19/11	0.36
Kilo, kg	78±18	75±12	0.48
Fonksiyonel sınıf 2/3, n	16/15	18/12	0.61
Sigara, n	8 (%26)	11 (%37)	0.42
Hipertansiyon, n	15 (%45)	15 (%48)	0.90
Diyabet melitus, n	5 (%16)	5 (%17)	0.99
Hiperlipidemi, n	7 (%22)	10 (%33)	0.40
Obezite, n	11 (%35)	8 (%26)	0.46
SKB, mmHg	143±17	141±13	0.57
DKB, mmHg	91±15	90±10	0.60
Kalp hızı, vuru/dk	81±9	82±9	0.72

DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı.

Çalışma hastalarının kullandıkları ilaçlar Tablo 11'de görülmektedir. Nebivolol grubuna göre, karvedilol grubunda aspirin kullanımı daha yüksekti (%64'e %36, p=0.03). Diğer ilaçların kullanım yüzdeleri iki grupta benzerdi (Tablo 11). Beta blokerler için maksimal doza ulaşılan hasta yüzdeleri, karvedilol ve nebivolol grubunda sırasıyla %42 ve %47'idi (p=0.85). Başlangıçta, karvedilol ve nebivolol grupları arasında, serum kan üre azotu (21±9'e 21±7 mg/dl, p=0.84) ve kreatinin (0.97±0.2'e 1.0±0.3 mg/dl, p=0.27) düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Potasyum düzeyleri de benzerdi (p=0.84, Tablo 12). Diğer laboratuvar değerleri Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Tedavi gruplarındaki hastaların başlangıçta kullandıkları ilaçlar.

İlaçlar	Karvedilol, n= 31	Nebivolol, n=30	P değeri
ACEİ, n	28 (%90)	27 (%90)	0.96
ARB, n	3 (%9)	4 (%13)	0.66
Aspirin, n	20 (%64)	11 (%36)	0.03
Statinler, n	4 (%13)	2 (%7)	0.67
Aldosteron antagonisti, n	9 (%29)	5 (%17)	0.25
Tiazid, n	5 (%16)	3 (%10)	0.48
Furosemid, n	3 (%9)	3 (%10)	0.96
Digoxin, n	2 (%6)	2 (%7)	0.97

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri.

Tablo 12. Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç laboratuvar testleri.

Değişkenler	Karvedilol, n=31	Nebivolol, n=30	P
Kan üre azotu, mg/dL	21±9	21±7	0.84
Kreatinin , mg/dL	0.97±0.2	1.0±0.3	0.27
Sodyum, mmol/L	140±3.3	141±3.6	0.27
Potasyum, mmol/L	4.4±0.4	4.4±0.4	0.84
Kalsiyum, mg/dL	9.0±1.6	9.3±0.5	0.39
Magnezyum, mg/dL	1.9±0.2	2.0±0.2	0.30
AST, mg/dL	23±7	23±12	0.80
ALT, mg/dL	23±13	24±16	0.74
Trigliserit, mg/dL	151±55	171±110	0.37
Total kolesterol, mg/dL	181±34	183±33	0.82
LDL, mg/dL	104±29	108±23	0.54
HDL, mg/dL	46±11	44±7	0.41
Ürik asit, mg/dL	6.1±1.4	6.0±1.7	0.76
Hemoglobin, gr/dL	14±1.5	14±1.6	0.92
Hemotokrit, %	42.±4.7	42.4.8	0.72
Trombosit, x10 ³ /mm ³	234±52	236±55	0.91
Beyaz küre, /mm ³	7087±2133	7673±1934	0.26

ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

Karvedilol ve nebivolol gruplarının başlangıç SV diyastolik (58±7'e 57±6 mm, p=0.65) ve sistolik çapları (46±7'e 44±6 mm, p=0.22) benzerdi. Arka duvar, karvedilol

grubunda hafifçe daha kalındı (11 ± 1.1 'e 10 ± 1.1 mm, $p=0.08$). İki tedavi grubunda, SV sistolik fonksiyon göstergelerinden EF ($\%33\pm 4.2$ 'e $\%34\pm 4.9$, $p=0.22$), EZ (248 ± 23 'e 250 ± 23 msn, $p=0.78$) ve İVKZ (70 ± 9 'a 67 ± 13 msn, $p=0.40$) farklı değildi.

Tablo 13. Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ekokardiyografik verileri.

Değişkenler	Karvedilol, (n=31)	Nebivolol, (n=30)	P değeri
SV diyastolik çap, mm	58±7	57±6	0.65
SV sistolik çap, mm	46±7	44±6	0.22
Septum kalınlığı, mm	11±1.2	11±1.5	0.48
Arka duvar, mm	11±1.1	10±1.1	0.08
Ejeksiyon fraksiyonu, %	33±4.2	34±4.9	0.22
Mitral E dalgası, cm/s	90±13	86±18	0.30
Mitral A dalgası, cm/s	84±24	90±18	0.31
Mitral E/A	1.08±0.31	0.98±0.26	0.19
Deselerasyon zamanı, msn	184±40	193±37	0.33
Ejeksiyon zamanı, msn	248±23	250±23	0.78
İVKZ, msn	70±9	67±13	0.40
İVGZ, msn	108±13.1	107±23.8	0.83
Ea, cm/s	6.7±1	6.8±2	0.87
Aa, cm/s	8.4±2	8.8±2	0.33
Ea/Aa	0.78±0.1	0.78±0.3	0.98
Em/Ea	14±2.5	13±3.0	0.24
MPI	0.71±0.10	0.69±0.13	0.40

A: Geç diyastolik dolum, Aa: Geç diyastolik doluş mitral annüler dalga, E: Hızlı erken diyastolik doluş, Ea: Erken diyastolik doluş mitral anüler dalga, İVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, İVKZ: İzovolümetrik kasılma zamanı, MPI: Miyokard performans indeksi.

Benzer olarak, SV diyastolik fonksiyon göstergelerinden mitral E/A (1.08 ± 0.31 'e 0.98 ± 0.26 , $p=0.19$), DZ (184 ± 40 'a 193 ± 37 msn, $p=0.33$), İVGZ (108 ± 13.1 'e 107 ± 23.8 msn, $p=0.83$), Em/Ea (14 ± 2.5 'e 13 ± 3.0 , $p=0.24$) ve Ea/Aa oranında (0.78 ± 0.1 'e 0.78 ± 0.3 , $p=0.98$) başlangıçta farklı değildi (Tablo 13). Global SV fonksiyonunu gösteren MPI ise karvedilol grubunda 0.71 ± 0.10 iken nebivolol grubunda 0.69 ± 0.13 idi ($p=0.40$).

Altı aylık tedavi sonunda, FK I, II ve III olan hasta yüzdeleri karvedilol ve nebivolol gruplarında benzerdi (Tablo14). Fonksiyonel kapasitede en az 1 basamak iyileşme yüzdeleri de iki grupta benzerdi (%64.5'e %73, p=0.58). Gruplar ayrı değerlendirildiğinde; karvedilol alan hastaların 3.ayda %16'sında, 6.ayda %39'unda FK I oldu (p=0.09). Fonksiyonel kapasitesi III olan hastaların %38'i FK I'e, %6'sı FK II'ye iyileşti (p=0.003). Altı aylık karvedilol tedavisiyle FK'de iyileşme anlamlıydı (P trend =0.001, Tablo 14). Nebivolol grubunda ise, 3. ve 6.ayda hastaların sırasıyla %23'ü ve %57'si FK I'e iyileşti (p<0.001). Altı aylık tedavi sonunda FK III olan hastaların, %33'ü FK I'e, %23'ü FK II'ye iyileşti (p<0.001, Şekil 4). Nebivolol tedavisi FK'yi anlamlı olarak iyileştirdi (P trend =0.001).

Tablo 14. Tedavi gruplarında fonksiyonel kapasitede değişim.

Değişkenler	Karvedilol, n=31			Nebivolol, n=30			P Değeri
	3.ay	6.ay	P*	3.ay	6.ay	P*	
FK 1, n (%)	5 (%16)	12(%39)	0.001	7 (%23)	17(%57)	0.001	0.20
FK 2, n (%)	20(%65)	18(%58)		19(%63)	11(%37)		0.13
FK 3, n (%)	6 (%19)	1(%3)		4 (%13)	2(%6)		0.61
FK iyileşme ≥1	20 (%64.5)			22 (%73)			0.58

FK: Fonksiyonel kapasite. P: İki grubun 6.ay karşılaştırmalarını P*: Grupların kendi içinde, FK'deki altı aylık değişim trendini gösterir.

Grupların 3. ve 6. ayda kalp hızları benzerdi (67 ± 7 'e 66 ± 6 , p=0.52). Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında da farklılık yoktu (Tablo 15) . Benzer olarak, 6. ayda her iki grupta hastaların vücut ağırlıkları da farksızdı (76 ± 18 'e 73 ± 12 kg, p=0.44).

Karvedilol grubunda kalp hızı 81 ± 9 'dan 67 ± 7 atım/dk'ya (p<0.01), nebivolol grubunda 82 ± 9 'dan 66 ± 6 atım/dk'ya geriledi (p<0.01). Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kiloları iki grupta anlamlı olarak azaldı (p<0.01, Tablo 15). Altı ay sonunda, gruplar arasında kullanılan ilaçlar (RAAS blokerleri, aldesteron antagonisti, tiazid, loop diüretikleri ve digoksin) yönünden anlamlı fark yoktu (Tablo 15). Hastaların %85'inde ACEİ olarak lizinopril kullanıldı. Dört hastada (2'si nebivolol ve 2'si karvedilol grubunda) öksürük nedeniyle ACEİ tolere edemediği için ARB verildi.

Tablo 15. Tedavi gruplarının altı aylık tedavi süresindeki klinik parametreleri.

Değişken	Karvedilol, n=31			Nebivolol, n=30			P	
	3. ay	6.ay	P*	3.ay	6.ay	P*	P ¹	P ²
KH, vuru/dk	75±8	67±7	<0.01	74±9	66±6	<0.01	0.78	0.52
SKB, mmHg	137±14	122±14	<0.01	132±12	118±15	<0.01	0.10	0.27
DKB, mmHg	85±10	75±12	<0.01	82±8	71±9	<0.01	0.14	0.10
Kilo, kg	76±17	76±18	<0.01	73±11	73±12	<0.01	0.43	0.44
İlaçlar								
ACEİ, n	%90	%84	0.71	%90	%83	0.71	0.96	0.96
ARB, n	%10	%16	0.71	%10	%17	0.99	0.96	0.68
AA, n	%64	%64	0.99	%57	%63	0.79	0.92	0.92
Tiazid, n	%52	%52	0.99	%50	%50	0.99	0.90	0.90
Furosemid, n	%26	%22	0.55	%27	%33	0.99	0.72	0.22
Digoksin, n	%22	%26	0.76	%20	%23	0.99	0.81	0.82

AA: Aldesteron antagonisti, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri, DKB: Diyastolik kan basıncı, KH: Kalp hızı, SKB: Sistolik kan basıncı. P¹: İki grubun 3. ay karşılaştırmalarını, P²: İki grubun 6.ay karşılaştırmalarını, P*: Grupların kendi içinde 0 ile 6.ay karşılaştırmalarını gösterir.

Altı aylık tedavi sonunda, her iki grubun SV diyastolik çapları benzerdi. SV sistolik çapı nebivolol grubunda, karvedilol grubuna göre 3. ve 6. ayda hafifçe düşüktü (Sırayla 42±7'e 46±7 mm ve 41±7'e 44±7 mm, p=0.07). Sistolik fonksiyon göstergelerinden olan EF, 3.ayda nebivolol grubunda, karvedilol grubuna göre yüksek olma eğilimindeydi (%36±5'e %33±5, p=0.09). Fakat 6.ay EF ortalamaları her iki grupta benzerdi (%36±5'e %37±5, p=0.30, Şekil5). Ejeksiyon zamanı (277±20'ye 273±20 msn ,p=0.45) ve İVKZ'de (58±8'e 54±12,p=0.83) benzer bulundu (Şekil 6,7).

Karvedilol ve nebivolol gruplarında 3. ve 6. ayda mitral E/A oranında anlamlı fark izlenmedi (Şekil 8). Benzer olarak, 6 aylık takipte iki grup arasında İVGZ (94±10'a 92±10 msn, p=0.25) ve DZ'de (218±42'ye 222±36 msn, p=0.71) de anlamlı farklılık yoktu (Şekil 9,10). Bununla birlikte, 6. ayda, Em/Ea oranı, nebivolol grubunda karvedilol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (10.2±2'ye 11.8±2, p<0.01, Şekil 11). Global SV fonksiyonunu gösteren MPİ, karvedilol ve nebivolol gruplarında 3.ayda (0.64±0.01'e 0.62±0.01, p=0.49) ve 6.ayda (0.53±0.07'e 0.52±0.08, p=0.45) benzer

bulundu (Şekil 12). Karvedilol grubunun Aa hızı nebivolol grubununkinden daha düşüktü (7.8 ± 1.5 'e 8.6 ± 1.5 cm/sn, $p=0.04$, Tablo 16).

Alt grup analizlerinde; karvedilol grubunda 6 aylık tedavi sonunda SV diyastolik (58 ± 7 'e 57 ± 7 mm, $p<0.01$) ve sistolik çapları (46 ± 7 'ye 44 ± 7 mm, $p<0.01$) anlamlı olarak azaldı (Tablo 16). Benzer olarak, SVEF ($\%33\pm 5$ 'e $\%36\pm 5$, $p<0.01$) ve EZ (248 ± 23 'e 277 ± 20 msn, $p<0.01$) anlamlı olarak artarken İVKZ anlamlı olarak (70 ± 9 'a 53 ± 8 msn, $p<0.01$) azaldı.

Karvedilol tedavisiyle, SV diyastolik fonksiyon göstergelerinden, mitral E/A oranı (1.08 ± 0.31 'e 0.87 ± 0.30 , $p<0.01$), İVGZ (108 ± 13.1 'e 94 ± 10 msn, $p<0.01$) ve Em/Ea oranı (14 ± 2.5 'e 11.8 ± 2 , $p<0.01$) anlamlı olarak azalırken, DZ (184 ± 40 'a 218 ± 42 msn, $p<0.01$) anlamlı olarak arttı. MPI'de 0.71 ± 0.10 'dan 0.53 ± 0.07 'ye geriledi ($p<0.01$, Şekil 12). Ea/Aa oranındaki değişim anlamlı değildi (Tablo 16).

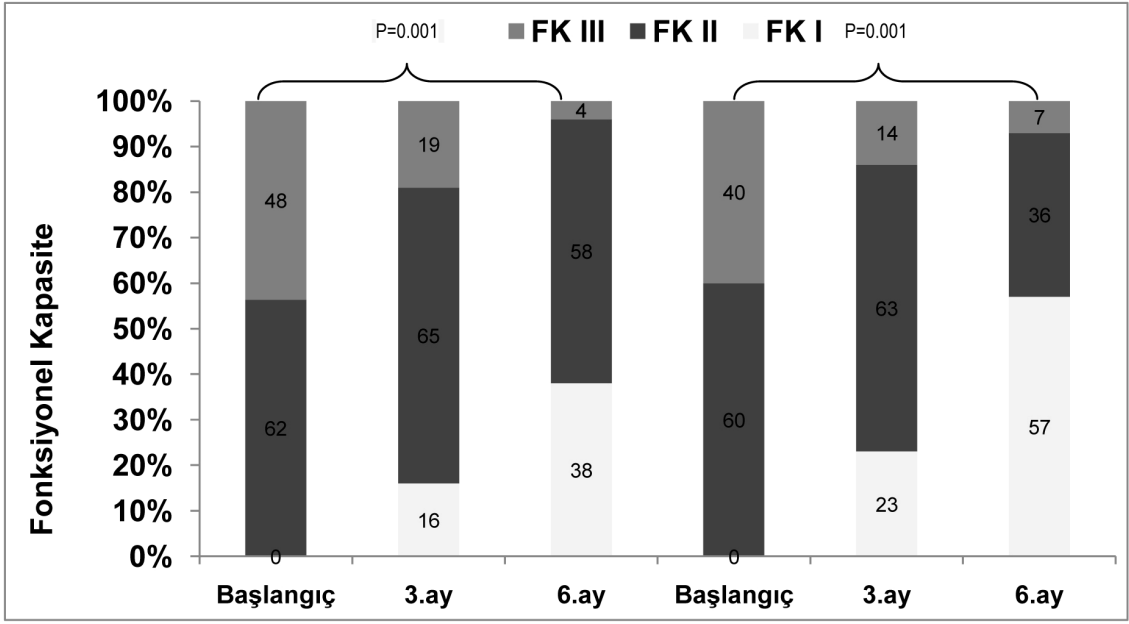
Nebivolol grubunda ise, 6 aylık tedaviyle SV diyastolik (57 ± 6 'ya 55 ± 5 mm, $p<0.01$) ve sistolik çapları (44 ± 6 'ya 41 ± 7 mm, $p<0.01$) anlamlı olarak azaldı (Tablo 16). Benzer olarak, SVEF anlamlı olarak arttı ($\%34\pm 4.9$ 'a $\%37\pm 5$, $p<0.01$). Ayrıca, İVKZ'de anlamlı azalma (67 ± 13 'e 54 ± 12 msn, $p<0.01$) ve EZ'de ise anlamlı artış (250 ± 23 'e 273 ± 20 msn, $p<0.01$) gözlemlendi.

Nebivolol tedavisiyle, mitral E/A oranı (0.98 ± 0.26 'ya 0.80 ± 0.20 , $p=0.02$), İVGZ (107 ± 23.8 'e 92 ± 10 msn, $p<0.01$) ve Em/Ea oranları (13 ± 3.0 'a 10.2 ± 2.0 , $p<0.01$) anlamlı olarak azalırken DZ (193 ± 38 'e 222 ± 36 msn, $p<0.01$) anlamlı olarak uzadı (Tablo 16). MPI'de 0.69 ± 0.13 'den 0.52 ± 0.08 'e geriledi ($p<0.01$). Karvedilol grubuna benzer olarak, nebivolol grubunda da Ea/Aa oranındaki değişim anlamlı değildi (Tablo 16).

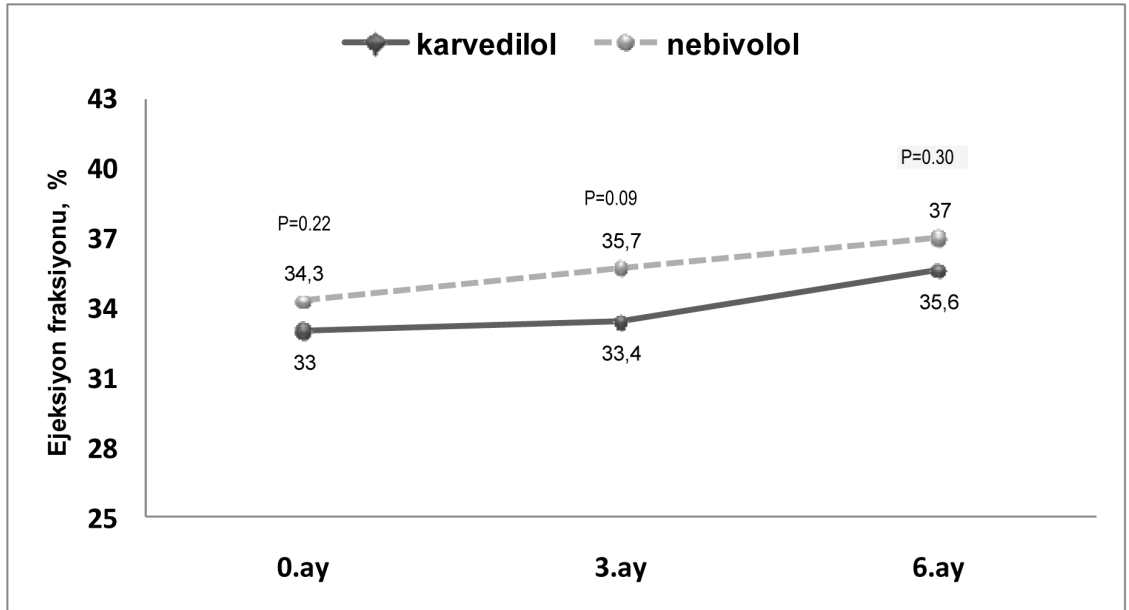
Tablo 16. Grupların altı aylık tedavi süresindeki ekokardiyografi parametreleri.

Değişken	Karvedilol, n=31			Nebivolol, n=30			P	
	3. ay	6.ay	P*	3.ay	6.ay	P*	P ¹	P ²
SVDSÇ,mm	58±7	57±7	<0.01	56±6	55±5	<0.01	0.16	0.16
SVSSÇ,mm	46±7	44±7	<0.01	42±7	41±7	<0.01	0.07	0.07
EF, %	33±5	36±5	<0.01	36±5	37±5	<0.01	0.09	0.30
E, cm/sn	82±10	74±1	<0.01	77±20	69±20	<0.01	0.17	0.31
A, cm/sn	89±20	85±20	0.74	89±10	86±20	0.36	0.87	0.81
Mitral E/A	0.92±0.2	0.87±0.3	<0.01	0.86±0.2	0.80±0.2	<0.01	0.37	0.30
DZ, msn	196±39	218±42	<0.01	199±34	222±36	<0.01	0.77	0.71
EZ, msn	253±24	277±20	<0.01	258±18	273±20	<0.01	0.36	0.45
İVKZ, msn	64±9	53±8	<0.01	65±12	54±12	<0.01	0.89	0.83
İVGZ, msn	101±12	94±10	<0.01	98±15	92±10	<0.01	0.43	0.25
Ea, cm/sn	6.6±1.4	6.4±1.6	0.31	6.9±1.5	6.8±1	0.88	0.43	0.35
Aa, cm/sn	8.1±1.7	7.8±1.5	0.03	8.6±1.6	8.6±1.5	0.41	0.28	0.04
Ea/Aa	0.83±0.2	0.79±0.2	0.81	0.78±0.2	0.79±0.2	0.69	0.39	0.99
Em/Ea	12.6±2	11.8±2	<0.01	11.5±3	10.2±2	<0.01	0.15	0.01
MPİ	0.64±0.01	0.53±0.07	<0.01	0.62±0.01	0.52±0.08	<0.01	0.49	0.45

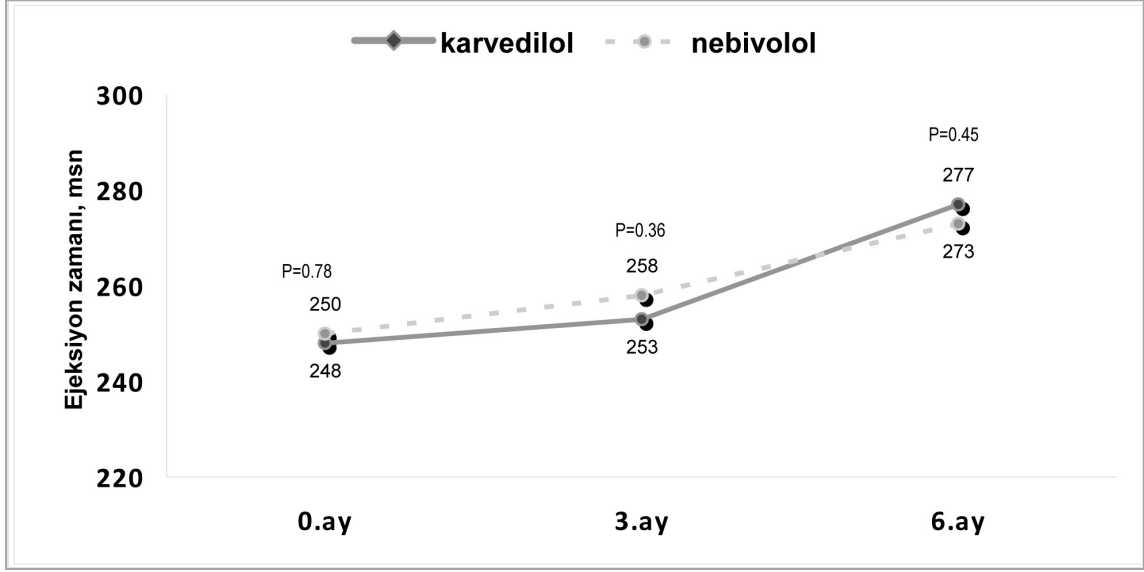
A: Geç diyastolik dolum, Aa: Geç diyastolik doluş mitral annüler dalga, DZ: Deselerasyon zamanı, E: Hızlı erken diyastolik doluş, Ea: Erken diyastolik doluş mitral anüler dalga, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, EZ: Ejeksiyon zamanı, İVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, İVKZ: İzovolümetrik kasılma zamanı, MPİ: Miyokard performans indeksi, SVDSÇ: SV diyastol sonu çap, SVSSÇ: SV sistol sonu çap. P¹: İki grubun 3. ay karşılaştırmalarını, P²: İki grubun 6.ay karşılaştırmalarını, P*: Grupların kendi içinde 0 ile 6.ay karşılaştırmalarını gösterir.



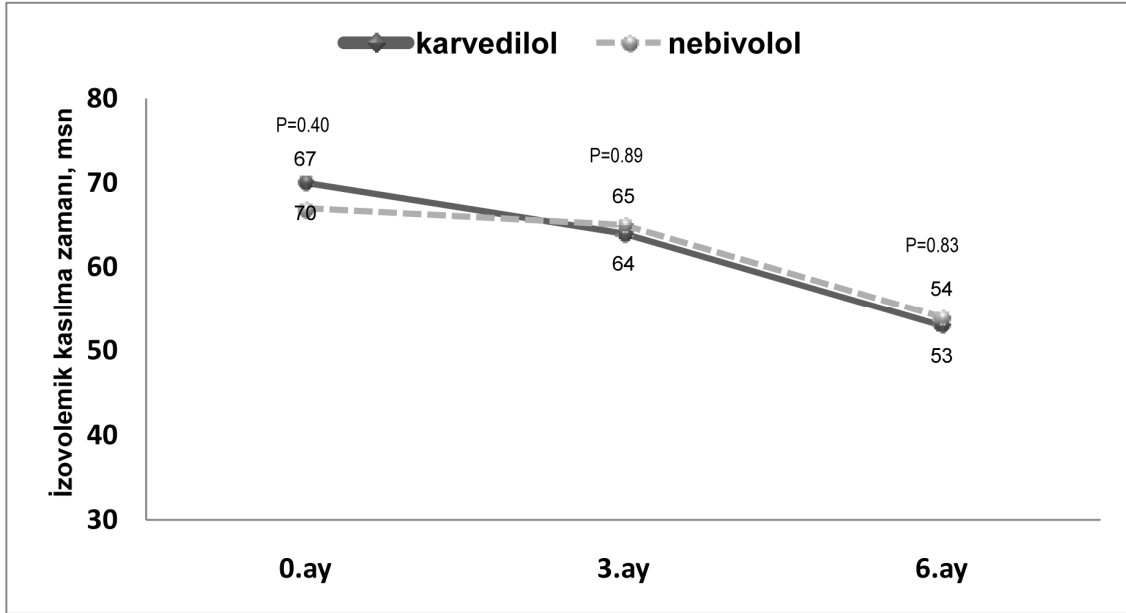
Şekil 4. Altı aylık karvedilol ve nebivolol tedavisiyle fonksiyonel kapasitede değişim. İki tedavi grubu arasında, başlangıç, 3. ve 6. aylarda anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ancak, her iki tedavi grubunda, tedaviyle fonksiyonel kapasite anlamlı olarak iyileşti ($p=0.001$).



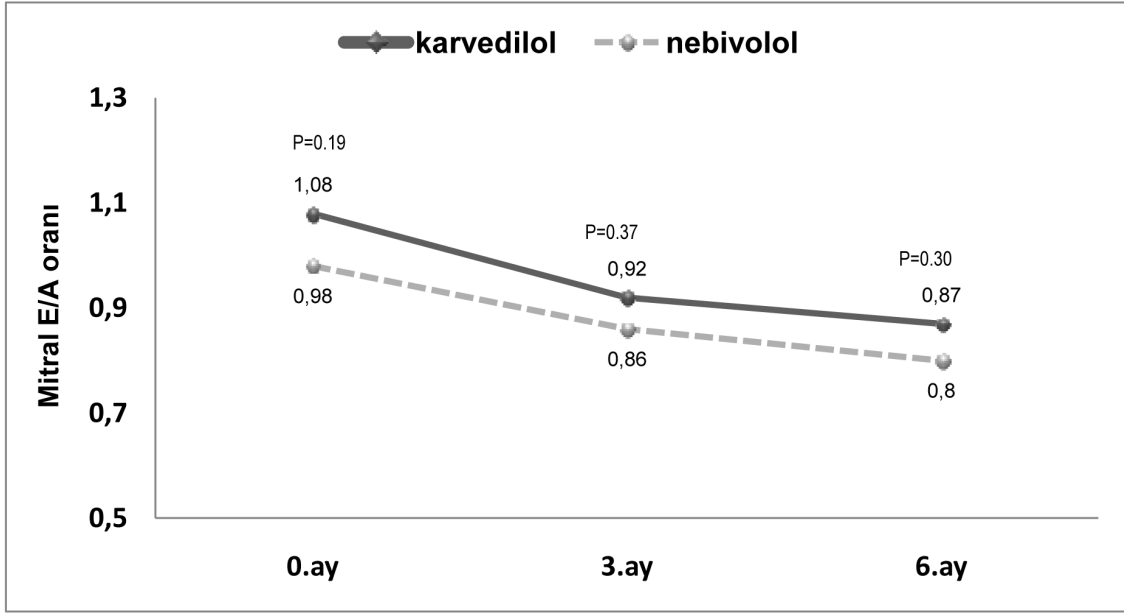
Şekil 5. Karvedilol ve nebivolol gruplarında tedaviyle ejeksiyon fraksiyonunda değişim. İki tedavi grubu arasında, başlangıç ($p=0.22$) ve 6. aylarda ($p=0.30$) anlamlı fark yoktu. Ancak, 3.ayda nebivolol grubunda, karvedilol grubuna göre yüksek olma eğilimindeydi



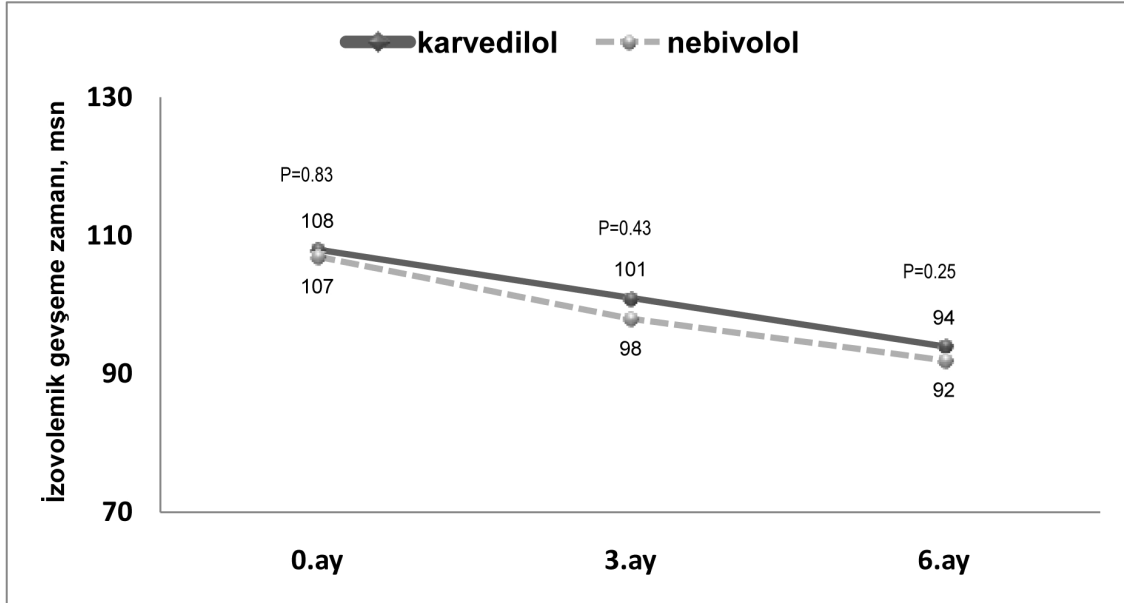
Şekil 6. Karvedilol ve nebivolol gruplarında tedaviyle ejeksiyon zamanında değişim. İki tedavi grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ancak, her iki tedavi grubunda, ejeksiyon zamanı anlamlı olarak arttı ($p<0.01$).



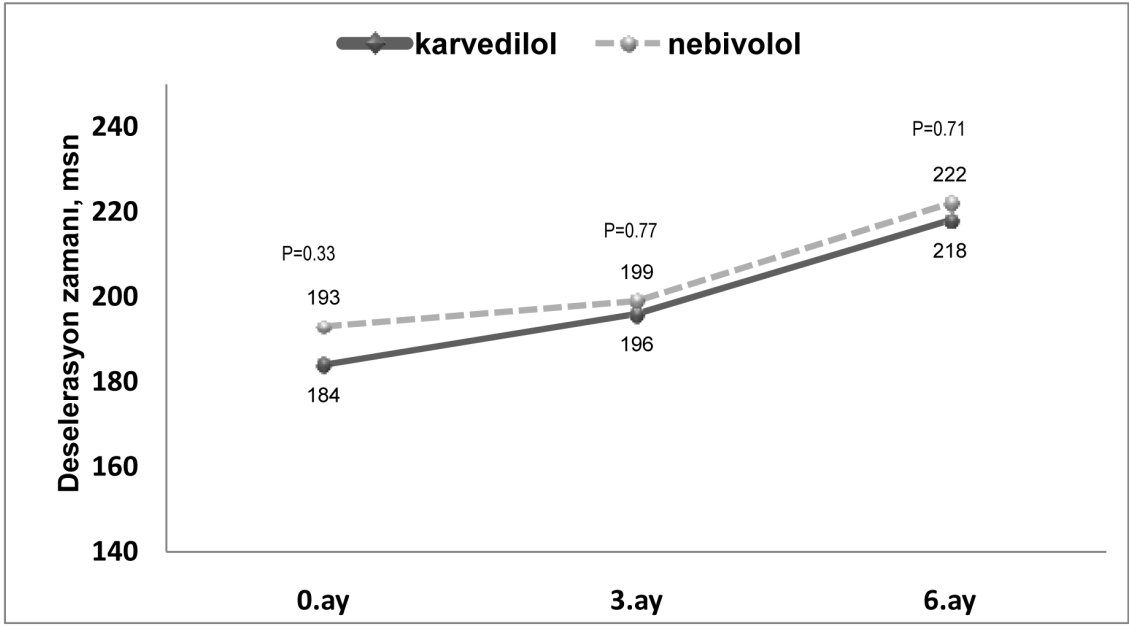
Şekil 7. Karvedilol ve nebivolol gruplarında tedaviyle izovolemik kontraksiyon zamanında değişim. İki tedavi grubu arasında anlamlı fark yoktu. Ancak, her iki tedavi grubunda, izovolemik kasılma zamanı anlamlı olarak azaldı ($p<0.01$).



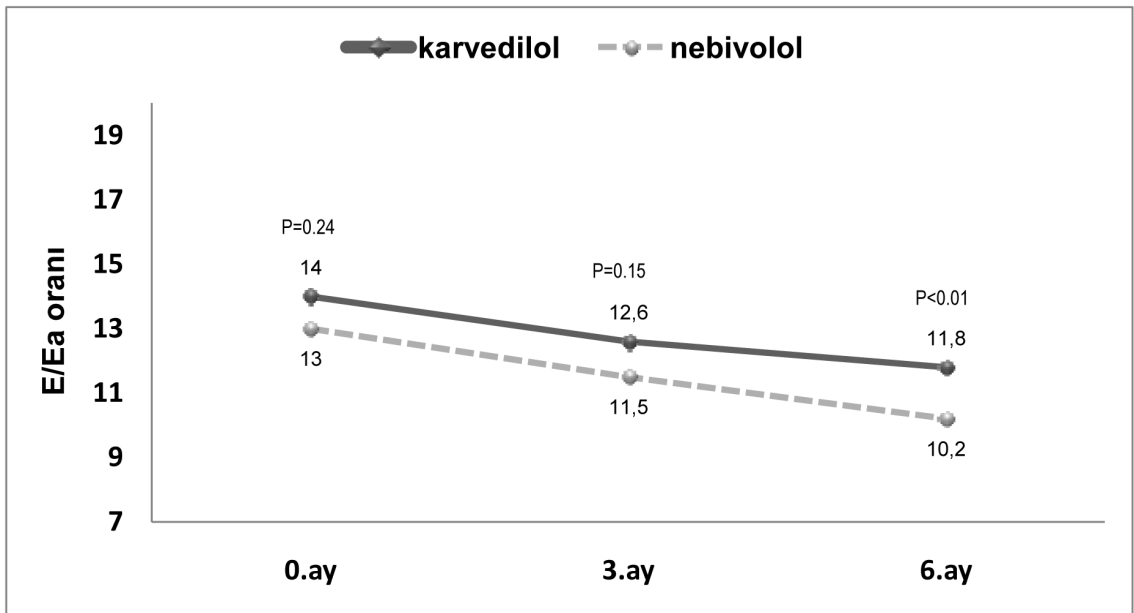
Şekil 8. Karvedilol veya nebivolol tedavi gruplarında mitral E/A oranında değişim. İki tedavi grubu arasında anlamlı fark yoktu. Ancak, her iki tedavi grubunda, mitral E/A oranı anlamlı olarak azaldı ($p < 0.01$).



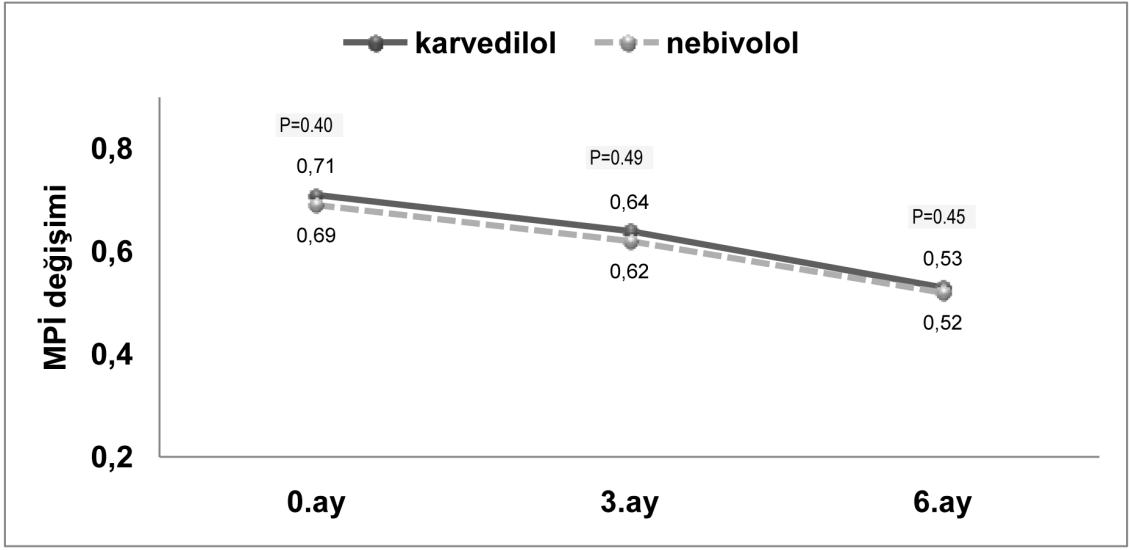
Şekil 9. Karvedilol ve nebivolol gruplarında, tedaviyle izovolemik gevşeme zamanında değişim. İki tedavi grubu arasında anlamlı fark yoktu. Ancak, her iki tedavi grubunda, tedaviyle izovolemik gevşeme süresi anlamlı olarak kısaldı ($p < 0.01$).



Şekil 10. Karvedilol ve nebivolol gruplarında tedaviyle mitral E dalgasının deselerasyon zamanında değişim. İki tedavi grubu arasında, anlamlı fark yoktu. Ancak, her iki tedavi grubunda, tedaviyle deselerasyon zamanı anlamlı olarak arttı ($p < 0.01$).



Şekil 11. Karvedilol ve nebivolol tedavi gruplarında Em/Ea oranında değişim. Em/Ea oranında azalma, nebivolol grubunda daha belirgindi. Ayrıca, her iki tedavi grubunda, tedaviyle Em/Ea oranı anlamlı olarak azaldı ($p < 0.01$).



Şekil 12. Karvedilol ve nebivolol tedavi gruplarında miyokard performans indeksinde değişim. İki tedavi grubu arasında anlamlı fark yoktu. Ancak, her iki tedavi grubunda, tedaviyle miyokart performans indeksi anlamlı olarak azaldı ($p<0.01$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, iskemik olmayan KY hastalarında, karvedilol ve nebivolol gruplarında, 6 aylık tedaviyle, SV boyutları ve IVKZ anlamlı olarak azalırken SVEF ve EZ ise anlamlı olarak arttı. Ancak, iki tedavi grubu arasında fark yoktu. Em/Ea oranı hariç diyastolik fonksiyon parametreleri ve MPI'de düzelme de iki tedavi grubunda benzerdi.

Hafiften ciddiye tüm KY hastalarına, ACEİ ve/veya ARB yanında beta bloker tedavisi önerilmektedir (21). Beta bloker tedavisiyle, semptomlar ve ventrikül fonksiyonları düzelir. Ayrıca, KY'de kötüleşmeye bağlı yatışlar azalır ve sağkalım iyileşir (21).

5.1. Kalp Yetersizliğinde Beta Blokerlerin Rolü

Kronik KY, kalp fonksiyonlarında bozulma ve nörohormonal aktivitede artış ile karakterize ilerleyici, kronik bir sendromdur. Ölüm riski, hafif semptomlar varlığında yıllık %5-10 iken, belirgin semptomlar varlığında %30-40'a kadar çıkmaktadır (1). KY'nin patofizyolojisinde, başlangıçta sempatik sistem etkinliğinin artmasıyla, kardiyak fonksiyonlarda iyileşme gözlenir. Fakat, sempatik sistemdeki sürekli aktivasyonun zamanla noradrenalin düzeylerinde kronik bir artış oluşturması nedeniyle, β_1 adrenerjik reseptör sayısında azalma (downregulation) olur (80,101). Miyositlerdeki β_1 , β_2 ve α_1 reseptörleri vasıtasıyla olumsuz yanıtlar ortaya çıkar. Bu nedenle, KY'de anti-adrenerjik ilaçlar kullanılmalıdır (80). Beta blokerlerin mortaliteyi azaltıcı etkileri, iskemiyi ve aritmiyi önleyici özelliklerinden kaynaklanmaktadır. KY çalışmalarında, ani ölüm oranını azaltmışlardır (6,102-104). Dört ile 12 aylık beta bloker tedavisiyle, ventriküllerin boyutu küçülebilir. Bu fenomene "ters yeniden biçimlenme" adı verilir (9,63,85,86).

Beta blokerler farklı özelliklere sahip bir gruptur. Nebivolol, NO'ya bağlı vazodilatör etkisi olan 3. kuşak β_1 selektif bir beta blokerdir (11,12). β_1 seçiciliği, diğer beta blokerlerden daha yüksektir (13). Çalışmalarda, negatif inotropik etkisinin, metoprolol ve karvedilolden daha az olduğu gösterilmiştir (13). KY'de, endotelial NO sentaz yolundaki bozulma nedeniyle endotel disfonksiyonu oluşabilir. Nebivolol, NO/L-arginin üzerine etki ederek, endotelial NO salınımını artırır ve vazodilatasyona yol açar (105). Ayrıca, güçlü bir vazokonstriktör olan ve kardiyak fonksiyonu kötüleştiren endotelin I salınımını da inhibe eder (106,107).

Karvedilol ise $\alpha 1$ reseptörlerini bloke edici ve antioksidan özellikleri olan lipofilik selektif olmayan 3. kuşak beta blokerdir (8). Kalbin iş yükünü ve oksijen tüketimini azaltır. Periferik vazodilatasyon yaparak önyükü ve ardyükü azaltır. Böylece kalbin işini ve duvar gerilimini azaltarak ek yararlı etki oluşturur (9). Dilate KMP hastalarında, karvedilol ile SV fonksiyonlarının düzeldiği ve EF'nin arttığı, böylece morbidite ve mortalitede iyileşme olduğu bildirilmiştir (5,10).

Metra ve arkadaşları, iskemik veya idiyopatik KMP'li 150 hastanın bir yıllık takibinde, karvedilolün SVEF'yi metoprolol tartarata göre daha fazla artırdığını, ancak her iki beta blokerin SV volümlerini benzer azalttığını bildirmişlerdir (108). Di Lenarda ve arkadaşları, metoprolol alan ve EF'si düşük hastalarda, metoprolol tedavisinden karvedilole geçilmesi sonrası ortaya çıkan etkileri araştırmışlardır. Metoprolol tedavisine devam eden 16 hastanın EF'sinde bir artış gözlenmemiş ve SV diyastol sonu hacminde de herhangi bir değişim saptanmamıştır. Oysa karvedilol tedavisine geçen hastalarda SVEF'sinde artış ve SV diyastol sonu hacminde azalma gözlenmiştir (109).

Karvedilol ve nebivolol, diğer beta blokerlerden farklı olarak, vazodilatör ve antioksidan özelliklere sahiptir (8,11,12). Bu özellikleri nedeni ile kronik KY'nin başlangıç tedavisinde önerilirler (21). Ancak, başlangıç tedavisi olarak bu iki ajandan birinin diğerine tercih edilip edilmeyeceği halen belirsizdir.

5.2. Beta Blokerlerin Sistolik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Ejeksiyon fraksiyonu, SV sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede en sık kullanılan parametredir. Fakat ön ve ardyükten etkilenir. Önyükün ani artışı ve/veya ardyükün ani azalmasında yüksek, tersi durumda ise düşük hesaplanır (56-58).

Çalışmamızda, 6 aylık karvedilol veya nebivolol tedavisi sonunda, SVEF'de benzer oranda iyileşme gözlendi. Fakat EF'deki bu iyileşme nebivolol grubunda daha hızlıydı. Ayrıca, İVKZ'deki azalma ve EZ'deki artış benzer bulundu. Her iki grupta 3. ve 6. aylarda, SV sistolik ve diyastolik çaplarında anlamlı azalma gözlenmedi. Çalışmamıza benzer olarak, Patrianakos ve arkadaşlarının iskemik olmayan dilate KMP hastalarında yaptıkları bir yıl süreli çalışmada, hem karvedilol hem de nebivolol tedavisi, SV sistolik fonksiyonlarını iyileştirmiştir. Fakat, bizim çalışmanın aksine karvedilol grubunda 3. ayda EF'de hızlı artış izlenmiştir. Lombardo ve arkadaşlarının çalışmasında da, bizim çalışmamızda olduğu gibi, 6 aylık karvedilol ve nebivolol

tedavisiyle SVEF'sinde iyileşme gözlenmiştir. Ayrıca, SV sistolik ve diyastolik volümlerindeki azalma benzerdi.

Klasik beta blokerlerden farklı olarak, α adrenerjik reseptörleri bloke ederek vazodilatasyon yapan karvedilolün KY'de çığır açacağı düşünülmüştür. Çalışmalarda, karvedilolün SV performansını iyileştirdiği, EF'yi arttırdığı (110) ve SV çaplarını küçülttüğü bildirilmiştir (111,112). Ayrıca, iyi tolere edilmiştir. Karvedilol ile metoprololün birebir karşılaştırıldığı "Clinical Implications of the Carvedilol or Metoprolol European Trial" (COMET) çalışmasına, semptomatik KY olan (NYHA Sınıf II-IV) 3029 hasta alınmıştır. Metoprolol grubuna göre, karvedilol grubunda tüm nedeni ölümlerde %17, kardiyovasküler ölümlerde %20'lik ek azalma gözlenmiştir (16). Ancak, metoprolol dozunun yeterli olup olmadığı ve karvedilolün β 1 adrenerjik reseptör blokajı oluşturan dozuna eşdeğer olup olmadığı tartışmalıdır. Karvedilolün β 1 bloker özelliği dışındaki etkilerinin klinik yarar sağlayabileceği ileri sürülmüştür. Hangi etkilerinin sağkalımı arttırdığı açık olmasa da α 1 adrenerjik reseptör blokajı ve antioksidan etkilerinin bu sonuçla ilişkisi olabilir (113,114). Yeterli klinik çalışma olmasa da, KY'de antioksidan etkilerin β 2 reseptör blokajıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (115). Uzun salımlı metoprololle karvedilolün karşılaştırıldığı 19 randomize çalışmanın meta-analizinde, çalışmamıza benzer olarak, karvedilol SVEF'sini anlamlı olarak arttırmıştır (116).

Nebivololle yapılmış en büyük çalışma olan "Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure" (SENIORS) çalışmasında, EF'den bağımsız olarak, KY olan, 70 yaş üstü, 2128 hasta nebivolol veya plasebo gruplarına ayrılarak 21 ay boyunca takip edilmiştir. Hastaların %64'ünde EF %35 ve altında idi (Ortalama %36). Tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler nedeni yatışlarda %14 risk azalması bildirilmiştir (%31'e %35, $p=0.04$). Nebivolol grubunda ani kardiyak ölüm de daha az gözlenmiştir (%4.1'e %6.6, $p=0.014$) (89). Bu çalışmanın ekokardiyografik altgrup analizinde, ciddi SV sistolik fonksiyon bozukluğu (EF <%35) olan yaşlı hastalarda nebivolol tedavisiyle, SV boyutunun azaldığı ve EF'nin arttığı bildirilmiştir (117). Normal veya hafif SV sistolik fonksiyon bozukluğu olan diyastolik disfonksiyonlu hastalarda ise ekokardiyografik parametrelerde değişiklik olmadığı bildirilmiştir (117). "Efficacy of Nebivolol in the treatment of Elderly patients with Chronic heart failure as Add-on therapy" (ENECA)

çalışmasında ise ≥ 65 yaş, NYHA sınıf II-IV ve $EF \leq \%35$ (Ortalama $\%26$) olan KY hastalarında 8 aylık nebivolol tedavisiyle EF $\%25$ 'den $\%32$ 'ye yükseldiği bildirilmiştir. Plasebo grubuna göre bu artış anlamlıydı (118).

Çalışmamızda, karvedilol grubuna göre nebivolol grubunun ortalama SVEF'sinde, 3. ayda daha fazla artış ($\%2.3$ 'lük artış) gözlemlendi. Nebivolol grubunda bu erken artışın nedenleri; karvedilol grubuna göre başlangıç sistolik ve diyastolik çapların hafifçe düşük olması, nebivololün NO kaynaklı vazodilatasyonla periferik vasküler direnci düşürmesi ve kardiyak atım hacmini artırması olabilir.

5.3. Beta Blokerlerin Diyastolik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Diyastolik disfonksiyonda, SV'nin elastikiyeti azalır ve sertliği artar. Anormal diyastolik basınç/volüm ilişkisi vardır ve SV dolum basınçları yükselir (28,29). Son yıllarda, KY hastalarında, FK ve semptomların, sistolik fonksiyondan ziyade diyastolik fonksiyonla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (119,120). Fakat, SV diyastolik fonksiyonları üzerine, beta blokerlerin etkisi hala net değildir.

Çalışmamızda, sistolik disfonksiyonu olan semptomatik KY hastalarında, karvedilol veya nebivolol tedavisiyle diyastolik fonksiyon göstergelerinden mitral E/A oranı ve İVGZ benzer oranda azaldı. Mitral E dalgasının DZ'nda artış da her iki grupta benzerdi. Altı aylık tedavi sonunda, nebivolol grubunun Em/Ea oranı karvedilol grubunununkinden daha düşüktü (10.2 ± 2 'ye 11.8 ± 2 , $p < 0.01$). Ancak, her iki grubun ortalama değerleri, normal dolum paternleri olan 8-15 sınırları içinde idi. Rhodes ve arkadaşlarının, muskuler distrofi hastalarda yaptıkları çalışmada, karvedilol tedavisiyle Em/Ea oranında azalma gözlenmiştir (10.1 ± 6.3 'e 8.8 ± 4.1 , $p < 0.05$) (121).

Çalışmamızda, her iki tedavi grubunda mitral E dalgası ve E/A oranı azalırken, mitral E dalgasının DZ arttı ($p < 0.01$). Patrianakos ve arkadaşlarının, iskemik olmayan KY hastalarında yaptıkları çalışmada, bir yıllık karvedilol veya nebivolol tedavisiyle, çalışmamıza benzer olarak, mitral E dalgası ve E/A oranı, nebivolol grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Diğer taraftan, mitral E dalga DZ anlamlı olarak artmıştır (17). Lombardo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, 6 aylık karvedilol veya nebivolol tedavisiyle, mitral E dalgası ve E/A oranında değişim anlamlı bulunmamıştır (18).

Kalp yetersizliği olan ve 70 yaş üstü hastaların alındığı SENIORS çalışmasının ekokardiyografik alt-grup analizinde, bizim çalışmamıza benzer olarak, 1 yıllık nebivolol tedavisiyle, SVEF $\leq \%35$ olan hastalarda, mitral E/A oranının azaldığı ve

DZ'nin arttığı bildirilmiştir (117). Kamp ve arkadaşları, hafif-orta derece HT hastalarında, atenolol ile nebivololün diyastolik fonksiyonlar üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır (122). İki haftalık nebivolol tedavisiyle, mitral E dalga DZ'nin kısaldığını, ancak atenolol ile uzadığını bildirmişlerdir. Nebivolol alan grupta diyastolik fonksiyonlardaki bu değişimi, mitral erken doluş dalgasının amplitüdünün artması ile açıklamışlardır. Nebivololün, SV diyastolik parametreleri üzerine yaptığı bu değişiklik vazodilatör özelliğine bağlanabilir.

Nodari ve arkadaşları, diyastolik KY olan HT hastalarında atenolol ile nebivolol tedavisini karşılaştırdılar. Altı aylık tedavi sonunda, mitral E/A oranının her iki grupta anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir (123). Erdoğan ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 1 aylık nebivolol tedavisi ile çalışmamıza benzer olarak E dalgası ve E/A oranı azalmıştır (p=0.05). Fakat, bizim bulgularımıza ters olarak, mitral E dalga DZ'sinde azalma ve İVGZ'de artma gözlenmiştir (124). Rhodes ve arkadaşlarının çalışmasında ise çalışmamıza paralel olarak, İVGZ'de azalma gelişmiştir (121).

Capomolla ve arkadaşlarının çalışmasında, 6 aylık karvedilol tedavisiyle bizim çalışmamıza benzer olarak E dalgası ve E/A oranında anlamlı azalma ve mitral E dalga DZ'sinde anlamlı artış saptanmıştır (125). Sugioka ve arkadaşlarının çalışmasında ise 6 aylık karvedilol tedavisiyle mitral E dalgası ve E/A oranındaki azalma anlamlı bulunmamıştır. Ancak, DZ anlamlı olarak artmıştır (126). Çalışkan ve arkadaşlarının çalışmasında da, dilate KMP hastalarında, karvedilol ile benzer bulgular bildirilmiştir (127).

5.4. Beta Blokerlerin Sol Ventrikül Global Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Tei indeksi olarak da bilinen MPİ, SV'nin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir (14). Bu indeks, fizyolojik değişkenlerden çok az etkilenir ve kolay uygulanabilir. Sağlıklı bireylere kıyasla, hem sistolik hem de diyastolik KY hastalarında MPİ değerleri anlamlı olarak artar (67-69,128).

Çalışmaların çoğunda, SV sistolik fonksiyonları EF ile değerlendirilmiştir. Ancak, klasik EF hesaplanmasındaki eksiklikler, araştırmacıları yeni yöntemler geliştirmeye sevk etmiştir. Bir çalışmada, EF'deki iyileşmeden önce Tei indeksinin düzeldiği, bu indeksin EF'ye göre daha duyarlı ve kullanışlı olduğu ileri sürülmüştür (71).

Miyokart performans indeksinin dilate KMP, primer pulmoner HT ve amiloidozis gibi hastalıkların ilerlemesi hakkında faydalı bilgiler sağladığı bildirilmiştir (14,129-

131). İdiyopatik dilate KMP hastalarında yapılan bir çalışmada, 5 yıllık takipte, MPI ve SVEF, kardiyak transplantasyon, kardiyak veya kalp dışı ölüm gibi sonlanım noktalarının önemli belirleyicileri olarak gösterilmiştir (67). Başka bir çalışmada ise sağlıklı bireyler ile diyastolik ve sistolik KY hastaları karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna kıyasla, sistolik ve diyastolik KY hastalarında MPI yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, sistolik KY grubunun MPI değeri de, diyastolik KY grubunkinden daha yüksek bulunmuştur (128).

Çalışmamızda, 6 aylık karvedilol veya nebivolol tedavisiyle MPI değeri, her iki grupta anlamlı olarak benzer oranda azalmıştır (sırasıyla, 0.71 ± 0.10 'dan 0.53 ± 0.07 'ye, $p < 0.01$ ve 0.69 ± 0.13 'den 0.52 ± 0.08 'e, $p < 0.01$). Literatür taramamızda, iskemik olmayan KY hastalarında karvedilol ile nebivololün MPI üzerine etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Ancak karvedilol ile NYHA sınıf I-III KY olan hastalarda yapılan çalışmada, bulgularımıza benzer olarak SVEF artmış ve MPI belirgin olarak azalmıştır (71,128). Benzer bulguları, Rhodes ve arkadaşları, yaşları 14-45 arasında değişen, SVEF'si < 50 olan, 22 muskuler distrofi hastasında da saptamışlardır (121). Öte yandan, nebivololün MPI üzerine etkisini araştıran bizim çalışmadan başka bir araştırmaya, literatürde rastlamadık.

5.5. Çalışmanın Sınırlamaları

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları vardır. Bunlardan birincisi, olgu sayısının kısıtlı olmasıdır. Bu da çalışmanın istatistiksel gücünü azaltmaktadır. Ancak, sıkı dışlama kriterlerinden sonra iskemik kökenli olmayan KY hasta sayısı da azdır.

İkinci olarak, hastaların semptom ve FK'larını kantitatif değerlendirmek için, egzersiz veya 6-dakika yürüme yapılmadı. Onun yerine, hastaların ifadelerine dayalı klinik tanımlama kullanıldı. Yine, yaşam kalitesi skorları değerlendirilmedi.

Üçüncü olarak, bulgularımız sadece iskemik olmayan KY hastalarında geçerlidir. İskemik KY hastalarında farklı sonuçlar alınabilir.

5.6. Sonuç

İskemik olmayan KY hastalarında, nebivolol ile karvedilolün, SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine etkisi benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, nebivololün SV sistolik fonksiyonu üzerine faydalı etkisi daha erken ortaya çıkmıştır. Her iki ilaç da iyi tolere edilmiştir.

ÖZET

İskemik Olmayan Kalp Yetersizliği Hastalarında Karvedilol ile Nebivololün Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonları Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Giriş: Beta bloker tedavisi, kalp yetersizliği (KY) hastalarında sol ventrikül (SV) sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını iyileştirir. Hastalığın prognozunu da iyileştirir. Karvedilol ve nebivolol, beta-1 reseptör blokajı yanında vazodilatör özelliğe sahip üçüncü jenerasyon ajanlardır. Kalp yetersizliği hastalarında vazodilatör etkilerinden dolayı diğer beta blokerlere tercih edilebilirler. Ancak, KY hastalarında SV fonksiyonlarını iyileştirmede, karvedilol veya nebivololün birbirine üstünlüğü olup olmadığı belirsizdir. Bundan dolayı, çalışmamızda, iskemik olmayan KY hastalarında, karvedilol ile nebivololün SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Bu çalışmaya, fonksiyonel sınıfı II-III olan, bilinen koroner arter hastalığı veya anjiyografik olarak anlamlı darlığı ($\geq\%50$) olmayan ve ejeksiyon fraksiyonu ($EF<\%40$) düşük olan ardışık 61 KY hastası alındı. Hastalar, karvedilol ($n=31$, 16 erkek) veya nebivolol ($n=30$, 19 erkek) gruplarına rastgele dağıtıldı. Tüm hastalar beta bloker hariç, standart KY tedavisi aldı. Kılavuza uygun olarak, bu ajanlar düşük dozla başlandı ve tolere edilen maksimum doza çıkıldı. Maksimum dozdan sonra, hastalar 6 ay boyunca takip edildi. Başlangıçta, 3. ve 6. aylarda ekokardiyografi yapıldı. Sol ventrikül boyutları ve EF ölçüldü. Mitral giriş akımları (E ve A dalgaları), mitral E/A oranı, mitral E dalgasının deselaryasyon zamanı (DZ), aortik ejeksiyon zamanı (EZ), izovolemik gevşeme (İVGZ) ve kasılma zamanı (İVKZ) hesaplandı. Ayrıca, miyokard performans indeksi (MPİ) ve mitral E dalgasının mitral annüler E dalgasına oranı (Em/Ea) hesaplandı.

Bulgular: Gruplar yaş ve cinsiyet yönünden benzerdi. Başlangıçta, sistolik (SV) boyutları, EF, İVKZ ve EZ) ve diyastolik SV parametreleri (Mitral E/A, DZ, İVGZ ve mitral Em/Ea oranı) ve MPİ arasında anlamlı fark yoktu.

Altı aylık karvedilol veya nebivolol tedavisiyle, hastaların fonksiyonel sınıfı eşit oranda iyileşti ($\%64.5'e\%73$, $p=0.58$). Benzer olarak, SVEF karvedilol ($\%33\pm4'den\%36\pm5'e$, $p<0.01$) ve nebivolol gruplarında ($\%34\pm5'den\%37\pm5'e$, $p<0.01$) artarken, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.30$). Ancak, 3.ayda, nebivolol grubunun EF'si karvedilol grubunkinden hafifçe yüksekti ($\%36\pm5'e\%33\pm5$, $p=0.09$). Her iki tedavi grubunda, İVKZ benzer oranda kısalmışken, EZ benzer olarak arttı. Ayrıca, SV boyutu iki grupta da anlamlı olarak geriledi ($p<0.01$), fakat nebivolol grubunda SV sistolik çapı hafifçe küçüktü ($p=0.07$).

Altıncı ayda, karvedilol ve nebivolol gruplarında, mitral E/A oranı ($0.87\pm0.3'e\ 0.80\pm0.2$, $p=0.30$), İVGZ ($94\pm10'a\ 92\pm10$, $p=0.25$) ve DZ ($218\pm42'ye\ 222\pm36$, $p=0.71$) benzerdi. Ancak, nebivolol grubunda Em/Ea oranı, daha düşüktü ($10.2\pm2'ye\ 11.8\pm2$, $p<0.01$). İki tedavi grubunda, MPİ değeri 6 ayda anlamlı olarak azaldı (Sırayla, $0.71\pm0.10'den\ 0.53\pm0.07'ye$, $p<0.01$ ve $0.69\pm0.13'den\ 0.52\pm0.08'e$, $p<0.01$). Ancak, bu azalma iki grupta benzerdi ($p=0.45$).

Sonuçlar: Bulgularımız, iskemik olmayan KY hastalarında, karvedilol ve nebivololün, SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını benzer şekilde iyileştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte, karvedilole göre, nebivolol ile EF daha erken artmış ve Em/Ea oranı daha fazla azalmıştır. Her iki ilaç iyi tolere edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kalp Yetersizliği, Karvedilol, Nebivolol, Sistolik Fonksiyon, Diyastolik Fonksiyon.

SUMMARY

A comparison of the effects of carvedilol or nebivolol on systolic and diastolic functions of the left ventricle in patients with non-ischemic heart failure

Background: Beta blocker treatment improves the systolic and diastolic functions of the left ventricle (LV) in patients with heart failure (HF). It also improves the prognosis of HF. Carvedilol and nebivolol are the third generation agents which have vasodilator features in addition to beta1 receptor blocking effect. They may be preferred to other beta blockers based on their vasodilator effects in HF patients. However, it is unclear that carvedilol or nebivolol may be superior to each other in improving LV functions in HF patients. Thus, we aimed to compare the effects of carvedilol or nebivolol on LV systolic and diastolic functions in non-ischemic HF patients.

Methods: This study included 61 consecutive HF patients who had functional class II-III, low LV ejection fraction (EF<40%) and no coronary artery disease or angiographically significant stenosis (Stenosis \geq 50% in diameter). The patients were randomized to carvedilol (n=31, 16 male) or nebivolol (n=30, 19 male) groups. All patients received standard HF therapy except beta blocker. According to the HF guideline, these agents were given low dose and then titrated to the tolerated maximum dose. After maximum dose, the patients were followed for 6 months. Echocardiography was performed at the beginning, 3- and 6-month. The LV diameters and EF were measured. Mitral inflow velocities (E and A waves), mitral E/A ratio, deceleration time (DT) of mitral E wave, aortic ejection time (ET), isovolumetric relaxation (IVRT) and contraction times (IVCT) were calculated. Also, myocardial performance index (MPI) and the ratio of mitral E wave to mitral annular E wave (Em/Ea) were estimated.

Results: Groups were comparable in age and gender. Initial systolic (LV size, EF, IVCT, ET) and diastolic LV parameters (DT, IVRT, mitral E/A and Em/Ea ratios) and MPI were also comparable in the two groups.

Six-month carvedilol and nebivolol treatment significantly improved functional class in equal ratio. (64.5% vs 73%, p=0.58). Similarly, LVEF increased in carvedilol (From 33 \pm 4% to 36 \pm 5%, p<0.01) and nebivolol groups (From 34 \pm 5% to 37 \pm 5%, p<0.01), but there was no significant difference in two groups (p=0.30). However, LVEF was slightly higher in nebivolol group than in carvedilol group at 3-month (36 \pm 5% vs 33 \pm 5%, p=0.09). In both treatment groups, ET similarly increased while IVCT shortened in a similar ratio. Also, LV size regressed significantly in both groups (p<0.01), but LV systolic diameter was slightly small in nebivolol group (p=0.07).

In 6th month, mitral E/A ratio (0.87 \pm 0.3 vs 0.80 \pm 0.2, p=0.30), IVRT (94 \pm 10 vs 92 \pm 10 ms, p=0.25) and DT (218 \pm 42 to 222 \pm 36 ms, p=0.71) were comparable in the carvedilol and nebivolol groups. However, the Em/Ea ratio was lower in the nebivolol group than in carvedilol group ((10.2 \pm 2 vs 11.8 \pm 2, p<0.01). During 6 months, mean MPI value significantly decreased in both therapy groups (from 0.71 \pm 0.10 to 0.53 \pm 0.07, p<0.01 for carvedilol and from 0.69 \pm 0.13 to 0.52 \pm 0.08, p<0.01 for nebivolol). However, this reduction was similar in both groups (p=0.45).

Conclusion: Our findings show that carvedilol and nebivolol improve similarly LV systolic and diastolic functions in non-ischemic HF patients. However, nebivolol increased LVEF more early and reduced Em/Ea ratio more excessively compared with carvedilol. Both agents were well-tolerated.

Key words: Heart Failure, Carvedilol, Nebivolol, Systolic Function, Diastolic Function

KAYNAKLAR

1. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J*. 1997 Jun;133(6):703-12.
2. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997 Jun 17;95(12):2660-7.
3. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1978 Feb;41(2):233-43.
4. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984 Sep 27;311(13):819-23.
5. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996 May 23;334(21):1349-55.
6. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9-13.
7. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.
8. Feuerstein GZ, Ruffolo RR, Jr. Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection. *Eur Heart J*. 1995 Jul;16 Suppl F:38-42.
9. Bristow MR, Roden RL, Lowes BD, Gilbert EM, Eichhorn EJ. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure. *Clin Cardiol*. 1998 Dec;21(12 Suppl 1):I3-13.
10. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):2817-25.
11. Troost R, Schwedhelm E, Rojczyk S, Tsikas D, Frolich JC. Nebivolol decreases systemic oxidative stress in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Oct;50(4):377-9.
12. Fratta Pasini A, Garbin U, Nava MC, Stranieri C, Davoli A, Sawamura T, et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens*. 2005 Mar;23(3):589-96.
13. Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, Mehlhorn U, Schwinger RH. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol*. 2001 Aug;133(8):1330-8.

14. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995 Dec;26(6):357-66.
15. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Egstrup K. The Doppler echocardiographic myocardial performance index predicts left-ventricular dilation and cardiac death after myocardial infarction. *Cardiology*. 2001;95(2):105-11.
16. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):7-13.
17. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Mavrakis HE, Diakakis GF, Chlouverakis GI, Vardas PE. Comparative efficacy of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function and exercise capacity in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. A 12-month study. *Am Heart J*. 2005 Nov;150(5):985.
18. Lombardo RM, Reina C, Abrignani MG, Rizzo PA, Braschi A, De Castro S. Effects of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6(4):259-63.
19. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):e154-235.
20. Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? *Circ Res*. 2003 Mar 7;92(4):350-8.
21. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008 Oct;29(19):2388-442.
22. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1997 Aug;45(8):968-74.
23. James B. Young Heart Failure and transplantation. In: Topol EJ editor *Textbook of Cardiovascular Medicine* Lippincott Williams and Wilkins 1998:p.2179-327.
24. Brislow M. Management of heart failure. . In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow R, editors *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 7th Edition p.562–652.

25. Jessup M, Brozena S. Treatment of advanced heart failure. *Cardiol Rev.* 2000 May-Jun;8(3):148-57.
26. Hobbs RE. Guidelines for the diagnosis and management of heart failure. *Am J Ther.* 2004 Nov-Dec;11(6):467-72.
27. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J.* 1998 Jul;19(7):990-1003.
28. Francis GY GJ, Sonnenblick EH. Pathophysiology and diagnosis of heart failure. . Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Robert R, King III SB, Wellens HJJ *Hurst's The Heart* 10th ed, McGraw-Hill, New York 2001;ch 20:p:655-85.
29. Givertz MM CW, Braunwald E. . Clinical aspects of heart failure: High-output failure; Pulmonary Edema. . Braunwald E, Zipes DP, Libby P *Heart Disease- A Textbook of Cardiovascular Medicine* 6th ed, WB Saunders Company, Philadelphia 2001;ch 17, page: 534-61.
30. Coodley E. Newer drug therapy for congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 1999 Jun 14;159(11):1177-83.
31. Shamsham F, Mitchell J. Essentials of the diagnosis of heart failure. *Am Fam Physician.* 2000 Mar 1;61(5):1319-28.
32. Eugene B. *Examination of the Patient, Chapter 7 The History, Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 7th edition. . Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia WB Saunders Company. 2005:page: 75.
33. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009 Apr 14;119(14):1977-2016.
34. Tavazzi L. Towards a more precise definition of heart failure aetiology. *Eur Heart J.* 2001 Feb;22(3):192-5.
35. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med.* 1999 Jun 14;159(11):1197-204.
36. Özenci M. Kalp Yetersizliği: Klinik ve Tedavi. *Klinik Kardiyoloji, MN Medikal-Nobel.* 2004:285-321.
37. Porth C. *Pathophysiology Concepts of Altered Health States* Lipincott Williams and Wilkins: Helen Kogut. 2005:s.:603-7.
38. Kayaalp S. *Tıbbi Farmakoloji Hacettepe-Taş.* 1998;42. Konu.
39. Cohn JN. Structural changes in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1995 Nov 24;76(15):34E-7E.

40. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Mar 1;35(3):569-82.
41. Soylu K ŞM, Dursun İ. . Neurohormonal Activation In Heart Failure. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci.* 2006;18:211-21.
42. Cesario DA, Fonarow GC. Beta-blocker therapy for heart failure: the standard of care. *Rev Cardiovasc Med.* 2002 Winter;3(1):14-21.
43. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 1990 Nov;82(5):1724-9.
44. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1982 May;49(7):1659-66.
45. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation.* 1993 Sep;88(3):1004-9.
46. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet.* 1998 Jan 3;351(9095):9-13.
47. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000 Apr 1;355(9210):1126-30.
48. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest.* 1993 Nov;92(5):2303-12.
49. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990 Apr;81(4):1161-72.
50. Micheal MG WS, Eugene Braunwald. *Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia WB Saunders Company. 2005:539-68.
51. Mattleman SJ, Hakki AH, Iskandrian AS, Segal BL, Kane SA. Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol.* 1983 Feb;1(2 Pt 1):417-20.
52. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1995 Mar 1;75(7):460-4.

53. Khan MG. Heart Failure. Heart Disease Diagnosis and Therapy, Khan MG (ed). . Williams and Wilkins 1996:p:187-230.
54. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008 Jan;29(2):270-6.
55. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. J Am Coll Cardiol. 2007 Apr 24;49(16):1733-9.
56. Feigenbaum H AW, Ryan T. Feigenbaum's echocardiography. Sixth edition, Lippincott Williams- Wilkins. 2005;138-169:437-86.
57. Aurigemma GP DP, Gaash WG. Quantitative evaluation of left ventricular structure, wall stress, and systolic function. The practice of clinical echocardiography. Ed.by Otto CM Second edition. WB Saunders Company. . 2002:65-87.
58. Vuille C WA. Left ventricle I: General considerations, assesment of chamber size and function. Principles and Practice of Echocardiography. Ed.by Weyman AE. Second edition. 1994:575-624.
59. Eren N. Diyastolik Kalp Yetersizligi. T Klin J Cardiol 2004;17(S):16-25.
60. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. J Am Coll Cardiol. 1998 Oct;32(4):865-75.
61. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. Am J Cardiol. 1989 Jul 1;64(1):66-75.
62. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. J Am Soc Echocardiogr. 1994 Sep-Oct;7(5):441-58.
63. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. Circulation. 1996 Nov 1;94(9):2285-96.
64. Kjaergaard J, Hassager C, Oh JK, Kristensen JH, Berning J, Sogaard P. Measurement of cardiac time intervals by Doppler tissue M-mode imaging of the anterior mitral leaflet. J Am Soc Echocardiogr. 2005 Oct;18(10):1058-65.
65. Yilmaz R, Gencer M, Ceylan E, Demirbag R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. J Am Soc Echocardiogr. 2005 Aug;18(8):873-81.
66. Tekten T, Onbasili AO, Ceyhan C, Unal S, Discigil B. Novel approach to measure myocardial performance index: pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. Echocardiography. 2003 Aug;20(6):503-10.

67. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998 Nov 1;82(9):1071-6.
68. Poulsen SH, Jensen SE, Tei C, Seward JB, Egstrup K. Value of the Doppler index of myocardial performance in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000 Aug;13(8):723-30.
69. Moller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999 Dec;12(12):1065-72.
70. Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R. The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002 Sep;15(9):864-8.
71. Pallosi A, Fragasso G, Silipigni C, Locatelli M, Cristell N, Pala MG, et al. Early detection by the Tei index of carvedilol-induced improved left ventricular function in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2004 Dec 1;94(11):1456-9.
72. Moller JE, Dahlstrom U, Gotzsche O, Lahiri A, Skagen K, Andersen GS, et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction: results of the Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) echocardiographic substudy. *Am Heart J.* 2004 Mar;147(3):494-501.
73. Good CB, McDermott L, McCloskey B. Diet and serum potassium in patients on ACE inhibitors. *JAMA.* 1995 Aug 16;274(7):538.
74. Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jun;35(7):1753-9.
75. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet.* 1997 Apr 12;349(9058):1050-3.
76. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2000 Jul 15;86(2):175-81.
77. Squire I. Neurohormonal intervention to reduce sudden cardiac death in heart failure: what is the optimal pharmacologic strategy? *Heart Fail Rev.* 2004 Oct;9(4):337-45; discussion 47-51.
78. Ghio S, Magrini G, Monti L. The current therapeutic approach to chronic heart failure. *Ital Heart J.* 2003 May;4 Suppl 2:7S-14S.
79. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19;341(8):577-85.
80. Bristow MR. Beta-Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation.* 2000;101:558-69.

81. Alpert NR, Leavitt BJ, Ittleman FP, Hasenfuss G, Pieske B, Mulieri LA. A mechanistic analysis of the force-frequency relation in non-failing and progressively failing human myocardium. *Basic Res Cardiol.* 1998;93 Suppl 1:23-32.
82. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet.* 1993 Dec 11;342(8885):1441-6.
83. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, Fagerberg B, Goldstein S, Kjekshus J, et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug 7;40(3):491-8.
84. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005 May 31;111(21):2837-49.
85. Bristow M, Gilbert, EM., Packer, M., Colucci, WS., Kukas, MA., Court, M., Fowler, MB., Cohn, JN. Effects of carvedilol in elderly patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1997;96 (suppl I):I-577. .
86. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Apr;25(5):1154-61.
87. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Hildebrandt PR. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Dec;36(7):2072-80.
88. Ritter JM. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001 Dec;38 Suppl 3:S13-6.
89. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005 Feb;26(3):215-25.
90. Elkayam U, Bitar F. Effects of nitrates and hydralazine in heart failure: clinical evidence before the african american heart failure trial. *Am J Cardiol.* 2005 Oct 10;96(7B):37i-43i.
91. Rahimtoola SH. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. *Circulation.* 2004 Jun 22;109(24):2942-6.
92. Michaels AD, Klein A, Madden JA, Chatterjee K. Effects of intravenous nesiritide on human coronary vasomotor regulation and myocardial oxygen uptake. *Circulation.* 2003 Jun 3;107(21):2697-701.
93. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002 Jul 20;360(9328):196-202.

94. Zewail AM, Nawar M, Vrtovec B, Eastwood C, Kar MN, Delgado RM, 3rd. Intravenous milrinone in treatment of advanced congestive heart failure. *Tex Heart Inst J*. 2003;30(2):109-13.
95. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Oct 31;347(18):1397-402.
96. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1435-43.
97. Franz MR. Stretch activated arrhythmias. In Zipes DP, Jalife J (eds) *Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside* Second Edition WB Saunders Company, Philadelphia. 1995:p 597.
98. Obesity: W. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. 1998;Geneva: World Health Organisation.
99. Consultation. W. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus Report no 992 Geneva: World Health Organisation;. 1999.
100. Pearlman AS, Gardin JM, Martin RP, Parisi AF, Popp RL, Quinones MA, et al. Guidelines for optimal physician training in echocardiography. Recommendations of the American Society of Echocardiography Committee for Physician Training in Echocardiography. *Am J Cardiol*. 1987 Jul 1;60(1):158-63.
101. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper Gt. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992 Feb;85(2):790-804.
102. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1975 Oct;37(10):1022-36.
103. Basu S, Senior R, Raval U, van der Does R, Bruckner T, Lahiri A. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. A placebo-controlled, randomized trial. *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):183-91.
104. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation*. 1994 Oct;90(4):1765-73.
105. Ignarro LJ, Byrns RE, Trinh K, Sisodia M, Buga GM. Nebivolol: a selective beta(1)-adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide- and cyclic GMP-dependent mechanisms. *Nitric Oxide*. 2002 Sep;7(2):75-82.
106. Mundhenke M, Schwartzkopff B, Kostering M, Deska U, Klein RM, Strauer BE. Endogenous plasma endothelin concentrations and coronary circulation in patients with mild dilated cardiomyopathy. *Heart*. 1999 Mar;81(3):278-84.

107. Brehm BR, Bertsch D, von Fallois J, Wolf SC. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000 Nov;36(5 Suppl 1):S401-3.
108. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation.* 2000 Aug 1;102(5):546-51.
109. Di Lenarda A, Sabbadini G, Salvatore L, Sinagra G, Mestroni L, Pinamonti B, et al. Long-term effects of carvedilol in idiopathic dilated cardiomyopathy with persistent left ventricular dysfunction despite chronic metoprolol. The Heart-Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jun;33(7):1926-34.
110. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 1995 May;25(6):1225-31.
111. Palazzuoli A, Bruni F, Puccetti L, Pastorelli M, Angori P, Pasqui AL, et al. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling and systolic function in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002 Dec;4(6):765-70.
112. Sanderson JE, Chan SK, Yip G, Yeung LY, Chan KW, Raymond K, et al. Beta-blockade in heart failure: a comparison of carvedilol with metoprolol. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Nov 1;34(5):1522-8.
113. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986 Jun 12;314(24):1547-52.
114. Kukin ML, Kalman J, Mannino M, Freudenberger R, Buchholz C, Ocampo O. Combined alpha-beta blockade (doxazosin plus metoprolol) compared with beta blockade alone in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1996 Mar 1;77(7):486-91.
115. Greenberg B. Nonselective versus selective beta-blockers in the management of chronic heart failure: clinical implications of the carvedilol or Metoprolol European Trial. *Rev Cardiovasc Med.* 2004;5 Suppl 1:S10-7.
116. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, Chittams J, Konstam MA, Udelson JE. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2001 Jun;141(6):899-907.
117. Ghio S, Magrini G, Serio A, Klersy C, Fucili A, Ronaszeki A, et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J.* 2006 Mar;27(5):562-8.
118. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail.* 2005 Jun;7(4):631-9.

119. Parthenakis FI, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, Skalidis EI, Mezilis NE, Simantirakis EN, et al. Left ventricular diastolic filling pattern predicts cardiopulmonary determinants of functional capacity in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2000 Aug;140(2):338-44.
120. Smart N, Haluska B, Leano R, Case C, Mottram PM, Marwick TH. Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: role of filling pressure and systolic and diastolic function. *Am Heart J.* 2005 Jan;149(1):152-8.
121. Rhodes J, Margossian R, Darras BT, Colan SD, Jenkins KJ, Geva T, et al. Safety and efficacy of carvedilol therapy for patients with dilated cardiomyopathy secondary to muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol.* 2008 Mar;29(2):343-51.
122. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2003 Aug 1;92(3):344-8.
123. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail.* 2003 Oct;5(5):621-7.
124. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Ciftci O, Baycan S, Yildirim A, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2007 Mar;93(3):319-24.
125. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Riccardi G, Opasich C, Caporotondi A, et al. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J.* 2000 Apr;139(4):596-608.
126. Sugioka K, Hozumi T, Takemoto Y, Ujino K, Matsumura Y, Watanabe H, et al. Early recovery of impaired coronary flow reserve by carvedilol therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a serial transthoracic Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jan 18;45(2):318-9.
127. Caliskan M, Ciftci O, Gullu H, Muderrisoglu H. The effect of carvedilol therapy on coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008 Jun;36(4):247-52.
128. Bruch C, Gradaus R, Gunia S, Breithardt G, Wichter T. Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003 Oct;16(10):1031-6.
129. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Sep;28(3):658-64.
130. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996 Nov-Dec;9(6):838-47.
131. Bruch C, Schmermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J, et al. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2000 Nov;21(22):1888-95.