

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**ORTA – İLERİ DERECEDE BOZULMUŞ SOL VENTRİKÜL
FONKSİYONU OLAN KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA RAS
BLOKAJİ VE DİÜRETİK TEDAVİSİNE EKLENEN NİTRAT
TEDAVİSİNİN MORTALİTE VE MORBİDİTEYE ETKİSİ**

Dr. Mehmet YAYMACI

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ - 2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ORTA – İLERİ DERECEDE BOZULMUŞ SOL VENTRİKÜL
FONKSİYONU OLAN KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA RAS
BLOKAJI VE DİÜRETİK TEDAVİSİNE EKLENEN NİTRAT
TEDAVİSİNİN MORTALİTE VE MORBİDİTEYE ETKİSİ**

Dr. Mehmet YAYMACI

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Dilek URAL

Etik Kurul Onayının Tarih ve Karar Numarası: 03.06.2008 / İAEK – 12 / 23
Proje No: 2009 / 103

KOCAELİ - 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi gördüğüm süre boyunca modern, huzur ve saygı dolu bir klinikte çalışma ortamı sağlayan, Kardiyoloji alanında günümüzde kullanılan yenilikleri uygulama imkanı tanıyan, bilimsel tartışmalara açık bir ortamda yetişmeme katkısı olan değerli hocam, Kardiyoloji Anabilim Dalı kurucumuz, eski rektörümüz ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız merhum **Prof. Dr. Baki KOMSUOĞLU**'na

Asistanlık eğitimimde büyük emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini her zaman bizlerle paylaşan, tez danışmanın ve tez çalışmam boyunca yardımını esirgemeyen değerli hocam, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Dilek URAL**' a

Tez çalışmamda özellikle istatistik hususunda yaptığı yardımlar, gösterdiği yakın ilgi ve bilgi paylaşımları nedeniyle sevgili hocam **Doç. Dr. Güliz KOZDAĞ**' a

Asistanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerini paylaşan hocalarım; **Prof. Dr. Ertan URAL, Doç. Dr. Ahmet VURAL, Doç. Dr. Ayşen AĞAÇDİKEN AĞIR, Doç. Dr. Göksel KAHRAMAN, , Yrd. Doç. Dr. Tayfun Şahin, Yrd. Doç. Dr. Teoman KILIÇ ve Yrd. Doç Dr. Ulaş BİLDİRİCİ**' ye

Birlikte geçirdiğimiz eğitim süresince birçok sevinçli, üzüntülü anları ve bilgilerimizi paylaştığımız başta **Dr. Çağlayan KANDEMİR, Dr. Sabiye YILMAZ** olmak üzere Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan arkadaşlarıma ayrıca Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına gösterdikleri sevgi, saygı ve sabır için, minnetlerimi sunarım.

Benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, hayatımı paylaştığım sevgili eşim **Sedef YAYMACI**' ya ve her şeyimi borçlu olduğum tüm aileme gösterdikleri destek ve sabır için teşekkür ederim.

Dr. Mehmet YAYMACI

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-IV
TABLO LİSTESİ	V-VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII-VIII
KISALTMA LİSTESİ	IX-X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kalp Yetersizliği.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Tanımlayıcı Terimler.....	5
2.1.3.1 Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği	5
2.1.3.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği	5
2.1.3.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği	6
2.1.4. Etiyoloji	6
2.1.4.1. Dilate Kardiyomiyopati.....	7
2.1.4.1.1. Tanım.....	7
2.1.4.1.2. Etiyoloji.....	8
2.1.4.1.2.1. İskemik Kardiyomiyopati.....	8
2.1.4.1.2.2. İskemik Olmayan Kardiyomiyopati.....	10
2.1.4.1.2.3. İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati.....	11
2.1.5. Patofizyoloji.....	12
2.1.6. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması.....	13
2.1.7. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri.....	15
2.1.7.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	15
2.1.7. 2. Elektrokardiyografi.....	17
2.1.7. 3. Telekardiyografi.....	17
2.1.7. 4. Laboratuvar Testleri.....	18
2.1.7. 5. Ekokardiyografi.....	19
2.1.7. 5.1. Sistolik fonksiyon değerlendirilmesi	19
2.1.7. 5.2. Diyastolik fonksiyon değerlendirilmesi.....	20
2.1.7.6. Radyonüklit Anjiyografi.....	21

2.1.7.7. Egzersiz Testi.....	22
2.1.7.8. Ambulatuvar EKG Monitörizasyonu.....	23
2.1.7.9. Girişimsel Tanı Yöntemleri.....	23
2.1.7.9.1. Koroner Anjiyografi.....	23
2.1.7.9.2. Hemodinamik İzlem	23
2.1.7.9.3. Endomiyokardiyal Biyopsi.....	23
2.1.10. Kalp Yetersizliğini Artıran Etmenler.....	24
2.1.11. Kalp Yetersizliğinde Tedavi.....	25
2.1.11.1. Kalp Yetersizliğinde İlaç Dışı Tedavi	25
2.1.11.2. Kalp Yetersizliğinde İlaçla Tedavi.....	26
2.1.11.2.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri.....	26
2.1.11.2.2. Diüretikler.....	26
2.1.11.2.3. Aldosteron Reseptör Blokerleri.....	27
2.1.11.2.4. Beta Blokerler.....	27
2.3.11.2.5. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri.....	27
2.3.11.2.6. Kardiyak Glikozitler.....	28
2.3.11.2.7. Vazodilatatör Tedavi.....	28
2.1.11.2.7.1. Nitratlar.....	29
2.1.11.2.8. Pozitif İnotropik Tedavi.....	30
2.1.11.2.9. Antiaritmik Tedavi.....	31
2.1.11.2.10. Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi.....	31
2.2. Kalp Yetersizliğinde Prognoz.....	32
2.2.1. Kişisel Özellikler.....	33
2.2.2. Ventrikül İşlevi ve Hemodinamik Değişkenler.....	34
2.2.3. Nabız Basıncı ve Prognoz.....	36
2.2.4. Nörohormonal Değişkenler.....	37
2.2.5. Elektrofizyolojik Özellikler.....	39
2.2.6. Tedavi ile İlişkili Özellikler.....	40
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	42
3.1. Hasta Grubu.....	42
3.2. Hasta Dışlama Kriterleri.....	43
3.3. İstatistiksel Analizler.....	43
4. BULGULAR.....	45
4.1. Hastaların Klinik Özellikleri.....	45

4.2. Takip Bulguları	50
4.3. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Özellikleri.....	50
4.3.1. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Klinik Özellikleri.....	50
4.3.2. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların İlaç Tedavileri.....	55
4.3.3. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	56
4.3.4. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Elektrokardiyografik Bulguları.....	57
4.3.5. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Ekokardiyografik Bulguları.....	59
4.3.6. Mortalite Belirlemede Tek Değişkenli Analizlerde Anlamli Bulunan Bağımlı Belirteçler.....	61
4.3.7. Mortalite Belirlemede Çok Değişkenli Analizlerde Anlamli Bulunan Bağımsız Belirteçler.....	62
4.3.8. Mortalitenin Bağımsız Belirteçleri İçin ROC Analizi.....	63
4.4. 1 Yıl İçerisinde KY Nedeniyle Tekrar Hastaneye Yatışı Belirlemede Anlamli Bulunan Bulgu ve Parametreler.....	68
4.5. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Özellikleri.....	69
4.5. 1. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Kişisel Özellikleri.....	69
4.5.2. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların İlaç Tedavileri.....	71
4.5.3. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	72
4.5.4. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Elektrokardiyografik Bulguları.....	73
4.5.5. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Ekokardiyografik Bulguları.....	74
4.5.6. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Takip Bulguları.....	75
5. TARTIŞMA.....	79
5.1. Mortaliteyle İlişkili Saptanan Demografik ve Klinik Bulgular.....	79
5.2. Mortaliteyle İlişkili Saptanan Laboratuvar Bulguları.....	82
5.3. Mortaliteyle İlişkili Saptanan Elektrokardiyografik Bulgular.....	83
5.4. Mortaliteyle İlişkili Saptanan Ekokardiyografik Bulgular.....	84
5.5. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Tedavilerinin Karşılaştırılması.....	85
5.6. Nitrat Alan Hasta Grubuyla Almayanların Karşılaştırılması.....	87
5.7. Sınırlamalar.....	92
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	93
7. ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER	96
8. ABSTRACT - KEYWORDS	98
9. KAYNAKLAR	100

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Dilate kardiyomyopatilerin nedene yönelik sınıflaması	9
Tablo 2. New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması.....	13
Tablo 3. ACC/AHA kalp yetersizliği Sınıflandırma sistemi	14
Tablo 4. Kalp yetersizliğine benzer belirti veren hastalıklar.....	15
Tablo 5. Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular	16
Tablo 6. Kalp yetersizliği evrelerinin mortalite ile ilişkisi	33
Tablo 7. Prognostik değeri olan kişisel özellikler	34
Tablo 8. Prognostik değeri olan ekokardiyografik ve hemodinamik değişkenler.....	36
Tablo 9. Prognostik değeri olan nörohormonal değişkenler	39
Tablo 10. Prognostik değeri olan elektrofizyolojik değişkenler	40
Tablo 11. Prognostik değeri olan tedavi ile ilişkili özellikler	41
Tablo 12. Hastaların Demografik Bulguları	46
Tablo 13. Hastaların Fizik Muayene Bulguları.....	47
Tablo 14. Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	47
Tablo 15. Hastaların İlaç Tedavi Bulguları.....	48
Tablo 16. Hastaların Elektrokardiyografik Bulguları.....	48
Tablo 17. Hastaların Ekokardiyografik Bulguları.....	49
Tablo 18. Hastaların Takip Bulguları.....	50
Tablo 19. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Demografik Bulguları.....	52
Tablo 20. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Fizik Muayene Bulguları.....	53
Tablo 21. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların İlaç Tedavileri.....	55
Tablo 22. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	57
Tablo 23. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Elektrokardiyografik Bulguları.....	57
Tablo 24. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Ekokardiyografik Bulguları.....	60
Tablo 25. Mortalite Belirlemede Tek Değişkenli Analizlerde Anlamlı Bulunan Bağımlı Belirteçler.....	62
Tablo 26. Kalp yetersizliği hastalarında mortalite için bağımsız belirteçler.....	63
Tablo 27. Bir Yıl İçerisinde KY Nedeniyle Tekrar Hastaneye Yatışı Belirlemede Anlamlı Bulunan Bulgu ve Parametreler.....	68
Tablo 28. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Demografik Özellikleri.....	69

Tablo 29. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Fizik Muayene Bulguları.....	70
Tablo 30. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların İlaç Tedavileri.....	71
Tablo 31. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	72
Tablo 32. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Elektrokardiyografik Bulguları.....	72
Tablo33. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Ekokardiyografik Bulguları.....	73
Tablo 34. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Takip Bulguları.....	74

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. NYHA Sınıflarına Göre Hastaların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatış Yönünden Karşılaştırılması.....	51
Şekil 2. Hastalıklı Damar Sayısına Göre Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Karşılaştırılması.....	53
Şekil 3. Revaskülarizasyon Yapılan Hastaların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatış Yönünden Karşılaştırılması	54
Şekil 4. Pacemaker İmplantasyonu Yapılan Hastaların Mortalite Yönünden Karşılaştırması.	55
Şekil 5. Beta Bloker Alan Hastaların Mortalite Yönünden Karşılaştırılması.....	56
Şekil 6. Lup Diüretiği Alan Hastaların Mortalite Yönünden Karşılaştırılması.....	56
Şekil 7. Sinüs ve AF Ritmindeki Hastaların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatış Yönünden Karşılaştırılması.....	58
Şekil 8. KRT Uygulanan ve Uygulanmayan LBBB'li Hastaların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatış Yönünden Karşılaştırılması.....	59
Şekil 9. Şekil 9. Diyastolik Doluş Patternlerine Göre Hastaların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatışları Yönünden Karşılaştırılması.....	61
Şekil 10. Yaş için ROC Eğrisi.....	64
Şekil 11. Yaşa Göre Kümülatif Sağkalım Analizi.....	64
Şekil 12. BNP için ROC Eğrisi	65
Şekil 13. BNP Düzeylerine Göre Kümülatif Sağkalım Analizi.....	65
Şekil 14. CRP için ROC Eğrisi.....	66
Şekil15. CRP Düzeylerine Göre Kümülatif Sağkalım Analizi.....	66
Şekil 16. SVEF için ROC Eğrisi.....	67
Şekil 17. . SVEF Değerlerine Göre Kümülatif Sağkalım Analizi.....	67
Şekil 18: Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Kümülatif Hastaneye Yatış Analizi.....	75
Şekil 19. İskemik Etyolojili KY'de Nitrat Alan ve Almayan Grupların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatışları Yönünden Karşılaştırılması.....	75
Şekil 20. İskemik Etyolojili Olmayan KY'de Nitrat Alan ve Almayan Grupların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatışları Yönünden Karşılaştırılması.....	76

Şekil 21. Nitrat Tedavisi Alan Sinüs ve AF Ritimlerindeki Hastaların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatışları Yönünden Karşılaştırılması.....	77
Şekil 22. Stent implantasyonu Öyküsü Olan Hastalarda Nitrat Alan ve Almayan Grupların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatışlar Yönünden Karşılaştırılması.....	78

KISALTMA LİSTESİ

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AD	: Anlamlı değil
ADd	: Arka duvar diyastol sonu kalınlık
AHA/ACC	: Amerikan Kalp Birliği
ANP	: Atriyal natriüretik peptit
ARB	: Anjiyotensin II reseptör blokeri
ark.	: Arkadaşları
BNP	: Brain natriüretik peptit
BVD	: Boyun venöz dolgunluğu
BUN	: Kan üre azotu
BVP	: Biventriküler pacemaker
CABG	: Koroner arter bypass greft operasyonu
CRP	: C-reaktif protein
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
EKG	: Elektrokardiyogram
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Birliği
HDL	: Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein
H-ISDN	: Hidralazin - İzosorbiddinitrat
HJR	: Hepatojuguler reflü
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü-1
ICD	: Yerleştirilebilen kardiyoversiyon defibrilatörü
IL-6	: İnterlökin-6
IVS	: İnterventriküler septum
IVSd	: İnterventriküler septum diyastolik kalınlık
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KRT	: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
KY	: Kalp yetersizliği
LDL	: Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein

METS	: Metabolik ekivalan değeri
NO	: Nitröz oksit
NSAİ	: Nonsteroid antienflamatuvar ilaç
NT-ANP	: N-terminal atriyal natriüretik peptit
NT-proBNP	: N-terminal brain natriüretik peptit
NYHA	: New York Kalp Birliği Sınıflandırması
PAH	: Periferik arter hastalığı
PCWP	: Pulmoner uç basıncı
QTd	: Düzeltilmiş QT
RAS	: Renin-anjiyotensin sistemi
SA	: Sol atriyum
SAd	: Sol atriyum diyastol sonu
SağVEF	: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SV	: Sol ventrikül
SVd	: Sol ventrikül diyastol sonu
SVs	: Sol ventrikül sistol sonu
SVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu
SKB	: Sistolik kan basıncı
TELE	: Telekardiyografi
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktör alfa
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VT	: Ventriküler taşikardi
VYA	: Vücut yüzey alanı

Tez yazımında Türk Kardiyoloji Derneği'nin "Kardiyoloji Terimleri Türkçe Yazım Kılavuzu" ndan yararlanılmıştır.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği, kalbin yapısal veya işlevsel bozukluğuna bağlı olarak, periferik dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek kadar kanı pompalayamaması sonucu ventrikül ve atriyumların diyastol sonu basınçlarının artması ve sonuçta oluşan konjesyona bağlı semptomların ortaya çıktığı karmaşık bir klinik hastalık tablosu olarak tanımlanmıştır (1).

Miyokart kontraksiyonunun bozulması, KY'nin en sık nedenidir ve bu durum sistolik yetersizlik olarak isimlendirilir (2). Bununla beraber bazı hastalarda korunmuş miyokart kontraksiyonuna rağmen KY belirti ve bulguları mevcuttur. Bu hastalar çoğunlukla artmış hacim yüküne veya bozulmuş ventriküler dolumuna sahiptirler ve bu durum diyastolik KY olarak bilinir (3). Sistolik KY bulunan hastaların yaklaşık yarısında diyastolik KY de vardır (4).

KY prevalansı genel toplumda %2 ile 3 arasında değişmekte ve 70 yaşı dolaylarında birden yükselerek 70-80 yaş arasındaki nüfusta prevalans %10 ile 20 arasında seyretmektedir (5). Daha genç yaş gruplarında KY erkekler arasında daha yaygındır; bunun nedeni en yaygın etmen olan koroner kalp hastalığının erkeklerde daha erken yaşlarda gelişmesidir.

Yaşlılarda her iki cinsiyetteki prevalans eşitlenmektedir. Nüfusun yaşlanması, koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatmada kaydedilen başarılar ve yüksek risk altındaki kişilerde ya da ilk olayı atlatarak sağkalan hastalarda ikincil korunmayla koroner olayları ertelemeye kaydedilen başarılar nedeniyle toplam KY prevalansı yükselmektedir (5,6).

Bazı ülkelerde KY'ye bağlı yaşa göre düzeltilmiş mortalite, hiç değilse kısmen modern tedavi yaklaşımları sayesinde giderek düşmektedir (5,7,8). Gelişmiş ülkelerde KY bulunan hastalarda yaş ortalaması 75'tir. KY akut hastaneye yatışların %5'ini oluşturmaktadır, hastanede yatan hastaların %10'unda vardır ve çoğu hastaneye yatış maliyetleri olmak üzere ulusal sağlık harcamalarının yaklaşık %2'sinden sorumludur (9).

KY tedavisindeki ilerlemelere rağmen, günümüzde bu hastalığın prognozu hala çok kötüdür, ancak bazı hastalar uzun yıllar yaşayabilir (10,11,12). KY tanısı

alan tüm hastaların yarısı 5 yıl içerisinde ve ilerlemiş KY olanların yarısından fazlası ise bir yıl içerisinde kaybedilmektedir (3,13,14). KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40'ı bir yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatırılmaktadır.

KY'de sağkalımın göstergesi olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıfı (NYHA), serum sodyum konsantrasyonu, kalp hızı, maksimum oksijen tüketimi, ekokardiyografide sol ventrikül boyutu, natriüretik peptit, plazma norepinefrin, endotelin ve sitokin düzeyleri, kalp debisi, hastalığın etiyolojisi ve süresi gibi birçok etmen öne sürülmüştür (15).

Renin-angiotensin sistemi (RAS) boke edici ilaçlar tek başlarına veya kombinasyon olarak kullanıldıklarında sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve yapısal yeniden şekillenme gelişimini geciktirirler (16).

Diüretikler KY ve klinik konjesyon bulgu ya da semptomları olan hastalarda pulmoner ve sistemik venöz konjesyon bulgularının giderilmesini sağlar ve tedavi kılavuzunda sınıf I endikasyonu olan ilaçlar arasında önerilmektedir (17).

KY bulunan hastalarda ayrıca endotel fonksiyon bozukluğu, bozulmuş nitrik oksit biyolojik kullanımı meydana gelmektedir. Bu durumun deneysel ve klinik modellerde yeniden şekillenme gelişiminde katkısı olduğu gösterilmiştir. Nitrik oksit artırıcı tedavi bu yüzden KY progresyonunu yavaşlatma ve geri döndürme açısından alternatif veya tamamlayıcı bir yaklaşım olarak düşünülebilir (16).

Nitratlar damar duvarına girdikten sonra nitroz oksite (NO) dönüşürler. Nitratların etkisi damar düz kaslarında relaksasyon oluşturarak ortaya çıkar. Koroner arterlerle birlikte sistemik arterler ve venlerde vazodilatasyona neden olur. Vazodilatör etkinliği venler üzerinde daha belirgindir. Venodilatör etkileriyle ventrikülün hem ön (preload) hem de art yükünü (afterload) azaltarak miyokart duvar gerimini ve oksijen ihtiyacını azaltırlar. Bu özelliklerinden dolayı KY tedavisinde semptomları azalma amacı ile kullanılabilirler (18,19).

A-HeFT (African-American Heart Failure) [16] çalışmasında NYHA sınıf III ya da IV olan 1050 Afrika kökenli Amerikalı erkek ve kadına diüretik (%90'ında), digoksin (%60), ACEİ (%70), ARB (%17), beta-bloker (%74) ve spironolakton (%39) tedavisine ek randomize olarak, plasebo ya da hidralazin-isosorbiddinitrat tedavisi uygulanmıştır. On aylık bir izlem sonrasında mortalite ve KY nedeniyle

hastaneye yatış riskinde de azalma gözlenmesi dolayısıyla çalışma erken sonlandırılmıştır.

KY hastalarında optimal medikal tedaviye sadece nitrat eklenmesinin kardiyovasküler olaylara etkisini inceleyen çalışma bildiğimiz kadarı ile yoktur. Bu çalışmada, 1 Ocak 2003 – 30 Haziran 2008 tarihleri arasında KY nedeniyle kliniğimizde yatırılarak takip edilen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) %40 ve altında, ekokardiyografisinde sol ventrikül diyastol sonu (SVd) 55 mm ve üzerinde, standart olarak renin-anjiyotensin sistemini (RAS) bloke eden ajan ve diğer optimal tedavilerini almakta olan hastalar retrospektif olarak incelenerek nitrat tedavisi alan ve almayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastalarımızın demografik, klinik, biyokimyasal, ekokardiyografik, elektrokardiyografik ve tedavi özellikleri göz önünde bulundurularak, kardiyak ve tüm nedenli mortalite ve takipte KY nedeniyle hastaneye yatış, acil servis başvurusu gibi durumları ayrıca KY prognozunu etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği

2.1.1. Tanım

KY, kalbin yapısal veya işlevsel bozukluğuna bağlı olarak, periferik dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek kadar kanı pompalayamaması sonucu ventrikül ve atriyumların diyastol sonu basınçlarının artması ve sonuçta oluşan konjesyona bağlı semptomların ortaya çıktığı karmaşık bir klinik hastalık tablosu olarak tanımlanmıştır (1).

Miyokart kontraksiyonunun bozulması, KY'nin en sık nedenidir ve bu durum sistolik yetersizlik olarak isimlendirilir (2). Bununla beraber bazı hastalarda korunmuş miyokart kontraksiyonuna rağmen KY belirti ve bulguları mevcuttur. Bu hastalar çoğunlukla artmış hacim yüküne veya bozulmuş ventriküler doluma sahiptirler ve bu durum diyastolik KY olarak bilinir (3). Sistolik KY bulunan hastaların yaklaşık yarısında diyastolik KY de vardır (4).

2.1.2. Epidemiyoloji

KY prevalansı genel toplumda %2 ile 3 arasında değişmekte ve 70 yaş dolaylarında birden yükselerek 70-80 yaş arasındaki nüfusta prevalans %10 ile 20 arasında seyretmektedir (5). Daha genç yaş gruplarında KY erkekler arasında daha yaygındır; bunun nedeni en yaygın etmen olan koroner arter hastalığının erkeklerde daha erken yaşlarda gelişmesidir.

Yaşlılarda her iki cinsiyette prevalans eşitlenmektedir. Nüfusun yaşlanması, koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatmada kaydedilen başarılar ve yüksek risk altındaki kişilerde ya da ilk olayı atlatarak sağkalan hastalarda ikincil korunmayla koroner olayları ertelemeye kaydedilen başarılar nedeniyle toplam KY prevalansı yükselmektedir (5,6). Bazı ülkelerde KY'ne bağlı yaşa göre düzeltilmiş

mortalite, hiç değilse kısmen modern tedavi yaklaşımları sayesinde giderek düşmektedir (5,7,8) bu kaynakların adları dediğin şeyle uyuşmuyor).

KY akut hastaneye yatışların %5'ini oluşturmaktadır, hastanede yatan hastaların %10'unda vardır ve çoğu hastaneye yatış maliyetleri olmak üzere ulusal sağlık harcamalarının yaklaşık %2'sinden sorumludur (9).

KY tedavisindeki ilerlemelere rağmen, günümüzde bu hastalığın prognozu hala çok kötüdür, ancak bazı hastalar uzun yıllar yaşayabilir (10,11,12). KY tanısı alan tüm hastaların yarısı 5 yıl içerisinde ve ilerlemiş KY olanların yarısından fazlası ise bir yıl içerisinde kaybedilmektedir (3,13,14). KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40'ı bir yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatırılmaktadır (12).

2.1.3. Tanımlayıcı Terimler

2.1.3.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Akut KY, yeni başlayan nefes darlığı veya kronik KY' nin dekompanse olması ile tanımlanmaktadır. Hastalar periferik hipoperfüzyonla beraber pulmoner veya periferik ödem tablosu içindedirler. Akut KY' nin klinik formları akciğer ödemi, kardiyojenik şok, yüksek debili KY ve sağ KY'dir (3).

2.1.3.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Sistolik KY kalbin sistolik işlevinin azalması, dolaşımdaki konjesyon ve nöroendokrin sistemlerin progresif aktivasyonu ile beraberdir. Gelişmiş ülkelerde sistolik KY'nin en sık nedeni iskemik kalp hastalığıdır. Sistolik KY olan hastalarda çoğunlukla diyastolik işlev bozukluğu da bulunmaktadır (4,20).

Diyastolik KY tanısı, KY belirti ve bulguları olmasına rağmen istirahat halinde SV sistolik işlevi korunmuş hastalarda düşünölmelidir. Bu nedenle bazı hastalarda KY tanısında diyastolik işlev EF'den daha önemli olabilmektedir. İzole diyastolik KY'nin nedenleri arasında başlıca sol ventriköl hipertrofisi ile giden sistemik hipertansiyon, hipertrofik kardiyomyopati ve normal ejeksiyon fraksiyonlu aort darlığı sayılabilir.

2.1.3.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği

Sol ve sağ KY tanımlamaları hastalarda mevcut olan konjestif bulguların pulmoner veya sistemik venlerde oluşuna göre kullanılmaktadır (3). Pulmoner konjesyon belirtilerinin daha belirgin olduğu hastaların etiyolojilerinde genellikle miyokart enfarktüsü, hipertansiyon, aort veya mitral kapak hastalıkları bulunur. Sol KY seyrinde zamanla sağ KY'nin de ortaya çıkmasıyla sıvı birikimi yaygınlaşır ve ayak bileği ödemi, konjestif hepatomegali, asit ve plevra sıvısı oluşur.

2.1.4. Etiyoloji

KY etiyolojisinde rol oynayan birçok temel etmen, kalpte hasar oluşturarak kritik miktardaki miyokart hücrelerinin işlevinde veya yapısında değişikliğe veya kaybına yol açarak, KY kliniğinin ortaya çıkmasına neden olur. KY'ye neden olan başlıca etiyolojik faktörler, perikardiyal, miyokardiyal, endokardiyal, valvüler, vasküler, edinsel ve doğumsal hastalıklardır.

KY'nin etiyolojisi ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalığı ve hipertansiyon, az gelişmiş ülkelerde ise romatizmal kapak hastalığı, infeksiyonlar ve beslenme bozuklukları en sık rastlanan nedenler arasında sayılabilir (21). Avrupa'da 75 yaş altında KY'nin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır (22).

KY etiyolojisinde rol oynayan hastalıklar şunlardır:

A- İntrinsik miyokart hastalıkları

- 1- İskemik kalp hastalığı
- 2- Miyokardit
- 3- Kardiyomiyopati
- 4- İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz)

B- Kalbin iş yükü artışı

- 1- Basınç yükü artışı
 - a- Sistemik hipertansiyon
 - b- Pulmoner hipertansiyon
 - c- Aort veya pulmoner kapak darlıkları

- d- Aort koarktasyonu
- e- Hipertrofik kardiyomiyopati
- 2- Hacim yükü artışı
 - a- Mitral veya aort kapak yetersizliği
 - b- Triküspit yetersizliği
 - c- Konjenital sol-sağ şant (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus)
- 3- Yüksek debili kalp yetersizliği
 - a- Tirotoksikoz
 - b- Ağır anemi
 - c- Gebelik
 - d- Arteriyovenöz fistül
 - e- Beriberi
 - f- Paget hastalığı
- C- Ventrikül doluşunun engellenmesi
 - 1- Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı
 - 2- Miyokart ve perikart kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kalp tamponadı
- D- İyatrojenik miyokart hasarının gelişmesi
 - 1- İlaçlar: Adriamisin, disopiramid
 - 2- Mediastinal radyoterapi
- E- Aritmiler

2.1.4.1. Dilate Kardiyomiyopati

2.1.4.1.1. Tanım

Kardiyomiyopatiler, kardiyak işlev bozukluğu ile ilişkili kalp kası hastalıkları olarak tanımlanırlar. Dilate kardiyomiyopati (DKMP) ventrikülün yeniden şekillenmesi sonucunda SV veya iki ventrikül boşluğunun genişlemesi ve sistolik fonksiyonda azalma ile karakterizedir. Sistolik fonksiyon azalması sağ, sol veya her iki ventrikülü de içerebilir ve geleneksel olarak ejeksiyon fraksiyonunun %40'dan

düşük olması şeklinde tanımlanmıştır. DKMP, miyokardın kasılma gücünün azalması ve odacıkların dilatasyonu ile sonuçlanan pek çok kardiyak hastalığın son ortak noktasıdır (23).

2.1.4.1.2. Etiyoloji

Kalp kası hasarına neden olan birçok farklı kardiyak bozukluk, ventrikül yeniden şekillenmesi sonrasında, odacıkların dilatasyonu ve miyokardın kasılma gücünün azalması sonucu DKMP ile sonuçlanır.

DKMP tanısı konulduğunda, bu hastalığa sebep olabilen etyolojik ve patofizyolojik sebeplerin gözden geçirilmesi önemlidir. Bu duruma neden olan 75'ten fazla spesifik hastalık tanımlanmıştır. Koroner arter hastalığının eşlik ettiği DKMP iskemik DKMP olarak adlandırılır ve DKMP nedenleri arasında ilk sırada yer alır (24). Araştırmalarda hastaların yaklaşık 2/3 ünün iskemik, 1/3' ünün ise iskemik olmayan DKMP olduğu bildirilmiştir (23). İskemik DKMP ailesel veya genetik kökenli olabileceği gibi, infeksiyon ve inflamasyona, toksik maddelere maruz kalma veya metabolik bozukluklar neticesinde gelişmiş olabilir.

DKMP'lerin nedene yönelik sınıflaması Tablo 1'de gösterilmektedir.

2.1.4.1.2.1. İskemik Kardiyomiyopati

Sol ventrikül EF'sinin %40'ın altında olduğu, bölgesel duvar hareket bozukluklarının eşlik ettiği, koroner arter hastalığına sekonder gelişen DKMP'dir. Beş yıllık yaşam oranı %40'ın altındadır.

İskemik DKMP geçirilmiş miyokart enfarktüsü veya kronik miyokart iskemisi zemininde gelişir. Uygun hücresel aerobik solunum için miyokardın yeterli kanlanması gereklidir. İskemik DKMP' ye sekonder KY farklı mekanizmalar sonucunda gelişmektedir.

Tablo 1: Dilate kardiyomyopatilerin nedene yönelik sınıflaması

Nedenleri	Örnekleri
İskemik kardiyomyopati	
Kapak hastalığı	Mitral yetersizliği, aort yetersizliği, aort darlığı
Kronik hipertansiyon	
İdyopatik	
Ailesel (OD veya X'bağlı)	
Taşiaritmiler	
Toksinler	Etanol, kokain Kemoterapötik ajanlar (antrasiklin, siklofosamid) Antiretroviral ajanlar (zidovudin, didanozin) Kurşun, kobalt, civa
Metabolik anormallikler	Endokrin anormallikler (hipotiroidizm, tirotoksikozis, feokromositoma, Cushing sendromu, diyabetes mellitus) Nutrisyonel eksiklikler (tiamin, selenyum, karnitin) Elektrolit anormallikleri (hipokalsemi, hipofosfatemi)
İnfeksiyöz etkenler	Viral infeksiyonlar (coxsackie B, CMV, HIV) Riketsiyal infeksiyon Bakteriyel infeksiyon (difteri) Parazit (Chagas hastalığı, toksoplazma) Fungal infeksiyon
İnflamasyon	Kollajen vasküler hastalıklar (SLE, skleroderma, dermatomyozit) Hipersensitivite miyokarditi Sarkoidoz
Nöromuskuler hastalıklar	Duchenne muskuler distrofisi Friedrich ataksisi Fasiyoskapulohumeral muskuler distrofi

En önemli mekanizma miyokard infarktüsü sonrasında gelişen iskemik nekrozdur. Bu dönemde kontraktıl fonksiyon bozukluğunda önemli role sahip stunning ve hibernasyon gösteren miyokard alanlarının tespiti önem taşımaktadır. Gerek stunning gerekse hibernasyondan etkilenmiş miyokart canlıdır ve daha iyi kanlanma ile fonksiyonda iyileşme potansiyeli taşırlar.

İskeminin kardiyomiyopatiye neden olan diğer mekanizması akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen patolojik yeniden yapılanmadır (remodeling). İnfarktüslü miyokart dokusunun kontraksiyon yeteneğinin kaybolması sonucunda sağlam kalan iskemik olmayan, miyositelerin iş yükü artmaktadır. Bu miyositlerde patolojik hipertrofi ve yeniden yapılanmanın diğer moleküler biyodinamik etkileri gelişmektedir. Ventrikül anevrizması gelişimi, aritmiler, papiller kas iskemi ve disfonksiyonuna bağlı mitral yetersizliği diğer ilave önemli faktörlerdir. Tüm bu faktörlerin bir araya gelmesiyle kalp yeniden şekillenerek dilate olmakta ve KY gelişmektedir. Anteriyor miyokart infarktüsünü izleyen 12–24 ay içinde hastaların %15-40'ında ve inferiyor infarktüs sonrası hastaların daha az kısmında ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve sol ventrikülde genişleme görülür (24).

2.1.4.1.2.2. İskemik Olmayan Kardiyomiyopati

Hipertansif, valvüler, peripartum, alkolik ve idiyopatik DKMP iskemik olmayan DKMP etyolojisinde sık yer alan nedenlerdir.

Hipertansif Kardiyomiyopati: Hipertansiyona sekonder gelişen DKMP'de sol kalp boşluklarında veya tüm kalp boşluklarında hipertrofi, genişleme ve sistolik fonksiyonlarında azalma mevcuttur. Sistolik fonksiyon bozukluğu artmış duvar gerilimi ile orantılı değildir ve hipertansiyon düzeldiğinde hipertrofi bir miktar gerilese de ventrikül genişliği ve sistolik fonksiyon bozukluğu devam eder.

Valvüler Kardiyomiyopati: Kalp kapaklarındaki patolojiye bağlı kalp boşluklarında genişleme ve sistolik fonksiyonda azalma ile karakterizedir. Çoğunlukla sol taraf regürjitan lezyonlarında (mitral ve aort yetersizliği) daha seyrek

olarak da aort kapak darlığında görülür. Tek başına mitral kapak darlığında ise görülmez. Gelişmekte olan ülkelerde valvüler kardiyomiyopatilerin etyolojisinde romatizmal kapak hastalıkları başta yer almaktadır.

Peripartum Kardiyomiyopati: DKMP' nin bu formu, ilk kez peripartum dönemde ortaya çıkan sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı, KY semptom ve bulgularıyla tanınır. KY gelişimi gebeliğin son ayında veya doğumdan sonraki ilk 5 ay içinde görülür. Genellikle (%75) doğumdan sonraki ilk 2 ay içinde görülür. İnsidansı 1,300 – 15,000 gebelikte 1 olarak değerlendirilmiştir (24). Hastaların yaklaşık yarısında ilk 6 ay içinde sol ventrikül sistolik fonksiyonları normale döner. Bu dönem içinde iyileşme olmazsa sonrasında da iyileşme görülmesi pek muhtemel değildir. Ölüm veya kalp transplantasyonu gereksinimi hastaların %25-50'sinde görülür. Ölüm genellikle ilerleyen KY, aritmiler veya embolik olay nedeniyledir. Ventrikül disfonksiyonuna neden olan durum bilinmemektedir.

Alkolik Kardiyomiyopati: Alkol, Amerika ve Avrupa ülkelerinde iskemik olmayan kardiyomiyopatinin sık bir nedenidir. Alkoliklerde kardiyomiyopati prevalansı %11-40 arasındadır (24). On yıldan fazla yaklaşık 80 gr/gün alkol alımından sonra risk artar. Ekokardiyografide tüm kalp boşluklarında dilatasyon görülür, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlar bozulmuştur. Prognozu idiyopatik DKMP'ye benzer.

2.1.4.1.2.3. İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati

İdiyopatik DKMP, ventriküllerde dilatasyon ve sistolik fonksiyonda azalmaya neden olan diğer sebepler ekarte edildikten sonra konulan bir tanıdır. Nedeni bilinmemektedir. Tüm popülasyonda 100,000'de 36 oranında görülmektedir (Kaynak). Çoğu hastada sıvı yüklenmesi veya düşük kalp debisi belirti ve bulguları görülür. Genellikle teşhis esnasında ciddi ventrikül fonksiyon bozukluğu vardır ve hastaların fonksiyonel kapasiteleri NYHA III-IV sınıfındadır. İdiyopatik DKMP' nin doğal gidişini öngörmek oldukça zordur, geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda 5 yıllık ortalama sağkalım % 50 olarak bildirilmiştir. Ancak KY' de ACE inhibitörleri

ve diğ er tedavilerin agresif olarak kullanılmaya başlanmasıyla sağ kalımda iyileş me olmuştur (24).

2.1.5. Patofizyoloji

KY patogenezi tam olarak açıklamak kolay değildir. Temel sorun, kalp debisinin ihtiyaçları karşılayamayacak kadar azalmasıdır. En sık rastlanan KY şekli miyokardın kasılma bozukluğu nedeni ile meydana gelen pompa yetersizliğidir (Kaynak). Bununla beraber kalbin gevşeme ve genişleyebilme yetersizliği, kapaklar ve diğ er kalp yapılarının yapısal ve işlevsel bozuklukları, vasküler ve endokrin hastalıklar da KY nedeni olabilirler. Hangi nedenle meydana gelirse gelsin mevcut KY kardiyak ve ekstra kardiyak dengeleme mekanizmaları ile düzeltilmeye çalışılır.

Kardiyak adaptasyon mekanizmaları SV atım hacmini normal sınırlar içinde tutmaya yöneliktir. Miyokart akut önyük ve ardyük artışına Frank-Starling mekanizması ile kontraktilitesini artırarak yanıt verir (25). Kronik basınç yüklenmesi önce hipertrofiye neden olur ve daha sonra dilatasyon eklendiğinde dengelenme başlar. Kronik hacim yüklenmesinde ise önce ventrikül dilatasyonu meydana gelir ve ilerleyen dönemde basınç yükü eklenerek ventrikül hipertrofiye uğrar. Başlangıçta ventrikül performansını artıran bu patofizyolojik süreç zamanla kalp performansında azalma ve KY belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur.

Miyokart performansı ve EF'deki ilerleyici azalma ile sistol ve diyastol sonu hacimde artış meydana gelir. Ventrikül hacimlerindeki artış ise ventrikülün koniden küresel bir geometriye gidişine neden olur ve bu ventriküler yeniden şekillenme (remodeling) olarak isimlendirilir. Ventrikül dilatasyonu ile birlikte yeniden şekillenme papiller kasların pozisyonunda değışiklik, atriyoventriküler halkada genişleme ve kapak yetersizliklerinde artışa neden olarak kötü prognoz ve kalp performansında ileri derecede azalmaya neden olur (26). Akut miyokart enfarktüsü sonrası yeniden şekillenme enfarkt alanından başlar. Günler ve aylar içinde enfarkt bölgesinde başlayan incelme ve dilatasyon zamanla tüm ventrikülde gözlenir. Hipertansif hastalarda yeniden şekillenme ise, korunmuş SV işlev ve SV kavitesi ile beraber kalınlaşmış ventrikül duvarları (konsantrik SV hipertrofisi) ile karşımıza çıkmaktadır (27). Kalp dışı adaptasyon mekanizmaları intravasküler hacim ve

vasküler direnci değiştirir ve sempato-adrenal sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), natriüretik peptitler, arginin-vasopresin, prostaglandinler, nitrik oksit ve sitokinler gibi birçok farklı mekanizma ile etkili olurlar (28,29).

2.1.6. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması

KY' nin prognozu hakkında bilgi veren ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede kullanılan NYHA sınıflandırması hastanın öyküsüne göre belirlenen bir sınıflandırmadır. Buna göre hastalar belirti oluşana kadar yapabildikleri efor düzeyine göre grup I' den grup IV' e kadar olan sınıflara ayrılır. NYHA sınıflarına uygun özgül aktivite çizelgesi yapılabilmektedir (30) (Tablo 2).

Tablo 2: New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması

<i>Belirtileri ve fiziksel aktiviteyi temel alan ağırlık derecesi</i>	
Sınıf I	Fiziksel hareket kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmıyor.
Sınıf II	Hafif hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açıyor.
Sınıf III	Belirgin hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açıyor.
Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinliği sürdürmüyor. Dinlenme sırasında belirtiler var. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artıyor.

Amerikan Kalp Birliği (AHA/ACC) NYHA sınıflandırmasını da içine alacak şekilde yeni bir sınıflandırma tanımlamıştır. Bu yeni sınıflandırma büyük ölçüde hastaların klinik durumuna dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini özgül hasta alt gruplarına odaklanmış biçimde yönlendirmesine izin vermektedir (Tablo 3). Hastalar genelde bu sınıflandırmada ileriye doğru gidiş gösteriyor gibi olsalar da bazen D'den C'ye gerileme görülebilir (31).

Tablo 3: ACC/AHA Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi

<i>EVRE</i>	<i>TANIM</i>	<i>ÖRNEK</i>
<i>A</i>	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen kalp yetersizliği gelişimi için yüksek riskli olan hastalar	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı
<i>B</i>	Kalp yetersizliği gelişimi için yüksek risk taşıyıp yapısal anormallik gelişen ancak kalp yetersizliği belirti ve bulguları gelişmeyen hastalar	Belirtisiz kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon, hiperkontraktilite ve eski miyokart enfarktüsü
<i>C</i>	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya halen kalp yetersizliği belirtileri olan hastalar	Nefes darlığı veya egzersize toleransı bozuk olan hastalar, belirtisiz olup geçmiş belirtileri için tedavi alan hastalar
<i>D</i>	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal ilaç tedavisine rağmen dinlenme sırasında bile kalp yetersizliği belirtileri olan hastalar	Sık hastaneye yatan ve güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazı olanlar

KY' ne bağlı gelişen belirti ve fizik muayene bulguları akciğer ödemine, sistemik venöz konjesyona ve düşük kalp debisine bağlı olarak ortaya çıkar. Buna rağmen SV sistolik işlev bozukluğu (EF <%40) olan hastaların %20'sinde klinik KY semptom ve bulgularının olmadığı bildirilmiştir. Farmakolojik tedavinin yararlarına rağmen KY hastalarının yaklaşık %20'sinde ise orta-ileri derecede belirtiler devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite %50'ye kadar çıkmaktadır (31).

2.1.7. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri

KY tanısının yanında altta yatan kalp hastalığı, hastalığın ciddiyeti, etiyolojisi, yatkınlaştıran ve şiddetlendiren etmenler, tedaviyi etkileyebilecek eşlik eden diğer hastalıklar ve hastalığın prognozunun da değerlendirilmesine gereksinim vardır. KY'yi maskeleyecek diğer hastalıkların dışlanması önemlidir (Tablo 4).

Tablo 4: Kalp yetersizliğine benzer belirti veren hastalıklar

Obezite	Pulmoner emboli
Hepatik hastalıklar	İlaçla tetiklenen sıvı birikimi(NSAİ)
Hipoalbuminemi	Depresyon ve anksiyete
Tiroit hastalıkları	Ciddi anemi
Renal hastalıkları	Alt ekstremitte venöz yetersizliği
Akciğer hastalıkları	İlaçla tetiklenen ayak bileği ödemi

NSAİ: Nonsteroit antiinflamatuvar ilaç

2.1.7.1. Öykü ve Fizik Muayene

KY klinik bir tanıdır, dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile teşhis edilir, yardımcı laboratuvar yöntemleri ile de desteklenir. Hastanın öyküsünden faydalanarak yapılan NYHA sınıflandırması ile saptanan fonksiyonel kapasite ile hastalığın prognozu hakkında bilgi edinilebilir.

KY'de görülen belirti ve bulgular Tablo 5'de gösterilmiştir. Nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk KY'nin önemli belirtileridir. Egzersizle oluşan nefes

darlığı, KY hastalarında en sık görülen belirtilerinden biridir (32). Paroksizmal gece gelen nefes darlığı ise KY için daha özgün bir belirtidir. SV diyastol sonu basınç artışıyla ortaya çıkar (27). Ortopne, hastanın yatışından birkaç dakika sonra nefes darlığı ve sıkıntı nedeni ile oturur duruma geçmesidir. Ortopne sol ventrikül diyastol sonu basıncı artışıyla pulmoner konjesyonun gelişmesine bağlıdır (32). KY olan hastalarda görülen öksürüğün nedeni pulmoner konjesyondur. Eforla gelişen kuru öksürük, nefes darlığının eşdeğeri olarak kabul edilir (32). Bitkinlik, yorgunluk ve iştahsızlık gibi sık görülen belirtiler kronik KY'ye özgül değildir ve kalp dışı nedenlerden de kaynaklanabilmektedir.

Akciğerdeki konjesyonun başlıca fizik muayene bulgusu pulmoner rallerdir. Periferik ödem, artmış venöz basınç ve hepatomegali sistemik venöz konjesyonun karakteristik bulgularıdır. Konjestif belirtiler iyi tedavi edilmiş hastalarda genelde bulunmaz. Bununla beraber periferik ödem ve hepatomegali, jugüler venöz basınç yüksekliği olmadığında, düşük tanısal değer taşırlar. Taşikardi de KY için özgül değildir. İleri derecede KY olan ve özellikle beta bloker ile tedavi edilen hastalarda bulunmayabilir. Üçüncü kalp sesinin duyulması ileri derecede KY varlığını düşündürmelidir (33). Kardiyak muayenede duyulan üfürümlerin kaynağı ve tanıdaki yeri araştırılmalıdır. Fizik muayene bulguları tanıda yardımcı olmakla beraber genellikle duyarlılığı düşüktür ve yetersizlik bulgularının olmayışı ile tanı dışlanamaz (33). Bu nedenle genellikle KY olduğu düşünülen hastalarda kesin tanıyı koymak için ek tetkikler önerilmektedir.

Tablo 5: Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular

Nefes darlığı	Akciğer dinleme bulguları (krepitan raller)
Eforla oluşan nefes darlığı	Periferik ödem
Ortopne	Boyun ven dolgunluğu
Paroksizmal gece gelen nefes darlığı	Hepatomegali
Ayak bileği ödemi	Hepatojugüler reflü
Yorgunluk, halsizlik	Taşikardi
Öksürük	S3 galo
İştahsızlık	Kardiyak üfürümler
Çarpıntı	Kalp büyümesi
Nörolojik yakınmalar (baş dönmesi, uykusuzluk, senkop ve konfüzyon)	Santral venöz basınçta artma Pulsus alternans

2.1.7.2. Elektrokardiyografi

KY olan hastalarda elektrokardiyogram (EKG) rutin değerlendirmenin bir parçasıdır. Normal bir elektrokardiyogram SV sistolik işlev bozukluğunu dışlamada %90 tanısal değer taşımaktadır (34). Hastaların pek çoğunda anormal elektrokardiyografik bulgular izlenir. Bunlar geğirilmiş miyokart enfarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, dal blokları, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler, SV hipertrofisi bulguları, özgül olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleridir.

Dal blokları ve interventriküler iletim gecikmeleri KY hastalarında sık görülür ve iskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresi prognozun bir göstergesidir (35). İskemik kalp hastalığı olduğu bilinen hastalarda anterior Q dalgası ve sol dal bloku azalmış EF'nin iyi bir göstergesidir (36). Sol atriyal yüklenme veya SV hipertrofisi bulguları sistolik olduğu kadar diyastolik işlev bozukluğu ile de ilişkilidir ancak, düşük tanısal değere sahiptir.

Elektrokardiyogramda atriyal fibrilasyon, flutter ve bazen ventriküler aritmi saptanması KY tedavisinin yönlendirilmesinde büyük öneme taşır. KY belirti ve bulgularında artış olduğunda yeni elektrokardiyografi çekilmesi tanısal açıdan yardım sağlamakla beraber klinik durum değişikliği olmayan hastalarda elektrokardiyografinin tekrarına gereksinim yoktur (3).

2.1.7.3. Telekardiyografi

KY tanısı için ilk incelenmesi gereken tanı yöntemidir, ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik anormalliklerle birleştirildiğinde tanısal değer taşır (37). Sırasıyla kalp boyutları, sınırları, akciğer özekdokusu, pulmoner damar yapıları ve anormal yoğunluklar değerlendirilmelidir. KY'nin en sık görülen bulgusu kalp büyümesidir (38). Pulmoner konjesyon ise interlobar fissürlerde sıvı birikimi, kanın yeniden dağılımı, Kerley B çizgileri, yalancı tümör görüntüsü ve çoğunlukla iki taraflı ancak tek taraflı olduğunda genellikle sağ tarafta bulunan plevra sıvısı görülebilir. Kronik KY hastalarında, kalp büyümesi telekardiyografide

kardiyotorasik oranın 0,5'ten büyük olması ile ifade edilir. İnterstisyel ve alveolar ödem ciddi SV işlev bozukluğunun önemli ve güvenilir bir işaretidir.

2.1.7.4. Laboratuvar Testleri

KY belirti ve bulguları hafif veya orta derecede ise rutin laboratuvar testleri genellikle normaldir. Ciddi KY olan hastalarda serum elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir. Prerenal azotemi düşük kalp debisini ve böbrek kan akımındaki azalmayı gösterirken, artmış kreatinin düzeyleri birincil veya KY' Ye ikincil olarak gelişen böbrek işlev bozukluğunu gösteriyor olabilir.

Hastalığın ilerlemesiyle beraber genellikle aneminin ortaya çıktığı bilinmektedir. Karaciğer konjesyonuna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülebilir. Ayrıca ciddi KY olan hastalarda miyokardiyal doku yıkımını gösteren serum troponin T düzeylerinde de yükselme olduğu bildirilmiştir (3). Rutin bakılan biyokimya testleri, KY' nin etiyojisi hakkında bazı bilgiler verebilir. Koroner arter hastalığının değerlendirilmesi için lipit profili, homosistein, ürik asit ve kan şekeri düzeyleri incelenmelidir. Özellikle atriyal fibrilasyonla sık birlikteliği olduğu bilinen hipertiroidide tiroit fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Son zamanlarda, KY ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılmaya başlanan ve yarı ömrü kısa olan B tipi natriüretik peptid (BNP), diyastol sonu basınç ve hacim artışına yanıt olarak ventriküllerden salgılanır ve hastanın klinik durumu hakkında önemli bilgiler verir (3).KY belirtileri ortaya çıkmadan, hastalığın gelişim sürecinde iken BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin tanısal açıdan duyarlılığını artırır. Konjestif KY'nin tanısında, yönetiminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi öngörmede önemli bir yere sahiptir (10).

KY'de aşırı kullanılan diüretik, ACE inhibitörleri ve bazen potasyum tutucu diüretikler böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Hiponatremi ve böbrek fonksiyon bozukluğu KY'de kötü prognoz belirteçleri olarak bilinmektedir (3). İdrar analizi, proteinüri ve glikozürinin saptanmasında yararlıdır ve klinisyeni altta yatan diyabet ve renal sorunların varlığı açısından uyarır. Karaciğer enzimlerinde yükselme artmış hepatik konjesyonla ilişkili olabilir.

2.1.7.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi KY' nin tanısında ve ayırıcı tanısında kullanılan en yararlı laboratuvar yöntemidir. İki boyutlu, M-mod ve Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kas kitlesi, kalp boşluklarının çapı ve ventrikül duvar hareket bozuklukları, kalp kapaklarındaki yetersizlik ve darlık dereceleri noninvazif olarak değerlendirilebilir (39).

Sol ventrikül sistol fonksiyonu olarak en sık kullanılan gösterge sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonudur. Normal sol ventrikül sistolik fonksiyonları dendiğinde ejeksiyon fraksiyonunun >%45 ve ventrikül hacminin regürjitan akım yokluğunda normal olması anlaşılmaktadır. Sol ventrikül performansının göstergesi olsa da ejeksiyon fraksiyonu ile semptomlar arasındaki ilişki güçlü değildir. Çok düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalar semptomsuz, ejeksiyon fraksiyonu nispeten iyi olanlar ileri derecede semptomlu olabilir. Sistolik fonksiyon ile fizik aktivite arasındaki bu uyumsuzluk eşlik eden kapak yetersizliği, diyastolik fonksiyon bozukluğunun derecesi, sağ ventrikül fonksiyonu, perikard fonksiyonu ve nörohormonal aktivasyon farklılıkları ile açıklanabilir (40).

2.1.7.5.1. Sistolik fonksiyon değerlendirilmesi

Sistol sırasında atılan kan hacminin diyastol sonu hacmine oranı ejeksiyon fraksiyonu (EF) olarak adlandırılır.

$$EF = \frac{\text{Diyastol sonu ventrikül hacmi} - \text{Sistol sonu ventrikül hacmi}}{\text{Diyastol sonu ventrikül hacmi}}$$

Ejeksiyon fraksiyonu kalp hızından, kasılabilirlikten, önyükten ve artyükten etkilenir. Ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonu Teicholz, Simpson, modifiye Simpson gibi değişik yöntemlerle hesaplanabilir.

Sistolik fonksiyonların değerlendirmesi için ayrıca fraksiyonel kısalma, mid wall shortening, Tei indeksi, longitudinal strain vb. gibi yöntemler de kullanılabilir.

2.1.7.5.2. Diyastolik fonksiyon değerlendirilmesi

Normal bir diyastolik fonksiyon, diyastolik basınçlarda anormal bir artış olmaksızın dinlenme ve egzersiz sırasında ventriküllerin yeterince doluşuna izin verir. Yeterli bir diyastolik doluş normal bir atım hacmi oluşumu için gereklidir. Diyastolün başlangıcı miyokard relaksasyonudur. Sol ventrikül kasılmasının sonlanmasından sonra ve erken diyastol sırasında basınçta ani bir düşme oluşur, aktif enerji gerektiren bir süreçtir. Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına düştüğü zaman mitral kapaklar açılır ve hızlı diyastolik erken doluş süreci başlar. Normal koşullar altında, erken diyastolik doluşu elastik geri çekilme ve relaksasyonun hızı belirler, sol atriyum basıncı daha az önemlidir. Bu faz sırasında sol ventrikül doluşunun yaklaşık %80'i gerçekleşir. Hızlı doluş sonucu sol ventrikülün basıncı artar ve bir an sol atriyum basıncını aşar. Bu pozitif güçlerin kaybı mitral akım hızında deselerasyon ile sonuçlanır. Geç diyastol sırasında atriyal kasılma ile pozitif transmitral basınç gradiyenti tekrar oluşur ve normal kişilerde sol ventrikül doluşunun %15-20'sini oluşturur. Erken ve geç diyastol sırasında sol ventrikülün dolum oranı elastik geri çekilme, miyokardiyal relaksasyon, sol ventrikül kompliyansı ve sol atriyum basıncına bağlıdır. Bu değişkenlerin durumu kardiyak hastalık sürecine, bazal diyastolik özelliklere ve hacimler arasındaki etkileşimlere bağlı değişkenlik gösterir. Bu faktörler tarafından etkilenen mitral kapak basınç gradiyenti sol ventrikülün doluş örneğini belirler. Diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi şu açılardan klinikte faydalı olabilir (39).

- 1) KY belirti ve bulguları olan normal sol ventrikül EF'li hastalarda diyastolik fonksiyon anormalliklerini tespit etmede,
- 2) KY hastalarında prognozun belirlenmesinde,
- 3) Sol ventrikül diyastolik basıncının noninvazif olarak tahmin edilmesini sağlamada,
- 4) Konstriktif perikardit ve restriktif kardiyomiyopati teşhisinde.

Sinüs ritmi bulunan hastalarda geleneksel olarak kabul gören anormal üç dolum paterni tipi bulunmaktadır (41-42-43-44).

1. Diyastolik işlev bozukluğunun erken evresinde doruk transmitral E hızında azalma, atriyal kökenli (A) dalga hızında kompensatuvar artış ve buna bağlı olarak

E/A oranında azalmayla seyreden miyokardiyal gevşeme “bozukluğu” paterni gözlenebilir. Bu patern, hipertansiyonda ve normal yaşlı kişilerde sık görülür ve genellikle normal ya da düşük sol ventrikül dolum basınçlarıyla bağlantılıdır.

2. Sol atriyal basınç artışı (sol ventrikül kompliyansında azalma, aşırı hacim yüklenmesi, mitral yetersizlik) olan hastalarda doruk E hızında artış, E deselerasyon zamanında azalma ve belirgin ölçüde yükselmiş bir E/A oranıyla “kısıtlayıcı dolum” paterni gözlenebilir.

3. Gevşeme bozukluğu ile kısıtlayıcı dolum arasındaki ara bir patern olan hastalarda E/A oranı ve deselerasyon zamanı normal olabilir ve “psödo-normalleşmiş dolum paterni” görülebilir. Bu paterni pulmoner venöz akım ya da TDI ile mitral düzlem hareketi görüntülemesi gibi diğer Doppler değişkenlerinin analiziyle normal dolumdan ayırt etmek mümkündür.

Doppler ekokardiyografi sistolik pulmoner arter basıncının tahmin edilmesine olanak verir. Bu değer de, hastaların çoğunda saptanan doruk triküspit regürjitan jet hızı temel alınarak sağ ventrikül sistolik basıncının hesaplanması yoluyla elde edilir. Bu aynı zamanda aort akış hızı zaman integrali (VTI: velocity time integral) ölçümüyle atım hacminin ve kalp debisinin değerlendirilmesine de olanak verir .

2.3.7.6. Radyonüklit Anjiyografi

Sol ve sağ ventrikül hacimlerini ve sistolik işlevlerini değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. Radyonüklit ventrikülografi ejskiyon fraksiyonunun daha doğru ve güvenilir olarak ölçülebilmesini sağlar. Ancak ölçüm yönteminin pahalı olması, işlem sırasında radyasyona maruz kalınması ve sol ventrikül duvar kalınlıklarını kısıtlı olarak değerlendirebiliyor olması bu yöntemin dezavantajlarıdır.

İşlem sırasında radyoaktif izotop ile işaretli alyuvarlar kullanılır. ^{99m}Tc -perteknetat ile işaretlenmiş homolog alyuvarların kalp boşlukları ve büyük damarlardaki dağılımı görüntülenir. Görüntü alınırken EKG yardımı ile bir kalp atımı zamanı R-R dalgası arasında 16-32 adet eş zamanlı görüntü olacak şekilde 5-15 dakika boyunca kayıt alınır. Bu şekilde sistol ve diyastol sonu görüntüleri elde edilir. Ventrikül ve atriyumlar morfolojik olarak değerlendirilirken, ventrikül hacimleri

hesaplanarak ejeksiyon fraksiyonu, ventrikül dolum hızı, ejeksiyon hızı gibi sistolik ve diyastolik işlev değişkenleri nicel olarak hesaplanabilir.

Ventriküler işlevin değerlendirilmesi gereken tüm hastalıklar radyonüklit ventrikülografinin endikasyonları içindedir. Ayrıca diyastolik işlev bozukluğu bu yöntemle daha erken dönemde tanımlanabilir.

2.1.7.7. Egzersiz Testi

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin ve dispne ve halsizlik gibi egzersize bağlı semptomların objektif değerlendirmesinde yararlıdır. Altı dakikalık yürüyüş testi, maksimum düzeyin altında işlevsel kapasitenin ve girişime yanıtın değerlendirmesinde sık kullanılan basit, tekrarlanabilir, kolayca erişilebilir bir araçtır.

Tedavi uygulanmayan bir hastada doruk egzersiz testinin normal sonuç vermesiyle semptomatik KY tanısı dışlanabilir. İşyükünde yavaş bir artış öngörülen değiştirilmiş KY protokolü uygulanan bu test ergometrik bisikletle ya da yürüyüş bandıyla gerçekleştirilebilir. Egzersiz sırasında gaz değişimi analizi yapılması tercih edilen bir yaklaşımdır; yüksek bir tekrarlanabilirlik düzeyiyle egzersizdeki kısıtlanmaların ölçümüne olanak vererek dispnenin kardiyak kökenli mi, yoksa solunum kökenli mi olduğunun ayırt edilmesini sağlar, ventilatuar verimi değerlendirir ve prognozla ilgili bilgi verir. Doruk oksijen alımı (doruk VO₂) ve aerobik eşik hastanın işlevsel kapasitesine işaret eden yararlı göstergelerdir ve doruk VO₂ ve VE/VCO₂ eğimi (egzersize verilen ventilatuar yanıt) başta gelen prognoz değişkenleridir. Doruk respiratuar değişim oranı ulaşılan anaerobiyoz düzeyini yansıtan yararlı bir indekstir. Egzersiz kapasitesi, EF ve dinlenme sırasındaki hemodinamik değerlerin çoğu arasındaki korelasyon zayıftır (45).

Egzersiz testi ile fonksiyonel kapasite tayini kardiyak olay gelişimi için de güvenli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir. Fonksiyonel kapasite metabolik eşdeğer (METS) değeri ile ifade edilmekte olup, 40 yaşındaki 70 kg ağırlığında bir insanın istirahat halindeki oksijen tüketimi 3,5 ml/kg/dk veya 1 MET olarak kabul edilmektedir (46). Buna göre >10 METS çokiyi, 7-10 METS iyi, 4-7 METS orta, <4 METS ise düşük fonksiyonel kapasiteyi göstermektedir (47).

2.1.7.8. Ambulatuvar EKG Monitorizasyonu

KY tanısında değeri yoktur, ancak KY belirtileri artış gösteren hastalarda atriyal ve ventriküler aritmilerin süresi, sıklığı ve biçimini göstermede kullanışlı olabilmektedir (3,22).

2.1.7.9. Girişimsel Tanı Yöntemleri

KY tanısını koymak için girişimsel incelemelere gereksinim yoktur. Ancak KY'nin etiolojisini belirlemek, iskemik ve iskemik olmayan KY ayırımını yapmak amacıyla girişimsel işlemler kullanılabilir (3).

2.1.7.9.1. Koroner Anjiyografi

Kronik KY olan hastalarda iskemik nedenle olduğu düşünülen akut dekompanzasyon ve kardiyojenik şok gibi klinik durumlarda ilaç tedavisi yetersiz ise koroner anjiyografi uygulanmalıdır (3). Ayrıca koroner anjiyografi idiyopatik DKMP düşünülen hastalarda koroner arter hastalığının dışlanması da yararlıdır.

2.3.7.9.2. Hemodinamik İzlem

Akut dekompanse KY olan ve uygun tedaviye yanıt alınmayan hastalarda, hacim fazlalığına neden olan dinamik mitral yetersizliğinde ve tedaviye dirençli KY ile kronik akciğer hastalığının ayırıcı tanısının yapılmasında hemodinamik izlem (Swanz-Ganz katateri) faydalı bir incelemedir (3). Rutin sağ kalp kateterizasyonu KY tedavisinin düzenlenmesi açısından önerilmemektedir.

2.1.7.9.3. Endomiyokardiyal Biyopsi

ACC/AHA kılavuzunda KY olan hastalarda özgül ve tedaviyi etkileyebilecek bir nedenden kuşkulandığında endomiyokardiyal biyopsi uygulanması önerilmekte,

ancak KY'de rutin endomiyokardiyal biyopsi önerilmemektedir (3,13). Nedeni belirlenemeyen, ventrikül aritmileri ve/veya atriyoventriküler blok eşliğinde, akut veya ağırlaşan (*fulminant*) KY olan veya tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir. Biyopsi ayrıca eozinofilik miyokardit, nedeni bilinmeyen restriktif kardiyomiyopati veya amiloidoz, sarkoidoz veya hemokromatoz gibi infiltratif hastalıklardan şüphelenildiği durumlarda yardımcıdır (3).

2.1.10. Kalp Yetersizliğini Artıran Etmenler

Kronik KY olan hastaların çoğu uzun süre uyum mekanizmalarının etkisiyle belirtsiz kalabilir. Genellikle araya giren bir neden kalbin işini artırarak KY'nin dekompanse hale gelmesine olur. Dekompense KY olan hastaların en az yarısında kalbin iş yükünü artıran tetikleyici bir veya birkaç etmen bulunabilir. KY olan her hastada aşağıdaki etmenler aranmalıdır (19).

1. Aritmi (taşiaritmiler, kalp blokları)
2. Pulmoner infeksiyon
3. Pulmoner emboli
4. Enfektif endokardit
5. Miyokart enfarktüsü
8. Romatizmal kardit
7. Hipertansiyon
8. Arterio-venöz fistül
9. Hipertiroidi, hipotiroidi
10. Paget hastalığı
11. Beriberi
12. Anemi (Hb < % 7g/dl)
13. Polisitemi
14. Gebelik (özellikle 2.trimester)
15. Emosyonel stres
16. Aşırı sıcak ve nemli çevre
17. Aşırı tuz alımı
18. Sıvı yüklenmesi

19. Kortikosteroid uygulanması
20. Digital ve diüretik tedavinin kesilmesi
21. Kardiyodepresan ilaçlar
23. Alkolizm

2.1.11. Kalp Yetersizliğinde Tedavi

KY tedavisi evresine göre belirlenir. Ventrikül hasarının ön planda olduğu başlangıç aşamasında altta yatan etiyojinin ve uygun tedavinin belirlenmesi önemlidir. KY tedavisi ilaç dışı, ilaçla, mekanik destek ve cerrahi tedavi şeklinde sınıflandırılabilir.

2.1.11.1. Kalp Yetersizliğinde İlaç Dışı Tedavi

Son yıllarda KY tedavisindeki ilaçla tedavi ve girişimsel yaklaşımlarda kaydedilen önemli gelişmelere karşın ilaç dışı yaklaşım ilkeleri halen önemini korumaktadır. Bu yaklaşım ilkelerinin başlıcaları hasta ve ailenin eğitimi, kilo izlemi, ideal kilonun sağlanması/korunması, diyet ve egzersizdir. Bu ilaç dışı yaklaşımlar bazen hasta uyumunun düşük olacağı düşüncesiyle gözardı edilebilmektedir ancak, unutulmaması gereken bir nokta, bu yaklaşımlara uyumu düşük olan hastaların ilaç tedavisine de uyumlarının düşük olacağıdır.

Kalp yetersizliğinin tedavisinde ilaç dışı yaklaşımlar:

- İçiliyorsa sigaranın bırakılması
- Obez hastalarda ($BKI > 30 \text{ kg/m}^2$) fazla kiloların verilmesi
- Hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin kontrolü
- Alkolün bırakılması veya 10-20 gram/gün ile sınırlandırılması
- Günlük tuz alımının 3 gramı geçmemesi
- İleri KY olan hastalarda günlük sıvı alımının 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılması
- Yapabileceği kadar fiziksel etkinliğe izin verilerek fiziksel kondüsyonun korunması ve düzeltilmesi
- Pnömonokok ve influenzaya karşı aşılınmak

- Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, sınıf I antiaritmikler, kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem, kısa etki süreli dihidropridinler), trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidler ve lityum benzeri ilaçlardan kaçınılması (14).
- Yüksek yerlere (>1500 m) veya aşırı sıcak ve nemli yerlere seyahat etmemek
- Uyku apnesi ve depresyon gibi ek sorunların düzeltilmesi

2.1.11.2. Kalp Yetersizliğinde İlaçla Tedavi

2.1.11.2.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

KY ilerlemesinin ve mortalitenin en önemli nedeni olan nörohormonal aktivasyonu baskılayan vazgeçilmez ilaç gruplarından biridir. ESC'nin 2008 kılavuzu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini (ACE inhibitörleri) belirtir olsun yada olmasın, SVEF <% 40-45 olan hastalarda yaşam süresi ile fonksiyonel kapasiteyi koruması ve hastaneye başvuruyu azaltması nedeniyle NYHA sınıf I'den IV'e kadar tüm hastalara önermektedir (3). Sıvı birikimi olmayan hastalara başlangıç tedavisi olarak, sıvı birikimi olan hastalara ise diüretik tedavi ile beraber verilmelidir. Akut miyokart enfarktüsü sonrası yeniden enfarktüs ve KY sıklığını azaltması nedeniyle erken dönemde başlanmalıdır (3). Hastalar için ACE inhibitörleri, çalışmalarda elde edilen sonuçlara uygun olacak şekilde, düşük doz ile başlanmalı, çıkılabilen en yüksek doza kadar çıkılmalı ve hastaların klinik düzelmesine göre doz ayarlanmalıdır (3).

2.3.11.2.2. Diüretikler

Konjestif KY olan hastaların tedavisinde ilk adım sıvı retansiyonunun kontrol altına alınmasıdır. Diüretikler sıvı yüklenmesine bağlı pulmoner ve periferik konjesyonu olan hastaların semptomatik tedavisinde vazgeçilmez ilaçlardır.

Diüretik kullanımı ile hastaların nefes darlığının hızlı bir şekilde düzelmesi ve egzersiz toleransının artması nedeniyle sıvı yükü olan hastalara rutin olarak önerilmektedir (13,19). Bu ilaçların yaşam süresi üzerine olan etkileri ile ilgili

yapılan çalışma olmamakla beraber, ACE inhibitörü ve beta bloker kullanan hastalara tolere edilebildiği ölçüde verilmelidir.

2.1.11.2.3. Aldosteron Reseptör Blokerleri

ESC kılavuzunda NYHA sınıf III-IV ve SV işlev bozukluğu olan hastalarda önerilmektedir. NYHA sınıf III ve IV KY olan hastalarda ACE inhibitörü ve diüretiklere eklenen spironolakton tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (3). Daha önceki yıllarda sadece spironolakton tedavisi (RALES çalışması) önerilirken, miyokart enfarktüsü sonrası SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda eplerononun faydasının gösterilmesi ile (EPHESUS çalışması) bu ilaç da kılavuzlardaki yerini almıştır (3).

2.1.11.2.4. Beta Blokerler

KY' de dolaşan katekolaminlerin ve buna bağlı sempatik uyarı artışının ortaya çıktığı ve bu durumun KY'nin patofizyolojisini kötü etkilediği bilinmektedir. Beta blokerler iskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopati ve SVEF'si azalmış tüm hasta gruplarında diğer tedavilere ek olarak, kontrendike olmadığı sürece önerilmektedir. Bu yararlı etkileri farklı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf, SVEF'si azalmış olan hastalarda benzer olarak ortaya çıkmaktadır (3). Miyokart enfarktüsü sonrası SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda KY belirtilerinden bağımsız olarak verilen beta blokerler ACE inhibitörleri gibi mortalitede belirgin azalma sağlamaktadır (18). KY'de önerilen beta blokerler bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat ve nebivololdur (3).

2.1.11.2.5. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) semptomatik KY olan hastalarda mortalite ve morbidite azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda önerilmektedir (3). ARB ve ACE inhibitörleri miyokart

enfarktüsü sonrası gelişen KY ve SV sistolik işlev bozukluğunda mortaliteyi azaltmada benzer etkilere sahiptir (24).

2.1.11.2.6. Kardiyak Glikozitler

Kardiyak glikozitler atriyal fibrilasyon varlığında KY'nin tüm evrelerinde yararlıdır (3). Atriyal fibrilasyon varlığında beta bloker ile birlikte digoksin kullanımı bu ilaçların tek kullanımından daha etkili bulunmuştur (3). Digoksin tedavisi sinüs ritminde olan hastalarda mortaliteyi azaltmamakla beraber tüm ilaçların kullanıldığı KY tedavisine rağmen belirtileri gerilemeyen hastalarda hastaneye yatış sıklığını azaltması ve belirtileri geriletmesi nedeniyle önerilmektedir (3).

2.1.11.2.7. Vazodilatatör Tedavi

Vazodilatatör tedavinin KY'de bazı özel durumlar hariç özgül bir rolü yoktur. ACE inhibitörü ve ARB kullanılmayan durumlarda hidralazin/isosorbit dinitrat kombinasyonu kullanılabilir. Nitratlar damar duvarına girdikten sonra nitroz oksite (NO) dönüşürler. Nitratların etkisi damar düz kaslarında relaksasyon oluşturarak ortaya çıkar. Koroner arterlerle birlikte sistemik arterler ve venlerde vazodilatasyona neden olur. Vazodilatör etkinliği venler üzerinde daha belirgindir.

Venodilatör etkileriyle ventrikülün ön yükünü (preload) hem de art yükünü (afterload) azaltarak miyokard duvar gerimini ve oksijen ihtiyacını azaltıcı etkilerinden dolayı kalp yetersizliği tedavisinde kullanılırlar. A-HeFT (African-American Heart Failure) çalışmasında NYHA sınıf III ya da IV olan 1,050 Afrika kökenli Amerikalı erkek ve kadına diüretik (%90'ında), digoksin (% 60), ACEİ (%70), ARB (%17), beta-bloker (%74) ve spironolakton (%39) tedavine ek olarak, randomize plasebo ya da hidralazin-isosorbiddinitrat tedavisi uygulanmış ve 10 aylık bir izleme sonrası mortalite ve KY nedeniyle hastaneye yatış riskinde azalma gözlenmesi dolayısıyla çalışma erken sonlandırılmıştır (16).

Nitratların tek başına kullanımı genellikle önerilmez. Ancak nefes darlığı ve göğüs ağrısı yakınması olan hastalarda yardımcı tedavi olarak kullanılabilir (13). Alfa blokerlerin KY'de kullanımı ise önerilmemektedir. Sistolik işlev

bozukluğuna bağlı KY olan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri kesinlikle önerilmemektedir, hatta verapamil ve diltiazem kontrendikedir (13).

2.1.11.2.7.1. Nitratlar

İlk kez 1867’de Brunton tarafından angina pectoris (AP) tedavisinde amilnitritin etkinliği tanımlanmıştır ve günümüzde hala en yaygın kullanılan ilaçlardır. Nitratların etkisi damar düz kasında relaksasyon oluşturarak ortaya çıkar. Koroner arterlerle birlikte sistemik arterler ve venlerde vazodilatasyona neden olur. Vazodilatör etkileri venler üzerinde daha belirgindir.

Venodilatör etkileriyle ventrikülün ön yükünü azaltarak miyokard duvar gerimini ve oksijen ihtiyacını azaltırlar. Miyokardın hem ön yükünü hem de art yükünü azaltıcı etkileri nedeniyle KY tedavisinde de kullanılırlar.

Hastanın postürü nitratların hemodinamik etkilerinin değerlendirilmesinde önemlidir. Yatar pozisyonda dik oturur duruma göre venöz dönüş daha fazla, efor toleransı ve angina eşiği daha düşüktür. Bu nedenle nitratların hemodinamik ve angina pectorisi geçirici etkileri otururken ve ayakta iken en belirgindir. Nitratların etkileri sonucu iskemik kalp hastalığında egzersiz toleransı artar.

Nitratların Etki Mekanizmaları: Nitratlar damar duvarına girdikten sonra nitroz oksite (NO) dönüşürler. NO guanilat siklazı aktive ederek cGMP oluşturur. cGMP kalsiyum düzeyini düşürerek vazodilatasyona neden olur. NO oluşumu ve guanilat siklaz aktivasyonu için sulfidril gruplarına ihtiyaç vardır. Sülfidril grupları nitratla fazla karşılaşp oksidasyona uğradıklarında vasküler tolerans gelişir (3).

Nitratların ayrıca trombosit agregasyonu üzerine orta derecede inhibitör etkileri vardır.

Nitrogliserin epikardiyal koroner arter darlıklarında vazodilatasyona neden olur. Özellikle ekzantrik plağın ulaşmadığı damar duvarındaki düz kaslarda vazodilatasyon yapar. Koroner akım rezervi bozulmuş hastalarda endotel fonksiyon bozukluğunun neden olduğu vazokonstriksiyonu azaltır (3).

Nitrat Preparatları ve Uygulama Yolları: Angina ataklarının önlenmesinde ve tedavisinde sublingual nitrogliserin ilk seçilecek ilaçtır. Dilaltı uygulamayla

karaciğerin metabolik ilk geçiş etkisinden korunur ve dolaşımında kısa sürede etkin düzeye ulaşır. Yarı ömrü oldukça kısadır, hızla inaktif metabolitlere yıkılır, 30–60 dk içinde hemodinamik ve metabolik etkileri kaybolur. Sublingual nitrogliserinin dozu 0.3-0.6 mg' dır. Hastaların çoğunda 5 dk içinde cevap alınır semptomlar geçmediği zaman beşer dakika aralıklarla dozlar tekrarlanabilir. Onbeş dakika içinde toplam doz 1.2 mg'ı geçmemelidir (3).

Nitrogliserin: Sublingual, bukkal, oral sprey, merhem transdermal yama, oral sürekli salınımlı formları vardır. Sprey formlarının mukozadan emilimi daha iyidir.

İsosorbid dinitrat: Oral (10-40 mg günde 2-3 kez) ve oral sürekli salınımlı tabletleri (80-120 mg günde 1-2 kez) vardır. Oral alınımından sonra biyoyararlanımı düşüktür. Oral alındıktan sonra karaciğerde ilk geçişte hızla metabolize olur. Nitrat toleransını önlemek için 10–12 saatlik nitratsız bir dönem olmalıdır. (ör saat 8, 13, 18). Antianjinal etki yaklaşık olarak 6 saat sürer (3).

İsosorbid 5-mononitrat: Dinitratın aktif metabolitidir, oral alındıktan sonra karaciğerde metabolize olmaz. Oral alınımından yaklaşık 30 dk ile 2 saat sonra plazmada pik seviyesine ulaşır. Plazma yarı ömrü 4–6 saattir. Oral 20 mg günde 2 kez (7–8 saat aralıklı), oral sürekli salınımlı tek doz formları vardır.

Yan etkiler: Baş ağrısı, flushing (al basması), sersemlik hissi en sık görülen yan etkilerdir. En ciddi yan etki nadir görülen hipotansiyondur. Nitratların indüklediği hipotansiyonda çelişkili olarak bradikardi görülür. Bradikardinin nedeni özellikle yaşlı hastalarda vazovagal veya vazodepresör yanıtın oluşmasıdır. Yüksek doz nitrat kullanımı nadir de olsa methemoglobinemiye neden olur (3).

2.1.11.2.8. Pozitif İnotropik Tedavi

Tekrarlayıcı ya da uzun süreli oral pozitif inotropiklerle yapılan tedavi mortalite artışına neden olduğundan önerilmemektedir. Pozitif inotropik olarak sık

olarak kullanılan dobutamin tedavisinin prognoz üzerine olan etkisi net bilinmemektedir.

Fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinon, beta bloker kullananlarda daha iyi bir tercih olabilir. Yeni kullanılmaya başlanan ve etkisini kalsiyum duyarlılaştırıcı özelliği ile gösteren levosimendan kronik KY'nin akut dekompanzasyonunda kullanışlı bir tedavidir. Levosimendan tedavisi sistolik işlev bozukluğuna bağlı semptomatik KY'si olan ve hipotansiyonu olmayan hastalara önerilmektedir (3,25).

2.3.11.2.9. Antiaritmik Tedavi

KY' de beta bloker haricinde diğer antiaritmik ilaçların genel olarak endikasyonu yoktur. Atriyal fibrilasyon, devamlı ya da devamlı olmayan ventriküler taşikardi gibi durumlarda antiaritmik tedaviye gereksinim olabilir. Sınıf I antiaritmik ilaçlar mortaliteyi artışı, hemodinamik bozukluk ve yeni aritmilere neden olabildiğinden önerilmemektedir (3). Sınıf II antiaritmik olan beta blokerlerin, ani ölümü azaltması nedeniyle tek ya da amiodaron ile kombine olarak kullanılması önerilmektedir (3). Sınıf III antiaritmik olan amiodaron, atriyal fibrilasyonda sinüs ritminin sağlanması ve sürekli veya süresiz ventriküler taşiaritmilerin tedavisi amacıyla kullanılabilir. Ancak KY'de aritmi yoksa rutin amiodaron tedavisi önerilmemektedir (3).

2.1.11.2.10. Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi

İleri derecede semptomatik NYHA sınıf III-IV KY olan, EF <% 35 ve QRS süresi >120 ms olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla yerleştirilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) ile biventriküler kalp pili (BVP) önerilmektedir. ICD tek başına ani kalp durması öyküsü olan ya da sürekli ventriküler taşikardi ile beraber SV sistolik işlevi bozuk olan hastalara uygulanmaktadır (3). Elektriksel senkronizasyon bozukluğu kanıtları olan (QRS süresi \geq 120 msn) KY'li hastalarda, interventriküler ve intraventriküler kontraksiyonu senkronize etmek için BVP implantasyonu yapılması önerilmektedir.

Kalp nakli ise uygun koşul ve verici varlığında son dönem KY'de optimal ilaç tedavisine rağmen semptomatik olan hastalara önerilmektedir (3).

2.2. Kalp Yetersizliğinde Prognoz

Tüm KY hastalarının 5 yıllık mortalitesi yaklaşık %50 iken, son dönem KY'de 1 yıllık mortalite %75'e çıkmaktadır (48,49). Framingham kalp çalışmasının 1946 ile 1988 yılları arasındaki verilerinde KY tanısından sonra ortalama yaşam süresi erkeklerde 1,7 yıl ve kadınlarda 3,2 yıl olmakla beraber, yeni çalışmalar kadın ve erkeklerde bunun benzer oranda olduğunu göstermektedir (50,51). SV sistolik işlevi korunmuş olan hastaların prognozu, sistolik işlevi bozuk olanlardan daha iyidir (52). Ölümlerin %90'dan fazlası kardiyovasküler kökenlidir. Sıklıkla ilerleyici KY ve ani kardiyak ölüm ile hastalar kaybedilmektedir.

KY hastalarında mortalite ile ilişkili birçok önemli etmen bulunmaktadır (53,54). Bunlar klinik (egzersiz/fonksiyonel ve demografik özellikler), yapısal (ventrikül işlevi), hemodinamik, biyokimyasal (nörohormonal), elektrofizyolojik ve tedavi ile ilişkili etmenler olarak sınıflandırılabilir (53,54).

Son iki dekatta elliden fazla değişken mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Ancak tüm bu mortalite belirleyicilerinin birarada değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Bununla beraber birçok çalışmanın çok değişkenli analizinde mortalite ile ilişkili bulunan değişkenler güçlü derecede mortalite belirleyici, bazı çok değişkenli analizlerde ve tüm tek değişkenli analizlerde mortalite ile ilişkili bulunan değişkenler orta derecede mortalite belirleyici, bazı tek değişkenli analizlerde mortalite ile ilişkili bazılarında ilişkisiz bulunan değişkenler ise zayıf derecede mortalite belirleyici olarak kabul edilmektedir (54). Bununla beraber derecelendirmeye alınmayan ve bazı çalışmalarda mortalite ile ilişkili bulunan değişkenler ise kanıtlanmamış mortalite belirleyicisi olarak sınıflandırılmaktadır.

NYHA fonksiyonel sınıfı yaşam süresini belirlemede sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak mortalite çalışmalarında değişik varyasyonlara rastlanmaktadır. Bu çeşitliliğin nedeni NYHA sınıfının öznel olarak belirlenmesi ve günden güne değişebilmesidir. Ayrıca bu sınıflama hekimlere göre farklılık gösterebilmektedir (54). İlaçla tedavinin yararlarına rağmen KY hastalarının yaklaşık

% 20'sinde orta-ileri derecede belirtiler devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite % 50'ye kadar ulaşmaktadır. Ölüm sıklıkla pompa yetersizliği ve aritmi nedeniyle olmaktadır. MERIT-HF çalışmasında NYHA sınıf II olan hastalar daha çok ani ölüm (%64) nedeniyle kaybedilirken, NYHA sınıf IV hastalarında ise ani ölüm daha azdır (%33) ve hastalar ağırlıklı olarak pompa yetersizliği nedeniyle kaybedilmektedir (Tablo 6) (27,53).

Tablo 6: Kalp yetersizliği evrlerinin mortalite ile ilişkisi

<i>ACC/AHA Evre</i>	<i>NYHA Evre</i>	<i>Yıllık mortalite</i>	<i>Yıllık hastaneye yatış</i>
A	I-II	% 2-5	<0,25
B	II-III	% 5-15	0,25-0,75
C	III-IV	% 15-25	0,75-2
D	IV	>% 25	>2

2.2.1. Kişisel Özellikler

KY etiyojisinin prognoz üzerine etkisi bilinmektedir. İskemik kardiyomiyopati gelişen hastaların prognozu, iskemik olmayan DKMP' ye göre daha kötüdür. İleri yaş, yaşam süresi tayininde güçlü bir belirleyicidir. Framingham kalp çalışması ve NHANES çalışmasında yaşın yaşam süresinin en önemli belirleyicisi olduğu bulunmuştur (76,55). Benzer şekilde Framingham kalp çalışması ve NHANES çalışmasında cinsiyet yaşam süresini belirlemede önemli olup, kadınlarda yaşam süresi erkeklerden fazla bulunmuştur (76,55).Yapılan çalışmalarda diyabet varlığının KY prognozunu kötü yönde etkilediği gösterilmiştir. Diğer demografik faktörlerden hastalık süresi, alkol ve sigara içme öyküsü, hipertansiyon varlığı, koroner köprüleme ameliyatı öyküsü, kalp kapak cerrahisi, obezite, renal yetersizlik ve S3 varlığının yaşam süresi için güçlü belirleyici olmadığı bulunmuştur (54)

Literatürde KY' de yaşam süresini belirleyen en önemli ve tek değişkenin SV ejeksiyon fraksiyonu olduğu görülmektedir (54). Orta derecede KY olan hastalarda değişik ölçülerde SVEF'ye rastlanmaktadır. Özellikle %35'in altındaki değerler

mortalite için belirleyici olmakla beraber, genel olarak % 10–45 arasındaki ortalama değerler mortalite için bağımsız belirleyici olarak bulunmuştur (56). SV ejeksiyon fraksiyonunu düzelten veya koruyan ilaçların mortaliteyi azaltması ejeksiyon fraksiyonunun önemini göstermiştir.

SV hacimleri, patolojik yeniden şekillenme gelişiminin önemli bir belirleyicisidir. Bu nedenle SV diyastol ve sistol sonu hacim ve boyutlarının prognoz üzerinde etkileri vardır. Ancak bu değişkenler genellikle tek değişkenli analizlerde önemli birer gösterge olmasına rağmen, çok değişkenli analizlerde prognoz ile bağımsız ilişki saptanamamıştır (57,58,59). Bununla beraber kardiyotorasik oranın SV diyastol sonu haciminden daha güçlü bir prognostik gösterge olduğu bildirilmiştir (56).

Tablo 7: Prognostik değeri olan kişisel özellikler

<i>Prognostik değeri</i>	<i>Değişken</i>
<i>Güçlü</i>	İleri yaş
<i>Orta</i>	Erkek cinsiyet Diyabet varlığı
<i>Zayıf</i>	Kalp yetersizliği nedeni S3 varlığı Hipertansiyon varlığı Kan üre azotu ve kreatinin yüksekliği
<i>Kanıtlanmamış</i>	Semptom süresi Alkol ve sigara içme öyküsü Koroner köprüleme ameliyatı öyküsü Kalp kapak cerrahisi Obezite

2.2.2. Ventrikül İşlevi ve Hemodinamik Değişkenler

Sağ ventrikül performansı, KY prognozu açısından sistemik vasküler dirençten daha önemlidir (54). Birçok çalışmada istirahat ve egzersiz sonrası sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun yaşam süresi ile ilişkili olduğunu göstermiş

olmakla beraber, bu bulgu geniş ve ileriye dönük çalışmalarla desteklenmemiştir (60,61).

Kullanılan ekokardiyografik ölçüm yöntemleri ile Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun saptanmasında sorunlar mevcuttur. Sağ kalp kateterizasyonu ile elde edilen pulmoner kapiller uç basıncının (PCWP) tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde yaşam süresi ile ilişkisi saptanmış olmakla beraber, pulmoner arter, sağ ventrikül ve sağ atriyum basınçları ile kardiyak indeksin yaşam süresi ile ilişkisi bulunmamıştır (57,62).

Restriktif tip mitral dolum örneği çok değişkenli analizlerde prognozu belirlemede önemli bir değişkendir (59,63). Bu örnek genel bir isim olması nedeniyle mitral kapak E ve A dalgası oranındaki artışın kötü prognostik bir belirteç olduğu ortaya konmuştur (54). Sol ventrikül kütle indeksi KY'de artmaktadır ve SOLVD çalışmasında ölüm ve kardiyovasküler nedenle hastaneye yatışı belirlemede ejeksiyon fraksiyonundan daha anlamlı bulunmuştur (58).

Tablo 8: Prognostik değeri olan ekokardiyografik ve hemodinamik değişkenler

<i>Prognostik değeri</i>	<i>Değişken</i>
<i>Güçlü</i>	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<i>Orta</i>	Pulmoner kapiller uç basıncı
	Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
	Egzersizde sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
	Kardiyotorasik oran >0.5
	Restriktif tip mitral dolum örneği
<i>Zayıf</i>	SV diyastol ve sistol sonu hacmi
	Kardiyak indeks
	Pulmoner arter basıncı
	Sol ventrikül diyastol sonu basıncı
	Sol ventrikül kütle indeksi
	Sistemik vasküler direnç
	E/A oranı artışı
<i>Kanıtlanmamış</i>	Kalp hızı
	Ortalama kan basıncı
	Mitral yetersizlik varlığı
	Sol ventrikül kütle/hacim oranı
	Pulmoner vasküler direnç

2.2.3. Nabız Basıncı ve Prognoz

Artmış nabız basıncı değişik hastalık gruplarında kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilidir. Normotansif ve hipertansif olgularda artmış nabız basıncınının koroner arter hastalığı, kronik KY ve kardiyovasküler mortalite için risk faktörü olduğu

gösterilmiştir (64-65). Perkütan veya cerrahi revaskülarizasyon uygulanan hastalarda yüksek nabız basıncının total mortaliteyi belirlediği saptanmıştır (66). Benzer olarak, miyokart enfarktüsü sonrası SV sistolik işlev bozukluğu oluşan hastalarda artmış nabız basıncının total ve kardiyovasküler mortalite ve tekrarlayan enfarktüsü belirlediği bildirilmiştir (67). Bu hasta gruplarındaki yüksek nabız basıncı artmış aterosklerotik hastalık nedeniyle meydana gelen azalmış aort esnekliği sebebiyle meydana geldiğinden artmış nabız basıncı kötü prognoz ile ilişkili olabilir.

Bununla birlikte nabız basınç değişiminin kronik KY olan hastalarda prognostik değeri ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Kronik KY hastalarında nabız basıncının prognostik önemi ilk kez SOLVD çalışmasında değerlendirilmiş ve yüksek nabız basıncının kötü prognozu belirlemede değerli bir değişken olduğu bulunmuştur (68). Ancak SOLVD çalışmasında hastaların büyük kısmında KY olmayıp, daha çok asemptomatik SV sistolik işlev bozukluğu mevcuttu. Hastaların yaklaşık olarak 2/3'ünü NYHA sınıf II-III grubu oluşturmaktaydı. Bunun tersine ciddi ve dekompanse KY ile hastaneye yatan KY hastalarında yapılan çalışmalarda düşük nabız basıncı ile mortalite arasında bağımsız ilişki saptanmıştır. Bu hastalarda nabız basıncının azalması kardiyak işlev ile ilişkili olabilir ve bu nedenle mortalite ile de ilişkilidir (69).

2.2.4. Nörohormonal Değişkenler

Tüm nörohormonal değişkenlerden kardiyak norepinefrin düzeyinin yaşam süresini belirleyen en önemi belirteç olduğu bildirilmiştir (70). V-HeFT I-II ve CONSENSUS çalışmalarında plazma norepinefrin düzeyi ile prognoz arasında ejeksiyon fraksiyonuna benzer güçlü bir ilişki bulunmuştur (54). KY'de artmış sempatik aktivite ve azalmış parasempatik aktiviteyi saptamada kullanılan diğer bir yöntem de kalp hızı değişkenliğidir (54). Azalmış kalp hızı değişkenliğinin, plazma norepinefrin düzeyinden daha az olmakla birlikte, prognoz belirlemede iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir (71).

Ayrıca plazma epinefrin düzeyi sadece tek değişkenli analizlerde prognostik bir gösterge olarak bulunmuştur (71).

RAS aktivasyonu göstergelerinden olan plazma renin aktivitesi, anjiyotensin II, aldosteron ve serum sodyum düzeyi ile KY prognozu arasında yakın ilişki saptanmıştır. Plazma renin aktivitesi prognozu belirlemede norepinefrinden daha az anlamlı bulunmuştur (56).

Natriüretik peptit sistemi üyesi olan ANP ve BNP'nin birçok yönden farklı özellikleri vardır. ANP atriyal basınçta değişime bağlı olarak salgınır ve mortaliteyi belirleyici özelliği vardır (62,72). Buna karşın BNP birincil olarak ventrikülden salgılanır ve yarı ömrü daha uzundur. Yapılan bir çalışmada BNP düzeyinin plazma ANP ve norepinefrin düzeyinden daha güçlü prognoz belirleyicisi olduğu bulunmuştur (62).

Tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) ve interlökin-6 (IL-6) KY hastalarında artar ve patofizyolojisinde de önemli rol oynar (72,73). Bu sitokinler orta derecede prognostik değere sahiptirler (54). KY'de artış gösteren endotelin düzeyi ile NYHA sınıfı ilişkili bulunmuş ve tek değişkenli analizlerde endotelin düzeyinin mortaliteyi belirlemede önemli olduğu bildirilmiştir (72). Diğer kanıtlanmamış nörohormonal değişkenler ise intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), plazma nöropeptit Y ve arjinin-vazopresin düzeyidir (Tablo 9) (54).

Tablo 9: Prognostik değeri olan nörohormonal değişkenler

<i>Prognostik değer</i>	<i>Değişken</i>
<i>Güçlü</i>	Plazma norepinefrin düzeyi Kardiyak norepinefrin Brain natriüretik NT-ProBNP
<i>Orta</i>	Azalmış kalp hızı değişkenliği Plazma anjiyotensin II Aldosteron Renin Sodyum Atriyal natriüretik peptit NT-ProANP Endotelin I Troponin T
<i>Zayıf</i>	Epinefrin Tümör nekroz faktör alfa Arjinin-vasopresin İnterlökin- 6
<i>Kanıtlanmamış</i>	İntresellüler adezyon molekülü-I Nöropeptit Y

2.2.5. Elektrofizyolojik Özellikler

KY hastalarının yaklaşık 1/3'ünde ani ölüm meydana gelir. Ani ölüm NYHA evre II hastalarında, ileri evrelere göre daha sık görülür. Hastaların %70-90'ında ventriküler aritmi meydana gelir. Semptomatik ve sürekli aritmisi olanlarda ani ölüm riskinde artış vardır (56). Ancak asemptomatik ve devamsız ventriküler taşikardinin prognoz üzerinde etkisi net değildir (56). Diğer elektrofizyolojik değişkenlerden interventriküler ileti gecikmesi, atriyal fibrilasyon ve flutter yaşam süresi ile

yakından ilişkili bulunmuştur (57). Düzeltilmiş QT (QTd) aralığının uzaması ve T dalga alternansı da prognostik önemi olan diğer değişkenlerdir (54). Prognostik değeri olan elektrofizyolojik değişkenler Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Prognostik değeri olan elektrofizyolojik değişkenler

<i>Prognostik değer</i>	<i>Değişken</i>
<i>Güçlü</i>	Ani ölüm öyküsü
<i>Orta</i>	Kompleks ventriküler aritmi
<i>Zayıf</i>	İnterventriküler ileti gecikmesi Atriyal fibrilasyon ve flutter T dalga alternansı
<i>Kanıtlanmamış</i>	QTd dispersiyonu

2.2.6. Tedavi ile İlişkili Özellikler

KY' de beta blokerler, ACE inhibitörleri, ARB ve aldosteron reseptör blokerlerinin birçok çalışmada prognoz üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Tablo 11). Sınıf I antiaritmikler mortaliteyi artırıcı etkisi nedeniyle önerilmemektedir. Amiodaron tedavisinin bazı çalışmalarda özellikle beta bloker tedavi ile beraber prognoz üzerinde olumlu etkileri bulunmakla beraber, diğer çalışmalarda bu bulgu desteklenmemiştir (54).

Yeni çalışmalarda semptomatik ventriküler aritmisi olan hastalarda ICD tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde mortalite-morbiditeyi inceleyen Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Chronic Heart Failure/ (COMPANION) ve Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study (CARE-HF) çalışmalarında bu tedaviyi alan hastalarda mortalite ve hospitalizasyonda belirgin azalma saptanmıştır (74).

Kalp nakli yaşam süresini uzatan önemli bir tedavi şeklidir (54).

Tablo 11: Prognostik değeri olan tedavi ile ilişkili özellikler

<i>Prognostik değer</i>	<i>Tedavi</i>
<i>Güçlü</i>	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü Anjiyotensin II resöpter blokeri Beta bloker Spironolakton Yerleştirilebilen kardiyoverter defibrilatör Kalp nakli
<i>Orta</i>	Hidralazin /isosorbit dinitrat Yüksek riskli hastalarda statin tedavisi İki ventriküllü kalıcı kalp pili
<i>Zayıf</i>	Amiodaron
<i>Kanıtlanmamış</i>	Pıhtı önleyici tedavi

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya 1 Ocak 2003 – 30 Haziran 2008 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde KY tanısı ile yatırılarak izlenen ekokardiyografik olarak Simpson yöntemi ile SV ejeksiyon fraksiyonu %40 ve altında, ekokardiyografisinde SVd 55 mm ve üstünde, NYHA sınıf II – IV olan ve taburcu edilirken RAS bloker (ACEi ve/veya ARB) ile diüretik (lup diüretik ve/veya tiazid) tedavilerini standart olarak alan, ayrıca diğer ek medikal tedavileri düzenlenmiş olan 580 hasta [373 erkek, 207 kadın ve yaş ortalaması (63,3 ±12,9 yıl)] alındı.

Bu hastalar arasından oral nitrat tedavisi almakta olan ve almayan hastaların retrospektif olarak demografik, klinik, biyokimyasal, ekokardiyografik, elektrokardiyografik ve tedavi özellikleri de göz önünde bulundurularak tüm nedenli ve kardiyak ölüm, 1 yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yatış gibi son noktalar açısından karşılaştırılması, ayrıca KY’ de prognoza etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Her hastanın dosyası ve taburculuk sonrası verilen epikriz belgesi incelenerek özgeçmişlerinde HT, koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokart enfarktüsü, geçirilmiş koroner revaskülarizasyon işlemi, diyabet, geçirilmiş inme, periferik arter hastalığı, KOAH, kronik böbrek hastalığı, geçirilmiş pacemaker, ICD, BVP implantasyonu, kalp kapak hastalığı öyküsü kaydedildi. Başvuru esnasında yapılan fizik muayene değerlendirmesine göre NYHA sınıflandırmaları yapıldı. Dispne, ortopne, boyun venöz dolgunluğu, hepatojuguler reflü, pretibial ödem, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, nabız basıncı, boy, kilo, beden kitle indeksi değerleri not edildi. Gelişte çekilen 12 derivasyonlu EKG kaydı incelenerek ritim, kalp hızı, dal bloğu varlığı, PR, QRS, QT süreleri ve SV hipertrofi kriterleri incelendi. Ayrıca hastaların yatışları esnasında yapılan ekokardiyografik incelemelerinde saptanan ölçümleri kaydedildi. Hastaların yatışı esnasında veya daha öncesinde yapılmış olan

koroner anjiyografi neticelerine göre hastalar iskemik, noniskemik kökenli, tek damar, iki damar, üç damar hastası gibi sınıflara ayrıldı.

Hastaların yatışı esnasında bakılan hemogram, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, CRP, BNP, homosistein, tiroid hormon tetkikleri kaydedildi. Çıkış epikrizlerine bakılarak hastaların aldıkları medikal tedaviler kaydedildi.

Hastalara telefonla ulaşılarak ve hastanemiz veritabanı kayıtları, hastanemiz arşivi, kardiyoloji poliklinik dosyaları ve yatan hasta epikriz arşivi incelenerek en az 12 ay olmak üzere (12–78 ay, ortalama $38,7 \pm 14,2$ ay) takip süresi boyunca hastaların tüm nedeni ve kardiyak ölüm, 1 yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yatış, 6 ay içerisinde yapılan acil servis başvurusu, takip esnasında BVP implantasyonu, ICD'si olan hastalarda sürekli VT atağı ve şoklama gibi durumlar kaydedildi. Telefonla ulaşılan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi. Gerekli görülen hastalar poliklinik kontrolüne çağrılarak tedavileri yeniden düzenlendi. Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.2. Hasta Dışlama Kriterleri

Gebelik, aktif malignite, son 3 ay içerisinde geçirilmiş akut miyokart enfarktüsü, akut koroner sendrom, hipertrofik veya restriktif kardiyomiyopati, aktif miyokardit, kontrolsüz hipertansiyon gibi öyküleri olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

3.3. İstatistiksel Analizler

Tüm analizler SPSS 13.1 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile ($ort \pm SS$) belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre parametrik testlerden bağımsız gruplarda t testi ve değişkenli (varyans) analiz, parametrik olmayan testler için ise Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testine başvuruldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler

arasındaki ilişkinin incelenmesinde parametrik veya parametrik olmayan (Pearson ve Spearman) bağıntı analizi yapıldı.

Mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesinde, ikili analizler sonucunda önemli bulunan değişkenlerle çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analiz sonucunda önemli bulunan değişkenlerdeki birim artışa göre riskteki artış veya azalış olasılık oranı ile belirtildi. Mortalite gelişimini bağımsız olarak belirleyen değişkenlerin kesim değerlerinin belirlenmesi için ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmamızda takip edilen 580 KY hastası cinsiyet, NYHA sınıfı, etiyoloji, etiyoloji iskemik ise hastalıklı damar sayısına ve revaskülarizasyon yapılıp yapılmamasına göre sınıflara ayrıldı. Hastalar ayrıca eşlik eden ek hastalıklar, pacemaker varlığı ve muayene bulgularına göre sınıflandırıldı.

Hastaların yaş ortalaması $63,3 \pm 12,9$ yıl idi (Tablo 12). Cinsiyet açısından bakıldığında erkek hastalar (n=373; %64,3), bayan hastalara göre (n=207; %35,7) sayı ve oran olarak daha fazla idi. Hastaların (%63' ü iskemik, %37' si ise noniskemik etyolojili idi. Hastaların %24'ü NYHA II (n=137), %71' i NYHA III (n=412) ve %5,3' ü NYHA IV (n=31) fonksiyonel kapasiteli hastalardan oluşmaktaydı.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi %7 olguda, ICD %7 olguda BVP/ICD tedavisi ise %4 olguda uygulanmıştı.

Olguların tümü tolere edebildikleri optimal medikal tedaviyi almaktaydı. Hasta alım kriterlerinde yanımlandığı şekilde tamamı ACE-I veya ARB kullanmaktaydı. Betabloker kullanımı da oldukça yüksek (%71) bir orandaydı. Klasik tedaviye ek olarak nitrat tedavisi ise hastaların %43'üne önerilmişti.

Çalışma grubunun fizik muayene ve laboratuvar bulguları bulguları Tablo 13 ve Tablo 14'de özetlenmiştir. Aldıkları medikal tedaviler, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik özellikleri ise Tablo 15 , Tablo 16 ve Tablo 17'de yer almaktadır.

Tablo 12: Hastaların Demografik Bulguları

Yaş (yıl)	63.3±12.9
Cinsiyet (n, %)	
Erkek	373 (%64.3)
Kadın	207 (%35.7)
Etiyoloji (n, %)	
İskemik	367 (%63.3)
Tek Damar Hastalığı	67 (%11.6)
İki Damar Hastalığı	118 (%20.3)
Üç Damar Hastalığı	182 (%31.4)
Noniskemik	213 (%36.7)
NYHA (n, %)	
NYHA II	137 (%23.6)
NYHA III	412 (%71)
NYHA IV	31 (%5.3)
Geçirilmiş CABG (n, %)	113 (%19.5)
Geçirilmiş Stent İmplantasyonu (n, %)	112 (%19.3)
Geçirilmiş CABG+Stent İmp. (n, %)	20 (%3.4)
İnme Öyküsü (n, %)	33 (%5.7)
Hipertansiyon (n, %)	429 (%74)
Diyabetes mellitus (n, %)	196 (%33.8)
KOAH (n, %)	83 (%14.3)
Kronik böbrek hastalığı (n, %)	149 (%25.7)
Periferik arter hastalığı (n, %)	85 (%14.7)
Sigara Kullanımı (n, %)	
Hayır	234 (%40.3)
Evet	346 (%59.7)
Aile Öyküsü (n, %)	193 (%33.3)
Pacemaker (n, %)	134 (%23.1)
Klasik Pacemaker	30 (%5.2)
BVP	41 (%7.1)
ICD	39 (%6.7)
BVP+ICD	24 (%4.1)

Tablo 13: Hastaların Fizik Muayene Bulguları

Boy (cm)	166.5±8.5
Kilo (kg)	74.1±14.4
VKİ (kg/m²)	26.7±4.6
SKB (mmHg)	125.1±18.7
DKB (mmHg)	76.5±11.6
Nabız Basıncı (mmHg)	48.8±12.8
Kalp Hızı	81.1±16.9
Dispne (n, %)	552 (%95.2)
Ortopne (n, %)	188 (%32.4)
BVD (n, %)	329 (%56.7)
HJR (n, %)	162 (%27.9)
Pretibial ödem (n, %)	
Yok	440 (%75.9)
+	54 (%9.3)
++	194 (%33.4)
+++	192 (%33.1)

Tablo 14: Hastaların Laboratuvar Bulguları

HGB (g/dl)	12.7±1.98
HCT (%)	36.7±5.7
MCV (fl)	85.4±6.8
Trombosit (uL)	234±129
Üre (mg/dl)	61.6±36.4
Kreatinin (mg/dl)	1.45±1.19
Sodyum (mmol/l)	137.7±5.1
Potasyum (mmol/l)	4.3±0.6
Açlık kan glukozu (mg/dl)	110.5±27.4
BNP (pg/ml)	1166±1007
CRP (mg/dl)	2.52±1.9
Ürik asit (mg/dl)	7.5±2.6
LDL (mg/dl)	106.7±38.3
HDL (mg/dl)	36.9±11.2
Trigliserid (mg/dl)	129,8 ± 68,3
Total kolesterol (mg/dl)	169.4 ± 46.9
Homosistein	17.8±8
T3 (pg/ml)	2.4±1
T4 (ng/dl)	1.4±0.36
TSH (IU/ml)	1.4±2.8

Tablo 15: Hastaların Kullandığı İlaçlar

<i>Nitrat (n, %)</i>	248 (%42.8)
<i>Aspirin (n, %)</i>	515 (%88.8)
<i>ACEi (n, %)</i>	481 (%82.9)
<i>ARB (n, %)</i>	101 (%17.4)
<i>Beta bloker (n, %)</i>	412 (%71)
<i>Tiazid (n, %)</i>	339 (%58.4)
<i>Kıvrım diüretiği (n, %)</i>	469 (%80.9)
<i>Spironolakton (n, %)</i>	267 (%46)
<i>Digoksin (n, %)</i>	105 (%18.1)
<i>Statin (n, %)</i>	359 (%61.9)
<i>Klopidogrel (n, %)</i>	101 (%17.4)
<i>Varfarin (n, %)</i>	124 (%21.4)

Tablo 16: Hastaların Elektrokardiyografik Bulguları

Ritim		
	Sinüs	400 (%69)
	AF	125 (%21.6)
	Pacemaker ritmi	55 (%9.5)
PR süresi (msn)		175±27
QRS süresi (msn)		109±41
Dal bloğu	Yok	358 (%61.7)
	LBBB	190 (%32.8)
	RBBB	32 (%5.5)
Ventriküler Erken Atım		227 (%39.1)
EKG'de Sol Ventrikül Hipertrofisi		197 (%34)
QT süresi (msn)		397±23

Tablo 17: Hastaların Ekokardiyografik Bulguları

Sol ventrikül diyastolik çapı (mm)	62.2±7.1
Sol ventrikül sistolik çapı (mm)	48.4±8.3
İnterventriküler septum (mm)	11.5±2.2
Arka duvar (mm)	10.6±1.8
Sol atriyum (mm)	46.5±6.9
Sağ ventrikül (mm)	26.3 ±3.7
EF Simpson (%)	25.8±9.4
Pulmoner arter basıncı (mm Hg)	41.2±14.2
Mitral Yetersizliği (grade, n)	
Yok	62 (%10.7)
Hafif	184 (%31.7)
Orta	162 (%27.9)
İleri	172 (%29.7)
Aort Yetersizliği (grade, n)	
Yok	462 (%79.7)
I	85 (%14.7)
II	21 (%3.6)
III	12 (%2.1)
Triküspid Yetersizliği (grade, n)	
Yok	16 (%2.8)
I	322 (%55.5)
II	139 (%24)
III	103 (%17.8)
Mitral darlık (grade, n)	
Yok	574 (%99)
Hafif	4 (%0.7)
Orta	0 (%0)
İleri	2 (%0.3)
Aort darlığı (grade, n)	
Yok	570 (%98.3)
Hafif	1 (%0.2)
Orta	6 (%1)
İleri	3 (%0.5)
E (cm/sn)	78.6±21.1
A (cm/sn)	72.7±20.7
Diyastolik Fonksiyon	
Normal	77 (%13.3)
Relaksasyon Bozukluğu	242 (%41.7)
Psödonormal Pattern	87 (%15)
Restriktif Pattern	60 (%10.3)

4.2. Takip Bulguları

580 kişilik hasta grubu ortalama $38,7\pm 14,2$ ay takip edildi. Bu süreç içerisinde 221 tüm nedenli, 207 kardiyak nedenli, 14 nonkardiyak nedenli olmak üzere toplam 221 hasta hayatını kaybetti. Yüzkırkyedi hasta 1 yıl içerisinde tekrar bir merkeze yatırılarak takip edildi. Hastaların yaklaşık %92'si çeşitli kardiyak nedenlerle ilk 6 ay içerisinde acil servise başvurdu. BVP implantasyonu 54 hastaya uygulandı. ICD bulunan 34 hastada sustained VT için şok uygulaması izlendi.

Tablo 18: Hastaların Takip Bulguları

Takip Süresi (ay)	38.7±14.2
Tüm Nedenli Ölüm (n, %)	221 (%38.1)
Kardiyak Ölüm (n, %)	207 (%35.7)
Kardiyak dışı ölüm (n, %)	14 (%2.4)
Bir Yıl İçerisinde KY Nedeniyle Hastaneye Yatış (n, %)	147 (%25.3)
6 ay İçerisinde Acil Servis Başvurusu (n, %)	
Başvuru yok	43 (%7.4)
1 kez	452 (%77.9),
1'den fazla	85 (%14.7)
Takipte BVP İmplantasyonu (n, %)	54 (%9.3)
ICD'li Hastalarda Sustained VT için şok (n, %)	34 (%49.3)

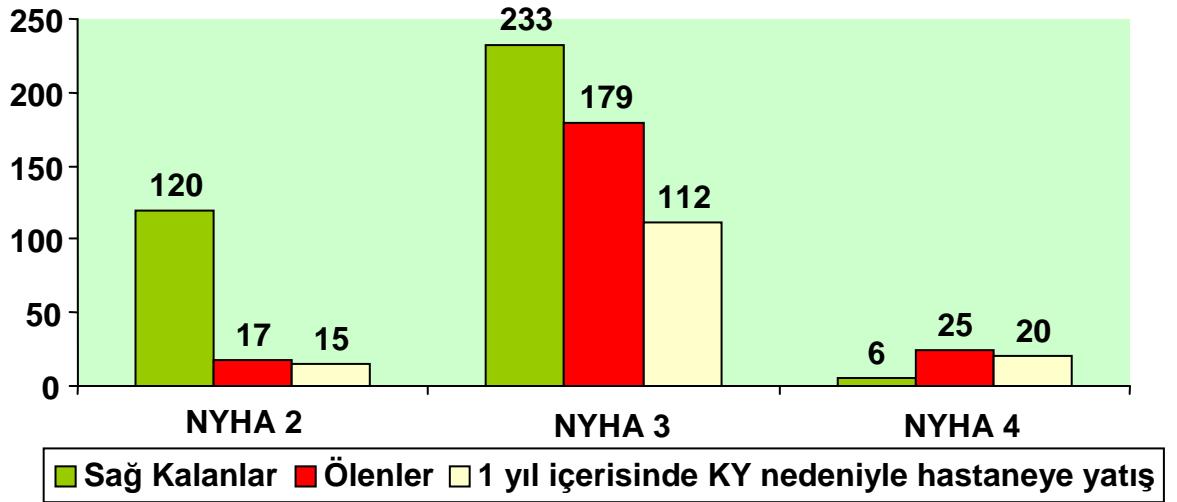
4.3. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Özellikleri

4.3.1. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Klinik Özellikleri

Ölen hastaların yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek, fonksiyonel kapasiteleri ise daha kötüydü (Tablo 19). Hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek yetersizliği, inme öyküsü anlamlı olarak, KOAH ve periferik arter hastalığı öyküsü de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüzde olarak ölen hasta grubunda daha yüksek idi. İskemik etyolojili hastalarda mortalite oranı (%38,7) noniskemik olanlara (%33,9) göre daha yüksek bulundu.

Fonksiyonel kapasitelerine göre hastalar sınıflandırıldığında NYHA II olan 137 hastanın 17'sinin (%12.4), NYHA III olan 412 hastanın 179'unun (%43.4) ve NYHA IV olan 31 hastanın 25'inin (%80.6) öldüğü gözlemlendi. Mortalite ve 1 yıl içerisinde hastaneye oranları NYHA sınıfıyla doğru orantılı olarak artıyordu (Şekil 1). Her iki durum da tüm sınıflar arasında istatistiksel olarak fark gösteriyordu ($p<0.001$).

Şekil:1. NYHA Sınıflarına Göre Hastaların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastaneye Yatış Yönünden Karşılaştırılması



Tablo 19: Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Demografik Bulguları

Klinik Özellikler	Sağ kalanlar (n = 359)	Ölenler (n = 221)	p
Yaş (yıl)	59.8±12.8	69±10.9	<0.001
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	235 (%65.5)	138 (%62.4)	0.26
Kadın	124 (%34.5)	83 (%37.6)	
Etiyoloji (n, %)			
İskemik	221 (%61.3)	146 (%66.1)	0.29
Tek Damar Hastalığı	44 (12)	24 (10.9)	
İki Damar Hastalığı	82 (22.8)	36 (16.3)	
Üç Damar Hastalığı	95 (26.5)	87 (39.4)	
Noniskemik	138 (%38.7)	75 (%33.9)	
NYHA (n, %)			
NYHA II	120 (%33.4)	17 (%7.7)	<0.001
NYHA III	233 (%64.9)	179 (%81)	
NYHA IV	6 (%1.7)	25 (%11.3)	
Geçirilmiş CABG (n, %)	72 (%20.1)	41 (%18.6)	AD
Geçirilmiş Stent İmplantasyonu (n, %)	87 (%24.2)	25 (%11.3)	<0.001
Geçirilmiş CABG+Stent İmp. (n, %)	16 (%4.4)	4 (1.8)	
İnme Öyküsü (n, %)	12 (%3.3)	21 (%9.5)	0.003
Hipertansiyon (n, %)	253 (%70.5)	176 (%79.6)	0.015
Diyabetes mellitus (n, %)	109 (%30.4)	87 (%39.4)	0.03
KOAH (n, %)	45 (%12.5)	38 (%17.2)	AD
Kronik böbrek hastalığı (n, %)	77 (%21.4)	72 (%32.6)	0.003
Periferik arter hastalığı (n, %)	46 (%12.8)	39 (%17.6)	AD
Sigara Kullanımı (n, %)			
Hayır	129 (%35.9)	105 (%47.5)	AD
Evet	230 (%64.1)	116 (%52.5)	
Aile Öyküsü (n, %)	130 (%36.2)	63 (%28.5)	AD
Pacemaker (n, %)			
Klasik Pacemaker	15 (%4.2)	15 (%6.8)	<0.05
BVP	28 (%7.8)	13 (%5.9)	
ICD	31 (%8.6)	8 (%3.6)	
BVP+ICD	21 (%5.8)	3 (%1.4)	

Ölen hastalarda sağ kalp yetersizliği muayene bulgularına (boyun ven dolgunluğu, hepatojuguler reflü ve ödem) daha sık rastlanmaktaydı (Tablo 20).

Tablo 20: Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Fizik Muayene Bulguları

Kişisel Özellikler	Sağ kalanlar (n = 359)	Ölenler (n = 221)	p
Boy (cm)	167.3±8.3	165.2±8.8	0.004
Kilo (kg)	75.5±14.6	71.8±13.8	0.002
VKİ (kg/m ²)	27±4.8	26.2±4.2	0.055
SKB (mm Hg)	125.1±18.9	125.2±18.5	AD
DKB (mm Hg)	76.8±11.5	76±11.7	0.43
Nabız Basıncı (mm Hg)	48.3±12.4	49.7±13.4	0.21
Kalp Hızı	82±18	80±16	0.07
Dispne (n, %)	338 (% 94.2)	214 (%96.8)	AD
Ortopne (n, %)	99 (% 27.6)	89 (% 40.3)	0.002
BVD (n, %)	180 (% 50.1)	149 (% 67.4)	<0.001
HJR (n, %)	83 (% 23.1)	79 (% 35.7)	<0.001
Pretibial ödem (n, %)			
Yok	103 (%28.7)	37 (%16.7)	<0.05
+	32 (%8.9)	22 (%10)	
++	123 (%34.3)	71 (%32.1)	
+++	101(% 28.1)	91 (%41.2)	

Üç damar hastalığında mortalite tek ve iki damar hastalığına göre belirgin olarak daha fazla saptandı (Şekil 2).

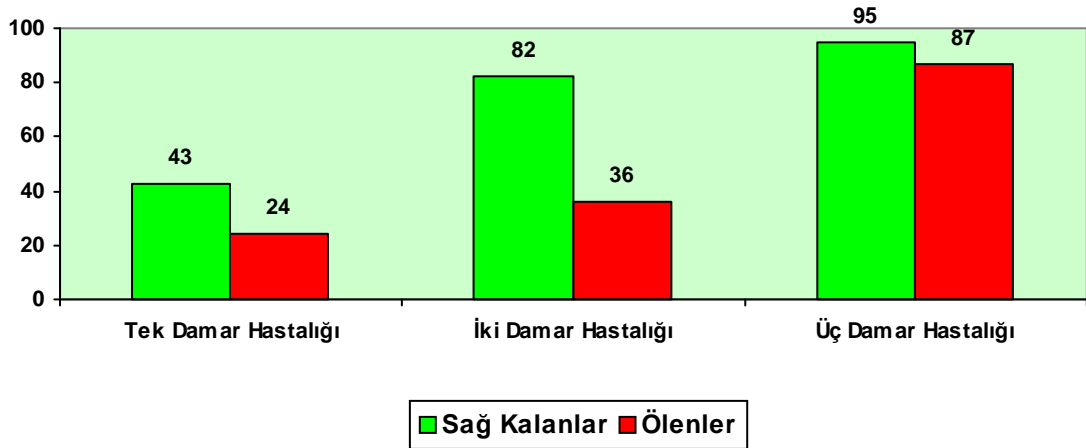
Tek damar hastalığı – İki damar hastalığı **p>0.05**.

İki damar hastalığı – Üç damar hastalığı **p<0.05**.

Tek damar hastalığı - Üç damar hastalığı **p>0.05**

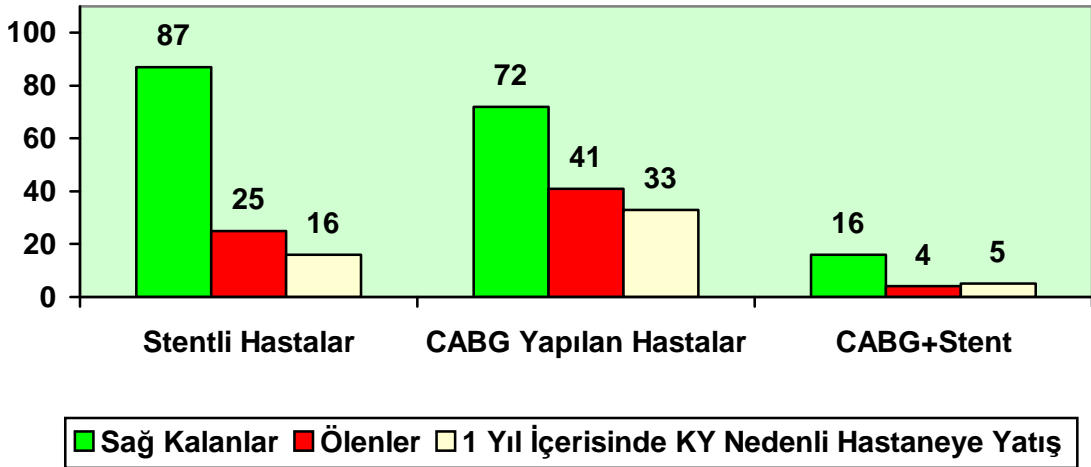
Şekil 2. Hastalıklı Damar Sayısına Göre Ölen ve Sağ Kalan Hastaların

Karşılaştırılması



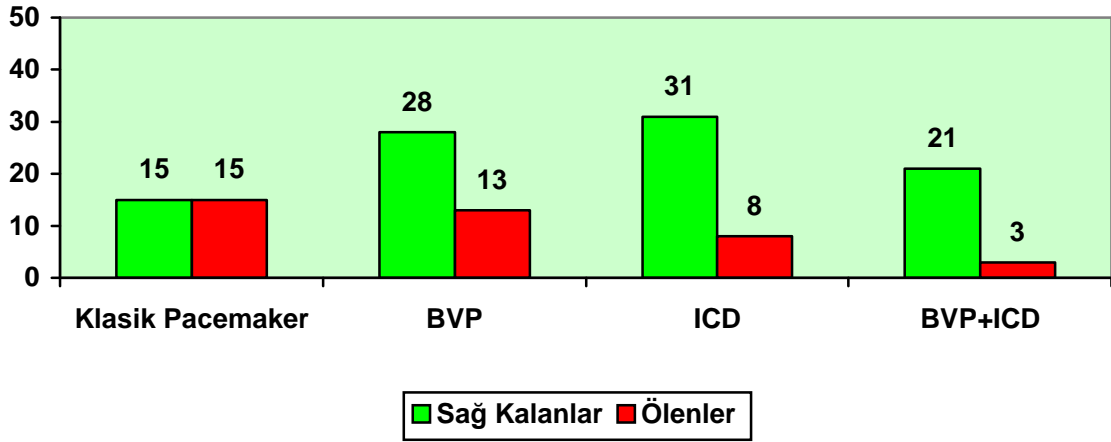
Stent implantasyonu öyküsü olan 112 hastanın takibinde 25 ölüm (%22.3), genel mortalite oranına göre (%38.1) anlamlı derecede ($p<0.001$) az gözlenirken CABG öyküsü olan 113 hastanın takibinde 41 ölüm (%36.3) genel mortalite oranına göre ($p=0.83$) istatistiksel farklılık saptanmadı (Şekil 3). CABG+Stent implantasyonu yapılan 20 hastanın takibinde de 4 ölüm (%20) görüldü ve genel ortalamaya göre ($p<0.001$) anlamlı derecede az idi. Ayrıca stent implantasyonu öyküsü olan 112 hastanın 16'sının (%14.3) 1 yıl içerisinde KY nedeniyle hastaneye tekrar yattığı görüldü ve diğer hastalara göre ($p=0.003$) anlamlı derecede az bulundu. CABG öyküsü olan hastalarda ise 1 yıl içerisinde KY nedeniyle hastaneye yatış açısından diğer hastalarla istatistiksel farklılık saptanmadı.

Şekil 3. Revaskülarizasyon Yapılan Hastaların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastaneye Yatış Yönünden Karşılaştırılması



Pacemaker implantasyonu yapılan toplam 134 hastanın takibinde klasik pacemaker implante edilen grupta mortalitenin (%50) toplam hasta mortalite oranına (%38.1) göre daha yüksek olduğu, BVP, ICD ve BVP+ICD grubunda (sırasıyla %31.7, %20.5 ve %12.5) ise daha az olduğu görüldü (Şekil 4).

Şekil 4. Pacemaker İmplantasyonu Yapılan Hastaların Mortalite Yönünden Karşılaştırması



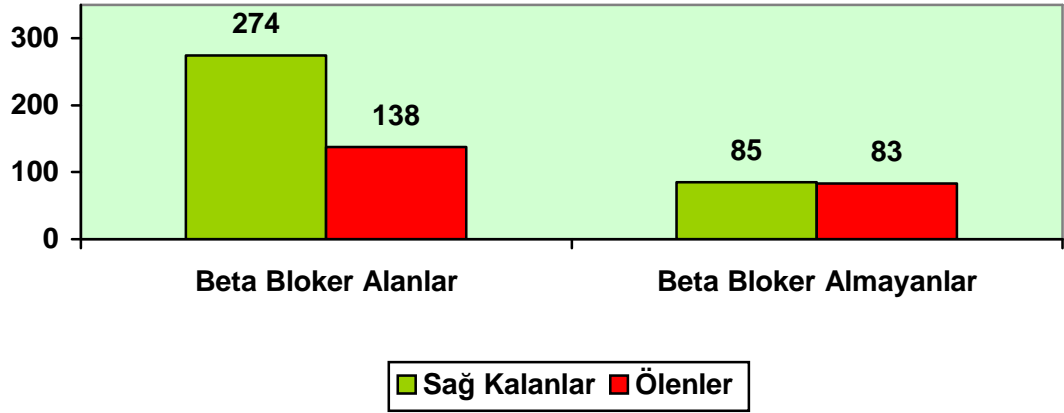
4.3.2. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların İlaç Tedavileri

Çalışma grubumuzdaki hastaların tamamı RAS bloke edici ilaç ve diüretik tedavisi almakla beraber, ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak beta bloker kullanımının düşük, lup diüretik kullanımının ise daha fazla olduğu görüldü (Tablo 21, Şekil 5 ve 6).

Tablo 21: Ölen ve Sağ Kalan Hastaların İlaç Tedavileri

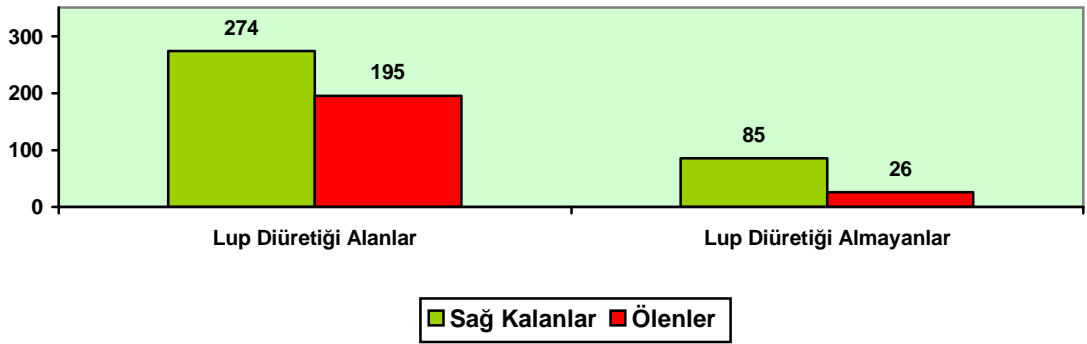
<i>İlaç Tedavisi</i>	<i>Sağ kalanlar (n = 359)</i>	<i>Ölenler (n = 221)</i>	<i>p</i>
Nitrat (n, %)	146 (%40.7)	102 (%46.2)	AD
Aspirin (n, %)	321 (%89.4)	194 (%87.8)	AD
ACEi (n, %)	294 (%81.9)	187 (%84.6)	AD
ARB (n, %)	65 (%18.1)	36 (%16.3)	AD
Beta Bloker (n, %)	274 (%76.3)	138 (62.4)	<0.001
Tiazid (n, %)	219 (%61)	120 (%54.3)	AD
Kıvrım diüretiği (n, %)	274 (%76.3)	195 (%88.2)	<0.001
Spirolakton (n, %)	157 (%43.7)	110 (%49.8)	AD
Statin (n, %)	225 (%62.7)	134 (%60.6)	AD
Klopidogrel (n, %)	72 (%20.1)	29 (%13.1)	0.03
Varfarin (n, %)	78 (%21.7)	46 (%20.8)	AD

Şekil 5. Beta Bloker Alan Hastaların Mortalite Yönünden Karşılaştırılması



Beta bloker alan hastalarda mortalite almayan hastalara göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0.001$).

Şekil 6. Lup Diüretiği Alan Hastaların Mortalite Yönünden Karşılaştırılması



4.3.3. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Laboratuvar Bulguları

Ölen hastalarda, serum üre, BNP, CRP, ürik asit ve homosistein değerleri anlamlı derecede yüksek, serum sodyum, total kolesterol, trigliserit, hemoglobin, hematokrit, sodyum, T3 ve T4 değerleri ise anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 22).

Tablo 22: Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Laboratuvar Bulguları

<i>(n = 580)</i>	<i>Sağ kalanlar (n = 359)</i>	<i>Ölenler (n = 221)</i>	<i>p</i>
HGB (g/dl)	13±2	12.3±1.9	<0.001
HCT (%)	38.4±5.5	36.7±5.8	0.001
MCV (fl)	85.5±7.1	85.2±6.3	AD
Trombosit (uL))	232±81	237±106	AD
Üre (mg/dl)	56.1±34.6	70.5±37,6	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.39±1.2	1.55±1.1	AD
Sodyum (mmol/l)	138.2±4.6	136.7±5.8	0.001
Potasyum (mmol/l)	4.4±0.6	4.3±0,7	AD
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	110.4±28.3	110.6±26	AD
BNP (pg/ml)	1023±900	1398±1124	<0.001
CRP (mg/dl)	2.1±1.6	3.2±2,2	<0.001
Ürik asit (mg/dl)	7.06±2.4	8.22±2.8	<0.001
LDL (mg/dl)	108.3±38.8	104.2±37.5	AD
HDL (mg/dl)	37±10.9	36.6±11.7	AD
Trigliserid (mg/dl)	135.6 ± 70.5	120.4 ± 63,6	0.009
Total Kolesterol (mg/dl)	172.5 ±47.1	164.5±46,2	0.046
Homosistein	17.2±7.7	18.8±8,2	0.02
T3 (pg/ml)	2.6±1.1	2.2±0,7	0.001
T4 (ng/dl)	1.45±0.4	1.40±0.4	0.03
TSH (IU/ml)	1.5±3.2	1.4±1.9	0.06

4.3.4. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Elektrokardiyografik Bulguları

Ölen ve sağ kalan hastalar arasında elektrokardiyografik olarak ritim, PR, QRS, QT süresi SV hipertrofi kriterleri ve VEA bulunması yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

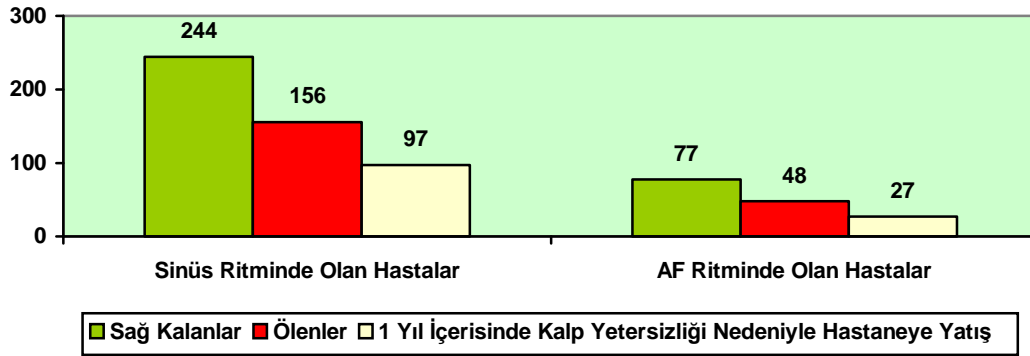
Tablo 23: Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Elektrokardiyografik Bulguları

<i>(n = 580)</i>	<i>Sağ kalanlar (n = 359)</i>	<i>Ölenler (n = 221)</i>	<i>p</i>
Ritim			
Sinüs	244 (% 68)	156 (% 70.6)	AD
AF	77 (% 21.4)	48 (% 21.7)	
Pacemaker ritmi	38 (% 10.6)	17 (% 7.7)	
PR süresi (msn)	174±27	177±26	AD
QRS süresi (msn)	111±50	106±24	AD
Dal bloğu			
Yok	216 (% 60.2)	142 (% 64.3)	AD
LBBB	121 (% 33.7)	69 (% 31.2)	
RBBB	22 (% 6.1)	10 (% 4.5)	
VEA	138 (% 38.4)	89 (% 40.3)	AD
EKG SVH	120 (% 33.4)	63 (% 28.5)	AD
QT süresi (msn)	398±24	396±24	AD

Sinüs ve AF Ritmindeki Hastaların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastaneye Yatış Yönünden Karşılaştırılması

Takip süresince sinüs ritmindeki 400 hastadan 156'sı (%39), AF ritmindeki 125 hastanın 48'i (%38,4) ölmüş olup, sinüs ritmindeki 97 hasta (%24,3), AF ritmindeki 29 hasta (%23,2) 1 yıl içerisinde tekrar KY nedeniyle hastaneye yatırıldı. Mortalite ($p=0,51$) ve hastaneye yatış ($p=0,42$) açısından anlamlı fark saptanmadı (Şekil 7).

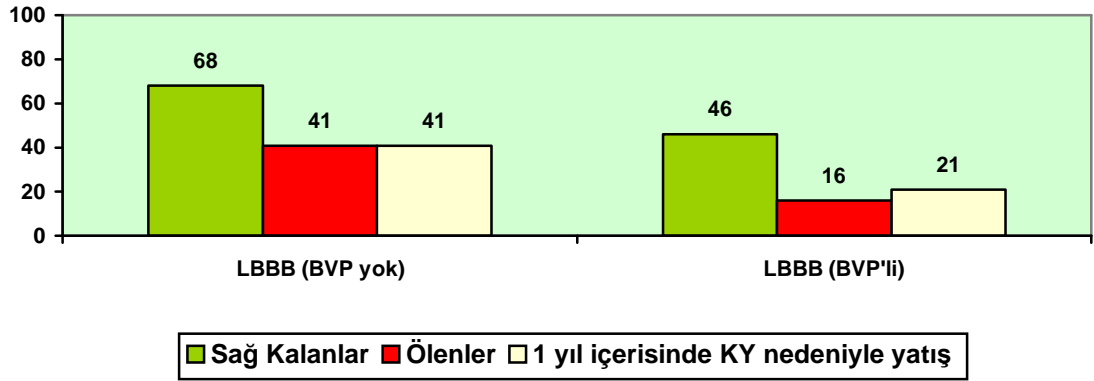
Şekil 7.



KRT Uygulanan ve Uygulanmayan LBBB'li Hastaların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastaneye Yatış Yönünden Karşılaştırılması

EKG'sinde LBBB patterni olan ancak BVP implantasyonu yapılmayan 109 hasta incelendiğinde bu hastalardan 41'inin öldüğü, 41'inin ise 1 yıl içerisinde tekrar KY nedeniyle hastaneye yatırıldığı gözlemlendi (Şekil 8). Buna karşılık LBBB olup BVP implantasyonu yapılmış olan 62 hastadan 16'sının ölmüş, 21'i 1 yıl içerisinde tekrar KY nedeniyle hastaneye yatırılmıştı. BVP implantasyonu yapılmış olan hastalarda mortalite ($p < 0.01$) ve 1 yıl içerisinde tekrar KY nedeniyle hastaneye yatış ($p=0,021$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha azdı (Şekil 8).

Şekil 8.



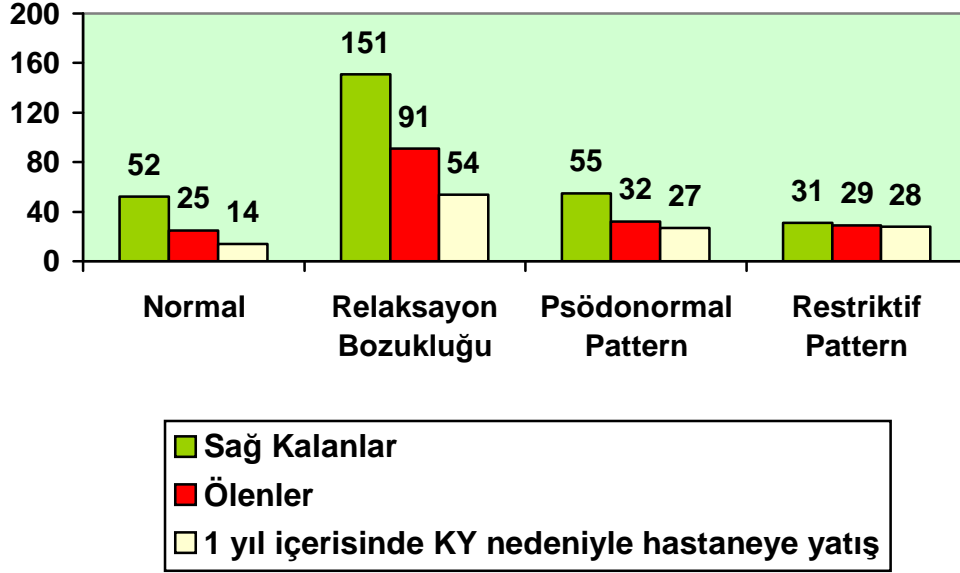
4.3.5. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Ekokardiyografik Bulguları

Ölen hastaların SVs, sağ ventrikül diyastol sonu çapı, PAB değerlerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu, SVEF değerlerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu, TY derecelerinin daha yüksek olduğu, SVd daha geniş ölçüldüğü görüldü. MY, AY ve kapak darlık derecelerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Diyastolik doluş patternlerinde ise restriktif patternin ölen hasta grubunda oran olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi (Şekil 9).

Tablo 24: Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Ekokardiyografik Bulguları

<i>(n = 580)</i>	<i>Sağ kalanlar (n = 359)</i>	<i>Ölenler (n = 221)</i>	<i>P</i>
SVd (mm)	61.7±6.9	62.9±7.2	0.06
SVs (mm)	47.7±8.2	49.5±8.4	0.012
İVS (mm)	11.6±2.2	11.3±2	AD
Arka duvar(mm)	10.7±1.8	10.5±1.7	AD
Sol Atriyum (mm)	46.2±7	46.9±6.8	AD
Sağ Ventrikül (mm)	26±3.4	26.8±4.2	0.02
EF Simpson (%)	26,4±9	24.7±9.9	0.03
PAB (mm Hg)	40,2±13.6	43±15.1	0.02
MY (grade, n)			
Yok	45 (%12.5)	17 (%7.7)	AD
Hafif	113 (%31.5)	71 (%32.1)	
Orta	99 (%27.6)	63 (%28.5)	
İleri	102 (%28.4)	70 (%31.7)	
AY (grade, n)			
Yok	290 (%80.8)	172 (%77.8)	AD
I	51 (%14.2)	34 (%15.4)	
II	11 (%3.1)	10 (%4.5)	
III	7 (%1.9)	5 (%2.3)	
TY (grade, n)			
Yok	14 (%3.9)	2 (%0.9)	0.03
I	207 (%57.7)	115 (%52)	
II	83 (%23.1)	56 (%25.3)	
III	55 (%15.3)	48 (%21.7)	
Mitral darlık (grade, n)			
Yok	355 (%98.9)	219 (%99.1)	AD
Hafif	2 (%0.6)	2 (%0.9)	
Orta	0 (%0)	0 (%0)	
İleri	2 (%0.6)	0 (%0)	
Aort darlığı (grade, n)			
Yok	355 (%98.9)	215 (%97.3)	AD
Hafif	0 (%0)	1 (%0.5)	
Orta	3 (%0.8)	3 (%1.4)	
İleri	1 (%0.3)	2 (%0.9)	
E (cm/sn)	77.8±19.5	80±23.4	0.21
A (cm/sn)	73.4±20.3	71.2±21.3	0.26
Diyastolik Fonksiyon			
Normal	52 (%18)	25 (%14.1)	
Relaksasyon Bozukluğu	151 (%52.2)	91 (%51.4)	0.1
Psödonormal Pattern	55 (%19)	32 (%18.1)	
Restriktif Pattern	31 (%10.7)	29 (%16.4)	

Şekil 9. Diyastolik Doluş Patternlerine Göre Hastaların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatışları Yönünden Karşılaştırılması



Özellikle ileri evrede olan hastalarda restriktif patternin daha sık görüldüğü gözlemlendi. Restriktif pattern bulunan hastalarda mortalite oranı olarak daha yüksek görülse de, diğer doluş patternleriyle mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bir yıl içerisinde KY nedeniyle hastane yatışlarına bakıldığında yine en sık restriktif doluş patterni saptanan hastalarda yatışın olduğu görüldü ve normal doluş patterni ($p=0.001$) ve relaksasyon bozukluğu patterni ($p=0.001$) olan hastalara göre anlamlı fark saptandı.

4.3.6. Mortalite Belirlemede Tek Değişkenli Analizlerde Anlamlı Bulunan Bağımlı Belirteçler

Ölen ve sağ kalan hastalar arasında tek değişkenli analizde farklı çıkan parametrelerin özeti Tablo 25’de verilmiştir.

Tablo 25: Mortalite Belirlemede Tek Değişkenli Analizlerde Anlamlı Bulunan Belirteçler

	<i>Sağ Kalanlar</i>	<i>Ölenler</i>	<i>p</i>
Yaş (yıl)	59.8±12.8	69±10.9	<0.0001
VKİ (kg/m²)	27±4.8	26.2±4.2	0.055
HGB (g/dl)	13±2	12.3±1.9	<0.001
HCT (%)	38.4±5.5	36.7±5.8	0.001
Üre (mg/dl)	56.1±34.6	70.5±37.6	<0.001
Sodyum (mmol/l)	138.2±4.6	136.7±5.8	0.002
BNP (pg/ml)	1023±900	1398±1124	<0.0001
CRP (mg/dl)	2.1±1.6	3.2±2.2	0.001
Ürik asit (mg/dl)	7.06±2.4	8.2±2.8	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	135.6 ±70.5	120.4 ±63.6	0.009
Total Kolesterol (mg/dl)	172.5 ±47.1	164.5±46.2	0.046
Homosistein	17.2±7.7	18.8±8.2	0.02
T3 (pg/ml)	2.6±1.1	2.2±0.7	0.001
T4 (ng/dl)	1.45±0.4	1.40±0.4	0.03
SVESC (mm)	47.7±8.2	49.5±8.4	0.012
İVS (mm)	11.6±2.2	11.3±2	0.08
Sağ Ventrikül(mm)	26±3.4	26.8±4.2	0.02
EF Simpson (%)	26.4±9	24.7±9.9	0.03
PAB (mm Hg)	40.2±13.6	43±15.1	0.02

4.3.7. Mortalite Belirlemede Çok Değişkenli Analizlerde Anlamlı Bulunan Bağımsız Belirteçler

Mortaliteye etkisi olan ve Tablo 24’de gösterilen tüm bulgular lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, sadece yaş, BNP düzeyi, CRP düzeyi ve

SV ejeksiyon fraksiyonu diğer değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu bulundu (Tablo 26).

Tablo 26: Kalp yetersizliği hastalarında mortalite için bağımsız belirteçler

	<i>Olasılık oranı</i>	<i>% 95 güven aralığı</i>	<i>p</i>
<i>Yaş (yıl)</i>	1.045	1.032 – 1.059	<0.001
<i>SVEF (%)</i>	0.980	0.964 – 0.996	0.015
<i>BNP (pg/ml)</i>	1.024	1.001-1.047	0.042
<i>CRP (mg/dl)</i>	1.031	1.001 – 1.062	0.043

4.3.8. Mortalitenin Bağımsız Belirteçleri İçin ROC Analizi

KY hastalarının yaş ile mortalite ilişkisi için ROC analizi yapıldığında, ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %71.5 olduğu saptandı (Şekil 10). ROC eğrisine göre 57.5 yaş kestirim değeri olarak alındığında %86.4 duyarlılık ve %60.2 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü saptandı.

BNP düzeyi ile mortalite ilişkisi için ROC analizi yapıldığında, ROC eğrisi altında kalan alanın %60.8 olduğu bulundu (Şekil 12). Bu analizde serum BNP düzeyi 464 kestirim değeri olarak alındığında %80,5 duyarlılık ve %70.8 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü saptandı.

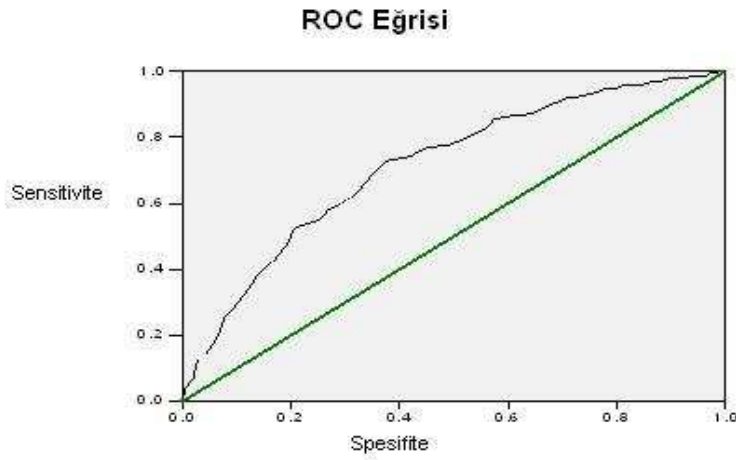
CRP düzeyi ile mortalite ilişkisi için ROC analizi yapıldığında, ROC eğrisi altında kalan alanın %60,7 olduğu bulundu (Şekil 14). Bu analizde CRP 0.55 mg/dl kestirim değeri olarak alındığında %75.6 duyarlılık ve %62.1 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü saptandı.

SVEF ile mortalite ilişkisi için ROC analizi yapıldığında, ROC eğrisi altında kalan alanın %44.9 olduğu bulundu (Şekil 16). Bu analizde SVEF 0.18 kesitirim değeri olarak alındığında %73.3 duyarlılık ve %79.4 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü saptandı.

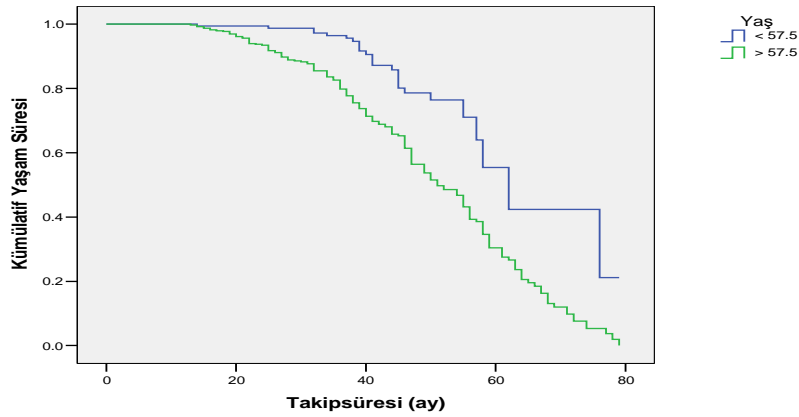
Eğri altında kalan alanlar incelendiğinde, lojistik regresyon analizinde mortalite için saptanan bağımsız belirleyicilerden yaşın mortalite için, BNP, CRP düzeyleri ve SVEF değerinden daha iyi bir belirleyici olduğu bulundu.

Yaş, BNP, CRP ve SVEF için kümülatif sağkalım analizleri şekil 11, şekil 13, şekil 15 ve şekil 17'de sunulmuştur.

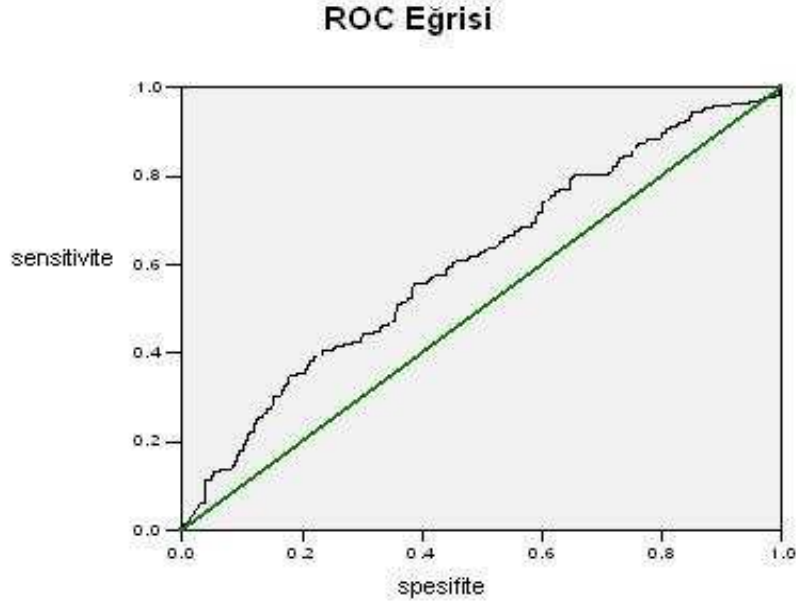
şekil 10. Yaş için ROC Eğrisi



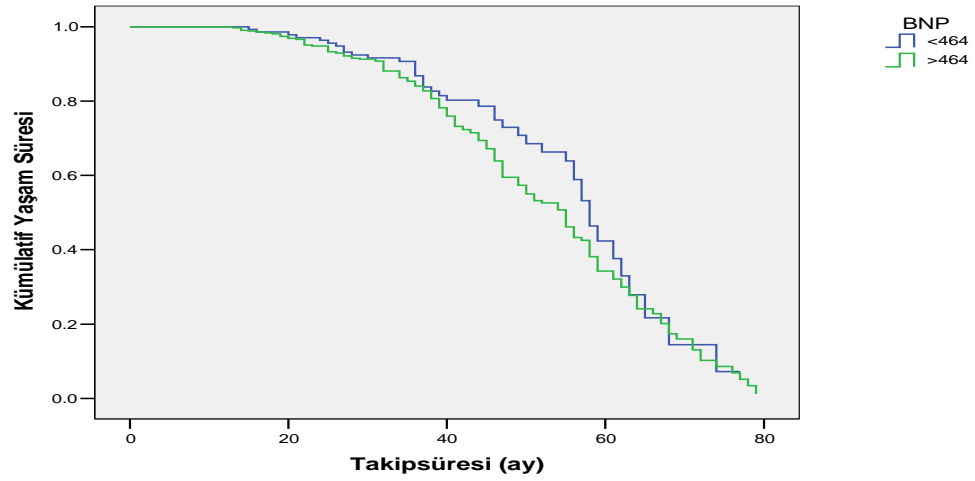
şekil 11. Yaşa Gre Kümülatif Sağkalım Analizi



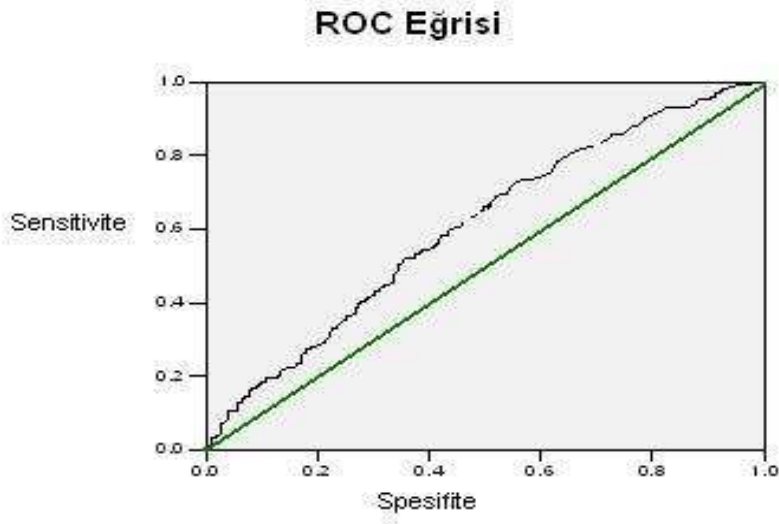
Şekil 12. BNP için ROC Eğrisi



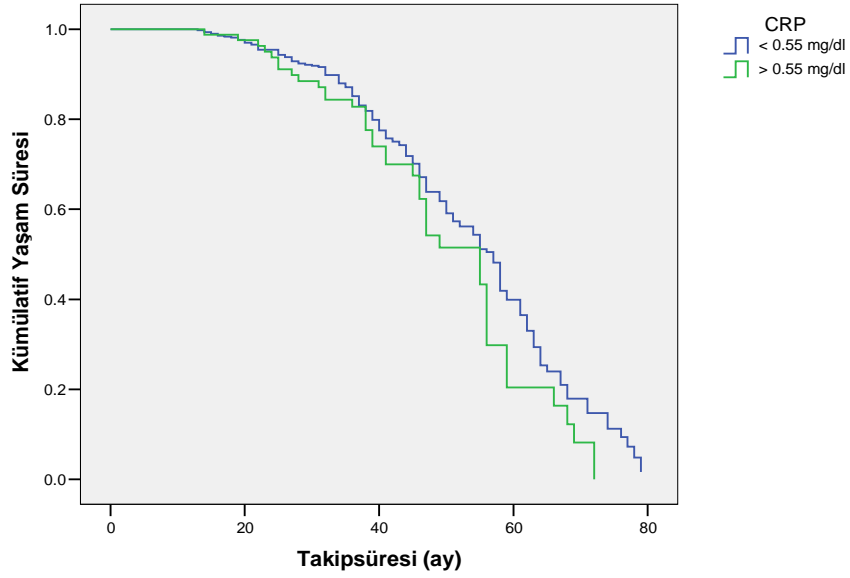
Şekil 13. BNP Düzeylerine Göre Kümülatif Sağlık Analizi



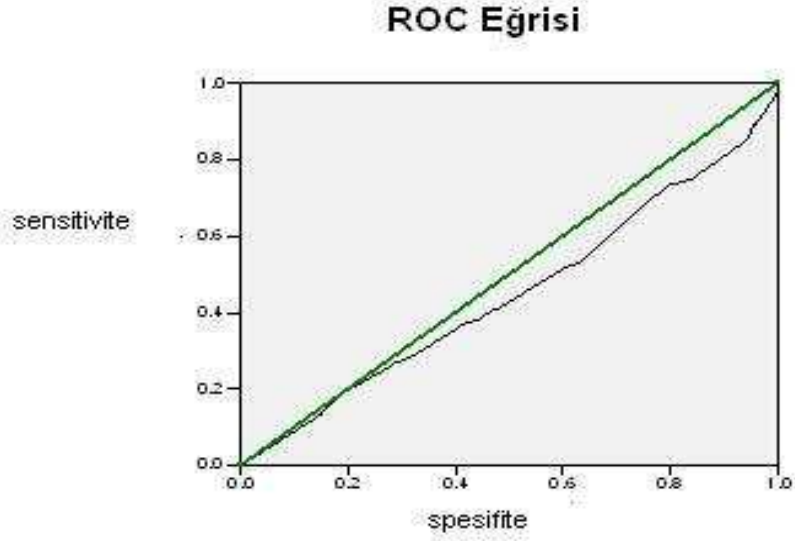
Şekil 14. CRP için ROC Eğrisi



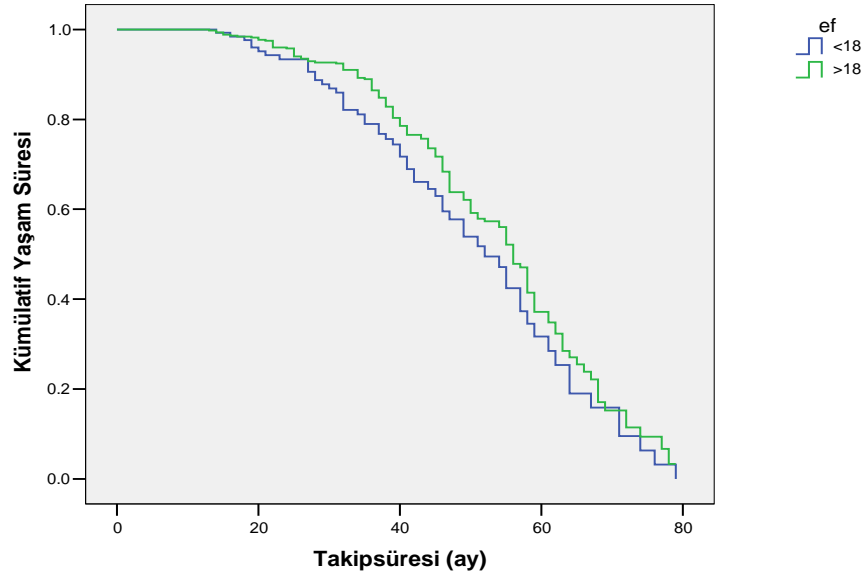
Şekil 15. CRP Düzeylerine Göre Kümülatif Sağlık Analizi



Şekil 16. SVEF için ROC Eğrisi



Şekil 17. SVEF Değerlerine Göre Kümülatif Sağkalm Analizi



4.4. 1 Yıl İçerisinde KY Nedeniyle Tekrar Hastaneye Yatışı Belirlemede Anlamli Bulunan Bulgu ve Parametreler

Bir yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yatışı belirlemede istatistiksel olarak anlamlı bulunan bulgu ve parametreler Tablo 27’de sunulmuştur.

Tablo 27: Bir Yıl İçerisinde KY Nedeniyle Tekrar Hastaneye Yatışı Belirlemede Anlamli Bulunan Bulgu ve Parametreler

<i>Parametre</i>	<i>Hastaneye Yatmayanlar (n=433)</i>	<i>Hastaneye Yatanlar (n=147)</i>	<i>p</i>
Yaş (yıl)	62.7±13.3	65.1±11.3	0.03
VKİ (kg/m²)	27.1± 4.8	25.6 ±3.8	0.001
Ortopne	81 (%18.7)	66 (%44.8)	<0.001
PND	39 (%9)	108 (%73.4)	<0.001
HJR	87 (%20.1)	60 (%40.8)	<0.001
Pretibial ödem			
Yok	119 (%27.4)	21 (%14.2)	<0.05
+	46 (%10.6)	8 (%5.4)	
++	144 (%33.2)	50 (%34)	
+++	124 (%28.6)	68 (%46.2)	
BNP (pg/ml)	1046±939	1518±1116	<0.001
T3 (pg/ml)	2.5±1	2.3±0.8	0.06
SVd (mm)	61.5 ±6.6	64.3±7.9	<0.001
SVs (mm)	47.4 ±7.7	51.3±9.4	<0.001
IVSd (mm)	11.7± 2.2	10.9±.9	<0.001
ADd (mm)	10.7±1.8	10.2±1.5	0.001
Sol atriyum (mm)	46.1±6.7	47.6±7.6	0.03
Sağ ventrikül (mm)	25.9±3.3	27.5±4.5	<0.001
SVEF (%)	26.7±9.2	23.2±9.4	<0.001
PAB (mm Hg)	40.2±13.7	44.2±15.5	0.007

4.5. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Özellikleri

4.5.1. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Kişisel Özellikleri

Nitrat alan hasta grubunun almayan hasta grubuna göre daha yaşlı, çok büyük kısmının (%88.3) iskemik etyolojili, çok damar hastalığı bulunan hastalardan oluştuğu ve geçirilmiş revaskülarizasyon işlemi (stent – CABG), DM ve PAH öyküleri yönünden de anlamlı derecede yüzde olarak daha fazla hasta kapsadığı gözlemlendi (Tablo 28).

Tablo 28: Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Demografik Özellikleri

Kişisel Özellikler	Nitrat Alan Hastalar (n = 248)	Nitrat Almayan Hastalar (n = 332)	p
Yaş (yıl)	65.2±11.4	61.9±13.7	0.03
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	172 (%69.4)	201 (%60.5)	0.017
Kadın	76 (%30.6)	131 (%39.5)	
Etiyoloji (n, %)			<0.0001
İskemik	219 (%88.3)	148 (%44.6)	
Tek Damar Hastalığı	32 (%12.9)	35 (%10.5)	
İki Damar Hastalığı	73 (%29.4)	45 (%13.6)	
Üç Damar Hastalığı	114 (%46)	68 (%20.5)	
Noniskemik	29 (%11.7)	184 (%55.4)	
NYHA (n, %)			AD
NYHA II	56 (%22.6)	81 (%24.4)	
NYHA III	173 (%69.8)	239 (%72)	
NYHA IV	19 (%7.7)	12 (%3.6)	
Geçirilmiş CABG (n, %)	68 (%27.4)	45 (%13.6)	<0.001
Geçirilmiş Stent İmplantasyonu (n, %)	71 (%28.6)	41 (%12.3)	<0.001
Geçirilmiş CABG+Stent İmp. (n, %)	13 (%5.4)	7 (%2.1)	<0.001
İnme Öyküsü (n, %)	17 (%6.9)	16 (%4.8)	AD
Hipertansiyon (n, %)	187 (%75.4)	242 (%72.9)	AD
Diyabetes mellitus (n, %)	100 (%40.3)	96 (%28.4)	0.05
KOAH (n, %)	38 (%15.3)	45 (%13.6)	AD
Kronik böbrek hastalığı (n, %)	69 (%27.8)	80 (%24.1)	AD
Periferik arter hastalığı (n, %)	47 (%19)	38 (%11.4)	0.013
Sigara Kullanımı (n, %)			
Hayır	86 (%34.7)	148 (%44.6)	AD
Evet	162 (%65.3)	184 (%55.4)	
Aile Öyküsü (n, %)	87 (%35.1)	106 (%31.9)	AD
Pacemaker (n, %)			
Klasik Pacemaker	11 (%4.4)	19 (%5.7)	
BVP	8 (%3.2)	33 (%9.9)	
ICD	20 (%8.1)	19 (%5.7)	
BVP+ICD	9 (%3.6)	15 (%4.5)	

Nitrat alan hastalarda bazal kan basıncı ve nabız basıncı değerlerinin daha yüksek, kalp hızının ise daha düşük olduğu, fizik muayenelerinde ciddi pretibial ödem görülme yüzdesinin daha fazla olduğu görüldü. Dispne, ortopne, BVD, HJR görülme oranı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 29).

Şekil 29: Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Fizik Muayene Bulguları

<i>Kişisel Özellikler</i>	<i>Nitrat Alan Hastalar (n = 248)</i>	<i>Nitrat Almayan Hastalar (n = 332)</i>	<i>p</i>
Boy (cm)	167±8	166±9	AD
Kilo (kg)	74.6±13.1	73.7±15.3	AD
VKİ (kg/m²)	26.7±4.4	26.6±4.8	AD
SKB (mm Hg)	127.1±19.1	123.6±18.3	0.025
DKB (mm Hg)	77.4±12.3	75.9±11	AD
Nabız Basıncı (mm Hg)	50.3±13	47.8±12.5	0.02
Kalp Hızı	79,3±15.3	82.3±17.8	0.03
Dispne (n, %)	234 (%94.4)	318 (%95.8)	AD
Ortopne (n, %)	77 (%31)	111 (%33.4)	AD
BVD (n, %)	134 (%54)	195 (%58.7)	AD
HJR (n, %)	67 (%27)	95 (%28.6)	AD
Pretibial ödem (n, %)			
Yok	74 (%29.8)	66 (% 19.9)	<0.05
+	24 (%9.7)	30 (%9)	
++	70 (%28.2)	124 (%37.3)	
+++	80 (%32.3)	112 (%33.7)	

4.5.2. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların İlaç Tedavileri

Hastaların tamamı RAS blokeri almaktaydı, beta bloker, tiazid, kıvrım diüretiği kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Nitrat alan hasta grubunda aspirin, statin, klopidogrel kullanımının, almayan grupta ise spironolakton, digoksin, varfarin kullanımının daha fazla olduğu görüldü (Tablo 30).

Tablo 30: Nitrat Alan ve Almayan Hastaların İlaç Tedavileri

<i>İlaç Tedavisi</i>	<i>Nitrat Alan Hastalar (n = 248)</i>	<i>Nitrat Almayan Hastalar (n = 332)</i>	<i>p</i>
Aspirin (n, %)	240 (%96.8)	275 (%82.8)	<0.001
ACEi (n, %)	215 (%86.7)	266 (%80.1)	0.024
ARB (n, %)	35 (%14.1)	66 (%19.9)	0.044
Beta Bloker (n, %)	179 (%72.2)	233 (%70.2)	AD
Tiazid (n, %)	146 (%58.9)	193 (%58.1)	AD
Kıvrım diüretiği (n, %)	197 (%79.4)	272 (%81.9)	AD
Spirolakton (n, %)	95 (%38.3)	172 (%51.8)	0.001
Digoksin (n, %)	30 (%12.1)	75 (%22.6)	0.001
Statin (n, %)	183 (%73.8)	176 (%53)	<0.001
Klopidogrel (n, %)	68 (%27.4)	33 (%9.9)	<0.001
Varfarin (n, %)	36 (%14.5)	88 (%26.5)	<0.001

4.5.3. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Laboratuvar Bulguları

Nitrat alan hastalarda CRP, homosistein, açlık kan glukozu değerleri anlamlı olarak daha yüksekti, diğer laboratuvar bulguları arasında nitrat alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 31).

4.5.5. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Ekokardiyografik Bulguları

Nitrat alan ve almayan hasta grupları arasında bazal ekokardiyografik özellikler genel olarak benzer bulundu. Sağ ventrikül diyastol sonu çapı, PAB ve TY derecesi nitrat almayan grupta bir miktar daha yüksekti (Tablo 33).

Tablo 31: Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Laboratuvar Bulguları

<i>n</i> = 580	Nitrat Alan Hastalar (<i>n</i> = 248)	Nitrat Almayan Hastalar (<i>n</i> = 332)	<i>p</i>
HGB (g/dl)	12.6±2	12.8±1.9	AD
HCT (%)	37.3±5.8	38.2±5.6	AD
MCV (fl)	85.7±7.3	85.1±6.5	AD
Trombosit (uL))	239±86	230±83	AD
Üre (mg/dl)	64±37.5	59.8±35.5	AD
Kreatinin (mg/dl)	1.54±1.3	1.39±1.1	AD
Sodyum (mmol/l)	138±4.8	137.4±5.4	AD
Potasyum (mmol/l)	4.4±0.7	4.3±0.6	AD
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	114.6±30.4	107.4±24.6	0.002
BNP (pg/ml)	1133±1011	1191±1005	AD
CRP (mg/dl)	2.9±2.1	2.2±1.7	0.042
Ürik asit (mg/dl)	7.5±2.5	7.5±2.7	AD
LDL (mg/dl)	107.5±41.4	106.2±36	AD
HDL (mg/dl)	36.8±11.5	36.9±11.1	AD
Trigliserid (mg/dl)	131.2 ± 64.8	128.8 ± 70.9	AD
Total Kolesterol (mg/dl)	170.6±48.6	168.6±45.6	AD
Homosistein	18.9±9.2	17±6.8	0.03
T3 (pg/ml)	2.5±1.1	2.4±0.9	AD
T4 (ng/dl)	1.4±0.4	1.4±0.4	AD
TSH (IU/ml)	1.2±2	1.6±3.3	AD

4.5.4. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Elektrokardiyografik Bulguları

Nitrat almayan grupta AF ve LBBB yüzdesi anlamlı olarak daha fazla idi. Diğer bulgular iki grup arasında benzer idi (Tablo 32).

Tablo 32: Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Elektrokardiyografik Bulguları

(<i>n</i> = 580)	Nitrat Alan Hastalar (<i>n</i> = 248)	Nitrat Almayan Hastalar (<i>n</i> = 332)	<i>p</i>
Ritim			
Sinüs	198 (%79.8)	202 (%60.8)	< 0.001
AF	32 (%12.9)	93 (%28)	
Pacemaker ritmi	18 (%7.3)	37 (%11.1)	
PR süresi (msn)	175±27	174±27	AD
QRS süresi (msn)	109±56	110±27	AD
Dal bloğu			0.04
Yok	166 (%66.9)	184 (%55.4)	
LBBB	67 (%27)	131 (%39.5)	
	15(%6)	17 (%5.1)	
VEA	109 (%44)	118 (%35.5)	
EKG SVH	81 (%32.7)	102 (%30.7)	AD
QT süresi (msn)	396±22	398±25	AD

Tablo 33: Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Ekokardiyografik Bulguları

<i>(n = 580)</i>	<i>Nitrat Alan Hastalar (n = 248)</i>	<i>Nitrat Almayan Hastalar (n = 332)</i>	<i>p</i>
SVd (mm)	61.6±6.7	62,6±7.3	AD
SVs (mm)	47.6±7.7	49±8.7	0.045
İVS (mm)	11.7±2.3	11,4±2.1	AD
Arka duvar (mm)	10.6±1.8	10,6±1.8	AD
Sol Atriyum (mm)	45.7±6.1	47±7.5	AD
Sağ Ventrikül (mm)	25.9±3.6	26,7±3.8	0.012
EF Simpson (%)	26.2±9.4	25,4±9.3	AD
PAB (mm Hg)	39.3±12.6	42,7±15.2	0.004
MY (grade, n)			
Yok	27 (%10.9)	35 (%10.5)	
Hafif	92 (%37.1)	92 (%27.7)	AD
Orta	66 (%26.6)	96 (%28.9)	
İleri	63 (%25.4)	109 (%32.8)	
AY (grade, n)			
Yok	208 (%83.9)	254 (%76.5)	
I	27 (%10.9)	58 (%17.5)	AD
II	6 (%2.4)	15 (%4.5)	
III	7 (%2.8)	5 (%1.5)	
TY (grade, n)			
Yok	6 (%2.4)	10 (%3)	0.007
I	157 (%63.3)	165 (%49.7)	
II	53 (%21.4)	86 (%25.9)	
III	32 (%12.9)	71 (%21.4)	
E (cm/sn)	76,3±18.7	80,4±22.6	0.02
A (cm/sn)	72,9±20.8	72,3±20.6	AD
Diyastolik Fonksiyon			
Normal	36 (%16.3)	41 (%16.7)	
Relaksasyon Bozukluğu	118 (%53.4)	124 (%50.1)	AD
Psödonormal Pattern	40 (%18.1)	47 (%19.2)	
Restriktif Pattern	27 (%12.2)	33 (%13.5)	

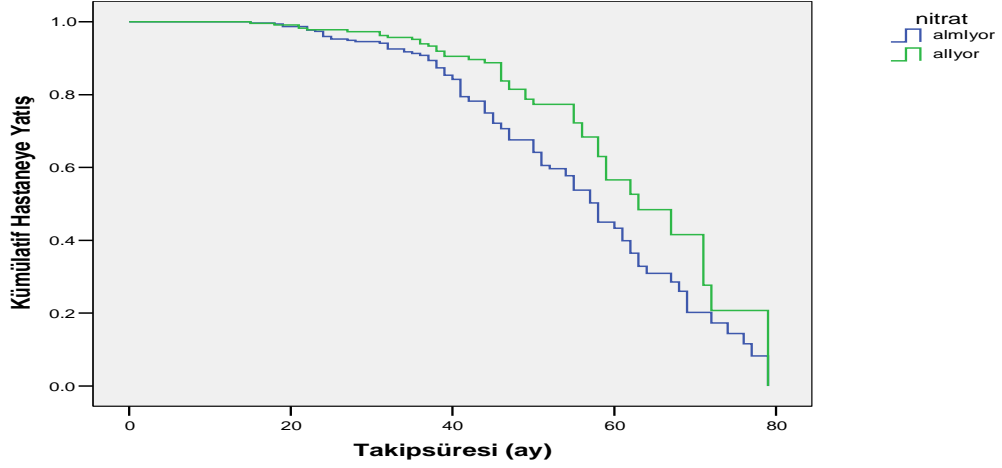
4.5.6. Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Takip Bulguları

Nitrat alan ve almayan hastalar ortalama takip süreleri (38.9 ± 14 ay, 38.5 ± 14.3 ay) açısından benzer idi. Tüm nedenli ölüm, kardiyak ve kardiyak dışı nedenli ölüm açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bir yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yatış nitrat alan grupta anlamlı olarak daha az gözlemlendi. Nitrat almayan hastalarda 6 ay içerisinde 2 ve daha fazla kez acil servis başvurusu yapma oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 34).

Tablo 34: Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Takip Bulguları

<i>Kardiyak Olay</i>	<i>Nitrat Alan Hastalar (n = 248)</i>	<i>Nitrat Almayan Hastalar (n = 332)</i>	<i>p</i>
Takip Süresi (ay)	38.9±14	38.5±14.3	AD
Tüm Nedenli Ölüm (n, %)	102 (%41.1)	119 (%35.5)	AD
Kardiyak Ölüm (n, %)	95 (%38.3)	112 (%33.7)	AD
Kardiyak dışı ölüm (n, %)	7 (%2.1)	7 (%2.8)	AD
Bir Yıl İçerisinde KY Nedeniyle Hastaneye Yatış (n, %)	45 (%18.1)	102 (%30.7)	<0.001
Altı Ay İçerisinde Acil Servis Başvurusu (n, %)			<0.05
Başvuru yok	23 (%9.3)	20 (%6)	
1 kez	198 (%79.8)	254 (%76.5)	
1'den fazla	27 (%10.9)	58 (%17.5)	
Takipte BVP İmplantasyonu (n, %)	17 (%8.5)	37 (%15)	0.08

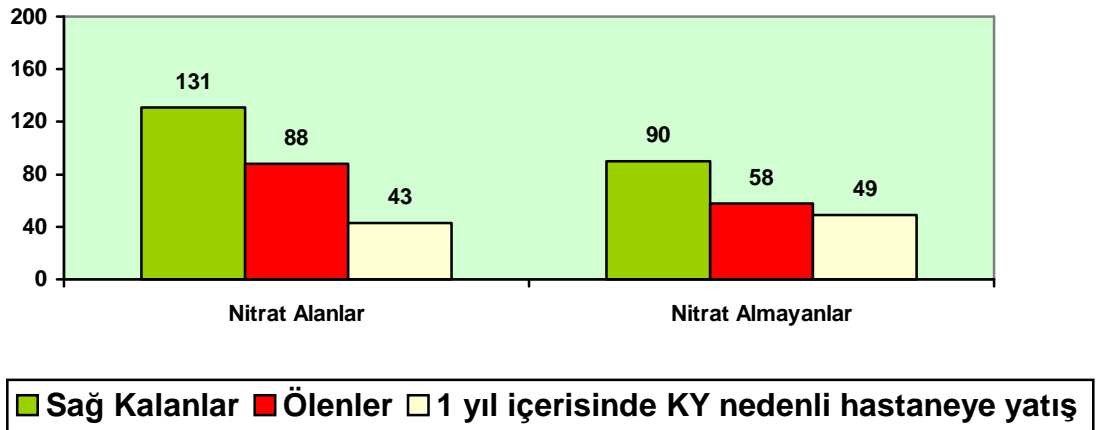
Şekil 18: Nitrat Alan ve Almayan Hastaların Kümülatif Hastaneye Yatış Analizi



İskemik Etyolojili KY'de Nitrat Alan ve Almayan Grupların Mortalite ve Bir Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatışları Yönünden Karşılaştırılması

İskemik etyolojili nitrat tedavisi alan ve almayan hasta grupları karşılaştırıldığında mortalite açısından (%40.2 - %39.2) ($p=0.85$) anlamlı fark saptanmadı. Bir yıl içerisinde tekrar KY nedeni hastaneye yatışta (%19.6 - %33.1) ($p=0.003$) nitrat alan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Şekil 19).

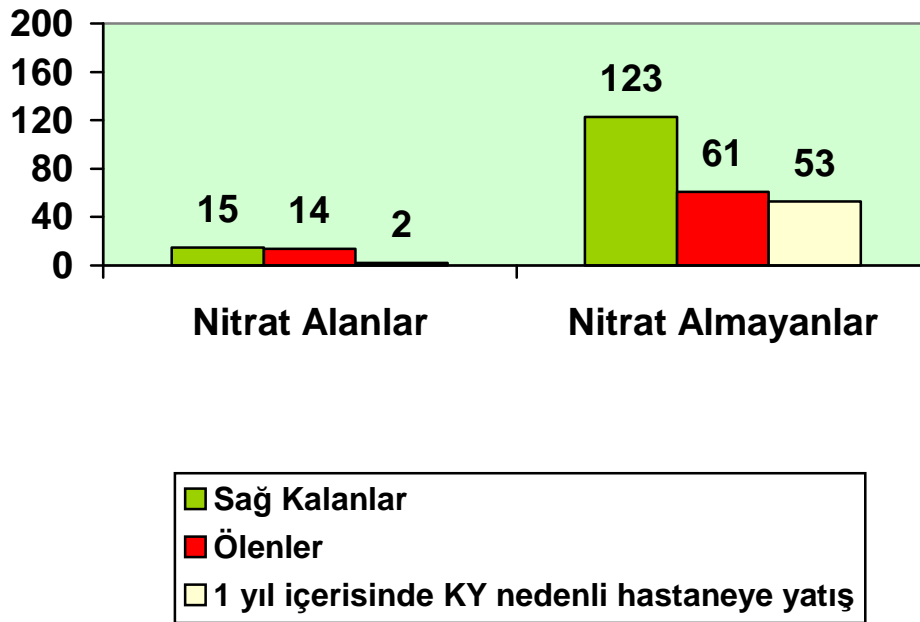
Şekil 19.



İskemik Etyolojili Olmayan KY'de Nitrat Alan ve Almayan Grupların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatışları Yönünden Karşılaştırılması

İskemik etyolojili olmayan nitrat tedavisi alan ve almayan hasta grupları karşılaştırıldığında mortalite açısından (%48.3 - %33.2) ($p=0.11$) anlamlı fark saptanmadı. Bir yıl içerisinde tekrar KY nedenli hastaneye yatış (%6.9 - %28.8) ($p=0.012$) nitrat alan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Şekil 20).

Şekil 20.

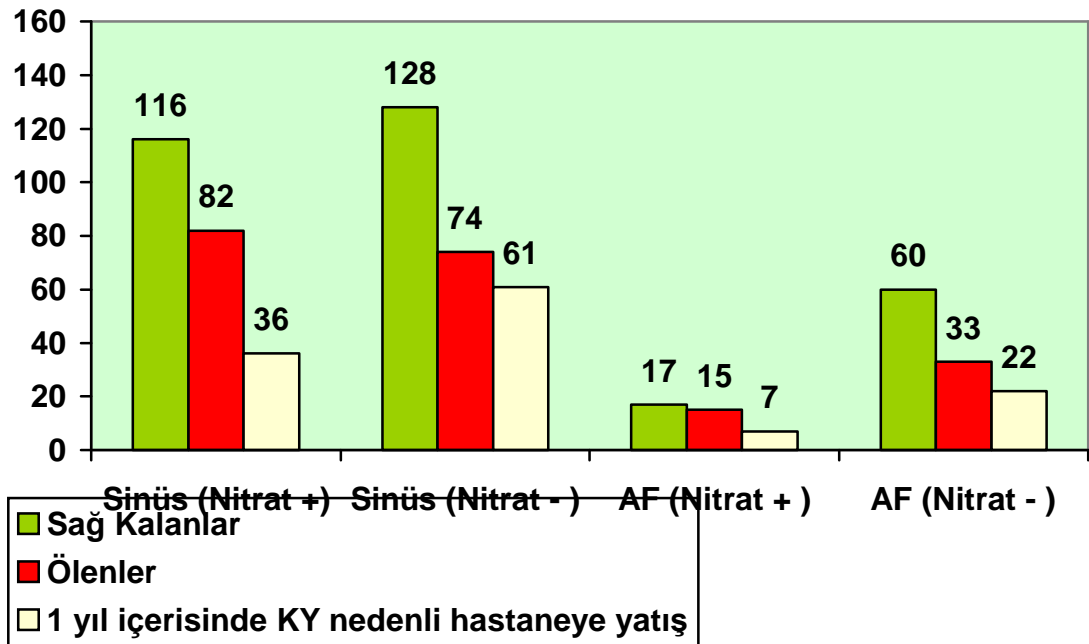


Nitrat Tedavisi Alan Sinüs ve AF Ritimlerindeki Hastaların Mortalite ve Bir Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatışları Yönünden Karşılaştırılması

Sinüs ritminde olup nitrat tedavisi almakta olan KY hastalarında takipte mortalite oranı % 41.4 iken, almayan grupta mortalite oranı %36.6, ($p=0.33$) iken 1 yıl içinde KY Nedenli te hastane yatışları yönünden karşılaştırıldığında (%18.2 - %30.2), ($p=0.005$) saptandı.

AF ritminde olup nitrat tedavisi almakta olan KY hastalarında mortalite oranı % 46.9, almayan grupta %35.5, ($p=0.25$) iken 1 yıl içinde KY nedenli hastane yatışları değerlendirildiğinde (%21.9-%23.7), ($p=0.84$) fark tespit edilmedi (Şekil 21).

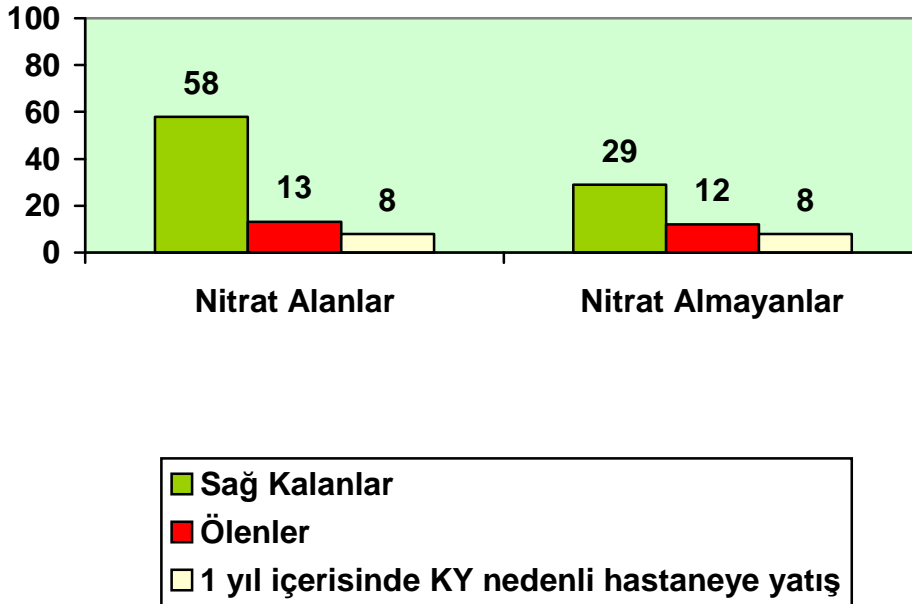
Şekil 21. Nitrat Tedavisi Alan Sinüs ve AF Ritimlerindeki Hastaların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatışları Yönünden Karşılaştırılması



Stent implantasyonu Öyküsü Olan Hastalarda Nitrat Alan ve Almayan Grupların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatışlar Yönünden Karşılaştırılması

Stent implantasyonu öyküsü olan hastaların değerlendirmesinde nitrat alan 71 hastanın 13'ünün (%18.3) öldüğü, 8 hastanın (% 11.2) 1 yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yattığı görüldü. Nitrat almayan 41 hastadan 12'sinin (%29.2) öldüğü, 8'inin (%19.5) 1 yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yattığı görüldü. Stent implantasyonu yapılan hastalarda mortalite ve hastaneye yatışların diğer hastalara göre anlamlı olarak daha az gözlemlendiği de hesaba katılırsa istatistiksel olarak iki grup arasında farklılık saptanmamasına karşın nitrat alan grupta sonuçların daha olumlu olduğu gözlemlendi (Şekil 22).

Şekil 22. Stent implantasyonu Öyküsü Olan Hastalarda Nitrat Alan ve Almayan Grupların Mortalite ve 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli Hastane Yatışlar Yönünden Karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

5.1. Mortaliteyle İlişkili Saptanan Demografik ve Klinik Bulgular

KY görülme sıklığı yaş ile beraber artar (75). KY ile yapılan çalışmalarda hasta gruplarının yaş ortalamaları 50 ile 75 arasında olup, bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 64 ± 13 ' dü ve bu bilinen sınırlar arasındaydı. İleri yaş prognoz açısından oldukça güçlü bir belirleyicidir. Hem Framingham hem de NHANES çalışmasında prognozu belirlemede ileri yaş en güçlü belirteç olarak saptanmıştır (76). İleri yaşla birlikte her iki cinste de mortalite artmaktadır. Çalışmamızda ölen hastaların yaş ortalaması 69 ± 11 , sağ kalan hastaların yaş ortalaması 60 ± 13 , $p<0.001$ saptandı. Bu bulgu da mevcut bilgiler ile uyumlu idi.

Mortalite oranları açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, hastaların önemli çoğunluğunun erkek olması (%64) prevalans açısından literatürü destekliyordu (76).

İskemik olaylar sonucu oluşan DKMP, iskemik olmayan nedenlerle oluşan kardiyomiyopatiden patofizyolojik ve yapısal olarak farklıdır. KY etyolojisinde koroner arter hastalığının bulunması bazı çalışmalara artmış ölüm ve kötü prognoz ile ilişkili saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların %63.3'ü iskemik etiyojiliydi ve bu grupta takipte mortalite oranı (%38,7), iskemik olmayan gruba (%33.9) göre daha fazla gözlendi (77-78).

Daha önceki birçok çalışmada artan NYHA sınıfı mortalite ile ilgili risk faktörü olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da artan NYHA sınıfı ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. NYHA sınıflaması subjektif olması ve hastalarda farklı zamanlar içinde sınıflar arasında geçişler olmasına rağmen yine de prognoz açısından oldukça önemli gözükmektedir (39).

Fizik muayenede ortopne, boyun venöz dolgunluğu, hepatojuguler reflü bulunması ve artan derecelerde pretibial ödem saptanması literatürle uyumlu olarak mortalitede artış ile anlamlı derecede ilişkili saptandı (79).

Hipertansiyon ve diyabet kardiyovasküler hastalık ve KY gelişmesi açısından başlıca risk faktörünü oluşturmaktadır (80-81). KY olan hastalarda hipertansiyon ve

diyabet görölme sıklığı sırası ile % 50-60 ve % 49 civarında olup, kötü prognoz ile ilişkilidir (82). Çalışmamızda hastaların %33.8'inde diyabet ve %74'ünde hipertansiyon olduğu saptandı. Takipte hipertansif hastaların %41'inde, diyabetik hastaların %44,4'ünde; hipertansiyon öyküsü olmayan hastaların %29.8'inde, diyabet öyküsü olmayan hastaların ise %34.9'unda mortalite geliştiği gözlemlendi. Hipertansiyon (p=0.015) ve DM (p=0.03) ayrı olarak tek başlarına mortalitede artışla anlamlı olarak ilişkili bulundu.

KY'de böbrek işlev bozukluğu yaygındır ve KY'nin ağırlığı, yaş, hipertansiyon ya da DM öyküsü ile prevalansı artar. KY'de böbrek işlev bozukluğu ile morbidite ve mortalite artışı arasında güçlü bir ilişki vardır, hastalarda KY'nin doğal sürecini olumsuz etkileyebilir. DM ve iskemik kalp hastalığı arasındaki etkileşim sonucunda miyokardiyal işlev bozukluğu artabilir, KY'nin ilerlemesi hızlanabilir ve prognoz olumsuz etkilenebilir (82-83). Çalışmamızda KY evresinde artış ile doğru orantılı olarak serum kreatinin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir. KY hastalarında üre ve kreatinin yüksekliğinin, kalp debisi azalması nedeniyle renal perfüzyonun bozulması ayrıca hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıkların kalp ve böbrek üzerinde benzer olumsuz etkilerinin olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastaların sıvı ve tuz alımının kısıtlanması, aşırı diüretik kullanımı, ACE inhibitörleri ve potasyum tutucu diüretikler de üre ve kreatinin yükselişi ile sodyum düşüşüne neden olabilmektedir. KBH varlığı mortalite artışıyla anlamlı olarak ilişkili bulundu.

KY'de anemi konusunda kesinleşmiş tutarlı bir tanım olmadığı için, KY hastalarında bildirilen anemi prevalansı %4 ile 70 arasında değişmektedir. KY'nin ağırlık derecesi, ileri yaş, kadın olmak, böbrek hastalığı ve eşlik eden diğer hastalıklara paralel olarak anemi prevalansı da artmaktadır (84-85). KY hastalarında anemi, aerobik kapasitede önemli bir azalmaya, sübjektif bir halsizlik duygusuna, işlevsel kapasitenin azalmasına ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır (84-85). Aneminin hastaneye yatışlar ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu tutarlı bir biçimde gösterilmiştir. Altta yatan en önemli nedenler hemodilüsyon, böbrek işlev bozukluğu, malnütrisyon, kronik enflamasyon, kemik iliği işlevinde bozulma, demir eksikliği ve ilaç tedavisidir (86-87). Anemi miyokart işlevini olumsuz etkileyerek, nörohormonal mekanizmaları aktive ederek, böbrek

işlevini azaltarak ve dolaşım bozukluğuna katkıda bulunarak, KY fizyopatolojisinin daha da bozulmasına neden olabilir (84-85). Hemoglobinin düzeyi evre artışı ile paralel azalmaktadır (88-89). Çalışmamızda mortalite analizinde serum hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ile anlamlı ilişki saptandı.

KOAH, KY hastalarında sık görülen bir eşlik eden hastalıktır ve prevalansı %20 ile 30 arasında değişir (90,91). Restriktif ve obstrüktif pulmoner anormallikler yaygındır. KOAH hastalarında KY riski belirgin ölçüde yüksektir ve KOAH kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörüdür (92). Eşzamanlı olarak KOAH'ın varlığı KY hastalarında prognozu daha da olumsuzlaştırır (93). Bizim çalışmamızdaki hasta grubunun yaklaşık %15'inde KOAH öyküsü mevcut idi ve bu hasta grubunda toplam ölüm (%45.8 - %36.8, p=0.14) ve 1 yıl içerisindeki KY nedeniyle hastaneye yatış (%33.7 - %23.9, p=0.06) diğer gruba göre daha fazla görüldü.

İnme öyküsü olan hastalarda mortalite anlamlı olarak daha yüksek bulundu, bu durum bu hastalarda eşlik eden komorbiditelerin çok olmasına bağlandı. PAH bulunan hastalarda da iskemik etyolojili hastalara benzer olarak mortalite oranı daha yüksek saptandı.

KY hastalarında klinik izlem ve tedavi planlanmasında istirahat nabız sayısı önemli bir değişkendir. Özellikle ileri evre KY'de sinüs taşikardisi sık izlenmekte ve prognoz değişkeni olarak kullanılmaktadır (94-95-96).

Yüksek nabız basıncının miyokart oksijen gereksiniminde ve ardyükte artış, ventrikül gevşemesinde bozulma ve subendokardiyal iskemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca arteriyel sertlik ile artan sol ventrikül ardyük artışının sol ventrikül hipertrofisine neden olduğu saptanmıştır (97-98).

Çalışmamızda ölen ve sağ kalan hastalar arasında sistolik, diyastolik kan basınçları, nabız basıncı, kalp hızı açısından anlamlı fark saptanmadı. Nabız basıncı ile yaş artışının pozitif yönde ilişkili olduğu bulundu, ancak anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum hastaların birçoğunun optimal medikal tedavi altında olmasına bağlandı. Ölen hastalarda vücut kitle indeksinin daha düşük olduğu görüldü (p=0.55).

5.2. Mortaliteyle İlişkili Saptanan Laboratuvar Bulguları

Yapılan çalışmalarda hemogloblin düzeyi evre artışı ile paralel azalmaktadır (99-100). Çalışmamızda mortalite analizinde serum hemogloblin ve hematokrit düzeyleri ile anlamlı ilişki saptandı.

Hafif hiponatremi, KY sebebiyle hastanede izlenen hastalarda sık olarak görülen bir elektrolit bozukluğudur (101). KY’de düşük sodyum düzeyi vücuttan yeterince sıvı atılamamasından kaynaklanır ve bunun en önemli nedeni kardiyak debi ve sistemik kan basıncında azalmanın yol açtığı renin, antidiüretik hormon ve nörepinefrin salgılanmasındaki artıştır (102-103). Çalışmamızda evre artışı ile serum sodyum düzeyinde azalma olduğu ve bunun ileri evrelerde artmış diüretik gereksinimi ve hemodülsiyon ile ilişkili olduğu düşünüldü. Hiponatreminin KY prognozu ile bağımsız ilişkili olduğu bulunmuştur (104). Bir çalışmada hastaneden çıkmadan önce hiponatreminin düzeltilmesinin prognozu olumlu yönde etkilediği saptanmıştır. Çalışmamızda ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak serum sodyum düzeyinde azalma olduğu bulundu.

Hiperlipidemi koroner arter hastalığının önemli bir risk faktörüdür. Kronik KY’nin ise en önemli ve sık nedeni koroner arter hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda lipit düşürücü tedavinin, koroner arter hastalığı nedeni ile KKY gelişen hastaların KY bulgularının ilerlemesinde azalma meydana getirdiği gösterilmiştir (105). Bununla birlikte önceki çalışmalarda ileri evre KY olan hastalarda düşük serum kolesterol düzeylerinin KY ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (106-107). Bizim çalışmamızda da evre artışı ile ileri evre KY olan hastalarda düşük serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinin kötü prognostik bir belirleyici olduğu bulunmuştur (106-107). Mortalite saptanan hastalarda total ve LDL kolesterol düzeyi önceki çalışmalara uyumlu olarak düşük olmakla birlikte mortalite için bağımsız bir belirleyici olmadığı saptandı.

Beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyi KY prognozuyla ters orantılı olarak yükselir. Çalışmamızda BNP düzeyi ölen hastalarda ve ileri NYHA evrelerinde anlamlı olarak yüksek bulundu. CRP düzeyi de KY hastalarında özellikle iskemik

etyolojili hastalarda prognozu öngördürmede yararlı bir belirteçdir ve çalışmamızda mortalite artışıyla ilişkili bulundu (108-109-110).

Okside LDL ve ürik asit gibi oksidatif stresin işaretleri de kronik KY olan hastalarda kötüleşen klinik durum ve azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. İnflamasyon gibi oksidatif stres de muhtemelen KY patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. KY hastalarında kıvrım diüretik tedavisine ve böbrek işlev bozukluğuna bağlı hiperürisemi gelişme eğilimi olduğu gözlenmektedir. Hiperürisemi KY'de prognozu olumsuz etkiler. Bizim çalışmamızda da artan ürik asit düzeyleri mortaliteyle ilişkili bulundu (111-112).

Homosistein transmetilasyon ve transsülfürasyon reaksiyonlarında rol alan metabolik bir ara üründür. Bu ve benzeri reaksiyonlar hücrelerin büyümesi, farklılaşması ve fonksiyonları için hayati öneme sahiptir. Fazla homosistein üretimi vasküler hastalıklar ve ona bağlı hastalıklar ile ilişkilidir. Gibelin ve ark. yüksek homosistein seviyelerinin KY etyolojisinden bağımsız olarak ileri NYHA sınıfı ile ilişkili olduğunu ve mortalite açısından öngördürücü olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da ölen hastalarda homosistein düzeylerinin sağ olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (113-114-115).

5.3. Mortaliteyle İlişkili Saptanan Elektrokardiyografik Bulgular

AF, KY'de en sık gelişen aritmidir. Başlaması semptomların ağırlaşmasına, tromboembolik komplikasyon riskinin artmasına ve uzun dönemli sonlanımların daha kötü olmasına yol açabilir. İnatçı AF ve KY bulunan hastalarda sinüs ritminin geri getirilmesi ve sürdürülmesinin, morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından hız denetimine üstün olduğunu gösteren net bir kanıt bulunmamaktadır (116).

AF/CHF çalışmasında daha zor ve karmaşık olan ritim kontrolüne karşılık yeterli hız kontrolünün bu hastalarda uygun ve yeterli olabileceği çalışmacılar tarafından bildirilmiştir (116). Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmaları destekler nitelikte sinüs ritmi ile karşılaştırıldığında AF'li hastalarda takip son noktaları olan tüm sebepli, kardiyak ölüm ve 1 yıl içerisinde KY nedenli hastaneye yatış açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Komplet sol dal bloğu dilate kardiyomiyopatili hastalarda sık görülmektedir ve mortalitenin kuvvetli bir göstergesi olduğu belirlenmiştir (117). İskemik olmayan dilate kardiyomiyopatide EKG’de sol dal bloğu olması bazı çalışmalarda mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (118). Çalışmamızda EKG’inde LBBB patterni olan ancak BVP implantasyonu yapılmayan 109 hasta incelendiğinde bu hastalardan 41’inin öldüğü, 41’inin ise 1 yıl içerisinde tekrar KY nedeniyle hastaneye yatırıldığı gözlenirken LBBB olup BVP implantasyonu yapılmış olan 62 hastadan 16’sının öldüğü, 21’inin 1 yıl içerisinde tekrar KY nedeniyle hastaneye yatırıldığı gözlendi. BVP implantasyonu yapılmış olan hastalarda mortalite ($p < 0.001$) ve 1 yıl içerisinde tekrar KY nedeniyle hastaneye yatış ($p = 0.021$) istatistiksel olarak anlamlı olarak daha az izlendi. Tüm hastalar göz önüne alındığında ise sol dal bloğu olan ve olmayan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı.

5.4. Mortaliteyle İlişkili Saptanan Ekokardiyografik Bulgular

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlev bozukluğu KY’de yaşam süresini belirleyen önemli değişkenlerdir (37). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise KY prognozunu öngörmede nesnel ve bağımsız bir değişkendir (119). Diğer çalışmalarda SV diyastol ve sistol sonu boyut ve hacimleri, sol atriyum diyastolik boyut ve hacimleri mortalite ile ilişkili bulunmasına karşın, bunların bağımsız gösterge olmadığı saptanmıştır (119-120).

Çalışmamızda elde edilen ekokardiyografik veriler değerlendirildiğinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun mortalite için bağımsız bir belirleyici olduğu bulundu. Çalışmamızda SVEF değeri %45 ve altındaki hastaları içerdiği için daha yüksek SVEF değerine sahip kimseler de göz önüne alındığında SVEF’nin prognostik değeri daha artacaktır. Çalışmamızda ayrıca SV sistol sonu boyut ve hacimleri, sağ ventrikül diyastolik boyut ve hacimleri, pulmoner arter basıncı ve triküspid yetersizliği varlığı ve derecesi mortalite ile anlamlı derecede ilişkili bulundu. SV diyastol sonu çapı ölen hastalarda anlamlı sayılabilecek düzeye yakın ($p = 0,06$) daha yüksek ölçüldü. İnterventriküler septum, arka duvar kalınlığı, sol atriyum diyastol sonu çapı, mitral ve aort yetersizliği gibi parametrelerle mortalite arasında ilişki saptanmadı.

Bazı çalışmalarda restriktif tip mitral dolum örneği ile mortalite arasında ilişki olduğu, artmış E/A oranının prognoz tayininde kullanılabileceği bildirilmiştir (37-121-122). Çalışmamızda NYHA evre artışı ile beraber hastalarda restriktif dolum patterni görülme sıklığının arttığı ve mortalitede artış ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

5.5. Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Tedavilerinin Karşılaştırılması

Revaskülarizasyon (CABG – stent) uygulanan hastalar incelendiğinde stent implantasyonu öyküsü olan 112 hastanın takibinde 25 ölüm (%22.3), genel mortalite oranına göre (%38.1) anlamlı derecede az gözlenirken CABG öyküsü olan 113 hastanın takibinde 41 ölüm (%36.3) genel mortalite oranına göre istatistiksel farklılık saptanmadı. CABG + stent implantasyonu yapılan 20 hastanın takibinde de 4 ölüm (%20) görüldü ve genel ortalamaya göre anlamlı derecede az idi.

Fonksiyonel kapasite NYHA sınıf III ve IV KY, SVEF azalması ve uzun QRS süresi saptanan hastalarda KRT'nin yararını inceleyen ilk klinik çalışmalarda KRT'nin işlevsel sınıf, egzersiz süresi ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (123-124).

İki önemli çalışmada KRT'nin sınıf III ve IV KY ve senkronizasyon bozukluğu olan hastalarda bütün nedenlere bağlı mortalite üzerindeki etkisi araştırılmıştır. COMPANION çalışmasında gerek KRT-P, gerekse KRT-D'nin bütün nedenlere bağlı mortalite ve bütün nedenlere bağlı hastaneye yatış bileşik birincil son noktasında %20 azalmayla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (p <0.01) (125). CARE-HF çalışmasında, KRT-P'nin toplam ölümler ve majör kardiyovasküler olaylar nedeniyle hastaneye yatış bileşik son noktasında %37'lik (p <0.001), toplam mortalitede ise %36'lık (p <0.002) anlamlı bir azalmayla bağlantılı olduğu belirlenmiştir (126).

Sekonder koruma amaçlı ICD tedavisi, ventrikül fibrilasyonunda (VF) sağ kalan hastalarda önerildiği gibi, hemodinamik açıdan kararsız olduğu belgelenmiş VT ve/veya senkopla seyreden VT bulunan, optimum ilaç tedavisi altında SVEF'nin ≤%40 olduğu ve iyibir işlevsel statüde 1 yıldan uzun sağkalım beklentisi olan hastalarda tavsiye edilmektedir.

Primer koruma amaçlı ICD tedavisi, daha önce geçirilmiş Mİ sonucu SV işlev bozukluğu bulunan ve MI'nin üzerinden en az 40 gün geçmiş, SVEF'nin \leq %35 olduğu, NYHA işlevsel sınıf II ya da III'te sınıflandırılan, optimum ilaç tedavisi gören ve iyi bir işlevsel statüde 1 yıldan uzun sağkalım beklentisi olan hastalarda mortaliteyi azaltmak için tavsiye edilmektedir.

İskemik olmayan kardiyomiyopati bulunan hastalarda primer koruma amaçlı ICD tedavisi, SVEF'nin \leq %35 olduğu, NYHA işlevsel sınıf II ya da III'te sınıflandırılan, optimum ilaç tedavisi gören ve iyi bir işlevsel statüde 1 yıldan uzun sağkalım beklentisi olan hastalarda mortaliteyi azaltmak için tavsiye edilmektedir.

KY ile eşzamanlı kalıcı pacing (ilk implant ya da geleneksel pacemaker'ın üst modele yükseltilmesi) endikasyonu ve NYHA sınıf II-IV semptomları, düşük SVEF (\leq %35) ya da SV dilatasyonu bulunan hastalarda pacemaker işlevi gören KRT (KRT-P) düşünülmelidir. Bu hastalarda sağ ventrikül pacing zararlı olabilir ve senkronizasyon bozukluğuna neden olabilir ya da var olan bozukluğu artırabilir (127).

Bizim çalışmamızda pacemaker implantasyonu yapılan toplam 134 hastanın takibinde klasik pacemaker implante edilen grupta mortalitenin (%50), toplam hasta mortalite oranına (%38,1) göre yüksek olduğu, BVP grubunda (%31,7), ICD grubunda (%20,5), BVP+ICD grubunda (%12,5) olduğu ve daha az olduğu görüldü. ICD ve BVP+ICD gruplarında mortalite istatistiksel olarak daha azken, BVP grubunda mortalite yüzde olarak daha az görülmesine karşın $p>0,05$ saptandı. Yukarıda belirtildiği gibi LBBB'li hastalar temel alındığında ise BVP implantasyonu yapılanlarda mortalite ve hastaneye yatışların anlamlı olarak daha az olduğu gözlenmişti. Bu bulgular en son yayınlanan 2008 ESC kılavuzunu ve yapılan çalışmaları destekler nitelikte idi.

Çalışma grubumuzdaki hastaların tamamı RAS bloke edici ilaç ve diüretik tedavisi almakla beraber ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak beta bloker kullanımının daha düşük, lup diüretik kullanımının ise daha fazla olduğu görüldü. Beta bloker alan hastalarda mortalite almayan hastalara göre anlamlı derecede düşük saptandı. ($p<0.001$) Bu bulgu daha önce yapılmış olan randomize kontrollü çalışmalar olan MERIT-HF, CIBIS-II, SENIORS ve COPERNICUS çalışmalarını destekler nitelikte idi (128-133). Lup diüretik kullanan hastalarda ölüm

oranının yüksek olmasının nedeni bu hasta grubunun klinik ve NYHA sınıfı olarak daha kötü hasta grubundan oluşmasına bağlandı.

Spironolakton alan hastalarla, almayanlarla karşılaştırıldığında mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı; hasteneye yatış spironolakton tedavisi alan grupta daha fazlaydı. Bu durum bu hasta grubunun klinik olarak daha ağır hastalardan oluşmasına, NYHA IV sınıfı hasta oranının daha fazla olmasına ve diğer grupta beta bloker, nitrat, statin, aspirin gibi ek koruyucu tedavi alan hastaların daha fazla olmasına bağlandı. Çalışmamızda RALES çalışmasından farklı olarak NYHA II hastaların da bulunması hastaların bir kısmının EF'sinin %35-40 arasında olması (RALES çalışmasında SVEF \leq %35 olan hastalar alınmıştı), hastaların büyük çoğunluğunun %71 (RALES çalışmasında %11) beta bloker tedavi alıyor olması bu sonuç için açıklayıcı olabilir (134).

Statin kullanımıyla ölüm arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ölen ve sağ kalan hastalar arasında statin kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu sonucun CORONA ve GISSI-HF çalışmalarını desteklediği görüldü (135).

5.6. Nitrat Alan Hasta Grubuyla Almayanların Karşılaştırılması

Çalışmamızın esasını oluşturan nitrat alan hasta grubuyla almayanlar karşılaştırıldığında iki grubun ortalama takip süreleri (39 ± 14 ay, 39 ± 14 ay) açısından benzer olduğu görüldü. Tüm nedenli ölüm, kardiyak ve kardiyak dışı nedenli ölüm açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bir yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yatış nitrat alan grupta anlamlı olarak daha az gözlemlendi. Nitrat almayan hastalarda 6 ay içerisinde 2 ve daha fazla kez acil servis başvurusu yapma oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Nitrat alan ve almayan hasta gruplarının bazal özelliklerine bakıldığında nitrat alan grupta hastaların yaş ortalamasının, nitrat almayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek (65 ± 11 ' e karşı 62 ± 14) olduğu görüldü. Nitrat alan hastaların büyük çoğunluğunun (%88) iskemik etyolojili, (%46 üç damar hastalığı, %29 iki damar hastalığı, %13 tek damar hastalığı) çok az bir kısmının (%12) noniskemik etyolojili olduğu, nitrat almayan hasta grubunun ise %46'sının iskemik (%20.5 üç

damar hastalığı, %13.6 iki damar hastalığı , %10.5 tek damar hastalığı) ve %54 noniskemik etyolojili olduğu görüldü.

Nitrat alan grupta geçirilmiş CABG ve stent implantasyonu öyküsü bulunanların oranı nitrat almayan gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Ancak nitrat alan hastaların çok büyük kısmının iskemik etyolojili olduğu göz önünde bulundurularak iskemik etyolojili hastalara göre oranlama yapıldığında nitrat grubunda 219 hastanın 68'inin (%31.1) CABG, 71'inin (%32.4) stent, bu hastalardan da 13'ünün (%5.9) CABG+stent öykülerinin olduğu, diğer grupta ise 148 hastanın 45'inin (%30.4) CABG, 41'inin (%27.7) stent, bu hastalardan 7'sinin (%4.7) de CABG+stent öykülerinin olduğu hesaplandı.

Nitrat almayan hasta grubunda BVP implantasyonu yapılan hasta oranı daha fazla idi.

Nitrat alan grupta DM (%40.3), ve PAH (%19) oranının almayan gruba göre (%28.4) ve (%11.4) anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Nitrat alan hastalarda bazal kan basıncı ve nabız basıncı değerlerinin daha yüksek, kalp hızının ise daha düşük olduğu, fizik muayenelerinde ciddi pretibial ödem görülme yüzdesinin daha fazla olduğu görüldü. Dispne, ortopne, BVD, HJR görülme oranı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Nitrat alan hastalarda CRP, homosistein, açlık kan glukozu değerleri anlamlı olarak daha yüksekti, diğer laboratuvar bulguları arasında anlamlı fark saptanmadı. CRP ve homosistein düzeylerinin yüksek olması bu hasta grubunda iskemik etyolojili, özellikle çok damar hastalığı bulunma yüzdesinin fazla olmasına, ayrıca diyabetik ve PAH bulunan hastaların fazla olması, açlık kan glukozunun fazla olması da diyabetik hasta yüzdesinin daha fazla olmasıyla ilişkilendirildi.

Hastaların tamamı RAS blokeri almaktaydı, beta bloker, tiazid, kıvrım diüretigi kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Nitrat alan hasta grubunda aspirin, statin, klopidogrel kullanımının, almayan grupta ise spironolakton, digoksin, varfarin kullanımının daha fazla olduğu görüldü. Aspirin, klopidogrel ve statin kullanımının daha fazla olması Nitrat alan hasta grubunda iskemik etyolojinin ve diyabet ve PAH gibi vasküler patolojilerin daha sık olmasına bağlandı. Digoksin ve varfarin kullanımının daha az olması ise bu grupta AF'li hasta sayısının daha az olmasına bağlandı.

Nitratlar damar duvarına girdikten sonra nitroz oksite (NO) dönüşürler. Nitratların etkisi damar düz kaslarında relaksasyon oluşturarak ortaya çıkar. Koroner arterlerle birlikte sistemik arterler ve venlerde vazodilatasyona neden olur. Vazodilatör etkinliği venler üzerinde daha belirgindir. Venodilatör etkileriyle ventrikülün ön yükünü (preload) hem de art yükünü (afterload) azaltarak miyokard duvar gerimini ve oksijen ihtiyacını azaltıcı etkilerinden dolayı kalp yetersizliği tedavisinde kullanılırlar (18,19).

Vazodilatör ve nitrat tedavisinin uygulandığı ikisi plasebo kontrollü (V-HEFT-I ve A-HEFT) randomize kontrollü çalışma, biri aktif kontrollü randomize kontrollü çalışma (V-HEFT-II) olmak üzere üç hidralazin-izosorbid dinitrat çalışması yapılmıştır (136-137).

V-HeFT-I'de 642 erkek hastada diüretik ve digoksin tedavisine randomize plasebo, prazosin ya da H-ISDN eklenmiştir. Hiçbir hastaya beta bloker ya da ACEi tedavisi uygulanmamıştır. Plasebo ve prazosin gruplarında mortalite farklı olmamıştır. H-ISDN grubunda izleme görüşmesi döneminin bütününde (ortalama 2.3 yıl) bütün nedenlere bağlı mortalitede azalma yönünde bir eğilim gözlemlenmiştir H-ISDN ile egzersiz kapasitesi ve SVEF plaseboya göre artmıştır (136).

A-HeFT (African-American Heart Failure Trial)'de NYHA sınıf III ya da IV 1050 Afrika kökenli Amerikalı erkek ve kadına diüretik (%90'ında), digoksin (%60), ACEi (%70), ARB (%17), beta-bloker (%74) ve spironolakton (%39) tedavisine ek olarak, randomize plasebo ya da hidralazin-izosorbiddinitrat tedavisi uygulanmış ve 10 aylık bir izleme süresi döneminden sonra mortalite ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskinde de azalma gözlenmesi dolayısıyla çalışma erken sonlandırılmıştır (16).

V-HeFT-II'de esas olarak NYHA sınıf II ve III olan 804 erkek hastaya diüretik ve digoksin tedavisine ek olarak randomize enalapril ya da H-ISDN uygulanmıştır. Hiçbir hastaya beta bloker uygulanmamıştır. İzleme görüşmesi döneminin bütününde (ortalama 2.5 yıl) H-ISDN grubunda bütün nedenlere bağlı mortalitede azalma yönünde bir eğilim saptanmıştır (137).

Bizim çalışmamızda tüm hastalar RAS blokeri (ACEi ya da ARB) tedavisi ve diüretik tedavi (lup diüretiği ya da furosemid) almaktaydı. Nitrat alan hastaların %72.2'si, nitrat almayan hastaların %70.2'si beta bloker kullanmaktaydı. Beta

bloker, tiazid, kıvrım diüretiği kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Nitrat alan hasta grubunda aspirin, statin, klopidogrel kullanımının, almayan grupta ise spironolakton, digoksin, varfarin kullanımının daha fazla olduğu görüldü. Aspirin, klopidogrel ve statin kullanımının daha fazla olması Nitrat alan hasta grubunda iskemik etyolojinin ve diyabet ve PAH gibi vasküler patolojilerin bu grupta daha sık olmasına bağlandı. Digoksin ve varfarin kullanımının daha az olması ise bu grupta AF'li hasta sayısının daha az olmasına bağlandı. Nitrat alan hastaların %38.3'ü, almayan grupta ise %51.8'i spironolakton tedavisi almaktaydı. Verilen medikal tedaviler yönünden A-HEFT'e benzemekle birlikte hastaların %23'ünü NYHA 2 hastalar oluşturmaktaydı. A-HEFT'e göre hastaların yaş ortalaması daha yaşlı (63.3 – 56.8) idi. A-HEFT'de iskemik etyolojili hasta oranı daha düşüktü. Çalışmaya katılan hasta grubu Afrika kökenli Amerikalılardı. Bizim çalışmamızda nitrat tedavisi alan kolda KY nedeniyle hastaneye yatış açısından değerlendirildiğinde anlamlı azalma gözlenirken, mortalite açısından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı.

Bakılan tüm prognostik faktörler dikkate alındığında, nitrat tedavisi alan ve almayan hasta grupları kıyaslandığında mortalitede azalma saptanmamasının ana nedenleri nitrat alan hastaların yaş ortalamasının daha fazla olması, iskemik etyolojili hastaların ve diyabetik hasta yüzdesinin daha yüksek olması, nitrat almayan hasta grubunda KRT uygulanan hasta oranının (%14,4), nitrat alan gruba (%6,8) gibi daha yüksek olması, ayrıca takipte nitrat almayan grupta 37 (%15), nitrat alan grupta 17 (%8.5) KRT uygulanması ve bunun nitrat almayan gruba getirdiği olumlu prognostik etki gibi faktörlere birmiktar bağlanabilir.

Bunun dışında A-HEFT çalışmasındaki hasta popülasyonuyla kıyaslandığında bizim hasta grubumuzda nitrat alan kolda yaş ortalamasının daha yüksek olması, KRT uygulanmış hasta oranının bizim çalışmamızda daha yüksek olması %11.2 (takipte KRT uygulanan hastalarla %20.5'e çıkıyor), A-HEFT'de %2 ve bizim çalışmamızda hastaların tümünün RAS blokeri alması, A-HEFT'de yaklaşık %85, bir başka deyişle hastaların daha optimal tedavi almış olması nitratların olası olumlu etkilerini maskeleyiş olabilir.

İskemik etyolojili nitrat tedavisi alan ve almayan hasta grupları karşılaştırıldığında mortalite açısından (%40.2 - %39.2) (**p=0.85**) anlamlı fark

saptanmadı. 1 yıl içerisinde tekrar KY nedenli hastaneye yatış (%19.6 - %33.1) (**p=0.003**) nitrat alan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

İskemik etyolojili olmayan nitrat tedavisi alan ve almayan hasta gruplarında ise mortalite açısından (%48.3 - %33.2), (**p=0.11**) anlamlı fark saptanmadı. 1 yıl içerisinde tekrar KY nedenli hastaneye yatış (%6.9 - %28.8), (**p=0.012**) nitrat alan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

Sinüs ritminde olup nitrat tedavisi almakta olan KY hastalarında takipte mortalite oranı % 41.4 iken, almayan grupta mortalite oranı %36.6, (**p=0.33**) iken 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli hastane yatışları yönünden karşılaştırıldığında (%18.2 - %30.2), (**p=0.005**) saptandı.

AF ritminde olup nitrat tedavisi almakta olan KY hastalarında mortalite oranı % 46.9, almayan grupta %35.5, (**p=0.25**) iken 1 Yıl İçerisinde KY Nedenli hastane yatışları değerlendirildiğinde (%21.9-%23.7), (**p=0.84**) tespit edildi. Nitrat kullanımının klinik son noktalar üzerine olumlu etkisi gözlenmedi.

Stent implantasyonu öyküsü olan hastaların değerlendirmesinde nitrat alan 71 hastanın 13'ünün (%18.3) öldüğü, 8 hastanın (% 11.2) 1 yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yattığı görüldü. Nitrat almayan 41 hastadan 12'sinin (%29.2) öldüğü, 8'inin (%19.5) 1 yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yattığı görüldü. istatistiksel olarak iki grup arasında farklılık saptanmamasına karşın nitrat alan grupta sonuçların daha olumlu olduğu gözlemlendi.

Stent implantasyonu yapılan hastalarda mortalite ve hastaneye yatışların diğer hastalara göre anlamlı olarak daha az gözlemlendiği de hesaba katılırsa bu hastalar arasından nitrat tedavisi almakta olan hastalarda en iyi pronostik sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ışığında nitratların özellikle iskemik etyolojili, sinüs ritminde olan, çok damar hastalığı bulunan ve revaskülarizasyon ihtiyacı olan, özellikle de stent implantasyonu yapılmış hastalarda kullanıldığında mortalite ve hastaneye yatışların azaltılması yönünden en olumlu sonuçların alındığı gözlenmiştir.

Nitratların olumlu etkileri venodilatör etkileriyle ventrikülün ön yükünü hem de art yükünü azaltarak miyokard duvar gerimini ve oksijen ihtiyacını azaltıcı

etkilerine, koroner dilatör etkileri sayesinde özellikle iskemik etyolojili hastalarda angina sıklığını ve miyokard oksijen ihtiyacını azaltmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Nitratlar iskemik etyolojili konjestif kalp yetersizliği tedavisinde olmazsa olmaz ilaçlar olan RAS bloker ilaçlar, diüretikler ve beta bloker tedavisine ilave olarak semptomatik iyileşme sağlaması hastaneye yatışları azaltarak yaşam kalitesini artırıcı etkileri nedeniyle güvenle kullanılabilir.

5.7. Sınırlamalar

1. Hastaların retrospektif olarak incelenmesi, bundan dolayı hastaların takibi esnasında çeşitli parametrelerin tekrar ölçümüne ve kontrolüne olanak sağlanamaması çalışmamızın en önemli kısıtlayıcısıdır.
2. Çalışmamıza toplam 580 kalp yetersizliği hastası alınmıştır. Tek merkezden hastaların alındığı da göz önüne alındığında sayı olarak çok az olmamasına rağmen mortalite, hastaneye yatış gibi son noktaların incelendiği büyük kalp yetersizliği çalışmaları VALHEFT, CHARM, SOLVD vb. kıyaslandığında oldukça düşük kalmaktadır.
3. Kalp yetersizliği için fonksiyonel kapasite önemli bir değişkendir. Çalışmamızda ise fonksiyonel kapasite NYHA evrelemesi ile ve hastaların yatışı esnasında belirlenmiştir. Ancak NYHA evrelemesi fonksiyonel kapasiteyi öznel olarak belirlemekte, günden güne değişebilmekte ve hekimlere göre farklılık gösterebilmektedir.
4. Çalışmamızda prognoz tayini için klinik, kişisel özellik, rutin biyokimyasal parametreler, BNP, CRP, homosistein, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değişkenler değerlendirilmiştir. Ancak 6 dakikalık yürüme testi, maksimum oksijen kullanımı gibi değişkenler kullanılmamıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

NYHA sınıflaması subjektif olması ve hastalarda farklı zamanlar içinde sınıflar arasında geçişler olmasına rağmen iskemik ve iskemik olmayan DKMP' li kronik KY olan hastalarda prognozu belirlemede öngördürücü olarak saptandı.

Fizik muayene bulgularından hacim yüklenmesi belirtileri ortopne, boyun venöz dolgunluğu, hepatojuguler reflü, ciddi pretibial ödem bulunması gibi belirtiler mortalite ve 1 yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yatış açısından güçlü öngördürücüler olarak tespit edildi.

Sinüs ritmi ve atriyal fibrilasyon bulunan hastalar arasında mortalite ve 1 yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yatış klinik son noktaları açısından anlamlı klinik fark saptanmadı.

İskemik etyoloji, eşlik eden hipertansiyon, tip 2 DM, KOAH, KBH, anemi gibi kronik hastalık ya da inme, PAH öyküsü vb. bulunan hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Beta bloker kullanan hastalarda mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğu saptandı.

Mortaliteye etkisi olduğu gösterilen bir çok bulgu olsa da tüm bulgular lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, sadece yaş, BNP düzeyi, CRP düzeyi ve SV ejeksiyon fraksiyonu diğer değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu bulundu. Yaş, BNP düzeyi SV ejeksiyon fraksiyonu aynı zamanda 1 yıl içerisinde kalp yetersizliği nedeniyle tekrar hastaneye yatış açısından da belirleyici bulundu.

Revaskülarizasyon yapılan hastalarda, özellikle stent implantasyonu öyküsü olan hastalarda mortalite ve 1 yıl içerisinde kalp yetersizliği nedeniyle tekrar hastaneye yatış oranlarının daha az olduğu gözlemlendi.

ICD implantasyonu yapılmış olan veya KRT-D uygulanmış olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede ve sadece KRT uygulanmış hastalarda oransal olarak mortalitenin daha az olduğu görüldü.

Çalışmamızın ana amacını oluşturan kronik KY' de nitrat kullanımının klinik son noktalara etkisi değerlendirildiğinde tüm nedenli ve kardiyak mortalite üzerine olumlu etkisinin olmadığı ancak 1 yıl içerisinde kalp yetersizliği nedeniyle tekrar hastaneye yatışların nitrat tedavisi almakta olan grupta anlamlı derecede ($p=0.001$) daha az olduğu görüldü.

Nitrat alan hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde iskemik ve iskemik olmayan etyolojili hastalarda mortalite yönünden anlamlı fark saptanmazken, 1 yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yatış oranlarına bakıldığında nitrat alan hastalarda anlamlı olarak düşük bulundu.

Stent implantasyonu öyküsü olan hastaların değerlendirmesinde nitrat alan 71 hastanın 13'ünün (%18.3) öldüğü, 8 hastanın (% 11.2) 1 yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yattığı görüldü. Nitrat almayan 41 hastadan 12'sinin (%29.2) öldüğü, 8'inin (%19.5) 1 yıl içerisinde KY nedeniyle tekrar hastaneye yattığı görüldü. İstatistiksel olarak iki grup arasında farklılık saptanmamasına karşın nitrat alan grupta sonuçların daha olumlu olduğu gözlemlendi. Sinüs ritminde olup nitrat tedavisi almakta olan KY hastalarında takipte mortalite oranı % 41.4 iken, almayan grupta mortalite oranı %36.6, ($p=0.33$) iken 1 Yıl İçerisinde KY nedenli hastane yatışları yönünden karşılaştırıldığında (% 18.2 - %30.2), ($p=0.005$) saptandı.

AF ritminde olup nitrat tedavisi almakta olan KY hastalarında mortalite ve 1 yıl içinde KY nedenli tekrar hastane yatışları değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. Nitrat kullanımının klinik son noktalar üzerine olumlu etkisi gözlenmedi.

Stent implantasyonu yapılan hastalarda mortalite ve hastaneye yatışların diğer hastalara göre anlamlı olarak daha az gözlemlendiği de hesaba katılırsa bu hastalar arasından nitrat tedavisi almakta olan hastalarda en iyi pronostik sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz alt grup analizleri neticesinde nitratların özellikle iskemik etyolojili, sinüs ritminde olan, çok damar hastalığı bulunan ve revaskülarizasyon ihtiyacı olan, özellikle de stent implantasyonu yapılmış hastalarda kullanıldığında mortalite ve hastaneye yatışların azaltılması yönünden en olumlu sonuçların alındığı gözlenmiştir.

Nitratların olumlu etkileri venodilatör etkileriyle ventrikülün ön yükünü hem de art yükünü azaltarak miyokard duvar gerimini ve oksijen ihtiyacını azaltıcı etkilerine, koroner dilatör etkileri sayesinde özellikle iskemik etyolojili hastalarda angina sıklığını ve miyokard oksijen ihtiyacını azaltmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Nitratlar iskemik etyolojili konjestif kalp yetersizliği tedavisinde olmazsa olmaz ilaçlar olan RAS bloker ilaçlar, diüretikler ve beta bloker tedavisine ilave olarak semptomatik iyileşme sağlması hastaneye yatışları azaltarak yaşam kalitesini arttırıcı etkileri nedeniyle güvenle kullanılabilir.

Revaskülarizasyon, KRT ve ICD ise uygun hastalarda kullanıldığında mortaliteyi azaltıcı etkileri randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış tedavi yöntemleridir. Bizim çalışmamızda da etkinlikleri istatistiksel olarak saptanmıştır.

7. ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER

Orta –İleri Derecede Bozulmuş Sol Ventrikül Fonksiyonu Olan Kalp Yetersizliği Hastalarında RAS Blokajı Ve Diüretik Tedavisine Eklenen Nitrat Tedavisinin Mortalite Ve Morbiditeye Etkisi

Amaç:

Çalışmamızda ilerlemiş kalp yetersizliği gelişen, dilate kardiyomiyopatili hastalarda RAS blokajı ve diüretik tedavisine eklenen nitrat tedavisinin tüm nedenli, kardiyak mortalite, 1 yıl içerisinde tekrar hastaneye yatış gibi klinik son noktalara etkisini ve kalp yetersizliği prognozunu etkileyen faktörleri retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod:

Çalışmaya 1 Ocak 2003 – 30 Haziran 2008 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde kalp yetersizliği tanısı ile yatırılarak izlenen 580 hasta (373 erkek, 207 kadın ve yaş ortalaması (63,3 ±12,9 yıl) alındı. Bu hastalar arasından oral nitrat tedavisi almakta olan ve almayan hastaların retrospektif olarak demografik, klinik, biyokimyasal, ekokardiyografik, elektrokardiyografik ve tedavi özellikleri de göz önünde bulundurularak tüm nedenli ve kardiyak ölüm, , 1 yıl içerisinde kalp yetersizliği nedeniyle tekrar hastaneye yatış gibi son noktalar açısından karşılaştırılması, ayrıca kalp yetersizliğinde prognoza etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı. Hastalara telefonla ulaşılarak ve hastanemiz veritabanı kayıtları, hastanemiz arşivi, kardiyoloji poliklinik dosyaları ve yatan hasta epikriz arşivi incelenerek hastaların verileri ve en az 12 ay olmak üzere (12 – 78 ay, ortalama 38,7±14,2 ay) takip süresi boyunca gelişen klinik son noktalar kaydedildi.

Bulgular :

Kronik kalp yetersizliğinde nitrat kullanımının klinik son noktalara etkisi değerlendirildiğinde tüm nedenli ve kardiyak mortalite üzerine olumlu etkisinin

olmadığı ancak 1 yıl içerisinde kalp yetersizliği nedeniyle tekrar hastaneye yatışların nitrat tedavisi almakta olan grupta anlamlı derecede ($p=0.001$) daha az olduğu görüldü. Yapılan alt grup analizleri neticesinde nitratların özellikle iskemik etyolojili, sinüs ritminde olan, çok damar hastalığı bulunan ve revaskülarizasyon ihtiyacı olan, özellikle de stent implantasyonu yapılmış hastalarda kullanıldığında mortalite ve hastaneye yatışların azaltılması yönünden en olumlu sonuçların alındığı gözlemlendi.

Mortaliteye etkisi olduğu gösterilen birçok bulgu olsa da tüm bulgular lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, sadece yaş, BNP düzeyi, CRP düzeyi ve SV ejeksiyon fraksiyonu diğer değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu bulundu. Yaş, BNP düzeyi SV ejeksiyon fraksiyonu aynı zamanda 1 yıl içerisinde kalp yetersizliği nedeniyle tekrar hastaneye yatış açısından da belirleyici bulundu.

Sonuç:

Nitratlar iskemik etyolojili konjestif kalp yetersizliği tedavisinde olmazsa olmaz ilaçlar olan RAS bloker ilaçlar, diüretikler ve beta bloker tedavisine ilave olarak semptomatik iyileşme sağlanması hastaneye yatışları azaltarak yaşam kalitesini artırıcı etkileri nedeniyle güvenle kullanılabileceği gözlemlendi. Yaş, BNP düzeyi, CRP düzeyi ve SV ejeksiyon fraksiyonu diğer değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği, nitrat, mortalite

8. ABSTRACT - KEYWORDS

Aim:

The aim of our study is to retrospectively evaluate the factors that effect the prognosis of heart failure and the effect of nitrate therapy upon the clinical endpoints such as; cardiac mortality and recurrent hospital accomodation in one year in the patients who have dilated cardiomyopathy and progressive heart failure and taking RAS blockade and diuretic therapies.

Material and Methods:

A total of 580 patients (373 men, 207 women and average $63,3\pm 12,9$ year) were included to our study who were admitted to Kocaeli University Cardiology Clinic and were attended as chronic heart failure between the dates 1 January 2003-30 June 2008. The aim of our study is to evaluate the factors that effect the prognosis of heart failure and also the comparement of patients who are taking and not taking nitrate therapy upon the clinical endpoints such as cardiac mortality, recurrent hospital admission in one year as a retrospective way and as bearing in mind demographic, clinical, biochemical, echocardiographic, electrocardiographic an treatment properties. The patients were accessed by phone and database records, archives of our hospital, policlinic files of cardiology and inpatient epicrisis archive were detected and clinical endpoints that were ocured during the following period as at least 12 months (12-78 months, average 38.7 ± 14.2 month) were registered.

Findings:

When the clinical effect of nitrate therapy upon the clinical endpoints in the chronic heart failure treatment were evaluated; there was no positive effect upon the cardiac mortality where as hospital accomodation in one year because of heart failure is significantly lower in the nitrate taking group ($p=0.001$). As the result of subgroup analysis nitrate therapy is especially useful and effective in the patients who have ischemic etiology, who are in sinus rythym, who have multivessel disease and who have need revascularization treatment when we bear in mind lowering cardiac

mortality and hospital accommodation. There are a lot of findings that have effect on mortality however age, BNP and CRP levels, LVEF are significantly related to mortality as independent from other variables when we evaluate by logistic regression analysis method. Also age, BNP level and LVEF are importantly meaningful variables when we bear in mind hospital accommodation because of heart failure as clinical endpoint.

Results:

In this study; we detected that nitrate therapy is especially effective and dependable in the chronic heart failure group who have ischemic etiology and who are taking RAS blockage, diuretic and beta-blocker therapies when we bear in mind symptomatic treatment, lowering hospital accommodation and increasing life quality as clinical endpoints. Age, BNP and CRP levels, LVEF are variables that are found related to mortality as independent from other variables.

Keywords: Heart failure, nitrat, mortality

9. KAYNAKLAR

1. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; **104**:2996–3007.
2. Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure *Circ Res* 2003; **92**:350-358.
3. ESC GUIDELINES: Authors/Task Force Members, Karl Swedberg Writing Committee: Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth O.A, Gavazzi A, Haverich A et al. Hoes A. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; **26**:1115-1140.
4. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; **18**:208–225.
5. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979–1992. *Eur Heart J* 1998; **19**:1829–1835.
6. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999; **159**:29–34

7. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JJ. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;**102**:1126–1131.
8. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004;**25**:300–307.
9. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;**83**:505–510
10. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;**285**:1441–1446.
11. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;**3**:315–322.
12. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;**4**:361–371
13. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; **285**:1441-6.
14. Stevenson LW, Braunwald E: Recognition and Management of Patients with Heart Failure. Primary Cardiology. Philadelphia: WB Saunders. 1998; 175:310-329.
15. Aaronson KD, Schwattz 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; **95**:2660-2667.
16. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino R Jr., Ferdinand K et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; **351**:2049–2057.

17. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;**82**:149–158.
18. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1995; **75**:220-223.
19. Gök H. Klinik Kardiyoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi Ltd Şti, 2002: 399-425
20. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**:6-13.
21. Tavazzi L. Towards a more precise definition of heart failure aetiology. *Eur Heart J* 2001; **22**:192-195..
22. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990; **120**:1538-1540.
23. Bozkurt B, Mann DL . Heart failure as a consequence of dilated cardiomyopathy. In Mann LD ,ed .Heart failure (1 st ed.).Philadelphia: W.B. Saunders Company ,**2004**:363-389.
24. Lutton SR, Ratliff NB, Young JB. Cardiomyopathy and myocardial failure .In Topol EJ,ed.Textbook of cardiovascular medicine (2 nd ed.) Philadelphia :Lippincott Williams &Wilkins,2002:1819-1837
25. Braunwald E: Normal and abnormal myocardial function. Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. McGraw Hill **1998**:1297.
26. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; **91**:2504-2507.
27. Mariell Jessup, M.D., and Susan Brozena, M.D. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; **348**:2007-2018.
28. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; **69**:1185-1195.
29. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; **85**:790-804.

- 30.** Eugene Braunwald. Examinatin of the Patient, Chapter 7 The History, Heart Disease A Textbook of Cardiovasculer Medicine 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. Saunders Company 2005: page: 75.
- 31.** Micheal R. Bristow, Management of Heart Failure. A Textbook of Cardiovascular Medicine, Brounwald, Zipes, Libby, Sixth edition. 2001, page: 640.
- 32.** Micheal MG, Wilson SC, Eugene Braunwald. Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure Heart Disease A Textbook of Cardiovasculer Medicine 7th edition.Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. Saunders Company 2005:539-568
- 33.** 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; **1**:417-420.
- 34.** Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; **75**:220-223.
- 35.** Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; **75**:460-464.
- 36.** Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *Q J Med* 1993; **86**:255-261.
- 37.** Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997; **314**:936-940.
- 38.** Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Me* 1977; **86**:133-138.
- 39.** Swedberg K ,Cleland J,Dargie H et al.Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure ,the task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology.*Eur Heart J* 2005;**26**:1115-1140.

40. Kahraman G,Ural D.Kalp yetersizliği ve şok sendromu .In:Komsuoğlu B ed. Klinik kardiyoloji (1 st ed.).Kocaeli:Nobel tıp kitapçevleri, 2004:377-420.
41. Nishimura K,Yamazato A,Aoshima M et al.Problems in patients with use of a ventricular assist device. *J Cardiol* 1990;**20**:473-482.
42. Thomas JD,Choong CY ,Flaschkampf FA et al.Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve:Effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol* 1990;**16**:644-655.
43. Isaaz 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;**64**:66-75.
44. Sohn DW,Chai IH ,Lee DJ et al.Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function.*J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:474-480.
45. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; **362**:316-322.
46. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; **22**:37-45.
47. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1994; **89**:506-507.
48. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; **77**:828-831.
49. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; **86**:1081-1088.
50. Maisel A. B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clin* 2001; **19**:557-571.
51. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, Drennan C, Richards M, Turner J, Yandle T. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; **343**:440-444.

- 52.** Johnson W, Omland T, Hall C, Lucas C, Myking OL, Collins C, Pfeffer M, Rouleau JL, Stevenson LW. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**:1623-1629.
- 53.** Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, Bergler-Klein J et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**:436-442.
- 54.** 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; **355**:1126-1130.
- 55.** Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; **339**:321-328.
- 56.** Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T et al. M. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**:1587-1593.
- 57.** Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;**105**:2392-2397.
- 58.** Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, Kugiyama K, Ogawa H, Okumura K, Ogawa Y, Nakao K. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996; **132**:101-107.
- 59.** Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**:437-445.
- 60.** James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; **108**:275-281.

- 61.** De Lemos JA, Marrow DA, Bentley JH. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome. *N Eng J Med* 2001; **345**:1014-1021.
- 62.** Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, Mannucci PM, Mininni N, Prando MD, Tubaro M, Vernocchi A, Vecchio C; Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; **110**:128-134.
- 63.** Gustafsson F. *Heart Drug* 2003; **3**:141-146.
- 64.** Darne B, Girerd X, safer M, cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1999; **100**:354-360.
- 65.** Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 2001; **14**:798–803.
- 66.** Domanski MJ, Sutton-Tyrrell K, Mitchell GF, Faxon DP, Pitt B, Sopko G. Determinants and prognostic information provided by pulse pressure in patients with coronary artery disease undergoing revascularization. The Balloon Angioplasty Revascularization Investigation. *Am J Cardiol* 2001; **87**:675–679.
- 67.** Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation* 1997; **96**:4254–4260..
- 68.** Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**:951-958
- 69.** Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000; **6**:130–138.

- 70.** Al-Barjas M. Novel Applications of Cardiac Biomarkers in Heart Failure. *Eur J Heart Failure* 2004; **3**:51-63.
- 71.** Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. For The Committee on M-Mode Standardization of the American Society of Echocardiography, Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; **58**:1072-1083.
- 72.** Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; **55**:613-618.
- 73.** Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; **272**:676-680.
- 74.** Bristow M, Feldman A, Saxon LA. Cardiac resynchronization therapy reduces hospitalization and cardiac resynchronization therapy and implantable defibrillator reduces mortality in chronic heart failure: results of the COMPANION Trial . American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Session
- 75.** Swales JD. Current clinical practice in hypertension. The EISBERG (evaluation and interventions for systolic blood pressure elevation—regional and global) project. *Am Heart J* 1999; **138**:S231–7.
- 76.** Mortality from congestive heart failure, United States, 1980-1990. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1994; **43**:77-81
- 77.** Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; **51**: 831-836
- 78.** Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; **59**:634-638
- 79.** Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:574-581
- 80.** Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;**275**:1557–1562.

- 81.** Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;**27**:1879–1884.
- 82.** Macdonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; **29**:1337–1385.
- 83.** De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, Bauters C. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004;**25**:656–662.
- 84.** Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:959–966.
- 85.** Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006;**113**:2454–2461.
- 86.** Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest* 2003;**123**:1416–1424.
- 87.** Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsagalou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE, Anastasiou-Nana MI. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2485–2489.
- 88.** Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* **1996**; **272**:676-80.
- 89.** Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR, Piepoli MF, Anker SD, Banasiak W, Ponikowski P. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003; **90**:303-308.
- 90.** Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:171–180.

- 91.** Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006;**8**:706–711.
- 92.** Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;**2**:8–11.
- 93.** Macchia A, Monte S, Romero M, D’Ettorre A, Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;**9**:942–948.
- 94.** Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *Q J Med* 1993; **86**:255-261.
- 95.** Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Perrone SV, Prieto N, Scapin O. On behalf of the GESICA-GEMO Investigators. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**:1199-1205.
- 96.** Lechat P, Hulot, JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, Pochmalicki G, Dargie H. On behalf of the CIBIS II Investigators. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit and chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; **103**:1428–1433
- 97.** Girerd X, Laurent S, Pannier B, Asmar R, Safar M. Arterial distensibility and left ventricular hypertrophy in patients with sustained essential hypertension. *Am Heart J* 1991; **122**:1210-1214.
- 98.** Saba PS, Roman MJ, Pini R, Spitzer M, Ganau A, Devereux RB. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**:1873-1880.
- 99.** Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; **272**:676-680.
- 100.** Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR, Piepoli MF, Anker SD, Banasiak W, Ponikowski P. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003; **90**:303-308.

- 101.** De Luca L, Klein L, Udelson JE, Orlandi C, Sardella G, Fedele F, Gheorghide M. Hyponatremia in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005; **96**:19-23.
- 102.** Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: Hyponatremia; hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994; **128**:564-570.
- 103.** Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984; **310**:347-352
- 104.** Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* .2003; **290**:2581-2587.
- 105.** [No authors listed] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* 1994; **344**:1383-1389.
- 106.** Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002; **8**:216-224.
- 107.** Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**:1933-1940.
- 108.** Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assesment of people with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; **350**: 1349-1353
- 109.** Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in CHF: Validation and application in metabolic functional and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; **107**:1991-1997
- 110.** Lamblin N, Mouquet F, Hennache B et al. High sensitivity C reactive protein: Potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eu Heart J* 2005; **26**:2245-2250
- 111.** Tsuiti T, Tsumato T, Wada E, et al. Plazma oxidized low dansity lipoprotein as a prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J am Coll Cardiol* 2002; **39**: 957-962

- 112.** Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in Heart failure: Insights regarding the role of Xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation* 2003; **107**: 1951-1953
- 113.** Hermann M, Kindermann I et al. Relationship of plasma homocysteine with the severity of chronic heart failure. *Clin Chem* 2005; **51**: 1512-1515
- 114.** Gibelin P, Serre S, et al. Prognostic value of homocysteinemia in patients with congestive heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2006; **44**: 813-816
- 115.** Hermann M, Taban – Schomal O, et al. A review of homocysteine and heart failure. *Eur J Heart Failure* 2006 (Feb 24)
- 116.** Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2667–2677.
- 117.** Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJ, et al. Risk stratification in CHF. *Eur Heart J* 1998; **19**:696-710
- 118.** Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy . *Am J Cardiol* 1984; **54**:147-152
- 119.** Grzybowski J, Bilinska ZT, Ruzyllo W, Kupsc W, Michalak E, Szczesniewska D, Poplawska W et al. Determinants of prognosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 1996; **2**:77-85.
- 120.** Quinones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, Koilpillai C, Limacher MC, Shindler DM et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**:1237-1244.
- 121.** Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**:808-815.

- 122.** Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;**24**:132-139.
- 123.** Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;**346**:1845–1853.
- 124.** Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, Leyva F, Freemantle N, Erdmann E et al. Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. *Eur Heart J* 2007;**28**:1592–1597.
- 125.** Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**350**:2140–2150.
- 126.** Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:1539–1549.
- 127.** Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;**28**:2256–2295.
- 128.** The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:9–13.
- 129.** Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;**353**:2001–2007.

- 130.** Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;**283**:1295–1302.
- 131.** Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1651–1658.
- 132.** Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;**106**:2194–2199.
- 133.** 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;**26**:215–225.
- 134.** Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:709–717.
- 135.** Kjeksus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;**357**:2248–2261.
- 136.** Loeb HS, Johnson G, Henrick A, Smith R, Wilson J, Cremo R, Cohn JN. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;**87**(6 Suppl):VI78–VI87.
- 137.** Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:303–310.