T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

# SİSTOLİK KALP YETMEZLİĞİ OLAN SİNÜS RİTMİNDEKİ HASTALARDA EFEKTİF KALP HIZI DÜŞÜRÜLMESİNİN DİYASTOLİK FONKSİYONLARA VE BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sedat TAŞ**

**İZMİR 2014**

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

# SİSTOLİK KALP YETMEZLİĞİ OLAN SİNÜS RİTMİNDEKİ HASTALARDA EFEKTİF KALP HIZI KONTROLÜNÜN DİYASTOLİK FONKSİYONLARA VE BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sedat TAŞ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Bahri AKDENİZ**

# İTHAF

*Yaşamı boyunca duruşu, ilkeleri ve bana kattıklarıyla önümü aydınlatan,*
*her daim şükran ve rahmetle anımsadığım Babam'a*
*ve*
*her şartta yanımda olan ve desteğini esirgemeyen Annem'e ve Aileme...*

**TEŞEKKÜR**

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Özer BADAK'a ve Kardiyoloji Anabilim dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Bahri AKDENİZ, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof.Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof. Dr. Oktay ERGENE, Prof. Dr. Nezihi BARIŞ, Uzm. Dr. Ebru ÖZPELİT ve Uz. Dr. Hüseyin DURSUN'a teşekkür ederim.

Tez araştırması, sonuçların değerlendirilmesi ve yazım aşamasında birlikte çalıştığım,uzmanlık eğitimim süresince benden desteğini esirgemeyen, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocam, tez ve eğitim danışmanım Prof. Dr. Bahri AKDENİZ'e, tezin oluşumundaki her aşamada ve birlikte çalıştığımız süre içinde her daim yardımını, desteğini esirgemeyen ve iyi ki var dediğim Uzm. Dr. Ebru ÖZPELİT'e, tez oluşum sürecinde hastalara ulaşmada ve değerlendirmede desteklerinden dolayı Yük.Hemşire Dilek teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, Kardiyoloji Anabilim Dalı sekreterlerimize ve anabilim dalında görevli diğer çalışanlara, koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, yardımlarını, bilgilerini, emeklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerinden hayatın her aşamasında kuvvet aldığım, sevgili anneme, aileme ve ailemize yeni katılan yeğenim Elif Ada'ya ailemize kattığı mutluluk için, çok teşekkür ederim.

Dr. Sedat TAŞ

İZMİR - 2014

## İÇİNDEKİLER

**İTHAF** ..... **i**
**TEŞEKKÜR** ..... **ii**
**İÇİNDEKİLER** ..... **iii**
**TABLOLAR** ..... **iv**
**ŞEKİLLER** ..... **v**
**KISALTMALAR** ..... **vi**
**ÖZET** ..... **1**
**SUMMARY** ..... **3**
**1. GİRİŞ VE AMAÇ** ..... **5**
**2. GENEL BİLGİLER** ..... **9**
2.1. Sistolik Ve Diyastolik Kalp Yetersizliğinin Tanımı ..... 9
2.2. Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu ..... 9
2.2.1. Epidemiyoloji ..... 9
2.2.2. Fizyopatoloji ..... 11
2.2.3. Diğer tanımlayıcı terimler ..... 16
2.3. Prognoz ..... 16
2.4. Kalp Yetersizliğinde Tanımlayıcı Terimler ..... 17
2.5. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması ..... 17
2.6. Kalp Yetersizliğinde Tanısal Testler ..... 18
2.7. Kalp Yetersizliğinin Tedavisi ..... 28
2.7.1. Hastane dışı tedavi ..... 28
2.7.2. Hastane içi tedavi ..... 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 33
3.1. Hasta Seçimi ..... 33
3.2. Değerlendirilen Parametreler ..... 33
3.3. Yöntem ..... 34
3.4. İstatistiksel analiz ..... 35
4. BULGULAR ..... 36
5. TARTIŞMA ..... 42
6. SONUÇ ..... 48
6.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları ..... 48
KAYNAKLAR ..... 49

## TABLOLAR

**Tablo-1:** Ventrikül Kaynaklı Diyastolik Disfonksiyon Nedenleri.....14
**Tablo-2:** PW Doppler ile ölçülen transmitral akım parametrelerinin normal Değerleri.....24
**Tablo-3:** Gruplar arasında hastaların Demografik Verileri,Risk Faktörleri ve EKO Parametreleri.....37
**Tablo-4:** Grup 1 ve Grup 2'nin Bazal ve izlem sonrası ekokardiyografik verilerinin ve BNP değerlerinin karşılaştırılması.....39
**Tablo-5:** İzlem sonunda kalp hızı değerindeki azalmanın; E/Em,BNP değerlerindeki azalmalar ile korelasyonu.....39
**Tablo-6:** E/Em değeri düşük olan hastalarda belirleyici etmenler.....40
**Tablo-7:** E/Em<=14 değeriyle ilişkili hedef kalp hızına ulaşma ve FK çok değişkenli analizi.....41

## ŞEKİLLER

**Şekil-1:** Kalp Döngüsü (Wiggers) .....13
**Şekil-2**: Sol ventrikülden diyastolik doluş süresince kateterden elde edilmiş basınç-volüm ilişkisini gösteren eğri.....15
**Şekil-3**: Normal doluş ve diyastolik fonksiyon bozukluğu tiplerinin Doppler ile elde edilmiş transmitral akım eğrileri ve kateter ile elde edilmiş basınç eğrilerinin bir arada gösterilmesi. J Am Coll Cardiol 1997;30:8-18.....16

**KISALTMALAR**

ACC/AHA: Amerika kalp cemiyeti

ACE: Angiotensin converting enzim

ADA: Amerika diyabet birliği

AF: Atriyal fibrilasyon

AKS: Akut koroner sendromu

AMP: Adenozin monofosfat

ATP: Adenozin Trifosfat

AV: Atriyoventriküler

BNP: Brain natriüretik peptid

CRT: Cardiac resynchronization nkronizasyon therapy

DDG: Doku Doppler görüntüleme

dDT: Deselerasyon time

DEÜTF: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

DZ: Deselerasyon zamanı

EF: Ejection Fraction

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ELANDD: Effect of the long term adminitration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction

EMB: Endomiyokardiyal biyopsiden

ESC: European Society of Cardiology

FK: Fonksiyonel klas

FM: Fizik Muayene

GFR: Glomerül filrasyon hızı

H-ISDN: Hidralazin ve izosorbid dinitrat

HR: Heart rate

İVGZ: İzovolumetrik gevşme zamanı

İVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı

İVKZ: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı

J-DHF: Diastolic heart failure in Japanese

KABG: Koroner arter bypass greft

KAH: Koroner arter hastalığı

LV: Left Ventrikül

LVEDV: Left ventrikul end diyastolik volüme

LVEF: Left Ventrikül Ejection Fraction

LVESV: Left ventrikul end sistolik volüm

MI: Myokardial infarction

MR-proANP: Mid-regional atriyal (veya A tipi) natriuretik peptitin

NT-proBNP: N-terminal pro B tipi natriuretik peptit

NYHA: New York Heart Association

PA: Postero-anterior

PAK: Pulmoner arter katateri

PDE III: Fosfodiesteraz Enzim

PDEİ: Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri

PKG: Perkütan koroner girişim

PND: Paroksismal noktürnal dispne

PROMISE: Prospectıve Randomized Milrinon Survıval Evaluation

PW: pulsed wave

RA: Sağ atriyum

RAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron sistemi

SA: Sol atriyum

SD: Standart deviasyon

SENIOR: Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction

sHF: Systolic heart failure

sKY: Sistolik kalp yetmezliği

SHIFT: Systolic Heart Failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial

SKB: Sistolik kan basıncı

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

SV: Sol Ventrikül

SVH: Sol ventrikül hipertrofisi

SWEDIC: Swedish Doppler-echocardiographic study

Vp: Color M-mod velositesi

**ÖZET**

**Giriş ve amaç:** Sistolik kalp yetmezlikli (sKY) hastalarda etkin olarak kalp hızı düşürülmesinin (< 70/dk) mortaliteyi azalttığı yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(18,120). Fakat bu tedavinin diyastolik fonksiyonlara olan etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada efektif kalp hızı düşürülmesinin sinüs ritmi olan sistolik kalp yetmezlikli hastalarda diyastolik fonksiyonlara ve BNP değerlerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Metod:** Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji bölümünde 2011-2014 yılları arasında sKY tanısı konulmuş ve ilk değerlendirmemiz sırasında diyastolik disfonksiyon tanısı alan ardışık hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri şunlardır: 1- sinüs ritminde olma 2- İstirahat kalp hızının > 70/dk olması 3- Eşlik eden diyastolik disfonksiyn bulunması. Diyastolik disfonksiyon kriteri olarak Doppler ekokardiyogarfide E/Em > 10 olması. Atrial fibrilasyonda olan veya kalp hızı < 70/dk olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya alınana tüm hastalarda ekokardiyografide deyatlı olarak diyastolik fonksiyonlar çalışıldı. Klinik ve demografik parametrelerin verileri alındı. Ayrıca tüm hastalara BNP (brain natriüreitk peptid) düzeyleri bakıldı. Tüm hastalar standart RAS blokeri, beta blokerler, spiranolakton, ihtiyaca göre digital ve diüretik tedavi gibi standart kalp yetmezliği tedavisi verildi ve efektif kalp hızı kontrolü sağlama tedavisi dışında hastaların diğer tedavilerine müdahale edilmedi. Kalp hızı yeterince düşmeyen hastalara (>70/dk) gerekirse ivabradin başlandı. Hastalar aylık kontrollere çağrılarak kan basıncı ve kalp hızı ölçüldü. Tüm hastalar 6 ay izlendi. İzlem sonunda hasta popülasyonu kalp hızı efektif olarak düşen (grup 1) ve efektif olarak düşemeyen grup (grup 2) olmak üzere 2'ye ayrıldı. Çalışma sonunda ekokardiyografi ile diyastolik parametreler ve BNP düzeyleri tekrar çalışıldı.

**Bulgular:** Toplam 50 sKY hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubunun ortalama yaşı 67+-11 yıl idi ve ağırlıklı olarak erkeklerden (%74) oluşmakta idi. Hastaların %68'i iskemik kalp yetmezliği idi. Ortalama LVEF %28 bulundu. Çalışma grubunun başlangıç ve izlem sonrası demografik ve ekokardiyografik verileri tablo 1 de özetlenmiştir. Çalışma sonucunda grup 1 de E/Em oranı anlamlı olarak azalırken (15.8±5.6 - 12.5±5.9 p=0,01), grup 2' de bu oran değişmemiş hatta artmış bulundu (15,5± 5,2 - 17,7±10,7 p= 0,5). Benzer olarak grup 1'de E/A oranı, dDT ve sol atrium alanı gibi diğer diyastolik parametrelerde de izlem sonrası iyileşme gözlendi (tabo 1). Grup 2'de ise diğer hiç bir diyastolik parametrede iyileşme gözlenmedi. BNP değeri her iki grupta da anlamlı olarak azaldı. İzlem sonunda kalp hızı değerindeki azalmanın E/Em, BNP değerlerindeki azalmalar ile korelasyon incelemesinde; kalp hızındaki azalma ile E/Em değerindeki azalma arasında güçlü bir korelasyon (r=0.67),

BNP deki azalma ile de orta derecede korelasyon saptandı. Hedef kalp hızına ulaşmanın ve hastaların başlangıç fonksiyonel kapasitesinin bağımsız olarak E/Em < =14 oranını belirlediği saptandı.

**Sonuç:**

Bu çalışma, sinüs ritmi olan sistolik kalp yetmezlikli hastalarda yapılan etkin kalp hızı kontrolünün diyastolik foksiyonları iyileştirdiği ve sol ventrikül geriliminin azalttığı gösterilmiştir ve bu grup hastalarda yapılan ilk çalışma olması açısından önem arzetmektedir.

**SUMMARY:**

**Introduction:** Recent studies revealed a survival benefit and reverse cardiac remodelling by lowering of heart rate (HR) (<70/min) in systolic heart failure (sHF) patients. However, there is no data about the effects of this therapy on diastolic function in these patients. In this study we aimed to investigate the effect of HR lowering on diastolic function in sHF patients with a sinus rhythm

**Material and Method:**

All subsequent diagnosed sHF patients were included to this prospective observational study between 2011 and 2014. The inclusion criteria was as follows 1-coexisting diastolic dysfunction (E/Em > 10) 2- sinus rhythm 3- resting heart rate > 70 bpm. The patents with atrial fibrilation and heart rate <70 bpm were excluded. Comprehensive diastolic functions were examined by echocardiography. Additionally clinical, demographic, parameters and BNP levels were recorded.

All patients were treated with the standard heart failure therapy including beta blockers, digoxine an ivabradine as necessary with a therapeutic target of HR<70 bpm. The patients were followed-up monthly during 6 month period. At the end of follow up, echocardiography examination and BNP were re-evaluated. The study population were divided into 2 groups whether the target heart rate at final visit were achieved or not. The heart rate below 70 bpm were classified as group 1(27), HR > 70 bpm were classified as group 2 (n=23). At the end of follow up the change of diastolic parameters and BNP values were compared in each group with Wilcoxon test.

**Results:**

A total 50 sHF patients were enrolled the study. Mean age of whole study population was 67+-11 years, predominantly male (74%), and 68% of those were ischemic heart failure. Mean LVEF was 28 %, Baseline and the final echocardiographic parameters and BNP values in each group summarized in Table 3. At the end of the study, E/Em ratio significantly decreased in group 1, whereas this ratio increased in group 2. Similarly other diastolic parameters including E/A ratio, dDT and left atrial area also improved at only group1 patients. A reduced BNP level was significant at both groups. At the end of follow up, the correlation between the delta heart rate, delta BNP and final E/Em was evaluated. There was a strong correlation between delta heart rate and delta E/Em value (r=0,67) and also there was moderate correlation between delta heart rate and delta BNP level. The target heart rate and the basal functional capacity were detected to determine the rate of E/Em<=14 independently.

**Conclusion:**

This study showed that, effective heart rate lowering lead to improvement of diastolic dysfunction compared to a lenient heart rate control in patients with systolic heart failure and sinus rhythm.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Kalp yetersizliği hastalarının artan bakım maliyeti, kalp yetersizliğine bağlanan ölümlerde artış olması ve kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarındaki artıştan da anlaşıldığı üzere kalp yetersizliği prevalansı ve insidansı epidemik düzeylere ulaşmıştır (1). Tüm dünyada kalp yetersizliği yaklaşık 23 milyon kişiyi etkilemektedir. Semptomatik kalp yetersizliği prevalansı Avrupa popülasyonunda % 0.4-2 arasında ile Amerika Birleşik Devletleri ile benzer oranlardadır. Bu oran yaşla birlikte üssel bir artış göstermekte 65 yaş üstündeki hastalarda %6-10'a çıkmaktadır (2). Framingham kalp çalışmasından elde edilen veriler kalp yetersizliği insidansının kadınlarda azalmasına rağmen erkeklerde değişmediğini göstermektedir (3). Kuzey Amerika ve Avrupa'da 40 yaşında bir insanda yaşamı boyunca kalp yetersizliği gelişme riski %20'dir. Valvüler kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü ve aritmiler gibi kardiyak hastalıkların tedavisindeki güncel gelişmeler nedeni ile bu hastalar daha uzun süre yaşamakta ve dolayısı ile kalp yetersizliği prevalansı artmaktadır. Önceleri kalp yetersizliğinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalarda geliştiği düşünülse de epidemiyolojik çalışmalarda kalp yetersizliği gelişen hastaların yaklaşık yarısında korunmuş ya da normal ejeksiyon fraksiyonu bulunmaktadır. Buna göre kalp yetersizliği hastaları kabaca iki gruba ayrılmaktadır:

1- Azalmış ya da deprese olmuş ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetersizliği (Sistolik kalp yetersizliği; bu hastaların bir kısmında diyastolik disfonksiyon vardır)

2- Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetersizliği (Bu hastaların büyük kısmında disfonksiyon vardır)

Geleneksel olarak araştırmacılar, kalp yetersizliği semptom ve bulgularını, sistolik fonksiyon bozukluğu ile açıklamaya çalışmışlardır. Ancak diyastolik fonksiyon bozukluğunun, kalp yetersizliği semptom ve bulgularına yol açabildiği ve bu hastaların prognozları üzerinde etkileri olduğu, giderek anlaşılan bir gerçek haline gelmiştir. Kalp yetersizliği hastalarının yarısında, sistolik fonksiyonların korunduğu, hastalığın nedeninin diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğu çalısmalar ile gösterilmiştir (26,91).

Yatak başında öykü, fizik muayene, elektrokardiyografi ve göğüs radyografisine dayanarak, diyastolik disfonksiyonu sistolik disfonksiyondan ayırmak zordur (92,93). Halbuki kalp kateterizasyonu direkt olarak sol ventrikül doluş basıncını ve relaksasyon hızını belirlemede standart bir tekniktir; fakat yaygın kullanım ve uzun süreli takip için pratik olmayan bir yöntemdir. İki boyutlu ekokardiyografi sistolik disfonksiyon tanısı için mükemmel bir yöntemdir; doppler ekokardiyografi ise diyastolik disfonksiyon tanısında ve

hasta takibinde kullanılabilecek güvenilir, tekrarlanabilir, pratik ve invaziv olmayan bir yöntem olarak kabul görmüştür. Son on yılda diyastolik disfonksiyonun doppler ile değerlendirilmesi ile ilgili kaydedilen ilerlemeler sayesinde kardiyologlar şimdi doppler ekokardiyografi ile hastalığı tanıyabiliyor, yorumlayabiliyor ve prognozunu belirleyip, tedavilerini düzenleyebiliyorlar (94).

Kalp ve vasküler yapılar tarafından salgılanan natriüretik peptitler diüretik, natriüretik ve vazodilatator etkilidirler. B tipi natriüretik peptit diyastol sonu basınç ve hacim artışına bağlı olarak ventrikül kası tarafından sentezlenir (4,5). Natriüretik peptidler etkilerini başlıca natriüretik peptid reseptörleri üzerinden gösterir. İnsan dokusunda üç tip natriüretik peptit reseptörü(A, B, C) belirlenmiştir. A ve B reseptörleri natriüretik ve vazodilatatör etkiden sorumlu iken C reseptörü klirens reseptörü olarak görev yapmaktadır.

Natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonları kalp yetersizliği tanısında ve kesinleşmiş kronik kalp yetersizliği hastalarının tedavisinde yararlı biyolojik göstergeler olarak kabul edimektedir. Tanı, evreleme, hastaneye yatırma, taburcu etme kararlarında ve klinik olay riski olan hastaları belirlemede bu testlerin kullanılmasını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda BNP (B tipi natriüretik peptit) seviyelerinin kalp yetersizliğinin hem şiddeti hem de prognozu ile ilişkili olduğu görülmüştür.

BNP, tüm natriüretik peptidlere özgün 17 aminoasitlik tek halka içeren ve toplam 32 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. BNP'nin granüllerde depolanması çok azdır. Ancak BNP genindeki mRNA döngüsü hızlı olup, uyarı varlığında BNP kısa sürede yüksek miktarda salınabilir (5). Önce 132 aminoasit içeren prepro-BNP sentez edilir. Daha sonra prepro-BNP 108 aminoasit içeren pro-BNP'ye dönüşür. Pro-BNP proteoliz ile aktif BNP ve 76 aminoasit içeren inaktif N-terminal pro-BNP olarak ayrışır. BNP ve N-terminal pro-BNP ventriküllerin geriliminde artış ve çeşitli nörohormonal faktörlerin uyarısıyla miyositlerden koroner sinus aracılığı ile pulsatil olarak dolaşıma salgılanır (6).

Çok sayıda calışma iki en sık kullanılan natriuretik peptit tipi, B tipi natriuretik peptit(BNP) ve N-terminal pro B tipi natriuretik peptit (NT-proBNP) icin, KY'yi dışlayan eşik değerleri araştırmıştır (43-50). Dışlama değerleri akut ortaya cıkan veya belirtilerin kotuleştiği hastalarda (örn. acil servisteki hastalarda) ve belirtilerin daha yavaş ortaya cıktığı hastalarda farklılık gostermektedir. Akut başlangıclı veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama kestirim değeri, NT-proBNP icin 300 pg/mL ve BNP icin 100 pg/mL'dir. Başka bir çalışmada mid-regional atriyal (veya A tipi) natriuretik peptitin(MR-proANP) 120 pg/mL'lik kestirim değerinin akut tablodaki hastalarda NT-proBNP ve BNP'nin yukarıda verilen değerlerinden aşağı olmadığı gösterilmiştir (51). Akut olmayan bicimde karşımıza cıkan

hastalarda uygun dışlayıcı kestirim değeri NT-proBNPicin 125 pg/mL ve BNP icin 35 pg/mL'dir. Akut olmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin KY tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür.(43-50) Tedavi edilmemiş bir hastada normal değerler saptanmasının negatif prediktif değeri yüksektir ve semptomlardan kalp yetersizliğinin sorumlu olma olasılığını azaltır.

Sistolik disfonksiyon yanında diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda da BNP daha az düzeyde yükselebilmektedir. Klinik kalp yetersizliği durumunda sistolik fonksiyonlar normal fakat BNP düzeyi yüksek bulunursa bunun diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliğini işaret ettiği sonucuna varılabilir. Kalp yetersizliği nedeni hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon olan hastalarda ise çok daha yüksek BNP düzeyleri görülmektedir (7,8).

ESC(Avrupa Kalp Birliği) ve ACC/AHA kılavuzlarında kalp yetersizliği olan hastalarda ekokardiyografinin kalp yetersizliği tanısında kullanılabilecek en önemli parametre olduğu belirtilmektedir (9,10). ESC kalp yetersizliği kılavuzunda kalp yetersizliği tanısı akış şemasında muayene, EKG ve PA akciğer grafisinden sonra ekokardiyografi yapılması önerilmektedir. Kalp yetersizliği olan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül boyutları, sağ ventrikül fonksiyonları ve boyutları, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi yanı sıra miyokard viabilitesi ve dissenkroni mutlaka değerlendirilmesi gereken konulardır. Ekokardiyografi ile indirekt olarak dolum basınçlarının tahmin edilebilmesi ve direkt olarak kardiyak boşluklarının hacimlerinin ölçülebilmesi hastanın volüm durumunun ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde de klinisyenlere yardımcı olmaktadır. Kardiyak fonksiyonların ve yapıların değerlendirilmesinde birçok yeni gelişen görüntüleme yöntemi olmasına rağmen ekokardiyografi hala en önemli görüntüleme yöntemi olmayı sürdürmektedir (11,12).

Kalp hızı, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin güçlü bir öngördürücüsüdür (13). Preklinik çalışmalarda, kalp hızının aterogenezisle direkt ilişkili olduğu bildirilmiştir (14-15).Kalp hızı artışı diastolik doluş süresini kısaltmakta ve miyokardın oksijen ihtiyacını artırmaktadır. Bu etkiler sonucunda kardiyovasküler istenmeyen olaylara zemin hazırlamaktadır. Çalışmalarda, kalp hızının azaltılmasıyla miyokardiyal kontraktilitenin arttığı ve enerji sunumunun iyileştiği gösterilmiştir (16-17). Bu verilerden yola çıkılarak kalp hızının azaltılmasının kardiyovasküler sonlanım noktalarını iyileştirebileceği hipotezi tartışılmaya başlanmıştır. 2010 yılında Lancet'de yayımlanan SHIFT (Systolic Heart Failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) çalışması bu hipotezi araştırmak amacıyla dizayn edilmiştir(18).

Bizim çalışmamızda; sistolik kalp yetmezliği olan sinüs ritmindeki hastalarda kalp hızı düşürülmesinin diyastolik fonksiyonlara olumlu etki yapıp yapmadığı ve beyin natriüretik peptid düzeylerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Böylelikle KY ile başvuran hastalarda tedavi takibinde efektif kalp hızı düşürülmesinin ekokardiyografi parametrelerini ve BNP değerlerini iyileştirdiği gösterilecektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Sistolik Ve Diyastolik Kalp Yetersizliğinin Tanımı

Sistolik Kalp yetersizliği, yeterli venöz dönüşe karşın kalbin, istirahat ve egzersiz süresince dokuların metabolik gereksinmelerini karşılayacak oksijenden zengin kanı pompalayamamasıdır. Sistolik Kalp yetersizliği; kalp kapak hastalığı, miyokard ve perikard hastalıkları, diyabet ve hipertansiyon gibi birçok hastalığın sonucunda ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Diyastolik disfonksiyon; bir ya da her iki ventrikülde, ventriküler doluşa karşı direnç gelişmesi sonucu basınç-volüm ilişkisinin bozulması olayıdır (95).

### 2.2 Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu

Diyastolik kalp yetersizliği, kalp yetersizliği semptom ve bulguları ile karekterize, ejeksiyon fraksiyonun korunduğu, diyastolik disfonksiyonun olduğu bir klinik sendromdur. Kavramsal perspektifte diyastolik kalp yetersizliği, ventriküler kavitenin diyastol sırasında, uygun stroke volüm için yeterli kan volumünü alamamasıdır. Bu anormallik, ventriküler relaksasyonun azalması ve/veya ventriküler sertliğin artması sonucu olmaktadır (91). KY'de, tipik olarak hastalarda görülen özellikler: Tipik olarak dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı ve/veya halsizlik gibi KY semptomları, pulmoner konjesyon ya da ayak bileklerinde ödem gibi sıvı retansiyonu bulguları, dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel bir anormalliği işaret eden objektif bir kanıtın olmasıdır.

#### 2.2.1. Epidemiyoloji

ESC'nin temsil ettiği 51 ülkedeki toplam nüfus 900 milyonun üzerindedir ve bu ülkelerde en az 15 milyon kalp yetersizliği oln hasta bulunmaktadır. Kalp yetersizliği prevalansı %2 ile %3 arasında olup 70-80 yaş arasındaki nüfusta prevalans %10 ile %20'ye kadar çıkmaktadır. 40 yaşın üstünde yaşam boyunca kalp yetersizliği gelişme riski %20'dir. Diyastolik kalp yetersizliği olmadan sadece diyastolik disfonksiyonun ya da hafif diyastolik kalp yetersizliğinin (NHYA II) prevalansı bilinmiyor. Hastaneye yatırılan ve polikliniklere basvuran 70 yas üstündeki hastalarda diyastolik kalp yetersizliği prevalansı %50'ye ulasmaktadır (96,97).

Diyastolik kalp yetersizliği yıllık mortalitesi yaklaşık olarak %5-8 kadardır. Buna karşın sistolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi yaklaşık olarak %10-15 kadardır; oysa aynı yaştaki kontrol grubunda yıllık mortalite % 1'dir. Diyastolik kalp yetersizliği hastalarında prognozu, aynı zamanda hastalığın altında yatan patofizyolojiye de bağlıdır. Koroner arter hastaları dışlandığında diyastolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi yaklasık olarak %2-3'tür (98,99). Prevelansın belirlenmesinde yaş en önemli etkenlerden biridir.

Giderek artan veriler gösteriyor ki, 70 yaşın üzerindeki hastalarda diyastolik ile sistolik kalp yetersizliğinin prevalansları hemen hemen eşittir(96,97).

619 hastanın dahil edildiği, New York Heart Failure Registry' sinde, kalp yetersizliğinden dolayı hastaneye yatırılmış, ejeksiyon fraksiyonu % 50 ve üzerinde olan hastaların % 73' ünün kadın olduğu, ortalama yaşlarının 70 olduğu ve bu hastalarda hipertansiyonun %78, sol ventrikül kitlesinde artışın %82, diyabetin % 46 ve obezitenin % 46 oranında görüldüğü saptanmıstır (100). Diyastolik kalp yetersizliği tanısı olan hastaların morbiditesi oldukça yüksektir; yine bunların polikliniğe başvuruşları ve hastaneye yatışları sıktır. Bir yıllık hastaneye yeniden basvuru oranları yaklasık %50'dir. Morbidite oranı hemen hemen sistolik kalp yetersizliği ile aynıdır (96,97). Diyastolik kalp yetersizliği; hipertansiyon, hipertrofik ve restriktif kardiyomyopati, iskemik kalp hastalığı, amiloid kalp hastalığı ve normal yaslılık ile iliskilidir (101,102). Asemptomatik diyastolik disfonksiyon, semptomatik hastalıktan daha yaygındır. Semptomlar ortaya çıktığında, sistolik disfonksiyon semptomlarından ayırt edilemez. Diyastolik kalp yetersizliğinin en erken bulgularından birisi egzersiz dispnesidir (103). Artmış kavite sertliği dolayısı ile diyastolik disfonksiyonu olan hastalar egzersiz sırasında diyastol sonu volümünü artıramazlar (104). Bunun sonucunda stroke volüm uygun sekilde artmaz ve pulmoner venöz konjesyon olur (103,104). Sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda egzersiz intoleransı, doluş basınçlarının artması ve stroke volümünün düşmesine bağlıdır; bunun sonucunda iskelet kaslarının metabolizmasında bozulma ve kas yorgunluğu ortaya çıkar (103,104). Genellikle miyokardiyal hipertrofi, fibrozis veya iskemisi sonucu, sol ventrikül doluşu yavaş veya yetersiz olup pulmoner venöz konjesyon ile sonuçlanır (104). Bu konjesyon paroksismal noktürnal dispne ya da ortopnedeki gibi manifest olabilir (91).

Diyastolik kalp yetersizliği tek başına veya sistolik kalp yetersizliği ile kombine halde bulunabilir. Diyastolik ve sistolik kalp yetersizliklerinin çeşitli kombinasyonları mümkündür. Semptomatik kalp yetersizliği ve diyastolik disfonksiyonu olan tüm hastalarda eğer EF normal ise izole diyastolik kalp yetersizliği; düşük ise kombine, sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği sözkonusudur (91). Sistolik disfonksiyona sahip kalp yetersizliği hastalarında bile, sol ventrikül doluş basınçları sistolik disfonksiyonun ciddiyetinden bağımsız olarak, egzersiz kısıtlılığının derecesi ile sıkı korelasyon içindedir (105,106,107,108). Diyastolik disfonksiyon kalp yetersizliği olan tüm hastalarda vardır; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bakmaksızın diyastolik disfonksiyon, kalp yetersizliğinin şiddetinin ve prognozunun en önemli belirleyici faktörüdür (109).

Kalp yetersizliği hastalarında serum BNP düzeyi ve mortalite, ejeksiyon fraksiyonu veya sol ventrikül dilatasyonu derecesinden ziyade daha çok diyastolik disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur. Böylece diyastolik disfonksiyonun, ejeksiyon fraksiyonuna bakılmaksızın kalp yetersizliğine önemli düzeyde etki ettiği sonucu çıkmıştır (109). İzole diyastolik kalp yetersizliği olan hastalarda, basınç-volüm ilişkisi diyastol sırasında bozulmuştur; normal diyastolik volüme karşın artmış diyastolik basınç vardır. Ne zaman ki diyastolik basınç fazla yükselirse hastalar küçük eforda veya istirahatte semptomatik olurlar (NYHA III-IV). Tedavi ile diyastolik volüm ve basınç düşürülebilir, hastalar daha az semptomatik hale gelebilir (NYHA II); fakat basınç volüm ilişkisi hala anormaldir (91).

The Working Group for European Society of Cardiology' e göre primer diyastolik kalp yetersizliği için üç tane kriterin eş zamanlı olması gerekmektedir:

1.Kalp yetersizliğinin semptom ve bulgularının olması, 2. normal ya da hafif anormal solventrikül sistolik fonksiyonu, 3.kanıtlanmış anormal sol venrikül relaksasyonu, doluşu,diyastolik gerilebilirliği veya sertliği (103). Bazı araştırmacılar daha pratik olması açısından diyastolik kalp yetersizliği tanısının diyastolik disfonksiyon kriterleri aramadan, aşağıdaki iki kriteri karşılaması halinde konulabileceğini ileri sürmüşlerdir:

1. Fragmingham kriterlerine göre kalp yetersizliği semptom ve bulgularının olması, 2. sol ventrikül EF>%50 olması (110).

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 ertelemede kaydedilen başarılar nedeniyle toplam kalp yetersizliği prevalansı artmaktadır(13,14). Bazı ülkelerde kalp yetersizliğine bağlı yaşa göre düzeltilmiş mortalite, modern tedavi yaklaşımları sayesinde giderek azalmaktadır (13,15-17). Kalp yetersizliği hastaneye yatışların %5'ini oluşturmaktadır. Hastanede yatan hastaların %10'unda saptanmaktadır ve hastaneye yatış maliyetleri nedeniyle ulusal sağlık harcamalarının yaklaşık %2'sinden sorumludur(25).

### 2.2.2. Fizyopatoloji

Kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastaların büyük bölümünde altta yatan patoloji sistolik fonksiyon bozukluğu iken, son yıllarda kalp yetersizliği semptom ve bulgularının ortaya çıkmasında diyastolik fonksiyon bozukluğunun da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (65). Kalp yetersizliğinin klinik bulguları olan hastaların %30-50'sinin sistolik fonksiyonları normaldir ve kliniğe sebep olan patoloji diyastolik disfonksiyondur (66). Diyastolik fonksiyonların ve SV dolum basıncının belirlenmesinde Doppler ekokardiyografi

en önemli tanı yöntemidir (67).

**Diyastol ve Diyastolik Disfonksiyonun Tanımlanması**

**a)Hücresel Mekanizmalar:** Hücresel diyastol, ATP hidrolizi ve aktin-miyozin çapraz bağlarının ayrılıp sarkomerik gevşemeye izin vermesi ile başlar. Bu olay sarkoplazmik kalsiyum re-uptake artışı sonucunda hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun azalması ile oluşur. Bu hücresel olaylar miyokarddaki bazı hücrelerde aktif kasılma işlemi halen devam etmekteyken gerçekleşir. Bu sebeplerle SV basıncı halen yükselmeye devam ederken hücresel diyastol başlamış olur. Hücresel diyastolik disfonksiyon, ATP hidrolizindeki azalmaya ve sonrasında bozulan kalsiyum uptake'i ile aktin-miyozin ilişki süresinin uzamasına bağlıdır (67).

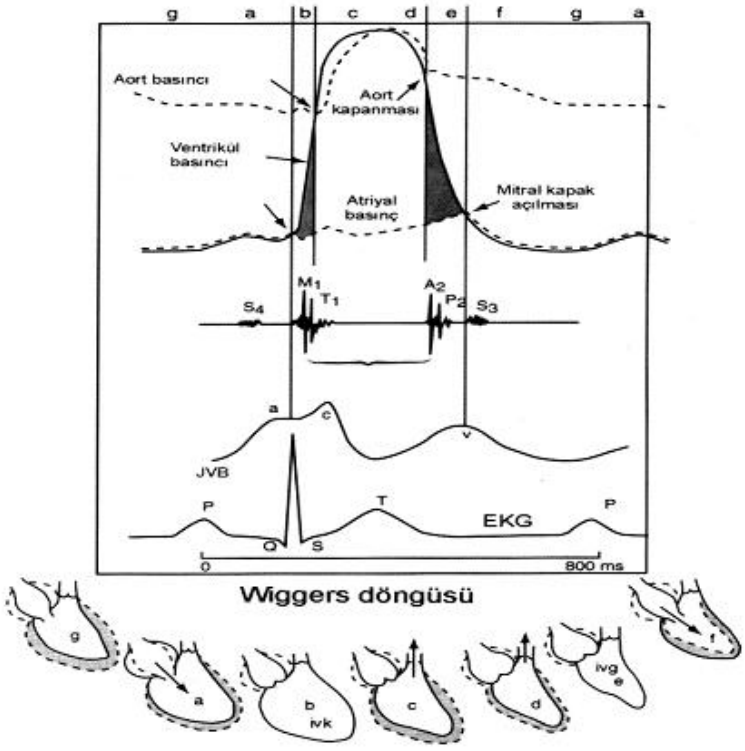
**b) Mekanik Mekanizmalar:** Mekanik diyastol izovolumetrik relaksasyon (gevşeme) fazında sol ventrikül basıncındaki azalmayla başlar. Bu durum metabolik olarak aktif bir dönemdir ve önemli sayıdaki miyokard hücresinin hücresel diyastole girmesini gerektirir (67). Sol ventrikül içinde basınç hızla düşmeye devam eder ve basınç sol atriyum basınç değerinin altına düşünce mitral kapak açılır. Normal kalpte mitral kapak açılması sonrası ventrikülün emme etkisi ile erken hızlı doluş gerçekleşir. Bu süreç tüm diyastolün 1/3'lük süresini kaplar ve perikardiyum ve miyokardiyumun fibroelastik özelliklerine bağımlılık gösterir. Sonrasında gerçekleşen atriyal sistol ile sol ventrikül doluşu tamamlanır. Hücresel diyastolde meydana gelen bozulma diyastolik doluşun bu iki aşamasını da bozar (67). Miyokardiyal fibrosis veya infiltratif hastalıklar miyokard katılığını artırıp pasif doluşu bozar (67). Diyastolik doluş sırası ile gevşeme, doluş ve atriyal kontraksiyon fazları ile gerçekleşir ve bu fazlardan herhangi birinde meydana gelen bozulma diyastolik disfonksiyona neden olur. Normal koşullarda sol ventrikülün %80'i erken diyastolde miyokard gevşemesi ile dolarken, atriyal sistolün diyastolik doluşa katkısı %15–20 dir (68).

**Fizyopatolojik Temeller:** Her bir kalp atımı kontraksiyon, relaksasyon ve doluş fazı olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Kontraksiyon fazı sistole ait iken diğer fazlar diyastole aittir. Bu sıralama Wiggers tarafından tanımlanmıştır ve Wiggers döngüsü olarakta anılır (69). (Şekil 1)

**Sistolik Faz:** Kalpte toplanan kanın perifere atıldığı B-C bölümlerinden oluşur. (B), ejeksiyon öncesi fazdır ve izovolümetrik kasılma zamanı (İVKZ) olarakta anılır ve atriyoventriküler kapakların kapanması yani EKG'deki R dalgası pik noktasından veya birinci kalp sesinin başlangıcı ile başlar ve aort kapağının açılması ile sonlanır bu süre içinde hacim değişikliği olmaksızın basınç artışı meydana gelir. (C), aort kapağının açılması ile kapanması arasındaki ejeksiyon fazıdır. Sistolik pike kadar olan bölüm erken ejeksiyon, pikten sonraki bölüm geç ejeksiyondur (69,70).

**Diyastolik Faz:** Miyokardiyumun gevşeme (relaksasyon) ve esneme (kompliyans) özellikleri belirleyicidir (69,70).

**a)Gevşeme**: Kontraktil elemanların çözülmesi ve miyofibrillerin kontrakte olmadan önceki uzunluklarına dönüşüdür. Na-K ve Ca pompalarının görev aldığı enerjiye gereksinim gösteren aktif bir olaydır. İlk gevşeme sistolün ortasında oluşan sistolik gevşemedir (D), izovolümik gevşeme (E) (İVGZ) aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına değin geçen zamanı temsil eder. Gevşemeyi belirleyen indeksler -dP/ dT(pik negatif dP/dT), IVGZ ve Tau'dur. -dP/dT katetrizasyon sırasında ölçülebilen bir indeks olup aortik kapağın kapandığı andaki sol ventrikül basıncındaki ani düşüşü yansıtır. Aort ve sol ventrikül basınçlarından etkilenmesi nedeni ile değeri sınırlıdır. IVGZ, PW Dopplerle tayin edilebilir ve SV volümü sabit kalmak koşulu ile aortik kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zamanı yansıtır. PW Dopplerde ise aortik akımın bitişi ile mitral diyastolik akımın başlangıcı aralığında geçen süredir. Aort kapağı kapanması ve mitral kapak açılması üzerine etkisi olan bütün faktörlerden etkilenir. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol atriyum basıncı bu süreyi kısaltır. Tau olarak da bilinen gevşeme zaman sabiti invaziv olarak ya da PW Doppler ile hesaplanabilir ve ön yükten etkilenmediği için oldukça değerlidir (69-71).




**Şekil 1**. Kalp Döngüsü (Wiggers)

**b) Esneyebilirlik:** Mitral kapağın açılması sonrasında ventrikül doluşu için gereken SV'nin pasif özelliğidir. Frank-Starling kanununa göre kalp ne kadar çok gevşer ve esnerse o kadar iyi kasılabilir. SV basıncındaki değişime karşı SV volümündeki göreceli değişimi yansıtan dV/dP pasif esneyebilirlik indeksidir. Esneme azaldığında aynı diyastolik volumü sağlayabilmek daha fazla basınç gerektirmektedir. Odacık katılığı (chamber stiffness) ve miyokardiyal katılıktaki artış esneyebilme özelliğini azaltır (69-71). Perikard hastalıkları (tamponad, konstrüksiyon), kapak hastalıkları (akut aort ve mitral yetersizliği, mitral stenoz), kalp dışı bası durumları ve koroner damar tonus artışı gibi durumlar diyastolik fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Ancak diyastolik disfonksiyonun en sık nedenleri ventrikülün kendisinden kaynaklanan patolojilerdir ve bunlar arasında ise çoğunluğu hipertansif kalp hastalığı ve koroner kalp hastalığı oluşturmaktadır. Diyastolik disfonksiyonun ventrikül kaynaklı nedenleri tablo 1'de özetlenmiştir (70,72).

**Tablo 1 Ventrikül Kaynaklı Diyastolik Disfonksiyon Nedenleri**

**Basınç yüklenmesine sekonder hipertrofi ve fibrozis**

1. Hipertansif kalp hastalığı
2. Aort Stenozu

**İskemik kalp hastalığı**

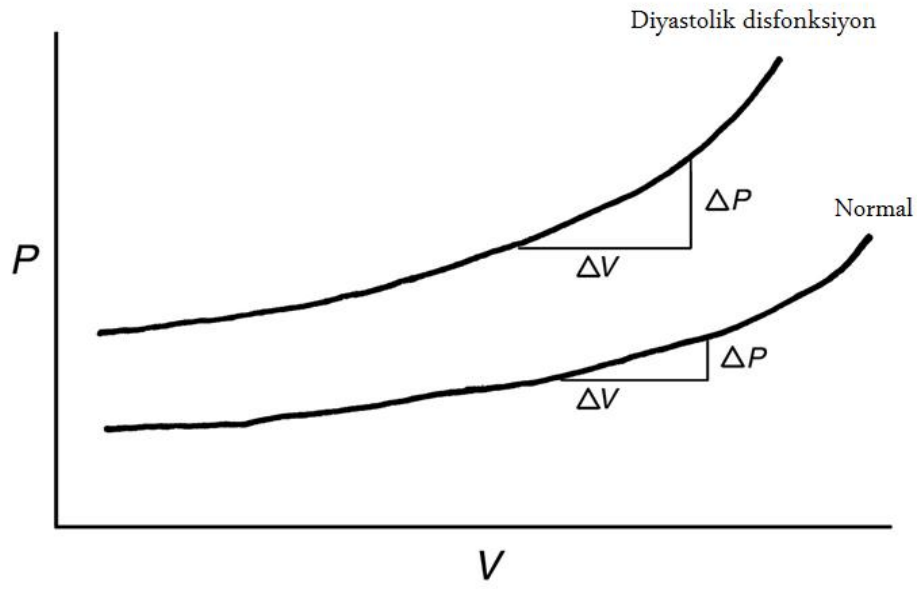
3- Akut miyokardiyal iskemi

4- Kronik koroner arter hastalığı

**Kardiyomiyopatiler**

3. Hipertrofik
4. İnfiltratif (amiloidozis, hemosiderinozis vb.)
5. Restriktif

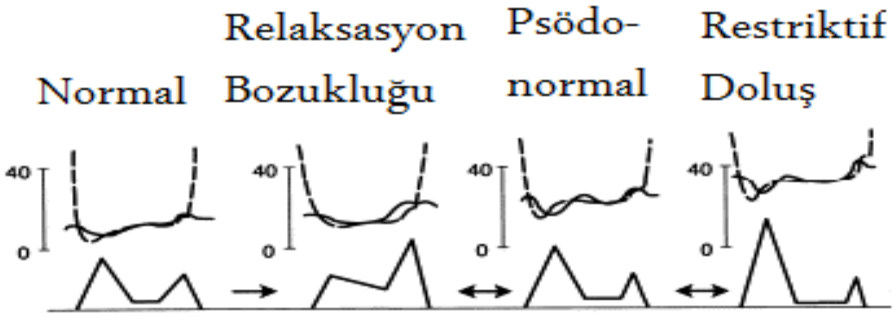
**Sol ventrikül kavitesi sertliği ve kompliyansı**: Sol ventrikül doluşu diyastol boyunca gerçekleşir ve sol ventrikül doluşu ile birlikte sol ventrikül basıncı da yükselir. Diyastolik kavite sertliğini değerlendirmek için farklı metodlar denenmiştir (113). Basit bir metod, sol ventrikülün diyastolik basıncı ile volümünün ilişkisine dayanan bir metoddur (111). Sol ventrikül basınç-volüm grafigi "exponensial" dir (112); böylece ventrikül volümü artığı sırada, ventrikül sertliği (dp/dv) artar; halbuki kompliyans (dv/dp) düşer(şekil-2) (111).




***Şekil-2**: Sol ventrikülden diyastolik doluş süresince kateterden elde edilmiş basınç-volüm ilişkisini gösteren eğri. Diyastolik disfonksiyon geliştiğinde, normale göre aynı volüme karşı artış gösteren sol ventrikül basıncı daha fazladır. Diastolic Dysfunction. Kapila R, Mahajan RP.*

LV diyastolik disfonksiyonda genellikle hastalık sürecinin ilk bozukluğu relaksasyonda ortaya çıkar. Relaksasyondaki bozukluk mitral akım hızı eğrisinde spesifik değişikliklere yol açar(şekil-4). Bu dönemde sol ventrikül basıncındaki düşüş hızı yavaştır, relaksasyon süresi uzamış olup mid ya da geç diyastole kadar sürebilir. Ventrikül relaksasyonun hızının azalmasından dolayı düşük başlangıç itici kuvveti oluşur ve bu da mitral kapak seviyesinde düşük E hızı ile sonuçlanır. Ventriküler relaksasyon mid ya da geç diyastole kadar sürebilir, bunun anlamı mid diyastolde ventrikülün daha az dolması ve transmitral akım hızı eğrisinin uzaması demektir. Buna karşı kompansatuar olarak atriyal kontraksiyon ile yüksek rezidual atriyal önyükten dolayı transmitral akım hızı artar, bu da yüksek A hızına neden olur. Böylece anormal relaksasyonu olan kalpte düşük E hızı, yüksek A hızı ve uzamış deselerasyon zamanı vardır (94). Hastalığın geç evrelerinde kavite kompliyansı düşer ve ortalama diyastolik basıncın yükselmesine yol açar. Sol ventrikül kavite kompliyansının azalması spesifik transmitral akım patternlerini ortaya koyar. Yüksek sol atriyum basıncı mitral kapak açıldığı sırada, erken diyastolde büyük atriyo-ventriküler gradiyente ve sol ventriküle kanın hızlı akışına yol açar. Mitral kapak akım hızı eğrisinde yüksek E dalgası oluşur.Sol ventrikül basıncının hızla yükselmesi ile transmitral akım hızının deselerasyonu hızlı olur. Atriyal kontraksiyon sırasında ileriye yönelik akım hızı yavaş olur,

çünkü sol ventrikülün hemen tamamı erken diyastolde dolmustur. Ayrıca kan volümünün önemli bir kısmı atriyal kontraksiyon ile pulmoner venlere kaçar, çünkü sol ventrikül diyastolik basıncı yüksek olduğundan atriyum büyük önyüke karşı kasılmaktadır (94). Relaksasyon bozukluğu ilerlemiş hastalarda, daha yüksek atriyal basınç ve daha düşük sol ventrikül kompliyansı sonucu diyastolik fonksiyon daha kötüye gitmiştir. Böylece E hızı artar, deselerasyon süresi kısalır ve bunun sonucunda mitral akım hızı eğrileri normale benzer oluşur (114). Yüksek dolum basınçları ile birlikte normal görünümlü mitral akım patternleri ile ortaya çıkan bu olay psödonormalizasyon olarak adlandırılır (şekil-3).




***Şekil-3****: Normal doluş ve diyastolik fonksiyon bozukluğu tiplerinin Doppler ile elde edilmiş transmitral akım eğrileri ve kateter ile elde edilmiş basınç eğrilerinin bir arada gösterilmesi. J Am Coll Cardiol 1997;30:8-18.*

**2.2.3. Diğer tanımlayıcı terimler:**

Hafif, orta şiddette ya da şiddetli kalp yetersizliği klinik tabloyu tanımlamada kullanılır. Hafif kalp yetersizliği önemli boyutta dispne ya da halsizlik bulunmaksızın hareket edebilen hastaları, şiddetli kalp yetersizliği belirgin ölçüde semptomatik olan ve sık sık tıbbi bakım uygulanması gereken hastaları, orta şiddette kalp yetersizliği ise geri kalan hasta grubunu tanımlar.

**2.3. Prognoz**

Kalp yetersizliği, prognozu kötü olan progresif bir hastalıktır. Tüm gelişmelere rağmen semptomların ortaya çıkışından sonra kalp yetersizliği giderek artan mortalite, semptomların ilerleyişi ve tekrarlayan hastaneye yatışlarla karakterize bir tablo çizer. Prognoz genellikle kötüdür ancak bazı hastalar uzun yıllar yaşayabilir(12, 14, 19, 20). Genelde hastaların %50'si 5 yıl içinde ölmektedir. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40'ı bir yıl

içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatırılmaktadır. Yatış süresi içinde ölüm oranı %18-30 arasındayken, hastaneden çıktıktan sonra ise bu oran %14'tür. 65 yaş üstünde hastaneye yatan vakalar arasında kalp yetmezlikli hastalar ilk sıradadır. Kalp yetersizliğinde hastaneye yatışların %60'dan fazlası kronik kalp yetersizliğinin dekompansayonuna bağlıdır (21).

### 2.4. Kalp Yetersizliğinde Tanımlayıcı Terimler:

***Akut ve kronik kalp yetersizliği***

Akut kalp yetersizliği yeni başlayan nefes darlığı veya kronik kalp yetersizliğinin dekompanse olması şeklinde tanımlanmaktadır. Hastalarda periferik hipoperfüzyonla beraber pulmoner veya periferik ödem tablosu vardır. Akut kalp yetersizliğinin klinik formları akciğer ödemi, kardiyojenik şok, hipertansif akut kalp yetersizliği, dekompanse kalp yetersizliği ve sağ kalp yetersizliğidir(22). Kronik kalp yetersizliğinde birçok adaptif mekanizmanın etkin olması nedeniyle düşük kardiyak debi daha iyi tolere edilebilir. Kronik kalp yetersizliğinin dekompansasyonu hastaneye yatış gerektiren en yaygın kalp yetersizliği formudur ve olguların %60'nı oluşturur.

### 2.5. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması

Kalp yetersizliği şiddetini belirlemede yaygın olarak iki sınıflandırma kullanılır. Bunlardan biri semptomlar ve egzersiz kapasitesinin temel alındığı New York Kalp Birliği'nin (NYHA: New York Kalp Birliği) fonksiyonel kapasite sınıflandırmasıdır(23,24)**.** NYHA sınıflandırmasının klinikte yararlı olduğu görülmüş ve randomize çalışmaların çoğunda rutin olarak kullanılmıştır. Diğeri kalp yetersizliğini yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayıran Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) sınıflamasıdır. Evre A'da kalp yetersizliği gelişimi için yüksek riske sahip hastalar, Evre B'de kalp yetersizliğine yol açabilecek yapısal kalp hastalığı gelişmiş ancak semptom ve bulguları olmayan hastalar bulunmaktadır. Belirgin kalp yetersizliği bulunan hastaların hepsi C ve D evrelerindedir (25).

**NYHA işlevsel sınıflandırması**

Bu sınıflandırma semptomları ve fiziksel aktiviteyi temel alır:

-Sınıf I: Fiziksel hareket kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmaz.

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

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

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

**ACC/AHA kalp yetersizliği evreleri:**

Bu sınıflandırmada kalp kasının yapısı ya da hasarı temelinde kalp yetersizliği evrelendirilmesi yapılır.

-Evre A: Kalp yetersizliği gelişme riski yüksek, risk faktörlerinin varlığı (HT, DM vs) söz konusudur. Saptanan herhangi bir yapısal ya da işlevsel anormallik yoktur; herhangi bir bulgu ya da semptom yoktur.

-Evre B: Kalp yetersizliği gelişmesiyle yakından bağlantılı gelişmiş yapısal kalp hastalığı vardır, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yoktur.

-Evre C: Semptomatik kalp hastalığı ve altta yatan yapısal kalp hastalığı vardır.

-Evre D: Maksimum tıbbi tedaviye rağmen ilerlemiş gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve dinlenme halinde saptanmış kalp yetersizliği semptomları vardır.

## 2.6. Kalp Yetersizliğinde Tanısal Testler:

### 2.6.1. Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliğinde elektrokardiyografik değişiklikler sık görülür ve normal elektrokardiyografi(EKG) sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu %90 oranında dışlamaktadır (27). Bu elektrokardiyografik değişiklikler geçirilmiş miyokard infarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, miyokard iskemisini gösteren T dalga değişiklikleri, sol ventrikül (LV) hipertrofisi, özgül olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Dal blokları ve intraventriküler ileti gecikmeleri kalp yetersizliği hastalarında sık görülen EKG bulgularıdır. İskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresi prognozun bir göstergesi olabilir (28). İskemik kalp hastalığı olanlarda anterior Q dalgası ve sol dal bloku azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) iyi bir göstergesidir (29). EKG’de atriyal fibrilasyon, flatter ve ventriküler aritmi saptanması kalp yetersizliği tedavisinin yönlendirilmesinde önem taşır.

### 2.6.2. Telekardiyografi

Kalp yetersizliğinde telekardiyografi tanısal incelemelerin temel bileşenlerinden biridir. Telekardiyografi ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik anormalliklerle birleştirildiğinde tanısal değer taşır (30). Telekardiyografi(iki düzlemli) kardiyomegali, pulmoner konjesyon ve plevral sıvı saptanması ve dispneye katkı yapan pulmoner hastalık ya da enfeksiyonların gösterilmesinde önemli bilgiler verir. Kalp yetersizliğinin en sık bulgusu kardiyomegalidir (31). Kardiyomegali akut kalp yetersizliği ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen kalp yetersizliğinde sıklıkla bulunmamakla birlikte kronik kalp yetersizliğinde de bulunmayabilir (22). İnterstisyel ve alveolar ödem ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun önemli bir bulgusudur.

### 2.6.3. Laboratuvar testleri

Kalp yetersizliği şüphesi olan hastaların tanısal değerlendirmesinde tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri), serum elektrolitleri, serum kreatinin, tahmini glomerül filrasyon hızı (GFR), glukoz, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve idrar incelemesi rutin önerilen testler arasında yer alır (32).

Anemi, kalp yetersizliğini şiddetlendirebilmektedir. Ayrıca nefes darlığı olan hastalarda artmış hematokrit değeri pulmoner hastalıklar, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve pulmoner arteriyovenöz malformasyondan kaynaklanabilmektedir. Kalp yetersizliğinde aşırı kullanılan diüretik, ACE inhibitörleri ve bazen potasyum tutucu diüretikler renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Hiponatremi ve renal fonksiyon bozukluğu kalp yetersizliğinde kötü prognoz parametreleri olarak bilinmektedir (22). İdrar analizi; proteinüri ve glikozürinin saptanması açısından faydalıdır. Karaciğer enzim yüksekliği; artmış hepatik konjesyona bağlı olabilir. Tirotoksikoz sebebiyle olan kalp yetersizliği sıklıkla hızlı ventrikül yanıtlı atriyal fibrilasyonla ilişkilidir.

***Natriüretik peptidler:***

Natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonları, kalp yetersizliği tanısında ve kesinleşmiş kronik kalp yetersizliği hastalarının tedavisinde yararlı biyolojik göstergelerdir. Tanı, evreleme, hastaneye yatırma, taburcu etme kararlarında ve klinik olay riski olan hastaları belirlemede bu testlerin kullanılmasını destekleyen kanıtlar vardır. İlaç tedavisinin izlenmesinde ve kalp yetersizliği tedavisinin yönlendirilmesinde natriüretik peptidlerin kullanılmasına ilişkin kanıtlar henüz yetersizdir. Tedavi edilmemiş bir hastada normal değerler saptanmasının negatif prediktif değeri yüksektir ve semptomlardan kalp

yetersizliğinin sorumlu olma olasılığını azaltır. Optimal tedaviye rağmen natriüretik peptid düzeylerinin yüksek olması kötü prognozla ilişkili olabilir.

Kalp yetersizliği tanı (33) ve tedavisinde (34) B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) kullanılabilecek testlerdir. NT-proBNP plazma seviyeleri BNP ile benzerken ani kardiyak fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP seviyeleri BNP'ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda artmaktadır. BNP'ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle daha spesifik bir belirleyicidir. Miyokard duvar stresindeki herhangi bir artışa yanıt olarak natriüretik peptid değerleri yükselmektedir. Sol ventrikül sistolik işlevi korunan hastalarda değerler genellikle daha düşüktür. Çoğunlukla acil serviste kalp yetersizliği tanısı için kullanılan natriüretik peptidlerin değerlendirilmesinde kabul edilmiş kesin sınır değerler bulunmamaktadır. LV dolum basıncındaki ani değişiklikler, natriüretik peptidlerin yarılanma ömürlerinin göreceli uzun olması nedeniyle, peptid düzeylerinde hızlı değişiklikler şeklinde yansımayabilmektedir. LV hipertrofisi, taşikardi, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi, miyokard iskemisi, hipoksemi, böbrek işlev bozukluğu, ileri yaş, karaciğer sirozu, sepsis ve enfeksiyon, natriüretik peptid düzeylerinde artış gözlenen kalp yetersizliği dışındaki durumlardır. Natriüretik peptidler hastaneden taburculuk öncesinde prognoz değerlendirmesinde ve kalp yetersizliği tedavisinin etkinliğini izlemede yararlı olmaktadır.

***Troponinler:***

Kalp yetersizliği şüphesi olan hastalarda klinik tablo akut koroner sendromu (AKS) düşündürüyorsa troponin I ya da T ölçülmelidir. Akut dekompanse kalp yetmezlikli olguların yaklaşık üçte birinde en önemli neden iskemidir. Kardiyak troponinlerde artış miyosit nekrozuna işaret eder. Miyosit hasarındaki başlıca faktörler aşırı sempatik aktivite, renin-anjiotensin-aldosteron sistem aktivasyonu, anormal miyosit kalsiyum yükü, inflamatuar sitokinler, nitrik oksit, oksidatif ve mekanik strestir. Şiddetli kalp yetersizliğinde akut koroner sendroma bağlı miyokard iskemisi kanıtı bulunmasa da hastalardaki kalp yetersizliği dekompansasyon atakları sırasında kardiyak troponinlerde hafif artış olabilir. Kalp yetersizliğinde troponin yükselmesi, özellikle tabloya natriüretik peptidlerde artış da eşlik ediyorsa güçlü bir prognoz göstergesi kabul edilir (35). Akut dekompanse kalp yetersizliğinin her atağında miyokard fonksiyonu daha da bozulduğu için özellikle troponinleri artış gösteren hastalarda prognoz daha kötüye gider. Troponin pozitif olgularda iskemik kalp yetersizliğine bağlı mortalite %8.4 iken, iskemik olmayanlarda % 7.4'tür. Troponin negatif olgularda ise mortalite oranları sırasıyla iskemik olanlarda % 2.8 ve iskemik olmayanlarda %2.6'dır (36).

***Nörohormonal belirteçler:***

Kalp yetersizliğine diğer bazı nörohormonal belirteçlerde (norepinefrin, renin, aldosteron, endotelin, arginin, vazopresin) artış da eşlik etmektedir. Yararlı olmakla birlikte, tanısal ya da prognostik amaçlarla nöroendokrin aktivasyonun değerlendirmesi şart değildir.

### 2.6.4. Ekokardiyografi

Kalp yetersizliği tanısı için istirahat sırasında kardiyak fonksiyon bozukluğu objektif olarak gösterilmelidir. Bunun için en çok tercih edilen metod ekokardiyografidir (22). Ekokardiyografi kolay erişilebilen, invazif olmayan, hızlı ve güvenli bir yöntemdir ve kalp anatomisi, duvar hareketleri, kapak fonksiyonları konularında kapsamlı bilgiler verir. Kalp yetersizliği ile başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LV çapları, duvar kalınlıkları ve kapak yapılarını değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi yapılmalıdır (27). Ekokardiyografi kardiyak fonksiyon bozukluğuna ilave olarak kalp yetersizliği etyolojisi ile ilgili yararlı bilgiler de vermektedir (17).

Ekokardiyografi tekrarı sadece hastaların takibi sırasında klinik durumunda belirgin değişiklik meydana geldiğinde önerilmektedir. Ejeksiyon fraksiyonunun sık ve düzenli aralıklarla takibi önerilmemektedir (22,32).

**Diyastolik Disfonksiyon Tanısında Ekokardiyografi**

PW (pulsed wave) Doppler ile elde edilen transmitral ve pulmoner ven akım parametreleri diyastolik disfonksiyon tanısında kullanılmaktadır. Mitral akım paternini kaydetmek için örnekleme volümü anüler çizginin 1 cm üzerinde leaflet uçlarına eş gelen noktaya konulmalıdır. PW Doppler akımın spektral analizinde 4 klasik periyod vardır (70).

**1) İzovolümetrik gevşeme periyodu**

Aort kapağının kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etki eden bütün faktörlerden etkilenir. Düşük aort diyastolik basıncı ve yüksek sol atrium (SA) basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi kısaltırlar. SA doluş basıncı artmadan ve E/A oranı değismeden gözlenen ilk bozulma IVGZ'de olmaktadır. IVGZ için 50 yaş altında 65-90 msn, 50 yaş üzerinde 70-110 msn arası değerler normal kabul edilir.

**2) Hızlı Doluş Periyodu**

E dalgası, E akım hızı, hız zaman integrali ve deselerasyon zamanı (DZ) ile belirlenir. DZ pik E akım hızı noktasından gradientin sıfırlanmasına kadar geçen süredir.

**3)Diyastasis**

Hızlı doluşu takiben sol atrium-sol ventrikül arası basıncın eşitlendiği anda akımın en aza indiği yavaş doluş fazıdır.

**4)Atrial Katkı**

Diyastol sonunda atrium kasılarak atım hacmine katkıda bulunmak üzere içinde kalan kanı sol ventriküle aktarır. A dalgası, akım hızı, süresi ve hız zaman integrali ile ifade edilir (70). Transmitral doppler parametrelerinin yaşa göre normal sınırları tablo 2'de gösterilmiştir. Diyastolik disfonksiyonun doğal seyri hafiften ciddiye doğru 5 aşama gösterir.

**1)Normal Patern**

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde E/A>1, DZ 200 ± 40 msn'dir. Yapılan çalışmalar transmitral akım paterninin yaştan etkilendiğini ortaya koymuştur. Yaş ilerledikçe özellikle 50 yaş üzerinde E/A oranı küçülmeye başlar, E/A<1 olabilir. DZ normal değerlerin üzerine çıkabilir (70–72).

**2)Uzamış Gevşeme Paterni**

E akım hızında azalma, A akım hızında artma (E/A<1), DZ ve IVGZ'de uzama ile belirlenir. SA-SV arası erken diyastolik basınç gradientindeki azalmaya bağlı olarak erken doluş hızında düşme ile uzamış gevşeme oluşur. A dalgası akım hızındaki artış atrium katkısının arttığını gösterir. Tipik olarak SVH, SV iskemisi varlığında ve artan yaşla birlikte gözlenir. Kateterizasyon çalısmalarında bu evrede SV diyastol sonu basıncı normal sınırlarda saptanmıştır (70,72).

**3)Yalancı Normal (psödo-normal) Patern**

Gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın eklenmesi ile oluşur. SV diyastol sonu basıncı normalin üst sınırını aşmıştır. Normal Doppler akım parametrelerini taklit etmesi nedeni ile normalden ayırımı gereklidir (70,72).

**4)Restriktif Patern**

Gevşeme ve esneyebilme özelliklerinin kaybolduğu bu aşamada miyokardiyal katılık (stiffness) ön plandadır. Sol ventrikül doluş basıncındaki artma, yüksek SA basıncına neden olur. Mitral kapağın açılması ile birlikte hızlı ve kısa süreli erken diyastolik doluş ile 1 m/sn 'lik yüksek E akım hızı ve 150 msn'nin altında DZ ile karakterizedir. Atriumun katkısı yükselen SV diyastol sonu basıncı nedeni ile oldukça azalmıştır (E/A>2) (70,72).

**5)İleri Restriktif Patern**

SV basıncının SA basıncını aşması nedeniyle A akım örneği neredeyse kaybolmuştur. Yapılan çalısmalarda A dalgasının kaybolmasının nedeninin atrium fibrozisi ve buna bağlı olarak gelişen atrium sistolik disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir. SV sistolik fonksiyonuna bağlı olmaksızın kötü prognoz göstergesidir (71,72). Yaş, kalp hızı, PR intervali, solunum, ilaçlar, ön ve ard yük gibi fizyolojik değişkenler mitral Doppler parametrelerine etki ederler (70). Yaş ilerledikçe diyastolik fonksiyonlarda azalma olur. Bu azalma duvar kalınlığında artma, gevşeme ve esneyebilirlikteki azalma ve SV kitle indeksindeki artma ile ilgili bulunmuştur. Solunumun transmitral akıma başlıca etkisi inspiryumda önyükün azalması sonucunda E dalgası hızı ve hız zaman integralinin azalmasıdır. Triküspit kapak üzerinde ise E ve A zirve hızları artar. Tetkik sırasında hasta sakin nefes almalı ve kayıtlar ekspiryum sonunda alınmalıdır (70). Kalp hızındaki artma ile birlikte E dalga hızı ve hız-zaman integralinde değişiklik olmazken A dalga hız ve integralinde artma olmaktadır. Bir çalışmada ise kalp hızında 100/dk'ya kadar olan artışlarda E dalgası hız ve integralinde azalma, A dalgası hız ve integralinde ise artma olmakta, 100/dk üzerinde ise E-A füzyon görünümü izlenmektedir. PR uzaması özellikle >250 msn olduğunda E hızında düşme, A hızında artma olmakta, büyük A paterni gözlenmektedir (70).

**Diyastolik Disfonksiyon Tanısında Doku Doppler Yöntemi:**

Doku Doppler ile yüksek yoğunluklu ve düşük hızlı miyokardiyum dokusu incelenmektedir. Örnek volüm incelenecek miyokardiyum alanına yerleştirilir, 50–100 mm/sn hızla (sweep rate) ve -20/+20 cm/sn (tissue rate) hız aralığında alınır. Mitral annulusdaki longitudinal miyokardiyal lifler bölgesel anormalliklerden daha az etkilenir ve global sol ventrikül gevşemesini diğer miyokard bölgelerinden daha iyi gösterir. Doku Doppler görüntüleme (DDG) ile erken diyastolik (Em), geç diyastolik (Am) ve sistolik (Sm) olmak üzere 3 dalga elde edilir. İzovolumetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ) ve izovolumetrik gevşme zamanı (İVGZ) zamanı sırasında ise küçük bifazik dalgalar izlenir. Miyokardiyal hızlar mitral annulustan apekse doğru azalır. Genç ve sağlıklı bireylerde atktif ventriküler gevşeme ve doluş atriyal katkıdan daha önemlidir ve Em dalgası, Am dalgasından daha yüksek hızlıdır. Buna bağlı olarakta Em/Am>1 olarak hesaplanır (73,74). Yaşlanma ile zirve Em hızı azalır, zirve Am hızı artar, İVGZm zamanı uzar (74). Yaşa bağlı Em /Am<1 değişimi septal anulus için 40-50 yaş aralığında gerçekleşirken lateral anulus için bu değişim 60 yaş üzerinde gerçekleşir (75). DDG ile bozulmuş gevşemenin erken evrelerinde IVGZ'de uzama, Em'de belirgin azalma ve Am'de hafif artış izlenir ve Em/Am<1 haline gelir (73,74).

Restriktif doluş formu izlenen daha ileri diyastolik disfonksiyon evrelerinde Am ‘de azalır. Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde DDG’nin konvansiyonel Doppler yöntemlerinden iki temel farkı vardır. DDG ile örnek volümün yerleştirildiği yere ait hızlar siklus boyunca kaydedildiği için bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında fikir vermektedir. Bu özellik, özellikle iskemik kalp hastalıklarının tanısında uygulama alanı bulmuştur. İskeminin tetiklenmesiyle birlikte ilgili bölgelerde öncelikle diyastolik hızların ve ardından da sistolik hızların bozulduğu gösterilmiştir (70). İkinci önemli farklılık ise DDG ile elde edilen diyastolik parametrelerin geleneksel yöntemlere göre önyükten, doluş basıncından daha az etkilenmesidir. Böylece diyastolik fonksiyonlar hastalığın hiçbir evresinde normalize olamaz. Konvansiyonel Dopplerde görülen psödonormal paterni net olarak ayırtedebilmesi nedeni ile güvenilir bir tetkiktir.

DDG ile kombine uygulanan PW Doppler uygulaması diyastolik disfonksiyonun tanısının ve evresinin tesbitinde yalnız geleneksel PW Doppler kullanımına göre daha duyarlı ve güvenilir veriler elde edilmesine olanak sağlamaktadır (70,73,76).

**İzovolumetrik Gevşeme Zamanı(İVGZ**):İVGZ, sol ventrikül hacminin sabit kaldığı aort kapağın kapanmasından mitral kapağın kapanmasına kadar geçen süredir. Dolayısıyla IVGZ aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir (77).

**TABLO 2 PW Doppler ile ölçülen transmitral akım parametrelerinin normal değerleri**

| Parametre | 3. Dekad | 4. Dekad | 5. Dekad | 6. Dekad | 7. Dekad | ≥8. Dekad |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Zirve E (cm/(sn) | 75 ± 12 | 67 ± 14 | 72 ± 14 | 62 ± 10 | 62 ± 13 | 64 ± 19 |
| Zirve A (cm/(sn) | 36 ± 9 | 39 ± 10 | 46 ± 9 | 49 ± 8 | 62 ± 11 | 67 ± 17 |
| E/A | 2,2 ± 0,7 | 1,7 ± 0,4 | 1,6 ± 0,4 | 1,3 ± 0,2 | 1,0 ± 0,2 | 1,0 ± 0,4 |
| DZ (msn) | 182 ± 19 | 176 ± 19 | 177 ± 23 | 201 ± 22 | 214 ± 41 | 219 ± 42 |
| IVGZ (msn) | 71 ± 11 | 79 ± 8 | 79 ± 13 | 88 ± 18 | 94 ± 17 | 86 ±15 |

DT: Deselerasyon zamanı, İVGZ: izovolümetrik gevşeme zamanı

**Pulmoner Ven PW Doppler İncelemesi**: Pulmoner ven akımı PW doppler eğrisi diyastolik fonksiyon bozukluğunun iyi bir belireyicisi olup normal örnekten ayrılmasına yardım olmak için kullanılmaktadır (78). Transmitral akımın doppler analizinin yeterli olmadığı durumlarda pulmoner ven akımının doppler analizi faydalı ek bilgiler verebilir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi yanında, sol atriyal doluş basıncının bilinmesi gereken her durumda pulmoner ven akımı doppler analizinin faydalı olduğu

gösterilmiştir. Pulmoner venlerden sol atriyal doluşunda doppler velosite değişikliklerini tespit etmek amacıyla kullanılır. Pulmoner ve doppler kayıtları renkli akım rehberliğinde PW sample volümünün 1-3 cm pulmoner ven içine akıma paralel olarak yerleştirilmesi ile elde edilir. Ventriküler doluştan farklı olarak sol atriyal doluş hem sistol de hemde diyastolde olur. Sonuç olarak sağlıklı insanlarda pulmoner ven akımları sistolik (S) ve diyastolik (D) dalgalardan oluşur. Atriyal kontraksiyonu takiben sistolik doluş ayrıca sol atriyum kompliansı, ortalama sol atriyum basıncı (79), sol ventrikül basıncı (80) ve mitral regürjitasyon varlığı ya da yokluğundan da (81) etkilenir. Diyastolik atriyal doluş (D dalgası) pulmoner ven ile sol atriyum arasındaki basınç gradiyenti nedeni ile olur. Bu basınç gradiyenti atriyoventriküler doluş sırasında erken sol ventrikülün diyastolu esnasında oluşur ve erken velosite ve onun DZ ile aynı faktörlerden etkilenir.

Normal sol atriyum basıncı varlığında sistolik akım dominattır, ve sol atriyumun sistolik doluş fraksiyonu genellikle %60 dan daha fazladır. S ve D dalgalarını takiben atriyal kontraksiyonu yansıtan (A dalgası ) küçük bir ters komponenti mevcuttur. Bu akım pulmoner ven – sol atriyal bileşkede kapakçıklar olmamasından kaynaklanmaktadır (82) ve önemsizdir. Normal gradyent ve komliyans atriyoventriküler doluşun sol atriyum kontraksiyonu esnasında ileri doğru olmasını sağlar (83). Sol atriyum basıncı arttıkça antegrad sistolik akım azalır ve diyastolik dalgalar daha belirgin hale gelir. DZ ve D dalgasıda mitral inflow E dalgası ve DZ ile aynı mekanizma ile daha kısa hale gelir. Anormal sol ventrikül releksasyonu ve kompliansı ile sol ventrikül end diyastolik basınçtaki bir artış atriyal kontraksiyon ile minimal atriyoventriküler doluşa ve belirgin ve uzamış pulmoner ven A dalgası ters dönmeşine neden olur. Bu süre mitral inflow (A) dalgası süresindan daha uzun hale gelir. Son olarak mekanik atriyal yetersizlik sonucunda sol atriyal kontraksiyon pulmoner ven A dalgasının süre ve amplitüdünde azalmaya neden olur (84). Mitral inflow ve DZ'ye benzer şekilde ki bunlar U şeklinde bir patern göstermekteydiler, pulmoner ven S/D oranı artan sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ters dönmüş bir U paterni ile takip eder. Sol atriyum basıncını azaltan valsalva, nitrogliserin, diüretik uygulaması pulmoner ven akımlarındaki bu değişikliklerin bazılarını düzeltebilir. Birçok çalışmada izole diyastolik disfonksiyonda ve normal sol ventrikül sistolik fonksiyonunda mitral ve pulmoner akımı doluş basınçları ile açıkça ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Buna ek olarak doluş basınçlarını öngören mitral ve pulmoner venöz indeksler sinüs ritminin varlığına bağımlıdır. Yeni doppler parametreleri doku doppleri, renli M-mod velosite propogasyonu atriyal fibrillasyonda ya da füzyon ya da yakın füzyonda doğruluklarını korurlar.

**Renkli M – Mod Akım Yayılım Hızı (Velocity Propogation ):** Sol ventrikül erken doluş akımının ventrikül içerisine yayılım hızı, ilk olarak Brun ve ark. Tarafından renkli M-mod kullanılarak ortaya konan bir sol ventrikül gevşeme göstergesidir (85). Renkli M-mod ekokardiogarfi hem uzaysal (yaklaşık olarak 1 mm ), hemde temporal (2,5–10 ms) olarak mitral annulustan sol ventrikül apeksine kadar tüm sol ventrikül kavitesi içindeki akım propogasyonunun gözlenmesine olanak verir (85,86). Renkli M- mod ile elde edilen bilgiler çok sayıda eş zamanlı olarak kayıt edilen doppler eğrilerinde elde edilen ve seri olarak mitral orifisden apekse doğru farklı seviyelerden kayıt edilen doppler eğrilerinde elde edilen bilgilerle karşılaştırılabilir doğruluktadır. Genç sağlıklı erişkinlerde renkli M-mod velositesi (Vp)> 50 cm/sn dir (87,88). Vp'nin <50 cm/sn olması tüm derecelerinde diyastolik disfonksiyon tanısı koydurur (87). Gecikmiş erken relaksasyon , örneğin ileri yaşlarda olduğu gibi sol ventrikül hipertrofisi veya restriktif kardiomiyopatis velosite propogasyonunun yavaşlamasına ve yavaş Vp ye neden olur. Hem mitral annüler PW doppler hem de renkli M-mod velosite propogasyonu mitral inflow ve pulmoner ven akımına göre relatif olarak yükten bağımsız olmalarına (89) rağmen Vp 'nin sol ventrikül sistolik bozukluğunda en doğru sonucu verdiğini (90) hatırlatmakta fayda vardır. İzole disfonksiyonlu hastalarda bu velosite sol ventrikül volümleri normal yada artmış olduğunda uygulanabilir.

### 2.6.5. Sol atriyum

Sol atriyum boyutunun değerlendirilmesi diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Anormal sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun en erken manifestasyonu sol atriyal büyümedir. Sol atriyal genişlemenin diyastolik disfonksiyonun süresini ve şiddetini değerlendirmedeki rolü diyabetteki HbA1c nin yaptığı göreve benzer değerdedir. Sol atriyal volününün değerlendirilmesinde çeşitli metodlar tarif edilsede hiçbiri standartize edilmemiştir

### 2.6.6. Radyonüklid ventrikülografi

Radyonüklid ventrikülografi, LVEF belirlemede kullanılan bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Çoğu zaman miyokardiyal perfüzyon görüntülemesiyle birlikte uygulanarak viabilite ve iskemi konularında bilgi sağlamaktadır. Hacim değerlendirmesinde ve sistolik ya da diyastolik işlev indekslerinin hesaplanmasında yararı sınırlıdır.

### 2.6.g. Akciğer fonksiyon testleri

Kalp yetersizliği tanısında akciğer fonksiyon ölçümlerinin yararı sınırlıdır. Bununla birlikte bu testler nefes darlığının solunumsal nedenlerini ortaya koyma ve dışlama açısından yararlıdır. Pulmoner konjesyon varlığı test sonuçlarını etkileyebilir.

### 2.6.7. Egzersiz testi

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesi ile dispne ve halsizlik gibi egzersize bağlı semptomların objektif değerlendirilmesinde kullanılır. Tedavi almayan bir hastada doruk egzersiz testinin normal sonuç vermesi semptomatik kalp yetersizliği tanısını dışlayabilir. Altı dakikalık yürüyüş testi, sık kullanılan, basit, kolay erişilen, tekrarlanabilir bir testtir. Submaksimal fonksiyonel kapasite tayininde ve girişime yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Altı dakikalık yürüyüş testi ile 300 metrenin altında mesafe alınması kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir(37).

### 2.6.8. Holter elektrokardiyografi:

Holter, çarpıntı ya da senkop gibi aritmiyi düşündüren semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde ve atriyal fibrilasyon(AF) bulunan hastalarda ventrikül hız kontrolünü izlemede yararlı bir yöntemdir. Atriyal ve ventriküler aritmilerin saptanmasını ve nitelik, sıklık ve sürelerinin değerlendirilmesini ve kalp yetersizliği semptomlarının nedeni ya da ağırlaştırıcı etmeni olabilecek sessiz iskemi ataklarının ortaya çıkarılmasını sağlar. Kalp yetersizliğinde uzun süreli olmayan semptomatik ventriküler taşikardi yaygındır ve kötü prognozla bağlantılıdır.

### 2.6.9. Girişimsel tanı yöntemleri

Kalp yetersizliği hastalarının rutin tanı ve tedavisinde kardiyak kateterizasyon gerekli değildir. Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda iskemik nedenle olduğu düşünülen akut dekompansasyon ve kardiyojenik şok gibi klinik durumlarda medikal tedavi yetersiz ise koroner anjiyografi uygulanmalıdır (22). Ayrıca koroner anjiyografi idiyopatik dilate kardiyomiyopati düşünülen hastalarda koroner arter hastalığının dışlanmasında kullanılır.

Sağ kalp kateterizasyonu ile dolum basınçları, vasküler direnç ve kalp debisine ilişkin yararlı hemodinamik bilgiler sağlanır. Klinik uygulamada bu yöntemin kalp yetersizliği tanısındaki rolü sınırlıdır. Kardiyojenik ya da kardiyojenik olmayan şok ile hastanede yatan hastalarda hemodinamik değişkenlikleri izlemede ya da uygun tedaviye yanıt vermeyen şiddetli kalp yetersizliği bulunan hastalarda tedaviyi izlemede pulmoner arter katateri (PAK) uygulanması düşünülebilir. Bununla birlikte PAK uygulamasıyla sonlanımlarda iyileşme sağlanabileceği gösterilememiştir.

Bazı miyokard hastalıklarının tanısında endomiyokardiyal biyopsiden (EMB) yaralanılabilir. AHA/ACC/ESC tarafından EMB endikasyonları konusunda yayımlanan ortak bildiride (38) bu girişimin etyolojisi bilinmeyen ve ventriküler aritmiler veya atriyoventriküler

(AV) kalp bloğu ile durumu hızla kötüleşen akut ya da fulminan kalp yetersizliği hastalarında ya da standart kalp yetersizliği tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi önerilmektedir.

### 2.7. Kalp Yetersizliğinin Tedavisi

Kronik kalp yetersizliğinde tedavi çok yönlü olmalıdır. Hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan yaklaşımları içermelidir.

Özbakım; fiziksel stabiliteyi sürdürme, tabloyu ağırlaştıracak davranışlardan kaçınma ve ağırlaşmaya işaret eden erken semptomları tanıma hedefiyle yürütülen eylemler olarak tanımlanabilir(39**)**. Özbakım başarılı bir kalp yetersizliği tedavisinin bir parçasıdır ve semptomlar, işlevsel kapasite, genel sağlık durumu, morbidite ve prognoz üzerinde anlamlı bir etkisi vardır.

Diyet, kilo takibi, aktivitelerin düzenlenmesi, hasta ve aile eğitimi, yakın takip farmakolojik olmayan yaklaşımlardandır.

Farmakolojik tedavinin amacı, öncelikle kalp yetersizliğini önlemektir. Kalp yetersizliği geliştiyse tedavinin amacı, semptomları düzeltmek, progresyonu önlemek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve uzun dönem sağkalımı sağlamaktır. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ), beta-blokerler, diüretikler, digoxin ve spironolakton kılavuzlarca önerilen kronik kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan ilaçlardır (25). Farmakolojik tedavi hastane dışı ve hastane içi tedavi olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

#### 2.7.1. Hastane-dışı tedavi

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa semptomatik kalp yetersizliği bulunan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan bütün hastalara ACE-İ tedavisi uygulanmalıdır. ACE-İ tedavisi ventrikül işlevini ve hastanın genel durumunu düzeltir, ağırlaşan kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışları azaltır ve yaşam süresini arttırır (40).

Sol ventikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan, hafiften şiddetliye kadar semptomatik (NYHA II-IV), miyokard infarktüsü ardından asemptomatik sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu bulunan, optimal dozda ACE-İ alan hastalarda beta bloker endikasyonu vardır. Beta-bloker tedavisi hastaneye yatışları azaltır, fonksiyonel kapasiteyi düzeltir, kalp yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlatır ve mortaliteyi azaltır. Bu yararlı etkiler, farklı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf, sol ventrikül EF ve iskemik ya da iskemik olmayan nedenlere bağlı bütün alt gruplarda gözlenmiştir(40). Kalp yetersizliği olan hastalarda farklı beta-blokerlerin klinik etkileri arasında farklılıklar olabilir (41,42**).** Buna göre yalnızca

bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat (25) ve nebivolol (40) kalp yetmezlikli hastalarda önerilir.

Aldosteron antagonistleri, LVEF≤%35 ve NYHA sınıfı III-IV olan semptomatik kalp yetmezlikli hastaların tedavisine hiperkalemi ve ciddi böbrek bozukluğu yoksa düşük doz eklenmelidir. Aldosteron antagonistleri mortaliteyi ve hastaneye yatışları azaltır (21).

Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB), kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa optimum dozda ACE-İ ve beta-bloker tedavisine rağmen semptomatik olan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan bütün hastalara, eş zamanlı aldosteron antagonisti almıyor olmak koşuluyla tavsiye edilmektedir.

LVEF< %40 olan semptomatik hastalarda hem ACE-I hemde ARB'ler tolere edilemiyorsa, alternatif olarak hidralazin ve izosorbid dinitrat (H-ISDN) kombinasyonu kullanılabilir. ACE-İ, beta-bloker ve ARB ya da aldosteron antagonisti tedavisine rağmen semptomların devam ettiği hastalarda tedaviye HISDN kombinasyonunun eklenmesi düşünülmelidir. Bu hastalarda H-ISDN tedavisi ölüm riskini azaltabilir.

Digoksin, diüretik ve ACE-İ inhibitörü ile uygulanan optimal tedaviye rağmen semptomatik seyreden ve EF azalmış kalp yetersizliği hastalarına önerilebilir. Digoksin, hastaneye yatışları azaltır, semptomları düzeltir ancak sağkalım üzerine etkisizdir (43).

Diüretikler, kalp yetersizliği hastalarında pulmoner ve sistemik venöz konjesyon semptom ve bulgularının giderilmesini sağlar (44). Kalp yetersizliğinde sıvı retansiyonunu yeterli kontrol edebilen tek ajan olup diğer ajanlardan daha hızlı dispneyi düzeltir, egzersiz toleransını arttırır. Eğer tolere edilebilirse, diüretikler her zaman ACE-İ ve beta-blokerlerle birlikte kullanılmalıdır (40, 25).

### 2.7.2. Hastane-içi Tedavi

Optimal medikal tedaviye rağmen kalp yetersizliği hastalarının birçoğunda akut dekompansasyon atakları görülebilir. Bu durumda hastaneye yatırılma ve hemodinamik monitörizasyon gerekir. Bu hastalarda hemodinamik stabilizasyon için intravenöz vazodilatör ve/veya pozitif inotropik ajanlar kullanılır.

***İntravenöz vazodilatatör ilaçlar:***

İntravenöz vazodilatör ilaçlar, yeterli kan basıncında hipoperfüzyon bulguları ve azalmış diürezle birlikte konjesyon bulguları varsa dekompanse kalp yetersizliğinde tercih edilecek ilk ajanlardır. Direkt inotropik etkileri olmaksızın primer hemodinamik etkileri, ön yük ve ard yükü azaltmaktır (45).

En sık kullanılan vazodilatör ajanlar nitrogliserin, nitroprusside ve nesiritiddir. Nitroprussid ile potent hipotansiyon görülmesi ve nitrogliserin ile hızlı taşiflaksi gelişmesi hemodinamik bozukluğu olan hastalarda kullanımlarını kısıtlamaktadır. Nesiritid yeni sınıf vazodilatör ajandır. Nitrogiliserinden daha az yan etkilere sahiptir (46) ancak güvenilirliği tartışmalıdır. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, nesiritidin akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde ölüm riskini artırdığı (47) ve renal fonksiyonlarda kötüleşme riskini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (45).

***İntravenöz pozitif inotropik ajanlar :***

İntravenöz pozitif inotropik ajanlar, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse kalp yetersizliğinin kısa süreli tedavisinde kullanılan ajanlardır (49**)**. İnotropik ajanlar vazodilatör ve/veya diüretik uygulamasına rağmen hipoperfüzyon ya da konjesyon bulguları olması durumunda uygulanırlar (50,51). Dekompanse kalp yetersizliği nedeni ile yatırılan hastalarda pozitif inotropik tedavi, direkt kardiyak debiyi arttırarak hemodinamik parametrelerde belirgin düzelme sağlar. İnotropik ilaçlar uygulanması gerektiğinde, uygulamaya mümkün olduğunca erken başlamalı ve yeterli organ perfüzyonu yeniden sağlandığında ve /veya konjesyon azaldığında tedavi en kısa sürede kesilmelidir. Hızlı semptomatik düzelme sağlamalarına rağmen, bu ilaçların hızlandırdığı bazı fizyopatolojik mekanizmalar miyokardda daha fazla hasara neden olarak ve artmış aritmi riskine bağlı olarak kısa ve uzun dönemli mortaliteyi artırırlar (52,53). Sıklıkla kullanılan pozitif inotropik ajanlar beta-agonistler ve fosfodiesteraz III inhibitörleridir. Son zamanlarda, kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar olarak bilinen ve tolere edilebilirliği ve etkinliği klasik inotroplara eşit ya da daha üstün bulunan yeni bir grup kullanıma girmiştir.

***Beta adrenerjik reseptör agonistleri:***

Beta adrenerjik reseptör agonistleri, miyokardiyal beta reseptörleri uyararak, siklik AMP (Adenozin monofosfat)'yi arttıran ve böylece hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu yükselterek pozitif inotropik etki sağlayan ajanlardır.

***Dobutamin:***

Dobutamin, başlıca beta 1 ve beta 2 reseptörleri, 3:1 oranında uyararak doza bağımlı inotropik ve kronotropik etkiler gösterir ve refleks sempatik tonusda azalma ile vasküler rezistansı düşürür (54). Düşük dozlarda (≤5μg/kg/dk), alfa 1 reseptörleri stimüle etmez, bu sebeple periferik vasküler rezistansı artırmaz, hafif arteryel vazodilatasyon sağlayarak ard yükü azaltır ve atım hacmini arttırır (55). Genellikle infüzyona yükleme dozu olmaksızın 2-3μg/kg/dk infüzyon hızıyla başlanır. Semptomlara, diüretik yanıtına ya da klinik duruma bağlı olarak infüzyon hızı titre edilerek, 15 μg/kg/dk düzeyine kadar yükseltilebilir. Yüksek dozda

SKB hafifçe yükselebilir, aynı kalabilir ya da düşürebilir. Miyokard oksijen ihtiyacı artabileceği ve iskemi indüklenebileceği için taşikardiden sakınılmalıdır. Dobutamin genellikle doza bağımlı kalp hızını arttırır ancak bu artış diğer katekolaminlerden daha azdır. Bununla birlikte özellikle atriyal fibrilasyonda AV noddan iletimi kolaylaştırarak taşikardiye neden olabilir. Beta-bloker tedavisi uygulanan hastalarda, inotropik etkinin sağlanabilmesi için dobutamin dozları 20 μg/kg/dk düzeyine kadar yükseltilebilir (56). İnfüzyonun kesilmesinden sonra ilacın eliminasyonu hızlıdır, yarı ömrü 2-3 dakikadır. Dobutamin infüzyonunun kesilmesi sırasında dozun adım adım düşürülmesi (dozun 2 μg/kg/dakikalık adımlarla azaltılması) ve eş zamanlı olarak oral tedavinin optimum düzeye çıkarılması gerekir. Uzun süren infüzyonlarda (24-48 saatten fazla) tolerans gelişir ve hemodinamik etkinlik azalır (54).

***Dopamin:***

Doğrudan ya da dolaylı yoldan beta-adrenerjik reseptörleri uyararak miyokard kontraktilitesini arttıran ve kalp debisinde artışa yol açan bir inotropik ilaçtır. Düşük doz dopamin infüzyonu (≤2 μg/kg/dk) dopaminerjik reseptörleri uyararak renal arteryel vazodilatasyonla diürezi arttırır ancak diürez üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Daha yüksek dozlarda (>2μg/kg/dk) beta adrenerjik reseptörleri uyararak miyokard kontraktilitesini ve kardiyak debiyi arttırır, >5μg/kg/dk dozunda ise alfa adrenerjik reseptörlere etki ederek periferik vasküler rezistansı arttırarak belirgin arteryel vazokonstrüksiyon oluşturur. Bu nedenle, hipotansif hastalarda yüksek dozlarda sol ventrikül ard yükünü, pulmoner arter basıncını ve pulmoner rezistansı arttırarak hemodinamik düzelme sağlar (54). Ancak taşikardi ve aritmi riski artar. Kalp hızı dakikada 100'ün üzerinde olan hastalarda dopamin ve dobutamin dikkatli kullanılmalıdır (57).Taşikardi ve aritmiler dopaminle dobutamine göre daha belirgindir. Bu sebeple dopamin, ileri dekompanse kalp yetersizliğinde pozitif inotropik ajan olarak tercih edilmez, düşük doz dopamin daha yüksek dobutamin dozlarıyla kombinasyon halinde uygulanır.

***Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri:***

Milrinon, amrinon ve enoksimon klinikte sık kullanılan tip III fosfodiesteraz enzim inhibitörleridir. Siklik AMP yıkımını inhibe eden bu ilaçlar, inotropik etki ve periferik vazodilatasyon sağlayarak kalp debisini ve atım hacmini artırmakta ve eş zamanlı olarak pulmoner arter basıncında, pulmoner kama basıncında ve sistemik ve pulmoner vasküler dirençte azalma sağlamaktadır. Hücredeki etki noktaları betaadrenerjik reseptörlere uzak olduğu için, eş zamanlı beta-bloker tedavisi sırasında PDEİ'lerin etkisi sürmektedir (58). Amrinon, trombositopeni ve hızlı toleransa yol açması nedeni ile artık sık kullanılmamaktadır

(59). Milrinon ve enoksimon sürekli infüzyon şeklinde uygulanmakta, kan basıncının iyi korunduğu hastalarda başlangıçta bir bolus dozu uygulanabilmektedir. Koroner arter hastalarında (KAH) orta derecede mortalite artışına yol açabilecekleri için, PDEİ'ler dikkatli uygulanmalıdır (60)**.** PROMISE çalışması sonuçlarına göre (Prospectıve Randomized Milrinon Survıval Evaluation) milrinon plaseboya göre bütün nedenlere bağlı mortaliteyi %28, kardiyovasküler mortaliteyi %34, ani ölüm riskini %69 oranında artırmıştır(4). Oral PDE III inhibitörleri (enoksimon ve vesnarinon) ile ilgili çalışmalarda mortalitede artış ile sonuçlanmıştır (61,62).

***Kalsiyum Duyarlılaştırıcı Ajanlar:***

Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde yeni bir grup olan kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar, levosimendan, pimobendan, MCI-154, EMD 53998 ve EMD-57033'ten oluşur. Son üçü halen deneysel aşamada olan ilaçlardır (63,64). Günümüzde klinik kullanımı en yaygın olan ilaç levosimendandır. İntravenöz bir inotropik ajan olan levosimendan kontraktiliteyi arttıran, dolum basınçlarını azaltan ve vazodilatasyona neden olmak için potasyuma duyarlı kanallar üzerine etki gösteren bir kalsiyum duyarlılaştırıcıdır. Klinik çalışmalardaki kullanımlarında dobutamin kadar güvenilir olduğu gösterilmiştir.

## 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

**3.1. Hasta Seçimi:** Haziran 2011 – Haziran 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi(DEÜTF) Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda de kalp yetersizliği tanısı (NHYA sınıf 1-2-3) alan Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu LVEF < %40 (ekokardiyografide) olan, kalp yetmezliği fonksiyonel klas 1-2-3 olan, LV diyastolik disfonksiyonu olan (Ekokardiyografide E/Em > 10) olan, kalp hızı>70/dk ve sinüs ritmindeki hastalar LV diyastolik fonksiyonlarının ayrıntılı değerlendirilmesi için alındı.

Dekompanze kalp yetmezliği (Fonksiyonel kapasitesi klas IV olup beta bloker türü ilaçları kullanamayacak olanlar), belirgin böbrek karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, atrial fibrilasyonu olanlar, ek yoğun komorbiditesi olanlar, kalıcı kalp pili olup ağırlıklı olarak pil ritminde olanlar, CRT implantasyonu yapılanlar, atrial fibrilasyon veya sinüs ritmi dışındaki diğer ritmlerde olan hastalar dışlandı.

Kalp hızı > 70 olan hastalar (kalp hızı zaten hedef değerde olan hastalar alınmayacaktır) hastalar 6 ay boyunca takip edildi. Her ay yapılan vizitlerde EKG ile kalp hızı kontrol edildi. Çalışma başlangıcı ve sonunda transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve BNP değeri çalışıldı. Tüm hastalara kalp yetmezliği klavuzlarına uygun olarak standart kalp yetmezliği tedavisi verildi ve 6 ay boyunca kalp hızı düşürücü tedavi stratejileri dışında hastaların tedavilerine mudahale edilmedi. Ayrıca tüm hastalarda son yayınlan Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda önerildiği üzere standart kalp yetmezliği tedavisinin bir parçası olarak kalp hızının 70/dk'nın altına düşürülmesi hedeflendi. Araştırma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izin alındı.

**3.2. Değerlendirilen Parametreler:** Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ilk değerlendirmede yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara öyküsü, koroner arter hastalığı öyküsü ( MI, PKG, KABG ) kaydedildi. Aldıkları medikal tedaviler kaydedildi. Rutin FM 6 ay boyunca her ay değerlendirildi ve FM bulguları ve yakınmaları kaydedildi. Rutin ekg kaydı alındı ve 6 aylık izlemde her ay hastalar ekg ile değerlendirildi ve kayıtlar alındı. BNP değeri bakıldı ve 6. ay sonunda tekrar BNP bakıldı. Hastaların ilk değerlendirilmelerinde ve çalışma sonunda olmak üzere HP Sonos 5500 Cardiac Ulrasound cihazı ile değerlendirilen ve VHS görüntü formatında kaydedilen görüntülerden başvuru sırasındaki ve tedavi sonrasındaki temel ölçümler, sistolik ve diyastolik fonksiyon ve kalp boşluklarının volüm parametreleri, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) teichoff ve modifiye Simpson yöntemleri ile hesaplandı. LVEF< %40 olan

hastalar çalışmaya alındı. Bu esnada hastalarda konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiyogarfi ile diyastoik fonksiyonlar bakıldı. Diyastolik fonksiyonlar tramsitral E dalgası A dalgası deselarasyon zamanı, pulmoner ven sistolik ve diyastolik akımları, Renkli M mod eko ile Vp eğimi bakıldı. Doku Doppler ekokardiyografi ile septal ve lateral Em, Am ve Sm akımları bakıldı. Tüm hastalarda E/Em oranı hesaplandı ve kayıt edildi. LA ve RA alanı TTE'de apikal dört boşluk görüntüden elde edildi. Hastaların doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül Tei indexi iki şekilde hesaplandı. Sol ventrikül Tei indeksi: (E'-A' süresi-Ejeksiyon süresi)/ ejeksiyon süresi) formülü ve ayrıca hastaların sol ventrikül Tei indeksleri: Sol ventrikül Tei indeksi apikal 5 boşluk görüntüde PW Doppler ile elde edilen A-E süresi ve sol ventrikül ejeksiyon süresi kullanılarak da elde edildi.[(A-E süresi-Ejeksiyon süresi)/Ejeksiyon süresix 100)]. Hastaların başvuru sırasındaki BNP düzeyleri ile tedavi sonrası BNP düzeyleri değerlendirildi. Hastaların vücut yüzey alanları DuBois yöntemi ile hesaplandı. Ağırlık ve boy değerleri bilinen hastalarda vücut yüzey alanı: (Ağırlık $^{0.425}$ x Boy $^{0.725}$) x 0.007184 formülü ile hesaplandı. BNP düzeyi Abbott Architect ci16200 İntegrated System Biochemical Analyzer, Abbott Diagnostics Corp., Maryland USA cihazı ile değerlendirildi. Hipertansiyon, daha önce tanı konularak herhangi bir antihipertansif tedavi alıyor olmak olarak tanımlandı. Diyabet, oral antidiyabetik ya da insülin tedavisi alıyor olmak ya da takipte bakılan açlık kan şekerinin değerine göre ADA kriterlerini karşılıyor olmak olarak tanımlandı. Hiperlipidemi başvuru sırasında herhangi bir lipid düşürücü tedavi alıyor olmak olarak tanımlandı. Kalp yetersizliği tanısı; kalp yetersizliği ile ilişkili yakınmalara (dispne, ortopne, PND, bacaklarda şişlik, çabuk yorulma), fizik bakıda kalp yetersizliği düşündüren bulgulara ( pretibial ödem, ral, juguler venöz dolgunluk, S3, galo ritmi ), akciğer grafisinde konjesyon bulgularına ve ekokardiyografide sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ( sol ventrikül EF $\leq$ % 40 ) ve diyastolik disfonksiyon ile uyumlu bulgulara dayanılarak konuldu.

**3.3. Yöntem:** Çalışmaya Haziran 2011 ve Haziran 2014 tarihleri arasında DEÜTF kardiyoloji kliniğine ilk defa müracat eden yada kontrol amacıyla gelen 20 yaşından büyük, sinüs ritminde olan hız kontrolü stratejesi ile tedavi verilen hastalar alınmıştır. Bu hasta grubundan ekokardiyografide LVEF<%40 olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Hız kontrolü ve Diyastolik disfonksiyon tanı ve tedavisi için ESC 2012 klavuzundaki öneriler uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi (kalp hızı düşürme tedavisi öncesi/veya hasta çalışmaya alındığı zaman) başlangıç ve 6 aylık izlem sonrası ekokardiyografik verilerine ve BNP değerlerine bakılmıştır.

**3.4. İstatistiksel analiz:** Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 15(Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Bütün veriler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. Verilerin karşılaştırmasında standart dağılıma uyanlarda Student t-Testi, standart dağılıma uymayanlarda ise non-parametrik test kullanıldı. Non-parametrik test olarak, grup içinde bazal ölçümlere göre değişimleri değerlendirmek için Wilcoxon testi, gruplar arası değişimlerdeki anlamlılığı değerlendirmek için de Mann Whitney U testi uygulandı. Gruplar arası verilerin karşılaştırmasında T-test, grup içi verilerin karşılaştırmasında Pair-Sample test kullanıldı. Çoklu değişkenlerin analizinde binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR:

Çalışmamıza Haziran 2011 - Haziran 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakultesi Kardiyoloji kliniğine başvurmuş sistolik kalp yetersizliği tanılı ve ilk değerlendirme sırasında diyastolik disfonksiyonu olduğu saptanan 64 hasta alındı. Hastaların izlem aşamasında 6 kişi exitus oldu. 2 kişiye CRT implantasyonu yapıldı. 6 kişi ise adres değişikliği ve şehir dışına çıkmaları nedeni ile kendi istekleri ile çalışmadan ayrıldı. Bu hastlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerine uyan ve izlem süresi boyunca takiplerine gelen 50 hastalanın sonuçları değerlendirildi. LV sistolik ve diyastolik disfonksiyonu olan, hız kontrolü stratejisi ile takip edilen 50 hasta ortalama kalp hızı <70 vuru/dk olan 27 hasta (Grup 1) ve ortalama kalp hızı >=70 vuru/dk üzerinde olan 23 hastalık iki gruba ayrıldı (Grup 2). Bu iki grup demografik özellikleri, klinik özelikleri, BNP ve EKO parametreleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 3).

Çalışma grubunun ortalama yaşı 67±11 yıl idi ve ağırlıklı olarak erkeklerden (%74) oluşmakta ve %68'i iskemik kalp yetmezliği idi. Ortalama LVEF %28 bulundu. Her iki grubun diyastolik kan basıncı ve diüretik kullanımı dışında tüm bazal verileri benzerdi (Tablo 3).Kalp hızı kontrolü sağlanan gruptaki hastaların çalışma başında ortalama kalp hızları 85.4±2.4, kalp hızı düşürücü tedavi sonrası ortalama kalp hızları 62.8±1.0 olarak saptandı ve bu istatiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Kalp hızı kontrolü sağlanamayan hastaların başlangıç kalp hızı ortalaması 89.5±12.4, kalp hızı kontrolü sonrası kalp hızı ortalamaları 84.9±11.4 olarak saptandı (p=0.11). Kalp hızı kontrolü sağlanan(kalp hızı<70/dk) hastaların başlangıç E/Em oranı 15.8±4.7, Kalp hızı kontrolü sağlanan hastaların kalp hızı kontrolü sonrası E/Em 12.5±5.5 saptandı ve bu istatiksel olarak anlamlı idi (p=0.01).Kalp hızı kontrolü sağlanamayan hastaların başlangıç E/Em oranı 15.5±5.2, Kalp hızı kontrolü sağlanamayan hastaların kalp hızı kontrolü sonrası E/Em 17.7±10.7 saptandı (p=0.5). Kalp hızı kontrolü sağlanan(kalp hızı<70/dk) hastaların başlangıç E/A oranı 1.6±0.8, Kalp hızı kontrolü sağlanan hastaların kalp hızı kontrolü sonrası E/A 1.1±0.6 saptandı ve bu istatiksel olarak anlamlı idi (p=0.023). Kalp hızı kontrolü sağlanamayan hastaların başlangıç E/A oranı 1.5±0.8, Kalp hızı kontrolü sağlanamayan hastaların kalp hızı kontrolü sonrası E/A 1.6±1.6 saptandı (p=0.8). Yine kalp hızı kontrolü sağlanan grupta başlangıç LA alanı 25,5±5.4 ve çalışma sonunda LA alanı 23.3±5.2 saptandı. Bu sonuç istatiksel olarak anlamlı idi (p=0.01). Kalp hızı kontrolü sağlanamayan grupta başlangıç LA alanı 25,4±6.5 ve çalışma sonunda bu grupta LA alanı

24.1±4.8 saptandı (p=0.33).

**Tablo 3: Hastaların Demografik Verileri,Risk Faktörleri ve EKO Parametreleri**

| | **Kalp hızı 70'in altına düşenler** | | **Kalp hızı 70'in altına düşmeyenler** | | **P değeri** |
|---|---|---|---|---|---|
| | Sayı | % | Sayı | % | |
| **Başlangıç Fonksiyonel klas** | | | | | 0.36 |
| **FK2** | 6 | 22.2 | 8 | 34.8 | |
| **FK3** | 21 | 77.8 | 15 | 65.2 | |
| **Cinsiyet** | | | | | 0.99 |
| **Erkek** | 20 | 74.1 | 17 | 73.9 | |
| **Kadın** | 7 | 25.9 | 6 | 26.1 | |
| **Tanı** | | | | | 0.40 |
| **İskemik KY** | 17 | 63 | 17 | 73.9 | |
| **Non-iskemik KY** | 10 | 37 | 6 | 26.1 | |
| **LVEF(%)*** | 28.5±6.7 | | 29.2±4.6 | | 0.95 |
| **Yaş*** | 65.7±13.7 | | 69.5±7.9 | | 0.25 |
| **DM** | 9 | 33.3 | 11 | 47.8 | 0.29 |
| **HT** | 16 | 59.3 | 13 | 56.5 | 0.84 |
| **KBY** | 2 | 7.4 | 2 | 8.7 | 0.86 |
| **Digital kullanımı** | 5 | 18.5 | 2 | 8.7 | 0.31 |
| **Diüretik kullanımı** | 20 | 74.1 | 22 | 95.7 | **0.04** |
| **ACEİ/ARB kullanımı** | 23 | 85.2 | 20 | 87 | 0.85 |
| **Spironalakton kullanımı** | 19 | 70.4 | 19 | 82.6 | 0,31 |
| **Sigara** | 5 | 20 | 3 | 23,1 | 0.56 |
| **KOAH** | 1 | 3.7 | 4 | 13.7 | 0.11 |
| **HL** | | | | | |
| **Ivabradin Kullanımı** | 13 | 48.1 | 10 | 43.5 | 0.71 |
| **Beta-Bloker kullanımı** | 24 | 88.9 | 23 | 100 | 0.09 |
| **Sistolik Kan Basıncı(mmhg)*** | 129.4±17.8 | | 120±22.6 | | 0.10 |
| **Diyastolik Kan Basıncı(mmhg)*** | 70.9±7.5 | | 66.5±10.4 | | **0.04** |
| **E/Em*** | 15.8±5.7 | | 15.5±5.3 | | 0.95 |
| **LA Alanı*** | 25.5±5.4 | | 25.4±6.5 | | 0.80 |
| **BNP(Başlangıç)*** | 700.6 ± 905.5 | | 587.7± 529 | | 0.76 |
| **Kalp Hızı(Başlangıç)*** | 85.4±12.4 | | 89.5±9.1 | | 0.06 |

*Mean±SD

Kalp hızı kontrolü sağlanan hastalarda başlangıç deselerasyon zamanı (DT) 140.8±24.6 ve çalışma sonunda bu hastalarda deselerasyon zamanı(DT) 161±47.4 olarak saptandı. Bu sonuç istatiksel olarak anlamlı idi (p=0.04). Kalp hızı kontrolü sağlanamayan hastalarda başlangıç deselerasyon zamanı (DT) 145.3±40.2 ve çalışma sonunda bu hastalarda deselerasyon zamanı (DT) 147.7±48 olarak saptandı. Kalp hızı kontrolü sağlanan (kalp hızı<70/dk) hastaların başlangıç BNP değer ortalamaları 700.6±905.5, kalp hızı kontrolü sağlanan hastaların kalp hızı kontrolü sonrası BNP değer ortalamaları 382.5±532 saptandı (p=0.002).Kalp hızı kontrolü sağlanamayan hastaların başlangıç BNP değer ortalamaları 587.7±529, kalp hızı kontrolü sağlanamayan hastaların kalp hızı kontrolü sonrası BNP değer ortalamaları 461.7±462.5 saptandı (p=0.019). BNP değişimi her iki grupta da anlamlı olarak düşüş gösterdi. Kalp hızı kontrolü sağlanan (kalp hızı<70/dk) hastaların başlangıç Vp ortalaması 36.1±8.4, kalp hızı kontrolü sağlanan hastaların kalp hızı kontrolü sonrası Vp ortalaması 36.1±6.6 saptandı ve bu istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.75). Kalp hızı kontrolü sağlanan (kalp hızı<70/dk) hastaların başlangıç IVRT ortalaması 143.2±32.9, Kalp hızı kontrolü sağlanan hastaların kalp hızı kontrolü sonrası IVRT ortalaması 133.1±27.1 saptandı ve bu istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.13).

Çalışma grubunun başlangıç ve izlem sonrası demografik ve ekokardiyografik verileri tablo 4 de özetlenmiştir. Çalışma sonucunda grup 1'de E/Em oranı anlamlı olarak azalırken bazal E/Em 15,8±5.6 iken çalışma sonunda 12,5±5.9 saptandı ve bu istatiksel olarak anlamlı idi (p=0,01), grup 2'de bu oran değişmemiş hatta artmış bulundu, çalışma başında E/Em 15,5± 5,2 iken çalışma sonunda E/Em 17,7 ±10,7 olarak saptandı (p= 0,5). Benzer olarak grup 1 de E/A oranı, DT ve sol atrium alanı(LAA) gibi diğer diyastolik parametrelerde de izlem sonrası iyileşme gözlendi (tablo 4). Grup 2 de ise değerlendirilen hiç bir diyastolik parametrede iyileşme gözlenmedi. BNP değeri her iki grupta da anlamlı olarak azaldı.

**Tablo 4** Grup 1 ve Grup 2'nin Bazal ve izlem sonrası ekokardiyografik verilerinin ve BNP değerlerinin karşılaştırılması

| | Grup1 (n:27) | | | Grup 2 (n: 23) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Başlangıç | İzlem sonu | P | Başlangıç | İzlem sonu | p |
| Kalp hızı* | 85,4 ± 12,4 | 62,8± 4.9 | **0.000** | 89,5 ± 9,1 | 84,9 ± 11,1 | 0.110 |
| BNP (pg/ml)* | 700.6 ± 905.5 | 382.5± 532 | **0.002** | 587.7± 529 | 461.7± 462.5 | **0.020** |
| E/Em oranı* | 15,8± 5.6 | 12,5±5.9 | **0.010** | 15,5± 5,2 | 17,7 ±10,7 | 0.500 |
| E/A oranı* | 1,6 ± 0,8 | 1,1 ± 0,6 | **0.023** | 1,5 ± 0,8 | 1,6 ± 1,6 | 0.800 |
| DT (ms)* | 140.8±24.7 | 161±47.9 | **0.040** | 145.3 ±40.2 | 147.7±48.1 | 0.980 |
| LAA (cm2)* | 25,5 ± 5.4 | 23,3 ± 5.2 | **0.010** | 25.4±6.7 | 24.1± 4.9 | 0.330 |
| IVRT* | 143.2±33.0 | 133.1±27.1 | 0.130 | 125.0±28.5 | 143.8±46.0 | 0.170 |
| Vp* | 36.1±8.5 | 36.1±6.7 | 0.750 | 37.0±7.7 | 35.2±5.0 | 0.310 |
| LVEF* | 28.5±6.7 | 29.7±5.6 | 0.42 | 29.2±4.6 | 32.3±6.4 | **0.020** |
| LV Sm* | 6.6±1.7 | 7.0±1.7 | 0.35 | 6.9±1.9 | 6.2±1.6 | 0.110 |

*Mean±SD

BNP, kalp hızı ve E/Em değerlerindeki farklar Spearman korelasyon analizi ile araştırıldı (Tablo 5). İzlem sonunda kalp hızı değerindeki azalmanın; E/Em,BNP değerlerindeki azalmalar ile korelasyonu incelendi.Korelasyon analizi sonucunda kalp hızındaki azalma ile E/Em değerindeki azalma arasında güçlü bir korelasyon (r=0.67), BNP deki azalma ile de orta derecede korelasyon saptandı. Yine BNP değerindeki azalma E/Em değerindeki azalma ile orta derecede korele bulundu.

**Tablo 5** İzlem sonunda kalp hızı değerindeki azalmanın; E/Em,BNP değerlerindeki azalmalar ile korelasyonu

| **İkili korelasyonlar** | **r** | **p** |
|---|---|---|
| Δ KH - Δ E/Em | 0,675 | < 0.001 |
| Δ KH - Δ BNP | 0.476 | < 0.001 |
| Δ E/Em - ΔBNP | 0.313 | 0.027 |

KH: kalp hızı BNP: brain tip natriüretik peptid

Hastalar final E/Em baz alınarak ta analiz edildi. E/Em<=14 olan ve E/Em>14 olanlar 2 gruba ayrıldı. Grupların karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapıldı. Hedef kalp hızına ulaşılan 27 hastanın 19'unda 'unda E/Em değeri <= 14 idi. E/Em değeri kategorik olarak 14 eşik değeri seçildiğinde iki grubun karşılaştırılması tablo 6'da gösterilmiştir. E/Em değeri düşük olan hastalarda belirleyici etmenlerin hedef kalp hızına ulaşan hasta oranı ve hastaların fonksiyonel klası(FK) olduğu saptandı (tablo 6)

**Tablo 6** E/Em değeri düşük olan hastalarda belirleyici etmenler

| | **E/Em < 14 (n=28)** | **E/Em > 14 (n=22)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Hedef KH ulaşan hastalar (%) | %67.9 | **%36.4** | **0.027** |
| Yaş (yıl)* | 65.7± 13.3 | 69.7 ±7.9 | 0.340 |
| Cinsiyet (E/K) (n) | 21/7 | 16/6 | 0.850 |
| İskemik KMP (%)* | %64.3 | %72.7 | 0.520 |
| DM (%) | %32.1 | %50 | 0.200 |
| HT (%) | %57.1 | %59.1 | 0.890 |
| KBY (%) | %3.6 | %13.6 | 0.190 |
| Diüretik kullanımı (%) | %78.6 | %90.9 | 0.230 |
| Başlangıç sistolik kan basıncı (mmHg)* | 123.7 ± 18.8 | 126.8 ± 22.8 | 0.620 |
| Başlangıç diyastolik kan basıncı (mmHg)* | 68.7 ± 13.4 | 69.1 ± 10.7 | 0.260 |
| Başlangıç Fonksiyonel Kapasite | | | |
| Fonksiyonel klas (FK) 1-2 | 11(%39.3) | 2(%9.1) | **0.010** |
| Fonksiyonel klas(FK) 3 | 17(%60.7) | 20(%90.9) | |
| Bazal E/Em* | 14.5±4.4 | 17.4±6.2 | 0.060 |
| Bazal E/A* | 1.7±0.8 | 1.5±0.8 | 0.550 |
| Başlangıç DT* | 143.8±31.1 | 141.8±34.9 | 0.830 |

*Mean±SD

Hedef kalp hızına ulaşma ve bazal fonksiyonel klasın E/Em oranının düşük olmasında belirleyici etkenler olmasının saptanmasından sonra bu iki değişkenle çok değişkenli analiz yapıldı. Çok değişkenli analizde hedef kalp hızına ulaşan hastaların ve başlangıç fonksiyonel kapasiteleri 1-2 olan hastaların bağımsız olarak E/Em≤14 durumunu sağladığı görüldü (Tablo 7 ).

**Tablo 7** E/Em<=14 değeriyle ilişkili hedef kalp hızına ulaşma ve FK çok değişkenli analizi

| **Değişkenler** | **B** | **OR** | **%95 GA** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| Hedef kalp hızına ulaşan grup | 1.75 | 5.78 | 1.46 – 22.8 | **0.01** |
| Fonksiyonel kapasite | 2.35 | 10.51 | 1.71 - 64.75 | **0.01** |

FK: Fonksiyonel Kapasite

## 5.TARTIŞMA:

Kalp hızı, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin güçlü bir öngördürücüsüdür (13). Preklinik çalışmalarda, kalp hızının aterogenezisle direkt ilişkili olduğu bildirilmiştir (14-15). Kalp hızı artışı diastolik doluş süresini kısaltmakta ve miyokardın oksijen ihtiyacını artırmaktadır. Bu etkiler sonucunda kardiyovasküler istenmeyen olaylara zemin hazırlamaktadır. Çalışmalarda, kalp hızının azaltılmasıyla diyastolik doluş süresinin uzadığı, miyokardiyal kontraktilitenin arttığı ve enerji sunumunun iyileştiği gösterilmiştir (16-17). Bu verilerden yola çıkılarak kalp hızının azaltılmasının diyastolik disfonsiyonu iyileştirebileceği hipotezi tartışılmaya başlanmıştır.

Çalışmamız sistolik fonksiyonları azalmış diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda efektif kalp hızı düşürülmesinin diyastolik fonksiyonları iyileştirdiğini göstermiştir. Çalışmamız bu grup hastaların diyastolik disfonksiyon kalp hızı ilşkisini değerlendiren ilk çalışma olması ve kalp hızı düşürülmesi ile olumlu diyastolik iyilişme sağlanması nedeniyle tedavi stratejisinde yeni bir seçenek sunması açısından önem arz etmektedir.

Lancet'de yayımlanan SHIFT (Systolic Heart Failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) çalışması kalp hızı düşürülmesinin kalp yetmezliği olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi araştırmak amacıyla dizayn edilmiştir (18). Ekim 2006-Mart 2010 arasında devam eden çalışmaya semptomatik kalp yetersizliği olup sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF)≤%35 olan 6505 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; I) Hastanın sinüs ritminde ve kalp hızının >70 atım/dk olması II) randomizasyon öncesi son 12 ay içinde kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış olmasıdır. Hastaların %76'sı erkek ve ortalama yaş 60.4±11.4'dür. Kalp yetersizliği %68 iskemik nedenlidir ve ortalama SVEF'nu %29'dur. Hastaların New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf 2 ve 3-4 dağılımı benzer oranlardadır (%49 ve %51). Hastaların ortalama kalp hızı 79.9 atım/dk'dır. Hastalar ivabradin (3268 hasta) ve plasebo (3290 hasta) kollarına randomize edilmiştir. 4 hafta aralıklı takip vizitlerinde kalp hızı değerlendirilmiş. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliğinde kötüleşmeye bağlı hastaneye yatış birleşik sonlanım noktasıdır. İkincil sonlanım noktası ise kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliğinde kötüleşmeye bağlı hastaneye yatış birleşik sonlanım noktasıdır. İvabradin grubunda plasebo grubuna kıyasla çalışma sonunda kalp hızı ortalama 8.1 atım/dk azalmıştır. Birincil sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliğinde kötüleşmeye bağlı hastaneye yatış oranı ivabradin grubunda %24, plasebo grubunda ise %29 bulunmuştur ($p<0.0001$).

Ivabradin grubunda plasebo grubuna kıyasla hem tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış

hem de kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış oranı anlamlı olarak az bulunmuştur (%38'e %42, p=0.003 ve %16'a %21, p<0.0001).

SHIFT çalışmasındaki hastaların demografik verileri ve dışlama kriterleri çalışmamızla benzerlik arz etmektedir. Ancak SHIFT çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamız sistolik kalp yetmezliği olanlarda diyastolik disfonksiyon değerlendirilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak eko diyastolik parametrelerindeki iyileşme alınmıştır ve hedef kalp hızına ulaşan grupta önemli diyastolik parametrelerde istatiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Shift çalışmasında ise yalnız hastaneye yatışlarda anlamlı sonuç elde edilmiştir. Çalışmamız sonunda hedef kalp hızına ulaşan grupta kalp hızı ortalama 20 atım/dk azalmıştır. SHIFT çalışmasında bu oran 8 atım/dk'dır.

Kalp yetersizliği hastalarında beta blokerlerin (β-bloker) kullanımını inceleyen 23 calışmanın meta-regresyon analizinde(n=19209), uygulanan beta bloker dozundan cok kalp hızında sağlanan azalmanın kardiyovaskuler olay gelişimini engellediği görülmüştür (119). Bizim çalışmamız da bu düşünceyi baz alarak, spesifik bir ilaç çalışması olmaktan çok kalp hızı düşürülmesini amaç edinen bu yolla diyastolik disfonksiyonun iyileşeceğini hedefleyen bir araştırmadır. Bu nedenle bu metaregresyon analizi ile paralellikler arz etmektedir.

Bir diğer kalp hızı kontrol çalışması olan Beautiful çalışmasının kontrol grubunu oluşturan "stabil koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu" bulunan olgular kalp hızlarına göre ikiye ayrılarak değerlendirilmiştir. Birinci grubu kalp hızı 70 atım/dakika ve üzerinde olanlar (n= 2693), ikinci grubu ise kalp hızı 70 atım/dakikanın altında olanlar (n= 2745) oluşturmaktadır. Kalp hızı 70 atım/dakika ve üzerinde olanlarda kardiyovasküler nedenlerden ölüm oranı %34, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış oranı %53, miyokard infarktüsü nedeniyle hastaneye başvurma %46, koroner revaskülarizasyon oranı %38 daha fazla bulunmuştur. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlılık taşımaktadır (120).

Bizim çalışmamızda Beatiful çalışmasından farklı olarak sadece iskemik kökenli kalp yetmezliği olanlar değil non-iskemik kalp yetmezliği olanlar da çalışmaya dahil edilmiştir. Beatiful çalışmasının dizaynı çalışmamızla paralellikler arz etmektedir. Bizim çalışmamızda da kalp hızı için eşik değer olarak 70/dk baz alınmıştır. Bu çalışma da yine bir morbidite-mortalite çalışmasıdır ve diyastolik disfonksiyonların kalp hızı ile ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Korunmuş LVEF'si olan diyastolik disfonksiyonlu hastalarda; nebivolol alan hastaların plaseboya göre klinik semptomlarını,egzersiz kapasitesini ve diyastolik fonsiyonlarını değerlendiren ELANDD çalışmasına(121) 116 hasta alınmıştır. Hastalar nebivolol kullanan ve kullanmayan 2 gruba randomize edilmiştir. Hastalar 6 ay sonunda primer sonlanım noktaları

açısından değerlendirilmiş. Nebivolol kullanan grupta klinik semptomlarda, egzersiz kapasitesinde ve diyastolik parametrelerde anlamlı bir üstünlük görülmemiştir. Bu çalışma spesifik bir ilaç çalışmasıdır ve benzer şekilde dizayn edilen birçok çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamız bu grup çalışmalardan farklı olarak sistolik kalp yetmezliğinde diyastolik parametreleri değerlendirmiş ve olumlu sonuçlar elde etmiştir.

Yakın geçmişte yayınlanan, B-Blokerlerin düşük LVEF'si olan hastalarda diyastolik fonksiyonlara etkisi retrospektif bir çalışma ile incelenmiştir. (122). Beta-Blokerlerin hastaların LVEF değerlerinde iyileşme olmadan diyastolik fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermek amaçlanmıştır. 827 hastanın geriye dönük dosya taraması ile değerlendirildiği çalışmada, hastalar başlangıç ve 6. ay eko sonuçları retrospektif taranarak değerlendirilmiş. Çalışma sonunda hastaların fonksiyonel klasında ve mitral E dalgası,E/A oranı ve DT'de anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Yukarıdaki çalışma gerek çalışma dizaynı, gerek metod ve gerekse de sonlanım noktaları açısından çalışmamızla paralelikler arzetmektedir. Ancak bu çalışma retrospektif bir çalışmadır ve diyastolik parametre olarak sınırlı sayıda veri kullanılmıştır (E dalgası, E/A ve DT). Çalışmamızda çok sayıda diyastolik parametre ile çalışılmış ve yukarıdaki çalışmadan farklı olarak E/Em, LA alanı da değerlendirilmiş ve istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca yine çalışmamızda, yukarıdaki çalışmadan farklı olarak diyastolik disfonksiyonda önemli bir yeri olan BNP çalışılmıştır ve istatiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamız prospektif bir çalışma olması sebebi ile bu kulvarda bir ilk çalışma olması sebebi ile önem arzetmektedir.

Kalp yetmezliği olan farelerde ivabradin ile uzun süreli kalp hızı düşürülmesinin LV end diyastolik ve end sistolik çaplara ve stroke volüme etkisini inceleyen bir çalışmada (123), 90 günlük ivabradine tedavisi sonrası, ivabradin kullanmayanlara göre stroke volümde artış izlenmiş ve LV end sistolik çapın azaldığı görülmüştür. Bu çalışmada bir sistolik kap yetmezliği çalışması olup diyastolik disfonksiyon değerlendirilmemiştir.

Yakın zamanda yayınlanan 12 çalışmayı ve 21206 hastayı içeren bir metaanalizde (124) Beta-blokerlerin korunmuş EF'si olan hastalarda mortalite ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışlara etkisi incelenmiştir. Hastalar Beta-bloker kullanan ve kullanmayanlar olarak gruplandırılmıştır. Sonuçta Beta-bloker kullanan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerde % 9 relatif risk azalması görülmüş ve istatiksel olarak anlamlı bulunmuş. Ancak kalp yetmezliğine ve tüm nedenlere bağlı hastaneye yatışlarda 2 grup arasından fark izlenmemiş.

Korunmuş LVEF'li hastalarda diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda kalp hızı

düşürülmesinin etkisini inceleyen bir diğer çalışma SWEDIC çalışmasıdır (125). Çalışmada; hastalar karvedilol kullanan (47 hasta) ve kullanmayan (50 hasta) hastalar olarak 2 gruba ayrılmış ve hastalar 6 ay takip edilmiştir. Hastalar diyastolik eko bulguları, mortalite ve hastaneye yatış, kalp yetmezliğindeki progresyona göre değerlendirilmiş. Çalışmanın sonunda Karvedilol alan grupta E/A oranı anlamlı olarak azalmış ancak mortalite ve morbiditede 2 grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışma korunmuş EF'li hastalarda yapılmış bir çalışmadır. Mortalite ve morbidite değerlendirilmiş. Diyastolik fonksiyon değerlendirmesinde sadece E/A değeri anlamlı bulunmuş, oysa ki bizim çalışmamızda daha geniş bir diyastolik değerlendirme yapılmış ve istatiksel anlamlı diyastolik parametre sayısı daha fazladır. BNP değişimi de diyastolik iyileşme ile paralel olarak iyileşmiştir.

Sistolik kalp yetmezliğinde Beta-blokerlerin etkisini araştıran bir diğer geniş çaplı araştırma SENIOR çalışmasıdır (126). Bu çalışmanın subgrup Eko çalışmasında sistolik ve diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda nebivololun etkisi incelenmiştir. Hastalar LVEF>%35 olan ve LVEF<%35 olan 2 gruba ayrılmıştır. Toplam 104 hastanın alındığı çalışmada, 43 hasta LVEF<%35 olan grupta, 61 hasta da diğer grupta yer almıştır. LVEF<%35 olan 43 hastadan 27'sine nebivolol verilirken kalan 16 hastaya nebivolol verilmemiş. Hastalar 1 yıl takip edilmiş. Bu grupta, çalışma sonunda nebivolol alan grupta plaseboya göre LVEF,LVESV ve LVEDV'de anlamlı artış sağlanmış. Çalışmanın bu kolu çalışma dizaynı açısından bizim çalışmamızla benzerlikler göstermektedir. Ancak hasta sayısı bizim çalışmamızdan daha azdır ve spesifik bir ilaç çalışmasıdır. Ayrıca değerlendirilen diyastolik parametrelerden anlamlı çıkanlar spesifik diyastolik disfonksiyon ölçümlerinden çok non-spesifik volüm ölçümleridir. Yine hastalar için hedeflenen bir kalp hızı eşik değeri bu çalışmada bulunmamaktadır. Oysa bizim çalışmamızda eşik değer olarak 70/dk kalp hızı alınmıştır. LVEF>% 35 olan grupta ise benzer şekilde hastalar nebivolol alan ve almayan gruplara ayrılmış ve çalışma sonunda hiçbir diyastolik parametrede ve LVEF'de anlamlı fark saptanmamıştır.

Diyastolik disfonksiyonda Beta-blokerlerin etkisini araştıran, Japonlarda diyastolik kalp yetmezliği (J-DHF) çalışmasına (127), 245 hasta alınmıştır. Hastalar karvedilol alan ve almayan gruplara randomize edilmiş ve primer sonlanım noktası olarak kalp yetmezliğine bağlı kardiyovasküler ölüm ve hastaneye yatış alınmış. Ortalama 3,2 yıl takip edilen hastalarda çalışma sonunda primer sonlanım açısından karvedilol alan grup ile plasebo grubu arasında anlamlı bir fark saptanamamış. Çalışma spesifik bir ilaç çalışması olması, korunmuş EF'li hastalarda yapılması,sonlanım noktası olarak morbidite ve mortalitenin alınması açılarından dizayn ve sonuçlar açısından çalışmamızdan farklıdır. Diyastolik parametreler

primer son nokta olarak değerlendirilmemiş, BNP ve kalp hızı düşürülmesi ile ilişkilendirilmemiştir. Oysaki bizim çalışmamızda bu ilişki araştırılmış ve anlamlı olarak sonuçlanmıştır.

Mevcut çalışmalar sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda efektif kalp hızı düşürülmesinin (HR<70/dak.) mortalite ve morbiditeyi azalttığı ve kardiyak remodellingi iyileştirdiğini göstermiştir (18,119,120,123,126). Korunmuş LVEF'si olan kalp yetmezlikli hastalar ile ilgili çalışmalar ise primer sonlanım noktaları olarak kalp yetmezliğine bağlı mortalite ve hastaneye yatışlara odaklanmıştır (121,124,125,127). Ancak sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda diyastolik disfonksiyonun kalp hızı ile ilişkisi değerlendirilmemiştir. Çalışmamız ise bu grup hastalarda diyastolik disfonksiyonu kalp hızı ile ilişkilendirilerek değerlendiren ilk çalışma olması açısından önemlidir.

BNP, kalp yüklenmesinde klinik bir marker olarak birçok çalışmada değerlendirilmiştir. BNP, hem diyastolik kalp yetersizliği ve sol ventrikül hipertrofisi gibi yüksek sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile giden durumlarda hem de sol kalp yetersizliği gibi volüm artışı ile giden durumlarda yükselir. Plazma BNP düzeylerinin kalp yetersizliğinde arttığı ve dolum basınçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sistolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi daha iyi bilinen BNP diyastolik disfonksiyonun evresi ile orantılı olarak artan anlamlılıkta düzey artışı göstermektedir. Hele sistolik disfonksiyonun birlikte izlendiği vakalarda bu artış daha da belirgindir.

Sol ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografi ve BNP ile değerlendirildiği 200 olguluk bir çalışmada sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları normal 103 olguda BNP değeri 37 +/-6 pg/ml, izole diyastolik disfonksiyonlu 42 olguda BNP 391 +/-89 pg/ml, sistolik disfonksiyonlu 53 olguda 572 +/-115 pg/ml, hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyonu aynı anda bulunan 14 olguda ise 1077 +/- 277 olarak bulunmuştur (115).

Çalışmamız sistolik kalp yetmezliği ve diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda BNP ile diyastolik iyileşme arasındaki ilişkiyi irdelemiştir. Bu çalışma zaten önceki çalışmalarla da gösterilen diyastolik disfonksiyonda da BNP değerinin yükselebileceğini işaret etmekte, bizim çalışmamız ise BNP değeri yüksek sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği olan hastalarda kalp hızı düşürülmesi sonucu diyastolik fonksiyonların düzeldiğini ve BNP'nin düştüğünü göstermiştir. Yukarıdaki çalışmanın sağlamasını kalp hızı faktörü üzerinden yapmış ve BNP iyileşmesine bu grup hastalarda kalp hızı düşürülmesi tedavisinin bir seçenek olabileceğini göstermiştir.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal 294 olguda yapılan bir çalışmada; sol

ventrikül diyastolik fonksiyonları normal 175 olguda BNP 33 +/-3 pg/ml, Evre 1 diyastolik disfonksiyonda 202 +/- 30 pg/ml, restriktif benzeri paternde ise 408 +/- 66 pg/ml olarak; normal bireylere ve diyastolik disfonksiyonun derecesine göre istatistiki olarak BNP değerinde artış saptanmıştır (116). Bu çalışma korunmuş EF'li diyastolik disfonksiyonu olan hastaların baz alındığı çalışmalar ile benzerlik arz etmektedir. Bu çalışmada diyastolik disfonksiyonu olanlarda BNP değerinin yüksek olduğu gösterilmiştir ve bu bilinen bir gerçektir. Ancak yine diyastolik disfonksiyon iyileşmesi ve BNP düşmesi ilşkisini değerlendirmiş bir çalışma değildir. Çalışmamız kalp hızı üzerinden bu ilişkiyi tanımlamış ve anlamlı bulmuştıur.

Beta bloker kullanımı ile natriüretik peptid düzeylerinde artış ve azalma saptanan çalışmalar vardır (118,117). Bizim çalışmamızda da efektif kalp hızı düşürülmesi ile diyastolik fonksiyonlarda ve BNP değerlerinde anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir. Yine kalp hızı-BNP, E/Em-BNP ve E/Em-kalp hızı arasındaki korelasyon analizlerinde anlamlı korelasyon görülmüştür.

Kardiyak fonksiyonların tayininde kullanılan en önemli teknik olan ekokardiyografi hem intrakardiyak basınçları hem de kardiyak volümleri değerlendirebilen yegane noninvaziv tetkiktir. Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalarda birçok ekokardiyografik parametre BNP düzeyi ile ilişkili saptanmıştır. Bugün BNP düzeyi ile en yakın ilişkili ekokardiyografik parametreler, sistolik kalp yetmezlikli olgularda sol ventrikül EF ve sol ventrikül boyutları, diyastolik kalp yetmezlikli hastalarda ise sol atriyum boyutları ve E/Em değerleri olarak bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da sol atriyum alanı, E/Em değerleri, E/A değerleri,DT değerleri efektif kalp hızı düşmesi sağlanan grupta anlamlı olarak iyileşmiş olarak saptanmıştır ve bu iyileşmeler BNP düzeyindeki iyileşmelerle anlamlı derecede ilşkili bulunmuştur.

## 6. SONUÇ

Çalışmamız sistolik kalp yetmezliği olan, sinüs ritmindeki hastalarda diyastolik fonksiyonların ve BNP değerlerinin efektif kalp hızı kontrolü ile ilişkisinin prospektif olarak araştırıldığı ilk çalışmadır. İşte bu noktada bu çalışmanın sonuçları, rutin klinikte sistolik kalp yetmezliği olan diyastolik disfonksiyonlu hastaların tedavisinde pratik bir yaklaşıma dönüşebilecek bir veri temeli oluşturması yönünden önem arzetmektedir.

### 6.1. Çalışmanın kısıtlılıkları:

Çalışmanın kısıtlılıkları değerlendirildiğinde hasta sayısının azlığı en önemli kısıtlılıklardan birini oluşturmaktadır. Yine tarafımızca takip edilen hastalara standart kalp yetmezliği tedavisi verilip, efektif kalp hızı sağlamak amacı dışında ilaç doz değişikliği yapılmamıştır. Ancak hastaların diyete tam uyumu tamamen kontrol edilememiştir. Hastaların ekokardiyografi ile değerlendirilmesinde kullanılan diyastolik disfonksiyon parametrelerinin çoğu volüm bağımlı olduğundan ve hastaların diyete uyumu tamamen tarafımızca kontrol edilemediğinden volüm durumundaki değişiklikler eko parametrelerinin ölçümünde sonuçlara etki etmiş olabilir. Çalışmamız spesifik bir ilaç çalışması olmadığından, hedef kalp hızına ulaşmak için hastalara beta-blokerler ve ivabradin tedavi stratejisine uygun verildi ancak bunların dağılımı homojen olmadığından ilaçların kalp hızı düşürülmesi dışında kendi moleküler içeriklerinden kaynaklı etkileri de olmuş olabilir.

**REFERANS:**

1. Braunwald's Heart Disease, Textbook of cardiovasküler medicine,7th edition, p-509-685

2. Swedberg K, Clealand J. Dargie H. et al: 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 Europian Society of Cardiology, Eur Heart J 2005;26:1115

3. Lev D, Kenchaiah S, Larson MG, et al: Long term trends in the incidence of and survival with heart failure. N. Engl J. Med 2002;347:1397

4. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, et al. Localization and mechanism of secretion of B- type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. Circulation 1994;90:195-203

5. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H,et al. Different secretion patterns of atriyal natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. Circulation 1993;87:464-469

6. Daniels LB, Maisel AS. Natriüretic peptides J Am Coll Cardiol. 2007;50:2357-68

7. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, Sakata Y, et al. Elevation of plasma brain natriüretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. J Am Coll Cardiol. 2004;43:55-60.

8. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: Comparison between systolic and diastolic heart failure. J. Am Coll Cardiol 2006;47:742-8

9. Hunt SA, Abraham WT, Chin Mh, Feldman AM, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. J Am Coll Cardiol 2005;46:81-82

10. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (Update 2005 ). Eur Heart J 2005;26:1115-40

11. Glassberg H, Kirkpatrick J, Ferrari VA. Imaging studies in patients with heart failure: Current and evolving technologies. Crit Care Med 2008;36:28-36

12. Nagueh SF, Appleton CP, Gilebert TC, et al. EAE/ASE recommendations: Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J of Echocardiography 2009;10:165-93.

13. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94

14. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress,improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008;117: 2377-87

15. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984;226: 180-2.

16. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure.Circulation. 2004; 109: 1674-9.

17. Colin P, Ghaleb B, Monnet X, Hittinger L, Berdeaux A. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 236-40

18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 376: 875-85

19. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, et al. Survıval of patients with a new diagnosis of heart failure: A population based study. Heart 2000;83:505-510.

20. The Study Group On Diagnosis Of The Working Group On Heart Failure Of The Europen Society Of Cardiology. Increasing the awareness and improving the management of heart failure in Europe: The Improvement of HF initiative. Eur J Heart Fail.1999;1:139-144

21. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of Europen Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:1115-1140

22. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. J Card Fail 1999;5:357-382.

23. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capasity and objective assessment of patients with diseases of the heart. Circulation 1994;90: 644-645.

24. Senni M, Rodeheffer R, Tribouilloy C, et al. Use of echocardiograpy in the management of congestive heart failure in the community. Journal of the American Collage of Cardiology, 1999;33:164-170

25. Stewart S, Maclntyre K, Hole DJ, Capewell S, et al. 'Malignant' than cancer? Five-year survıval following a first admission for heart failure. Eur J Heart Fail 2001;3:315-322.

26. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Circulation 2005;112:154-235.

27.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;75:220-3.

28. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, et al. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol.1995;75:460-464.

29. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, et al Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. Q J Med.1993;86:255.

30. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, et al. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnea. BMJ.1997;314:936-40.

31. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. Ann Intern Med,1977;86: 133-8.

32. Hunt SA; ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Assocation Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol.2005;46:1-82.

33. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. Rapid measurement of B-type natriüretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002;347: 161-167.

34. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Frana B. Use of B-type natriüretic peptide for the management of women with dyspnea. Am J Cardiol 2004;94: 1510-1514.

35. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. Eur J Heart Fail 2007;9:776-786.

36. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks Deborah, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. The N Eng J of Med. 2008;35:2117-2126.

37. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, et al. The 6-minute walk: A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J.1985;132: 919-923.

38. Cooper LT, Baughman KL, Feldman A, Frustaci A, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, The American College of Cardiology, and the Europen Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:3076-3093.

39. Jaarsma T, Strömberg A, Martensson J, Dracup K. Development and testing of the Europen Heart Failure Self-care Behaviour Scale. Eur J Heart Failure 2003;5: 363-370.
40. Swedberg K, Clelend J, Dargie H, Drexler H, et al. 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 Europen Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:1115-1140.
41. The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344:1659-1667.
42. Poole-Wilson P.A, Swedberg K, Clelend J.G, Di. Lenarda A, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol Europen Trial (COMET): Randomized controlled trial. Lancet 2003;362:7-13.
43. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997;336:525-533.
44. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, et al. Current evidence supporting the role of diüretics in heart failure. J Card Fail 2003;9:4-12.
45. Niemınen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. Eur Heart J 2005;26: 384-416.
46. Publication Committee For The VMAC Investıgators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF) Intravenous nesiritide versus nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: A randomized controlled trial. JAMA 2002;287:1531-1540.
47. Sackner-Bernsteın JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson KD: Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompansated heart failure: A pooled analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293:1900-1905
48. Zile M, Brutsaert D, New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measuremens of diastolic function. Circulation, 2002;105:1387-1393.
49. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. Prog Cadiovasc Dis 1998;41(3):207-224.
50. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol 2005;96:47-58.
51. Clelend JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American

Heart Association: REPAİR-AMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE and PROACTIVE. Eur J Heart Fail 2006;8:105-110.

52. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure.Study Investigators. Circulation 2000;102:2222-2227.

53. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. N Engl J Med 1986;314:349-358.

54. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, et al. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. J Mol Cell Cardiol 1995;27:1859-1866.

55. Hastillo A, Taylor D.O, Hess M.L. Specific positive inotropic agents. In:Cardiovascular Drug and Therapy, 2nd edition. Messerli FH(Ed.)W.B. Saunders Company, Philadelphia.1996;1151-1161.

56-Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, et al. Milrinon versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. Int J Cardiol 2001;81:141-149.

57.Galley HF. Renal-dose dopamine: Will the message now get through? Lancet 2000;356:2112-2113.

58. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: A randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. J Am Coll Cardiol 2002;40:1248-1258.

59. Maisel AS, Wright CM, Carter SM. Tachyphlaxis with amrinon therapy: Association with sequestration and down-regulation of lymphocyte beta-adrenergic receptors. Ann Intern Med1989;110:195-201.

60-Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: Results from the OPTIME-CHF study. J Am Coll Cardiol 2003;41: 997-1003.

61. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Loreal BH, Bourg RC, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnanirone among patients with severe heart failure. Vesnanirone Trials Investigators. N Engl J Med 1998;339:1810-1816.

62. Uretsky BF, Jessup M, Konstarn MA, Dec GW, et al. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. Enoximone Multicenter Trial Group. Circulation 1990;82: 774-80.

63. Holubarsch C. New inotropic concepts: Rationale for difference between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitörs. Cardiology 1997;88 Suppl.2: 12-20.

64. Holubarsach C, Ludemann J, Wiessner S, Ruf T, et al. Shortening versus isometric contractions in isolated human failing and non-failing left ventricular myocardium: dependency of external work and force on muscle length, heart rate and inotropic stimulation. Cardiovasc Res 1998;37: 46-57.

65- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003;289:194–202.

66-Vasan R, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. Circulation 2000;101:2118–21.

67-Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. Heart 2003; 89: 18-23.

68-Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assesment of Diastolic Function. The Echo Manual.1999; 45-57

69-Lionel H.Opie.Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. Braunwald's Heart Disease, A Textbook Of Carsiovascular Medicine. Elsevier Health Science.7th Edition.2005; 474-478

70-Tezel Tuna. Kardiyoloji Derlemeleri 1,Diyastolik Fonksiyonların Degerlendirilmesi. istanbul: A Ajans Ltd Sti 2000

71-Shannan K.Hamlin, Penelope S.Villars, Joseph T.Kanusky et al. Role Of Diastole In Left Ventricular Function:Diagnosis And Treatment. Am J Critical Care.2004;13:453-468

72-William H.Gaasch, Michael R.Zile.Left ventricular diastolic disfunction and diastolic heart failure.Annu.Rev.Med.2004;55:373-94

73- Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. Am Heart J 1996;132:648–56.

74-Nikitin NP, Witte KKA. Application of tissue Doppler Imaging in Cardiology. Cardiology 2004 ;101:170-84.

75-Yamada H, Oki T, Mishiro Y, et al. Effect of aging on diastolic left ventricular myocardial velocities measured by pulsed Doppler imaging in healthy subjects. J Am Soc Echocardiogr 1999;12:574–81.

76-Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, et al. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow.

J Am Soc Echocardiogr 1999;12:609–17.

77. Oh JK , Appleton CP , Hatle LK , et al .The non invasive asseşment of left ventricular diastolic dysfunction with two dimensional and doppler echocardiogarpy. J Am Soc Echocardiogr. 1997;10:271-292.

78. Masuyama T, Lee JM, Tamai M,Tanouchi J,Kitabake A, Kamada T et al . Pulmonary venous folw velocity pattern as assessed with transthoracic PW doppler echocardiograpyin subjects without cardiac disesase Am J. Card.1991 ; 67;1396 - 54. Appleton CP,Gonzales MS, Basnight MA Relationship of left atrial pressure and pulmonarty venous flow vlocities J Am Soc.Echo: 1994 ;264;275.

79. Keren G, Sherez J, Megidish R;et al. Pulmonary venous flow pattern its relation to cardiac dynamics ;apulsed doppler echocardiographic study.Circ.1985 ;71 ;1105-11.

80. Masuyama T, Lee JM, Tamai M,Tanouchi J,Kitabake A, Kamada T et al . Pulmonary venous folw velocity pattern as assessed with transthoracic PW doppler echocardiograpyin subjects without cardiac disesase Am J. Card.1991 ; 67;1396.

81. De marchi SF , Boden muller M,Lai DL, seiler C,Pulmonary Venous flow velocity patterns in 404 individuals without cardiovascular disease.Heart 2001;85;23-29

82. Rossvoll O, Hatle LK, Pulmonary venous flow velocities recorded by transtorasic Doppler ultrasound: relation to pleft ventricular diastolic pressures. J Am Coll Cardiol 1993;21:1787-1796.

83. Plehn JF, Southworth J, Cornwell GG III. Brief report: atrial sistolic failure in ppprimary amiloidosis. N Engl J Med. 1992;327:1570-1573.

84. Fleming AD, McDicken WN, Sutherland GR, Hoskins PR. Assessment of color Doppler tissue imaging using test-phantoms. Ultrasound Med Biol. 1994;20:937-951.

85. Uematsu M,Miyataker K,Tanaka N,et al.Myocardial velocity gradient as anew indicator of regional left ventricular contraction;detection by two dimensional tissue doppler imaging technique J Am Coll Card.1995;26;217-223.

86. Stugaard M, Smisteh DA, Risoe C, Ihlen H. Intraventricular early filling during acute myocardial ischemia: assessment by multigated color M-mode Doppler echocardiography. Circulation 1993;88:2705.

87. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein A. A practical guide to assessment of ventricular diastolic disfunction using doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1996;27:1753-1760.

88. Scalia GM, Melville RE, Burstow DJ, Clinical utility of color Doppler M-mode in the routine assessment of diastolic function. J Am Coll Cardiol 2001;37:1A-648A.

89. Garcia MJ, Smedira NG, Greengerg NL, et al. Color M- mod doppler flow propogation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation; animal and human validation J.Am.Coll.Card:2000;35;201-208.
90. Moller JE,Poulsen SH ,Sondergaard E, Egstrup K. Preload dependence of color M-mode doppler flow propogation velocity in controls and in patients with left ventricular dysfunction. J. Am. Soc. Echo.2000;13;902-909.
91. Zile M, Brutsaert D, New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measuremens of diastolic function. Circulation, 2002;105:1387-1393.
92.McDermott MM, Feinglass J, Sy J, et al. Hospitalized congestive heart failure patients with preserved versus abnormal left ventricular systolic function: clinical characteristics and drug therapy. Am J Med. 1995; 99: 629–635.
93. Echeverria HH, Bilsker MS, Myerberg RJ, et al. Congestive heart failure: echocardiographic insights. Am J Med. 1983; 75: 750–755.
94. Rick N, Jamil T. Evaluation of diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography Is the Clinician's Rosetta Stone. J Am Coll Cardiol 1997;30:8-18.
95. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol. 1993;22:318-325.
96. Philbin EF, Rocco TA. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. Am Heart J. 1997; 134: 188–195.
97. O'Conner CM, Gattis WA, Shaw L, et al. Clinical characteristics and longterm outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. Am J Cardiol. 2000; 86: 863–867.
98. Judge KW, Pawitan Y, Caldwell J, et al. Congestive heart failure in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS registry. J Am Coll Cardiol. 1991; 18: 377–382.
99. Brogen WC, Hillis LD, Flores ED, et al. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. Am J Med. 1992; 92: 627–630.
100. Klapholz M, Maurer M, Lowe A, et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: Results of the New York Heart Failure Registry. Journal of the American College of Cardiology, 2004;43:1432- 1438.
101. Aronow W. Left ventricular diastolic heart failure with normal left ventricular systolic function in older persons. J Lab Clin Med. 2001;137:316–323.
102. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. Cardiovasc Res.

2000;45:813–825.
103. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J. 1998;19:990–1003.
104. Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. JAMA. 1994;271:1276–1280.
105. M Packer, Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. Circulation 81 Suppl III (1990), pp. III-78– III-86.
106. LI Fink, JR Wilson and N Ferraro, Exercise ventilation and pulmonary artery wedge pressure in chronic stable congestive heart failure. Am J Cardiol 57 (1986), pp. 249–253
107. JA Franciosa, BJ Baker and L Seth, Pulmonary versus systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients with chronic left ventricular failure. Am Heart J 110 (1985), pp. 807–813.
108. J Szlachcic, BM Massie, BL Kramer, N Topic and J Tubau, Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 55 (1985), pp. 1037–1042.
109. Steffen B, William CL, Tania C, at al. Contribution of Left Ventricular Diastolic Dysfunction to Heart Failure Regardless of Ejection Fraction. Am J Cardiol 2005;95:603-606.
110. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation. 2001; 104: 779–782.
111. Gasasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK: Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. Am J Cardiol 38:645-653, 1976.
112. Hill A, In: Mirsky I: Assessement of passive elastic stiffness of cardiac muscle: Mathematical concepts, physiologic and clinical considerations, directions of future research. Progr Cardiov. Dis 18:277-308,1976.
113. Lewis B and Gotsman M: Current concepts of left ventricular relaxation and compliance. Am Heart J 99:101-112, 1980
114. K Iga, K Hori, T Matsumura, G Tomonaga, H Gen and T Tamamura, Left ventricular filling pattern in congestive heart failure patients with normal sinus rhythm—a decreased ratio of peak mitral flow velocity in atrial systole relative to that in early diastole may reflect markedly increased left ventricular end-diastolic pressure. Jpn Circ J 54 (1990), pp. 473–477.
115. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N ve ark. Utility of B natriuretic peptide as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. Am Heart 2001; 141: 367-74.

116. Lubien E, DeMaria A, Clapton P, Koon J, Kazanegra R, Gardeyyo N, ve ark.Utility of B Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction Comparison With Doppler Velocity Recordings. Circulation 2002; 105: 595-601.

117. Maeda K, Tsotomato T, Wada A, et al: 'High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are indepented risk factors for morbitidy and mortality in patients with congestive heart failure'. J Am Coll Cardiol 2000; 36:1587-93.

118. The RESOLVD Investigators. Effects of Metoprolol CR in patients with ischaemic and dilated cardionyopathy. Circulation 2002; 101: 378-84.

119. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med 2009; 150: 784-94.

120. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 817-21.

121. Viviane M. Conraads1, Marco Metra2, Otto Kamp, Gilles W. De Keulenaer, Burkert Pieske, Jose´ Zamorano, Panos E. Vardas, Michael Bohm, and Livio Dei Cas; Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study; European Journal of Heart Failure (2012) 14, 219–225 doi:10.1093/eurjhf/hfr161

122. Shunsuke Tamaki (MD), Yasushi Sakata (MD, PhD),Toshiaki Mano (MD, PhD), Tomohito Ohtani (MD, PhD),Yasuharu Takeda (MD, PhD), Daisuke Kamimura (MD),Yousuke Omori (MD), Kazuhiro Yamamoto (MD, PhD, FJCC); Long-term B-blocker therapy improves diastolic function even without the therapeutic effect on systolic function in patients with reduced ejection fraction; Journal of Cardiology (2010) **56**, 176—182

123. Paul Mulder, PhD; Stephane Barbier, BS; Abdeslam Chagraoui, PhD; Vincent Richard, PhD; Jean Paul Henry; Françoise Lallemand; Sylvanie Renet; Guy Lerebours, MD, PhD; Florence Mahlberg-Gaudin, PhD; Christian Thuillez, MD, PhD; Long-Term Heart Rate Reduction Induced by the Selective *I*f Current Inhibitor Ivabradine Improves Left Ventricular Function and Intrinsic Myocardial Structure in Congestive Heart Failure; *Circulation.* 2004;109:1674-1679; originally published online February 23, 2004

124. Liu F, Chen Y, Feng X, Teng Z, Yuan Y, et al. (2014) Effects of Beta-Blockers on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. PloS ONE 9(3): e90555.

doi:10.1371/journal.pone.0090555

125. A. Bergstrom , B. Andersson, M. Edner, E. Nylander, H. Persson, U. Dahlstro; Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC); The European Journal of Heart Failure 6 (2004) 453–461

126. Stefano Ghio, Giulia Magrini, Alessandra Serio, Catherine Klersy, Alessandro Fucilli, Aleksandr Ronasze`ki, Pal Karpati, Giacomo Mordenti, Angela Capriati, Philip A. Poole Wilson, and Luigi Tavazzi1 on behalf of the SENIORS investigators; Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy; European Heart Journal (2006) 27, 562–568 doi:10.1093/eurheartj/ehi735