

163380

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Hasan GÖK
ANABİLİM DALI BAŞKANI

HAFİF-ORTA ŞİDDETE KALP YETMEZLİĞİ
OLGULARINDA SPİRONOLAKTONUN SOL VENTRİKÜL
FONKSİYONLARINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET KAYRAK

Tez Danışmanı
Doç. Dr. KURTULUŞ ÖZDEMİR

KONYA-2005

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KISALTMALAR.....	3
1. GİRİŞ.....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Kalp Yetmezliğinde Temel Bilgiler.....	5
2.1.1. Tanım.....	5
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Sınıflandırma.....	5
2.1.4. Etiyoloji.....	7
2.1.5. Fizyopatoloji.....	8
2.1.6. Kalp Yetmezliğinde Aldosteronun yeri.....	15
2.2. Kalp Yetmezliğinde klinik ve takip.....	19
2.3. Kalp Yetmezliğinde Ekokardiyografinin yeri.....	23
2.3.1. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi.....	24
2.3.2. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi.....	28
2.3.3. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların birlikte	
Değerlendirilmesi.....	31
2.4. Kalp Yetmezliğinde Tedavi.....	33
2.4.1. β Blokerler.....	33
2.4.2. ACE İnhibitörleri.....	34
2.4.3. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri.....	35
2.4.4. Spironolakton.....	36
3. MATERYAL –METOD.....	42

4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	51
6. ÖZET.....	58
7. SUMMARY.....	60
8. KAYNAKLAR.....	62
9. TEŞEKKÜR.....	70



KISALTMALAR

KY	: Kalp yetmezliği
SV	: Sol ventrikül
SVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
Mİ	: Miyokard infarktüsü
RAS	: Renin Anjiotensin Sistemi
SSS	: Sempatik sinir sistemi
ACE	: Anjiyotensin konverting enzim
ARB	: Anjiotensin reseptör blokeri
AT II	: Anjiyotensin II
AVP	: Arginin Vazopressin
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
FK	: Fraksiyonel kısalma
DSH	: Diyastol sonu hacim
SSH	: Sistol sonu hacim
MPI	: Miyokard performans indeksi
PIIINP	: Prokollajen Tip III aminopeptit
NE	: Norepinefrin
ET	: Endotelin

1. GİRİŞ

Kalp yetmezliği (KY) tüm dünyada sıklığı her geçen gün artan bir sağlık sorunudur. Girişimsel tedavi ve medikal tedavideki gelişmelere paralel olarak iskemik kalp hastalığında sağ kalım oranı iyileşmekte ve bununla birlikte sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hasta sayısı da gün geçtikçe artmaktadır. KY yapısal ve nörohormonal pek çok değişiklikle karakterize ilerleyici bir süreçtir. Bu nedenle Amerikan Kalp Cemiyeti yayınladığı KY kılavuzunda hem yapısal kalp hastalığı gelişme riski yüksek komorbid durumları olan hem de asemptomatik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalar için tedavi önerilerinde bulunmuştur.

KY fizyopatolojisi daha iyi anlaşıldıkça tedavi yöntemleri de gelişmeye başlamıştır. KY'deki nörohormonal aksı baskılamaya yönelik halen pek çok ilaç geliştirilmeye çalışılmaktadır. Son yıllarda aldosteronun kalp üzerine olumsuz etkileri araştırıldıkça aldosteron antagonistlerinin önemi artmaktadır. İleri KY hastalarında sağladığı faydalardan sonra miyokard infarktüsü geçiren hastalarda ve hafif-orta şiddette KY hastalarındaki araştırmalar hızlanmıştır. Hafif-orta KY hastalarında nörohormonal aks üzerine ve egzersiz kapasitesi üzerine etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

KY hastalarının tanı, tedavi ve prognoz tayininde en sık kullanılan yöntemlerden biri ekokardiyografidir. Son yıllarda geliştirilen doku Doppler ve renkli M-Mode ekokardiyografi teknikleri sayesinde kalp hastalarının takip ve değerlendirmeleri daha kantitatif olarak yapılabilmektedir. Bu yöntemler sayesinde tedavinin takip ve değerlendirilmesinde ekokardiyografinin kullanımını da artmaktadır.

Biz bu çalışmamızda spironolaktonun hafif-orta şiddette KY vakalarında sol ventrikül (SV) fonksiyonlarının göstergesi olan ekokardiyografik parametreler üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Spironolaktonun ileri KY vakalarında mortalite üzerine etkileri bilindiği halde hafif-orta şiddetteki KY hastalarında kullanımının klinik önemi tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda spironolaktonun hafif-orta şiddette KY olan hastalarda olumlu etkileri olduğu gösterilmekle birlikte ekokardiyografik parametrelere etkisi detaylı bir şekilde değerlendirilmemiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliğinde Temel Bilgiler

2.1.1. Tanım

Kalp yetmezliği (KY) ventriküllere kanın dolumu veya pompalanmasında bozuklukla karakterize yapısal veya fonksiyonel nedenlere bağlı oluşan kompleks klinik bir sendromdur (1). KY'de altta yatan sebep ne olursa olsun kalp, dokuların ihtiyacı olan kanı pompalayamamakta veya normalden daha fazla doluş basıncı altında pompalayabilmektedir. Sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyon bozukluğu, bu tabloya sebep olabileceği gibi sistolik fonksiyonların korunduğu diyastolik fonksiyon bozukluğu veya kalp kapak hastalıkları da bu tabloya sebep olabilir (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

KY yaygın bir hastalıktır. Ülke nüfuslarının yaklaşık %2'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir (3). Yaşam boyu KY gelişme riski, erkek veya kadınlar için benzer olup yaklaşık %20 olarak bildirilmektedir (4). Amerikan Kalp Cemiyetinin 2003'de Orlando'da ki toplantısında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 6 milyon KY hastası bulunduğu buna her yıl 550 bin kadar yeni olgu eklendiği ifade edilmiştir. Bu oranlar ülkemize uyarlandığı zaman yaklaşık 1.7 milyon KY olgusu ve her yıl yaklaşık 100.000 yeni olguya karşılık gelmektedir.

KY, sıklığı her geçen gün artmaktadır. Buna sebep olarak, iskemik kalp hastalığında tedavi stratejilerindeki gelişmelere bağlı olarak yaşam süresinin uzaması ve SV fonksiyon bozukluğu olan hasta sayısının artması gösterilmektedir (5). Ayrıca sosyo-ekonomik gelişmeye bağlı olarak yaşam süresinin uzaması KY sıklığını arttırmaktadır. Çünkü KY, sıklığı yaşla birlikte belirgin olarak artmaktadır. KY, 45–54 yaş grubunda %1–2 sıklıkta iken 75 yaş üstü popülasyonda %10'a kadar ulaşmaktadır (6). Hastaneye KY nedeniyle yatışların %80'nini 65 yaş üstü popülasyon oluşturur (6) Amerika Birleşik Devletlerinde 2000 yılında hastaneye yatış nedeniyle KY için yapılan sağlık harcaması 3.5 milyon dolar iken 2003 yılında bu rakam 24.3 milyon dolara ulaşmıştır. Bu maliyetin tüm kanser türleri ve miyokard infarktüsü (Mİ) nedeniyle hastaneye yatış maliyetlerinin toplamından 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (7).

2.1.3. Sınıflandırma

KY'de kullanılan pek çok sınıflama bulunmaktadır. Bunlar KY mekanizması, etiyojisi ve klinik tabloya yönelik olarak yapılmış sınıflamalardır.

2.1.3.1. Akut-Kronik Kalp Yetmezliği

KY'ye sebep olan durumun oluş hızı önemlidir. Akut yaygın Mİ, çok yüksek hızda taşikardi veya ani gelişen ciddi kapak yetersizlikleri (korda rüptürü v.s.) kalbin anatomik ve fonksiyonel olarak adaptasyonuna izin vermeyerek kardiyak debide ani düşmeye ve interstisiyel alanda sıvı birikimine neden olabilir. Akut fazı atlatan veya etiyojistik sebebin yavaş geliştiği durumlarda, kardiyak adaptasyon, yeniden şekillenme ve nörohormonal faktörlerle debi düşüklüğü daha kolay tolere edilebilmektedir. Akut ve kronik KY'nin fizyopatolojisi daha sonra ayrıntılı olarak anlatılacaktır (8).

2.1.3.2. Sağ-Sol Kalp Yetmezliği

Hastada sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonlarında yetersizliğe bağlı pulmoner konjesyon geliyorsa sol kalp yetmezliğinden bahsedilir. Mİ'ye bağlı SV fonksiyon bozukluğu veya miyokarditlere bağlı olabilir. Pulmoner konjesyon, sol KY için önemli bir ayırıcı bulgudur. Sağ KY ise kalbin sağ tarafına ait patolojilere bağlı sistemik venöz konjesyon, hepatomegali, plevral mayi, ekstremitte ödem ile birlikte pulmoner konjesyonun olmadığı tabloyu ifade eder. Pulmoner darlık, kronik obstruktif akciğer hastalığı veya diğer akciğer hastalıklarına bağlı kor pulmonale, sağ ventrikül Mİ veya doğumsal kalp hastalıklarına bağlı gelişebilir. Ayrıca ventriküller arası ilişki nedeniyle sağ sağ veya sol kalp yetmezliği olmayabilir. Ventriküller birbirlerinin fonksiyonlarını etkiledikleri için klinik tablo iç içe olabilir. Sol KY olanlarda sağ ventrikül fonksiyonlarının prognoz üzerine etkileri gösterilmiştir (8).

2.1.3.3. Düşük-Yüksek Debili Kalp Yetmezliği

KY'de düşük debi ile birlikte sistemik vazokonstrüksiyon önemlidir. Soğuk, soluk ekstremiteler ve hatta siyanoz görülebilir. Bu hastalarda nabız basıncında daralma, periferik direnç artışının ve debi düşüklüğünün dolaylı bir göstergesidir. Ayrıca arteriyel-miks venöz oksijen farkının istirahatta >50ml/L olması tanıda önemlidir. Yüksek debili KY'de ise periferik vazodilatasyon vardır. Ekstremiteler daha sıcaktır ve nabız basıncı genişlemiştir. Arteriyel-miks venöz oksijen farkı normal veya azalmıştır. Yüksek debili KY sebepleri olarak; anemi, hipertiroidi, artriyo-venöz fistül, Paget hastalığı, beriberi

hastalığı, gebelik, sepsis, aşırı sıcaklar, polistemia vera, Kaposi sarkomu, karsinoid sendrom ve kronik karaciğer hastalığı sayılabilir (8).

2.1.3.4. Öne-Geriye Doğru Kalp Yetmezliği

Öne doğru KY, düşük debiye bağlı bulguların olduğu durumları tanımlamak için kullanılmıştır. Bu bulgular; mental konfüzyon, halsizlik ve güçsüzlük gibi serebral ve iskelet kası sisteminin hipoperfüzyonuna bağlı bulgulardır. Böbrek hipoperfüzyonu ise sodyum tutulumu ve ekstraselüler sıvı artışı ile karakterizedir. Geriye doğru KY sol atriyum ve pulmoner ven basınçlarında artışa bağlı sekonder pulmoner hipertansiyon ve pulmoner konjesyonu tanımlar. Klinik olarak nefes darlığı ve periferik ödem karşımıza çıkar (8).

2.1.3.5. Sistolik-Diyastolik Kalp Yetmezliği

Sistolik KY'de miyokard fonksiyonlarında yetersizlik nedeniyle SV'ye gelen kan perifere atılamaz. Debi düşer ve buna bağlı olarak fizyopatolojik mekanizmalar devreye girer. Diğer bir yandan da hacim yükü nedeniyle pulmoner ve periferik konjesyon bulguları ortaya çıkar. Diyastolik KY'de ise ventrikülün doluşunda problem vardır. Debi korunsa bile yüksek SV dolum basıncına ihtiyaç vardır. SV kompliyansının azaldığı pek çok neden, diyastolik KY'ye sebep olabilir. Geçirilmiş Mİ'ye bağlı fibrozis, akut iskemi, restriktif kardiyomiyopati, miyokardiyal infiltrasyon veya konstriktif perikardit gibi pek çok durum bu tabloya sebep olabilir. Artmış SV dolum basıncı sol atriya ve pulmoner venöz yatağa yansır. Sonuçta pulmoner venöz konjesyon ortaya çıkar. SV geometrisi değerlendirildiğinde sistolik KY'de ventrikül dilate ve sferik bir şekil almış ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) azalmıştır. Diyastolik KY'de ise SV geometrisi korunmuş ancak SV çoğunlukla hipertrofik olup EF ise korunmuştur. Bununla birlikte çoğu zaman sistolik fonksiyonlarda bozulma diyastolik fonksiyonlarında etkilemektedir. Yani sistolik KY'de değişik derecelerde olmak üzere diyastolik KY'de vardır (8).

2.1.4. Etiyoloji

A- İskemik kalp hastalığı

B- Kardiyomiyopatiler

1. Dilate kardiyomiyopati (idiyopatik/sekonder)

A-İdiyopatik

B-Sekonder (Spesifik) kardiyomiyopatiler

a-İnflamatuvar:

İnfeksiyöz: Viral, Riketsiyal, Bakteriyel, Fungal, Spiroketal, Paraziter vs.

Non-İnfeksiyöz: Kollagen doku hastalıkları, Granülomatozlar, Kawasaki hastalığı, Post/peri partum kardiyomiyopati, Akut transplant rejeksiyonu

b-Toksik: Alkol (Etil), Kanser ilaçları (Antrasiklin deriveleri)

c-Metabolik: Beslenme bozuklukları, Endokrinolojik nedenler, Elektrolit dengesizlikleri

d-Familyal:

Nöromiyopatik, Progresif muskuler distrofi, Miyotonik muskuler distrofi,

Freidreich ataksisi, Herediter Dilate kardiyomiyopati (monogenik otozomal dominant).

2. Hipertrofik kardiyomiyopati

3. Restriktif kardiyomiyopati

4. Sağ ventrikül kardiyomiyopati

5. Sınıflandırılmayan kardiyomiyopatiler

C- Kalp kapak hastalığı (Romatizmal ya da non romatizmal): Aort ve mitral yetersizliği

D- Konjenital kalp hastalıkları

1. Ventriküler septal defekt veya Patent duktus arteriyozis gibi şanlı hastalıklar

2. Hipoplastik sol kalp, büyük arterlerin transpozisyonu

E- Hipertansiyon

F- Diyabetes mellitus

2.1.5. Fیزیopatoloji

Miyokard fonksiyonlarında kayıp veya SV yükünde artışa karşı, kalbin pompa fonksiyonunu sürdürmek için geliştirdiği adaptif mekanizmalar mevcuttur. KY'ye sebep olan durum yavaş gelişmiş ise kalp adaptif mekanizmalar sayesinde uzunca bir süre belirti vermeden debiyi sağlayabilir. Uzun dönemde bu adaptif mekanizmalar kardiyak fonksiyonların daha da kötüleşmesine sebep olur.

2.1.5.1. Frank-Starling Mekanizması

Ventrikülün *ön yükündeki bir artış*, ventrikülün diyastol sonu hacmini (DSH), basıncını ve miyokardiyal liflerin diyastolik uzunluğunu arttırır. KY'de atım hacminin azalması ve sistemik vazokonstrüksiyona bağlı *art yükündeki artış*; diyastol sonu basıncını, DSH'yi ve diyastolik lif uzunluğunu arttırır. Laplace kanuna göre silindir şeklindeki bir yapının duvar gerilimi, silindir içindeki basıncın kesit alanının yarıçapının çarpımına eşittir. SV, kalın duvarlı bir yapı olduğu için bu formül şu şekilde uygulanabilir;

$$\text{SV duvar gerilimi} = \frac{\text{SV diyastol sonu basıncı} \times \text{SV diyastol sonu çapı}}{2 \times \text{SV duvar kalınlığı}}$$

SV dilatasyonu formülden anlaşılacağı gibi her bir miyosit üzerine olan gerilimi doğrudan arttırır. Normal bir kalpte sistol sırasında çap azaldıkça duvar gerilimi azalır. Halbuki yetmezlik bulunan kalpte, sistolik fonksiyon bozukluğu nedeniyle sistol sonu çap yeterli düzeyde azalamayacağı için duvar gerilimi sürekli yüksek kalacaktır. Formül göz önüne alındığında *SV duvar kitlesindeki her artış*, her bir kas lifine düşen duvar gerilimini azaltacaktır. Temel olarak kalbin bir basınç veya hacim yüklenmesine karşı verdiği ilk adaptif cevap buna uygun olarak miyosit hipertrofisidir (9,10). Kardiyak performansta bozulmaya karşı oluşan adaptif cevabın kısa dönem ve geç dönem etkileri tablo 2.1'de gösterilmiştir (11).

Tablo 2.1. KY'de adaptasyon mekanizmaları

Adaptif cevap	Kısa dönem etkisi	Uzun dönem etkisi
Su ve tuz tutulumu	Ön yükte artma	Pulmoner konjesyon, periferik ödem
Vazokonstrüksiyon	Beyin ve kalp gibi hayati organların perfüzyonu sağlanır	Ard yük ve kalbin iş yükünde artma, pompa fonksiyonunda kötüleşme
Sempatik sinir sistemi aktivasyonu	Kalp hızı ve ejeksiyonunda artma	Enerji tüketiminde artma, miyositler üzerine toksik etki
Hipertrofi	Duvar geriliminde azalma, miyosit iş yükünde azalma	Hücre ölümü, kardiyak fonksiyonların kötüleşmesi
Mitokondri yoğunluğunda artma	Artmış enerji ihtiyacının karşılanması	Mitokondri yoğunluğunda azalma, enerji açığı
Kollajen sentezinde artma	SV dilatasyonunda azalma	SV relaksasyonunda bozulma

SV=sol ventrikül

2.1.5.2. Yeniden şekillenme

KY'de etioloji ne olursa olsun yeniden şekillenmeyi ortak bir son yol olarak görmek mümkündür. Kalp bir taraftan debiyi sağlayacak kompensatuvar mekanizmalar geliştirirken, haftalar ve aylar içinde yavaş gelişen yeniden şekillenme sürecini başlatır. Hücresel ve moleküler düzeyde pek çok değişiklik gelişmektedir. Yeniden şekillenme kavramı izah edildikçe, KY'nin neden ilerleyici bir hastalık olduğu daha iyi anlaşılmıştır. Miyositteki mekanik gerilme, nörohormonlar (norepinefrin, anjiyotensin II, endotelin v.s), inflamatuvar sitokinler (tümör nekroz faktör, interlökin v.s), reaktif oksijen radikalleri ve daha pek çok uyarı ile yeniden şekillenme süreci tetiklenir (12).

Hipertrofi: Miyosit hipertrofisi, önemli bir adaptasyon mekanizmasıdır. Hipertrofi uyarısı miyositte bir takım değişiklikleri tetikler. Hipertrofi uyarısına miyositteki ilk yanıt mitokondri sentezidir (2). Böylece hücrenin artan enerji ihtiyacı karşılanabilir. Hemen bu aşamayı takiben miyofibrillerin hacmi artar. Ayrıca hemodinamik yüklenme ile birlikte embriyonik kalpte mevcut olan büyüme faktörleri tekrar aktive olur (13). Bu büyüme faktörleri ekstraselüler matriks sentezi, yıkımı ve miyosit hipertrofisini düzenlemektedir (14).

Nekroz: Miyositin membran bütünlüğünü sağlayacak kadar enerji üretememesine veya O₂ sunumundaki yetersizliğe bağlı olarak şişmesi ve proteolitik enzimlerle parçalanmasıdır. Nekroz enerji gerektirmeyen pasif bir süreçtir. Adenozine cevap olarak koroner akımdaki artma yeterli değildir. Ayrıca egzersizle uyarılan vazodilatasyon da azalmıştır. Sonuçta subendokardiyal iskemiye bağlı hücre ölümü (nekroz) ve kardiyak fibrozis gelişir. Bu durum hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozukluğunu daha da arttırır (2).

Apoptozis: KY'de hücre kaybının önemli bir nedeni olarak apoptozis karşımıza çıkmaktadır (2) Nekrozun aksine aktif ve enerji gerektiren bir süreçtir (15). Kalp kası gibi farklılaşmasını tamamlamış hücreler için normalde beklenen bir durum değildir. aldosteron, anjiyotensin II (ATII), katekolaminler, O₂ radikalleri ve inflamatuvar sitokinler apoptozisi başlatabilir (16-22).

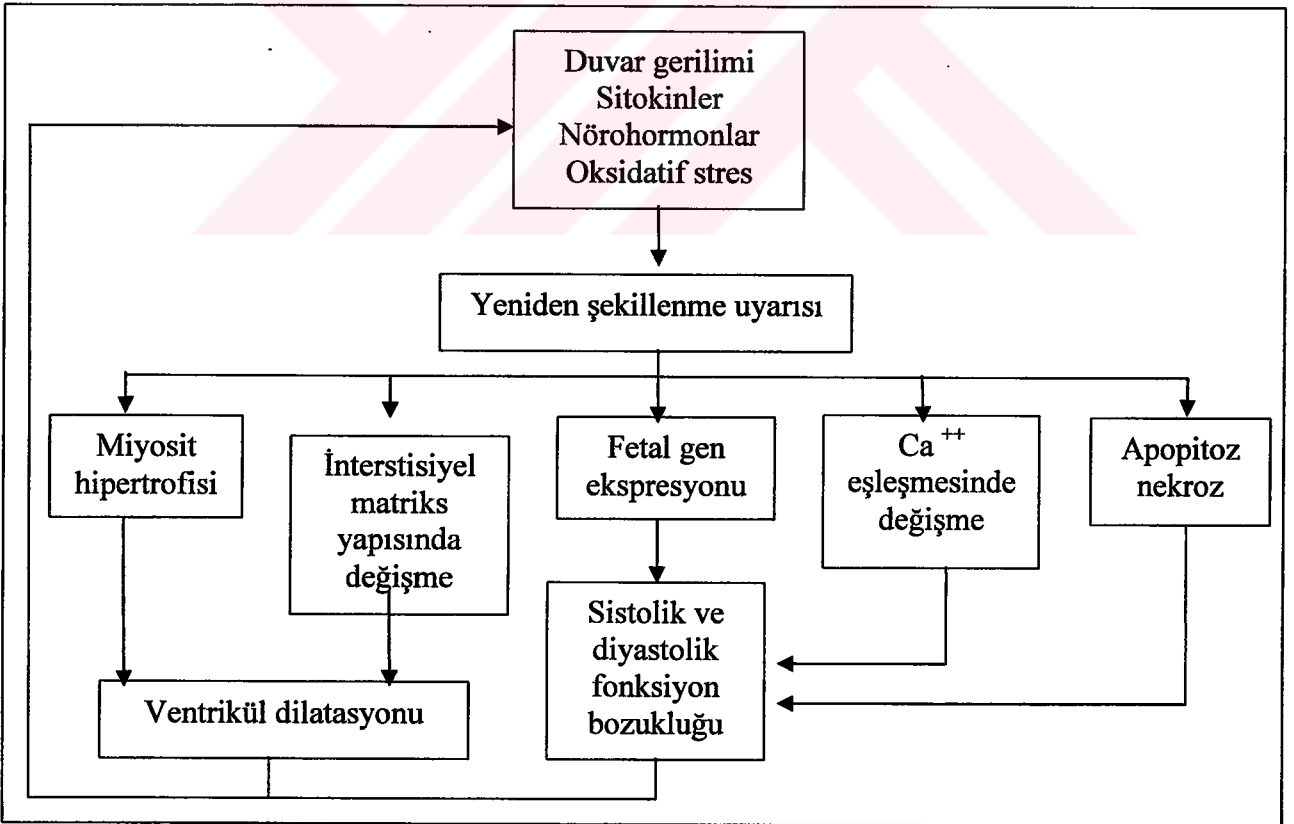
Eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesinde değişiklikler: Kalsiyum (Ca⁺⁺) miyokardın kontraksiyon ve relaksasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar (23). KY hastalarında relaksasyon süresince intraselüler Ca⁺⁺ artmasına bağlı elektriksel ve kontraktıl özelliklerde değişiklikler saptanmıştır. Aksiyon potansiyelinin süresi uzamakta *kuvvet-sıklık* ilişkisi de bozulmaktadır (24,25). İntraselüler kalsiyumun sarkoplazmik

retikuluma dönmesini sağlayan SERCA-2 aktivitesi azalmıştır (26). KY'de hücrede SERCA-2 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (27,28). Bunun sonucu *eksitasyon-kontraksiyon* eşleşmesi bozulmuştur (29).

Kontraktıl elemanlarda değişiklikler: Miyosin ATP'aze enzim aktivitesindeki yavaşlamaya bağlı olarak aktin-miyosin eşleşmesi gecikir ve kontraktilite bozulur (30). Kontraktıl proteinlerin niteliğinde ve niceliğinde de bozulma husule gelir. Miyozin ağır ve hafif zinciri ile Troponin I ve Troponin T sentezinde, fetal ve neonatal dönemdekine benzer fenotipte gen ekspresyonu izlenmektedir (31,32).

Ekstraselüler Matriks (ESM): Dinamik bir yapı olup aktif olarak yeniden şekillenme sürecinde rol alır (33). Sağlıklı kalpte kollagen sentez ve yıkımı denge halindedir. Matriks metalloproteinazlar ESM yıkımını sağlarken doku inhibitör metalloproteinaz ise ESM yıkımını engeller. KY'de matriks metalloproteinazlar artarken kollagen kalitesi de bozulmuştur (34).

Yeniden şekillenme sürecinde görülen tüm değişiklikler şekil 2.1'de şematize edilmiştir (12).



Şekil 2.1. Yeniden şekillenme süreci (Sawyer DB, Colucci WS,. Molecular and cellular events in myocardial hypertrophy and failure. In Colucci WS ed. Heart Failure: cardiac function and dysfunction. Vol 4. Philadelphia Current Medicine; 1999, p:4.2)

2.1.5.3. KY fizyopatolojisinde nörohormonal aktivasyon

Kardiyak debide düşme karotis, arkus aorta, SV ve böbrekteki reseptörlerle algılanır ve sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonu ile vazokonstriksiyon olur (35). Bu vücut tarafından basit bir ifadeyle hipovolemi gibi algılanır ve pek çok nörohormonal faktör salgılanır (36). Nörohormonal sistem aktivasyonu anlaşıldıkça KY'de pek çok tedavi yöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır (endotelin reseptör blokerleri, natriüretik peptid analogları v.s.).

a. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu

SSS aktivitesindeki artış KY'nin önemli bir özelliğidir. Plazma norepinefrin (NE) düzeyleri KY şiddeti ile korele olarak artmaktadır (37). NE düzeyleri mortalitenin de önemli bir ön belirleyicisidir (38). Asemptomatik SV fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bile NE seviyeleri artmaktadır (39). NE ile birlikte dopamin veya epinefrin seviyelerinin arttığı gösterilmiş olup bu durum adrenomedüller aktivitede ki artışın dolaylı bir göstergesidir (40). Sonuçta kalbin kontraksiyon ve relaksasyon gücü artar. Buna karşılık ise artmış O₂ tüketimi ve azalmış O₂ sunumu nedeniyle iskemi ortaya çıkar. İntraselüler kalsiyum miktarında artışa bağlı olarak ciddi ventriküler aritmiler tetiklenebilir.

SSS reseptörlerinde de bir kısım değişiklikler meydana gelir. α_1 - reseptör aktivitesi artar. Buna bağlı olarak orta derecede inotropide artış, miyosit hipertrofisi ve apoptozis uyarılması meydana gelir (41). β reseptörlerde ise β_1 reseptör düzeyi ve β_1/β_2 oranı azalır (42). β reseptör azalması NE düzeylerinin artmasına bağlanmaktadır. Kalbin β agonist uyarılara yanıtı belirgin azalmıştır (43). Uzun dönem β -bloker tedavisi ile β reseptör yoğunluğu normale dönmekte ve katekolaminlere kontraktıl cevap iyileşmektedir (44).

b. Renin Anjiyotesin Sistemi (RAS) aktivasyonu

Böbrek kan akımının azalmasına bağlı böbrekte juksta-glomerüller apareydeki β_1 -adreno reseptör uyarılmasına bağlı SSS aktive olur ve renin salgılanmasını uyarır. Ayrıca renovasküler yataktaki baro reseptörler de renin salgılanmasını düzenler. KY'de tuz kısıtlaması ve yoğun diüretik tedavisi böbrek maküladensasına gelen Na⁺ miktarının azalmasına neden olarak renin salgılanmasını artırır. Renin düzeyindeki artma ATII düzeyini artırır (2). KY'de özellikle anjiyotensin konverting enzim (ACE) dışı yollardan doku düzeyinde ATII oluşumu da artmıştır (45). ATII güçlü bir vazokonstriktör molekül olup KY'de önemli etkileri vardır. Adrenerjik sistemden NE salınımını artırır. Aldosteron

salınımını artırarak su ve tuz tutulumuna yol açar (2). RAS'ın miyositler üzerine etkisi ise hipertrofi, fetal gen aktivasyonu ve apoptozisin tetiklenmesidir (18). Ayrıca kardiyak fibroblastlarda hipertrofi ve ekstrasellüler matrikste artış yaparak yeniden şekillenmede etkin rol oynamaktadır (46).

c. Arginin-Vasopressin (AVP)

AVP hipofizden salınan vücut osmolalitesini ayarlayan bir nörohormondur. Plasma osmolalitesi arttığı zaman AVP'de artma, susama hissi, böbreklerde su reabsorbsiyonu ve sistemik vazokonstriksiyon gelişir (47). KY'de ise AVP salınımının en önemli düzenleyicisi olan non-osmotik mekanizmalar; kan basıncında azalma, ATII de artma, sempatik aktivitede artma ve karotisteki baroreseptörlerdir (2). Birçok faktör nedeniyle hiposmolalite halinde bile AVP salınımı engellenemez ve KY'deki dilüsyonel hiponatremi ortaya çıkabilir (48).

d. Endotelin (ET)

ET, damar endoteli tarafından sentezlenen peptit yapıda, aminoasitten oluşan bir moleküldür (49). Temel etkisi vazokonstriksiyondur. ET-1 etkisi en güçlü olan ve insan plazmasında en çok bulunan alt tipidir. ET-1 vasokonstriktör etki açısından AT II'den 10 kat daha güçlüdür (50). ET düzeyleri pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler direnç ve pulmoner direnç/ sistemik direnç oranı ile oldukça koreledir (51). ET'nin KY'de etkileri endotel düz kas hücresinde kasılma, RAS'ın ve SSS'nin etkilerini potansiyelize etme, ve makrofaj etkinliğinde artma olarak sıralanabilir (52,53).

e. Natriüretik Peptitler

Kalpte; başta ventriküldeki miyosit hücreleri olmak üzere, atriyum miyosit hücreleri, kardiyak fibroblastlar ve nörohormonal uyarılarla diğer kardiyak hücreler brain natriüretik peptit (BNP) sentezleyebilirler. BNP salınımı etkileyen en büyük faktör basınç veya hacim yüküne bağlı miyosit gerilimidir. Atriyal natriüretik peptit ise birincil olarak atriyumlarda artmış transmural basınca yanıt olarak sentezlenir (54). SV çapı ve diyastol sonu basıncı ile BNP arasında korelasyon gösterilmiştir (55).

Natriüretik peptitlerin kardiyovasküler etkileri: Venöz kapasitansda artış ve diüretik etkiye bağlı olarak ön yükte azalma sağlar. Periferik direnci azaltarak kardiyak fonksiyonları olumlu yönde etkiler (56). Ayrıca antifibrotik etkileri mevcuttur (57).

Natriüretik peptitlerin renal etkileri: Glomerülde afferent arteriyolde vazodilatasyon yaparken efferent arteriyolde vazokonstriksiyon yaparak glomerüler

filtrasyon hızını artırırlar. Toplayıcı kanallarda Na^+ reabsorbsiyonunu azaltır ve Na^+ ekskresyonunu artırırlar. Renin, anjiotensin ve aldosteron sentezini baskırlar (58,59).

f. İnflamatuvar Sitokinler

KY'de tümör nekrozis faktör- α , interlökin- 1β ve interlökin -6 gibi inflamatuvar sitokinler artarken interlökin-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler azalır (60). Tümör nekrozis faktör- α miyokardiyal fonksiyon bozukluğunu indükler. İntraselüler Ca^{++} birikimine yol açar. Tümör nekrozis faktör- α ve interlökin- 1β hücre kültürlerinde miyosit hipertrofisi ve fetal gen ekspresyonuna yol açarak apoptozisi tetikler (61).

g. Nitrik Oksit

Nitrik oksit sentaz enzim etkinliği KY'de azaldığı için nitrik oksit düzeyleri azalır. Nitrik oksitin artmış vazokonstriktör kuvvetlere karşı etkinliği çeşitli mekanizmalarla azalmıştır (2).

2.1.6. KY'de Aldosteronun yeri

2.1.6.1. Aldosteron Sentezi

Adrenal kortekste steroidden sentezlenen bir mineralokortikoiddir. İki yoldan sentezlenir.

1) Böbrek üstü bezinde zona fasikülata ve zona retükulariste 11β -hidroksilaz enzimi ile C-P450 aracılığıyla sentezlenir. Bu yolda başlıca düzenleyici, Adrenal kortikotropik hormondur (ACTH) (62).

2) Zona glomerülozada aldosenaz enzimi ile yapılır. Buradaki sentez ise AT II ve potasyum düzeyi ile yönlendirilir (62).

Miyokard dokusunda da aldosteron sentezlenebilmektedir (63). ATII uyarısı ile tip I reseptörleri aracılığıyla lokal aldosteron sentezi olabilmektedir (64). Mitokondriyal enzimler olan 11β -Hidroksilaz ve aldosenaz enzimleri hipoksiye aşırı duyarlıdır. Bu enzimlerin kalpteki yoğunluğu adrenal bezlerdekini %1'i kadardır (65).

2.1.6.2. Aldosteron sekresyonunun düzenlenmesi

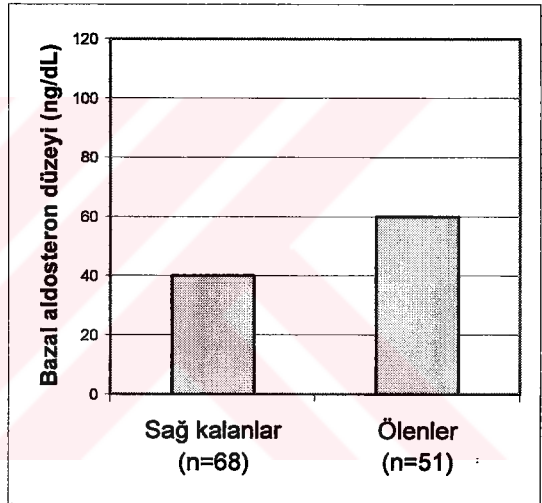
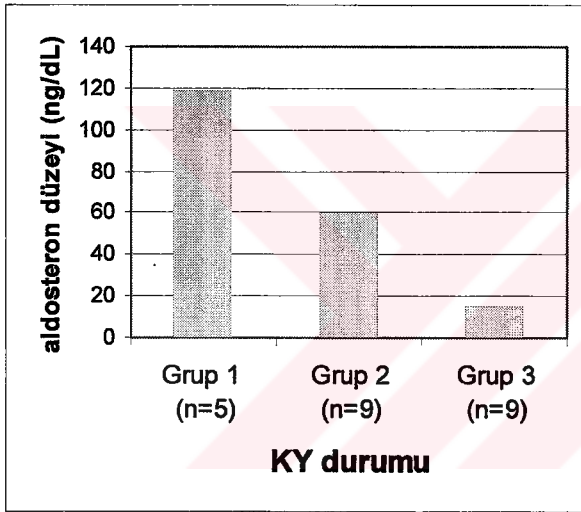
Aldosteron sentezini düzenleyen başlıca faktörler;

- 1) RAS sistemi (Özellikle ATII)
- 2) ACTH

3) Serum Na⁺ konsantrasyonu

4) Serum K⁺ düzeyi

Serum K⁺ ve ATII düzeyleri, aldosteron sentezinin en önemli düzenleyicileridir. ACTH ve sodyumun etkisi ise daha zayıftır. Serum K⁺ düzeyinde 0,1 mEq/dl artış bile serum aldosteron düzeyini belirgin artırmaktadır (62). Deneysel çalışmalarda 3 saatlik ATII ve ACTH infüzyonu ile kardiyak aldosteron düzeyi plazma düzeyinin 17 katına ulaşmıştır (64). Aldosteron'un sağlıklı kişilerde kandaki konsantrasyonu <6 ng/dl'dir (62). Vücuttaki sekresyon hızı, 50-250 µg/gündür (62). KY'de klinik durumla korele olarak serum aldosteron düzeyleri artmaktadır (66). KY'nin klinik durumu ile serum aldosteron düzeyleri arasındaki ilişki şekil 2.2'de gösterilmiştir. KY'de mortalite ile serum aldosteron düzeyleri arasında ilişki şekil 2.3'de belirtilmiştir (67).



Şekil; 2.2. KY derecesi ile aldosteron düzeyi arasındaki ilişki

Grup I: akut KY, **Grup II:** kronik KY akut hecme, **Grup III:** kronik kompanse KY (Dzau VJ Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. Circulation 1981, 63:645-51.)

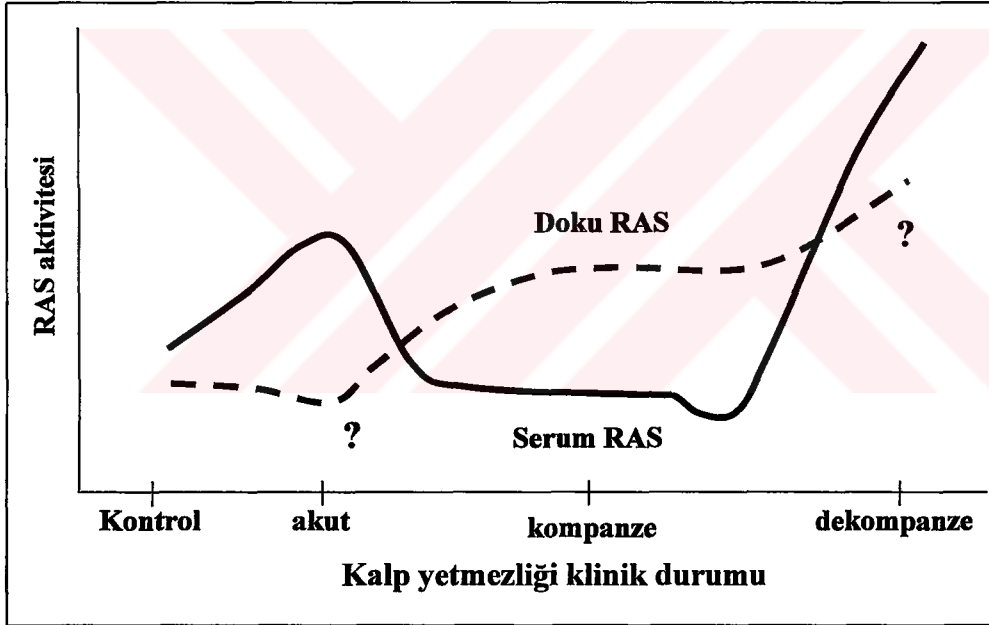
Şekil;2.3. KY'de bazal aldosteron düzeyinin 6 ay takipte sağ kalımla ilişkisi (Swedberg K, Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group Circulation 1990, 82:1730-6.)

2.1.6.3. Mineralokortikoid reseptörleri

Epitelyal mineralokortikoid reseptörleri, aldosteronun Na⁺-K⁺ ve ekstraselüler sıvı hacimi üzerine etkilerini düzenler (62). Esas olarak böbrekler, kolon ve tükrük bezleri üzerinde bulunurlar (62). Non-epitelyal reseptörler ise kalpte (miyosit ve fibroblastlarda), endotel ve beyinde bulunur. Aldosteron kardiyak etkilerini bu reseptörler aracılığı ile göstermektedir.

2.1.6.4. Aldosteron kaçağı

Aldosteron RAS'ın son halkasıdır. KY'de ACE dışı yollarla oluşan ATII düzeylerindeki artışa bağlı olarak aldosteron düzeyleri artmaktadır. Bu tablo aldosteron kaçağı (escape) olarak tanımlanmaktadır. KY'de doku ve serum RAS aktivitesi şekil 2.4'te gösterilmiştir (44). ACE inhibitörü tedavisi ile başlangıçta ATII ve aldosteron düzeyleri baskılanır. Tedavinin takibinde ATII düzeyleri yavaş artarken aldosteron düzeylerindeki artış daha hızlı olmaktadır (68,69). KY'de aldosteron düzeyinin artmasına sebep olan ATII dışında pekçok faktörün olduğu gösterilmiştir. Tedavide kullanılan ilaçlara bağlı oluşan K^+ yüksekliği, diyetle tuz kısıtlaması, ET, katekolaminler ve vasopresin düzeylerindeki artış bu faktörlerden başlıcalarıdır. KY'de aldosteronun hepatik kanlanmadaki azalmaya bağlı olarak klirensi azalmakta ve buna bağlı olarak serum aldosteron düzeyinde % 25-50 kadar artma olabilmektedir (70). Sonuç olarak KY'de aldosteron düzeyleri belirgin olarak artmaktadır.



Şekil; 2.4. KY'nin klinik durumu ile doku ve serum RAS aktivitesi arasındaki ilişki (Dzau VJ. Tissue renin angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. Arch Intern Med 1993; 153:973.).

2.1.6.5. Aldosteronun kardiyak etkileri

Aldosteronun kardiyak etkileri deneysel çalışmalarda ayrıntılı olarak incelenmiştir. Hipertansiyon ile sol ventrikül hipertrofisi (SVH) oluşturulanlarda deney hayvanlarında hem SV'de hemde hipertrofi gelişmeyen sağ ventrikülde bağ dokusu artışı gözlenmiştir. Hipertansiyonun sağ ventrikül üzerine belirgin hemodinamik yük oluşturmamasına rağmen sağ ventriküldeki bağ dokusu artışı kardiyak fibroblastlarda büyümeye neden olabilecek hemodinamik faktörlerin dışında bir faktörün varlığını

düşündürmüştür (71). Aldosteronun fibrozis gelişiminde önemli bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle HT ile SVH geliştirilen deney hayvanında aldosteron antagonistlerinin kullanılması ile miyosit hipertrofisi gelişse bile miyokardiyal fibrozisin daha az olabileceği öngörülmüştür. Bu amaçla oluşturulan deneysel modelde SVH gelişen deney hayvanında miyokarda fibriller kollagen miktarı artarken düşük doz spironolakton verilmesi ile kan basıncı düşmesi olmadan miyokardiyal fibrozisin önlendiği görülmüş, yüksek doz spironolaktonun ise hem miyokardiyal fibrozisi hem de SVH'yi gerilediği gösterilmiştir (65). Bir başka deneysel çalışmada HT geliştirilen hayvanlarda miyokardiyal yapılarda ilk 2 haftada tip I ve tip III prokollajen artışı ve birinci ayda ilerleyici kardiyak fibrozis, 2. ayda ise total matriks proteaz-2 etkinliğinin artışı, koroner damar mediasında birikim, vasküler ve miyokardiyal yeniden şekillenmenin birbirini izlediği ve spironolaktonun ise bu etkileri engellediği gözlenmiştir (72). Deneysel çalışmalarda aldosteronun direkt miyosit apoptozunu tetiklediği ve bunun KY'nin ilerlemesinde önemli olabileceği bildirilmiştir (17). Kardiyak fibrozis, sadece sistolik fonksiyonları etkilemekle kalmayıp KY'de diyastolik fonksiyonların bozulmasına sebep olmaktadır. İnsanlarda aldosteronun kardiyak etkilerine ait veriler ilk olarak primer hiperaldosteronizm vakalarında tanımlanmıştır. Benzer kan basıncına sahip esansiyel hipertansiyon ve primer hiperaldosteronizm olguları kıyaslandığında kan basıncından bağımsız olarak SVH'nin iki grupta belirgin farklı olduğu ve adrenektomi sonrası SVH'nin gerilediği gösterilmiştir (73).

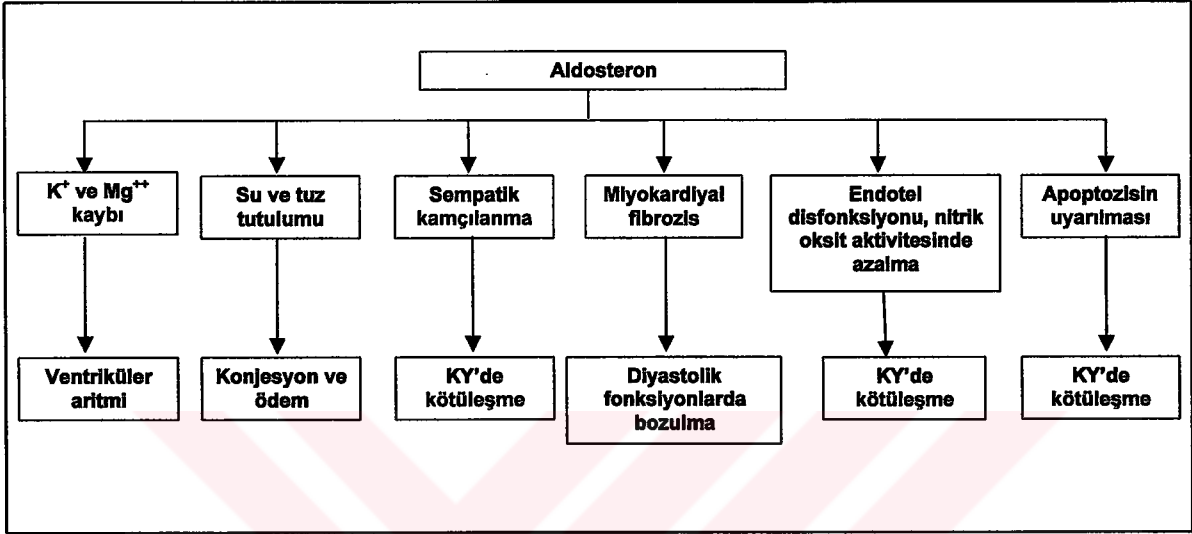
Tavşanlarda yapılan bir çalışmada aldosteronun, kardiyak sarkolemmal Na^+ - K^+ pompasını protein kinaz C üzerinden inhibe ettiği gösterilmiştir (74). Rat'larda yapılan 2 çalışmada da aldosteronun miyositlerdeki kalsiyum kanallarının sayısını ve miyositlerde intraselüler kalsiyum miktarını arttırdığı gösterilmiştir (75,76). Bu durum özellikle KY hastalarında gelişebilecek aritmiler açısından önemli olabilir.

KY'de aldosteronun kardiyak pek çok olumsuz etkileri olduğu yukarıda bahsedilen çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu olumsuz etkiler; şekil 2.5'de toplu olarak gösterilmiştir. Tüm bu etkilere bakıldığında serum aldosteron düzeyinin kötü prognoz ile birlikteliği daha kolay anlaşılmaktadır. Bu olumsuz etkilerin engellenmesine yönelik aldosteron antagonistlerinin kullanımına KY'de tedavi bölümünde ayrıntılı olarak değinilecektir.

2.1.6.6. Renal etkileri

Aldosteron böbrekte toplayıcı kanallarındaki epitelyum üzerinde lümeninden Na^+ reabsorpsiyonu ve buna karşılık K^+ itrahını sağlar. Aldosteron, Na^+ emilimi ile birlikte su

emilimine de yol açar. Bu nedenle Na^+ konsantrasyonu çok artmaz. Aşırı aldosteron salgısı ekstraselüler sıvı hacmini %10-20 kadar yükseltirken Na oranını %2-3 düzeyinde yükseltir. Aldosteronun tam olarak kesilmesi ise ekstraselüler sıvı hacminin ciddi boyutlarda azalmasına ve hatta şoka sebep olabilmektedir (62). Aldosteronun böbreklerde fibrozisi uyardığı ve renal hasara yol açtığı ve bu etkilerin aldosteron antagonistleri ile engellenebildiği gösterilmiştir (77-79).



Şekil; 2.5. Aldosteronun kardiyak etkileri. (Tan LB, Schlosshan D, Barker D. Fiftieth anniversary of aldosterone: from discovery to cardiovascular therapy. Int J Cardiol. 2004; 96:321-33.)

2.1.6.6. Vasküler etkiler

Aldosteronun damarlar ve endotel üzerine olan olumsuz etkiler çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Aldosteron, perivasküler lökosit infiltrasyonu, segmenter veya dağınık nekroz gibi vasküler lezyonlara sebep olmaktadır (80,81).

2.1.6.6. Serebral etkiler

Beyindeki mineralokortikoid reseptörlerin SSS üzerine etkileri olduğu, NE reuptake'ini engellediği ve baroreflaks işlevlerini bozduğu gösterilmiştir (82).

2.2. KY'de klinik ve takip

2.2.1.KY'de klinik semptomlar

Nefes darlığı: KY'de en belirgin semptomlardan biridir. Hasta başlangıçta efor sonrası nefes darlığı tariflerken zamanla istirahatte de nefes darlığı olmaya başlar. Nefes darlığının mekanizması, artan pulmoner kapiller basınca bağlı artmış pulmoner konjesyondur. Kronik KY'de pulmoner vasküler rezistans artar ve akciğer kompliyansı azalır (8).

Ortopne: Sırt üstü yatarken hissedilen nefes darlığıdır. Alt ekstremitte ve batındaki konjesyonun sırt üstü yatarken akciğere dönüşü artar. Azalmış pompa fonksiyonuna bağlı sistemik dolaşıma geçemeyen kan akciğer kompliyansını daha da azaltır. Bu nedenle nefes darlığı gelişir. Hastalar yastık sayısını arttırarak daha rahat uyuduklarını ifade ederler (8).

Paroksizmal noktürnal dispne: Hastayı gece uykudan uyandıran nefes darlığı olarak tanımlanabilir. Gece yatınca uykuda gelişen bazı fizyolojik olaylar KY'de azalmış sistolik rezerv nedeniyle kompanse edilemez. Bu fizyolojik değişiklikler; diyafragma elevasyonu, artmış venöz dönüş, azalmış sempatik aktivite ve solunum merkezinin gece uykuda deprese olmasıdır (8).

Eforla gelen nefes darlığı: KY'de egzersiz toleransındaki azalmayı açıklayan pek çok mekanizma mevcuttur. Bunlardan başlıcaları, egzersiz sırasında yeterli kan desteği sağlanamaması, pulmoner konjesyon ve iskelet kası metabolizmasında bozulma olarak sıralanabilir (8). Egzersiz kapasitesini kantite etmek için kullanılan 6 dk yürüme testinin mortalite ve morbiditenin bağımsız ön belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (83,84).

Periferik ödem: Sıklıkla ayak bileğinde görülür. Ayakta durmakla artarken yatmakla azalır. Başlangıçta yalnızca pompa yetmezliğine bağlı gelişirken ilerleyen dönemde karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına bağlı gelişen hipoalbuminemi ile birlikte şiddeti artabilir.

Noktüri: Gece uykuda azalan sempatik aktiviteye bağlı böbrek arterlerinde kısmi vazodilatasyon olur. Dokulardaki azalan oksijen ihtiyacına bağlı olarak kan dağılımı yeniden düzenlenir. Bununla birlikte yatarken venöz dönüş artar. Tüm bu faktörler artmış böbrek kan akımı ve idrar çıkışı ile sonuçlanır. Hasta geceleri sık idrara çıktığını ifade eder.

2.2.2. KY'de Fizik Bulgular

Kardiyak Bulgular: **Kardiyomegali**, sıklıkla kronik sistolik KY'de bulunur, spesifik bir bulgu değildir. Restriktif kardiyomiyopati, konstriktif perikardit ve akut KY'de sıklıkla kardiyomegali yoktur. **S₃ galo** duyulması önemli bir bulgudur. Kırk yaş üzerinde sağlıklı bireylerde duyulması son derece nadirdir. S₂'den 0.13–0.16sn sonra duyulur. Protodiyastolik galo olarak da adlandırılır. **Sistolik sufl**, sıklıkla triküspit yetersizliği ve mitral yetersizliği ile birlikte dir. **Pulsus alternans** düzenli bir ritme rağmen periferik vuruların bir kısmın daha kuvvetli duyulmasıdır. Çünkü miyokard kasılması aynı kuvvette

değildir. Bu bulgu oskültasyonda kalp seslerin şiddetinin değişimi ile birlikte olabilir. Sıklıkla S₃ ile birlikte (8).

Akciğer ve Boyun Muayenesi: Hasta 45° açı ile muayene edildiğinde internal juguler venin klavikulanın üzerinde 4 cm'den daha belirgin olması artmış sağ atriyum basıncını gösterir. Akciğer muayenesinde inspiryum sonunda **ince raller** önemlidir, sıklıkla da sağ tarafta duyulur. Akut veya dekompanse KY'nin önemli bir bulgusudur. Hastanın muayenesinde ral olmaması pulmoner kapiller kama basıncının normal olduğu anlamına gelmez (8).

Batın Muayenesi: Hepatomegali veya hepato-juguler reflü olabilir.

Periferik ödem: Hareketli hastalarda pretibial bölgede sık iken yatalak hastalarda sakral ödem olabilir. Uzun dönemde deri değişiklikleri de eşlik edebilir.

2.2.3. Kalp yetmezliği tanısı ve hastanın klinik durumu

KY tanısı için klinik bulguların daha ön planda dikkate alındığı Framingham kriterleri kullanılabilir (85). Framingham KY tanı kriterleri tablo 2.2'de gösterilmiştir. Bu kriterlere göre 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriter tanı için yeterlidir.

Tablo 2.2. Framingham KY tanı kriterleri

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Paroksizmal noktürnal dispne	Pretibial ödem
Boyunda venöz dolgunluk	Eforla gelen nefes darlığı
Raller	Hepatomegali
Radyolojik olarak kardiyomegali	Plevral mayi
Akut akciğer ödemi	Kalp hızı ≥ 120 /dk
S ₃ galo	Vital kapasitede azalma
Hepato-juguler reflü	
Otopside pulmoner konjesyon veya kardiyomegali	
KY tanısıyla tedavide 5 günde 4.5kg üzerine kayıp	
Dolaşım zamanı ≥ 25 sn	
Santral venöz basınç > 16 mmHg	

KY'de hastanın klinik durumunu ortaya koymak için çeşitli sınıflamalar mevcuttur. Bunlardan yaygın olarak kullanılan 2 klinik evrelemeden bahsedilecektir. Bu sınıflamalar tedavide de yol göstericidir.

1- Amerikan Kardiyoloji Komitesi / Amerikan Kalp Birliğinin (ACC/AHA) evreleme sistemi (1);

Evre A: KY gelişimi ile kuvvetle ilişkili komorbit durumların varlığı nedeniyle KY riski olan ancak KY bulguları olmayan ve KY hiç gelişmemiş hastalar; hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, ailede kardiyomiyopati, kardiyotoksik ilaç kullanımı ve alkol kullanımı anamnezi olanlar bu grupta yer alıyor.

Evre B: KY gelişimi ile kuvvetle ilişkili yapısal kalp hastalığı olan ancak KY bulguları yok ve hiç gelişmemiş olanlar; SVH, SV dilatasyonu, SV hipokontraktilitesi tespit edilenler bu grupta değerlendiriliyor.

Evre C: Altta yatan kalp hastalığına bağlı olarak KY belirtileri olan veya önceden KY semptomları gelişmiş olan hastalar bu gruptadır.

Evre D: Optimal medikal tedaviye rağmen istirahatte semptomatik olan ve özel girişimlere ihtiyaç duyulan hastalar. Hastaneden guvenle taburcu edilemeyen, mükerrer defalar hastaneye yatışı gereken kalp transplantasyonu bekleyen hastalar ve sürekli intravenöz diüretik infüzyonu ile evde semptomları azaltılmaya çalışılan hastalar bu gruba dahildir.

2- New York Kalp Cemiyetinin (NYHA) kullandığı fonksiyonel sınıflama KY hastalarında daha yaygın kullanılmaktadır (86).

Sınıf I: Yapısal kalp hastalığı olan hastanın fiziksel aktivitesinde hiç bir kısıtlama ve semptom oluşmaması

Sınıf II: Fiziksel aktivitenin hafif kısıtlandığı, aktivite sırasında yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı ve göğüs ağrısı gelişmesi

Sınıf III: Olağan fizik aktiviteden daha hafif aktivitede bile yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı ve göğüs ağrısı gelişmesi

Sınıf IV: Hiçbir fizik aktivitenin yapılamaması, istirahatta bile semptomların devam etmesi.

2.2.4. Kalp yetmezliğinde kullanılan laboratuvar tetkikleri

2.2.4.1-Elektrokardiyogram:

Etiyoloji ve ayırıcı tanı için gereklidir. Geçirilmiş Mİ, SVH, ritm bozuklukları, düşük voltaj ve ileti bozuklukları değerlendirilebilir (8).

2.2.4.2-Göğüs Röntgeni:

Kardiyomegali, perikardiyal ve plevral mayi, pulmoner konjesyona bağlı Kerley A ve B çizgileri, interstisiyel ödem, Fantom tümörü ve pulmoner arter dilatasyonu saptanabilir.

2.2.4.3- Ekokardiyografi:

İki boyutlu, M Mode ve Doppler Ekokardiyografi kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için önemli bir yöntemidir. Kalp boşluklarının boyutları, SV kitlesi, kasılma bozuklukları, kalp kapaklarının fonksiyonları ve perikardiyal sıvı belirlenebilir. Dobutamin ile kombine edilerek kontraktıl rezerv belirlenebilir.

2.2.4.4-Biyokimyasal tetkikler

Üre, Kreatinin: Glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek kan akımdaki azalmaya bağlı olarak yükselebilir. ACE inhibitörü ve uygunsuz diüretik kullanımı da yüksekliğe sebep olabilir.

Sodyum: Hiponatremi ilerlemiş KY'ye bağlı dilüsyonel olarak veya yoğun diüretik tedavisine bağlı olarak gelişebilir. Hastada mental sorunlar ve halsizliğe sebep olabilir.

Potasyum: ACE inhibitörleri, ARB'ler, β -blokerler ve aldosteron antagonistleri K^+ düzeylerini arttırabilir. Bu nedenle hastalar hiperkalemi açısından yakın takip edilmelidir. KY'de diğer önemli bir problem de hipokalemi gelişimidir. Kıvrım diüretikleri ve K^+ kaybına sebep olan diğer durumlar nedeniyle gelişebilecek hipokalemi aritmik ölümleri arttırabilir.

BNP: Hem tanısal hem de prognostik olarak kullanımı giderek artmaktadır. Nefes darlığı ile acil servise gelen hastalarda KY'nin ayırıcı tanısında önemli bir parametredir (87-89).

C-reaktif protein: Bir inflamasyon göstergesi olması nedeniyle KY'de prognostik önemi vardır (90).

Hemogram: Hemoglobin-hematokrit düzeyleri prognostik öneme sahiptir (91).

Lipid paneli: İskemik iskemik kardiyomiyopati hastaların takibinde önemlidir.

Serum **endotelin**, **NE** ve **aldosteron** düzeyleri de artmış mortalite ile ilişkilidir (37,67,92).

2.2.4.5. Koroner anjiyografi:

KY etiyolojisinin tespiti için gerekli bazı hastalarda kullanılabilir. İşlem sırasında yapılacak ventrikülografiyle de SV fonksiyonlarının değerlendirilmesi mümkün olabilir.

2.3. Kalp yetmezliğinde Ekokardiyografi

KY'nin tanısı, etiyolojisi, takip ve tedavinin değerlendirilmesinde en önemli tetkik araçlarından biridir. Her geçen gün geliştirilen ekokardiyografi tetkikleri ile kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları daha iyi değerlendirilebilmektedir. Bu teknikler sayesinde invazif yöntemlerle ölçülebilen pulmoner kapiller kama basıncı, SV diyastolik sonu basıncı, pulmoner arter basıncı gibi hemodinamik ölçümler ile korelasyon gösteren parametreler geliştirilerek kardiyak hemodinami hakkında bilgiler edinmekteyiz. Ekokardiyografi invazif olmayan ve tekrarlanabilir bir metod olmasının yanında tedavinin takibinde de güvenle kullanılmaktadır.

2.3.1. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi

İki boyutlu, M-mode ve Doppler ekokardiyografi teknikleri ile SV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan başlıca parametreler;

- 1- EF
- 2- Fraksiyonel kısalma (FK)
- 3- Kardiyak output
- 4- SV duvar skor indeksi
- 5- Mitral yetmezliği olan hastalarda dp/dt
- 6- Doku Doppler Sm

2.3.1.1. Ejeksiyon Fraksiyonu

SV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametrelerden biridir. EF;

$$EF = \frac{\text{Diyastol sonu hacim} - \text{Sistol sonu hacim}}{\text{Diyastol sonu hacim}} \times 100$$

olarak formüle edilmektedir. Formüldeki hacimler M-mode yöntemi veya 2 boyutlu eko ile elde edilebilir.

M-mode Yöntemi ile EF: Parasternal uzun aks görüntülerinde mitral korda seviyesinden sistol sonu ve diyastolik sonu çapların ölçümünü içerir. SV yarım elipsoid ve bazali silindir olarak kabul edildiğinden buradan tahmini sistol sonu hacim (SSH) ve DSH cihaz tarafından otomatik olarak ölçülerek EF hesaplanır.

İki Boyutlu EKO ile EF: Apikal 2-4 boşluk görüntülerinden endokard sınırları işaretlenir. SV yarım elipsoid ve bazal kısmı yarım silindir kabulüne göre “modifiye simpson’s” formülü ile cihaz tarafından otomatik olarak SV hacimleri ve EF hesaplanabilmektedir. KY ilerlemesine veya SV anevrizmasına bağlı ventrikül şekli gittikçe sferik bir şekil almakta (yeniden şekillenme nedeniyle), formül geçerliliğini kaybetmektedir (93). Endokardiyal sınırın tespitindeki görüntü kalitesine bağlı zorluklarda tekniğin tekrarlanabilirliğini azaltmaktadır. “Modifiye Simpson’s” yöntemiyle EF tayini, M-mode ekoya göre daha üstün görünmektedir (94). EF’nin deneyimli bir gözlemci ile göz kararı ile değerlendirilmesinin de tutarlı sonuçlar verdiği gösterilmiştir (95). Amerikan Kalp Cemiyetinin yayınladığı ekokardiyografi kılavuzunda, SV EF ölçümlerinde “modifiye Simpson’s” yönteminin kullanımı önerilmekte ancak SV şekli ileri derecede bozulmuş hastalarda hatalı sonuçlara mahal vermemek için apikalden göz kararıyla bakılıp ölçümün uygunluğunun teyit edilmesi önerilmiştir (96).

EF, SV sistolik fonksiyonlarının tespitinde en sık kullanılan yöntemlerden biri olmasına rağmen bazı dezavantajları vardır. Sol dal bloğu, kalıcı veya geçici kalp pili gibi senkronizasyon bozukluğuna neden olan durumlar, EF hesaplanmasında hatalı sonuçlara sebep olabilmektedir. Atriyal fibrilasyon ve sık ventriküler ektopi gibi ritm bozuklukları da hatalara yol açabilmektedir. EF kalp hızı, ön yük ve arka yükten etkilenmektedir. Mİ geçiren hastalarda veya bazı durumlarda görülen hiperkinezi de EF’nin olduğundan yüksek çıkmasına sebep olabilmektedir (93). Tüm bu nedenler araştırmacıları SV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yeni yöntemler araştırmaya zorlamaktadır.

2.3.1.1. Fraksiyonel kılma

FK, M-Mode yöntemi kullanılarak hesaplanır. Parasternal uzun aks görüntüde kapak uçlarından geçen çizgide anteriyör septum ve arka duvar endokardının iç sınırlarının sistol sonu ve diyastol sonu uzaklığı ölçülür ve aşağıdaki formülle FK hesaplanır.

$$FK = \frac{\text{Diyastol sonu çap} - \text{Sistol sonu çap}}{\text{Diyastol sonu çap}} \times 100$$

Normal FK, %18-42 arasındadır. Bu yöntemin kısıtlılığı sadece bir hat üzerinden tüm SV'nin değerlendirilmesidir. Ayrıca sinerji bozukluğuna yol açan durumlar da (sol dal bloğu, pacemaker vs.) hatalı sonuçlara sebep olabilmektedir (93).

2.3.1.3.Kardiyak output

SV'nin bir dakikada pompaladığı kan miktarını ifade eder.

Kardiyak output = Atım hacmi x kalp hızıdır. Atım hacmi “modifiye Simpson's” yöntemi veya “pulse wave Doppler” ile hesaplanabilir.

Doppler yöntemi kullanılacak olursa parasternal uzun aks görüntülerden SV çıkış yolu çapı ölçüldükten sonra apikal beş boşluk görüntüden SV çıkış yolundan akıma dik olarak “pulse wave Doppler” ile elde edilen traseden hız-zaman integrali hesaplanır.

Atım hacmi= (SV çıkış yolu yarıçap)² x π x (SV çıkış yolu hız-zaman integrali) formülü ile hesaplanır (97). KY ilerledikçe kardiyak output düşmekte ve düşük debi semptomları ortaya çıkmaktadır (2).

2.3.1.4. SV duvar hareket indeksi:

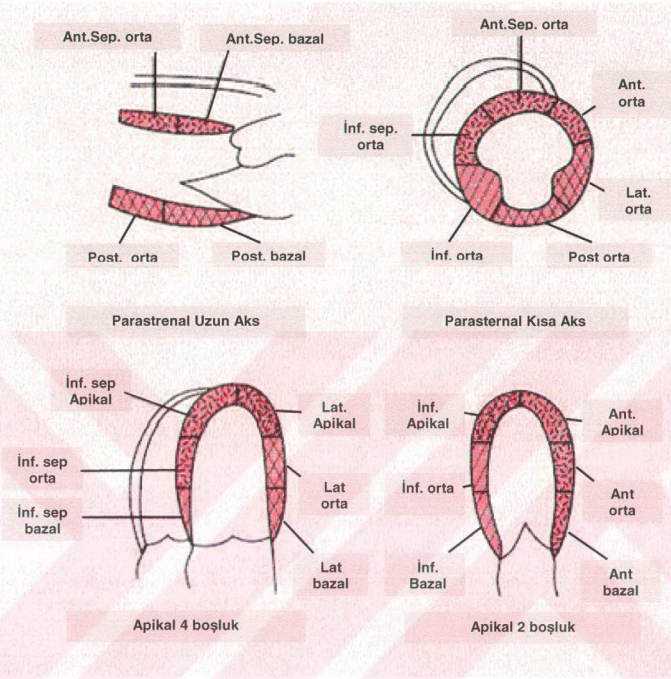
SV sistolik fonksiyon bozukluğunu ve bozukluğun yaygınlığını göstermede önemlidir. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin standardize ettiği 16-segment modeli ile duvar hareketi her segment için puanlandırılır (96). Normal miyokardiyal kalınlaşma ve hareket = 1 puan olarak değerlendirilir. Hipokinezi = 2 puan, akinezi =3 puan, diskinezi = 4 puan ve anevrizma = 5 puan olarak değerlendirilir. Tüm puanların toplamının segment sayısı 16'ya bölünmesi ile skor indeksi hesaplanır. SV skor indeksini değerlendirmede kullanılan 16 segment şekil 2.6'da şematize edilmiştir. Normal duvar hareket skor indeksi 1.0 olarak kabul edilir. Skor indeksi artıca SV sistolik fonksiyon bozukluğunun derecesi de artmaktadır. EF ile uyumlu olduğu belirtilmiştir (98).

2.3.1.5.Dp/dt

Normal ventrikül fonksiyonu ile birlikte mitral yetmezliği olan hastalarda sistolde kanın daha düşük basınçlı sol atriyumuna geçmesi ve maksimum hıza ulaşması çabuk olacaktır. KY ile birlikte mitral yetmezliği olan hastalarda ise süre uzayacak ve dp/dt oranı azalacaktır. Dp/dt, mitral yetersizlik akım hızı 1m/sn ve 3m/sn olduğu zamanki gradiyentlerin farkının aradaki geçen süreye oranına eşittir. Formüle edilecek olursa;

$$Dp/dt = \frac{[4(3)^2] - [4(1)^2]}{\text{Zaman aralığı}} = \frac{32\text{mmHg}}{\text{zaman aralığı (ms)}}$$

olarak ifade edilebilir. Dp/dt süresinin azalması, SV fonksiyonların bozulduğunu ve sol atriyum basıncının arttığını gösterir (93). Mitral yetersizliği olmayan veya mitral yetersizliği hafif şiddette olan hastalarda ölçüm yapmak mümkün değildir.



Şekil; 2.6. SV duvar skor indeksinde kullanılan 16 segment şeması (Amstrong WF. Echocardiography. In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp.198

2.3.1.6. Doku Doppler ile elde edilen sistolik miyokardiyal hareket hızı (Sm)

EF ve FK'nın görüntü kalitesine bağlılığı ve kalp hızı gibi değişkenlerden etkilenmesi sonucu SV'nin longitudinal ekseninde kılcalmasının değerlendirildiği doku Doppler tekniği son yıllarda önem kazanmaya başlamıştır. Lateral duvar ve septal duvar ortalama Sm hızları radio-nüklid ventrikülografi yöntemler ile karşılaştırıldığı zaman EF ile korele olduğu gösterilmiştir (99). "Pulse wave doku Doppler sample volümünün" mitral annülüse konulmasıyla elde edilir. İncelemede sistol sırasında 2 dalga hızı ölçülür. Bunlardan birincisi kısa hızla yükselip sonlanan izovolemik kontraksiyon dalgası ve ikincisi ise daha geniş olan pozitif sistolik miyokardiyal dalgadır (Sm dalgası). Sm

dalgasının süresi ejeksiyon süresine tekabül eder (100). Sm dalgası semilunar kapakların açılması ile başlar ve S₂ ile sonlanır. Gençlerdeki Sm değerleri daha yüksek iken yaşla birlikte Sm değerleri azalır. Sm değerleri SV için ölçüm yapılan duvara göre de değişiklik gösterebilmektedir. Lateral duvar Sm'si 10.6±2.3cm/sn ile en yüksek iken anterior duvar için 9±1.8cm/sn normal değer olarak tanımlanmıştır (101). Sm değerleri iskemik kalp hastalığı, valvuler kalp hastalığı ve hipertrofik kardiyomyopatiye azalmaktadır. Mİ geçiren hastalarda düşen Sm değerlerinin balon anjiyoplasti sonrası yükseldiği gösterilmiştir (102). Hipertansif kalp hastalığı ve kardiyomyopatisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada da apikal ve parasternal Sm değerlerinin dp/dt ve EF ile korele olduğu gösterilmiştir (103).

Doku Doppler tekniği ile apikal görüntülerden özellikle longitudinal kasılma değerlendirilmektedir. "Sample volümün" konulduğu yerdeki miyokardiyal hareket hızları oldukça kantitatif olarak değerlendirilmektedir. Fakat bu yönteminde bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Doppler yöntemi olduğu için longitudinal eksene mümkün olduğunca dik olarak ölçümlerin yapılması gerekmekte ve özellikle 20°'den fazla açı sapmaları ölçümün doğruluğunu belirgin etkilemektedir. Doku Doppler tekniği apikal segmentleri değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Ayrıca derin nefes alıp veren hastalarda da ölçümlerin etkilenebileceği bu nedenle hasta ekspiryumda ve nefesini tutarken ölçümlerin alınmasının daha uygun olacağı belirtilmektedir (104). SV duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde kantitatif bir yöntem olması nedeniyle önemlidir.

2.3.2.Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi

KY sebep olan hastalıklar doğası gereği diyastolik fonksiyonları da etkilemektedir. Sistolik KY vakalarında sıklıkla diyastolik fonksiyonlarda bozulmaktadır. (105,106). Sistolik KY olan hastalarda diyastolik fonksiyon bozukluğunun mortalite ve istenmeyen olayların prediktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş. Bu çalışmaların birinde çok değişkenli analizle sistolik yetmezliği olan hastalarda BNP düzeylerinin diyastolik fonksiyonlarla daha çok ilişkili olduğu gösterilmiştir (107). Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ekokardiyografik teknikler şunlardır;

- 1-Mitral kapak kan akımı
- 2-Pulmoner ven kan akımı
- 3-Mitral annülüs doku Doppler ölçümleri

4-Renkli M-mode akım ilerleme hızı (Vp)

2.3.2.1. Mitral kapak kan akımları

Konvansiyonel pulse wave Doppler yöntemi ile mitral kapak uçlarından alınan ölçümlerde 2 dalga elde edilir. Bu dalgalar şekil 2.7'de gösterilmiştir. Birinci dalga, erken diyastolik zirve akım hızı (E dalgası) ikinci dalga ise geç diyastolik zirve akım hızıdır (A dalgası). E dalgasının tepesinden sonuna kadar olan zaman E dalga deselerasyon zamanı (EDZ) olarak değerlendirilir. A dalga süresi de ölçülebilir (108). EDZ, SV kompliyansını yansıtır ve normalde 220 ms'den daha azdır. Mitral kapak kan akımlarının diyastolik fonksiyonlarla ilişkisi tablo 2.3'te gösterilmiştir. Relaksasyon bozukluğunda E/A oranı <0.75 ve EDZ genellikle ≥ 220 ms'dir. Orta derecede fonksiyon bozukluğuna karşılık gelen psödonormalizasyonda azalmış SV kompliyansı ve artmış sol atriyum basıncı nedeniyle normale benzer bir E/A oranı 0.75-1.5 ve EDZ hafif kısalmıştır >140 ms. Ciddi diyastolik fonksiyon bozukluğunda E/A >1.5 ve EDZ <150 ms şeklindedir. Valsalva manevrasına yanıtına göre reversibil ve fiks restriktif patern olarak ikiye ayrılır. Valsalva manevrası ile E/A oranı ≥ 0.5 olursa reversibil olarak değerlendirilir. E/A oranı <0.5 altında kalırsa fiks restriktif patern olarak tanımlanır. Fiks restriktif paternin kötü prognoz belirtisi olduğu belirtilmiştir (109).

2.3.2.2. Pulmoner ven akımları

“Pulsed wave Doppler sample volümü” apikal 4 boşluk görüntüde sol atriyumda pulmoner ven içine konması ile temel olarak 3 dalga kaydedilir: 1.) Sistolik akım zirve hızı da (Ps) 2.) Diyastolik akım zirve hızı (Pd) 3.) Revers atriyal akım hızı (Ar). Bu dalgaların hızları ve Ar süresi ile diyastolik fonksiyonlar değerlendirilebilir. Ps ile Pd, Ar süresiyle de mitral A dalga süresi karşılaştırılır. Pulmoner ven kan akımlarının diyastolik fonksiyonlarla ilişkisi tablo 2.3'te gösterilmiştir. Son çalışmalarda Ar hızı >35 cm/s ve Ar süresinin mitral A dalga süresinden >30 ms daha uzun olmasının SA basıncının 15mmHg'dan yüksek olduğunu göstermede değerli bir bulgu olduğu bildirilmiştir. Bu değerler orta ve ileri diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermektedir (110).

2.3.2.3. Renkli M Mode akım ilerleme hızı

Konvansiyonel Doppler metoduna göre kan akımını görüntülemeye daha yüksek rezolüsyona sahiptir. Mitral kapaktan apekse kadar yönelen kan akımını bir hat üstünde yüksek rezolüsyonda görüntüleme imkânı sağlar. Sinüs ritmindeki hastalarda 2 akım kaydedilir, bunlardan birincisi E ikinci ise A dalgasıdır. E dalga velositenin hesaplanması

ile elde edilen dalga Vp olarak adlandırılır. Vp dalgasının önemi son yıllarda yapılan çalışmalarda daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Otuz yaş üstündeki bireylerde Vp <45cm/sn olması diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermektedir (111).

E/Vp oranının SV doluş basıncı ile korele olduğu; sadece sinüs ritmindeki hastalarda değil atriyal fibrilasyonu olan hastalarda da E/Vp > 1.5 olmasının artmış sol atriyum basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Atriyal fibrilasyon olgularında diyastolik fonksiyonu değerlendiren parametrelerin çok kısıtlı olduğu düşünüldüğü zaman bu verinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Şu ana kadar bahsedilen diyastolik fonksiyon parametrelerin tümü ön yük veya ard yük bağımlı olmasına karşın E/Vp yükten bağımsız bir parametredir (112). Otuz altı hastada yapılan bir çalışmada pulmoner kapiller kama basıncının yüksek olduğunu tespit etmede;

$$\frac{1000}{[(2 \times \text{izovolümik relaksasyon zamanı}) + (Vp)]} > 5.5$$

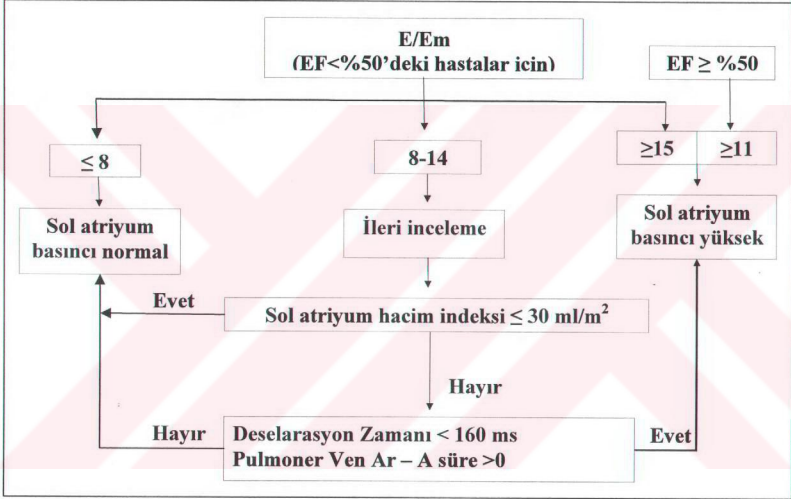
olmasının pozitif öngörü değerinin %95 negatif öngörü değerinin %93 olduğu gösterilmiştir (113). Tekniğin dezavantajları ise özellikle ileri KY olan hastalarda kayıtların alınmasındaki zorluk ve alınan ölçümlerin tekrarlanabilirliğinin düşük olmasıdır. Çünkü kalbin dilatasyonuna bağlı mitral akım paterni bozulmakta kan akımı apekse değil de laterale doğru yönelmekte ve bu durumu ölçümü ve ölçümün tekrarlanabilirliğini etkilemektedir (114).

2.3.2.4. Mitral annülüs doku Doppler ölçümleri

Mitral kapak uçlarından konvansiyonel “pulsed wave Doppler” metoduyla yapılan incelemede yüksek frekanslı düşük amplitüdü kan akım hızları değerlendirilirken, mitral annuler doku Doppler metodunda düşük frekanslı yüksek amplitüdü miyokardiyal hareket hızları değerlendirilir. Normal bir bireyde diyastolde 3 dalga kaydedilir. Bunlar izovolümik relaksasyon sırasında düşük hızlı, kısa süreli unifazik veya bifazik dalga hızı, erken diyastolik doluş ile birlikte negatif erken miyokardiyal dalga hızı (Em) ve geç diyastolde atriyal katkıyla ventriküle boşalan kanın sebep olduğu negatif geç miyokardiyal dalga hızı (Am) olarak tanımlanabilir.

Em yaşla değişen bir parametredir. Bir çalışmada 45 yaş altı normal bireylerde Em=10.1±2.6m/sn, E/Em=8.2±2.2 olarak bildirilmiş her 10 yılda bir Em'nin 1m/sn azaldığı E/Em'nin ise 1 birim arttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada SVH olgularında da Em ve E/Em'de yaşla benzer şekilde değişim olduğu gösterilmiştir (115). Em dalgası normal gençlerde > 10cm/sn iken erişkinlerde bu sınır > 8cm/sn olarak belirtilmiştir (116).

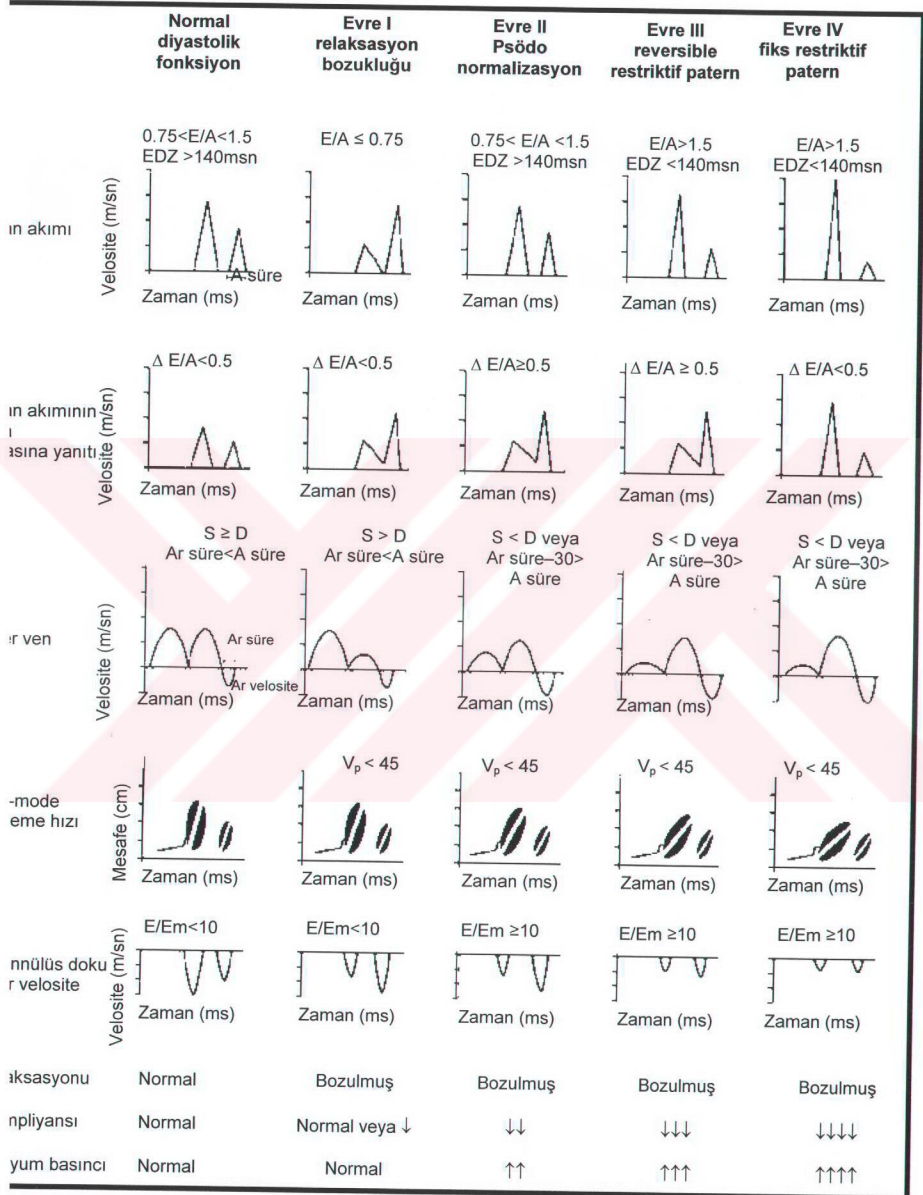
Kronik KY olan hastalarda egzersiz kapasitesinin EF ile zayıf korele olduğu ancak diyastolik fonksiyonlarla oldukça korele olduğu gösterilmiştir. E/Em, ortalama Sm ve ortalama Em'nin egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (117). Em dalgası SV relaksasyonu için değerli bir parametredir. Çünkü E dalgasına göre ön yükten daha az etkilenir (118). E/Em >10 olması diyastolik fonksiyon bozukluğuyla korele olduğu gösterilmiştir (119). Bir başka çalışmada da E/Vp oranında olduğu gibi E/Em oranının SV dolum basıncı ile korele olduğu gösterilmiştir (111). E/Em'nin SV dolum basıncı ve sol atriyum basıncı ile ilişkisi pek çok araştırmacı tarafından çalışılmıştır (120-121). E/Em'nin sol atriyum basıncını göstermedeki değeri şekil 2.7'de şematize edilmiştir.



Şekil; 2.7. E/Em'nin sol atriyum basıncı ile ilişkisi (Dokainish H. Tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. Curr Opin Cardiol. 2004; 19:437-41.)

E/A oranında olduğu gibi doku Doppler Em/Am oranını hesaplamak mümkündür. Em/Am oranının 1-2 arasında olması orta derecede diyastolik bozukluğa karşılık gelirken, Em/Am >2 olması ise ciddi diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir (118).

olo 2.3. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi



, Maly GT, Suh DD, et al. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. J Am Soc ogr. 2004; 17:290-7.

2.3.3. Sistolik ve diyastolik fonksiyonun birlikte değerlendirilmesi

Miyokard performans indeksi (MPİ): Sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu sıklıkla birlikte olmasına rağmen bu fonksiyonları kombine olarak değerlendiren bir parametre arayışı ilk kez 1995 yılında Chawa Tei tarafından ortaya konan formül ile karşılık bulmuştur.

$$\text{Tei indexi (MPİ)} = \frac{\text{İRZ} + \text{İKZ}}{\text{EZ}}$$

İRZ: İzovölümik relaksasyon zamanı, İKZ: İzovölümik kontraksiyon zamanı

EZ: Ejeksiyon zamanı

Doku Doppler ölçümlerinden faydalanarak MPİ (modifiye Tei indeksi) hesaplamak mümkündür. Doku Doppler MPİ'nin mitral inflow ve SV çıkış yolundan kombine alınan konvansiyonel MPİ ile oldukça korele olduğu gösterilmiştir (122). Ayrıca doku Doppler yöntemi ile görüntünün elde edilip ölçülmesi çok daha kolaydır. Konvansiyonel Dopplere göre kalp hızından etkilenmemesi de önemli bir avantaj sağlamaktadır (123). Normal değerler 0.39 ± 0.05 olarak bildirilmiştir Deneysel bir çalışmada Mİ öncesi ve sonrası konvansiyonel ve doku Doppler ile elde edilen Tei indeksi karşılaştırılmıştır. Doku Doppler ile elde edilen Tei indeksinin EF ve FK ile daha iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca doku Doppler ile elde edilen Tei indeksinin kalp hızı değişkenliğinden pek etkilenmediği, konvansiyonel Doppler ile elde edilen Tei indeksinin ise $\%15 \pm 5$ kalp hızı değişkenliğinden etkilendiği gösterilmiştir (124). EF < $\%30$ altındaki 60 hastada yapılan 2 yıllık bir takipte çalışmasında Tei indeksi > 1.14 üzerinde olanlarda 5 kat artmış ölüm veya acil kalp nakli sonlanım noktası görülmüş. Tei indeksi ile birlikte mitral yetersizliği şiddeti ve EDZ'nin kısalığı bağımsız kötü sonuç belirleyicisi olarak bulunmuştur (125).

2.4. Kalp Yetmezliğinde Tedavi

Medikal tedavide amaç; semptomların düzeltilmesi, hastaneye yatış ihtiyacının azaltılması, SV yeniden şekillenmesinin yavaşlatılması, durdurulması ve yeniden şekillenme sürecinin tersine çevrilmesidir (revers remodeling). Amerikan Kalp Cemiyetine göre yapılan sınıflamada yapısal kalp hastalığı gelişme riski yüksek komorbit durumların varlığı ile tanımlanan Evre A'dan başlayarak öneriler belirtilmiştir. Tüm hastalarda sigaranın bırakılması ve alyorsa alkol kısıtlaması, diyabetikse kan şekeri regülasyonu, kan basıncı kontrolü ve hastanın yapabildiği kadar fiziksel aktiviteye teşvik edilmesi

önerilmiştir. Tuz kısıtlaması, KY semptomları olan veya sıvı retansiyonu nedeniyle diüretik ihtiyacı olan Evre C'deki hastalara önerilmektedir. Asemptomatik SV fonksiyon bozukluğu olan ve hipertansif olmayan hastalarda sodyum kısıtlaması önerilmemektedir (1).

2.4.1. β Blokerler

KY'de artmış sempatik aktivitenin yeniden şekillenme üzerine olumsuz etkilerinden fizyopatolojide bahsedilmiştir. KY'nin basit olarak pompa yetmezliği olarak tanımlandığı mekanik modelde β bloker tedavi kontrendike olarak görülüyordu. KY fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması ile birlikte nörohormonal aktivasyonun çeşitli safhalarının bloke edilerek KY'nin ilerlemesinin durdurulabileceği görüşü ortaya atılmıştır. β blokerlerle yapılan 20'den fazla çalışma mevcuttur. KY'de metoprolol, karvedilol ve bisoprololün mortalite çalışmalarının bir kısmı tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. KY'de β bloker çalışmaları

Çalışma	İlaç	Hasta sayısı	İzlem	NYHA	EF(%)	Mortalitede azalma (%)
US Carvedilol	Karvedilol	1094	6.5	I-IV	≤ 35	65
CIBIS II	Bisoprolol	2647	15.6	III-IV	≤ 35	34
MERIT HF	Metoprolol	3991	12	II-IV	≤ 40	34
COPERNICUS	Karvedilol	2289	10.4		≤ 25	35

SV sistolik fonksiyon bozukluğu olan tüm hastalarda **Evre B** (semptomatik olsun veya olmasın) birinci basamak tedavisi de ACA/AHA tarafından kullanımı önerilmiştir (1).

2.4.2. ACE İnhibitörleri

KY fizyopatolojisinde RAS aktivasyonunun önemi bilinmektedir. ACE İnhibitörleri RAS'ın etkilerini bloke ederken KY'nin tüm alt gruplarında mortalitede azalma sağlamaktadır. Kontrendikasyon olmadıkça tüm KY hastalarında kullanılmalıdır. Ayrıca yapısal kalp hastalığı gelişme riski yüksek hastalarda (ramipril 10mg) kardiyovasküler ölüm, Mİ ve ölüm sonlanım noktasında %22 azalma sağlarken, KY gelişme riskinde azaltmıştır (126). **Evre A uygun hastalarda** ACE inhibitörü kullanılması Sınıf IC delil düzeyi olarak önerilmiştir. ACE inhibitörlerinin mortalite çalışmaları tablo 2.5'te gösterilmiştir.

Tablo 2.5. ACE inhibitörü mortalite çalışmaları

Çalışma adı	ilaç	Fonksiyonel kapasite	Hasta sayısı	Mortalitede azalma (%)
Kronik kalp yetmezliği				
CONSENSUS-I	Enalapril	IV	253	%31
SOLVD	Enalapril	I-III	2569	%21
Mİ sonrası				
SAVE	Kaptopril		2231	%18
AIRE	Ramipril		1986	%22
TRACE	Trandalopril		1749	%16

ACE inhibitörleri, gebelik ve ilaca bağlı anjiyönotik ödem gelişmesi gibi ciddi alerjik reaksiyonların görüldüğü hastalarda kontrendikedir. Bilateral renal arter stenozu, kreatinin > 3.0 mg/dl ve potasyum > 5.5mmol/L olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (128).

2.4.3. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

Kronik kalp yetmezliği tedavisinde Anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) kullanımı ACE inhibitörleri yerine verilmesi veya birlikte kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu konudaki en geniş çalışma CHARM çalışmasıdır (128). ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalar alternatif kolunda incelenmiş ve 32mg/gün kandesartan ile mortalitede ACE inhibitörlerine benzer azalma sağlanmıştır. ACE inhibitörü olan hastalara ise ilave kolunda kandesartan eklenmiş ve mortalitede ek %20 azalma sağlanmıştır. SV sistolik fonksiyon bozukluğu gelişen akut Mİ hastalarında yapılan bir çalışmada kaptopril ve valsartanın etkinlikleri arasında istatistiksel fark bulunmamış, birlikte kullanımında mortalitede anlamlı değişiklik olmazken yan etkilerde artma tespit edilmiştir (129). Son yıllarda KY'de ARB'lerin kullanımı ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır.

2.4.4. Spironolakton

Aldosteron, RAS'ın son ürünü olmasına rağmen KY'de ACE dışı yollarla da oluşabilmektedir. KY'de aldosteron düzeylerinin artmasına neden olan pek çok faktörden fizyopatolojide bahsedilmiştir. Aldosteron kaçığının engellenmesinin kardiyak olarak olumlu etkileri olabileceği düşüncesi ile aldosteron antagonistlerinin kullanıldığı çeşitli çalışmalar planlanmıştır. Bu ajanlardan en çok spironolakton kullanılmaktadır.

2.4.4.1. Metabolizması

Spironolakton karaciğerde aktif metaboliti kanrenon'a metabolize olur. Metaboliti de kendisi ile beraber aldosterona karşı mineralokortikoid reseptörüne bağlanmak için yarışır. Bu nedenle ortamda aldosteron olmadığı zaman diüretik etki yapmazlar. Kanrenon'un yarı ömrü 58 saattir. Gerek spironolakton gerekse metaboliti %90 proteinlere bağlanır. İlaça başladıktan sonra plato konsantrasyonuna ulaşması 1 haftayı bulmaktadır. Maksimum cevap için 2-3 gün geçmesi gerekir. Aynı şekilde ilaç kesildikten 2-3 gün sonra da etkisi devam etmektedir (127).

2.4.4. 2. Vücuttaki Etkileri

Spironolaktonun böbreklerdeki etkisi, kollektör tüplerin korteks üzerindeki bölümünde K^+ retansiyonu yapmaktadır. Natriüretik etkisi zayıftır. Çünkü kollektör tüplerde Na^+ reabsorpsiyonu düşüktür. Fraksiyonel sodyum itrahımı günlük %2 arttırabilir. Tiyazid diüretiklerle birlikte kullanıldığında olumlu etkisi artar çünkü kollektör kanallardaki Na^+ konsantrasyonu artar. Ayrıca kıvrım diüretikleri bir süre kullanıldıktan sonra sekonder olarak hiperaldosteronizm oluşur. Buna bağlı olarak kullanılan diüretğin etkisi zayıflar. Bu nedenle aldosteron antagonistlerinin tedaviye eklenmesi diüretik etkinliğini artırır (127).

Aldosteronun deneysel çalışmalarda gösterilen olumsuz etkilerinin spironolakton kullanımı ile engellenmesinin önemi deneysel ve klinik çalışmalarla ayrıntılı olarak araştırılmaktadır.

1- Kardiyak fibrozisin geriletilmesi

a- Kronik KY tedavisinde

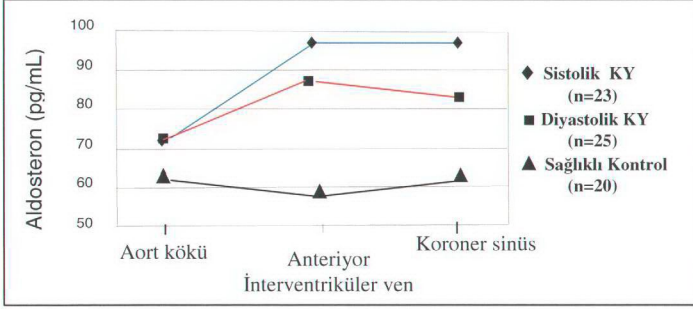
KY'de ACE dışı yollarla aldosteron sentezi belirgin olarak artmaktadır. Ayrıca ACE inhibitörü tedavisi ile ATII ve aldosteron düzeyleri başlangıçta baskılanır. Tedavinin takibinde ATII düzeyleri yavaş artarken aldosteron düzeyleri daha hızlı artmaktadır. Aldosteron kaçacağını engellemek için standart tedaviye spironolakton eklenmesinin klinik olarak ek fayda sağlayabileceği varsayımı ile RALES çalışması planlanmıştır. NYHA sınıfı III-IV olan 1663 KY olgusu bu çalışmaya dahil edilmiş, bir grup standart tedavi alırken diğer gruba ortalama 25mg/gün spironolakton ilave olarak verilmiştir. Plasebo kontrollü bu çalışmanın 3 yıl sürmesi planlanmış ancak olumlu sonuçlar nedeni ile erken sonlandırılmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölümden %30, kardiyak nedenlere bağlı ölümden %31

azalma ve hastaneye yatışlarda %32 oranında azalma gözlenmiştir (130). Bu çalışmanın sonuçları aldosteron kaçığının önemini ortaya koymaktadır.

Aldosteronun olumsuz kardiyak etkisi olarak kardiyak fibrozisten fizyopatolojide bahsedilmiştir. Kardiyak fibrozisin değerlendirilmesinde prokollajen tip III aminopeptid (PIIINP) düzeylerinin ölçümü değerli bir laboratuvar bulgusudur. KY'de artmış fibrozis PIIINP düzeylerin artmış fibrozisi dolaylı olarak göstermektedir. KY'de gelişen fibrozis; hem SV fonksiyonlarının (diyastolik ve sistolik) kötüleşmesine yol açar hem de kardiyak aritmileri kolaylaştırır. Diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğu ise fonksiyonel kapasitede azalma ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu nedenle fibrozisin engellenmesi önemlidir. Kardiyak fibrozisin dolaylı göstergesi olan PIIINP düzeylerindeki artış kötü prognoz göstergesidir. RALES çalışmasının alt çalışmasında 261 hastanın bazal PIIINP düzeylerinin mortalite ve spironolakton tedavisine olan cevapla ilişkisi değerlendirilmiş. PIIINP için 3.85mg/L kestirim değeri kabul edildiğinde; bu değer üzerinde bazal PIIINP olanlarda ölüm riski 2.85 kat ($P=0.003$), ölüm ve/veya hastaneye yatışın 1.85 kat ($P=0.007$) arttığı tespit edilmiştir (131). Aynı çalışmada spironolaktonun tedavide etkinliği değerlendirildiğinde mortalitedeki azalmanın özellikle bazal PIIINP $>3.85\text{mg/L}$ olan hastalarda plaseboya üstün olduğu ($P=0.01$) gösterilmiştir. PIIINP $<3.85\text{pg/L}$ hasta grubunda da plasebo ile kıyaslandığında mortalitede azalma sağlamakla birlikte bu grupta anlamlılığın azaldığını bildirmişlerdir ($P=0.05$).

KY'de kardiyak aldosteron sentezinin ATII aracılığı ile arttığından fizyopatolojide bahsedilmiştir. Serum aldosteron düzeyi kardiyak aldosteron düzeyini tam olarak yansıtmamaktadır. Bu durumun ayrımı ancak koroner ven ve koroner sinüsten alınacak örneklerin aort kökü ile karşılaştırılması ile mümkündür. Bu karşılaştırma sonucu ortaya çıkan fark aldosteron gradiyenti olarak tanımlanmaktadır. Normal kişilerde belirgin bir fark izlenmezken KY derecesi ile orantılı olarak transkardiyak aldosteron gradiyenti artmaktadır. Şekil 2.8'de sağlıklı kişiler ve KY olgularında aort kökü, koroner sinüs ve koroner ven aldosteron düzeyleri gösterilmiştir (132). Spironolakton tedavisi ile PIIINP düzeyleri ve transkardiyak aldosteron gradiyentinde azalma, spironolaktonun antifibrotik etkisini dolaylı olarak göstermektedir. Bu amaçla ağır ve orta KY olan 113 hastada yapılan bir çalışmada aort kökü-koroner sinüs aldosteron gradiyenti ve PIIINP düzeyleri değerlendirilmiş. Spironolakton alan hastalarda transkardiyak aldosteron gradiyentinin belirgin olarak azaldığı tespit edilmiş. Plazma aldosteron düzeyi, SV DSH'si ve PIIINP düzeylerinin her birinin transkardiyak aldosteron gradiyenti ile korele olduğu bulunmuştur.

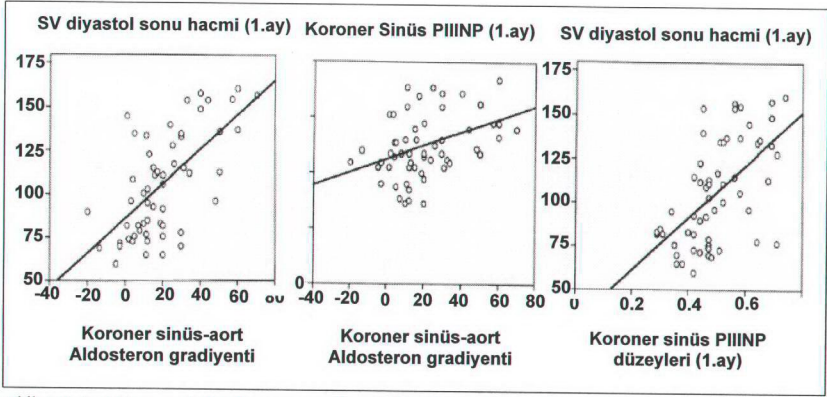
Sonuçta spironolaktonun KY olgularında aldosteronun olumsuz kardiyak etkilerini engelleyebileceği ifade edilmiştir (133).



Şekil; 2.8. Kardiyak duruma göre aort kökü, koroner sinüs ve koroner ven aldosteron düzeyleri (Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. Circulation 2001; 103:72-7.)

b-Akut Mİ sonrası

Aldosteron antagonistlerinin kronik KY'de yeniden şekillenme üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle daha erken dönemde kullanımının klinik fayda sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla Mİ geçiren hastalarda spironolaktonun erken dönemde kullanımına dair çeşitli çalışmalar planlanmıştır. Bir deneysel çalışmada infarkt alanında aldosteron sentaz mRNA'nın 2 kat, aldosteron düzeyinin 3.7 kat, ATII ve AT tip1 reseptörlerinin 1.9 kat arttığı bildirilmiştir. İnfarkt olmayan miyokard alanlarında da kollagen artışı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada lozartanın fibrozisi spironolaktondan daha etkin olarak engellediği bildirilmiş, bunun sebebinin de Mİ sonrası fibrozisin ATII'nin Tip1 reseptör aracılığı ile kardiyak aldosteron sentezini düzenlemesine bağlı olabileceği ifade edilmiştir (134). Deneysel çalışmalardaki olumlu sonuçlar klinik çalışmaların önünü açmıştır. Akut anterior Mİ geçiren 134 hasta 2 gruba randomize edilmiş ve 65 hastaya standart tedaviye ilaveten spironolakton 25mg/gün verilerek takip edilmiştir. Bazal ve 1 ay sonundaki değerler incelendiğinde spironolakton alan grupta almayan gruba göre EF belirgin olarak artmıştır (P=0.012). Bununla birlikte SV DSH'si ve PIIINP düzeyleri spironolakton alanlarda almayanlara göre çok daha düşük bulunmuş (P=0.001, P=0.002). Bu çalışmadaki koroner sinüs-aort aldosteron gradiyenti, PIIINP ve SV DSH'si ilişkisi toplu olarak Şekil 2.9'da gösterilmiştir. Araştırmacılar, Mİ geçiren hastalarda ACE inhibitörü ile kombine edilen spironolaktonun SV yeniden şekillenmesini ve kardiyak fibrozisi daha etkin engellediğini göstermişler (135).



şekil; 2.9. Aort-Koroner sinüs Aldosteron gradiyenti, PIIINP ve SV diastol sonu hacim ilişkisi (Hayashi M, Tsutomoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2559-65)

Mİ sonrası 46 hastayı içeren başka bir çalışmada aldosteron antagonisti K^+ kanrenolat (spironolaktunun aktif metaboliti) kullanılmış, 3. 6. ve 12. ayların sonunda ölçülen PIIINP düzeyleri aldosteron antagonisti olan grupta daha düşük bulunmuştur (P değerleri sırasıyla <0.05 , <0.05 ve <0.01) (136). Yine aynı grupta 6. ve 12. aylardaki DSH'lerin daha az olduğu tespit edilmiştir ($P<0.05$ ve <0.01). Bu bulgular sonrası Mİ geçiren hastalarda kollajen sentezi ve ilerleyici SV dilatasyonunun ACE inhibitörüne eklenen aldosteron antagonistleri ile azaltılabileceği ileri sürülmüştür. Akut Mİ sonrası aldosteron antagonistleri ile ilgili en büyük çalışma EPHEBUS çalışmasıdır (137). Bu çalışmada SV fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda ACE inhibitörleri ve β blokere ilave olarak eplerenon ilave edilmiş ve toplam 6600 hasta 16 ay takip edilmiştir. Toplam mortalitede %15 azalma ($P=0.008$) kardiyovasküler ölüm ve/veya kardiyovasküler nedenle hastaneye yatışta %13 azalma ($P=0.002$) elde edilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada mortalitedeki azalmanın RALES çalışmasına göre daha az bulunmasını %75 oranında β bloker kullanımına bağlamışlardır (RALES çalışmasında β bloker kullanım oranı %10 olarak bildirilmiştir).

2- KY hastalarında diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisi

Spironolaktunun diyastolik fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Hem hacim azaltıcı etkileri hem de antifibrotik özellikleri nedeniyle diyastolik fonksiyon bozukluğunda da etkili olabileceği düşünülmüştür. Diyastolik kalp

yetmezliği olan 70 hastada yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada sol atriyum hacimleri ve arka duvar kalınlığında azalma, “zirve strain” ve “strain hızında” artma tespit edilmiş (138).

3- KY hastalarında egzersiz toleransı üzerine etkisi

Spirolakton SV hacimlerini azaltarak sistolik fonksiyonlarını düzeltir. Fakat egzersiz toleransı, diyastolik fonksiyonlarla daha yakından ilişkilidir. Kardiyak fibrozisin düzelmesine bağlı SV kompliyansındaki artmaya bağlı olarak diyastolik fonksiyonlarda düzeltmektedir. Bu nedenle, KY hastalarında spironolaktonun egzersiz toleransını artırması beklenebilir. NYHA ortalaması 2.2 olan 106 KY hastasında yapılan bir çalışmada standart tedaviye ilave 12.5 ve 50mg/gün spironolakton verilen hastalarda 12 ay sonunda egzersiz performansı ve SV fonksiyonları değerlendirilmiş ve spironolakton alan grupta “zirve VO₂'de” düzelme, SV EF'de artma ve SV SSH'de azalma tespit etmişler (139).

4- KY hastalarında kalbin elektriksel aktivitesi üzerine etkisi

KY tedavisinde kullanılan kıvrım diüretiklerinin elektrolit dengesizliğine yol açarak aritmik ölümleri arttırabildiği bilinmektedir. KY hastalarında spironolakton K⁺ tutucu özelliğiyle bu riski kısmen azaltmaktadır. KY'de bir ACE inhibitörü çalışmasının yapılan analizlerinden elde edilen retrospektif verilere göre bazalde herhangi bir diüretik alanlarla almayanlar karşılaştırıldığı zaman diüretik alanlarda aritmik ölüm riski (rölatif riski) 1.85 kat artmaktadır. Diüretik almayan hastalarda ve potasyum tutucu diüretik alanlarda bu fark görülmemiştir (140).

Aldosteron, hücre içi Ca⁺⁺ düzeylerini arttırarak ve sempatik kamçılanmaya yol açarak aritmi riskini arttırmaktadır. Bu nedenle spironolaktonun kalbin elektriksel özellikleri üzerine etkisi olarak kalp hızında azalma ve kalp hızı değişkenliğinde azalma beklenebilir. Çeşitli çalışmalarda spironolaktonun kalp hızını ve kalp hızı değişkenliğini azalttığı gösterilmiş. Bunun aritmik ölümleri azaltmakla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. (141). NYHA II-IV hastalarda 50mg/gün spironolakton ile yapılan bir çalışmada da 4 hafta sonunda yine kalp hızı değişkenliğinde azalma ve sabah 06.⁰⁰ – 10.⁰⁰ arasında hıza göre düzeltilmiş QT ve “QT dispersiyonunda” azalma tespit edilmiştir (142). Deneysel bir çalışmada da spironolaktonun ventiküler fibrilasyon eşiğini yükselttiği gösterilmiştir (143).

5- KY hastalarında endotel fonksiyonları üzerine etkisi

Aldosteronun vasküler yeniden şekillenme üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Endotel fonksiyonlarından özellikle vazodilatasyon bozulmuştur (144). KY'de zaten artmış vazokonstriktör aktivite mevcuttur. Endotelin vazodilatör özelliği asetilkolin, insülin ve akım bağımlı dilatasyon tekniği ile değerlendirilebilmektedir. Hayvan çalışmalarında aldosteronun endotel fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir (145). Randomize kontrollü çift kör bir klinik çalışmada spironolaktonun endotel fonksiyonlarını düzelttiği, nitrik oksit biyoaktivitesini artırdığı, vasküler ATI/ATII oranını düzelttiği ve bu olumlu faktörlerin kardiyovasküler mortaliteyi azaltmadaki etkinliğini açıklayabilecek bir mekanizma olduğu ifade edilmiştir (146). KY hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda da standart tedaviye eklenen spironolaktonun endotel fonksiyonlarını düzelttiği ve vasküler ACE aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (147,148).

6- KY hastalarında nörohormonal profil üzerine etkisi

Spironolaktonun nörohormonal profil üzerine etkileri RALES çalışmasının bir alt grubunda değerlendirilmiş ve spironolakton başlanan 54 hasta ile plasebo olan 53 hasta karşılaştırılmıştır. Tedavinin başlangıcında, 3. ve 6. ayın sonunda BNP, ET-I ve ATII düzeyleri değerlendirilmiş. Spironolakton alanlarda plasebo grubuna göre BNP, ET-I ve NE düzeyleri azalmıştır. Natriüretik peptitlerdeki azalma, SV dolum basıncı ve/veya kompliyansındaki düzelmeye bağlanmıştır (149). Hafif ve orta derecede KY bulunan non-iskemik 37 hastada yapılan bir çalışmada da 4 ay spironolakton alan hastalarda ANP, BNP ve PIIINP düzeyleri belirgin olarak azalırken plasebo grubunda değişiklik görülmemiştir (150).

2.4.4.3. Yan Etkiler

Spironolaktonun en önemli yan etkisi hiperkalemidir. Hiperkalemi gelişmesi durumunda adrenal korteksten aldosteron salgısı artar ve negatif feed-back mekanizması ile hiperkalemiyi kısmen engeller. Hiperkalemi gelişme riski, özellikle glomerüler filtrasyon hızının önemli ölçüde azaldığı hastalarda ve diyabetik hastalarda artmaktadır. Diyabetik hastalarda insülin yetmezliği ve RAS aktivitesindeki azalmaya bağlı hiporeninemik hipoaldosteronizm bu grupta daha sık görülmesi sonucu hiperkalemi daha kolay gelişmektedir (127).

Erkeklerde, testosteronun etkilerini azaltmasına bağlı jinekomasti, libido azalması ve impotansa sebep olabilir. Kadınlarda ise menstruasyon bozukluğu ve metrorajiye neden

olabilir. Jinekomasti yeni aldosteron antagonistlerinde (eplerenon) çok daha az görülmektedir. Kronik tedavide ACE inhibitörleri ve kıvrım diüretiklerine eklenen spironolakton idrar çıkışı artırılmaktadır. Spironolakton hiperglisemi yapabilir (127).

KY tedavi kılavuzlarında spironolakton halen NYHA III-IV ve EF < %35 hastalarda sınıf IA endikasyon olarak önerilmektedir. HT tedavisinde diüretik grubu içinde endikasyon alırken, Mİ sonrası ve diyastolik yetmezlik tedavisinde kullanımı ise araştırılmaya devam edilmektedir. Bizde çalışmamızda spironolaktonun yukarıda bahsedilen mekanizmalara dayanarak EF >%35 ve NYHA I-II hastalarda da etkinliğini ekokardiyografik yöntemlerle göstermeyi amaçladık. Spironolaktonun nörohormonal aks üzerine ve kardiyak fibrozis üzerine etkileri pek çok çalışmada araştırılmıştır. Ancak ekokardiyografik parametreler üzerine etkileri kısıtlı sayıda parametreyle değerlendirilmiştir. İleri KY vakalarında etkinliğini kanıtlamış olan spironolaktonun hafif-orta şiddette KY vakalarında etkinliğinin bilinmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Spironolaktonun etkinliğini KY'de kullanımı giderek yaygınlaşan doku Doppler ve renkli M-Mode ekokardiyografi teknikleri ile birlikte ayrıntılı olarak incelemeyi amaçladık. Çalışmamız, spironolaktonun SV fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmek için kullandığımız yöntemler itibarıyla literatürde ilk olacaktır.

3. MATERYAL METOD

3.1. Hasta grubu

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği'nde SV fonksiyon bozukluğu nedeniyle takip edilen ve EF %35–50 arasında, NYHA'ya göre fonksiyonel kapasitesi I-II olan hastalar dahil edildi. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Hastalar bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

Çalışmaya 38–72 yaş arası (ortalama 58±9 yıl) 14 kadın, 50 erkek olmak üzere 64 hasta dahil edildi. Hastalardan ikisi takipleri bıraktı. Adres ve telefon kayıtlarındaki değişiklikler nedeniyle bir hastaya kontrol için ulaşılamadı. EF %40, MY 1–2°, bazal elektrokardiyogram ve koroner anjiyografisi normal olan bir hasta; 3.5 ay sonunda yeni gelişen sol dal bloğu ve şiddetli MY'ye bağlı fonksiyonel kapasitede kötüleşme nedeniyle üç odacıklı pacemaker takıldığı için çalışma dışı bırakıldı.

Atriyal fibrilasyon, potasyum düzeyi $\geq 5.0\text{mg/L}$ olanlar, son 3 ay içinde; Mİ geçiren, kararsız angina pectoris nedeniyle hastaneye yatan veya revaskülarizasyon tedavisi uygulanan (perkütan koroner anjiyoplasti, koroner bypass) hastalar ile spironolakton kullanmakta olan hastalar çalışmadan dışlandı.

3.2. İzlem

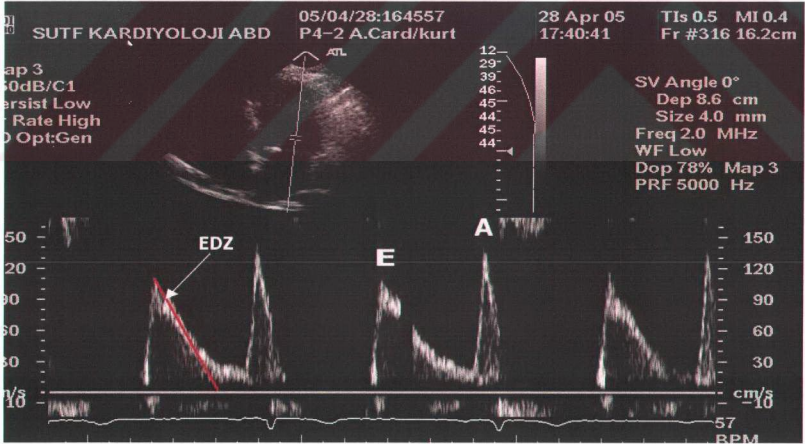
Hastaların bazal fizik muayeneleri yapıldı. İstirahat sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kaydedildi. Boy (m) ve kilo (kg) ölçümleri yapıldıktan sonra "kilo/boy²" formülü kullanılarak beden kitle indeksi (kg/m^2) hesaplandı. Hastaların fonksiyonel kapasitesi NYHA kriterlerine uygun olarak belirlendi. Her bir hastanın bazal biyokimyasal tetkikleri (üre, kreatinin, sodyum, potasyum, açlık lipid paneli) ve tam kan sayımı (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre) yapıldıktan sonra uygun olan hastalar 25mg/gün spironolakton ve kontrol grubuna randomize edildi. KY nedeniyle ACE inhibitörü ve beta bloker kullanan hastalardan tedavi dozları yetersiz olanların her iki grupta ilaç dozları artırıldı. Hastalara 1. ve 4. ayda poliklinik viziti yapılarak fizik muayene bulguları, fonksiyonel kapasiteleri ve biyokimyasal tetkikleri tekrar değerlendirildi.

3.3. Ekokardiyografi

Hastalara tedavi öncesi ve tedavinin 4. ayında ekokardiyografi yapıldı. Ölçümler için ATL HDI–5000 ekokardiyografi cihazı (Advanced Technology Laboratoires Bathel,

wash, 2–4 MHZ fazlı transducer) ile yapıldı. Ekokardiyografi, elektrokardiyografi eşliğinde yapıldı. Ölçümler, sol lateral dekubit pozisyonda standart apikal 2-4 boşluk ve parasternal uzun-kısa aks görüntüleri kullanılarak elde edildi.

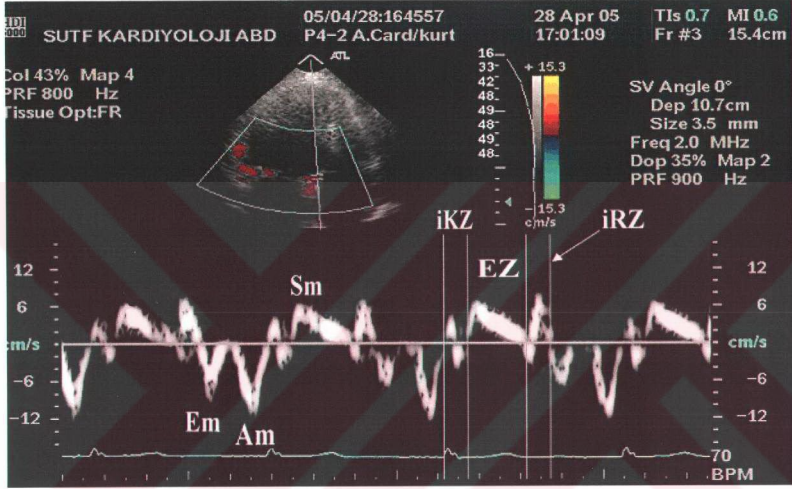
Konvansiyonel ekokardiyografi: Apikal 2-4 boşluk görüntülerde “modifiye Simpson’s metodu” kullanılarak SV EF hesaplandı ve ortalama değer elde edildi. Apikal 4 boşluk görüntülemeye “pulsed wave Doppler sample volümü” mitral kapakçık uç noktalarına yerleştirilerek transmitral akım örneği kaydedildi. Erken diyastolik zirve (E), geç diyastolik zirve akım (A) ölçüldü. E dalga deselerasyon zamanı (EDZ) ve E/A oranları hesaplandı. E dalga sonu ve A dalga başlangıcı arasındaki süre (a) ölçüldü. Apikal uzun eksen görüntülerde “pulse wave Doppler sample volümü” SV çıkış yolu akımına paralel olacak şekilde yerleştirildi. SV ejsiyon zamanı (b) ve atım hacmi hesaplandı. Elde edilen a ve b değerleriyle “a-b/b” formülü kullanılarak konvansiyonel MPI hesaplandı. Parasternal uzun eksen görüntülerden M-Mode yöntemi ile SV sistol sonu ve diyastol sonu çaplarıyla anterior septum ve arka duvar diyastolik kalınlıkları ölçülerek SV kitlesi cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti’nin 16 segment modeli (96) ile duvar hareketleri değerlendirildi ve SV skor indeksi hesaplandı. Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Mitral akım hızları

Doku Doppler görüntüleme: Pulse wave Doku Doppler (PWDD) yöntemiyle apikal 2-4 boşluk görüntüleri kullanılarak dört farklı bölgeden ölçüm yapıldı. PWDD görüntüleri, sample volüm septal, lateral, anterior ve inferior duvar mitral annülüsüne yerleştirilerek

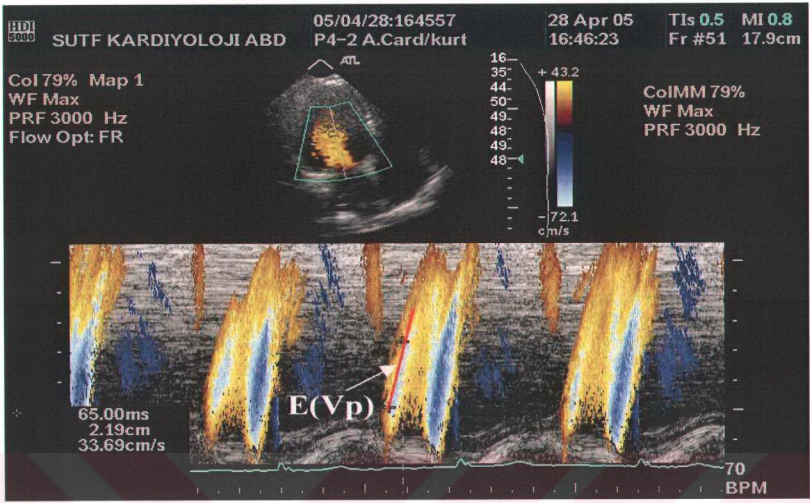
elde edildi. Kayıtlar hastalar ekspiryumda nefeslerini tutarken alındı. Ölçümler, ardışık üç atımdan yapılarak ortalama değerler verildi. Her bir segmentin Sm, Em, Am hızları ölçüldü. Her bir duvar için Em/Am ve mitral E/Em oranları hesaplandı. Tüm elde edilen bu değerler kullanılarak SV ortalama Sm, Em/Am ve mitral E/Em değerleri hesaplandı. Her bir duvarın İKZ, EZ ve İRZ değerleri ölçüldü. Şekil 3.2'de gösterilmiştir. “(İRZ + İKZ) / EZ” formülü kullanılarak doku Doppler MPI'si hesaplandı. Dört duvarın ortalaması, SV doku Doppler MPI'si olarak hesaplandı.



Şekil 3.2 Doku Doppler kayıtları

Renkli M-mode görüntüleme: Apikal 4 boşluk renkli Doppler görüntüleri kullanılarak renkli M-mode görüntüleri elde edildi. Ölçüm kalitesini artırmak için “Nyquist limiti” ve “pulse repetition frekansı” uygun olarak ayarlandı. M-mod çizgisi mitral akımın merkezine yerleştirildi. Elde edilen renkli M-mod görüntüde erken doluş dalgasının (E) ilk “aliasing hızının” eğimi ölçüldü. Ardışık üç dalgadan ölçüm alınarak ortalama mitral akım ilerleme hızı (Vp) verildi. Bu değer kullanılarak E/Vp değeri hesaplandı. VP hesaplanması şekil 3.3'te gösterilmiştir.

Bazal ekokardiyografik ölçümler 2 bağımsız araştırmacı tarafından değerlendirildi. Kontrol ekokardiyografi ölçümleri hastanın almış olduğu tedavi ve tedavi öncesi ekokardiyografik verilerden habersiz bir araştırmacı tarafından yapıldı.



Şekil 3.2 Renkli M mode kayıtları

3.4. İstatistik

İstatistiksel değerlendirme Windows işletim sisteminde çalışan SPSS 12.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ile yapıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Grup içi değerlendirme için paired-t testi kullanıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arası anlamlılık için bazal değerlerdeki farklılıkların sonucu etkisini engellemek için "univariate covariance" analiz yapıldı. $P < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Takiplere devam eden 60 hastanın 30'u 25mg/gün spironolakton almaktayken kalan 30 hasta ise standart tedavilerine devam etmekteydi. Hastaların bazal demografik özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların; %50'sinde hipertansiyon, %17'sinde diyabetes mellitus ve %87'sinde koroner arter hastalığı hikayesi mevcuttu. Hastaların randomizasyon sonrası bahsedilen özellikler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo 4.1). Tedavi öncesi hastaların her iki grup arasında bazal sistolik/diyastolik kan basıncı, kalp hızı, beden kitle indeksi, fonksiyonel kapasiteleri benzer idi (tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların bazal demografik özellikleri

	spironolakton almayan n=30	spironolakton alan n=30	P değeri
Yaş (yıl)	58±9	57±10	AD
Erkek/Kadın	24/6	23/7	AD
Hipertansiyon (%)	14 (47)	16 (53)	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132±24	130±19	AD
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	79±12	78±9	AD
Kalp hızı (atım/dk)	70±11	70±12	AD
Diyabetes mellitus (%)	6 (20)	4 (13)	AD
İskemik/Non İskemik (%)	27/3 (90/10)	25/5 (83/17)	AD
Beden kitle indeksi (kg/m²)	28±5	29±4	AD
Fonksiyonel kapasite (NYHA)	1.3±0.4	1.4±0.5	AD

Her iki grup arasında tedavi öncesi laboratuvar parametreleri incelendiğinde; üre, kreatinin, sodyum, lipid profili, açlık kan şekeri, hemoglobin, hematokrit ve lökosit sayısı değerleri açısından istatistiksel fark tespit edilmedi. Potasyum değeri ise bazalde spironolakton almayan grupta 0.3meq/L daha fazla bulundu (P=0.01). Bu fark tedavi öncesi potasyum değeri ≥ 5.0 olan hastalara spironolakton başlanmamasına bağlandı. Bazal laboratuvar bulguları tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların tedavi öncesi laboratuvar bulguları

Laboratuvar parametreleri	spironolakton almayan n=30	spironolakton alan n=30	P
Üre (mg/dl)	37±12	36±11	AD
Kreatinin (mg/dl)	1.05±0.2	1.05±0.4	AD
Potasyum (mEq/L)	4.6±0.5	4.3 ±0.4	0.01
Sodyum (mEq/L)	142±3	141±3	AD
T. kolesterol (mg/dl)	172±5	163±38	AD
Trigliserid (mg/dl)	134±56	169±96	AD
Lökosit (K/uL)	7772±2129	8166±1754	AD
Hemoglobin (g/dl)	14.5±1.2	14.0±1.4	AD
Hematokrit (%)	43±4	42±4	AD

Hastaların her iki grupta kullandıkları ACE inhibitörü ve β bloker dozları benzerdi. Hastaların kullandıkları ilaç dozları tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların kullandıkları ACE inhibitörü ve β bloker dozları

	spironolakton almayan	spironolakton alan	P
	Ortalama doz mg (n=30)	Ortalama doz mg (n=30)	
β bloker			
Metoprolol (22)	179±45 (12)	195±15 (10)	AD
Bisoprolol (22)	8±3 (7)	10±0 (15)	AD
Karvedilol (11)	50±0 (7)	38±14 (4)	AD
ACE/ARB			
Ramipril (33)	9.4±2 (18)	9.6±1 (15)	AD
Perindopril (5)	8±0 (2)	8±0 (3)	AD
Fosinopril (7)	20±0 (2)	20±0 (5)	AD
Kandesartan (12)	19±7 (5)	16±0 (7)	AD

Hastaların tedavi öncesi ekokardiyografik özellikleri incelendiği zaman; EF, DSH, EDZ, SV duvar skor indeksi, SV sistol ve diyastol sonu çapları, doku Doppler ortalama Sm değerleri, MPI ve diğer parametreler açısından her iki grupta istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark yoktu. Ortalama SV SSH'si spironolakton alan grupta 14 ml fazla idi ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (P=0.07). E/Em ise spironolakton alanlarda daha yüksek olma eğiliminde idi (P=0.05).

Tablo 4.4 Tedavi öncesi ekokardiyografik özellikler

	spironolakton almayan n=30	spironolakton alan n=30	P
SV diyastol sonu çap (mm)	5.1±0.7	5.3±0.7	AD
SV sistol sonu çap (mm)	3.8±0.7	4.1±0.8	AD
SSH (ml)	87±28	101±30	AD
DSH (ml)	149.0±40.5	163.7±47.4	AD
EF (%)	40.2±4.4	39.0±3.0	AD
SV duvar skor indeksi	1.92±0.2	1.89±0.3	AD
EDZ (ms)	174.8±82.5	156.7±41.2	AD
SV kitlesi (g)	172.9±47.6	190.3±57.3	AD
MPI konvansiyonel	0.62±0.2	0.68±0.2	AD
Atım hacimi (ml)	56.3±20.0	59.1±12.8	AD
E / Em ortalama	8.9±3.7	11.3±5.3	0.05
Ortalama SV Sm (cm/sn)	6.9±1.4	6.6±1.5	AD

Tedavinin 4.ayının sonunda hastaların tüm ekokardiyografik parametreleri tekrar değerlendirildi. Ölçümler hem grup içinde tedavi öncesi değerleriyle hem de spironolakton alanlarla almayanlar karşılaştırıldı (tablo 4.5). Spironolakton alanlarda, hem sistol sonu hem de diyastol sonu çap ve hacimlerde anlamlı olarak azalma gözlenirken spironolakton almayanlarda sadece sistol sonu çap ve hacimde anlamlı azalma gözlendi (tablo 4.5). Spironolakton alanlarda EF, EDZ, doku Doppler Sm ve Vp artarken doku Doppler MPI, SV skor indeksi, E/Em ve E/Vp'de azalma tespit edildi (tablo 4.5). Spironolakton almayanlarda ise EF'de artma, SV skor indeksi, SV sistol sonu çap ve SSH'de azalma gözlendi. Gruplar arası değişim incelendiği zaman, EF, lateral duvar Sm'deki artma anlamlı bulundu. Ortalama Sm'deki artma ve doku Doppler MPI'deki azalma ise istatistiksel anlamlılığa yakındı (P=0.08). SV kitlesinde, spironolakton almayanlarda 2g azalma, spironolakton alanlarda ise 10g azalma tespit edildi iken istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Her iki grubda, tüm duvarların Em/Am, ortalama SV Em/Am ve konvansiyonel MPI ölçümlerinde belirgin bir değişiklik gözlenmedi.

Tablo 4.5. Hastaların tedavi öncesi ve 4. ay sonundaki ekokardiyografik bulguları

<i>Ekokardiyografik parametreler</i>	<i>spironolakton Almayan</i>		<i>spironolakton Alan</i>		P değeri #
	Tedavi öncesi	4. ay Kontrol	Tedavi öncesi	4. ay Kontrol	
SV diyastol sonu çap (cm)	5.1±0.7	5.1±0.6	5.4±0.7	5.2±0.5*	AD
SVsistol sonu çap (cm)	3.9±0.7	3.7±0.6**	4.1±0.8	3.7±0.6**	AD
SV kitlesi (gr)	173±48	171±41	190±58	180±43	AD
Sol atriyum çapı (cm)	3.8±0.5	3.8±0.5	4.0±0.6	3.9±0.5	AD
Mitral E/A	0.86±0.4	0.88±0.3	0.99±0.5	0.93±0.5	AD
EDZ (ms)	171±42	180±52	157±41	179±56*	AD
Diyasto sonu hacim (ml)	151±42	144±32	164±47	149±40*	AD
Sistol sonu hacim (ml)	90±28	82±22**	100±30	83±25**	AD
Ortalama EF (%)	40±4	43±6**	39±3	44±6**	0.02
SV skor indeksi	1.92±0.2	1.71±0.3**	1.90±0.3	1.63±0.3**	AD
Kalp hızı /dk	70	65	70	64	AD
İnterventriküler septum Sm (cm/sn)	6.1±1.5	6.6±1.4	6.2±1.3	6.9±1.6**	AD
İnterventriküler septum Em/Am	0.68±0.2	0.75±0.3	0.69±0.2	0.72±0.2	AD
Lateral Sm (cm/sn)	8.0±1.8	8,2±1,2	7.4±2.2	9.0±3.0**	0.01
Lateral Em/Am	0.80±0.4	0.80±0.3	0.93±0.6	0.90±0.5	AD
İnferiyör Sm (cm/sn)	7.0±1.7	7.0±1.7	6.9±1.8	7.3±2.0	AD
İnferiyör Em/Am	0.64±0.2	0.68±0.2	0.78±0.5	0.69±0.2	AD
Anteriyör Sm (cm/sn)	6.6±1.8	7.2±2.0	6.0±1.9	7.1±2.6**	AD
Anteriyör Em/Am	0.79±0.3	0.81±0.3	0.80±0.4	0.80±0.4	AD
SV ortalama Em/Am	0.73±0.2	0.76±0.2	0.80±0.4	0.78±0.3	AD
Ortalama Sm (cm/sn)	6.9±1.4	7.3±1.5	6.6±1.5	7.6±2.0**	0.08
E/Em	8.9±3.7	9.5±3.7	11.3±5.3	10.0±4.9*	AD
Vp cm/sn	40.7±10.0	45.0±10.3	38.4±8.7	46.3±9.0*	AD
E/Vp	1.4±0.6	1.4±0.5	1.9±0.5	1.3±0.4*	AD
Konvansiyonel MPI	0.62±0.3	0.61±0.2	0.68±0.2	0.69±0.2	AD
Doku Doppler MPI	0.71±0.1	0.70±0.1	0.75±0.2	0.69±0.1*	0.08

*p<0.05 ve **p<0.01grup içi değişim, #pdeğeri gruplar arası değişimi karşılaştırmaktadır (p<0.05 anlamlı).

Hastaların laboratuvar ölçümleri 4. ay sonunda tekrar edildi. Ölçümler hem grup içinde tedavi öncesi değerleriyle hem de spironolakton alanlarla almayanlar karşılaştırıldı (Tablo 4.6). Potasyum düzeyleri incelendiğinde; spironolakton almayanlarda potasyum düzeylerinde 0.2mEq/L azalma, spironolakton alanlarda ise 0.3mEq/L artış tespit edildi. Potasyum düzeylerindeki değişimin grup içi ve gruplar arası değerlendirmede anlamlı olduğu gözlemlendi (sırasıyla $P<0.05$, $P=0.008$). Tedaviyi kesmeyi gerektiren hiperkalemi izlenmedi. Spironolakton alan grupta, kreatinin düzeylerinde almayan gruba göre anlamlı artış tespit edildi ($P=0.02$). Üre değerlerindeki değişimler incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Spironolakton alan grupta; sodyum düzeyinde izlenen 1mEq/L azalma grup içinde anlamlılığa ulaşmazken, spironolakton almayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olduğu tespit edildi ($P=0.03$).

Tablo 4.6. Hastaların tedavi öncesi ve 4. ay sonundaki laboratuvar bulguları

Laboratuvar	Spironolakton Almayan		Spironolakton Alan		P#
	Tedavi öncesi	4.ay Kontrol	Tedavi öncesi	4.ay Kontrol	
Üre (mg/dl)	37±12	37±12	37±10	42±18	AD
Kreatinin (mg/dl)	1.06±0.2	1.06±0.2	1.06±0.4	1.24±0.4*	0.02
Potasyum (mEq/L)	4.6±0.5	4.4±0.5*	4.3±0.4	4.6±0.4*	0.008
Sodyum (mEq/L)	142±3	142±3	141±3	140±2	0.03

* $p<0.05$ ve ** $p<0.01$ grup içi değişim, #Pdeğeri gruplar arası değişimi karşılandırmaktadır ($P<0.05$ anlamlı).

5. TARTIŞMA

ACE inhibitörleri ve β -blokerler ile KY tedavisinde sağlanan mortalite azalmasına rağmen KY halen bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Sağlık bütçelerine yük olmaya devam eden bu hastalık için Amerikan Kalp Cemiyeti Evre A'da uygun hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanımını önererek KY gelişimini engellemeye çalışmaktadır (1). Şiddetli KY'de etkinliği gösterilmiş olan β -bloker ve ACE inhibitörleri yapısal kalp hastalığı gelişmiş ancak asemptomatik hasta grubunda da önerilmektedir (Evre B). Erken dönemde tedaviyle KY'nin ilerlemesinin engellenmesi amaçlanmaktadır. Şiddetli KY'de etkili görünen diğer bir ilaçta aldosteron antagonisti olan spironolaktondur.

Spironolaktunun ciddi KY'de mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri RALES çalışmasında ortaya konmuştur (130). Bu çalışmadaki hasta grubu, EF<%35 ve NYHA III-IV hastalardan oluşmaktaydı. Spironolaktun, bu çalışmada mevcut KY tedavisine ilave olarak kullanılmış ve %30 mortalite azalması sağlamıştır. Bu çalışma, olumlu etkiler nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Bu çalışmanın eleştirilen yönlerinden biri hastaların ancak %25 kadarının β -bloker kullanmasıydı. Optimal medikal tedavi alan hastalarda aynı sonuçların alınıp alınamayacağı tartışma konusu olmuştur. Bu noktada Mİ sonrası SV sistolik fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda optimal tedaviye eklenen eplerenonun plaseboya göre mortaliteyi azaltması bu tartışmaları kısmen gidermiştir (137). EPHEBUS çalışmasında hastaların %75'i β -bloker ve %90'ı ACE inhibitörü kullanmaktaydı.

Spironolaktunun gerek kronik şiddetli KY'de gerekse Mİ sonrası SV fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda sağladığı faydalar araştırmacıları hafif-orta şiddette KY olgularındaki etkinliğini araştırmaya yönlendirmiştir. EF %35-50 ve fonksiyonel kapasiteleri NYHA I-II olan hastalarda spironolaktunun etkileri çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır. Bu hasta grubunda spironolaktunun etkinliği önemlidir. Son yıllarda kardiyolojide hem medikal hem de girişimsel yöntemlerdeki gelişmeler sayesinde SV sistolik işlev bozukluğu olan ancak ileri KY gelişmemiş asemptomatik hasta grubu giderek artmaktadır. Bu hastalarda sempatik aktivasyonun ve nörohormonal aktivasyonun ciddi KY olanlara göre daha az olduğu gösterilmiştir (37,69,131). Bu nedenle ciddi KY'de nörohormonal aksı daha fazla baskılamayı sağlayan spironolaktunun nörohormonal aksını daha az aktive olduğu hafif-orta şiddette KY olan hasta grubundaki etkileri araştırılmıştır.

Macdonald ve arkadaşları (147) asemptomatik veya hafif KY semptomları olan hastalarda optimal tedaviye eklenen spironolaktunun 3 ay takip sonucunda endotel

fonksiyonlarını, vasküler ACE aktivitesini düzelttiğini ve prognostik önemi olan BNP ve kollagen göstergelerinin seviyelerini azalttığını göstermişler.

SVH üzerine aldosteron antagonistlerinin olumlu etkileri görülmektedir. Eplerenon ve enalaprilin kullanıldığı 4E çalışmasında eplerenon SV kitlesinde 3 ay sonunda tek başına %14.5 azalma sağlamış ve bu etkinin kan basıncı düşüşünden bağımsız olduğu gösterilmiştir (P=0.002) (151). Enalapril ile kombinasyon ise %27.2 azalma sağlamıştır (P=0.001). Sonuçlar RAS aktivasyonun ACE inhibitörüne eklenen aldosteron antagonisti ile daha etkin baskılandığını göstermektedir. SV hipertrofisi artmış basınç veya hacim yüküne bir yanıttır. KY'de akinetik veya hipokinetik segment SV için hacim yüküne sebep olmaktadır. Diyastolik fonksiyon bozukluğunda ise artmış SV dolum basıncı, semptomlara sebep olmaktadır. Yapılan son çalışmalar KY'de egzersiz kapasitesinin belirlenmesinde SV sistolik fonksiyonlardan daha çok diyastolik fonksiyonların önemli olduğunu ve sistolik fonksiyon bozukluğu olanlarda diyastolik fonksiyonların prognostik önemi olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hastaların diyastolik fonksiyon bozukluğunun tedavisi önemlidir. Smart ve arkadaşları (117), "zirve VO₂" ile istirahat EF'sinin zayıf korelasyon gösterdiğini buna karşın E/Em'nin "zirve VO₂" ile daha ilişkili olduğunu göstermiştir. Em özellikle IRZ'ye yakınlığı nedeniyle diyastolik fonksiyonları temsil etmektedir. Mottrom ve arkadaşları (138), diyastolik KY olan 19 kadın hastada yaptıkları çalışmada 25mg/gün spironolaktonun 6 ay sonunda arka duvar kalınlığında azalma (P=0,04), sol atriyum alanında azalma ve zirve strain'de artma meydana getirdiğini tespit etmişler. Diğer strain parametrelerinde de düzelmeye gözlemişlerdir. Bu etkiler, kan basıncı düşüşünden bağımsız gerçekleşmiştir. Sonuçta diyastolik fonksiyonlarda düzelmeye olduğunu göstermişlerdir.

Spironolaktonun tedavideki optimal dozu halen net değildir. RALES araştırmacılarının 12.5mg, 25 mg, 50mg ve 75mg/gün spironolakton ile yapmış oldukları bir çalışmada, tüm dozlarda plazma renin ve atriyal natriüretik peptid düzeylerinde azalma ve üriner aldosteron atılımında artış benzer bulunmuştur. Ancak doz artırma ile lineer olarak serum K⁺ ve kreatinin düzeylerinde artma saptanmıştır (152). Cicciro ve arkadaşları (139) ise 12.5mg ve 50mg spironolaktonun 12 ay boyunca egzersiz toleransı ve SV hacim ve fonksiyonları üzerine etkilerini karşılaştırmıştır. Spironolaktonun 50mg/gün dozunun 12.5mg/gün dozuna göre egzersiz kapasitesi ve SV fonksiyonları üzerine daha etkili olduğunu göstermişlerdir. KY'de hastanın ihtiyacına göre 200-300mg/gün'e kadar doz artırılabilir (127). Biz çalışmamızda RALES çalışmasında mortaliteyi azalttığını

gösterilen ortalama 25mg/gün dozunu kullandık. Spironolaktunun optimal dozu ve doz bağımlı etkileri ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Ekokardiyografi

KY'de sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi, medikal tedavinin planlanmasında ve prognoz tayininde önemlidir. Doku Doppler ve renkli M mode "akım ilerleme hızı" teknikleri, SV dolum basıncı ve kardiyak fonksiyonlar hakkında oldukça kantitatif veriler vermektedir. Ancak spironolaktun ile hafif KY'de yapılan çalışmaların hem sayısı az hem de vaka sayıları yetersizdir. Bu çalışmaların çoğunda spironolaktunun nörohormonal sistem üzerine olan etkilerine değerlendirilmiştir. Bir kaç çalışmada ise endotel fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Biz bu çalışmada, hafif-orta şiddette KY'de spironolaktunun kardiyak etkilerini ekokardiyografik teknikler ile değerlendirmeyi amaçladık. Hasta grubunu seçerken akut Mİ ve yeni revaskülarizasyon geçirenleri dışladık. Çünkü aldosteron antagonistlerinin akut Mİ sonrası etkinliği başta EPHECUS çalışması olmak üzere çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (138). Akut dönemde artan aldosteronun olumsuz etkilerinin aldosteron antagonistleri ile engellenmesi beklenebilir. Ancak serum aldosteron aktivitesin daha az olmasının beklendiği kronik hafif-orta derecede SV sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda spironolaktunun etkilerinin bilinmesi önemlidir. Juurlink ve arkadaşları (153), yaptıkları araştırmada RALES çalışması sonrası spironolaktun kullanımının arttığını ve bu nedenle hiperkalemiye bağlı hastaneye yatış ve ölümlerin arttığını tespit ettiler. Spironolaktun kullanımındaki artışın nedeninin sadece RALES popülasyonuna uyan hasta grubundan kaynaklanmadığını özellikle hafif-orta şiddette KY veya kronik obstrüktif hava yolu hastalığı vakalarında da spironolaktun kullanıldığını gözlemlemişler. Hekimlerin RALES sonuçlarını genelledikleri kanaatine varmışlar. Bu nedenle hafif-orta şiddette KY'de spironolaktunun etkinliğinin araştırılması gerektiğini düşündük.

Cicoria ve arkadaşları (139), NYHA 2.2 ve ortalama EF %34 olan 93 hastayı spironolaktun (12.5-50mg/gün) ve kontrol olmak üzere iki gruba randomize etmişler. Hastaların bazal ve 12. ay ekokardiyografik değerlerini karşılaştırmışlar. Spironolaktun alan grupta, DSH'de ortalama 24ml azalma, SSH'de 17ml azalma ve EF'de %3 artma, E/A ve EDZ'de anlamlı değişiklik tespit etmişler. Bu çalışmada β -bloker kullanımı % 69 olarak bildirilmiş, ACE inhibitörü dozu ise hedef dozların %62'sine ulaşmıştır. Hayashi ve arkadaşları (135), ilk kez anteriyor Mİ geçiren 134 hastanın 69'una spironolaktun 25mg/gün başlamışlar, bazal ortalama EF %46 olan hastaları 1 ay sonra tekrar

değerlendirmişlerdir. Spironolakton alanlarda EF %46'dan %53'e çıkarken kontrol grubunda %46'dan %51'e artmıştır (P<0.05). Grup içi değişim spironolakton alanlarda anlamlı olarak artmıştır. En belirgin değişikliğin SSH'de olduğunu gözlemlemiştir. Spironolakton alanlarda SSH 47ml'den 43ml'ye gerilerken, almayanlarda 46ml'den 53ml'ye yükselmiştir (P<0.0001). Ancak bu çalışmada β -bloker kullanımı %30, enalapril dozu ortalama 8.9mg/gün gibi düşük doz olarak bildirilmiş. Tsutamoto ve arkadaşları (15) ise kronik KY tanısıyla takip edilen %60'ı NYHA II ve ortalama EF %34 olan 37 hastanın 20'sinin tedavisine spironolakton 25mg/gün ekleyip 4 ay takip etmişlerdir. EF, plasebo grubunda değişiklik göstermezken, spironolakton grubunda %32'den %35'ye yükselmiştir (P< 0.05). Bununla birlikte SV DSH'si plasebo grubunda değişmemiş spironolakton alan grupta 192ml'den 173ml'ye gerilemiştir (P<0.05). SV kitlesi ise plasebo grubunda aynı kalırken, spironolakton grubunda 158 g'den 147 g'ye gerilemiştir (P<0.05). Bu çalışmada ACE inhibitörü kullanımının %60 ve β -bloker kullanımının %45 olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise SV DSH spironolakton almayanlarda 151ml'den 144ml'ye gerilerken (P=AD), alanlarda 164ml'den 149ml'ye geriledi (P<0.05). SV SSH ise spironolakton almayanlarda 90ml'den 82ml'ye gerilerken, alanlarda 100ml'den 83ml'ye geriledi. SSH'deki azalma her iki grup içinde istatistiksel anlamlılığa ulaşırken spironolakton alanlardaki azalmada almayanlara göre daha fazlaydı ancak iki grup arasındaki değişim istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. EF ise spironolakton almayanlarda %40'den %43'e yükselirken alanlarda %39'dan %44'e yükseldi. EF'deki artış spironolakton alanlarda almayanlara göre daha belirgindi (P=0.02). SV kitlesi ise spironolakton almayanlarda ortalama 173g'den 171g'ye, spironolakton alanlarda 190g'den 180g'ye geriledi ancak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Çalışmamızda hastaların %93'ü β -bloker ve %98' ACE inhibitörü veya ATII blokleri almış olup ve bu ilaç gruplarında çoğu hastada hedef dozlara ulaşılmıştır. Çalışmamızın güncel tedavi şartlarında dahi spironolaktonun NYHA sınıf I-II hasta grubunda faydalı olabileceğini göstermesi bakımından bir ilk olduğunu kabul edilebilir.

Bu çalışmayı mevcut çalışmalardan ayıran önemli bir yönü de doku Doppler ve "akım ilerleme hızı" teknikleri ile spironolaktonun kardiyak etkilerini daha detaylı olarak değerlendirmemizdir. Hasta grubumuz göz önüne alındığında spironolaktonun etkinliğini değerlendiren benzer bir çalışmaya rastlamadık. Medline'de anahtar kelime olarak "tissue Doppler", "heart failure", "spironolactone" ve "aldosterone antagonists" kelimeleri kullanıldığında doku Doppler ve akım ilerleme hızı teknikleri gibi ekokardiyografik metodlarla KY hastalarında kardiyak fonksiyonlar hakkında önemli bilgiler elde

edilebildiği ve bu verilerden bazılarının prognostik önemi olduğuna dair çalışmaları rastlandı (154). Ancak spironolaktanın bu veriler üzerine olan etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmadı. KY derecesi arttıkça mortalitenin arttığı bilinmektedir. Hafif KY olgularında sağ kalım bu nedenle daha iyidir. Hafif-orta KY olgularında yapılacak bir mortalite çalışmasının da süresinin daha uzun olması gerekecektir.

Smart ve arkadaşları (117), kronik KY olan hastalarda egzersiz kapasitesinin EF ile zayıf korele olduğunu ancak diyastolik fonksiyonlarla iyi korele olduğunu göstermişlerdir. Egzersiz kapasitesinin mitral E/Em, ortalama Sm ve ortalama Em'nin "zirve V0₂" ile oldukça korele olduğu belirtilmiştir. Em dalgası SV relaksasyonu için değerli bir parametredir. Konvansiyonel Dopplere göre ön yükten daha az etkilenir (120). Nagkech ve arkadaşları (119), E/Em>10 olmasının diyastolik fonksiyon bozukluğuyla korele olduğunu göstermişler. Garcio ve arkadaşları (111) ise E/Em oranının >15 artması sol atriyum basıncının yüksek olduğunu yüksek özgüllükle ile gösterirken, E/Em <8 olması sol atriyum basıncının normal olduğunu yüksek bir duyarlılıkla ile gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda spironolaktan almayanlarda E/Em ortalama 8.9'dan 9.5'e yükselirken (p=0.4), spironolaktan alanlarda 11.3'ten 10.0'a geriledi ancak bu değişimin gruplar arasındaki farkı anlamlı olmamakla birlikte tespit edildi (P=0.05). Spironolaktan alanlarda bazal E/Em'nin anlamlı olmasa da biraz daha yüksek olması ve tedavi ile spironolaktan almayanların aksine bu oranın azalması, EF'den bağımsız olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu belirgin olanlarda aldosteronun etkinliğinin daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. E/Em hafif-orta şiddette KY hastalarının aldosteron antagonisti tedavisini alıp almamasını belirleyecek daha iyi bir parametre olabilir. Bu konu araştırmaya açıktır.

Doku Doppler Sm değerleri incelendiği zaman spironolaktan alanlarda tüm duvarların Sm değerleri belirgin arttı. İnterventriküler septum, lateral, anterior ve inferiyor duvarların her biri için P<0.001 olarak saptandı. Spironolaktan almayanlarda ise hiçbir duvara ait Sm değişimi istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Gruplar arası Sm değişimleri incelendiği zaman lateral duvar Sm'deki değişimin anlamlı olduğu (P=0.01) ve SV ortalama Sm'deki değişimin ise anlamlılığa yaklaştığı tespit edildi (P=0.08).

Schaefer ve arkadaşları (124), deneysel bir çalışmada MI öncesi ve sonrası MPI'yi pulse wave Doppler ve doku Doppler ile hesaplamışlar. Doku Doppler ile elde edilen MPI'nin EF ve FK ile daha korele olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda her 2 grubun doku Doppler ve pulse-wave MPI'lerini karşılaştırdık. Doku Doppler yöntemi

ile elde edilen MPI spironolakton almayanlarda (0.71'den 0.70'e P=AD) anlamlı bir değişiklik göstermezken spironolakton alanlarda 0.75'den 0.69'a (P=0.025) anlamlı olarak azaldı. Gruplar arası değişim incelendiğinde ise iki grup arasındaki değişimin anlamlılığa yaklaştığını tespit ettik (P=0.08). Konvansiyonel Doppler ile hesaplanan MPI'de grup içi veya her iki grup arasında hiçbir fark tespit edilmedi.

Garcia ve arkadaşları (111) 30 yaş üstündeki bireylerde Vp <45cm/sn olmasının diyastolik fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Semor ve arkadaşları (112) da E/Vp oranının SV doluş basıncı ile korele olduğunda ve sadece sinüs ritmindeki değil atriyal fibrilasyonu olan hastalarda da mitral E/Vp>1.5 olmasının sol atriyum basıncının artışıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda spironolaktonun SV akımları üzerine olan etkilerini incelediğimizde; Vp spironolakton almayanlarda 40.7cm/sn'den 45.0cm/sn'ye yükselirken (P=0.9), spironolakton alanlarda ise 38.4cm/sn'den 46.3cm/sn'ye yükseldiğini tespit ettik (P=0.000). Gruplar arası değişim ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. E/Vp'de spironolakton almayanlarda önemli bir değişim tespit edilmezken spironolakton alanlarda belirgin bir azalma gözlemlendi (P=0.000). Gruplar arası değişim ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (P=0.09).

K⁺ üzerine etki

RALES çalışmasından sonra spironolakton kullanımı KY hastalarında belirgin olarak artmıştır. Juurlink ve arkadaşları (153) yapmış oldukları bir çalışmada 1994–1999 yılları arasındaki 151.305 hasta ile RALES sonrası 1999–2001 arası 356.657 hastanın verilerini karşılaştırmışlardır. RALES sonrası hiperkalemi nedeniyle hastaneye yatışların 1000 hasta başına 0.9'dan 2.8'e çıktığını (P<0.001) bildirmişlerdir. RALES çalışmasında hasta popülasyonunun daha genç ve yakın takip edilen bir hasta grubu olması nedeniyle hiperkalemiye bağlı ölümlerin pek artmadığı kanaatine varmışlardır. Hiperkaleminin sadece spironolaktona bağlı olmadığını RALES sonrası dönemde eş zamanlı ACE inhibitörü ve özellikle de KY'de β-bloker kullanımının artmasının buna katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir. Bu bulgulardan yola çıkarak özellikle yaşlı hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda spironolaktonun dikkatli kullanılmasını önermişlerdir.

RALES araştırmacılarının yapmış oldukları bir çalışmada ise 12.5mg, 25 mg, 50 mg ve 75mg/gün spironolakton 2 ay süreyle kullanılmıştır (152). Tedavi sonrası plasebo grubunda K⁺ ortalama 0.1mEq/L azalırken 25mg alanlarda ortalama 0.37mEq/L, 75mg alanlarda ortalama 0.58mEq/L artmıştır. Bu çalışmada plasebo grubunda %10 hipokalemi

gelişirken 25mg/gün spironolakton alanlarda %2 hiperkalemi gelişmiştir. EPHEBUS çalışmasında da plasebo grubunda %3.9 hiperkalemi gelişirken eplerenon alanlarda bu oran %5.5 gelişmiştir (P=0.002). Hipokalemi sıklığı ise plasebo grubunda %13.1 iken eplerenon alanlarda %8.4 oranında bulunmuştur (P <0.001) (138). Bizim çalışmamızda ise spironolakton alanlarda K⁺ ortalama 0.3mEq/L arttı (P=0.01). Kontrol grubunda ise 0.2mEq/L azalma saptandı (P=0.08). Oranlarımız RALES araştırmacılarının oranı ile benzerdi. Bizim kanaatimiz yarar-zarar oranı değerlendirildiğinde iskemik KY hastalarında spironolaktonun hipokalemi riskini azaltarak faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte özellikle kreatinin düzeyleri yüksek ve diyabetik hastalarda dikkatli kullanılması gerektiği söylenebilir.

Kısıtlılıklar

Hasta sayısının ve takip süresinin artırılmasının spironolaktonun etkilerini daha iyi gösterebileceğini düşünmekteyiz. Plasebo kontrollü olmaması çalışmanın bir eksiği olarak değerlendirilebilir. Hasta grubumuzun yaş ortalamasının 58 gibi nispeten genç olmasında sonuçların genellenmesine engel olabilir. Çünkü yaşla birlikte böbrek fonksiyonları ve diyastolik fonksiyonlar bozulmaktadır. Ayrıca spironolakton tedavisinden fayda gören hastaların tanımlanması için serum aldosteron ve diğer nörohormonal parametrelerle bulgularımızın desteklenmesi çalışmanın gücünü artırabilir.

Sonuç olarak EF, EDZ, doku Doppler Sm, MPİ ve E/Em'deki değişiklikler ile Vp ve E/Vp'deki düzelmeler spironolakton tedavisinin hasta grubumuzda etkin bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermektedir. Ayrıca literatürdeki bu alandaki boşluğu doldurmak için bir adım olarak değerlendirilebilir. Verilerimizin daha geniş çaplı ve daha uzun çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Spironolaktonun benzer hasta gruplarında yapılan çalışmalarda; endotel fonksiyonları, nörohormonal profil ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olan olumlu etkileri çalışmamızın sonuçları ile birlikte değerlendirildiği zaman, hafif-orta şiddette KY ve fonksiyonel kapasitesi NYHA I-II olan hastalarda ACE inhibitörleri ve β blokerlerle birlikte aldosteron antagonistlerinin klinik kullanımında yer alabileceği düşünülebilir.

6. ÖZET

AMAÇ: Şiddetli kalp yetmezliğinde (KY) etkinliğini kanıtlanmış olan spironolaktonun; hafif-orta şiddette KY olgularında sol ventrikül (SV) fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

MATERYAL-METOD: Ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 35–50 ve fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf I-II olan 60 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 2 gruba randomize edildi. Birinci grup standart KY tedavisi alırken ikinci gruba standart tedaviye ilave olarak spironolakton 25mg/gün verildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 4. ayında ekokardiyografi kayıtları alındı. EF, doku Doppler yöntemi ile sistolik miyokardiyal hızlar (Sm), erken diyastolik hızlar (Em), ve miyokard performans indeksi hesaplandı. Renkli M- mod yöntemi ile akım ilerleme hızları (Vp) ve konvansiyonel pulse wave dopler ile mitral annulus diyastolik erken akım hızı (E) kaydedildi. E/Em ve E/Vp oranları hesaplandı. Tedavi öncesi ve tedavinin 4. ayındaki ekokardiyografik değerler karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmede grup içi değişimler için student-t testi, gruplar arası değişim içinse univariyet covaryans analiz ile kullanıldı.

BULGULAR: Her iki grupta bazal demografik değerler, ekokardiyografik parametreler arteriyel kan basıncı ile aldıkları β -bloker ve ACE inhibitörü dozları benzerdi. EF spironolakton almayanlarda %40'dan %43'e yükselirken alanlarda %39'dan %44'e yükseldi. Spironolakton alanlardaki EF'deki artış almayanlarla kıyaslandığında anlamlıydı ($P=0.02$). Doku Doppler Sm değerleri incelendiği zaman spironolakton alanlarda interventriküler septum ortalama Sm 6.2cm/sn'den 6.9cm/sn'ye, lateral duvar ortalama Sm 7.4cm/sn'den 9.0cm/sn'ye, anterior duvar Sm 6.0cm/sn'den 7.1cm/sn'ye ve SV ortalama Sm değeri ise 6.6cm/sn'den 7.6cm/sn'ye yükseldi. Bu artışlar her bir duvar için anlamlıydı ($p<0.001$). Spironolakton almayanlarda ise hiç bir duvarın Sm değişimi anlamlılığa ulaşmadı. Doku Doppler yöntemi ile elde edilen MPI'de spironolakton almayanlarda anlamlı fark izlenmezken spironolakton alanlarda 0.75'den 0.69'a geriledi ($P=0.03$). Spironolakton almayanlarda E/Em anlamlı değişiklik göstermezken (8.9-9.5 $p=0.4$) spironolakton alanlarda anlamlı olarak (11.3'den 10.0'a) azaldı ($p=0.05$). Gruplar ise arası değişim istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. E/Vp spironolakton almayanlarda önemli bir değişim göstermezken spironolakton alanlarda 1.9'dan 1.3'e geriledi ($P=0.000$). Gruplar arası değişim ise istatistiksel anlamlılığa yakındı ($P=0.09$).

SONUÇ: Standart tedaviye eklenen spironolakton EF, doku Doppler Sm, MPI ve mitral E/Em ve Vp parametrelerinde sağladığı düzelmeler hafif-orta şiddette KY olgularında etkin bir tedavi yöntemi olabileceğini düşündürmektedir.

7. SUMMARY

The effects of spironolactone on left ventricular function in patients with mild-moderate heart failure

PURPOSE: We've planned this study to evaluate the effect of spironolactone, an agent that is proven to be effective on severe heart failure (HF), on left ventricular (LV) functions in patients with mild-moderate heart failure.

MATERIAL-METHODS: The study included 60 patients (mean age 58 years, 83% male) with mild-moderate left ventricular (LV) systolic dysfunction, as defined ejection fraction (EF) between 35-50% and NYHA class I-II. Patients were randomized into two groups. Standart HF treatment was given to the first group (n=30) whereas additional spironolactone of 25 mg/day to standart HF treatment was given to second group (n=30). Echocardiographic data were taken both in the pre-treatment period and 4 months after the treatment. Ejection fraction (EF) by Simpson's method, peak systolic (Sm) and early peak diastolic mitral annulus velocity (Em) by tissue Doppler imaging, and flow propagation velocity (Vp) by color M-mode technique were recorded. The ratios of the peak velocity of early mitral inflow to early mitral annular velocity (E/Em) and the velocity of propagation (E/Vp) were calculated. Myocardial performance index (MPI), defined as the sum of isovolumetric contraction and relaxation duration divided by ejection time were calculated by tissue Doppler techniques and conventional pulsed wave Doppler. Pre-treatment and after 4th months' of treatment echocardiographic values were compared. For statistical evaluation, student t-test and univariate covariance analysis techniques were used for respectively in a group and between groups changes.

RESULTS: Basal demographic values, echocardiographic parameters, arterial blood pressures, B-blocker and ACE inhibitor doses were similar for each groups. LV EF values raised from 40% to 43% in non-spirinolacton group, whereas it increased from 39% to 44% in patients spironolactone group. The increase in EF values in spironolactone group were significant when compared to non-spirinolactone group (P=0.02). In case of tissue Doppler Sm values, the interventricular septum mean Sm value increased from 6.2 cm/s to 6.9 cm/s, lateral wall mean Sm from 7.4 cm/s to 9.0 cm/s, anterior wall Sm from 6.0 cm/s to 7.1 cm/s and LV mean Sm from 6.6 cm/s to 7.6 cm/s in spironolactone group. These increments were statistically meaningfull for each wall (p<0.001). In the non-spirinolactone group, none of the Sm value changes of the walls were significant. MPI values by tissue Doppler method decreased from 0.75 to 0.69 in spironolacton group

($p=0.03$), whereas no difference was observed in non-spirolactone group. MPI by conventional pulsed wave Doppler did not change either groups. E/Em values did not show any significant difference in non-spirolactone group, but it decreased significantly from 11.3 to 10.0 in spiro lactone group ($p=0.05$). Intergroup changes did not reach statistical significance. E/Vp did not show any significant change in non-spirolactone group, whereas it decreased from 1.9 to 1.3 in spiro lactone group. Intergroup changes wasn't statistically significant ($p=0.09$).

CONCLUSION: Addition of spiro lactone to standart treatment make us think that it may be an effective treatment modality mild-moderate HF cases by correction of EF, tissue Doppler Sm, MPI, mitral E/Em and E/Vp parameters.

8. KAYNAKLAR

1. Hunt SA, Baker DW, Chin MI, et al. Report of the ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2001; 104:2996-3007.
2. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of Heart Failure: In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 509–38.
3. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett IC, 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.
4. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Life time risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106:3068-72.
5. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108:977–82.
6. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics–2004 update: Dallas,Texas; American Heart Association
7. O’Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13:107-12.
8. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure, pulmonary edema, high-output failure. In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 539–68.
9. LaKatta EG. Length modulation of muscle performance: Frank–Starling law of the heart. In Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM. 2th Editions The Heart and Cardiovascular System. New York Scientific Foundations Raven Pres; 1991; pp.1325–51.
10. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56:130-8.
11. Katz AM. Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Eng J Med* 1990; 322:100–11.
12. Sawyer DB, Colucci WS. Molecular and cellular events and myocardial hypertrophy and failure. In Colucci WS editor. Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction. Philadelphia, Current Medicine 1999; pp. 4.2.
13. Calderone A, Takahashi N, Izzo NJ, et al. Pressure- and volume-induced left ventricular hypertrophies are associated with distinct myocyte phenotypes and differential induction of peptide growth factor mRNAs. *Circulation* 1995; 92:2385–90.
14. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: Regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002; 90:520-9.
15. Sharov VG, Sabbah HN, Shimgama H, et al. Evidence of cardiocyte apoptosis in myocardium of dogs chronic heart failure. *Am J Pathol* 1996; 148:141-9.
16. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al: Apoptosis in the failing human heart. *N Eng J Med* 1997; 336:1131–8.
17. Mano A, Tatsumi T, Keira N. Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways. *Circulation* 2004; 110:317–23.
18. Leri A, Claudio PP, Li Q, et al. Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell. *J Clin Invest* 1998; 101:1326-42.
19. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation* 1998; 98:1329–34.
20. Siwik DA, Tzortzis JD, Pimental DR, et al. Inhibition of copper-zinc superoxide dismutase induces cell growth, hypertrophic phenotype, and apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes in vitro. *Circ Res* 1999; 85:147-53.

21. Ing DJ, Zang J, Dzau VJ, et al. Modulation of cytokine-induced cardiac myocyte apoptosis by nitric oxide *Bak* and *Bcl-x*. *Circ Res* 1999; 84:21-33.
22. Anversa P. Myocardial basis for heart failure. Role of cell death. In Mann DL: *Heart failure A companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia, Elsevier, 2004 pp.1254-96.
23. Hasenfuss G, Pieske B. Calcium cycling in congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34:951-7.
24. Piacentino V, Weber CR, Chen X, et al. Cellular basis of abnormal calcium transients of failing human ventricular myocytes. *Circ Res* 2003; 92:651-8.
25. Meyer M, Bluhm WF, He H, et al. Phospholamban-to-SERCA2 ratio controls the force-frequency relationship. *Am J Physiol* 1999; 276:779-85.
26. Frank K, Bolck B, Bavendiek U, Schwinger RH. Frequency dependent force generation correlates with sarcoplasmic calcium ATPase activity in human myocardium. *Basic Res Cardiol* 1998; 93:405-11.
27. Flesch M, Schwinger RH, Schnabel P, et al. Sarcoplasmic reticulum Ca^{++} ATPase and phospholamban mRNA and protein levels in end stage heart failure due to ischemic or dilated cardiomyopathy. *J Moll Med* 1996; 74:321-32.
28. Izumo S, Pu WT. The molecular basis of heart failure. In Mann DL: *Heart failure: A companion to Braunwald's heart Disease: A Textbook of cardiovascular medicine* Philadelphia. Saunders 2004 pp. 10-40.
29. Hasenfuss G, Mulieri LA, Leauitt BI, et al. Alteration of contractile function and excitation contraction coupling in dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1992; 84:424-9.
30. Solaro RJ, Rariek HM. Troponin and tropomyosin: proteins that switch on and tune in the activity of cardiac myofilaments. *Circ Res* 1998; 83:471-80.
31. Huang X, Pi Y, Lee KJ, et al. Cardiac troponin I gene knockout: a mouse model of myocardial troponin I deficiency. *Circ Res* 1999; 84:1-8.
32. Nakao K, Minobe W, Roden R, et al. Myosin heavy chain gene expression in human heart failure. *J Clin Invest* 1997; 100:2362-70.
33. Gunashinghe SK, Spinale FG. Myocardial basis for heart failure: Role of cardiac interstitium in Mann DL *Heart failure: A companion to Braunwald's heart disease*. A text book of cardiovascular medicine. Philadelphia WB. Saunders Co; 2004, pp. 57-70.
34. Mann DL, Spinale FG. Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart: Breaking the tie that binds. *Circulation* 1998; 98:1699-702.
35. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:577-85.
36. Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 1988; 77:721-30.
37. Esler M, Kaye D, Lambert C, et al. Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80:7-14.
38. Jones CG, Cleland JG. Meeting report--the LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies. Heart Outcomes Prevention Evaluation. The Warfarin/Aspirin Study of Heart Failure *Eur J Heart Fail* 1999; 1:425-31.
39. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82:1724-9.
40. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure *Ann Intern Med* 1984; 101:370-7.
41. Landzberg JS, Parker JD, Gauthier DF, et al. Effects of myocardial alpha 1-adrenergic receptor stimulation and blockade on contractility in humans. *Circulation* 1991; 84:1608-14.
42. Bristow MR. Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:61-71.

43. Bristow MR. Beta adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101:558-69.
44. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 1993; 153:937-42.
45. Millane T, Jackson G, Gibbs CR, Lip GY. ABC of heart failure. Acute and chronic management strategies. *BMJ* 2000; 320:559-62.
46. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83:1849-65.
47. Goldsmith SR, Cowley AW, Francis GS, et al. Anginine vasopressin and the renal response to water leading in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 58:295-9.
48. Remme WJ. Neurohormonal modulation in heart failure: ACE inhibition and beyond. *Eur Heart J* 1995; 16:73-8.
49. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 322:411-5.
50. Sam F, Colucci WS. Role of endothelin-1 in myocardial failure *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111:417-22.
51. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, et al. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure *Circulation* 1992; 85:504-9.
52. Steward D. Update on Endothelin. *Can J Cardiol* 1998; 14:11-13.
53. Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens* 1998; 16:1081-98.
54. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, 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.
55. Haug C, Metzle A, Kochs M, et al. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993; 16:553-7.
56. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362:316-22.
57. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:239-44.
58. Kasahara M, Mukoyama M, Sugawara A, et al. Ameliorated glomerular injury in mice overexpressing brain natriuretic peptide with renal ablation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1691- 701.
59. Zeidel ML, Kikeri D, Silva P, et al. Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. *J Clin Invest* 1988; 82:1067-74.
60. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002; 91:988-98.
61. Krown KA, Page MT, Nguyen C, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996; 98:2854-65.
62. Williams HG, Dluhy G. Disorders of the adrenal cortex: In Harrison, Kasper D, Braunwald, Fauci, Hauser, Jameson. 16th Edition Principles of internal medicine. New York, McGrawhill Companies; 2005, pp.2127-48.
63. Edwards CR, Stewart PM, Burt D, et al. Localisation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet* 1988; 2:986-9.
64. Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, et al. Regulation of aldosterone synthase in human vascular endothelial cells by angiotensin II and adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2797-800.

65. Delcayre C, Silvestre JS, Garnier A, Obenaissa A. Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling. *Kidney Int* 2000; 57:1346–51.
66. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, et al. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981; 63:645-51.
67. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group *Circulation* 1990; 82:1730-6.
68. Pitt B. "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with angiotensin converting enzyme inhibitor implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9:145-9.
69. Steausen J, Lijnen P, Fagard R, et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981; 91:457-65.
70. Özenci M. Kalp yetersizliği: klinik ve tedavi. Erol Ç, Kozan Ö, Sansoy V. *Klinik kardiyoloji* Ankara, MN medikal&Nobel Ltd, 2004; pp. 285-318.
71. Brilla CG, Pick R, Tann LB, et al. Remodeling of the rat right and left ventricles experimental in hypertension. *Circ Res* 1990; 67:1355–64.
72. Robert V, Besse S, Sabri A, et al. Differential regulation of matrix metalloproteinases associated with aging and hypertension in the rat heart. *Lab Invest* 1997; 76:729-8.
73. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27:1039-45.
74. Mihailidou AS, Bundgaard H, Mardini M et al. Hyperaldosteronemia in rabbits inhibits the cardiac sarcolemmal Na(+)-K(+) pump. *Circ Res* 2000; 86:37-42.
75. Benitah JP, Vassort G. Aldosterone upregulates Ca(2+) current in adult rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1990; 85:1139-45.
76. Fukuda K, Kuchii M, Nakamura Y, Nishio I. Increased concentration of calcium channel and intracellular free calcium in the acute phase of deoxycorticosterone acetate salt hypertension. *J Hypertens* 1988; 6:261-3.
77. Rocha R, Chander PN, Zuckerman A, et al. Role of aldosterone in renal vascular injury in stroke-prone rats. *Hypertension* 1999; 33:232-7.
78. Rocha R, Chander PN, Khanna K, et al. Mineralocorticoid blockade reduces renal vascular injury in stroke-prone rats. *Hypertension* 1998; 32:451-8.
79. Brown NJ, Vaughan DE, Fogo AB. Aldosterone and PAI-1: implications for renal injury *J Nephrol* 2002; 15:230-5.
80. Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER, et al. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2:327-34.
81. Sun Y, Ramires FJ, Weber KT. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion. *Cardiovasc Res* 1997; 35:138–47.
82. Veglio F, Molino P, Cat Genova G, et al. Impaired baroreflex function and arterial compliance in primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 1999; 13:29-36.
83. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993; 270:1702-07.
84. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, et al. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996; 110: 325-32.
85. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6-13.
86. The criteria Comitte of the New York Heart Association: Nomenclature and criteria for diagnosis of disease of the heart and great vessels 9th ed. Boston, Little, Brown 1994

87. Berger R, Stanek B, Frey B, et al. B-type natriuretic peptides (BNP and pro-BNP) predict longterm survival in patients with advanced heart failure treated with atenolol. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:251-8.
88. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1587-93.
89. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:202-9.
90. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:331-6.
91. Horwich TB, Fanorow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1780-6.
92. Hulsmann M, Stanek B, Frey B, et al. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1695-700.
93. Otto MC. Echocardiographic evaluation of Left and Right ventricular systolic function, second edition Text book of clinical echocardiography, 2000; pp:100-152.
94. Schiller NB, Acquettella H, et al. Left ventricular volume from paired biplane two dimensional echocardiography. *Circulation* 1979; 60:547-55.
95. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, et al. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1989; 118:1259-65.
96. Cheitlin, et al. ACC/AHA/ASE Guidline Update for the Clinical Application of Echocardiography 2003
97. Feigenbaum H. Echocardiographic Evaluation of Cardiac Chambers. Fifty edition Echocardiography Williams-Wilkin 1994 p:143-147.
98. Hedberg P, Jonason T, Henriksen E, et al. Mitral annulus motion compared with wall motion scoring index in the assesment of left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:622-9.
99. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, et al. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996; 77:979-84.
100. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, et al. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:85-96.
101. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:1143-52.
102. Yilmaz R, Baykan M, Erdol C. Pulsed wave tissue Doppler Echocardiography. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3:54-9.
103. Yamada H, Oki T, Tabata T, Ito S. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue Doppler imaging: comparison with peak dP/dt of the left ventricular pressure curve. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998; 11:442-9.
104. Hill JC, Tighe DA, Vinch CS, et al. Phase of respiration significantly affects E' velocity by tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:522-7
105. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000; 109:605-13.

106. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002; 88:2144-50.
107. Brucks S, Little WC, Chao T, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005; 95:603-6.
108. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:865-75.
109. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, et al. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:181-204.
110. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1687-96.
111. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, et al. Color M mode flow velocity propagation: an index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:448-54.
112. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, et al. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:290-7.
113. Gonzalez-Vilchez F, Ayuela J, Ares M, et al. Comparison of Doppler echocardiography, color M-mode Doppler, and Doppler tissue imaging for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:1245-50.
114. Barbier P, Grimaldi A, Alimento M, et al. Echocardiographic determinants of mitral early flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2002; 90:613-9.
115. De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, et al. Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E/E'). *Am J Cardiol* 2005; 95:1020-3.
116. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:1143-52.
117. Smart N, Haluska B, Leano R, et al. Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: role of filling pressure and systolic and diastolic function. *Am Heart J* 2005; 149:152-8.
118. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:474-80.
119. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527-33.
120. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102:1788-94.
121. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 2004; 109:2432-9.
122. Harada K, Tamura M, Toyono M, et al. Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 2001; 88:927-32.
123. Poulsen SH, Nielsen JC, Andersen HR. The influence of heart rate on the Doppler-derived myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13:379-84.
124. Schaefer A, Gerd MP, Keiner D, et al. Evaluation of Tissue Doppler Tei index for global left ventricular function in mice after myocardial infarction: comparison with Pulsed Doppler Tei index. *Eur J Echocardiography* 2005; e:1-9.

125. Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, et al. The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:864-8.
126. Lonn E, Shaikhohleslami R, Yi Q, et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2200-6.
127. Kayaalp OS. Kalp-damar sistemi ilaçları. 9. Baskı Rasyonel tedavi yöünden Tıbbi Farmakoloji Ankara Hacettepe-Taş 2000; s: 421-631.
128. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet* 2003; 362:759-66.
129. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893-906.
130. Pitt B, Zannad F, Remm Wj, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
131. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigators. Circulation.* 2000; 102:2700-6.
132. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; 103:72-7.
133. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:838-44.
134. Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99:2694-701.
135. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2559-65.
136. Modena MG, Aveta P, Menozzi A, et al. Aldosterone inhibition limits collagen synthesis and progressive left ventricular enlargement after anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141:41-6.
137. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-21
138. Mottram PM, Haluska B, Leano R, et al. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure *Circulation* 2004, 110:558-65.
139. Ciccoira M, Zanolli L, Rossi A, et al. Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:304-10.
140. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100:1311-5.
141. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35:30-4.

142. Yee KM, Pringle SD, Struthers AD. Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1800-7
143. Cittadini A, Monti MG, Isgaard J, et al. Aldosterone receptor blockade improves left ventricular remodeling and increases ventricular fibrillation threshold in experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 2003; 58:555-64
144. Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER, et al. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J* 1998; 19:1371-6.
145. Rocha R, Chander PN, Khanna K, et al. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31:451-8.
146. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 10:1594-7.
147. Macdonald JE, Kennedy N, Struthers AD. Effects of spironolactone on endothelial function, vascular angiotensin converting enzyme activity, and other prognostic markers in patients with mild heart failure already taking optimal treatment. *Heart* 2004; 90:765-70.
148. Abiose AK, Mansoor GA, Barry M, et al. Effect of spironolactone on endothelial function in patients with congestive heart failure on conventional medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 93:1564-6.
149. Rousseau MF, Gurte O, Duprez D, et al; RALES Investigators. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1596-601.
150. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1228-33.
151. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108:1831-8.
152. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78:902-7.
153. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351:543-51.
154. Acil T, Wichter T, Stypmenn J, et al. Prognostic value of tissue doppler in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2004 7:1-7.

9.TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve eğitimim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan başta bölüm başkanım Prof.Dr. Hasan GÖK olmak üzere değerli öğretim üyeleri; Doç.Dr.Kurtuluş Özdemir, Doç.Dr.Bülent Behlül Altunkeser, Doç.Dr.Mehmet Tokaç, Doç.Dr.Sıddık Ülgen, Yrd.Doç.Dr.M.Akif Düzenli, Yrd.Dç.Dr. Mehmet Yazıcı ve Yrd.Dç.Dr. İlknur Can'a teşekkürlerimi bildiririm.

Gerek ihtisas sürem boyunca gerek de tez sürüsünce desteğini esirgemeyen çalışkanlığı ve bilimselliği ile her zaman örnek bir kişilik olan değerli hocam ve ağabeyim Doç.Dr.Kurtuluş Özdemir'e katkılarından dolayı teşekkür ederim. Tez çalışması süresince göstermiş olduğu özveri ve fedakarlık sebebiyle Dr.Nazif Aygül'e de teşekkür ederim.

Ani vefatıyla aramızdan ayrılan dürüst kişilik Doç.Dr. Bayram Korkut'u rahmetle anıyorum.

İhtisas sürem boyunca destekleri için servis, yoğun bakım, poliklinik, EKO ve K. Anjiyo hemşire ve personellerine de teşekkürlerimi bildiririm.