

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA DİYASTOLİK GLOBAL
LONGİTUDİNAL STRAIN RATE MORTALİTE, REHOSPİTALİZASYON VE
YATIŞ SÜRESİ İLE İLİŞKİLİ MİDİR?**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEFA TATAR

KONYA, 2020

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA DİYASTOLİK GLOBAL
LONGİTUDİNAL STRAİN RATE MORTALİTE, REHOSPİTALİZASYON VE
YATIŞ SÜRESİ İLE İLİŞKİLİ MİDİR?**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEFA TATAR

Danışman: DOÇ. DR. ALPAY ARIBAŞ

KONYA, 2020

TEŐEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Alpay ARIBAŞ 'a,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, mesleki yeteneklerimizin gelişmesi için örnek olan, deneyimlerini bizimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Mehmet Akif DÜZENLİ, Prof. Dr. Ahmet SOYLU, Prof. Dr. Hakan AKILLI, Doç. Dr. Abdullah İÇLİ, Dr. Öğr. Üyesi Yakup ALSANCAK, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Seyfeddin GÜRBÜZ ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Lütfi SERTDEMİR 'e

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışan; koroner yoğun bakım ünitesi, kardiyoloji servisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi hemşire, teknisyen ve sekreterlerine,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime,

Son olarak; sevgili eşim ve ocuğuma,

Sonsuz sevgi, saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

NİSAN 2020

DR. SEFA TATAR

ÖZET

KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA DİYASTOLİK GLOBAL LONGİTUDİNAL STRAIN RATE MORTALİTE, REHOSPİTALİZASYON VE YATIŞ SÜRESİ İLE İLİŞKİLİ MİDİR?

Dr. Sefa TATAR, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2020

Amaç: Çalışmamızın amacı, ejeksiyon fraksiyonu düşük olan kalp yetmezliği hastalarında diyastolik global longitudinal strain rate' in mortalite, rehospitalizasyon ve yatış süresiyle olan ilişkisinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Hastanemiz kardiyoloji kliniğinde yatan $EF \leq \%40$ olan ve New York Heart Association sınıf 3 ve 4 semptomları olan 116 hastanın yatışının ilk 24 saatinde klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik parametrelerine bakıldı. Çalışmaya kalp yetmezliği tanısı olmayan 58 kişi kontrol grubu olarak dahil edildi. Ekokardiyografik ölçümler, doku doppler ve strain rate oranı bakıldı. Standart biyokimyasal ve hematolojik parametrelere ilaveten N-terminal pro-brain natriüretik peptid düzeyine bakıldı.

Bulgular: E strain rate ve E/E'SR bir aylık mortalitesi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.005$). Bu parametrelerin hastane içi mortalite ve rehospitalizasyon ile ilişkisi zayıf olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.005$)

Sonuç: Kalp yetmezliği hastalarında E strain rate ve E/E'SR hastalarda prognozu ve mortaliteyi göstermede diğer doku doppler parametrelerine göre üstün bir parametredir.. E/E'SR diğer doku doppler parametrelerine göre üstün olan bir sol ventrikül diyastolik fonksiyon göstergesidir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetmezliği, diyastolik strain rate, yatış süresi, rehospitalizasyon, mortalite

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between diastolic global longitudinal strain rate and mortality, rehospitalization and length of hospital stay in patients with heart failure and low ejection fraction.

Materials and Methods: The clinical, laboratory and echocardiographic parameters of 116 patients with $EF \leq 40\%$ in New York Heart Association class 3 and 4 symptoms who were hospitalized in the cardiology clinics were evaluated within the first 24 hours. Fifty eight people without heart failure as control group were included in the study. Echocardiographic measurements, tissue doppler parameters and strain rate were measured. N-terminal pro-brain natriuretic peptide was measured in addition to standard biochemical and hematological parameters .

Results: E strain rate and E / E'SR were statistically significant in patients with one month mortality ($p < 0.005$). The relationship of these parameters with in-hospital mortality and rehospitalization is weak and not statistically significant ($p > 0.005$)

Conclusion: It is a superior parameter compared to other tissue doppler parameters to show prognosis and mortality in E strain rate and E / E'SR in patients with heart failure. E / E'SR is a left ventricular diastolic function indicator superior to other tissue doppler parameters.

Keywords: Heart failure, diastolic strain rate, length of stay, rehospitalization, mortality

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER.....	ix
KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	13
2.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı.....	14
2.2. Kalp Yetmezliğinin Epidemiyolojisi.....	14
2.3. Ülkemizde Kalp Yetmezliği.....	16
2.4. Kalp Yetmezliği Etiyolojisi.....	16
2.5. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi	17
2.6. Kalp Yetmezliği Sınıflandırılması	19
2.7. Kalp Yetmezliğinde Tanı:	24
2.7.1. Belirti ve Bulgular:.....	24
2.7.2. Tanı Tetkikleri:.....	29
2.8. Kalp Yetmezliğinde Tedavi:	32
2.8.1. Anjiyotensin Converting Enzim (ACE) İnhibitörleri.....	33
2.8.2. Beta Blokerler	34
2.8.3. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB)	35
2.8.4. Mineralokortikoidler/Aldosteron Reseptör Antagonistleri (MRA).....	35
2.8.5. Diüretikler	36
2.8.6. Anjiyotensin Reseptör Neprilysin İnhibitör (ARNİ).....	37
2.8.7. İf Kanal Blokerleri	38
2.8.8. Digoxin.....	38
2.8.9. Kalp Yetmezliğinde Cihaz Bazlı Tedaviler:	40
2.8.10. Transplantasyon:	40
2.8.11. Diyet ve Hayat Tarzı:	41
2.9. Kalp Yetmezliğinin Prognozu:.....	41
2.10. Ekokardiyografide Strain ve Strain Rate Ölçümü.....	41
3. MATERYAL VE METOD:	45
4. BULGULAR:	54
5. TARTIŞMA :	64

KISITLILIKLAR	69
6. SONUÇ:	69
7. KAYNAKLAR:	70



TABLÖLAR

Tablo 1.: Kalp yetersizliği sınıflandırması (EF' ye göre)	22
Tablo 2. : NHYA fonksiyonel sınıflama	23
Tablo 3. : ACC/AHA kalp yetmezliği evrelemesi	24
Tablo 4. : Kalp yetmezliğinde semptom ve bulgular	25
Tablo 5. : KY' de Framingham tanı kriterleri	26
Tablo 6. : NHANES kriterleri	27
Tablo 7. : Kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi	33
Tablo 8. : Dahil edilme ve dışlanma kriterleri.....	49
Tablo 9. : Hasta ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.....	55
Tablo 10.: Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik özellikleri.....	57
Tablo 11.: Hasta grubunda demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik parameterlerin hastane içi mortalite ve sağ kalım ile ilişkisi.....	59
Tablo 12.: Hasta grubunda demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik parameterlerin bir aylık mortalite ve sağ kalım ile ilişkisi.....	61
Tablo 13.: Hasta grubunda demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik parameterlerin rehospitalizasyon ile ilişkisi.....	63

ŞEKİLLER

Şekil 1. : Kalp yetmezliğinde tedavi	39
Şekil 2. : Strain hesaplama formülü	42
Şekil 3. : Strain tiplendirmesi.....	43
Şekil 4. : Strain rate hesaplama formülü	44
Şekil 5. : Hasta akış şeması	47
Şekil 6. : Apikal 4B görüntülerde sol ventrikül longitudinal strain hesaplanması	51
Şekil 7. : Apikal 2B görüntülerde sol ventrikül longitudinal strain hesaplanması	51
Şekil 8. : Global longitudinal strain' in semi-otomatik dairesel şekilde hesaplanması	52
Şekil 9. : Ekokardiyografide strain hızının kalbin elektriksel aktivitesiyle korelasyonu	52
Şekil 10. : Apikal 4B görüntülerde E strain rate (1/s)	53
Şekil 11. : Apikal 4B görüntülerde A strain rate (1/s).....	53

KISALTMALAR

A	Geç Diyastolik Miyokardiyal Hız
ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACEİ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF	Atriyal Fibrilasyon
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ALT	Alanin aminotransferaz
AP2B	Apikal 2 Boşluk
AP4B	Apikal 4 Boşluk
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokeri
ARNİ	Anjiyotensin Reseptör Neprilysin İnhibitör
AST	Aspartat aminotransferaz
AT	Anjiotensin
BB	Beta Bloker
BNP	Brain Natriüretik Peptid
CW	Continous Wave (Sürekli Dalga)
DEF-KY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DKKY	Dekompanse Kalp Yetmezliği
DM	Diyabetes Mellitus
E	Erken Diyastolik Miyokardiyal Hız
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EDV	End Diyastolik Volüm
EF	Ejeksiyon Fraksiyon

EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
ESC	European Society of Cardiology
ESV	End Sistolik Volüm
eGFR	Tahmini Glomerül Filrasyon Hızı
E' SR	Erken Diyastolik Strain Rate
GLS	Global Longitudinal Strain
HAPPY	Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey
HT	Hipertansiyon
ICD	İmplantable Cardioverter Defibrilator
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KEF-KY	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KMRG	Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme
KO	Kardiyak Output
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRT	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
KY	Kalp Yetmezliği
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MRA	Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
NP	Natriüretik Peptid
NT-proBNP	N-Terminal Tip Pro- Brain Natriüretik Peptid
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
PET	Pozitron Emission Tomography
PND	Paroksizmal Noktürnal Dispne
PW	Pulsed Wave (Nabızlı Dalga)

RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
S	Sistolik Miyokardiyal Hız
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SV	Sol Ventrikül
SVO	Serebrovasküler Olay
SPAB	Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği; kalbin kendisinde yer alan yapısal bir anormallik ya da kalbin fonksiyonel işlevinde gelişen bir bozukluk sonucu oluşan, akciğerde rallerin eşlik ettiği solunum sıkıntısı, bilateral ayak bileği ödemi ve jüğüler venöz dolgunluğun olduğu periferik yüklenme bulgularıyla seyreden, halsizlik, yorgunluk, günlük aktivitelerin kısıtlanmasıyla karşımıza çıkan klinik bir tablodur.

Dünya üzerinde kalp yetmezliği halen ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Gelişmiş sağlık politikalarının olduğu ülkelerde erişkin popülasyonda kalp yetmezliği görülme sıklığı yaklaşık olarak %1-2 civarındayken, 70 yaş ve üzerindeki bireylerde bu oran %10' ların üzerine çıkmaktadır [2-5]. Amerika Birleşik Devletlerinde halen mevcut durumda 5.1 milyon insan kalp yetmezliği tezahürüyle yaşamaktadır [6]. Ülkemiz de ise, HAPPY (Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey) çalışmasının sonuçlarına göre halihazırda 2 milyondan fazla kalp yetmezliği hastası mevcuttur ve bu oranın ilerleyen yıllarda daha da artacağına dair öngörüde bulunmaktadır [7].

Kalp yetmezliğine sebep olacak etyolojik durumlara bakıldığında birden çok neden karşımıza çıkmaktadır. Bunlar arasında koroner arter hastalığı büyük çoğunluğu oluşturmaktadır. Son yıllarda teknolojik ilerlemeler ve yeni geliştirilen tedavi modaliteleri ile kalp yetmezliğinde mortalite ve hospitalizasyonda düşüş sağlanmıştır. Kalp yetersizliği olan hastalarda amaçlardan bazıları; hastaneye yatışları azaltmak, sağlık sistemine yüklenen maliyeti azaltmak ve uzun dönem sağ kalım oranlarını artırmaktır. Kalp yetmezliği hastalarını tespit etmek için şüphesiz birden fazla yöntem mevcuttur ancak belki de bunların en önemlisi transtorasik ekokardiyografidir (TTE). TTE; ucuz, non-invaziv bir yöntem olması ve düşük maliyet yüksek etkinite oranı nedeniyle tercih sebepleri arasında ilk sıralarda gelmektedir. TTE ile bakılan diyastolik strain rate oranı son zamanlarda

günlük pratiğimizde hızlıca yerini almış ve doku doppler parametrelerine göre üstün olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır.

Biz de bu çalışmamızda, ejeksiyon fraksiyonu düşük olan kalp yetmezliği hastalarında diyastolik global longitudinal strain rate ile hastaneye yatış süresi, rehospitalizasyon ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve ekokardiyografi gibi kolay ulaşılabilir bir yöntem ile kalp yetmezliği hastalarının gelecekteki klinik progresyonu hakkında fikir sahibi olmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı

Kalp yetmezliği; kalbin kendisinde yer alan yapısal bir anormallik ya da kalbin fonksiyonel işlevinde gelişen bir bozukluk sonucu oluşan, akciğerde rallerin eşlik ettiği solunum sıkıntısı, bilateral ayak bileği ödemi ve jüğüler venöz dolgunluğun olduğu periferik yüklenme bulgularıyla seyreden, halsizlik, yorgunluk, günlük aktivitelerin kısıtlanmasıyla karşımıza çıkan klinik bir tablodur.

Kalp yetmezliğini değerlendirmek için geçmişten günümüze birtakım yöntemler geliştirilmeye çalışılsa da şuan için spesifik bir kesin tanı yöntemi mevcut değildir. Çünkü kalp yetmezliği klinik bir tanıdır ve en önemli tanısız aracımız ayrıntılı anamnez ve fizik muayenedir. Koroner arter hastalığı riskinin artmasıyla beraber kalp yetmezliği insidansında da artış görülmektedir. Bu artış ile birlikte gerek ülkelerin sağlık harcamalarında artış gerekse de ölüm oranlarında yükselme son zamanlarda toplum sağlığı karşısında ciddi bir tehdit olarak varlığını sürdürmektedir.

2.2. Kalp Yetmezliğinin Epidemiyolojisi

Tüm dünyada yıllık yeni gelişen KY sayısı ve mevcut kayıtlı KY sayısına

bakıldığında bu rakamların neredeyse epidemilere yaklaştığı görülecektir. Son yıllarda gittikçe artan yeniden hastaneye yatış oranları, hastaların yatış sürelerinde uzamalar ve mortalite sayılarındaki artışlar bu tablonun ciddiyetini gözler önüne serecektir. 40 yaş üzeri Amerikan popülasyona bakıldığında yaşam boyu yıllık kalp yetmezliği gelişme riski %20 civarındadır [8]. Gelişmiş ülkelerde erişkin popülasyonuna bakıldığında KY görülme sıklığı %1-2 iken 70 yaş üzerinde bu oran %10' lara kadar çıkmaktadır [9]. Amerika Kalp Cemiyeti (AHA)' nın 2013 yılında güncellemesi yapılan kalp yetmezliği kılavuzunda halen Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 5 milyondan fazla KY hastası olduğu, dünya geneline bakıldığında ise bunun 23 milyon dolaylarında olduğu ve bu oranın artarak devam ettiği görülmektedir [6]. Mevcut verilere göre 2050 yılında 65 yaş üstü her 5 Amerikalıdan birinde KY gelişebileceği öngörülmektedir [1]. Framingham Kalp Çalışması verilerine göre kalp yetmezliği sıklığı erkeklerde daha fazladır ancak her ne kadar bu oran erkeklerde daha fazla gibi görülse de, uzun yaşam beklentileri nedeniyle KY vakalarının yaklaşık olarak %50 'sini kadınlar oluşturmaktadır [10]. Kalp yetmezliği gelişen hastalara bakıldığında altta yatan sebepler bölgesel birçok nedene bağlı olmakla birlikte kardiyovasküler ve nonkardiyovasküler olarak da sınıflandırılabilir. Her ne kadar farklı sınıflandırmalar yer alsada da epidemiyolojik ve etyolojik açıdan bakıldığında korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) olan hastalar, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY) olan hastalara göre daha yaşlı, kadın oranı daha fazla, atriyal fibrilasyon ve hipertansiyon oranı daha fazlayken geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü daha azdır [11, 12]. Son yıllarda geliştirilen yeni tedavi rejimleriyle kalp yetmezliğinden hastaneye yatış oranları ve ölüm oranlarında ciddi anlamda azalmalar olmaya başlamasına rağmen sonuçlar halen tatmin edici boyutlara ulaşamamıştır. European Society of Cardiology (ESC)' nin kalp yetmezliği pilot çalışması verilerine göre, 12 aylık tüm nedenlere bağlı ölüm oranları hastanede yatan hastalarda %17 iken

ayaktan/stabil hastalarda %7' dir [13]. Gerek kalp yetmezliğinden hastanede yatan hastalarda gerekse de ayaktan takip edilen hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler sebeplere bağlı olarak gelişmekte ve bu durum ani kardiyak ölüm ya da kötüleşen kalp yetmezliği ile ilişkili olmaktadır [14]. DEF-KY hastaları KEF-KY hastalarına göre daha fazla mortalite oranlarına sahiptir. KEF-KY hastalarının hastaneye yatış oranlarına bakıldığında çoğu sebebin non-kardiyovasküler sistem kaynaklı olduğu görülecektir [15].

2.3. Ülkemizde Kalp Yetmezliği

Türkiye' de kalp yetmezliği ve öngördürücüleri temasıyla yapılan HAPPY çalışmasında, 35 yaş ve üzeri hastalara bakıldığında ülkemizde yaklaşık olarak 2.5 milyon kalp yetmezliği hastasından bahsedilmektedir. Yine dikkate alınması gereken noktalardan birisi de asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hasta grubudur ki bu oran ülkemizde erişkin nüfusun %4,8' idir [7] .

Ülkemiz ile Avrupa ülkeleri karşılaştırıldığında şüphesiz ki genç nüfus ülkemizde daha hakimdir ancak bu denli genç nüfusa rağmen kalp yetmezliği sıklığı ve semptomatik olmayan sol ventrikül disfonksiyonu sıklığı ülkemizde daha fazladır. Bunun yanında Avrupa ülkeleri ile kıyaslanınca benzer risk faktörlerine sahip olduğumuz görülmektedir. Çalışmanın sonuç kısmında en can alıcı nokta ise semptomatik olmayan sol ventrikül disfonksiyonunun zamanında tanı ve etkili tedavi yöntemleriyle kalp yetmezliğine ilerlemesinin engellenebileceği ve bu sayede yetmezlik sıklığının azaltılabileceğinden bahsedilmektedir [7].

2.4. Kalp Yetmezliği Etyolojisi

Kalp yetmezliği, bölgesel sebeplere bağlı olarak ve kardiyovasküler-nonkardiyovasküler nedenlere bağlı olarak gruplandırılabilir. KY etyolojisine bakıldığı zaman büyük grubu DEF-KY oluşturmaktadır. Kalp yetmezliğini etyolojik sebeplere

bakarak temel olarak üç sınıfta toplayabiliriz. Bunlar miyokardın kendisinden kaynaklı problemler, nonmiyokardiyal sebepler ve aritmilerdir. Yine hastalık bazında bakıldığında kalp yetmezliği olgularının büyük çoğunluğu miyokardiyal sebeplere bağlıdır. Miyokardiyal sebeplerin arasında da en sık iskemik kalp hastalıkları yer almakta olup bunların da büyük çoğunluğunu koroner arter hastalığı oluşturmaktadır. Toksik hasarlar (alkol, kokain, amfetamine, anabolik steroidler, serbest metaller, radyasyon, bazı immunmodülatör tedaviler), enfeksiyonlar, metabolik depo hastalıkları, hormonal sistem hastalıkları, yetersiz beslenme ve genetik sebepler kalp yetmezliğinin miyokardiyal hasarla giden ayağını oluşturmaktadır. Non- miyokardiyal sebepler arasında; hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları (Atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt), perikard hastalıkları, ciddi anemi, sepsis, tirotoksikoz, Paget hastalığı, arteriovenöz fistül, gebelik ve böbrek yetmezliği yer almaktadır. Aritmilerden de en sık atriyal ve ventriküler taşikardiler, sık ventriküler prematüre sistoller, sinüs nod disfonksiyonu ve dal blokları yer almaktadır [9].

2.5. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi

Kalbin tek amacı uygun kardiyak outputu (KO) sağlamaktır. Kardiyak output tanım olarak bir dakikada ventrikülden atılan kan volümünü ifade eder. Stroke volüm ise ventrikülün tek sistolde attığı kan miktarını ifade eder. Stroke volümü etkileyen miyokardiyal kontraktile, preload ve afterload da olan bozulmalar kardiyak debiyi direkt olarak etkileyecektir. Frank- Starling yasasına göre afterload da meydana gelen düşüş stroke volüm de artışa ve sonucunda kardiyak debi de artışa neden olacaktır. Diğer yandan miyokardiyal kasılabilirlikte artış olursa stroke volümde ve kardiyak debide de artış olacaktır. Sağlıklı bir kalpte bu mekanizmalarda hiçbir aksama olmadan kendi içinde fizyolojik olarak çalışmalar sürmektedir. Ancak kalp yetersizliği hastalarında bu

kompanseuar durumlar bozulur ve temelde iki farklı mekanizma devreye girmeye başlar. Bunlar intrinsek mekanizmalar ve nörohormonal mekanizmalardır. İntrensek mekanizmalar Frank- Starling yasası ve miyokardiyal hipertrofi üzerinden yürürken, nörohormonal sistem; adrenerjik aktivasyon, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS), vazopressin, prostoglandinler ve natriüretik peptid yolağından çalışır.

Kalp yetmezliğı patofizyolojisinin temeline bakıldığında; kalp atım sayısı, kalbin inotropik durumu, preload, afterload ve kalbin elektromekanik konkordansı arasındaki uyumsuzluktan kaynaklandığı görölmektedir. Kalp yetmezliğı hastalarında etyolojik sebeplere bağılı olarak Sol ventrikül (SV) fonksiyonlarında bozulma meydana gelir. Miyokardiyal hasar sonucunda kalan miyositlerde hasarlanan hücrelerinde fonksiyonlarını yerine getirebilmek için bir takım maladaptif değışimler olmaya başlar. Ventrikülün hipertrofisi ve dilatasyonuna bağılı olarak patolojik boyutta remodeling oluşmaya başlar. Bunun ardından sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulur. Bunun klinik yansıması olarak kan basıncında progressif düşüş, efektif dolaşan kan volümünde azalma ve anormal refleks kontrol mekanizmaları oluşur. Tüm bu sebeplerin sonucu olarak da nörohormonal aktivasyon tetiklenir. Ardından periferik damar yatağına vazokonstriksiyon, doku ve organlara giden kan miktarında azalma, su ve tuz tutulumunda artış olmaya başlar. Başlangıçta oldukça masum gözükken bu aktivasyon, ilerleyen dönemlerde kısır bir döngü halini alır ve kalp yetmezliğı giderek kötüleşir. Başlangıçta asemptomatik olan hastalar bu sürecin sonucunda kalp yetmezliğı semptom ve bulgularıyla yüzleşmeye başlar, bu süreç geriye döndürülemezse semptomlar gittikçe artar, SV genişlemeye devam eder, EF düştükçe düşer ve hastaların dekompanzasyon bulgularıyla sık sık hastaneye başvuruları artmaya başlar. Bu sürecin diğere tetikleyecileri ise araya giren ve miyosit ölümlerinde artışa yol açan yeni bir miyokard enfarktüsü, enfeksiyon, aneminin derinleşmesi gibi miyokardın oksijen tüketimini etkileyen durumlardır. Başlangıçta katekolaminerjik sistem

kardiyak kontraktiletiyi artırır, periferik doku ve organlarda vazokonstriksiyon oluşturur, tuz tutulumu ve su tüketimi ihtiyacı oluşturur. RAAS sisteminin de aktifleşmesi noradrenalin salınımını ve tuz emilimini daha da artırır ve bunun sonucunda vazopressin devreye girer. Vazopressin bu kez su tutulumunu artırır ve vazokonstriksiyonu derinleştirir. Kalp yetmezliği ilerledikçe sempatik sinir sisteminin de dengesi bozulur. Kalpte beta adrenerjik reseptör sayısı azalır, noradrenalin depoları azalır, katekolaminlere olan duyarlılık azalır ve G protein dengesi bozularak inhibitör sayısı stimülatör sayısına baskın hale gelir. İlk etapta faydalı gibi görünen bu sistem eğer zincirin halkası kırılmazsa daha da içinden çıkılmaz bir hal alacak ve uzun vadede artmış ventriküler remodelinge bağlı miyokardiyal hasarı derinleştirecektir.

Kalp yetmezliğine yönelik olarak geliştirilen tedavi modalitelerine bakıldığında temel de su ve tuz tutulumunu önlemeye yönelik stratejiler yer almaktadır. Bunlar önlemediği sürece bireyin yaşam kalitesi bozulmakta ve ileri dönemlerde klinik durumun gittikçe kötüleşmesi ve malign aritmilerden ani ölüm riski artmaktadır. Yine kardiyak rezervi gittikçe azalan bu hastalarda atriyumların katkısını bozacak ya da her iki ventrikül arasındaki senkronizasyonu bozacak her durum kalp yetersizliğini daha da derinleştirecektir. Kalp yetmezliği olan hastalarda özellikle atriyal fibrilasyon (AF) ve dal bloğu gelişmesi durumunda hastaların sık sık dekompanze olması yine bu durumla izah edilebilir.

2.6. Kalp Yetmezliği Sınıflandırılması

Kalp yetmezliği; yüksek debili ve düşük debili kalp yetmezliği, sol ve sağ kalp yetmezliği, akut ve kronik kalp yetmezliği olarak sınıflandırılabilir. Terminolojik olarak kalp yetmezliği semptom ve bulguları açısından bir aydır stabil olan hasta kompanze, stabil olmayan ise dekompanze kalp yetmezliği hastası olarak tanımlanır [16].

Dekompanzasyon ani gelişebileceği gibi yavaş yavaş da gelişebilir ancak her ne şekilde gelişirse gelişsin önemli bir mortalite nedenidir ve geliştiği takdirde klinik yatış gerektirir. Kardiyoloji pratiğinde kardiyak durum değerlendirilmesi yapılırken genelde sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilir ve sol ventrikülün de özellikle sistolik fonksiyonları değerlendirilir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki diyastolik fonksiyonlar da bir o kadar önemli ve hatta sol ventrikül disfonksiyonu aşikar hale gelmeden diyastolik parametreler sayesinde bunun öngörülebileceği ve mortalitenin önlenmesi üzerinde de olumlu sonuçlar oluşturabileceğine dair iddialar mevcuttur. Diyastolik yetmezlik kabaca normal sistolik ventriküler fonksiyonu olan ancak sistemik veya pulmoner konjesyon bulguları olan hasta tipini ifade eder [17]. Sağ ventriküler yetersizliğin en sık sebebi sol ventriküler yetersizlik durumudur. Hem sağ ventrikül yetmezliğinde hem de sol ventrikül yetmezliğinde periferik yüklenme bulguları olabilir. Sağ kalp yetmezliği sol kalp yetmezliğine eşlik edebileceği gibi tek başına da görülebilir. İzole sağ ventriküler yetmezlik izole sol ventriküler yetmezliğe göre mortalitesi daha yüksek bir tablodur [18]. Debisi düşük kalp yetmezliğinde nabız basıncı azalmıştır ancak debisi yüksek kalp yetmezliğinde nabız basıncı genelde artmıştır ve muayenede ekstremitelerin sıcak olduğu görülür. Yüksek debili duruma sebep olarak; beriberi, tirotoksikoz, karsinoid sendrom, anemi, Paget hastalığı, arteriyovenöz fistüller, polistemia vera, fibröz displazi, multipl myelom, akromegali ve gebelik sayılabilir [19].

Kalp yetmezliğinde bir diğer sınıflama şekli de ejeksiyon fraksiyonuna göre yapılmaktadır. Eğer EF %50 ve üzerinde ise buna korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY), %40-49 arasındaysa sınırdaki (gri zon, mid-range) ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (SEF-KY), %40'ın altında ise düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY) adı verilmektedir (Tablo 1) [9]. Her ne kadar bu sınıflandırma yöntemi sayesinde; etyoloji, komorbidite, demografik özellikler, tedavi yanıtı gibi

durumları birbirinden ayırt etmek amaçlanmış olsa da 1990'lı yıllardan sonra yapılan tüm çalışmalar esasen DEF-KY olan hastalarda mortalite ve morbidite üzerine fayda sağlamış olarak görülmektedir [9]. Günlük pratikte EF' ye göre sınıflandırma sık kullanılmasına rağmen tanı noktasında halen netleştirilemeyen kör noktalar bulunmaktadır. Bunun da en güzel örneği KEF-KY olan hasta grubudur çünkü bu grup hastalarda tanı koymak DEF-KY kadar kolay olmamaktadır. Klasik kalp yetmezliği hastalarındaki gibi bir SV genişlemesi bu hasta grubunda beklenmemektedir ancak SV kalınlık artışı ya da sol atriyum (LA) genişlemesi (bu durum dolun basıncında artışın bir yansıması olarak karşımıza çıkar) tanı da en sık kullanılan ekokardiyografik parametrelerdir. Bu hastalarda zamanla diyastolik fonksiyonlar bozulur ve klinik pratikte diyastolik kalp yetersizliği olarak isimlendirilir [9].

Kalp yetersizliğinde diğer bir sınıflandırma şekli de fonksiyonel kapasiteye göre yapılır. Bunun için en sık kullanılan yöntem New York Kalp Cemiyeti (NYHA)' nin geliştirmiş olduğu sınıflamadır (Tablo 2) [9]. Burada bakılan ölçütler hastaların semptom şiddeti ve egzersiz durumlarıdır. Her ne kadar objektif bir veri gibi gözükme de klinik progresyonu öngördürmesi bakımından önem arz etmektedir. Burada unutulmaması gereken en önemli nokta semptomların ciddiyeti ile ventriküler disfonksiyon arasında korelasyonun olmamasıdır. Yani ciddi semptomatik hastalarda ventrikül fonksiyonundaki bozulma semptomatik olmayan hastaya göre daha az da olabilir. Ancak semptomların ciddiyeti ile mortalite arasında yakın bir ilişki mevcuttur [20-22].

Tablo 1: Kalp yetersizliği sınıflandırması (EF' ye göre)

Düşük EF	Gri Zon	Korunmuş EF
Kalp yetersizliği semptom ± bulguları	Kalp yetersizliği semptom ± bulguları	Kalp yetersizliği semptom ± bulguları
EF<%40	EF %40-49	EF ≥ %50
-	1-Natriüretik peptid (NP) seviyesinde artış 2-Aşağıdaki kriterlerden en az birinin daha eşlik etmesi a-Yapısal bir kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi ya da sol atriyal genişleme) b-Diyastolik yetersizlik	1-Natriüretik peptid (NP) seviyesinde artış 2-Aşağıdaki kriterlerden en az birinin daha eşlik etmesi a-Yapısal bir kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi ya da sol atriyal genişleme) b-Diyastolik yetersizlik

Tablo 2. : NHYA fonksiyonel sınıflama

Sınıf 1	Fiziksel hareketlilik durumunda kısıtlanma olmaz. Basit fiziksel egzersizle birlikte semptom oluşmaz.
Sınıf 2	Fiziksel hareketlenmeyle beraber hafif kısıtlılık oluşur. İstirahat sırasında semptom yoktur ancak günlük yapılan hafif işlerde kalp yetmezliği semptomları oluşur.
Sınıf 3	Fiziksel hareketlilikte belirgin kısıtlanma vardır. İstirahat sırasında semptomu yoktur ancak günlük yaptığı işlere harcadığından daha az performans harcarsa bile kalp yetmezliği semptomları oluşur.
Sınıf 4	Semptom olmadan fiziksel aktivite yapamaz hatta istirahatte bile semptomları mevcuttur.

Bazen ciddi ventriküler disfonksiyonu olan, sık dekompanze olan ve şiddetli semptomları olan hastaları tanımlamak için ileri kalp yetmezliği tabiri kullanılır [9]. The American College of Cardiology /American Heart Association (ACC/AHA) kalp yetmezliğinin progresyonunu değerlendirmek için bir evreleme yöntemi geliştirmiştir (Tablo 3) [23]. Bu evreler progressiftir ve hasta bir üst aşamaya geçti mi artık eski duruma dönemez ve bu durumun klinik yansıması plazma natriüretik peptid miktarında artış ve 5 yıllık sağ kalım oranında azalmadır [23].

Tablo 3. : ACC/AHA kalp yetmezliği evrelemesi

Evre A: Yapısal bir kalp hastalığı ya da kalp yetmezliği semptom ve bulguları yoktur ancak yetmezlik gelişimi açısından risk altındadır.
Evre B: Kalp yetmezliği semptom ve bulguları yoktur ancak yapısal bir kalp hastalığı mevcuttur ve kalp yetmezliği gelişme potansiyeline sahiptir.
Evre C: Yeni gelişmiş ya da daha öncesinde var olan kalp yetmezliği semptom ve bulgularına sahip yapısal kalp hastalığı olan hastalardır.
Evre D: İstirahatte bile kalp yetmezliği semptom ve bulguları olan ve maksimal medikal tedaviye refrakter şikayetleri olan ve tedavi için özel müdahale gereksinimi duyan hastalardır.

2.7. Kalp Yetmezliğinde Tanı:

2.7.1. Belirti ve Bulgular:

Kalp yetmezliği tanısı klinik bir tanıdır. Kalp yetmezliğinde şikayetlerin temelinde sıvı ve tuz tutulumundaki artış yatmaktadır. Semptomlar genellikle spesifik olmadığı için kalp yetmezliği ile benzer belirti ve bulgulara sahip hastalıklar arasında ayırım yapmak kolay olmamaktadır (Tablo 4). Özellikle kalp yetmezliği semptomları aşık hale gelmemiş, hastalığın başlangıç evrelerindeki hastalar için tanı zorluğu daha fazladır. Her ne kadar spesifik belirti ve bulgu az olsa da özellikle artmış jüğüler venöz dolgunluk, apikal vurunun laterale doğru yer değiştirmesi, paroksizmal noktürnal dispne (PND) ve ortopne özgülüğü yüksek anamnez ve fizik muayene bulgularıdır [24-26]. Obez hastalarda, yaşlı bireylerde ve kronik solunumsal hastalığı olan kişilerde şikayetlerin

değerlendirilmesi ve kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmesi her zaman mümkün olmamaktadır [27-29]. Genç bireylerde kalp yetmezliği etyolojisi, klinik prezantasyonu yaşlı kişilerden farklıdır [9, 30]. KY' de semptomların diğer bir önemi ise tedaviye yanıtın değerlendirilmesi noktasındadır. Çünkü semptomlar tedaviye yanıtın en önemli göstergesidir ve tedaviye rağmen şikayetleri devam eden hastalarda ek tedavi gereksinimi anlamına gelmektedir.

Tablo 4. : Kalp yetmezliğinde semptom ve bulgular

Tipik semptomlar	Spesifik bulgular
Nefes darlığı	Artmış boyun venöz dolgunluğu
Ortopne	Hepatojügüler reflü
PND	S3 gallop ritmi
Egzersiz intoleransı	Apikal vurunun laterale yer değiştirmesi
Bacaklarda şişlik	
Halsizlik	
Yorgunluk	

Kalp yetmezliği tanısında birden fazla kriter bulunmasına rağmen en sık kullanılan parametrelerden ikisi Framingham ve NHANES kriterleridir (Tablo 5, Tablo 6) [31]. Framingham kriterleri için en az iki majör kriter olmalı ya da bir majör ve iki minör kriter bulunması gerekmektedir. Minör kriterlerin seçiminde ise kronik akciğer hastalıkları, pulmoner arteriyal hipertansiyon, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom gibi başka sebeplerle açıklanamayan semptom ve bulguların olması halinde kriterlerin arasına alınmaktadır. NHANES kriterleri için ise puanlamanın ≥ 3 olması gerekmektedir.

Tablo 5. : KY' de Framingham tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler	Majör veya minör kriterler
PND veya ortopne	Ayak bileğinde gelişen ödem	5 günlük tedavi yanıtı olarak 4.5 kg dan fazla kilo kaybı
Boyun venöz dolgunluk	Geceleri oluşan öksürük	
Akciğerde raller	Eforla oluşan dispne	
Kardiyomegali	Karaciğer büyümesi	
Akut akciğer ödemi	Plevral effüzyon	
S3 gallop ritmi	Maksimal kapasite ile kıyaslanınca vital kapasitenin üçte bir oranında azalması	
Venöz basınçta artış(>16 cm H2O)	Kalp hızı >120 atım/dakika	
Hepatojüğüler reflü		

Tablo 6. : NHANES kriterleri

Öykü	Dispne - Düz yolda ya da hafif eğilimli yolda hızlı yürüyünce nefes darlığı oluyor mu?	<u>1 puan</u>
	- Düz yolda yürüyünce nefes darlığı oluyor mu?	<u>1 puan</u>
	- Hasta normal tempolu yürüyünce nefes darlığı oluyor mu?	<u>2 puan</u>
	- Düz yolda yürürken yaklaşık 90 metrede bir durur, nefes alıp dinlenme ihtiyacı olur mu?	<u>2 puan</u>
Fizik muayene	Kalp hızı - 91-110 atım/dakika	<u>1 puan</u>
	- >119 atım/dakika	<u>2 puan</u>

	Jüğüler venöz basınç >6 cmH20	<u>1 puan</u>
	Hepatomegali veya ödem	<u>2 puan</u>
	Akciğer bazallarde ral	<u>1 puan</u>
	Akciğer bazallerinin üzerine uzanan ral	<u>2 puan</u>
Akciğer filmi	Üst zonlara uzanan akım yayılımı	<u>1 puan</u>
	İnterstisyel akciğer ödemi	<u>2 puan</u>
	İnterstisyel akciğer ödemi ve buna eşlik eden plevral effüzyon	<u>3 puan</u>
	Alveoler sıvı ve buna eşlik eden plevral effüzyon	<u>3 puan</u>

2.7.2. Tanı Tetkikleri:

Kan Tahlilleri:

Bu hastaların tanısında; hemogram, üre, kreatin, sodyum, potasyum, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), bilirubinler, glukoz, lipid profili, tiroid hormonları, ferritin, transferrin saturasyonu kullanılacak ilk basamak tanı tetkikleri arasında yer alır [9].

Elektrokardiyografi:

Anormal bir ekg kalp yetmezliği tanısını destekler ancak özgüllüğü düşük bir tanı yöntemidir [32-35]. Ancak ekg deki anormallikler bazı hastalıkların etyolojisi hakkında bize fikir verir (örneğin miyokard enfarktüsü gibi). Bazı hastalıklarda da tedavi noktasında bize fayda sağlamaktadır. Örneğin atriyal fibrilasyonu olan bir hastada antikoagülan kullanımı ya da QRS süresi geniş olan hastada kardiyak resenkronizasyon tedavisi [36] ya da bradikardi atakları olan hastada kalp pili ihtiyacının belirlenmesi gibi durumlarda yol göstericidir [25]. Tamamen normal ekg ye sahip kişilerde kalp yetersizliği ihtimali düşüktür (%89 duyarlılık). Bu yüzden rutin ekg çekmek kalp yetmezliğinin dışlama tanısı açısından önemlidir.

Natriüretik Peptidler (NP) :

Natriüretik peptidler, ekokardiyografinin (EKO) ulaşılmasının zor olduğu durumlarda özellikle akut durumlar haricinde kalp yetersizliği tanısında kullanılacak temel adımlardan biridir. NP seviyesinin düşük olduğu hastalarda kalp yetmezliği ihtimalinin düşük olduğundan bahsedilebilir. NP seviyesi artmış olan hastalarda KY açısından uyanık olmak ve ileri kardiyak inceleme açısından değerlendirmek gerekir. NP' ler arasında en sık kullanılan B tip natriüretik peptiddir (BNP) ki bu ventrikülden salınan bir maddedir.

ProBNP'nin C-terminal kısmının ayrılmasıyla aktif kısım olan N-terminal proBNP (NT-proBNP) meydana gelir. Akut olmayan vakalarda BNP <35 pg/ml, NT-proBNP <125 pg/ml olması kalp yetmezliği dışlanması açısından önemlidir. Eğer akut vaka söz konusu ise bu değerler BNP için <100 pg/ml, NT-proBNP için <300 pg/ml nin altındaysa anlam kazanmaktadır [37, 38]. NP'lerin negatif öngördüçülüğü yüksek, pozitif öngördüçülüğü düşüktür bu yüzden kalp yetmezliğinde tanı koydurılmaktan ziyade daha çok ekartasyon amacıyla kullanılmaktadır [37, 39, 40]. NP seviyeleri kalp yetersizliği dışında atriyal fibrilasyon, renal yetmezlik, ileri yaş durumlarında da yüksek saptanabilirken bunun aksine obezite durumunda normalden düşük ölçülebilir [38, 41].

Transtorasik Ekokardiyografi (TTE):

Ekokardiyografi, kardiyak ultrasonik bir görüntüleme tekniğidir. EKO ile Pulsed wave doppler (PW), continuous wave doppler (CW), strain, strain rate, tissue doppler imaging (TDI) gibi ultrasonik kardiyak ölçüm parametreleri elde edilebilir. EKO, KY şüphesi olan hastalarda tanı koymada en güvenilir ve en sık kullanılan tanı aracıdır. Kalp boşluklarının değerlendirilmesi, ventrikül fonksiyonları, kapak yapısı ve fonksiyonları, duvar yapısı, pulmoner arter basıncı gibi birçok parametre bu yöntemle güvenle değerlendirilebilir. Bu yöntem bize hem tanı koyma hem de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde çok önemli bilgiler verir. Özellikle aort yetmezliği veya darlığı olan hastalarda cerrahi tedavinin ne zaman yapılacağı ya da sistolik disfonksiyonu olan hastalarda anjiyotensin converting enzim inhibitörü (ACEİ) ve beta bloker (BB) ilaçların başlanması noktasında yol gösterici olacaktır [16]. Öte yandan hastalarda hemodinamik durumun değerlendirilmesinde, atım volümü ve kardiyak outputun değerlendirilmesinde, sol ventrikül çıkım yolunun (LVOT) değerlendirilmesinde EKO ucuz ve pratik bir yöntemdir. Yine bu yöntem ile sağ ventrikül sistolik fonksiyonları, yapısı ve çapları, sağ atriyum çapı değerlendirilebilmektedir. Sağ ventrikül fonksiyonlarının

değerlendirilmesinde özellikle tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)' nin 17 mm nin altında olması sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu açısından önem arz etmektedir [42, 43].

Transözefagial Ekokardiyografi (TEE):

KY tanısında rutin kullanılan bir teknik değildir. Kalp kapak hastalığı, enfektif endokardit, aort diseksiyonu şüphesi, AF hastalarında kardiyoversiyon öncesi, konjenital kalp hastalığı, TTE ve hastanın semptomları arasında uyumsuzluğun olduğu aort ve mitral kapak hastalıklarının değerlendirilmesinde kıymetli bir yöntemdir.

Stres Ekokardiyografi:

Stres ekokardiyografi için egzersiz veya farmakolojik stres oluşturulabilir. Burada amaç indüklenabilir iskemi ya da viabilitenin değerlendirilmesi, kapak hastalıklarının değerlendirilmesidir (düşük akım-düşük gradient aort darlığı gibi). Özellikle KEF-KY olan hastalarda uzun süredir devam eden efor dispnesi varsa bu grupta diyastolik disfonksiyonun belirlenmesi açısından da yardımcı olur.

Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri:

Göğüs röntgeni özellikle akut kalp yetmezliği hastalarında pulmoner venöz konjesyon, plevral effüzyon gibi durumlarda yol gösterici olabilir. Burada unutulmaması gereken noktalardan birisi de kardiyomegali olmadan da hastalarda ventriküler disfonksiyon olabileceğidir. Kalp yetmezliği ile benzer klinik semptomlara sahip Astım, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) durumlarında akciğer grafisine ilaveten spirometri testi ile ekartasyon yapılması tanı kolaylığı sağlayacaktır.

Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (KMRG), konjenital hastalıkların tanısında kullanılacak yardımcı görüntüleme yöntemlerindedir ve bu sayede miyokardiyal fibrozis belirlenebilmektedir. KMRG tekniğinde gadolinyum tutulumuna

göre özellikle iskemik ve iskemik olmayan miyokardiyal fibrozis ayrımı yapılabilmektedir. Bunun yanında amiloidozis, hemokromatozis gibi birikim hastalıklarında, sarkoidozis, fabry hastalığı, chagas hastalığı, miyokarditler ve non-compaction kardiyomiyopatilerden şüphelenen hastalarda tanıya yardımcı olur [44-47]. Single photon emission computer tomography (SPECT) ve pozitron emission tomography (PET) de iskemi ve viabilite değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Koroner anjiyografi, non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin olmadığı ve diğer tanısal testlerle yüksek koroner arter hastalığı şüphesi bulunan hastalarda uygulanabilecek bir yöntemdir. Özellikle medikal tedaviye refrakter anginası olan kalp yetmezliği hastalarında eğer uygunsa komplet revaskülarizasyon önerilmektedir [48]. Ventriküler aritmi ve ani kardiyak arrest öyküsü olan kalp yetmezliği hastalarında da koroner anjiyografi önerilmektedir [49].

2.8. Kalp Yetmezliğinde Tedavi:

Kalp yetmezliğinde tedavinin amaçları; yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasitenin artırılması, rehospitalizasyon ve ölüm oranlarının azaltılmasıdır [50-52]. Kalp yetmezliği hastalarında tedavi sadece ilaç tedavisinden ibaret değildir. Alttaki yatan etyolojik durumların düzeltilmeye çalışılması, kilo kontrolü, egzersiz faaliyetlerinin artırılması, psiko-sosyal destek verilmesi, hemşirelik bakımlarının artırılması tedavinin diğer bileşenleridir. Nörohormonal antagonistler (ACEİ, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), beta blokerler) kalp yetmezliğinde ölüm oranlarını azaltan ilaçlar olarak bilinir ve bu ilaçların özellikle DEF-KY' de kontrendikasyonu olmayan tüm hastalarda tolere edilebilen maksimum dozlara çıkılarak kullanılması önerilmektedir. Son zamanlarda anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) olan valsartan ve neprilysin inhibitörü olan sakubitrilin kombinasyonundan oluşan yeni bir ilaç ARNİ (LCZ696) ile yapılan çalışmada, ACEİ grubundan olan enalapril ile kıyaslanmış ve bu yeni ilacın mortalite üzerine olumlu etkilerinin daha fazla olduğu gösterilmiş ve kalp yetmezliği hastaları için yeni bir umut

ışığı olmuştur [53]. Benzer şekilde ARB' ler de mortalite üzerine olumlu etkilere sahiptir ancak kullanımı ACEİ' nin önüne geçmemeli, ACEİ' ni tolere edemeyen hastalarda alternatif bir ilaç olarak kullanılmalıdır. İvabradin ile yüksek kalp hızına sahip uygun kalp yetmezliği hastalarında olumlu sonuçlar elde edildiği de görülmüştür. Moksonidin, imidazolin reseptör antagonisti bir ilaçtır, adrenerjik etkinliği ciddi manada deprese eder ve kalp yetmezliği hastalarında kontrendikedir [16]. Aşağıda kalp yetmezliğinde sık kullanılan ilaçların tablosu yer almaktadır (Tablo 7) (62).

Tablo 7. : Kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi

İlaç	Semptomlarda iyileşme	Prognozda iyileşme
Diüretikler		
Loop diüretikleri	var	yok
Tiyazid diüretikleri	var	yok
Spironolakton	var	var
Eplerenon	var	var
Renin anjiotensin sistemi		
ACEİ	var	var
ARB	var	var
İnotroplar		
Digoksin	var	yok
Dobutamin	var	
Beta-blokerler	var	var

2.8.1. Anjiyotensin Converting Enzim (ACE) İnhibitörleri

ACEİ, anjiotensin (AT) 1' in güçlü bir vazokonstriktör ajan olan anjiotensin 2' ye dönüşümünü inhibe eder ve bu sayede vazodilatasyon yaparak periferik damar direncini

düşürür. Ek olarak kalpte afterloadı düşürerek iş yükünü azaltır, remodelingi önler ve kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağlar [54]. Bu sayede ACEİ düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve morbiditeyi azalttığı, klinik iyileşme sağladığı ve semptomlarda azalma sağladığı için kontrendikasyon olmadığı müddetçe ve hasta tolere edebildiği sürece rutin olarak önerilmektedir [55-59]. Renin- anjiotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) yeterli baskılanmayı sağlamak için ACEİ' lerini hastaların tolere edebildiği maksimum doza çıkmak gerekir. Yapılan çalışmalarda; hastaların büyük çoğunluğunun ilaç uyum problemi olduğu, ilaç dozlarını en düşük düzeyde almaya devam ettiği ve doz titrasyonunun yapılmadığı görülmüştür [60]. ACEİ' lerinin kullanılması gereken diğer önemli bir grupta asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu olan hastalardır. Bu grup hastalarda ileride kalp yetmezliği gelişimini önlemek için ACEİ kullanımı önerilmektedir [49].

Kalp yetmezliği hastaları genelde ileri yaş grubunda yer alan kırılgan bir grup olduğu için bu hastalarda ACEİ başlandıktan sonra böbrek fonksiyonlarını ve serum elektrolitlerini yakın takip etmek gerekir. ACEİ kullanan hastalar bu ilaçları genelde iyi tolere ederler. Ancak kreatin artışı, tansiyon düşüklüğü ve balgamsız kuru öksürük hastaların en çok yakındığı yan etkilerdir. Renal arterlerin bilateral darlığında, daha önce bu ilaca karşı allerjik- anaflaktik reaksiyon geçirenlerde, kreatinin > 2.5 mg/dl olanlarda ve potasyum değeri > 5 mmol/L olan hastalarda ACEİ kullanımı kontrendikedir.

2.8.2. Beta Blokerler

Beta blokerler (BB), β reseptörler üzerinden katekolaminler ile kompetisyona girerek etki yaparlar ve böylece arteriyal damar direncini düşürüp tansiyon kontrolünde fayda sağlarlar. Bunun yanında miyokard üzerine negatif inotropik etki yaparak kalp hızını ve atım hacmini azaltırlar ve kalbin iş yükünü azaltırlar. Merkezi sinir sistemine etkisiyle

de sempatik aktiviteyi baskırlar. DEF-KY hastalarında yaptığı olumlu etkilerle ölüm oranlarını azaltır, morbiditeyi azaltır ve klinik iyileşme sağrlar. BB' ler asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda ve miyokard infraktüsü olan hastalarda mortaliteyi azalttığı için önerilmektedir [49]. Başlangıçta bu etki negatif inotropi aracılığıyla kalp yetmezliğinin progresyonu üzerinde kötü etki yapsa da, ACEİ ve diüretik tedavileri sayesinde hastaların dekompanzasyon ve konjesyon bulguları geriledikçe yani hasta klinik açıdan stabilizeşince olumsuz etki olumlu etki halini alır. BB ilaçlarla yapılan tedavilerde ilacın olumlu etkisi doz artıkça artacaktır. Başlangıçta hastaların tolerabilitesini artırmak için düşük dozlarda başlanmalı, olası yan etkiler konusunda hasta uyarılmalı ve hedef doza ulaşana kadar iki haftalık periyotlarla doz iki katına çıkarılmalıdır. Nebivolol, carvedilol, metoprolol süksinat, bisoprolol kardiyoselektif olup yetmezlik tedavisinde en çok tercih edilen BB' ler arasında yer alır. Hipogliseminin şiddetlenmesi, hiperpotasemi, halsizlik, yorgunluk, seksüel disfonksiyon ve lipid metabolizması üzerine olan etkilerinden dolayı yakın takip etmek gerekir.

2.8.3. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB)

Anjiotensin reseptör blokerleri etkilerini anjiotensin II' nin AT-1 reseptörlerine bağlanarak yaprlar. ACEİ tolere edemeyen kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve hastanede yatış oranlarını azaltmak için tavsiye edilir. Bu ilaçlar böbrek yetersizliği olan ve hiperpotasemisi olan hastalarda kontrendikedir. ACEİ ve ARB' nin birlikte kullanımını olası faydalarından ziyade zararlı etkilerinden ötürü kaçınılması gereken bir kombinasyondur [49].

2.8.4. Mineralokortikoidler/Aldosteron Reseptör Antagonistleri (MRA)

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (spironolakton, eplerenon), farklı düzeylerdeki bağlanma gücüyle aldosteron, kortikosteroid ve androjenler gibi steroid

hormonların reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. MRA, diürezis sayesinde kalp yetmezliği hastalarında semptomların azaltılmasında fayda gösterir [49]. KY de ölüm oranlarının ve hastaneye yatış oranlarının azaltılmasında etkinliği gösterilmiştir. LVEF \leq %35 olan ve BB + ACEİ tedavisi almasına rağmen semptomları devam eden hastalarda KY' ne bağlı ölüm oranlarını ve rehospitalizasyonu azaltmak amacıyla MRA tedavisi önerilmektedir [61, 62]. Potasyum düzeyi > 5 mmol/L olan veya böbrek yetmezliği tablosu olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Kan parametreleri sınırda bozuk olan hastalarda eğer bu tedavi başlanacaksa yakın takip etmek ve sık aralıklarla böbrek fonksiyon testlerine bakmak gerekir.

2.8.5. Diüretikler

Kalp yetmezliğinde her ne kadar ölüm oranlarında ve morbiditede azalmaya dair yeteri kadar veri olmasa da, diüretikler KY' de konjesyona bağlı anamnez ve fizik muayene bulguları pozitif olan hastalarda şikayetleri azaltmak amacıyla rutin olarak önerilmektedir. Yapılan bir meta analiz sonucuna göre plasebo ile kıyaslanınca, kronik kalp yetmezliği hastalarında loop ve tiazid diüretikleri kalp yetmezliğinin kötüleşmesini, ölüm oranlarını azaltır ve hastaların fonksiyonel kapasitesinde iyileşme sağlar [63, 64]. Kalp yetmezliği hastalarında eğer yüklenme bulguları yoksa diüretik tedavinin rutin olarak kullanılmasına gerek yoktur. Çünkü gereğinden fazla diürez intravasküler alandaki sıvıyı daha da azaltıp hastaları klinik olarak daha zor duruma sokabilir. Kalp yetmezliği tedavisinde loop diüretikleri (furosemid, torasemid, bumetanid), tiazid diüretikleri (hidroklorotiazid, metolazon, indapamid, klortalidon) ve potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, epleronon, amilorid, triamteren) en sık kullanılan diüretik gruplarıdır. Tiazid diüretikleriyle kıyaslanınca loop diüretiklerinin etkisi daha kısa ancak daha kapsamlı bir etkidir. Loop diüretiklerinin yanına tiazid diüretikler eklenince sinerjistik etki ortaya çıkar ki bu durum özellikle tedaviye dirençli ödemi olan hastalarda istenen bir

tablodur [23]. Ancak bu kombinasyona bağı yan etkilerde daha fazladır ve bundan dolayı dikkatli kullanılmalıdır. Esasında kalp yetmezliğinde diüretik tedavinin amacı, en düşük dozda övolemiyi elde etmek ve bunu sürdürülebilir kılmaktır. Bunun için diüretik dozu bireyselleştirilmelidir ve hastalara özellikle vücutta sıvı birikimini farkettileri anda ya da günlük kilo durumlarına göre diüretik kullanması gerektiği konusunda eğitim vermek gerekir. Diüretik direnci durumlarında bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamidin tedaviye eklenmesi düşünülebilir. Kalp yetmezliği için önerilen diüretik tedavilere rağmen direnci devam eden hastalarda ultrafiltrasyon bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

2.8.6. Anjiyotensin Reseptör Neprilysin İnhibitör (ARNİ)

RAAS ve nötral endopeptidaz sistemi üzerinden etkili olan yeni kuşak bir ilaçtır. LCZ696 sınıfının ilkidir, valsartan ve sakubitril (neprilysin inhibitörüdür) kombinasyonundan oluşan tek bir ilaçtır. Neprilysini inhibe ederek natriüretik peptidlerin (NP) ve bradikininin parçalanmasını yavaşlatır. Dolaşımda artan atriyal natriüretik peptid (ANP) ve BNP sayesinde NP reseptörlerine daha fazla bağlanma olur, siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimi artırılır, diürez, natriürez, miyokardiyal relaksasyon ve anti-remodeling etkiler ortaya çıkar. Selektif AT-1 reseptör blokajı nedeniyle de vazokonstriksiyonu azaltır, su ve tuz atılımını artırır, miyokardiyal hipertrofiyi azaltır. Yapılan bir çalışmada LVEF \leq %40 olan ve semptomatik olan DEF-KY hastalarında enalapril ile ARNİ grubu karşılaştırıldı ve mortalite, kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ve hastaneye yatış oranlarında ARNİ grubunda enalapriile göre belirgin üstünlük saptandı. ARNİ' nin yan etkileri arasında semptomatik hipotansiyon ve artmış anjiyoödem riski en çok karşılaşılanlar arasında yer almaktadır. ACEİ+ BB+ MRA' ya rağmen semptomatik kalmaya devam eden LVEF \leq %35 olan hastalarda ACEİ yerine ARNİ tedavi seçeneği

olarak yerini almıştır. Bu hasta grubunda, anjioödem riskini azaltmak için ACEİ veya ARB alındıktan en az 36 saat sonra ARNI başlanabileceği unutulmamalıdır [53].

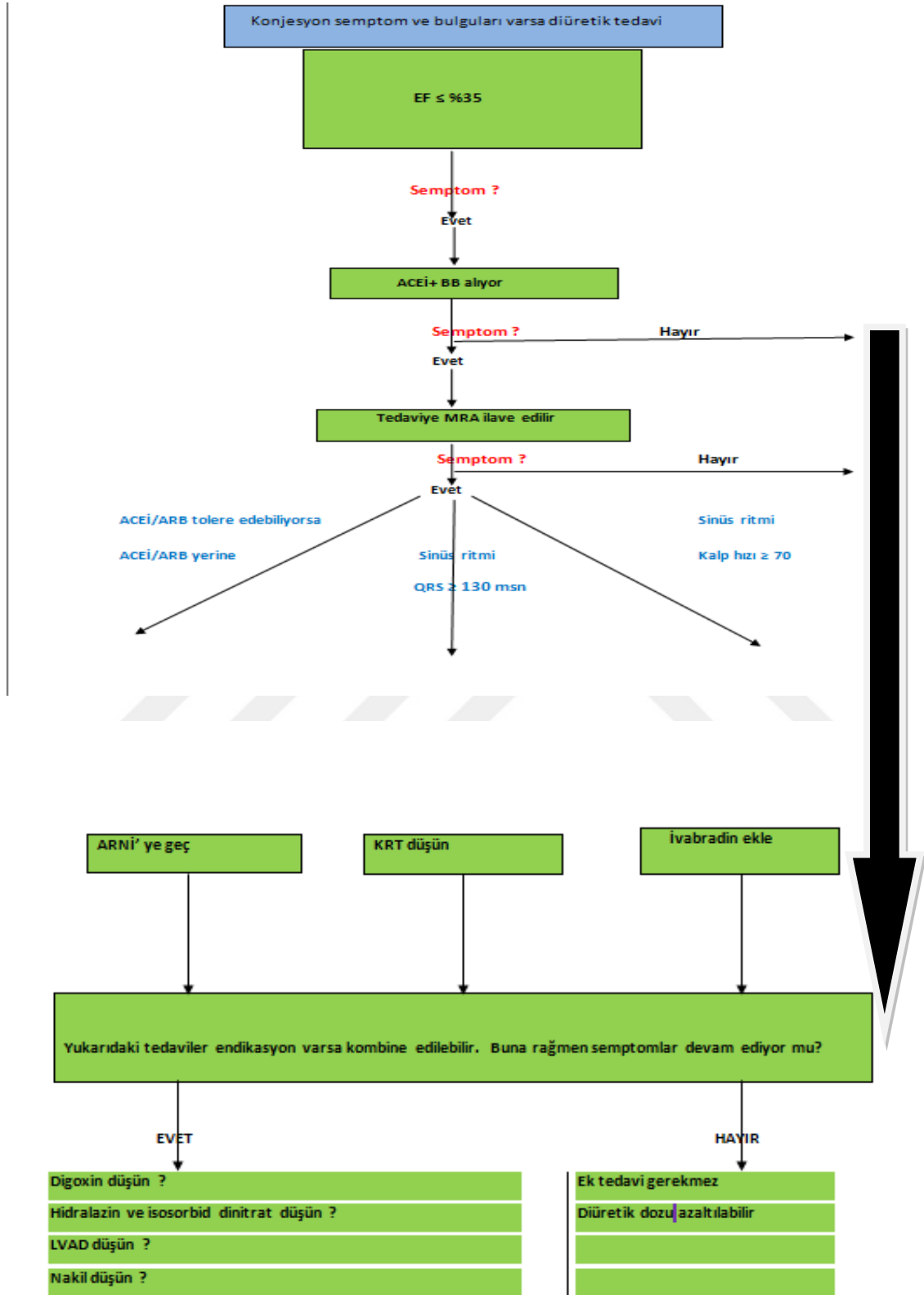
2.8.7. İf Kanal Blokerleri

İvabradin, sinüs düğümünde yer alan İf kanallarını inhibe ederek kalp hızı üzerine etki gösterir. LVEF \leq %35 olan ve standart kalp yetmezliği tedavisini alan ve buna rağmen kalp hızı \geq 70 atım/dakika olan hastalarda ivabradin tedaviye eklenebilir. İvabradin kullanılabilmesi için hastanın sinüs ritminde olması şarttır. LVEF \leq %35 olan, semptomatik, sinüs ritmindeki ve istirahat kalp hızı \geq 70 atım/ dakika ve beta bloker kullanımı kontrendike olan ya da tolere edemeyen hastalarda ölüm ve hastane yatış oranlarını azaltmak için önerilmektedir [65].

2.8.8. Digoxin

Digoxin; semptomatik, sinüs ritminde olan DEF-KY hastalarında tüm nedenlere bağlı ölümü ve hastaneye yatış oranlarını azaltmak amacıyla kullanılabilir [66]. Ancak digoxinin kalp yetmezliğinde beta blokerlere üstünlüğü bulunmamaktadır. Terapötik aralığı dar olduğundan özellikle yaşlı hastalarda ve renal fonksiyon bozukluğu bulunanlarda intoksikasyon açısından yakın takip etmek gerekir.

Şekil 1. : Kalp yetmezliğinde tedavi



2.8.9. Kalp Yetmezliğinde Cihaz Bazlı Tedaviler:

İmplantable Cardioverter Defibrilatör (ICD) ve Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi [36]

Düşük EF' li kalp yetmezliği hastalarında özellikle de hafif semptomları olanlarda ani ölüm sık görülen bir durumdur. Hastaların çoğu ventriküler aritmiler, bradikardiler ve asistoli nedeniyle kaybedilmektedir. ICD' ler ventriküler aritmi ve bradikardileri önlemekte ve bu sayede mortalite üzerine olumlu katkılar sağlamaktadır. Bunun yanında bazı anti-aritmik ilaçlarda benzer taşikardi önleyici etkiler yapabilirler ancak bu ilaçların mortalite üzerine faydalı etkisi olmadığı gibi mortalite artırıcı etkileri de olabilmektedir [49]. Sınıf 3-4 kalp yetmezliği semptomları olan, 3 aydır optimal medikal tedavi alan ve LVEF \leq %35 olan hastalarda ani ölümü engellemek amacıyla primer korunmada ICD' ler önerilmektedir [67]. Benzer semptom ve bulguları olan, QRS süresi \geq 130 msn olan seçilmiş hastalarda ICD yerine KRT düşünülmelidir. Eğer QRS süresi \leq 130 msn ise KRT kontrendikedir. Terminal dönem kalp yetmezliğinde transplantasyon adayı hastalara köprüleme amacıyla left ventricular assist device (LVAD) ve extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cihazları takılabilmektedir.

2.8.10. Transplantasyon:

Nakil, son dönem kalp yetmezliği bulunan hastalara uygulanacak bir tedavi şeklidir. Kısıtlayıcı durumlar olmadığı sürece (aktif enfeksiyon, ciddi serebrovasküler ve perifer arter hastalığı, kanser, terminal dönem kronik böbrek yetmezliği, ilaç tedavisi ile geri dönüşü olmayan pulmoner hipertansiyon gibi) hastaların sağ kalımında artış, egzersiz kapasitesinde düzelme ve günlük yaşama tekrar adaptasyonda dramatik iyileşme sağladığına dair üzerinde fikir birliği sağlanmıştır [68, 69].

2.8.11. Diyet ve Hayat Tarzı:

Aşırı su ve tuz alımı kalp yetmezliğinde semptomları artırabileceğinden dolayı hastaların günlük ortalama 1.5-2 litre ile sıvı alımının kısıtlanması, rutin tuzsuz diyet yemekler yemesi (günlük < 6 gr), sigara alışkanlığı olanlarda sigaranın bırakılması, aşırı alkol alımından kaçınılması, influenza ve pnömokoklara yönelik aşılanma yapılması, düzenli egzersiz yapması önerilmektedir [49].

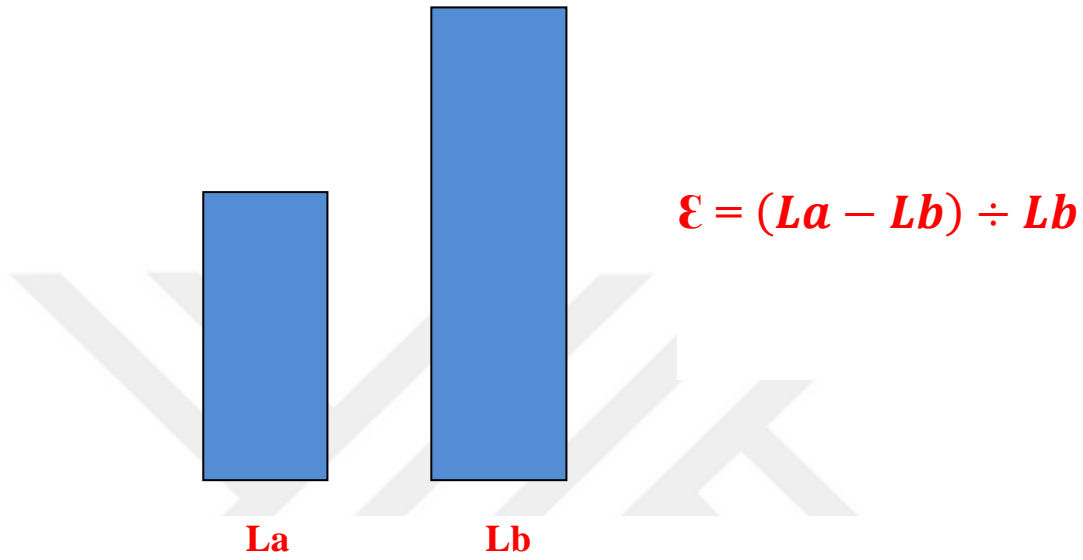
2.9. Kalp Yetmezliğinin Prognozu:

Kalp yetmezliği ölüm ve morbidite oranları bakımından kötü prognoza sahip bir hastalıktır. Progresyonu bakımından birçok maligniteden daha fazla ölümcül potansiyeli mevcuttur. KY tanısı alan hastaların yaklaşık %50' si, tanıdan sonraki 5 yıllık süreçte hayatını kaybetmektedir [70]. NHYA sınıf 4 olan hastaların yaklaşık yarısı 6 ay içinde hayatını kaybetmektedir [71]. Terminal dönem kalp yetmezliği hastalarında cihaz tedavileri sayesinde prognozda olumlu etkiler görülmüştür [72, 73]. Kalp yetmezliğinde prognozun birden fazla etkileyeni mevcuttur. Bunlar arasında, ejeksiyon fraksiyonunun durumu, hastanın fonksiyonel sınıflaması, hastalığın etyolojisi, yaş, yandaş komorbid hastalıkları (böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, anemi), natriüretik peptid seviyeleri, hemodinamik durumu prognozun öngördürücüleridir [20].

2.10. Ekokardiyografide Strain ve Strain Rate Ölçümü

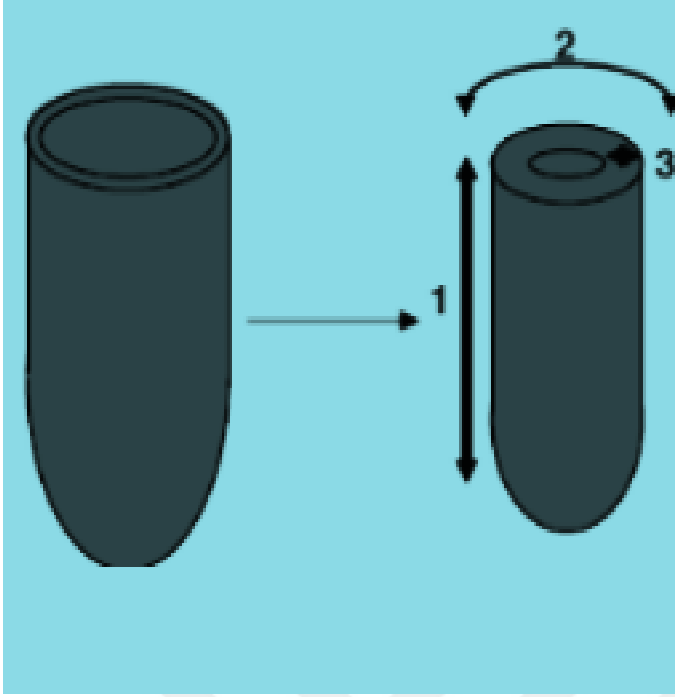
Son zamanlarda kardiyoloji pratiğindeki gelişmelere paralel olarak konvansiyonel ekokardiyografik görüntüleme teknikleri, miyokardiyal yapı ve fonksiyonları değerlendirmekte yetersiz kalmaya başlamıştır. Ancak yeni geliştirilen strain ölçümleri, ki doku doppler bazlı bir tekniktir, bu eksiklikleri gidermekte popüler olmaya başlamıştır. Strain görüntüleme kantitatif bir yöntemdir ve bu yöntemin en önemli özelliği miyokardiyal yapıya ait gerilmenin kantitatif olarak değerlendirilebilmesidir.

Strain, türkçe manasıyla gerilme anlamına gelir. Bir direnç karşısında maddede meydana gelen fiziksel değışikliğin sayısal bir ölçüsüdür. Strain (ϵ), miyokarda uygulanan bir kuvvet sonrası bu yapıda meydana gelen değışikliğin (L_a) miyokardın başlangıcındaki uzunluğuna (L_b) oranlanmasıyla elde edilir (Şekil 2).



Şekil 2. : Strain hesaplama formülü

Radiyal, longitudinal ve sirkumferensiyal tipleri olmakla birlikte en sık longitudinal tipi kullanılmaktadır (Şekil 3). Gerilme boyundaki kısalmalar negatif değerlerle ifade edilirken, artışlar pozitif değerlerle ifade edilir. Strain ölçümünün en önemli özelliği, miyokardiyal yapı ve fonksiyonlarda meydana gelen en küçük dalgalanmalarda bile tespit olanağı sağlamasıdır. Bu durumun klinikteki en önemli yansıması ise şüphesiz ki hastalıkları daha erken aşamada tanımaktır. Erken teşhis ve tedavi ile kalp yetmezliğinin progresyonu azaltılabilir ve hatta geri döndürülebilir.

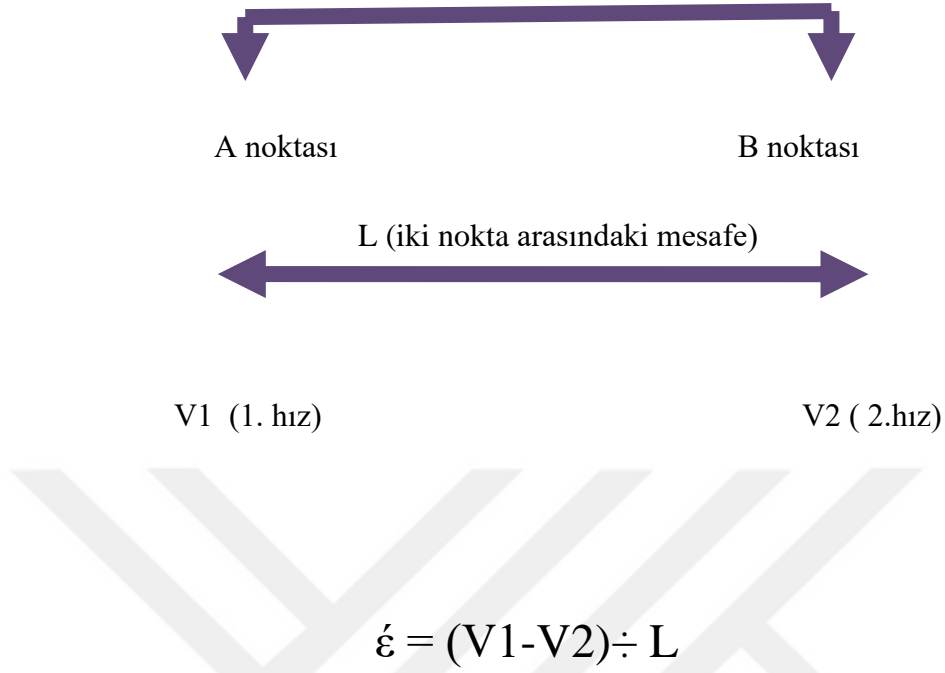


- 1- Longitudinal strain
- 2- Sirkumferensiyal strain
- 3- Radyal strain

Şekil 3. : Strain tiplendirmesi

Günümüzde birçok hastalıkta, ki belki de bunların en önemlileri kapak hastalıkları ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hasta grubudur, ejeksiyon fraksiyonu normal olmasına rağmen strain ölçümleri sayesinde miyokardiyal fonksiyonlarda meydana gelen küçük değişikliklerle beraber hastalık daha oluşmadan önlem alınmakta ve yakın takip ile ortaya çıkması önlenmektedir, ortaya çıksa dahi harabiyet verici etkisi en aza indirilebilmektedir. Dezavantajları arasındaysa karmaşık algoritmalar kullanılması, hesaplama süresinin uzun olması, deneyimli operatörlere ihtiyaç duyulması yer almaktadır. Bu sebeplerden dolayı halen günlük rutin ekokardiyografi pratiğimizde yerini alamamıştır.

Strain rate ($\dot{\epsilon}$), deformasyon hızıdır, bir orandır ve birim zamanda strainde oluşan değişime eşittir. Strain rate, fiziksel değişikliğin olduğu miyokardda iki nokta arasındaki hız farkının hesaplanıp bu iki nokta arasındaki uzaklığa oranlanmasıyla da elde edilebilir (Şekil 4). Strain rate' nin en önemli özelliği kalbin kasılma gücü ve kuvvetiyle ile doğrudan ilişkili olmasıdır.



Şekil 4. : Strain rate hesaplama formülü

Her ne kadar benzer doppler parametreleri gibi görülseler de aslında strain ve strain rate tekniği hareketin farklı fiziksel ifadeleridir. Bundan dolayı normal kasılan bir ventriküldeki uzun eksen görüntülerinde miyokardın bazal, orta ve apikal segmentlerindeki hız, strain ve strain rate grafikleri değişiklik arz eder. Sistol sırasında apex rölatif olarak sabitken, uzun aksta bazalden apikale doğru gidildiğinde miyokard segmentleri kısalır ve deforme olur bundan dolayı hareket ve hız azalırken, strain ve strain rate nispeten sabit kalır. Bu farklılık ile birlikte strain rate yöntemi daha kantitatif bir sonuç doğurur ve bu optimal objektif değerler doku dopplere göre daha üstün bir sonuç elde edilmesini sağlar. Segmenter hareket kusuru olan bir miyokardda pasif ve aktif hareketler sonucunda itme ve çekme etkisi oluşmaktadır. Strain rate tekniği sayesinde, pasif hareketin olduğu bölgede aktif hareketin olduğu bölgeye göre deformasyon olmayacağından anormalliğin hangi miyokard segmentinde olduğu aşikar bir şekilde ortaya çıkacaktır [74]. Bu özelliklerinden

faydalanılarak diyastolik fonksiyonların belirlenmesi, iskemi ve viabilite, miyokardiyal fonksiyon bozukluğunun erken aşamaları ve nekroze miyokard alanın belirlenmesi strain ve strain rate görüntülemenin klinik kullanım sahasını oluşturmaktadır [75-77].

Doğru ve güvenilir strain ve strain rate ölçümü için miyokard duvarları net bir şekilde seçilebilmelidir. Apikal 2 boşluk, 3 boşluk ve 4 boşluktan görüntüler elde edilmeli bunlara ilaveten parasternal pencereden de görüntüler alınmalıdır.

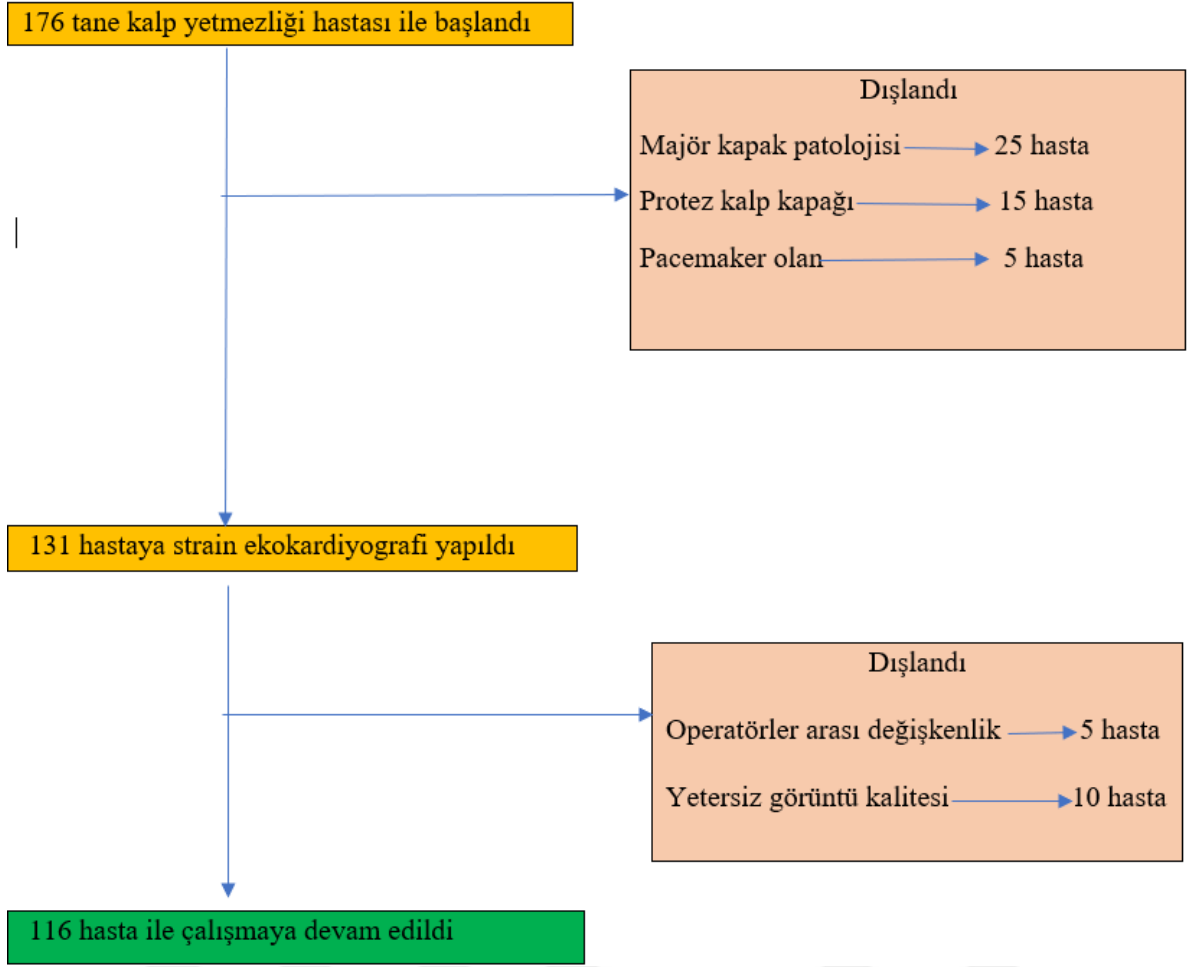
Strain ve strain görüntüleme miyokardın diyastolik fonksiyonları hakkında da önemli bilgiler vermektedir. Özellikle iskemi ve enfarktüs sonrası diyastolik stiffness' in değerlendirilmesinde diyastolik strain rate kullanılmaktadır [78-80]. Yapılan bir çalışmada erken diyastolik strain rate' nin fibrozis gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında miyokardın kasılma ve gevşemesi arasındaki geçiş hesaplanarak iskemik alanlar tespit edilebilmektedir [81]. Miyokardiyal segmentler ve global diyastolik strain rate arasındaki çalışmalar sayıca az olmasına rağmen aradaki ilişki güçlü bir korelasyon göstermektedir [82]. Bu oran, diğer doku doppler parametrelerinin muğlak kaldığı durumlarda sol ventrikül dolum basıncını göstermede oldukça duyarlıdır. Bundan dolayı ejeksiyon fraksiyonu daha henüz bozulmamış hastalarda doku doppler parametrelerine göre daha üstün bir yöntemdir [82].

3. MATERYAL VE METOD:

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 15.02.2019 tarihli ve 2019/1724 numaralı kararı ile onay alındıktan sonra, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma "Helsinki Deklarasyonu" son versiyonu ve "İyi Klinik Uygulamalar Yönergesine" uygun olarak yürütüldü.

Hasta Verileri:

Çalışmaya 01.03.2019-15.12.2019 tarihleri arasında merkezimizde kardiyojji biriminde yatan, ejeksiyon fraksiyonu (EF) \leq %40 olan ve çalışmaya katılmak için onam veren 176 hasta ve EF \geq %50 olan ve kalp yetmezliği olmayan, çalışmaya katılmak için onam veren 58 kişilik kontrol gurubu alındı. Hastalar 30 gün boyunca takip edildi. Hasta grubundan çalışmaya NHYA evre 3- 4 kalp yetmezliği semptomları olan dekompanze kalp yetmezliği (DKKY) hastaları alındı. Bu hastaların merkezimize başvurusunun ilk 24 saati içinde ekokardiyografik ve laboratuar ölçümleri (hemogram, üre, kreatin, sodyum, potasyum, ProBNP) alındı. Çalışmaya alınan hastalardan 60 tanesi çalışmaya alım kriterlerini karşılamadığı ve/veya dışlanma kriteri olduğundan (25 hastada major kapak patolojisi mevcut, 15 hastada protez kapak hastalığı mevcut, 5 hastada ekokardiyografik olarak ölçülen doku doppler parametrelerinde operatörler arası değişkenlik $>$ % 5, 10 hastanın ekokardiyografik görüntü kalitesi yetersiz, 5 hastada pacemaker mevcut) çalışma dışı bırakıldı ve 116 hasta ile devam edildi (Şekil 5).



Şekil 5. : Hasta akış şeması

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), kalp hızına bakıldı. Ek hastalıklarından ve alışkanlıklarından koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), sigara kullanımı, diyabetes mellitus (DM), aile öyküsü, hiperlipidemi, alkol kullanımı, serebrovasküler olay (SVO), kronik böbrek yetmezliği (KBY), Atrial fibrilasyon (AF), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olup olmadığı sorgulandı. Kullanmakta olduğu ilaçlar arasında ACEİ veya ARB, beta bloker, aldosteron antagonistleri ve diüretiklerin olup olmadığı sorgulandı. Transtorasik ekokardiyografi ile EF, diyastol sonu çap, sistol sonu çap, interventriküler septum ve posterior duvar kalınlıkları, sol atriyum çapı, kapak seviyesinde aorta çapı, aort ve pulmoner velositeler, aort- mitral- triküspit kapak

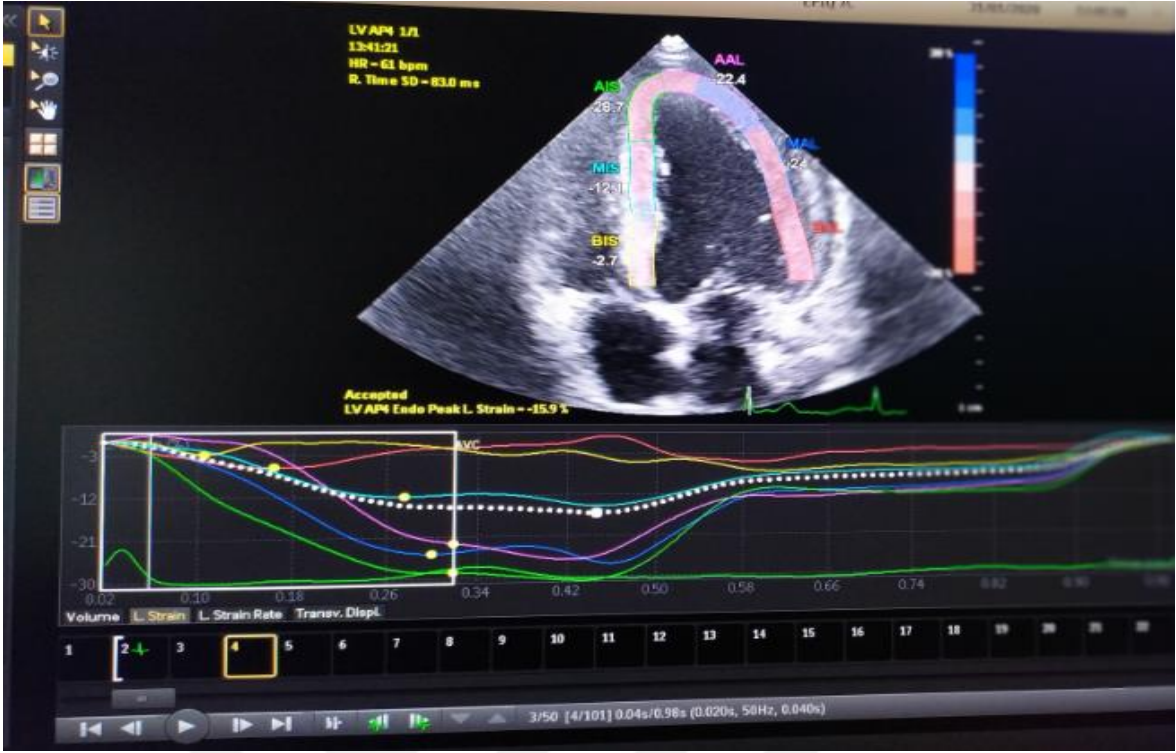
yetmezlikleri, mitral E hızı, E akselasyon ve deselerasyon zamanları, mitral A hızı, A akselasyon ve deselerasyon zamanları, end diyastolik volüm ve end sistolik volüm, sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) bakıldı. Sağ ventrikül, septum ve lateral duvarın sistolik miyokardiyal hızı (S), erken diyastolik miyokardiyal hızı (E) ve geç diyastolik miyokardiyal hızı (A) bakıldı. Apikal 4 boşluk strain, 3 boşluk strain, 2 boşluk strain ve global longitudinal strain değerine bakıldı. Erken diyastolik strain rate (e' SR) ve geç diyastolik strain rate (a' SR) bakıldı. Mitral E hızının erken diyastolik strain rate' ye oranına (E/ e' SR) bakıldı. Hastalar strain ve strain rate oranlarına bakılarak, hastanede yatış süresi, rehospitalizasyon, hastane içi mortalite ve 1 aylık mortaliteyi öngördürmesi bakımından hem kendi içinde hem de kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastaların hastaneye başvurusu ve mortalitesi T.C. Sağlık Bakanlığı e-nabız sistemi ve ölüm bildirim sistemi üzerinden kontrol edildi. Sistemden bilgilerine ulaşılamayan hastalar telefonla aranarak veya hastaneye yeni bir başvurusunda yüz yüze görüşülerek bilgileri kaydedildi. Ciddi kapak darlığı, ciddi kapak yetersizliği, görüntü kalitesinin yetersizliği, operatörler arası ölçüm değişkenliğinin > %5 olması, protez kalp kapağı olması, pacemaker implantasyonunun olması, son 1 ay içinde akut koroner sendrom anamnezinin bulunması dışlanma kriterleri arasında yer aldı (Tablo 8).

Tablo 8. : Dahil edilme ve dışlanma kriterleri

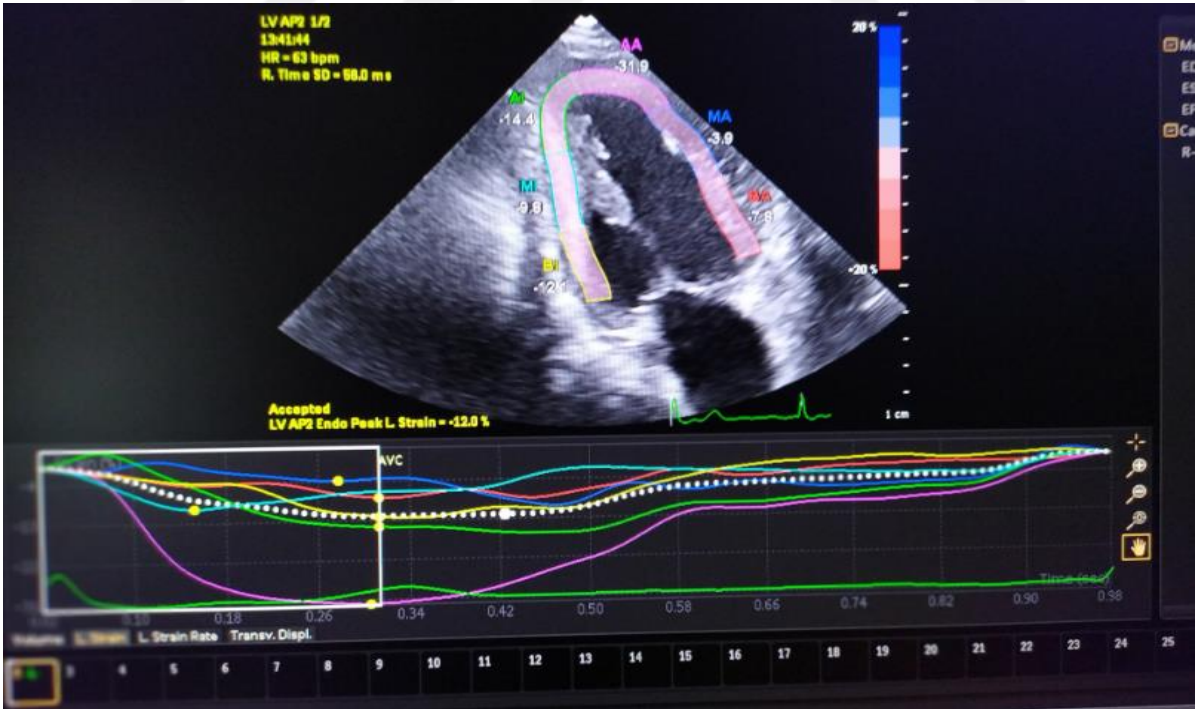
Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	Çalışmadan Dışlanma Kriterleri
18 yaş ve üzeri olmak	Son 1 ayda akut koroner sendrom anamnezi
Çalışma için onamı olmak	Ciddi kapak patolojisi
EF≤%40 olmak	EF>%40
NHYA evre 3 ve 4 semptomları olmak	Protez kapak
Başvurusunun ilk 24 saatinde ekokardiyografik ve laboratuvar ölçümlerine bakılmak	Pacemaker varlığı
ProBNP bakılmış olmak	EKO'da yetersiz görüntü kalitesi
	Operatörler arası >%5 değişkenlik olması

Ekokardiyografik Değerlendirme:

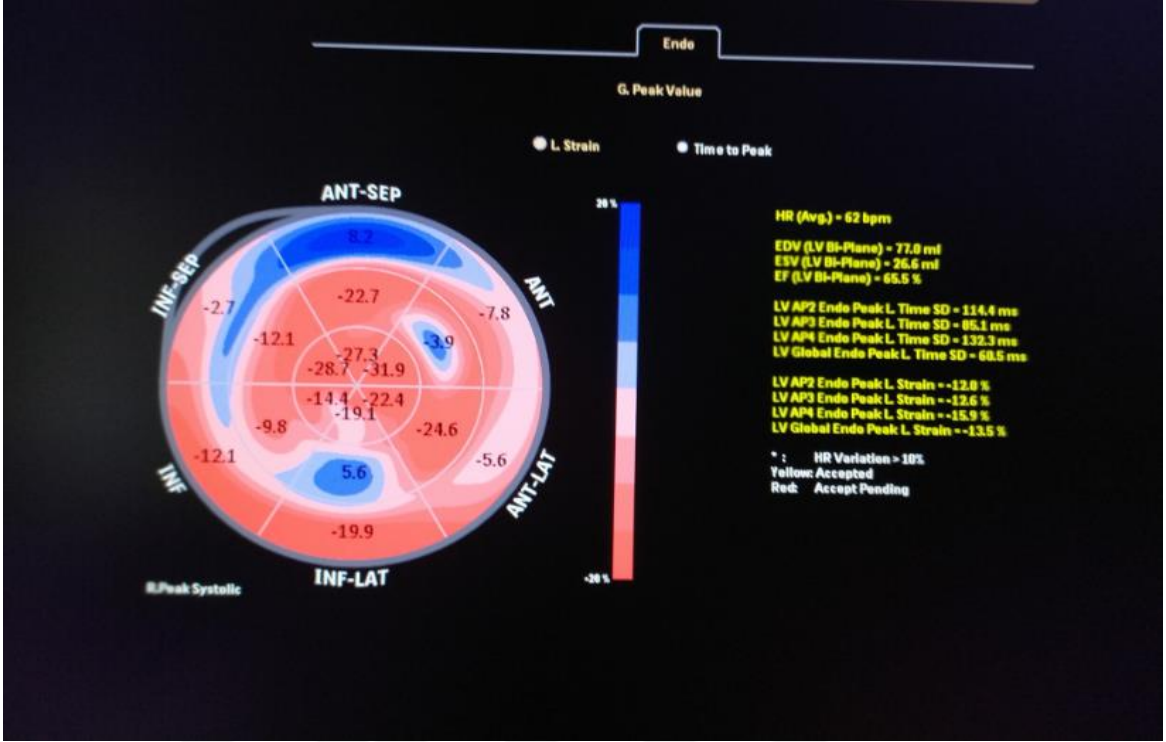
Çalışmaya katılan tüm hastalara sol lateral dekübit pozisyonda iken Philips Epiq 7C ultrason sistemi (Bothell, WA) ve 5-1 MHz transdüser kullanılarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı. EKO ölçümleri hastanın demografik ve klinik özelliklerini bilmeyen 2 farklı deneyimli kardiyolog tarafından alındı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) modifiye simpson biplane metodu ile hesaplandı. Ekokardiyografik olarak ölçülen strain rate oranında operatörler arası değişkenlik >%5 ise hasta çalışma dışı bırakıldı. Ölçümlerde farklılık <%5 ise iki değerin aritmetik ortalaması alındı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti' nin kılavuzunda yer alan standart teknik ve görüntüleme uygun olacak şekilde ölçümler alındı. Her hastaya elektrokardiyografik monitorizasyon yapıldı. Parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal 4 boşluk (AP4B), apikal 2 boşluk (AP2B) ve apikal uzun eksen görüntüleri elde edildi. Görüntülerin tümü 60 fps'den büyük olacak şekilde ve en az 5 kalp siklusu olacak şekilde alındı. Sol ventrikülün tüm duvarlarının global longitudinal strain (GLS) değerleri hesaplandı. Strain rate görüntülerde her pencerede miyokardın her iki bazal noktası ve apexi belirlendi. QRS kompleksinin R pik noktası ile mitral E hızının pik noktası arasındaki mesafe ve QRS kompleksinin R pik noktası ile mitral A hızının pik noktası arasındaki mesafeler hesaplandı. Elde edilen sürelerden strain rate (e' SR) değerleri hesaplandı. Mitral kapak giriş yolu akımı, apikal dört boşluk görüntüde, pulsed wave (PW) dopplerle, mitral kapak uçlarının 1cm distalinden, erken diyastolik dalga (E), geç diyastolik dalga (A) 5-10 kardiyak siklusta ölçülerek ortalamaları alındı. Daha sonra mitral E değeri e' SR oranına bölünerek E/ e' SR (sn^{-1}) mutlak değeri hesaplandı.



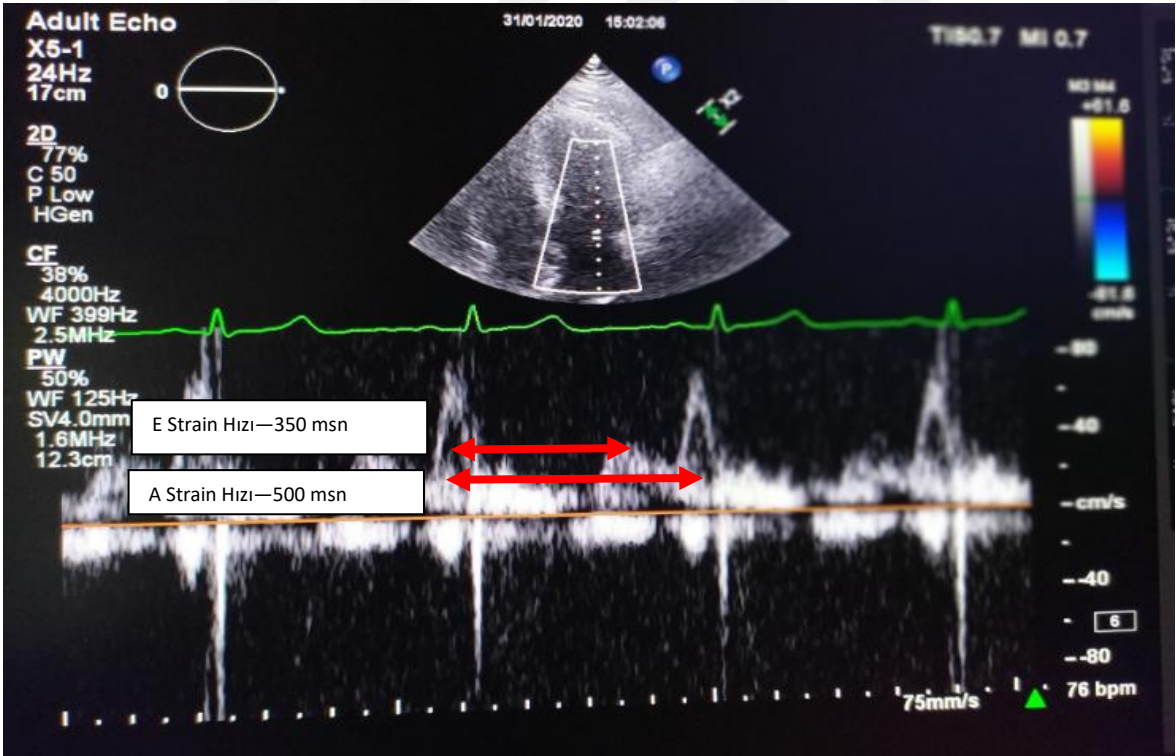
Şekil 6. : Apikal 4B görüntülerde sol ventrikül longitudinal strain hesaplanması



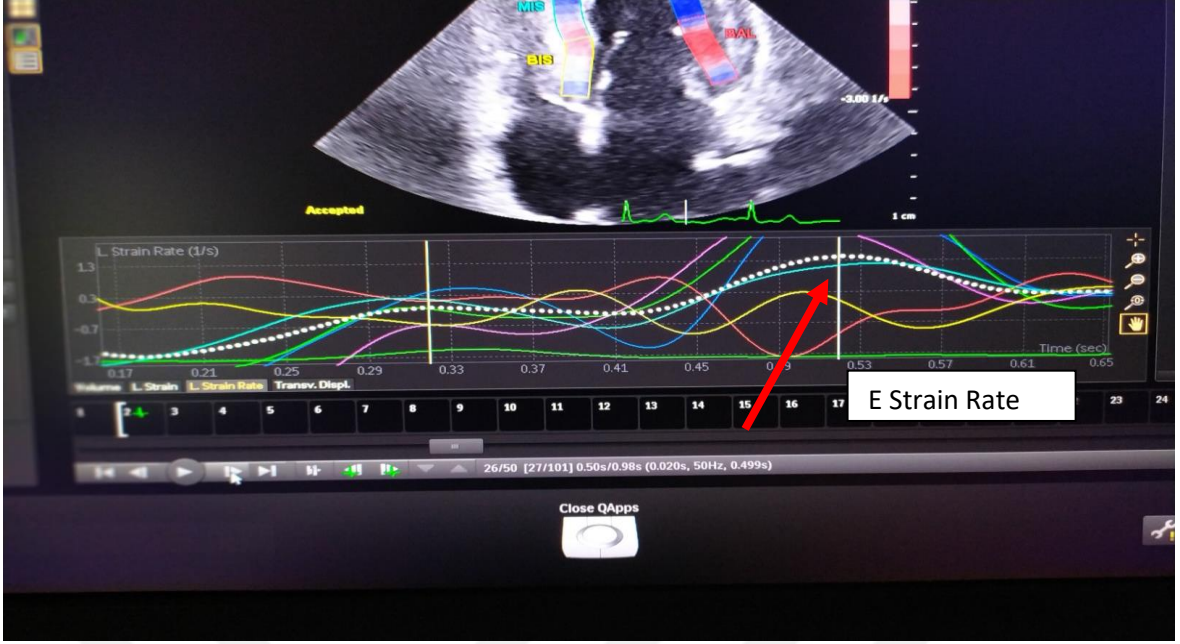
Şekil 7. : Apikal 2B görüntülerde sol ventrikül longitudinal strain hesaplanması



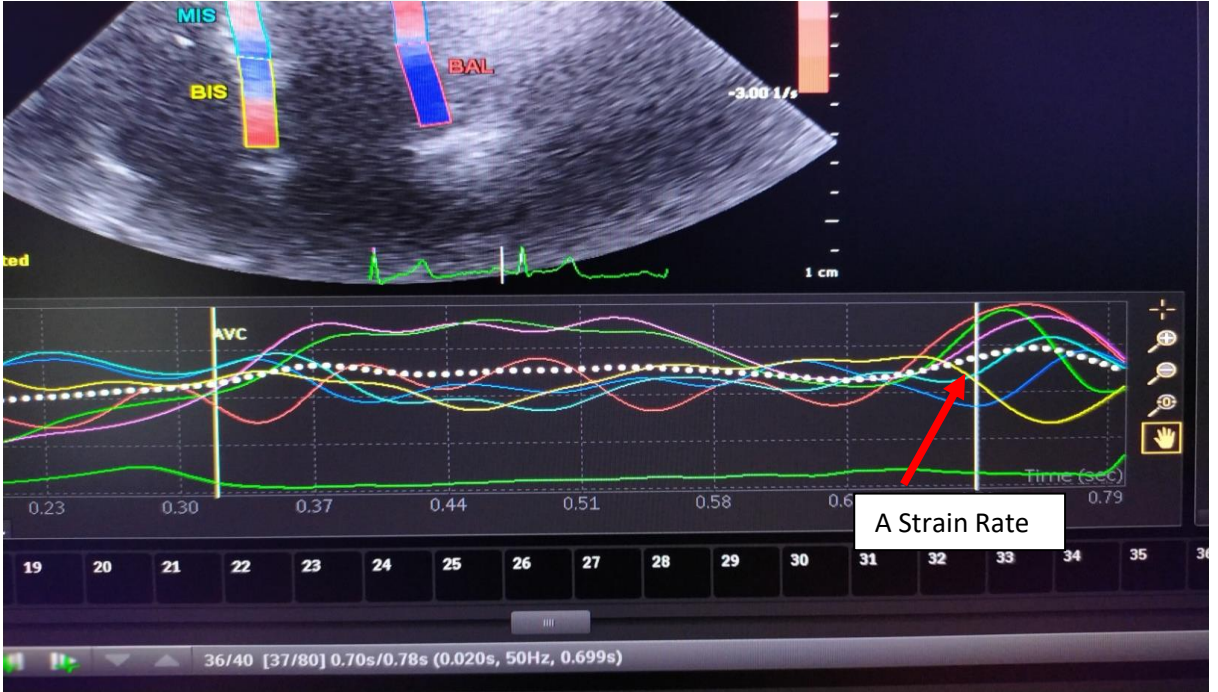
Şekil 8. : Global longitudinal strain' in semi-otomatik dairesel şekilde hesaplanması



Şekil 9. : Ekokardiyografide strain hızının kalbin elektriksel aktivitesiyle korelasyonu



Şekil 10. : Apikal 4B görüntülerde E strain rate (1/s)



Şekil 11. : Apikal 4B görüntülerde A strain rate (1/s)

İstatiksel Analiz:

Çalışmaya alınan hastalara SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 22.0 programıyla istatiksel analiz yapıldı. Normal dağılıma sahip veriler ortalama ve standart sapma kullanılarak değerlendirilirken, normal dağılımın olmadığı verilerde median ve interquartil range (IQR) değerleri kullanıldı. Değişken dağılımının belirlenmesi için Kolmogorov- Smirnov testi kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi ve kategorik değişkenler arasındaki fark Ki- kare testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmış verilerdeki farkı belirlemek için bağımsız Student' s t testi kullanıldı. Non-parametrik dağılmış veriler arasındaki farkı değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılan değişkenlerde iki değişken arasındaki farkın analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Non- parametrik dağılım gösteren değişkenler arasındaki farkın analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Hasta ve kontrol grupları klinik, demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik özelliklerine göre kendi içinde iki gruba ayrılıp parametrik ve non- parametrik testler uygulandı. Yine hastane içi mortalite, bir aylık mortalite, rehospitalizasyon ve yatış süresi de kendi içinde ikişerli gruplara ayrılarak parametrik ve non- parametrik testler uygulandı. Tüm testlerde p değeri <0.05 istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

Çalışma Grubunun Temel Klinik, Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmaya 01.03.2019-15.12.2019 tarihleri arasında merkezimizde kardiyoloji biriminde yatan, ejeksiyon fraksiyonu (EF) \leq %40 olan, çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterlerini sağlayan, tamamı gönüllülerden oluşan 116 kalp yetmezliği olan ve 58 kalp yetmezliği olmayan kişi alındı. Çalışmaya alınanlar içinde 107 (%61.5) erkek ve 67 (%38.5) kadın hasta mevcuttu. Hasta grubun yaş ortalaması 67.7 ± 12.8 , kontrol grubunun ki ise 68.1 ± 11.2 (p değeri=0.81) olarak ölçüldü. Çalışmaya alınan 116 hasta ve 58 kontrol

grubu temel klinik ve demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri açısından kıyaslanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. : Hasta ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Hasta Grubu (116)	Kontrol Grubu (58)	P
	Mean±SD/Median (IQR)	Mean±SD/Median (IQR)	
<i>Demografik Özellikler</i>			
Yaş (yıl)	67.7±12.8	68.1±11.2	0.81
Cinsiyet			0.524
Erkek	71 (%61.2)	36 (%62.1)	
Kadın	45 (%38.8)	22 (%37.9)	
BMI (kg/m ²)	28.7±6.3	29.0±5.2	0.75
Kalp hızı (atım/dakika)	84.0±22.0	80,0±11.0	0.178
Sistolik KB (mmhg)	122.0±18.8	125.4±13.6	0.216
Diyastolik KB (mmhg)	73.09±12.4	74.5±7.9	0.416
KAH, n (%)			0.019
Yok	41(%35.3)	35(%60.3)	
Medikal	15(%12.9)	5(%8.6)	
Stent	39(%33.6)	11(%19)	
KABG	21(%18,1)	7(%12.1)	
Hipertansiyon, n (%)	84 (%72.4)	47 (%81)	0.145
Sigara, n (%)	40(%34.5)	15(%25.9)	0.321
Diyabetes mellitus, n (%)	52 (%44.8)	34(%58.6)	0.06
Aile öyküsü, n (%)	32(%27.6)	8 (%13.8)	0.03
Hiperlipidemi, n (%)	49 (%42.2)	23 (%39.7)	0.43

Alkol, n (%)	19 (%16.4)	1 (%1.7)	0.002
SVO, n (%)	16 (%13.8)	6 (%10.3)	0.35
KBH, n (%)	53 (%45.7)	21 (%36.2)	0.151
KOAH, n (%)	23 (%19.8)	10 (%17.2)	0.424
AF, n (%)	34 (%29.3)	10 (%25.3)	0.059
Laboratuvar Parametreleri			
Hemoglobin (g/dl)	12.4±2.2	12.9±2.2	0.828
Hematokrit	38.4±6.7	39.8±6.4	0.364
MCV (fL)	83.7±7.5	86.5±6.6	0.275
Platelet (x109/L)	246.5±96.3	252.0±78.3	0.705
Sodyum (mmol/L)	138.0±3.7	138.8±3.4	0.837
Potasyum (mmol/L)	4.6±0.7	4.3±0.6	0.182
Glukoz (mg/dl)	121 (82)	152 (106)	0.014
GFR (ml/dk)	51 (29)	72 (40)	0.002
Üre (mg/dl)	57 (39)	40 (29)	0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.39 (1)	0.98 (1)	0.018
SGOT (U/L)	18 (12)	17 (13)	0.870
SGPT (U/L)	15 (14)	17 (18)	0.908
Wbc (x109/L)	9.1 (3.9)	8.3 (4.5)	0.308

BMI: Body mass index, KB: Kan basıncı, KAH: Koroner arter hastalığı, KABG: Koroner arter bypass greftleme, SVO: Serebrovasküler olay, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, AF: Atrial fibrilasyon

P değeri<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmaya dahil edilen kişilerden hasta ve kontrol grubu arasında yaş, BMI, kalp hızı, sistolik KB, diyastolik KB, ek hastalıklar gibi demografik ve klinik özelliklere bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Bunun yanında Koroner arter hastalığı sıklığının hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu

görüldü (p=0.019). Yine hasta grubunda aile öyküsü (p=0.03), alkol tüketimi (p=0.002) kontrol grubuna göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Laboratuvar parametrelerinden de GFR (p=0.002) hasta grubunda daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlıyken, üre (p=0.001) ve kreatinin (p=0.018) değerleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Hasta ve Kontrol Grubumuzun Ekokardiyografik Ölçümleri

Hasta ve kontrol grubu ekokardiyografik parametreler açısından karşılaştırıldığında EAZ ve EDZ açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.743 ve 0.090). Ancak bunun yanında bakılan diğer ekokardiyografi parametrelerden DSC, SSC, LA çapı, PAB, sağ ventrikül S ve E, lateral duvar S ve E, septal S ve E, EDV, ESV, EF, mitral E ve A hızları, strain, strain rate ve E /E' SR hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Mitral E hızı p değeri=0.028, diğer parametrelerin p değeri 0.001).

Tablo 10. : Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik özellikleri

	Hasta Grubu (116) Mean±SD/Median (IQR)	Kontrol Grubu (58) Mean±SD/Median (IQR)	P
<i>Ekokardiyografi</i>			
DSC (mm)	56.8±7.7	45.3±4.5	0.001
SSC (mm)	44.3±8.7	27.8±4.0	0.001
LA (mm)	43.5±7.0	34.8±6.4	0.001
PAB (mmhg)	35(21)	30(9)	0.001
Sağ ventrikül S	9.7±2.6	12.7±3.1	0.001
Sağ ventrikül E	9.4±3.2	11.4±3.5	0.001
Lateral S	6.2±2.0	9.1±2.0	0.001
Lateral E	7.3±2.0	9.8±3.0	0.001

Septal S	5.3±1.2	8.0±1.8	0.001
Septal E	5.3±1.5	7.9±2.1	0.001
EDV (ml)	182.8 (90)	42,4 (32)	0.001
ESV (ml)	122.5 (60)	17.3 (14)	0.001
EF (%)	30.6 (11)	57.1 (13)	0.001
Mitral E (cm/s)	70.2±18.5	63.7±18.5	0.028
Mitral A (cm/s)	60.7±23.0	78.0±16.9	0.001
EAZ (cm/s)	96.3±29.5	97.8±22.5	0.743
EDZ (cm/s)	145.8±55.0	160.0 ±43.0	0.090
Apikal 4B strain	-7.3±2.6	-11.4±3.6	0.001
Apikal 3B strain	-6.7±2.9	-9.3 ±3.2	0.001
Apikal 2B strain	-6.7±3.0	-10.8±3.5	0.001
GLS	-7.2±2.46	-10.5±2.6	0.001
E strain rate	0.34 (0.4)	1.0 (0.5)	0.001
A strain rate	0,3 (0)	1.1 (1)	0.001
E/ E'SR	188,8 (323)	54.1 (21)	0.001

DSC: Diyastol sonu çap, SSC: Sistol sonu çap, LA: Left (sol) atriyum, PAB: Pulmoner arter basıncı, EDV: End diyastolik volüm, ESV: End sistolik volüm, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, EAZ: E akselerasyon zamanı, EDZ: E deselerasyon zamanı, GLS: Global longitudinal strain, SR: Strain rate

P değeri<0.05 istatikselsel olarak anlamlıdır.

Hasta Grubundaki Verilerin Mortalite, Rehospitalizasyon ve Yatış Süresi İle İlişkisi

Hasta grubunda yer alan kişiler hastane içi mortalite ve sağ kalım durumuna göre kendi içinde iki gruba ayrıldı. Mortalite olan grupta kalp hızı daha yüksek ve istatikselsel olarak anlamlıydı (p=0.037). DSC (p=0.001), LA çapı (p=0.044), kalsiyum (p=0.024), albümin (p=0.001) ve GFR (p=0.041) mortalite olan grupta daha düşük ve istatikselsel olarak anlamlıydı. Bunun yanında ProBNP mortalite olan grupta daha yüksek ve istatikselsel olarak anlamlıydı (p=0.001) (Tablo 11).

Tablo 11. : Hasta grubunda demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik parametrelerin hastane içi mortalite ve sağ kalım ile ilişkisi

	Mortalite (11)	Sağkalım (105)	P
	Mean±SD/Median (IQR)	Mean±SD/Median (IQR)	
BMI (kg/m ²)	24.9±7.5	29.0±6.0	0.038
Kalp hızı (atım/dakika)	97.0±17.3	82.5±22.0	0.037
Hipertansiyon, n (%)	6 (%54.5)	78 (%74.3)	0.149
Diyabetes mellitus, n (%)	3 (%27.3)	49 (%46.7)	0.182
Hiperlipidemi, n (%)	4 (%36.4)	45 (%42.9)	0.468
SVO, n (%)	2 (%18.2)	14 (%13.3)	0.467
KBH, n (%)	6 (%54.5)	47 (%45.7)	0.380
KOAH, n (%)	2 (%18.2)	21 (%20)	0.624
AF, n (%)	4 (%36.4)	30 (%28.6)	0.409
Beta bloker, n (%)	6 (%54.5)	77 (%73.3)	0.167
Diüretik, n (%)	6 (%54.5)	71 (%67.6)	0.289
ACEİ, n (%)	3 (%27.3)	61 (%58.1)	0.051
MRA, n (%)	1 (%9.1)	36 (%34.3)	0.079
DŞÇ (mm)	50.2±9.0	57.4±7.2	0.001
LA (cm)	39.5±7.7	44.0±6.7	0.044
Kalsiyum (mg/dl)	8.35±0.99	8.8±0.61	0.024
GFR (ml/dk)	29.9 (33)	51 (21)	0.041
Albumin (g/L)	32 (7)	38 (6)	0.001
ProBNP (ng/L)	13800 (32806)	5902 (9200)	0.001
EDV (ml)	140 (115)	182.9 (90)	0.246
ESV (ml)	101 (63)	124.2 (57)	0.302
EF (%)	31.7 (12)	30.3 (11)	0.943
Mitral E (cm/s)	67.3±14.4	70.6±19.0	0.585

Mitral A (cm/s)	67.6±18.9	59.9±23.4	0.376
EAZ (cm/s)	92.0±15.0	96.7±30.7	0.613
EDZ (cm/s)	116.8±56.6	148.9 ±54.1	0.065
Apikal 4B strain	-8.1±2.4	-7.2±2.7	0.383
Apikal 3B strain	-6.97±2.1	-6.6 ±3.0	0.804
Apikal 2B strain	-8.2±4.3	-6.6±2.8	0.168
GLS	-7.9±2.1	-7.2±2.4	0.366
E strain rate	0.1 (0.3)	0.35 (0.4)	0.139
A strain rate	0,42 (0)	0.3 (0)	0.228
E/ E'SR	600 (580)	184.4 (320)	0.119
Yatış süresi	7 (20)	6 (4)	0.772

ACEİ: Anjiotensin converting enzim inhibitörü, MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti, ProBNP: Pro-brain natriüretik peptid

P değeri<0.05 istatikselsel olarak anlamlıdır.

Yine hasta grubundaki kişiler bir aylık mortalite ve sağ kalım bakımından kendi içinde iki gruba ayrıldı. Kalp hızı mortalite olan grupta daha yüksek ve istatikselsel olarak daha anlamlıydı (p=0.030). Mortalite kolunda beta bloker ve ACEİ kullanım sıklığı daha az ve istatikselsel olarak anlamlıydı (p=0.043). DŞÇ (p=0.021), LA çapı (p=0.049), kalsiyum (p=0.015) ve albümin (p=0.001) mortalite olan grupta daha düşük ve istatikselsel olarak anlamlıydı. Bunun yanında ProBNP mortalite olan grupta daha yüksek ve istatikselsel olarak anlamlıydı (p=0.002). E strain rate mortalite olan kolda daha düşük ve istatiki olarak anlamlıyken (p=0.004), E/E'SR ise mortalite olan kolda daha yüksek ve yine istatiki olarak anlamlıydı (p=0.009) (Tablo 12).

Tablo 12. : Hasta grubunda demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik parametrelerin bir aylık mortalite ve sağ kalım ile ilişkisi

	Mortalite (16)	Sağkalım (100)	P
	Mean±SD/Median (IQR)	Mean±SD/Median (IQR)	
BMI (kg/m ²)	27.8±8.2	28.8±6.0	0.554
Kalp hızı (atım/dakika)	94.9±18.9	82.1±22.0	0.030
Hipertansiyon, n (%)	10 (%62.5)	74 (%74)	0.251
Diyabetes mellitus, n (%)	7 (%43.8)	45 (%45)	0.573
Hiperlipidemi, n (%)	5 (%31.2)	44 (%44)	0.249
SVO, n (%)	3 (%18.8)	13 (%13)	0.384
KBH, n (%)	8 (%50)	45 (%45)	0.457
KOAH, n (%)	3 (%18.8)	20 (%20)	0.606
AF, n (%)	6 (%37.5)	28 (%28)	0.308
Beta bloker, n (%)	8 (%50)	75 (%75)	0.043
Diüretik, n (%)	8 (%50)	69 (%69)	0.115
ACEİ, n (%)	5 (%31.2)	59 (%59)	0.036
MRA, n (%)	3 (%18.8)	34 (%34)	0.178
DŞÇ (mm)	52.7±8.7	57.4±7.3	0.021
LA (cm)	40.4±8.2	44.0±6.6	0.049
Potasyum (mmol/L)	4.3±0.8	4.6±0.6	0.050
Kalsiyum (mg/dl)	8.41±0.89	8.85±0.61	0.015
GFR (ml/dk)	41 (34)	51 (20)	0.216
Albumin (g/L)	32 (8)	38.5 (7)	0.001
ProBNP (ng/L)	13800 (30747)	4860 (9174)	0.002
EDV (ml)	166.6 (138)	182.3 (76)	0.876
ESV (ml)	116.4 (97)	121.2 (51)	0.719

EF (%)	31.7 (10)	30.3 (11)	0.513
Mitral E (cm/s)	67.3±19.4	70.7±18.4	0.501
Mitral A (cm/s)	67.6±16.7	59.7±23.7	0.318
EAZ (cm/s)	93.9±14.7	96.7±31.3	0.723
EDZ (cm/s)	119.4±54.7	150.1 ±54.1	0.038
Apikal 4B strain	-7.5±2.4	-7.3±2.7	0.777
Apikal 3B strain	-6.2±2.3	-6.7 ±3.0	0.623
Apikal 2B strain	-7.4±4.2	-6.7±2.8	0.503
GLS	-7.4±2.1	-7.2±2.5	0.742
E strain rate	0.1 (0.3)	0.36 (0.3)	0.004
A strain rate	0,3 (0)	0.3 (0)	0.774
E/ E'SR	600 (679)	184.4 (318)	0.009
Yatış süresi	6 (4)	7 (17)	0.732

Hasta grubundaki kişiler kendi içinde rehospitalize olan ve olmayan şeklinde de iki gruba ayrıldı. 43 hastanın bir ay içerisinde yeniden hastaneye yatış yaptığı görüldü. Rehospitalize olan hasta kolunda ACEİ kullanım sıklığı daha az ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.032). Apikal 3B strain değeri rehospitalize olan grupta daha düşük ve istatistiksel olarak daha anlamlıydı (p=0.010). E strain rate ve E/E'SR değeri iki grup arasında benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırayla p değeri 0.817 ve 0.470). Önceki tabloda yer alan beta bloker, DSC, LA çapı, kalsiyum ve albumin değerlerinin mortalite kolunda anlamlı çıktığı görülürken rehospitalizasyon kolunda istatistiksel olarak rehospitalize olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Benzer şekilde GLS değerinin rehospitalize olan ve olmayan hastalar arasında benzer p değerine sahip olduğu ve iki grup arasında istatiki olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0.462). Yatış süreleri rehospitalize olan grupta daha uzun ve istatistiksel

olarak anlamlıydı (p=0.003). Diğer klinik, demografik, laboratuvar ve ekokardiyografi parametreleri iki grup arasında benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 13).

Tablo 13. : Hasta grubunda demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik parameterlerin rehospitalizasyon ile ilişkisi

	Rehospitalizasyon var (43)	Rehospitalizasyon yok (73)	P
	Mean±SD/Median (IQR)	Mean±SD/Median (IQR)	
BMI (kg/m ²)	29.2±5.1	28.3±6.9	0.508
Kalp hızı (atım/dakika)	85.8±25.5	82.7±19.6	0.465
Hipertansiyon, n (%)	34 (%79.1)	50 (%68.5)	0.155
Diyabetes mellitus, n (%)	24 (%55.8)	28 (%38.4)	0.551
Hiperlipidemi, n (%)	19 (%44.2)	30 (%41.1)	0.447
SVO, n (%)	7 (%16.3)	9 (%12.3)	0.370
KBH, n (%)	22 (%51.2)	31 (%42.5)	0.237
KOAH, n (%)	7 (%16.3)	16 (%21.9)	0.314
AF, n (%)	15 (%34.9)	19 (%26)	0.211
Beta bloker, n (%)	33 (%76.7)	50 (%68.5)	0.231
Diüretik, n (%)	32 (%74.4)	45 (%61.6)	0.114
ACEİ, n (%)	29 (%67.4)	35 (%47.9)	0.032
MRA, n (%)	17 (%39.5)	20 (%27.4)	0.126
DŞÇ (mm)	57.1±7.1	56.5±8.0	0.686
LA (cm)	44.4±7.1	43.0±6.6	0.292
Potasyum (mmol/L)	4.7±0.76	4.55±0.62	0.148
Kalsiyum (mg/dl)	8.7±0.60	8.82±0.70	0.530
GFR (ml/dk)	47 (17)	51.5 (34)	0.224
Albumin (g/L)	38 (6)	37 (9)	0.469
ProBNP (ng/L)	5560 (8721)	7368 (15593)	0.554
EDV (ml)	196.8 (92)	169.8 (78)	0.154

ESV (ml)	129.9 (64)	117 (48)	0.117
EF (%)	33 (11)	30 (11)	0.268
Mitral E (cm/s)	73.9±20.4	68.1±17.1	0.102
Mitral A (cm/s)	58.4±24.7	61.8±22.3	0.535
EAZ (cm/s)	95.9±30.5	96.5±29.1	0.913
EDZ (cm/s)	149.2±54.1	143.8 ±55.7	0.611
Apikal 4B strain	-6.7±2.4	-7.63±2.7	0.116
Apikal 3B strain	-5.57±2.7	-6.7 ±3.0	0.010
Apikal 2B strain	-6.4±2.9	-6.9±2.9	0.457
GLS	-7.0±2.6	-7.4±2.36	0.462
E strain rate	0.37 (0.3)	0.32 (0.4)	0.817
A strain rate	0,32 (0)	0.3 (0)	0.765
E/ E'SR	178.3 (305)	221.8 (473)	0.470
Yatış süresi	7 (4)	6 (4)	0.003

5. TARTIŞMA :

Kalp yetmezliği halen dünyada kardiyovasküler hastalıklar arasında en sık görülenlerden biri olup ülkemizde de benzer klinik sonuçları görülmektedir. Son yıllarda kalp yetmezliği insidansı tüm dünyada artışa devam etmekte ve halen ölüm oranları çok yüksek düzeylerde seyretmektedir. Fizik muayenede kalp yetmezliğinden şüphelenilen hastalarda ayırıcı tanı amacıyla birçok laboratuvar tetkiki, görüntüleme yöntemi, non-invaziv ve invaziv tanı yöntemi kullanılmaktadır. Takdir edilir ki bu kadar yoğun içerikli istemler sağlık sistemine büyük yük getirmektedir. Ancak son zamanlarda yeni tanı alan kalp yetmezliği hastalarının sayısındaki artış ve kalp yetmezliği nedeniyle takip ve tedavisine devam edilen hastaların ölüm oranlarındaki artış klinisyenleri başka arayışlar içine sokmuştur. Aslında burada amaçlanan şey daha hastalık aşık hale gelmeden mikrovasküler düzeyde hasar başladığı zaman hastalığı tespit edebilmektir. Yine düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda diyastolik fonksiyonların yakın takip

edilmesi hastalığın klinik progresyonunun hangi aşamalara gelebileceğini tahmin etmek açısından çok önemlidir. Bunun için son yıllarda popüleritesi artan doku doppler parametreleri umut vadetmektedir. Ekokardiyografik olarak sol ventrikülün duvar gerilmesindeki erken dönemdeki değişiklikler kalp yetmezliği hastalarının prognozuna ve özellikle de mortalite öngördürücülüğüne büyük katkı sağlamıştır.

Çalışmamızda EF \leq 40 olan klinik olarak dekompanze kalp yetmezliği semptomları ve fizik muayene bulguları ile kardiyoloji kliniğine yatan hastalar başvurusunu müteakip ilk 24 saat içinde klinik, demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik olarak değerlendirildi ve ölçümlerine bakıldı. Buradaki amaç global longitudinal diyastolik strain ve strain rate' in hastane içi mortalite, bir aylık mortalite, hastanede yatış süresi ve bir ay içindeki rehospitalizasyonunu öngördürüp öngürmediğini değerlendirmektir. Çalışmamızın sonuçları E strain rate ve E/E'SR oranının bir aylık mortaliteyi öngördürmede önemli iki parametre olduğunu ortaya koydu.

Kalp yetmezliği olan hastalar ve kalp yetmezliği olmayan hastaların karşılaştırıldığı çalışmamızda geleneksel olarak kullanılan birçok parametreye bakılmıştır. Ancak bunlar arasında belki de en önemlileri ventrikül fonksiyonlarına direkt etki eden parametreler olmuştur. Bizim çalışmamızda diyastol sonu çap (hasta grubunda 56.8 ± 7.7 , kontrol grubunda 45.3 ± 4.5) ve sistol sonu çap (44.3 ± 8.7 vs. 27.8 ± 4.0) anlamlı derecede yüksekken, EF [30.6(11) vs. 57.1(13)] anlamlı derecede düşüktü (üçünün de p değeri <0.001). Literatüre bakıldığında, Shingo Minatoguchi ve arkadaşlarının yaptığı speckle tracking yöntemiyle hipertansif kalp yetmezliği hastalarının değerlendirildiği çalışmalarında diyastol sonu çap (54 ± 7.4 vs. 44.8 ± 3.9), sistol sonu çap (43 ± 8.2 vs. 28 ± 2.9) ve EF (41.8 ± 8.6 vs. 67 ± 6) olarak bulunmuş (her üçünün de p değeri <0.001) [83]. Shingo Minatoguchi ve arkadaşlarının bulduğu sonuç bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumluydu. Aslında bu beklenen bir durumdur. Çünkü kalp yetmezliği hastalarında

zamanla ventrikül fonksiyonları bozulur, ventrikül duvar gerginliği zayıflar ve ventrikül dilate hale gelir. Ventrikül diyastolü ve sistolü arasında fark sonuç olarak azalır ve ventrikül kompliyansı azalır.

Daniel A. Morris ve arkadaşlarının yapmış olduğu sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun bakıldığı parametrelerin alt sınırını belirlemeye yönelik çalışmada lateral duvar E (7.5 ± 2.5 vs. 13.9 ± 2.6) ve septal duvar E (5.3 ± 1.8 vs. 11.2 ± 2.1) ölçümleri sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış ve sonuçlar kalp yetmezliği hastalarında anlamlı bulunmuş [84]. Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde kalp yetmezliği hastalarında lateral ve septal duvar E ölçümü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Bunun en önemli klinik yansıması ise hastalarda sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunun göstergesi olmasıdır.

Po-Chau Hsu ve arkadaşlarının yaptığı atriyal fibrilasyon hastalarında erken diyastolik strain rate' in prognostik öneminin araştırıldığı çalışmalarında GLS değerine bakılmış -13.1 ± 3.4 olarak bulunmuştur [85]. Bu değer kalp yetmezliğinde beklenen değerden farklıdır. Björn Goebel ve arkadaşlarının yapmış olduğu dilate kardiyomiyopati hastalarında diyastolik strain rate'in prognostik öneminin araştırıldığı çalışmalarında GLS değeri -12 ± 4 olarak bulunmuş, tüm nedenlere bağlı ölüm, rehospitalizasyon, kalp nakli gibi primer sonlanım noktası olan grupta ise -8 ± 3 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$) [86]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kalp yetmezliği olan grupta kontrol grubu ile kıyaslanınca GLS değeri $p < 0.001$ bulunmuş ve kalp yetmezliğinde önemli bir prognostik parametre olduğunu kanıtlamıştır. Ancak Björn Goebel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada mortalite ve rehospitalizasyonun da dahil olduğu primer sonlanım noktasında p değeri < 0.001 olarak anlamlı bulunmuşken, bizim çalışmamızda hastane içi mortalite, bir aylık mortalite ve rehospitalizasyonu göstermesi bakımından bu değer istatiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun birden fazla sebebi olabilir. Björn Goebel ve arkadaşları

primer sonlanım noktasına kalp tranplantasyonu ve EF' nda kötüleşmeyi dahil etmiş ve bu şekilde primer sonlanım noktasını oluşturmuşken bizim çalışmamızda sadece mortalite ve yatış süresi dahil edilmiştir. Yine bizim çalışmamızdaki hasta sayısının çok olması ve takip süresinin kısa olması sonuçlar arasındaki farklılığın diğer sebepleri arasında sayılabilir.

Yi- Hsin Chan ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada sistolik kalp yetmezliği hastalarında E strain rate ve E/E'SR doku doppler parametrelerinin prognozu göstermedeki değerini araştırmışlardır [87]. Çalışmaya EF≤%40 olan 330 tane hasta alınıp çalışma retrospektif olarak yürütülmüştür. 46 ay takip yapılmış ve tüm sebeplere bağlı ölüm ve kalp transplantasyonu sonlanım noktasını oluşturmuştur. Çalışmanın sonucunda E strain rate ve E/E'SR' nin prognozun belirlenmesinde ve risk sınıflaması yapılmasında güçlü parametreler olduğu ortaya konulmuştur (her ikisinin de p değeri <0.001). Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur. Ancak bizim çalışmamız prospektif bir çalışma olması, hastaların yatışından sonraki ilk 24 saat içinde ölçümlerinin alınması ve çalışmanın sonlanım noktası olarak bir aylık mortalitenin baz alınması yönüyle bu çalışmadan ayrılmaktadır. Yi- Hsin Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmasının sonucu, kalp yetmezliği hastalarında E strain rate ve E/E'SR' nin prognozu ve mortaliteyi göstermede kolay ve güvenilir bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur.

ProBNP sol ventrikül sistolik ve disyatonik fonksiyonlarıyla yakından ilişkili güçlü bir parametredir. Sağlıklı bireylerde rutin olarak bakılan bir parametre değildir. Lireatürde Shingo Minagotuchi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ProBNP'nin kalp yetmezliğindeki önemi vurgulanmıştır [83]. Bizim çalışmamız da literatür ile uyumlu sonuçlara sahipti. ProBNP kalp yetmezliği hastalarında hem hastane içi mortalite hem de bir aylık mortaliteyi öngördürmesi bakımından önemli bir prognostik parametredir (p<0.05). Çalışmamızda proBNP' nin bir ay içerisinde rehospitalize olan hastalarda prognostik öneme sahip olmadığı görüldü (p=0.554).

Mark R. Stampehl ve arkadaşlarının yapmış olduğu kalp yetmezliği hastalarında speckle tracking ekokardiyografinin öngördürücülüğünün araştırıldığı çalışmalarında ACEİ ve beta bloker ilaç kullanımı ve kardiyak olay ilişkisine de bakılmış [88]. ACEİ kullanımı ile kardiyak olay gelişimi arasından istatistiksel anlamlılık yokken ($p=0.54$) beta bloker kullanımı ile aralarında istatiki anlamlılık mevcuttu ($p=0.005$). Bizim çalışmamız da beta bloker kullanımı açısından literatür ile uyumluydu. Bir aylık mortalite kolunda ölmüş hastaların beta bloker kullanım oranı daha azdı. Bu da beta blokerlerin kalp yetmezliği tedavisinde halen başucu ilaç olmasının önemini vurgulamaktadır. Bizim çalışmamız ACEİ kullanımı konusunda Mark R. Stampehl ve arkadaşlarından farklı sonuçlara sahipti. Çünkü onların çalışmasında kardiyak olay ile ilişkisi tespit edilememişken bizim çalışmamızda hem bir aylık mortalite de hem de rehospitalizasyonda önemli olduğu ortaya çıkmıştır. Çünkü ACEİ sol ventrikül remodellingi üzerine etki ederek sol ventrikül fonksiyonlarının kötüleşmesini engeller ve uzun vadede mortalite üzerine olumlu etkiler sağlar.

Literatür taraması yapıldığında kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve rehospitalizasyonun yatış süresi ile ilişkisinin incelendiği çalışma görülemedi. Bu anlamda bizim çalışmamız bir ilki teşkil etmektedir. Bizim çalışmamızda hastanede yatış süresinin hastane içi mortalite ve bir aylık mortalite üzerine direkt bir etkisinin olmadığı görüldü. Ancak yatış süresinin rehospitalizasyon ile ilişkisinin olduğu görüldü. Yatış süresi daha uzun olan hastaların yeniden hastaneye yatma sıklığının daha fazla olduğu görüldü ($p=0.003$).

Çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında; ACEİ ve beta bloker kullanımı kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan ilaçlar arasında yer almaya devam edeceğini birkez daha kanıtlamıştır. Diyastol sonu çap, sistol sonu çap ve EF kalp yetmezliği hastalarını kalp yetmezliği olmayan hastalardan ayıran en önemli parametrelerin başında gelir. Sol

ventrikülün diyastolik parametreleri arasında yer alan septal ve lateral duvar E değeri kalp yetmezliğini erken evrede gösteren parametreler arasında yer almaktadır. Kalp yetmezliğinin ciddiyeti hakkında önemli bilgi sağlayan parametrelerden birisi olan GLS bizim çalışmamızda mortalite ve rehospitalizasyon göstergesi bakımından yetersiz kalmıştır. Sol ventrikülün diyastolik duvar gerilmesi gösteren ve hastalığın erken evrede tanınmasına ciddi katkı sağlayan E strain rate ve E/E'SR kalp yetmezliğinde mortaliteyi göstermede bağımsız bir prognostik göstergedir. E strain rate ve E/E'SR , GLS' den daha üstün bir parametredir.

KISITLILIKLAR

Çalışmamıza katılan hasta sayısının az olması, hasta takip süresinin kısa olması kısıtlılıklarımızdandır. Çalışmamıza alınan hasta grupları arasında atriyal fibrilasyon gibi uzun vadede ventrikül fonksiyonlarına etkisi olan hastalıkların dahil edilmesi kısıtlılıklarımızdandır. Mortalite olan gruptaki hastaların ölüm sebeplerinin net olarak bilinmemesi nedeniyle non-kardiyak ölüm sebeplerinin dışlanamamış olması kısıtlılıklarımız arasında yer almaktadır.

6. SONUÇ:

Sonuç olarak kalp yetmezliği hastalarında E strain rate ve E/E'SR hastalarda prognozu ve mortaliteyi göstermede diğer doku doppler parametrelerine göre üstün bir parametredir. Kolay uygulanabilir olması, günlük pratikte kolayca ulaşılabilmesi ve ucuz olması bu yöntemin en cazip tarafıdır. Bu parametrelerle alakalı bugüne kadar yapılan çalışmaların hemen hepsi retrospektif yapılmış olup bizim çalışmamız prospektif olması anlamında bu alanda bir ilki teşkil etmektedir. Yüksek öngördürücülük oranı sayesinde ve yüksek doğruluk oranlarıyla gelecekte klinisyenlerin rutin ekokardiyografik ölçümlerinin bir parçası haline geleceğe benzemektedir. Son olarak E/E'SR diğer doku doppler parametrelerine göre üstün olan bir sol ventrikül diyastolik fonksiyon göstergesidir.

7. KAYNAKLAR:

1. Hardy, D. *The booming dynamics of aging: From awareness to action.* in *Report of the 2005 White House Conference on Aging.* 2005.
2. Bleumink, G.S., et al., *Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study.* *Eur Heart J*, 2004. **25**(18): p. 1614-9.
3. Ceia, F., et al., *Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study.* *Eur J Heart Fail*, 2002. **4**(4): p. 531-9.
4. Mosterd, A. and A.W. Hoes, *Clinical epidemiology of heart failure.* *Heart*, 2007. **93**(9): p. 1137-46.
5. Redfield, M.M., et al., *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic.* *JAMA*, 2003. **289**(2): p. 194-202.
6. Go, A.S., et al., *Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association.* *Circulation*, 2013. **127**(1): p. e6-e245.
7. Degertekin, M., et al., *[Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study].* *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2012. **40**(4): p. 298-308.
8. Djousse, L., J.A. Driver, and J.M. Gaziano, *Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure.* *JAMA*, 2009. **302**(4): p. 394-400.
9. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* *Eur Heart J*, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
10. Levy, D., et al., *Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure.* *N Engl J Med*, 2002. **347**(18): p. 1397-402.
11. Owan, T.E., et al., *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction.* *N Engl J Med*, 2006. **355**(3): p. 251-9.
12. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart, F., *The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis.* *Eur Heart J*, 2012. **33**(14): p. 1750-7.
13. Maggioni, A.P., et al., *EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot).* *Eur J Heart Fail*, 2013. **15**(7): p. 808-17.
14. Pocock, S.J., et al., *Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies.* *Eur Heart J*, 2013. **34**(19): p. 1404-13.

15. Gerber, Y., et al., *A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010*. JAMA Intern Med, 2015. **175**(6): p. 996-1004.
16. Cannon, C.P., et al., *Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban*. N Engl J Med, 2001. **344**(25): p. 1879-87.
17. Zile, M.R. and D.L. Brutsaert, *New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function*. Circulation, 2002. **105**(11): p. 1387-93.
18. Mehta, S.R., et al., *Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(1): p. 37-43.
19. Nohria, A., E. Lewis, and L.W. Stevenson, *Medical management of advanced heart failure*. JAMA, 2002. **287**(5): p. 628-40.
20. McMurray, J.J., *Clinical practice. Systolic heart failure*. N Engl J Med, 2010. **362**(3): p. 228-38.
21. Chen, J., et al., *National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008*. JAMA, 2011. **306**(15): p. 1669-78.
22. Dunlay, S.M., et al., *Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(18): p. 1695-702.
23. Hunt, S.A., et al., *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society*. Circulation, 2005. **112**(12): p. e154-235.
24. Davie, A.P., et al., *Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use?* QJM, 1997. **90**(5): p. 335-9.
25. Mant, J., et al., *Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care*. Health Technol Assess, 2009. **13**(32): p. 1-207, iii.
26. Oudejans, I., et al., *Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests*. Eur J Heart Fail, 2011. **13**(5): p. 518-27.
27. Fonseca, C., *Diagnosis of heart failure in primary care*. Heart Fail Rev, 2006. **11**(2): p. 95-107.
28. Rutten, F.H., et al., *Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic*

- obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study.* BMJ, 2005. **331**(7529): p. 1379.
29. Hawkins, N.M., et al., *Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology.* Eur J Heart Fail, 2009. **11**(2): p. 130-9.
 30. Daniels, L.B., et al., *How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study.* Am Heart J, 2006. **151**(5): p. 999-1005.
 31. Schocken, D.D., et al., *Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States.* J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(2): p. 301-6.
 32. van Riet, E.E., et al., *Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion.* Eur J Heart Fail, 2014. **16**(7): p. 772-7.
 33. Kelder, J.C., et al., *The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure.* Circulation, 2011. **124**(25): p. 2865-73.
 34. Davie, A.P., et al., *Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction.* BMJ, 1996. **312**(7025): p. 222.
 35. Thomas, J.T., et al., *Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure.* Am J Med, 2002. **112**(6): p. 437-45.
 36. Karelehto, E., et al., *Seroepidemiology of Parechovirus A3 Neutralizing Antibodies, Australia, the Netherlands, and United States.* Emerg Infect Dis, 2019. **25**(1): p. 148-152.
 37. Roberts, E., et al., *The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting.* BMJ, 2015. **350**: p. h910.
 38. Maisel, A., et al., *State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice.* Eur J Heart Fail, 2008. **10**(9): p. 824-39.
 39. Zaphiriou, A., et al., *The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study.* Eur J Heart Fail, 2005. **7**(4): p. 537-41.
 40. Kelder, J.C., et al., *Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure.* J Card Fail, 2011. **17**(9): p. 729-34.
 41. Madamanchi, C., et al., *Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure.* Int J Cardiol, 2014. **176**(3): p. 611-7.
 42. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography*

and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015. **16**(3): p. 233-70.

43. Rudski, L.G., et al., *Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010. **23**(7): p. 685-713; quiz 786-8.
44. Gonzalez, J.A. and C.M. Kramer, *Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance*. *Curr Heart Fail Rep*, 2015. **12**(4): p. 276-83.
45. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus, D., et al., *ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents*. *Circulation*, 2010. **121**(22): p. 2462-508.
46. Moon, J.C., et al., *Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013. **15**: p. 92.
47. Yoshida, A., et al., *Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure*. *Eur J Heart Fail*, 2013. **15**(2): p. 166-75.
48. Jolicoeur, E.M., et al., *Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(19): p. 2092-2100.
49. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016. **69**(12): p. 1167.
50. Stewart, S., et al., *The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK*. *Eur J Heart Fail*, 2002. **4**(3): p. 361-71.
51. Gheorghiade, M., et al., *Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives*. *Heart Fail Clin*, 2013. **9**(3): p. 285-90, v-vi.
52. Ambrosy, A.P., et al., *The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(12): p. 1123-1133.
53. McMurray, J.J., et al., *Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(11): p. 993-1004.
54. Granger, C.B., et al., *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial*. *Lancet*, 2003. **362**(9386): p. 772-6.

55. Group, C.T.S., *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*. N Engl J Med, 1987. **316**(23): p. 1429-35.
56. Investigators, S., et al., *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions*. N Engl J Med, 1992. **327**(10): p. 685-91.
57. Garg, R. and S. Yusuf, *Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials*. JAMA, 1995. **273**(18): p. 1450-6.
58. Packer, M., et al., *Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group*. Circulation, 1999. **100**(23): p. 2312-8.
59. Investigators, S., et al., *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure*. N Engl J Med, 1991. **325**(5): p. 293-302.
60. Marwick, T.H., et al., *Recent developments in heart failure imaging*. JACC Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(4): p. 429-39.
61. Pitt, B., 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**(10): p. 709-17.
62. Zannad, F., et al., *Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms*. N Engl J Med, 2011. **364**(1): p. 11-21.
63. Faris, R.F., et al., *Diuretics for heart failure*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(2): p. CD003838.
64. Faris, R., et al., *Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials*. Int J Cardiol, 2002. **82**(2): p. 149-58.
65. Swedberg, K., et al., *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study*. Lancet, 2010. **376**(9744): p. 875-85.
66. Digitalis Investigation, G., *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure*. N Engl J Med, 1997. **336**(8): p. 525-33.
67. Desai, A.S., et al., *Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials*. JAMA, 2004. **292**(23): p. 2874-9.
68. Banner, N.R., et al., *UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation*. Heart, 2011. **97**(18): p. 1520-7.
69. Mehra, M.R., et al., *Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(9): p. 1024-42.

70. Jessup, M., et al., *2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation*. *Circulation*, 2009. **119**(14): p. 1977-2016.
71. Hershberger, R.E., et al., *Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure*. *J Card Fail*, 2003. **9**(3): p. 180-7.
72. Rose, E.A., et al., *Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(20): p. 1435-43.
73. Young, J.B., et al., *Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial*. *JAMA*, 2003. **289**(20): p. 2685-94.
74. Stoylen, A., et al., *Strain rate imaging by ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2000. **13**(12): p. 1053-64.
75. Yu, C.M., et al., *Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy*. *Circulation*, 2004. **110**(1): p. 66-73.
76. Stoylen, A., G. Skjelvan, and T. Skjaerpe, *Flow propagation velocity is not a simple index of diastolic function in early filling. A comparative study of early diastolic strain rate and strain rate propagation, flow and flow propagation in normal and reduced diastolic function*. *Cardiovasc Ultrasound*, 2003. **1**: p. 3.
77. Kowalski, M., et al., *The feasibility of ultrasonic regional strain and strain rate imaging in quantifying dobutamine stress echocardiography*. *Eur J Echocardiogr*, 2003. **4**(2): p. 81-91.
78. Voigt, J.U. and F.A. Flachskampf, *Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function*. *Z Kardiol*, 2004. **93**(4): p. 249-58.
79. Voigt, J.U., et al., *Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia*. *Circulation*, 2003. **107**(16): p. 2120-6.
80. Pislaru, C., et al., *Ultrasound strain imaging of altered myocardial stiffness: stunned versus infarcted reperfused myocardium*. *Circulation*, 2004. **109**(23): p. 2905-10.
81. Abraham, T.P., et al., *Time to onset of regional relaxation: feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(9): p. 1531-7.
82. Wang, J., et al., *Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures*. *Circulation*, 2007. **115**(11): p. 1376-83.

83. Minatoguchi, S., et al., *Evaluation of systolic and diastolic properties of hypertensive heart failure using speckle-tracking echocardiography with high volume rates*. Heart Vessels, 2017. **32**(10): p. 1202-1213.
84. Morris, D.A., et al., *Lower limit of normality and clinical relevance of left ventricular early diastolic strain rate for the detection of left ventricular diastolic dysfunction*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018. **19**(8): p. 905-915.
85. Hsu, P.C., et al., *The ratio of early mitral inflow velocity to global diastolic strain rate as a useful predictor of cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation*. J Am Soc Echocardiogr, 2014. **27**(7): p. 717-25.
86. Goebel, B., et al., *Early diastolic strain rate predicts response to heart failure therapy in patients with dilated cardiomyopathy*. Int J Cardiovasc Imaging, 2014. **30**(3): p. 505-13.
87. Chan, Y.H., et al., *Ratio of transmitral early filling velocity to early diastolic strain rate predicts outcomes in patients with systolic heart failure*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. **18**(1): p. 79-85.
88. Stampehl, M.R., et al., *Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction*. Echocardiography, 2015. **32**(1): p. 71-8.