

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**PRİMER KORUMA AMACIYLA İMPLANTE EDİLEBİLİR
KARDİYOVERTER DEFİBRİLATÖR İMPLANTASYONU
YAPILAN HASTALARIN TERAPİ İHTİYACI AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. PELİN ABATAŞ SEÇKİN

ANKARA, 2025

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**PRİMER KORUMA AMACIYLA İMPLANTE EDİLEBİLİR
KARDİYOVERTER DEFİBRİLATÖR İMPLANTASYONU
YAPILAN HASTALARIN TERAPİ İHTİYACI AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. PELİN ABATAŞ SEÇKİN

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. Hüseyin Murat Özdemir
Doç. Dr. Serkan Ünlü
Doç. Dr. Burak Sezenöz

ANKARA, 2025

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin planlanması ve hazırlanmasında büyük emeği olan; her aşamasında bana rehberlik ederek bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, gösterdikleri sabır, anlayış ve kattıkları her değerli bilgi için kıymetli hocalarım ve danışmanlarım Doç. Dr. Serkan Ünlü, Doç. Dr. Burak Sezenöz ve Prof. Dr. Hüseyin Murat Özdemir'e en derin teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmama değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Özlem Gülbahar'a ve Dr. Nazlı Canpunar'a ayrıca teşekkür ederim.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ailesinin bir üyesi olmaktan her zaman onur ve mutluluk duydum. İhtisasım süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle yanımda olan, bakış açılarından ilham aldığım başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Rıdvan Yalçın olmak üzere tüm değerli ve saygıdeğer hocalarıma şükran borçluyum.

Bu zorlu yolculukta, en yoğun nöbetleri ve en çetin sınavları birlikte göğüslediğimiz; mesleki anlamda birlikte büyüdüğümüz ve zamanla bir aileye dönüştüğümüz sevgili asistan arkadaşlarıma ve Kardiyoloji kliniğinin tüm emektar çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Tez ve asistanlık sürecimde, her ihtiyaç duyduğumda başvurabileceğim bir rehber olarak yanımda olan; desteğini, sevgisini ve tecrübesini hiç esirgemeyen değerli hocam ve aynı zamanda canım ablam Dr. Öğr. Üyesi Özden Seçkin'e,

Sürecin en başından bu yana tüm sorularıma sabırla cevap veren, yolu gösteren, çalışmalarından örnek aldığım Dr. Ayça Yamak’a ve Dr. Muhammet Küçükbarıdaslı’ya, hasta toplama sürecinde gönülden yardımlarını sunan Aleyna Coşar’a içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana inanan, her zaman arkamda duran, maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen; eğitimime, gelişimime ve karakterime katkı sağlayan sevgili babam Ünal Abataş’a, fedakarlığı ve sonsuz sevgisiyle yanımda olan annem Meral Abataş’a ve canım kardeşim Burak Abataş’a minnettarım.

Bu zorlu ve uzun sürecin en yakın şahidi, desteğini ve sevgisini her an hissettiren, varlığıyla bana güç veren, sayesinde çok şanslı olduğumu bildiğim yol arkadaşım değerli eşim Mert Özgür Seçkin’e sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak; bizlere özgür ve çağdaş bir yaşamın kapılarını aralayan, bağımsızlık ve ilerleme yolunda örnek bir vizyonla Türkiye Cumhuriyeti’ni kuran Gazi Mustafa Kemal Atatürk’e sonsuz şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla,

Dr. Pelin Abataş Seçkin

Ankara,

Mayıs 2025

KABUL ve ONAY



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KABUL ve ONAY	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kalp yetersizliği tanımı.....	3
2.1.1. Terminoloji	4
2.1.2. Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Kalp Yetersizliği Prevalansı	5
2.1.4. Kalp Yetersizliği İnsidansı	6
2.2. Kalp Yetersizliği Etyolojisi	6
2.3. Kalp Yetersizliği Patogenezi	8
2.3.1. Kardiyak Faktörler	8
2.3.2. Hemodinamik Değişiklikler	10
2.3.3. Nörohumoral Aktivasyon	12
2.3.4. Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar	13
2.3.5. Diğer nörohormonlar.....	13
2.4. Kardiyak Fibrozis Mekanizmaları	15
2.5. Kalp yetersizliği semptomları.....	16

2.5.1. Kalp Yetersizliği ve Aritmi.....	17
2.6. Kalp yetersizliğinin sınıflandırılması	18
2.7. Tanı Yöntemleri	19
2.7.1 Biyokimyasal Belirteçler ve Kalp Yetersizliği	19
2.7.2. GDF-15 Molekülü.....	21
2.7.2.1. GDF-15 molekülünün Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkisi	23
2.7.3. Kalp Yetersizliği Tanısında Ekokardiyografinin Yeri	26
2.8. Kalp Yetersizliğinde Farmakolojik Tedavi yöntemleri	29
2.8.1 Düşük Ejeksiyon fraksiyonu kalp yetersizliği hastalarında farmakolojik tedaviler.....	30
2.8.1.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ).....	30
2.8.1.2. Anjiotensin Reseptör İnhibitörleri (ARB)	31
2.8.1.3. Anjiyotensin Reseptörü-Neprilisin İnhibitörü ARNİ (Sakubitril/Valsartan).....	32
2.8.1.4. Beta Blokörler (BB)	32
2.8.1.5. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA)	33
2.8.1.6. SGLT2 İnhibitörleri (Dapagliflozin, Empagliflozin)	34
2.8.2. Orta ve Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu hastalarda farmakolojik tedaviler.....	34
2.9. Kalp Yetersizliği Cihaz tedavileri	37
2.9.1. İmplant edilebilir Kardiyoverter Defibrilatörler (ICD)	39
2.9.1.1. Birincil Koruma Amacıyla ICD Takılması.....	41
2.9.1.2. Sekonder Koruma Amacıyla ICD takılması.....	43

2.9.1.3. Kardiyomiyopati Zemininde Kalp Yetersizliği Hastalarında Primer ve Sekonder Koruma Amacıyla ICD İmplantasyonu	44
2.9.1.3.1. Kardiyomiyopati Hastalarında Primer Koruma.....	45
2.9.1.3.2 Kardiyomiyopati Hastalarında Sekonder Koruma.....	46
2.9.1.4. Konjenital kalp hastalarında ICD implantasyonu	47
2.9.2. Kardiyak Resenkronizasyon Terapisi (CRT).....	48
2.9.2.1. Kardiyak Resenkronizasyon Terapisi (CRT) endikasyonları ve kontraendikasyonları	50
2.9.3. Cihaz komplikasyonları	51
2.9.4. ICD/CRT-D'lerin Programlanması	52
2.9.5. ICD ve CRT-D'nin Maliyeti Üzerine Ekonomik Değerlendirme ve Sağlık Politikaları.....	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	56
3.2. Çalışma Metodu.....	57
3.2.1. Cihaz Kontrolü	57
3.2.2. Kan Örneği Alınması	58
3.3. İstatistiksel analiz.....	59
4. BULGULAR	61
5. TARTIŞMA	77
5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları	93
6. Sonuç	94
7. KAYNAKLAR	95

8. ÖZET	104
9. ABSTRACT	107
10. EKLER	110
11. ÖZGEÇMİŞ.....	111



KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
AF	: Atrial Fibrilasyon
AKÖ	: Ani Kardiyak Ölüm
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ANP	: Atrial Natriüretik Peptit
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörleri
ARNİ	: Anjiyotensin Reseptör–Neprilisin İnhibitörü
ARVC	: Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
BB	: Beta-Blokör
BNP	: Beyin Natriüretik Peptit
KMR	: Kardiyak Manyetik Rezonans
CO	: Kardiyak Debi
CRT	: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
DEFKY	: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
DKH	: Doğumsal Kalp Hastalığı
DKMP	: Dilate Kardiyomiyopati
DoSoVK	: Dilate Olmayan Sol Ventrikül Kardiyomiyopati
EACVI	: Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği

GDF-15	: Büyüme Farklılaşma Faktörü 15
HKMP	: Hipertrofik Kardiyomiyopati
ICD	: İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör
KEFKY	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği
KY	: Kalp Yetersizliği
LGE	: Geç Gadolinium Tutulumu
MI	: Miyokard İnfarktüsu
MRA	: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
NSVT	: Süreklilik Göstermeyen Ventriküler Taşikardi
NT-proBNP	: N-terminal Beyin Natriüretik Peptit
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RAAS	: Renin–Anjiyotensin–Aldosteron Sistemi
RKM	: Restriktif Kardiyomiyopati
SGLT-2 İ	: Sodyum–Glukoz Kotransport 2 İnhibitörü
SPECT	: Tek Foton Emisyon Tomografisi
TnT	: Troponin T
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
VF	: Ventriküler Fibrilasyon
VT	: Ventriküler Taşikardi

TABLÖLAR

Tablo 1. Kalp Yetersizliği Evreleme Tablosu (A–D) ACC/AHA 2022 Kalp Yetersizliği Evrelemesi.....	18
Tablo 2. Yaşlara göre KY tanısı koydurucu BNP ve NT-proBNP(ng/L) eşik değerleri.....	20
Tablo 3. Çalışmanın genel popölasyonuna ait bazal demografik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bilgiler	62
Tablo 4. Genel Hasta Popölasyonunda Medikal Tedavi Dağılımı.....	63
Tablo 5. ICD ve CRT-D Hastalarında Cihaz ve Terapi Dağılımı	64
Tablo 6. Hasta Popölasyonunun Biyokimyasal Laboratuvar Değerleri (kantitatif ortalama–medyan veriler).....	66
Tablo 7. Cihazdan Uygun Terapi Alan ve Almayan Hastalar Arasında Klinik, Ekokardiyografik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	68
Tablo 8. Cihazdan Uygun Terapi Alan ve Almayan Hastalarda Medikal Tedavilerin Karşılaştırılması	70
Tablo 9. Tüm Hasta Popölasyonundaki şokla İlişkili Öngördürücü Değerşkenlerin Tek ve Çok Değerşkenli Analizi.....	72

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tüm hasta popülasyonunda GDF-15 seviyesinin ICD şoku öngördürmesine ilişkin ROC eğrisi analizi	75
Şekil 2. Şok alma dışı sebeple başvuran hastalarda GDF-15 seviyesinin ICD şoku öngördürmesine ilişkin ROC eğrisi analizi	76



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği prevalansı insan ömrünün uzaması, kronik hastalıkların yaygınlaşması ve akut kardiyak olaylarda sağkalım oranlarının iyileşmesi nedeniyle dünyada yaşlanan nüfusla birlikte gittikçe artmaktadır. [1]

Kalp yetersizliğine sebebiyet veren altta yatan birçok farklı etyoloji mevcut olmakla birlikte başlıca nedenlerinden biri iskemik kalp hastalığıdır.[2]

Kalp yetersizliği tedavisindeki temel hedef hastaların semptomlarını azaltmak, tekrarlayan hospitalizasyonu önlemek, yaşam süresini uzatmak ve hastaların yaşam kalitelerini arttırmaktır. [3]

Günümüzde kılavuz önerileri doğrultusunda iskemik kalp hastalığına bağlı düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetersizliği hastaları 3 aydan uzun süreli optimal medikal tedaviyi almalarına rağmen Newyork Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitelerinin sınıf II veya III olması durumunda ani kardiyak ölüm ve ventriküler aritmilerden primer koruma amacıyla implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) implantasyonu yapılması kuvvetle önerilir.(2) Yapılan çalışmalar sonucu non-iskemik düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda primer koruma amacıyla ICD implantasyonu 2021 Kalp yetersizliği kılavuzunda sınıf I öneri statüsünden çıkarılarak sınıf IIa düzeyine geriletilmiştir. [4]

Kalp yetersizliği için verilen optimal medikal tedavide; anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiotensin reseptör blokörleri (ARB),

beta-blokör ve mineralokortikoid reseptör blokörlerinin (MRA) yanı sıra, anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü (ARNİ) ve sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT-2 i) gibi yeni moleküllerin eklenmesi, yalnızca kardiyak yeniden yapılanma üzerinde değil, elektrofizyolojik yeniden yapılanma üzerinde de olumlu etkiler sağlamaktadır. Bu sayede bu ilaçların ani kardiyak ölüm ve ventriküler aritmilerin önlenmesinde de katkı sağladığı gösterilmiştir. [5]

Güncel çalışmalarda bu tedavi protokollerinin tamamına pratikte erken dönemde başlanamaması, önerilen maksimum dozlara ulaşmanın zaman alması ve ilaçların etkinliğinin genellikle üç ay veya daha uzun sürede ortaya çıkması gibi faktörler göz önüne alındığında, ICD implantasyonunun gerekliliği ve zamanlaması klinik açıdan tartışmalı bir konu haline gelmiştir.

Uzun dönem takiplerde, hastaların ICD'den uygun veya uygunsuz şok terapileri alıp almadıkları değerlendirildiğinde, bu tedavi yönteminin hastalar açısından fayda mı yoksa potansiyel zarar mı doğurduğu sorusu gündeme gelmektedir.

Bu tez çalışmasında, birincil koruma amacıyla ICD veya Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (CRT-D) implantasyonu yapılan hastalarda uygun tedavi ve almayanlar arasındaki klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması, uygun tedavi ön gördürücülerinin araştırılması ve bu bağlamda görece yeni bir sitokin olan Büyüme Farklılaşma Faktörü 15'in yerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp yetersizliği tanımı

Kalp yetersizliği (KY) nefes darlığı, ayak bileği şişmesi ve yorgunluk gibi ana semptomlar ve yüksek jugüler venöz basınç, pulmoner ral, periferik ve splanknik ödem gibi bulgularla karakterize edilen kronik ve progresif bir klinik sendromdur. Bu sendrom kalbin yapısal ve/veya işlevsel bir anormalliğinden kaynaklanır ve sonuç olarak yüksek intrakardiyak basınçlar ve/veya dinlenme veya egzersiz sırasında yetersiz kardiyak debi ile ilişkilidir. [6]

KY kardiyak fonksiyon bozukluğunun altında yatan etiyolojinin belirlenmesi büyük önem taşır. Çünkü altta yatan patolojiye yönelik spesifik tedavilerin uygulanması, hastalığın seyrinin daha etkili bir şekilde yönetilmesini sağlar. KY genellikle miyokardiyal disfonksiyona bağlı gelişir ve bu disfonksiyon sistolik, diyastolik ya da her iki tipte olabilir. Bununla birlikte kapak hastalıkları, perikard ve endokard patolojileri ile ritm ve iletim bozuklukları da kalp yetersizliğine neden olabilir veya mevcut tabloya katkıda bulunabilir.[4]

KY bireylerin günlük yaşamlarını önemli ölçüde kısıtlamakta ve yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu kronik hastalık sürecinde sık hospitalizasyon ve tedavi maliyetlerinin yüksekliği, kalp yetersizliğini toplum ve sağlık sistemleri açısından önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmekte ve ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır.

2.1.1. Terminoloji

Geleneksel olarak KY tanımı sol ventrikül EF ölçümüne dayalı olarak düşük-hafif azalmış-korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bunun ana nedeni **düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEFKY)** olan hastaları içeren çalışmalarda bu hastaların sonuçlarını iyileştiren ilaç ve cihazların başarılı bir şekilde belirlenmiş olmasıdır. [5] DEFKY’de EF<%40 olan hastalar, nörohormonal aktivasyon, taşikardi veya sol ventrikül (SoV) dissenkronisi gibi mekanizmaların SoV disfonksiyonunun ilerlemesine ve hastaların klinik sonuçlarına katkıda bulunduğu bir fenotip oluşturur. [7]

Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği; EF’nin %41-49 aralığında olduğu grubu tanımlar.

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (KEFKY); EF>%50 olup kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel patolojilerine bağlı artmış natriüretik peptik seviyeleri ve konjestif semptom ve bulgularla karakterizedir. [4] Mekanizmasında kalbin sistolik fonksiyonundan ziyade diyastolik fonksiyonun daha çok etkilenmiş olduğu düşünülür. [4]

Hastalar bir kez tanı aldıktan sonra hastalığın doğası gereği kardiyak yapı ve fonksiyonlarında iyileşme beklenmez. Akut alevlenme dönemleri arasında hastaların nispeten klinik olarak stabil seyrettiği kronik KY şikayet ve semptomlarının daha az olduğu, nispeten övolemik sıvı dengesinin olduğu ve bu nedenle hastane yatış ihtiyacının az olduğu, ayaktan poliklinik başvurularının

devam ettiği, optimal medikal tedavilerinin mutlak idame ettirilmesi gereken dönemi ifade eder.

2.1.2. Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi

Gelişmiş ölkelerde kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisindeki ilerlemeler sayesinde KY daha iyi yönetim ve kontrol altında olsa da uzamış insan ömrü nedeniyle hastalığın insidansı hâlen yükselmektedir. Dünya genelinde 2017 yılından itibaren ortalama 64 milyon kişinin KY ile yaşadığı tahmin edilmektedir. Ayrıca KY prevalansının kıtalar arasında farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. [8]

2.1.3. Kalp Yetersizliği Prevalansı

2017 yılındaki verilere bakıldığında en yüksek prevalans 1133–1196/ 100 000 oranla merkez Avrupa, kuzey Afrika, orta Doğuda görülürken; en düşük prevalansın 498–595/100 000 oran ile doğu Avrupa ve güney Asya’da görüldüğü açıklandı. Gelişmiş ölkelerde prevalansın %1-3 olarak görüldüğü söylenebilirken güney Amerika ve Afrika gibi bölgelerden veri elde edilemediği için gerçek prevalans ortaya konamamaktadır. Batı ölkelerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre KY hastalarının %50’si DEFKY’lidir. Fakat iskemik kalp hastalığının tedavisi günümüzde oldukça ilerlemiş olduğundan gelecekte DEFKY prevalansının stabil kalması ve KEFKY’li hasta prevalansının artması beklenmektedir. [8]

Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin (ESC) uzun dönem kayıtlarına baktığımızda kalp yetersizliği nedeniyle ayaktan başvuran hastaların %60’ında DEFKY, %24’ünde hafif azalmış EF’li KY ve %16’sında KEFKY olduğu

bildirilmektedir ve bu hastaların %50'sinden fazlasının kadın olduğu kaydedilmiştir. [4]

2.1.4. Kalp Yetersizliği İnsidansı

KY insidansının tam olarak ortaya konması verilerin limitli olması nedeniyle oldukça zordur. Gelişmiş ülkelerde insidansın geçtiğimiz yüzyılda pik çizdikten sonra platoya ulaşmış ve şuan da büyük ölçüde azalmaya başladığı bilinmektedir. Avrupa'da Kalp Yetersizliği Cemiyetinin yapmış olduğu araştırmalara göre KY yılda 1000 kişinin ortalama 3,2'sinde görülmektedir. Yapılan çalışmalar halen DEFKY görülme insidansının KEFKY'e göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. İnsidansın yaşla birlikte artmakta olduğu ve sosyoekonomik durumun kötü olduğu yerlerde daha yüksek olduğu bilinmektedir. [8]

KY popülasyonundaki bu hızla artış karşısında Türkiye'deki verileri henüz tam bilinmese de 2012 yılında Amerika Birleşik Devleti'nde KY ile ilgili toplam maliyetin 30.7 milyar dolar olduğu tahmin edilmiştir. Öngörüler, bu maliyetin 2030 yılına kadar %127 artarak 69.8 milyar dolara ulaşacağını ve bu artışın her bir ABD'li yetişkin için yaklaşık 244 dolarlık bir mali yük getireceğini göstermektedir. [8]

2.2. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

KY etyolojik açıdan son derece heterojen bir hastalık olup; yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve coğrafi faktörlere göre belirgin farklılıklar gösterebilir. En yaygın nedenlerden biri iskemik kalp hastalığıdır ve Avrupa ile Doğu

lkelerinde hastaların %50'sinden fazlasında bu etiyoloji ön plandadır; Pasifik Asya ve Latin Amerika'da bu oran %30–40 iken, Sahra altı Afrika'da %10'un altındadır.[9] İskemik kalp hastalığı bulunan erkeklerin %65'inde, kadınların ise %48'inde KY gelişme riski bildirilmiştir. Ayrıca, kadınların miyokard enfarktüsü sonrası ilk 6 ayda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış oranları erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. [8] Non-iskemik nedenler arasında hipertansiyon dikkat çekmektedir; hipertansiyon, SV diyastolik disfonksiyonundan başlamak üzere, progresif şekilde ventriküler hipertrofiye ve sistolik disfonksiyona ilerleyerek KY'e yol açabilir. Hipertansiyonu olan bireylerde KY gelişme riski yaklaşık %15 daha yüksektir.[10] Bir diğerk önemli etyolojik grup kapak hastalıklarıdır; gelişmekte olan lkelerde romatizmal kökenli kapak hastalıkları genç popülasyonda halen önemini korurken, gelişmiş lkelerde dejeneratif kapak patolojileri yaşı bireylerde daha sık görülmektedir. [11] Kardiyomiyopatiler ise kalp yetersizliğinin diğerk yaygın ve karmaşık nedenlerini oluşturur. İdiopatik dilate kardiyomiyopati DEFKY hastalarının yaklaşık %30'unu oluşturmakta olup, kalp nakli gereksiniminin de başlıca sebeplerindendir. Genetik mutasyonlar (rneğink titin, lamin A/C), viral enfeksiyonlar, toksinler (alkol, kokain) ve kemoterapötik ajanlar bu tabloda rol oynayabilir. Hipertrofik, restriktif, aritmojenik ve peripartum kardiyomiyopati gibi primer kardiyomiyopatilerin yanı sıra, amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis gibi sistemik hastalıklara bağı gelişen sekonder kardiyomiyopatiler de nadir fakat klinik olarak anlamlı nedenlerdir. [12] [13] Bu geniş etyolojik spektrum göz önünde bulundurulduğunda, özellikle DEFKY tanısı almış hastalarda altta yatan nedenin

doğru belirlenmesi, tedavi planının şekillendirilmesi ve ileri cihaz tedavileri açısından uygun hasta seçiminin yapılması açısından büyük önem taşımaktadır.

2.3. Kalp Yetersizliği Patogenezi

KY kalbin dokulara yeterli miktarda kan pompalama kapasitesini kaybetmesiyle karakterize bir klinik sendromdur. KY patofizyolojisi karmaşık bir süreç olup, kardiyak, nörohumoral, vasküler ve hücresel düzeylerde meydana gelen adaptif ve maladaptif mekanizmaları içerir. KY'nin bu çok katmanlı patofizyolojisinin anlaşılması, hastalığa yönelik etkili ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.3.1. Kardiyak Faktörler

a. Miyokard Disfonksiyonu:

KY'de genellikle miyokardın kasılma (sistolik disfonksiyon) veya gevşeme (diyastolik disfonksiyon) kapasitesinde azalma meydana gelir. KY başlığı altında bunlardan hangisinin meydana gelmiş olduğu önemlidir; çünkü tedavi hedefleri ve stratejileri buna göre belirlenir.

- **Sistolik Disfonksiyon:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşer (DEFKY). Bu durum kardiyomiyosit kaybı ile ilişkili olup, miyokard enfarktüsü, genetik mutasyonlar, miyokardit veya valvüler hastalıklar sonucu gelişebilir. Kalp kası hücrelerinin en temel ve en küçük birimi olan sarkomerlerde daha ince, uzamış ve düşük miyofibril yoğunluğu meydana gelir ve buna bağlı eksantrik yeniden şekillenme ile birlikte aşırı fibrotik

doku birikimi olur, miyokardiyal kontraktilite azalır ve kardiyak debi yetersiz hale gelir. [14]

- Diyastolik Disfonksiyon: Bu durum KEFKY’de görülür. Ventriküllerin düzgün şekilde gevşeyememesi ve intrakardiyak basınçların artması ile karakterizedir. KEFKY genellikle arteriyel hipertansiyon, tip 2 diyabet, obezite, böbrek yetersizliği, akciğer hastalıkları, karaciğer hastalıkları, uyku apnesi, amiloidoz ve kanser gibi durumlarda ortaya çıkan kardiyomiyosit hipertrofisi, hücreler arası fibrozis, azalmış kardiyomiyosit gevşemesi ve kronik inflamasyonun (proinflamatuvar mediatörler IL 1, IL 8, TNF α) yol açtığı yapısal ve hücresel değişiklikler sonucu gelişir. Bahsedilen bu komorbiditeler uzun vadede inflamatuvar süreçleri aktive ederek endotelial fonksiyon bozukluğunu tetikler. Endotelial disfonksiyon, nörohumoral aktivasyon, vazokonstriksiyon, artan oksidatif stres ve nitrik oksit dengesizliği gibi mekanizmalarla ilişkili olabilir. KEFKY, heterojen bir klinik tabloya sahiptir ve genellikle yaşlı bireylerde ve kadınlarda daha yaygın görülür. [15]

b. Ventriküler Remodelasyon:

Kronik ya da akut hasarın yol açtığı stres (örneğin hipertansiyon veya miyokard enfarktüsü sonrası), kalbin uzun süreli maruz kaldığı hacim veya basınç yükü gibi etkiler sonucu ventriküler dilatasyon veya hipertrofi olur. Kalbin içinde bulunduğu duruma adapte olabilmek için fizyolojik veya patolojik bir yanıt

başlatması gerekmektedir. Bu yanıt kardiyomiyositleri (hipertrofi, apoptoz, nekroz), fibroblastları (proliferasyon), endotel ve interstisyumu (hücre dışı matris) içerir. Bu yapısal değişiklikler miyokardiyal stresin artmasına ve disfonksiyonun ilerlemesine neden olur. [15] [16] Kısacası bir kısır döngünün meydana geldiği söylenebilir.

2.3.2. Hemodinamik Değişiklikler

KY sırasında kontraktilite bozulup kardiyak debi azaldığında, vücut dokularına yeterli oksijen ve besin sağlanamaz. Buna yanıt olarak çeşitli kompensatuar mekanizmalar devreye girer:

- Önyük Artışı: Venöz dönüş ve ventriküler dolum basıncı artar. Frank-Starling mekanizmasıyla kalp kası başlangıçta daha güçlü kasılır; ancak uzun dönemde miyokardiyal gerilme KY artırır.
- Ardyük Artışı: Artmış sempatik tonus ve vazokonstriktör faktörler (örneğin anjiyotensin II) nedeniyle periferik damar direnci artar. Bu durum kalp üzerindeki iş yükünü daha da artırır.

Karotid sinüs, aortik ark ve sol ventrikülde bulunan baroreseptörler, dolaşımdaki sıvı hacmindeki azalmayı algılayarak antidiüretik hormon (arginin-vazopressin) salınımını artırır ve böylece su tutulumu yoluyla ön yükü artırır. Ayrıca kalp üzerinde β_1 -reseptörlerle pozitif inotropik (β_1 -reseptörler aracılığıyla hücre içi cAMP ve kalsiyum ve buna bağlı kasılma artışı) ve kronotropik (kalp hızı artışı) etkileri oluştururken, böbrekler gibi periferik damar sisteminde α_1 -

reseptörler aracılığıyla vazokonstriksiyon yaparak ardyükü artırır ve böylelikle kan akışını yeniden düzenler.

Bu süreçlerin sürekli aktive edilmesi β 1-reseptörlerin azalmasına (%30 azalma), β 2-reseptörlerinde işlev kaybına, guanilat siklaz α proteinlerinin düşüşüne ve adenilil siklaz aktivitesinin azalmasına neden olur. Ancak bu adaptasyonlar bir diğer yandan kalp kası hücrelerini koruyarak aritmi riskini sınırlayabilir ve hücre ölümü (apoptoz) olasılığını azaltabilir.

Sol ventrikül fonksiyonu, miyokardın kasılma gücüne (kontraktilite), diyastolik dolum hacmi ve maksimal gerilme uzunluğu gibi ön yük faktörlerine ve periferik damar direnci ile aort uyumu gibi son yük faktörlerine bağlıdır. Frank-Starling mekanizması, kalbin kasılma kuvvetini düzenleyerek artan ön yüklerle birlikte atım hacmini artırabilme yeteneğini ifade eder. Bu mekanizma, hücresele düzeyde sarkolemmal uzunluk ile gerilim (veya kuvvet) arasındaki ilişkiye dayanır. Ancak bu ilişki KY gibi durumlarda değişiklik gösterebilir ve ön yükün daha fazla kuvvet artışına neden olamayacağı bir plato noktasına ulaşabilir. Frank-Starling mekanizması aynı zamanda sağ ve sol ventrikül arasındaki etkileşimleri içerir. Sol ventrikülün kasılması, ventriküler septum ve ortak perikardiyum gibi paylaşılan miyokardiyal yapıların etkisiyle sağ ventriküldeki basınç gelişimini şekillendirir. Benzer şekilde, sağ ventrikülün yüklenmesi (hacim veya basınç artışı), sol ventriküldeki miyositlerin gerilimini etkileyerek sol ventrikül fonksiyonunu belirler. Bu nedenle sol ventrikülün kuvvet üretimi sağ ventrikülden gelen ön yükten doğrudan etkilenir. Bir kalp döngüsü sırasında, ventrikül içindeki

basınç ve hacim değişimleri, basınç-hacim diyagramı ile gösterilebilir. Venöz dönüş ventriküler dolum basıncını artırarak ön yük üzerinde etkili olur ve böylece kardiyak performansı şekillendirir. [15]

2.3.3. Nörohumoral Aktivasyon

KY patofizyolojisinde nörohumoral sistemlerin aktivasyonu önemli bir rol oynar. Başlangıçta bu mekanizmalar kalp debisini artırmaya yardımcı olsada, uzun vade de maladaptif etkiler göstererek hastalığın ilerlemesine katkıda bulunurlar.

- Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS): Renal afferent arteriyol deki kan akımının ve makula densaya ulaşan sodyum miktarının azalması böbrekteki jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımına neden olarak renin-anjiyotensin-aldosteron aksının tetiklenmesine neden olur. Bu mekanizma, sodyum ve su tutulumu yoluyla plazma volümünü arttırmayı ve vazokonstriksiyonu tetikleyerek kalp debisini artırmayı hedefler. Ancak kronik RAAS aktivasyonu devam ettikçe ventriküler hipertrofi, fibrozis ve vasküler sertliğe neden olur.
- Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu: Kalp hızını artırır ve damarlarda vazokonstriksiyona sebep olur. Uzun dönemde kalbin artan iş yüküne bağlı miyokardiyal oksijen tüketimini artırır ve katekolamin toksisitesine sebebiyle miyokard hasarına neden olur.[17]

2.3.4. Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar

- Kalsiyum Homeostazı Bozuklukları: Kalp kası hücrelerinde sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımında ve yeniden depolanmasında bozukluklar meydana gelir. Bu kontraktıl fonksiyonu ve miyokardiyal relaksasyonu etkiler.
- Apoptoz ve Nekroz: Kronik stres ve oksidatif hasar miyosit kaybını artırır.
- Fibrozis: Kardiyak fibroblastların aktive olması ventriküler sertlik ve diyastolik disfonksiyona neden olur.

2.3.5. Diğer nörohormonlar

Sırasıyla atriyum ve ventriküllerin gerilimi sonucu salgılanan su ve tuz atılımına neden olan, vazodilatasyon sağlayan, RAAS aktivasyonunu engelleyen peptitler olan atrial natriüretik peptit (ANP) ve beyin natriüretik peptit (BNP) bir diğer nörohormonal mekanizmadır. [18] Bu peptitlerin bahsedilen diüretik, natriüretik, vazodilatör etkilerine ek olarak antifibrotik ve hızlı gevşeme (pozitif lusitropik) etkileride vardır. BNP özellikle KY tanı ve prognozunda klinikte sıkça kullanılır. İlk olarak prohormon olarak salgılanırlar aktif formlarına dönüşebilmeleri için N- terminal kısımlarından kesilmeleri gerekir. Bu hormonlar bahsedilen etkilerini birçok hücrede buluna guanilat siklaz bağımlı natriüretik peptit reseptörleri üzerinden gösterir. Salgilandıktan sonra yıkımları 2 yol ile gerçekleşir bunlardan biri hücre içinde lizozomal yıkım diğeri ise nötral endopeptinaz (diğer ismi ile neprisilin) ile enzimatik yıkımdır.

KY'de kalp debisinin azalması ve sistemik perfüzyonun bozulması, özellikle renal kan akımındaki azalma hipotalamus bağlantısıyla hipofiz üzerinden L-arginin-vazopressin (AVP) salınımını artırır. Bu sayede susama hissi ile birlikte su geri Emilimi artar. Bu yanıt aslında kompansatuar bir mekanizmayken uzun vadede KY kötüleştirir. Bu etkiyi V1a reseptörü üzerinden vazokonstriksiyon yoluyla periferik vasküler direnci dolayısı ile ardyüğü ve kalbin iş yükünü artırarak yapar. Buna ek olarak böbreklerdeki V2 reseptörlerini aktive ederek su geri Emilimini artırır. Bunun sonucunda hipervolemi ve hiponatremi gelişir; bu, KY'nin kötüleşmesine neden olan önemli bir durumdur.

Tüm bunlara ek olarak miyosit ve endotelden üretilen güçlü vazokonstriktör olan endotelin ve vazodilatör olan, trombojeniteyi belirleyen nitrik oksit (NO) gibi karşıt hormonların arasındaki denge fonksiyonel olarak KY patogenezisinde önemli rol oynar.

Bir başka değişiklik kinin-kallikrein sisteminde meydana gelir. Kallikrein enzimi kininogen isimli öncü moleküllerden bradikinin üretimini tetikler. Bradikinin güçlü bir vazodilatatördür. Genellikle lokal etkili olan, en çok böbrek, kalp ve aortada yüksek düzeyde bulunan bradikinin B2 reseptörü üzerinden endotelial NO üretimi ile damar düz kaslarını gevşeterek kan akışını artırır ve kan basıncını düşürür. Böbreklerde natriürez ve diürezi artırabilir, bu da sıvı retansiyonunu azaltabilir. Ayrıca prostasiklin üretimini uyarır, oksidatif stresi azaltır. Fakat diğer yandan bradikinin, aşırı aktivasyon durumunda inflamatuvar yanıtı artırabilir ve miyokardiyal remodelasyona katkıda bulunabilir. Aşırı üretimi, kapiller permeabiliteyi artırarak ödem ve pulmoner konjesyona yol açabilir.

Yıkımı kininaz enzimi ile olur ve bu enzimin en bilindik örnekleri anjiotensin dönüştürücü enzimdir ve neprisilindir. RAAS inhibitörleri bradikinin düzeylerini artırarak kinin-kallikrein sistemini dolaylı olarak aktive eder. ACE inhibitörleri, bradikinin yıkımını önler. Bu KY tedavisinde görülen vazodilatör etkilerin bir kısmını açıklayabilir. [19]

2.4. Kardiyak Fibrozis Mekanizmaları

Kalp yetersizliği (KY), altta yatan nedene bağlı olarak farklı mekanizmalarla gelişen inflamasyon ve fibrozis süreçleriyle karakterizedir. İskemik KY modellerinde, örneğin miyokard enfarktüsü sonrasında, nekrotik kardiyomiyositlerden salınan hasar sinyalleri inflamatuvar yanıtı başlatır; ardından inflamasyon çözülerek onarım amaçlı fibrozis gelişir ve skar dokusu oluşur. Bu süreç zamansal olarak sıralı ilerler: inflamasyon ön planda başlayıp, proliferatif ve maturasyon evreleriyle organize bir yara iyileşmesi gerçekleşir. Sonucunda oluşan fibrotik skar, yapısal bütünlüğü sağlasa da miyokardiyal sertliği artırarak diyastolik disfonksiyona yol açabilir. Sonrası inflamasyonun yeterince çözilememesi ve proliferatif sinyallerin uzaması sadece infarkt alanında değil, uzaktaki miyokard bölgelerinde de yapısal değişikliklere ve interstisyel fibroze yol açarak KY'nin kronikleşmesine katkıda bulunur. Buna karşın, iskemik olmayan KY modellerinde inflamasyon ve fibrozis genellikle eşzamanlı ve kronik bir şekilde ortaya çıkar. Bu modellerde basınç ve hacim yükü, nörohumoral aktivasyon ve mekanik gerilim, kalıcı inflamatuvar uyarılar oluşturur; bu da reaktif interstisyel ve perivasküler fibroze yol açar. Özellikle anjiyotensin II ve aldosteron, kardiyak hücrelerde proinflamatuvar ve profibrotik sinyalleri

tetikleyerek ekstraselüler matriks birikimini artırır. Her iki durumda da TGF- β 1 gibi büyüme faktörleri ve reaktif oksijen türleri aracılığıyla miyofibroblast aktivasyonu sağlanır. Ancak iskemik modellerde bu süreç daha düzenli ve sınırlıyken, iskemik olmayan modellerde inflamasyonun çözülmemesi nedeniyle fibrozis yaygın, ilerleyici ve disorganize bir karakter sergiler. Bu farklılıklar, KY'nin patogenezinde altta yatan mekanizmalara göre değişen hedeflerin belirlenmesi açısından önem taşır.[20]

2.5. Kalp yetersizliği semptomları

KY kardiyak debide azalma ve doku perfüzyonunda yetersizlik ile karakterize, oldukça yaygın ve sistemik etkileri olan klinik bir sendromdur. Akut konjestif KY ile başvuran hastalarda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak konjesyona bağlı belirti ve bulgular benzerdir. Dispne (özellikle egzersizle veya istirahatle), ortopne, paroksizmal nokturnal dispne, yorgunluk, kilo alımı, inatçı öksürük, palpasyon ve senkop gibi semptomlar öne çıkar. Fizik muayenede ise juguler ven distansiyonu, periferik ödem, hepatomegali, üçüncü kalp sesi (S3 gallop), akciğer krepitasyonları ve Cheyne-Stokes solunumu gibi bulgular görülebilir. Bu klinik tablo, azalmış kardiyak debi ve artmış venöz basınca bağlı hemodinamik değişikliklerin bir sonucudur. Sol ventrikül yetersizliğinde pulmoner konjesyona bağlı nefes darlığı ve öksürük ön plandayken, sağ ventrikül yetersizliğinde periferik ödem ve asit gibi sistemik bulgular belirgindir. Yorgunluk ise periferik doku perfüzyonunun azalmasıyla ilişkilidir. Kalp, düşen debiyi kompanse etmek üzere sempatik aktiviteyi artırır ve bu durum taşikardi ile sonuçlanır. Bu kompensatuvar mekanizmalar kısa vadede

yararlı olsa da, uzun vadede ventriküler yeniden yapılanmaya, progresif fonksiyon kaybına ve ani kardiyak ölüm riskinin artmasına neden olabilir. [9]

2.5.1. Kalp Yetersizliği ve Aritmi

KY'nin ilerleyen evrelerinde sıkça görülen komplikasyonlar atriyal ve ventriküler aritmilerdir. Atriyal fibrilasyon (AF) sık rastlanan bir ritim bozukluğudur ve tromboembolik olaylara zemin hazırlayarak inme riskini artırır.

KY hem hücreSEL hem de yapısal düzeyde gerçekleşen karmaşık yeniden yapılanmalar sonucu yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilere zemin hazırlar. Özellikle fibrozis, bu sürecin temel belirleyicilerindendir. Kalpte artan ekstrasellüler matriks birikimi, elektriksel iletimi engelleyerek hem ileti yavaşlamasına hem de repolarizasyon heterojenitesine neden olur. Bu durum, yeniden giriş (reentry) mekanizması için elverişli bir zemin oluşturur. Fibrozis, genellikle iyon kanal değişiklikleri (örneğin repolarizan K^+ akımlarının azalması), uzamış aksiyon potansiyeli süresi ve artmış geç Na^+ akımı ile birlikte seyreder. Aynı zamanda sarkoplazmik retikulumda Ca^{2+} birikimi ve gecikmiş art ardışık depolarizasyonlarla karakterize kalsiyum dengesizliği, fibrotik miyokardda tetikleyici mekanizmalara katkı sağlar. Hücreler arası bağlantıyı sağlayan connexin43'ün ekspresyonundaki azalma ve yeniden dağılımı, fibrozisle birlikte elektriksel iletiyi daha da bozarak aritmojenik substratı derinleştirir. Anormal duvar hareketleri ve mekanik gerilmenin de katkısıyla, fibrozis yalnızca pasif bir sonuç değil, aktif bir aritmi belirleyicisidir. [21] Ventriküler taşıkardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon (VF) ani kardiyak ölüme yol açabilecek ciddi ve ileri kalp

yetersizliği hastalarında sık görülen ritim bozuklukları arasında yer alır. [18] Bu tür aritmiler, anti-aritmik ilaçlar, ICD ile tedavi edilebilir. Bu nedenle özellikle düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip hastalarda hastalık progresyonun, semptomların doğru değeriendirilmesi ve ICD gibi ileri tedavi seçeneklerinin zamanında planlanması büyük önem taşımaktadır.

2.6. Kalp yetersizliğinin sınıflandırılması

Tablo 1. Kalp Yetersizliği Evreleme Tablosu (A–D) ACC/AHA 2022 Kalp Yetersizliği Evrelemesi[22]

Evre	Tanım	Örnek Hasta Profili
Evre A	Kalp yapısı veya fonksiyonlarında bozulma henüz yoktur. Ancak KY açısından risk taşıyan faktörler mevcuttur.	Hipertansiyonu olan, diyabet hastası, obez bireyler veya koroner arter hastalığı geçmişı olanlar.
Evre B	Kalpte yapısal bir bozulma vardır, ancak hastada henüz KY'e ait herhangi bir belirti ya da yakınma yoktur.	Sol ventrikülde genişleme, sol ventrikül duvarında kalınlaşma (hipertrofi), geçirilmiş kalp krizi olan ya da kalp kapagında hastalık bulunan kişiler.
Evre C	Kalpteki yapısal sorunlarla birlikte hastada geçmişte ya da şu anda KY'e ait bulgu ve semptomlar mevcuttur.	Eforla nefes darlığı, çabuk yorulma, ödem gibi şikayetleri olan, tanı almış KY hastaları.
Evre D	KY ileri safhadadır ve en uygun tedaviye rağmen şikayetler devam etmektedir.	Tekrarlayan hastane yatışları olan, kalp nakli adayı, sürekli damar içi ilaç ihtiyacı olan veya mekanik kalp destek cihazı kullanan hastalar.

Klinik Şiddete Göre

NYHA Fonksiyonel Sınıflaması: Hastanın günlük aktiviteler sırasında semptomlarını temel alır.

NYHA I: Fiziksel aktivite kısıtlı değildir, semptom yoktur.

NYHA II: Günlük aktivitelerde hafif kısıtlama vardır.

NYHA III: Hafif fiziksel aktiviteyle bile belirgin semptomlar gelişir.

NYHA IV: Dinlenme halinde bile semptomlar mevcuttur.

2.7. Tanı Yöntemleri

KY tanısı hastanın klinik semptomları, fizik muayene bulguları, biyokimyasal testler ve görüntüleme yöntemleri ile konulur. Tanıda temel amaç, hastanın semptomlarının KY uyumlu olup olmadığını değerlendirmek, altta yatan nedeni belirlemek ve uygun tedaviye yönlendirmektir.

2.7.1 Biyokimyasal Belirteçler ve Kalp Yetersizliği

KY tanı ve takibinde, özellikle de sol ventrikül disfonksiyonu ve sistemik konjesyonu değerlendirmede biyokimyasal belirteçler önemli rol oynar. En sık kullanılanlar arasında BNP ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) yer alır. Bu natriüretik peptidler, kalpte ventriküler basınç ve hacim yüklenmesi sonucu salınır ve tanı, prognoz ile tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılır. NT-proBNP'nin daha uzun yarı ömrü nedeniyle özellikle kronik hastalarda tercih edildiği gösterilmiştir. Pro-BNP düzeylerindeki her 100 ng/L'lik artışın mortalite oranlarını %35 arttırdığı, taburculuk sırasında ölçülen NT-proBNP düzeylerinin 1 yıllık mortalitenin öngördürücüsü olduğuyla ilgili çalışmalar mevcuttur, bu nedenle risk değerlendirmesi yapabilmesi için Amerikan Kalp Derneği bu molekülün hem başvuruda hem de taburculuk sırasında ölçülmesini önermektedir. [23]

Tablo 2. Yaşlara göre KY tanısı koydurucu BNP ve NT-proBNP(ng/L) eşik değerleri

Durum	BNP (ng/L)	NT-proBNP (ng/L) (Yaş < 50)	Yaş 50–75 (NT-proBNP)	Yaş > 75 (NT-proBNP)
Kronik Kalp Yetmezliği				
Kalp yetmezliği olasılığı düşük	< 35	< 125	< 125	< 125
"Gri bölge"	35–150	125–600	125–600	125–600
Kalp yetmezliği olasılığı yüksek	> 150	> 600	> 600	> 600
Akut Kalp Yetmezliği				
Kalp yetmezliği olasılığı düşük	< 100	< 300	< 300	< 300
"Gri bölge"	100–400	300–450	300–900	300–1800
Kalp yetmezliği olasılığı yüksek	> 400	> 450	> 900	> 1800

Ayrıca büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF-15), orta bölgesel atriyal natriüretik peptik (MR-proANP), çözünür Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2), troponinler, kromogranin A, norepinefrin, adrenomedüllin (ADM) ve plazma renin aktivitesi (PRA) gibi belirteçler, KY’de hem tanısal hem de prognostik anlamda giderek daha fazla değerlendirilmektedir. Bu parametrelerin bazıları (örneğin GDF-15) klasik belirteçlerden bağımsız olarak mortalite ve hastane yatışı öngörüsünde yararlı olabilir. [24] [25]

Bununla birlikte, klinik karar verme sürecinde yalnızca biyobelirteçlere değil, semptomlar, görüntüleme bulguları ve diğer laboratuvar testlerine de birlikte bakılması önemlidir. Kılavuzlar doğrultusunda tam kan sayımı, böbrek

fonksiyonları, tiroid profili, glukoz ve HbA1c, lipidler ve demir parametreleri de rutin olarak değerlendirilmelidir.

2.7.2. GDF-15 Molekülü

GDF-15 (Büyüme farklılaşma faktörü -15) disülfid bağının bir arada tuttuğu iki adet 112 amino asitlik polipeptit zincirinden oluşur, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF β) sitokin süper ailesinin bir üyesidir. Normal koşullarda vücuttaki fonksiyonu tam bilinmemekle birlikte karaciğer, bağırsak, böbrekler, prostat ve plasenta dahil olmak üzere birçok doku GDF-15'i bol miktarda eksprese eder ve bu koşullar altında, dolaşımdaki GDF-15 seviyeleri 100–1200 pg/mL aralığındadır. Konsantrasyonlarının yaşla birlikte hafifçe arttığı bilinir. KY; böbrek yetersizliği, kronik karaciğer yetersizliği, obezite, kronik inflamatuvar hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hücrel stres durumlarında ise kardiyomiyosit, endotel ve düz kas hücrelerinden salgılanarak serumdaki düzeyleri daha dramatik olarak artar. Glomerüler filtrasyon oranı düştükçe düzeylerinin daha da yükseldiği, diyaliz hastalarında en yüksek düzeylerde olduğu ve renal transplantasyon sonrasında ise düzeylerinin düştüğü bilinmektedir. [26] Solid tümörlerde yüksek düzeyde eksprese edilen GDF-15'in, tümörlerin bağışıklık sistemini baskılamak amacıyla kullandığı önemli bir mekanizma olduğu gösterilmiş olup belirli kanser türlerinde tedavi hedefi olmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. [27] Son yıllarda yapılan çalışmalar, GDF-15'in yalnızca onkolojik süreçlerde değil, mitokondriyal disfonksiyon gibi metabolik bozukluklarda da önemli bir biyobelirteç olarak öne çıktığını göstermektedir. Dolaşımdaki GDF-15 düzeyleri, günümüzde mitokondriyal fonksiyon

bozukluklarının tanısında kullanılan en duyarlı biyobelirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir. GDF-15'in aktivasyonunun, hücrel stres yanıtını düzenleyen "Transkripsiyon Aktivasyon Faktörü 4" (ATF4) aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmiştir. Mitokondriyal disfonksiyonlu hastaların serum örneklerinde GDF-15 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir. Bu artışın, organ hasarı ve sepsis şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. Dinamik GDF-15 düzeylerinin izlenmesi, hastalıkların tanısı ve prognostik değerlendirilmesinde potansiyel bir araç olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca GDF-15'in sepsis gibi sistemik inflamatuvar yanıtların eşlik ettiği durumlarda koruyucu bir rol üstlenebileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, makrofajların fagositik ve bakterisidal aktivitelerini artırarak enfeksiyon kontrolüne katkı sağlayabileceği öne sürülmektedir. Tüm bu bulgular, GDF-15'in hem immünmodülatör hem de hücrel stres yanıtlarında merkezi bir rol oynadığını ve birçok hastalıkta hem tanısı hem de tedavi hedefi olarak dikkate alınabileceğini göstermektedir. [28]

Diğer yandan yapılan hayvan deneylerine göre iskemi-reperfüzyon hasarı, reaktif oksijen türleri artışı ve mekanik gerilme gibi stresörlere yanıt olarak anti-hipertrofik, anti-inflamatuvar, anti-fibrotik ve anti-apoptotik etkiler sergiler. [29] İskemi-reperfüzyon (I/R) sonrası, kardiyomiyositlerde GDF-15 üretimi keskin bir şekilde artar ve I/R kaynaklı kardiyomiyosit apoptozuna karşı muhtemelen Fosfoinozitol 3-kinaz- Protein kinaz B (PI3K-Akt) bağımlı sinyal yolları aracılığıyla endojen bir koruyucu sitokin olarak işlev görür. Ayrıca NO sentaz-2 üretimi, NO ve peroksinitrit oluşumu ile bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir. Bu süreçte interferon- γ ve interleukin-1 β gibi bazı proinflamatuvar sitokinler, GDF-

15'in NO bağımlı yollarla indüklenmesine katkıda bulunur. [30] Fakat tüm bu hücre koruyucu etkilerinin yanında çok yüksek düzeylerinin mortaliteyi öngördüğü yapılan klinik çalışmalarla saptanmıştır.

2.7.2.1. GDF-15 molekülünün Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkisi

Kempf ve arkadaşlarının 2007'de 455 hasta ile yaptığı çalışmaya göre GDF-15 seviyesi yüksek olan hastalarda akut koroner sendrom, AF ve KY gibi senaryolarda mortalite belirgin şekilde artmaktadır. 48 ay içinde ölüm oranı, en yüksek GDF-15 değerlerinin izlendiği grupta %56,2'ye ulaşmıştır. GDF-15 NYHA sınıfı, NT-proBNP ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak mortaliteyi öngörmektedir. [31] Ayrıca yüksek düzeylerinin sadece kardiyovasküler mortalite değil tüm nedenlere bağlı mortaliteyi de öngördüğü olması kullanım alanının genişlemesi ve prognostik değerinin güçlenmesi açısından önemlidir.

GDF-15, akut miyokard enfarktüsü (MI) sonrası hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm ve KY gelişimi için güçlü bir belirteçtir ve yüksek riskli hastaları belirlemede üstün bir ayırt etme yeteneğine sahiptir. Akut MI sonrası KY gelişme riski yüksek olan hastaların doğru şekilde tanımlanması, prognozu iyileştirebilecek tedavi stratejilerinin uygulanması açısından büyük önem taşır. GDF-15 düzeyleri akut MI sonrasında anlamlı şekilde artsa da, bu artış genellikle hafif düzeyde olup enfarkt alanının büyüklüğüyle ilişkisizdir. Hatta GDF-15 düzeyleri zamanla oldukça sabit kalma eğilimindedir; bu da akut bir dengesizlikten çok altta yatan kronik hastalık yükünü yansıttığını düşündürmektedir. Bu bağlamda, yüksek GDF-15 düzeyleri hem kısa hem de

uzun vadeli takipte artmış ölüm ve KY riski ile ilişkilidir. Ancak, erken dönemde ölçüldüğünde yüksek GDF-15 düzeyleri tekrarlayan MI veya inme ile ilişkili bulunmamış, daha çok stabilize olmuş AKS (akut koroner sendrom) hastalarında ve stabil aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKH) olan bireylerde bu olayların görülme sıklığıyla bağlantılı bulunmuştur. [32] Bir başka çalışmada ise akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda yüksek serum GDF-15 seviyeleri, hastane süresince ölüm riskinin ve majör aritmik olayların (ventriküler aritmi gibi) artmasıyla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur.[33]

Yeni yayınlanmış olan bir çalışmada sağlıklı bireylerde yüksek saptanan GDF-15 molekül düzeylerinin 18 yıllık takipler sonucu azalmış sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi ve artmış dolum basınçları (E/e' oranları) ile yüksek ilişkili olduğu yani kişinin hayatının ilerleyen yıllarında diyastolik disfonksiyon geliştirebileceğinin bir belirteci olduğu bulunmuştur. [34] Bir başka çalışmada KY olan hastalarda dolaşımdaki yüksek GDF-15 düzeylerinin, özellikle sağ ventrikül yetersizliği ve buna bağlı gelişen splanknik konjesyon bulguları ve kanser hastalarında olduğu gibi kaşeksi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. GDF-15'in merkezi sinir sistemi üzerinde iştah baskılayıcı (anorektik) etkiler gösterdiği, bunun da malabsorpsiyonla birleşerek ileri KY'li hastalarda malnütrisyon ve kaşeksiye yol açabileceği öne sürülmektedir. Çalışmada GDF-15 düzeylerinin RV disfonksiyonu, artmış BNP, ödem şiddeti, inferior vena cava genişliği, santral venöz basınç artışı, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca GDF-15 düzeylerinin KY şiddetiyle paralel artış gösterdiği ve bu düzeylerin sol ventriküler destek cihazı

implantasyonu sonrası veya konjesyonun giderilmesi ile hızla azaldığı belirtilmiştir. Bu bulgular GDF-15'in esas kaynağının kalp değil, periferik dokular olduğunu ve GDF-15'in KY'ye bağlı kaşeksi gelişiminde merkezi bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. [35]

GDF-15, özellikle AF gibi yaygın aritmilerde prognoz belirlemede önemli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. ARISTOTLE ve RE-LY gibi iki büyük randomize çalışmanın alt grup analizlerinde, GDF-15 düzeylerinin antikoagülan tedavi altındaki AF hastalarında majör kanama ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile güçlü ve tutarlı biçimde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu veriler GDF-15'in yalnızca bir inflamasyon veya stres yanıtı göstergesi değil, aynı zamanda kanama eğilimi ve ölüm riski açısından bağımsız bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle GDF-15 yaş, klinik öykü ve biyobelirteçleri birleştiren ABC-AF-kanama ve ABC-AF-ölüm risk skorlarına dahil edilmiştir. Çalışmalar, bu biyobelirteç temelli skorların farklı coğrafi bölgelerde benzer ayırt edici güce sahip olduğunu ve klinik karar verme süreçlerinde evrensel olarak uygulanabilirliğini desteklemektedir. [36]

29 Eylül 2021'de yayımlanan bir çalışma, GDF-15'in kardiyak fibroblastlar üzerinde deneysel bir fibrotik etkisi olduğunu ortaya koymuştur: neonatal fare fibroblastlarında ve ışınlanmış erişkin fare kalbinde GDF-15 ekspresyonu arttıkça, hücre proliferasyonu, Col1 α ve α SMA gibi fibrotik belirteçlerin düzeyi yükselirken; GDF-15'in baskılanması bu fibrotik değişimleri tersine çevirmiştir. Mekanizma olarak MAPK/ERK1/2 yolunun aktivasyonu

belirlenmiştir. Bu bulgular, GDF-15'in bir fibrozis tetikleyicisi olarak potansiyel bir role sahip olduğunu göstermektedir. [37]

Diğer yandan yeni yayınlanmış bir başka çalışmada ise, GDF-15'in TGF- β sinyal yollarını engelleyerek anti-fibrotik etkiler de gösterebildiğini öne sürmektedir. Nitekim, GDF-15'in kalp dokusunda olumsuz yeniden yapılanmayı sınırlamada, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltmada rol aldığı rapor edilmiştir. [38] Bu çelişkili bulgular, GDF-15'in etkisinin yalnızca hücre tipine veya mikroçevredeki sinyal yollarına değil, aynı zamanda ifade düzeyine bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Nitekim bazı veriler, fizyolojik veya hafif yükselmiş düzeylerde GDF-15'in antiinflamatuvar ve doku koruyucu etkiler gösterdiğini, patolojik derecede artmış düzeylerde ise fibrotik süreçleri aktive eden bir role büründüğünü ortaya koymaktadır. Bu bağlamda GDF-15, düşük düzeylerde homeostatik bir dengeleyici iken, yüksek düzeylere ulaştığında fibroblast aktivasyonu, matriks birikimi ve yapısal kalp yeniden yapılanması süreçlerini destekleyen bir mediatör haline gelebilir. Bu doz-bağımlı etkiler, GDF-15'in neden bazı çalışmalarda koruyucu, bazılarında ise zararlı bir biyobelirteç olarak tanımlandığını açıklayabilir.

2.7.3. Kalp Yetersizliği Tanısında Ekokardiyografinin Yeri

Miyokard ve kalp kapakçıklarının yapısı ve fonksiyonunu inceleyerek, intrakardiyak basınçlar ve akımları ölçerek radyasyon maruziyeti olmadan hasta açısından herhangi bir risk taşımadan yatak başında bile yapılabilen olması sayesinde kalbi görüntülemek için kullandığımız en sık yöntemlerdendir. Kaşeksi,

amfizemi obezite gibi nedenlerde görüntü kalitesinin suboptimal olmasından kaynaklı bazı hastalarda yetersiz kalabilir.

KY tedavisinde kardiyoprotektif ilaçların ve cihaz destekli tedavilerin başlanması ile mitral ve aort yetersizliği gibi durumlarda cerrahinin zamanlaması açısından, sol ventrikül EF için belirlenen farklı eşik değerler büyük önem taşır. Ejeksiyon fraksiyonuna göre yapılan en temel KY sınıflaması için 2 boyutlu görüntüde M-mod ile parasternal uzun ekseninde SoV uzun eksenine dik olarak dikkatlice mitral kapak yaprakçık uçlarının seviyesinde veya hemen altında diyastol ve sistol sonunda SoV çapları ölçülerek fraksiyonel kısalma hesaplanır. SV hacimleri apikal dört ve iki odacıklı görünümünden genellikle miyokard ile SoV boşluğu arasındaki arayüzey çizilerek modifiye Simpson yöntemiyle ejeksiyon fraksiyonu hesaplanması ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını hakkında fikir sahibi olabilir. [39] EF'nin en sık belirlendiği yöntem olan iki boyutlu ekokardiyografinin, sol ventrikül boşluğu sınırlarının izlenmesi ve geometrik varsayımlar nedeniyle doğal sınırlamaları vardır. Özellikle kısa eksen görüntüleme durumu, EF ölçümünden çok SoV hacimlerinin hesaplanmasını etkiler; ancak ardışık ölçümlerde bu durumun dikkate alınması gereklidir. Nabızlı doppler ve doku doppler metodları kullanılarak;

- İzovolümetrik kasılma süresi (IVCT)
- İzovolümetrik relaksasyon süresi (IVRT)
- Ejeksiyon süresi (ET)
- Miyokardiyal performans indeksi $(MPI/Tei) = (IVCT+IVRT) / ET$

- Septal mitral anulus seviyesinde SoV sistolik miyokardiyal hız (s') gibi ölçümler sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ek fayda sağlayabilir. [40]

Ancak, sol ventrikül hipertrofisi ve küçük ventrikül kavitesi varlığında, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu mevcut olsa bile SoV EF değeri normal çıkabilir. Bu durum, normal görünen bir EF'nin aslında düşük bir atım hacmini gizleyebileceği anlamına gelir. Miyokardın maruz kaldığı ekstresek yüklenme koşulları ile intrensek komşu kontraktıl güçlerin kombinasyonu sonucu oluşan geometrik şekil değişikliğine miyokardiyal deformasyon denir. 2B strain(gerinim) kardiyak döngü sırasında miyokardın longitudinal, sirkumferansiyal ve radyal düzlemlerdeki deformasyonu olarak tanımlanır. Strain subendokardiyal miyokard segmentte 2 nokta arasındaki uzunluk değişiminin boyutsuz bir indeksidir. Strain (ϵ) = $(L - L_0) / L_0$ (burada L_0 = başlangıç uzunluğu, L = deformasyon sonrası uzunluk). S veya epsilon (ϵ) kullanılır) ve % birimine sahiptir. Sistol sırasında sol ventrikül longitudinal ve sirkumferansiyal kısalmaya (negatif değerle gösterilir) ve radyal kalınlaşmaya (pozitif değerle gösterilir) uğrar. Strain oranı lokal miyokardiyal deformasyon hızını temsil eder. İki komşu nokta arasındaki hız değişimini gösterir. Strain rate sembolü olarak SR veya $\dot{\epsilon}$ kullanılır. Yakın zamanda geliştirilen benek izleme ekokardiyografisi (Speckle Tracking Ekokardiyografi, STE) doku doppler görüntüleme ile yapılan ölçümlerin aksine açıdan bağımsız, gri skala bazlı bir teknik olup ultrason ışınının miyokardiyal fiberler tarafından saçılması sonucu oluşan birçok parlak benekten

ve bunların kare kare izlenmesinden elde edilir. Strain ve strain hızının sağladığı veriler ile subklinik miyokard disfonksiyonunu erken tespit edilebilir. Özellikle kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite, hipertrofik kardiyomiyopati, amiloidoz, diyabet, hipertansiyon ve aort stenozu gibi durumlarda tanı ve takibi kolaylaştırır. [39] [41] [42]

2.8. Kalp Yetersizliğinde Farmakolojik Tedavi yöntemleri

Kalp yetersizliği hastaları günümüzde sağlık hizmetlerinin geldiği nokta itibariyle tanı aldıkları andan itibaren semptomlarını rahatlatıcı ve mortaliteyi azaltıcı farmakoterapilere ulaşmaları gerekmektedir. Daha sonrasında gerekirse cihaz tedavileri ile desteklenmeleri gerekmektedir, bu konudan ayrıca bahsedilecektir. KY tedavisinde üç ana hedef öne çıkar: mortalitenin düşürülmesi, hastalığın alevlenmesine bağlı hastaneye yeniden yatışların engellenmesi ve hastanın genel sağlık durumu, fonksiyonel kapasitesi ile yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir.

Hastaların akut tablodan sonra vital ve klinik stabilizasyon sağladıkları dönemde mortaliteyi azaltan ve altta yatan hastalığa göre spesifik tedaviler planlanmalıdır. Her hasta için tedavi planı ve hasta yönetimi bireyselleştirilmelidir. Kronik KY hastaları polikliniklerdeki takip süreçlerinde klinik izlemlerine ek olarak ilaç uyumlulukları, ilaç dozajları ve ilaç yan etkileri açısından mutlaka değerlendirilmelidirler. Mortaliteye ve morbiditeye katkısı yapılan çalışmalar ile kanıtlanmış tedavi modaliteleri KY sınıflamasına göre ayrı başlıklar altında incelenecektir.

2.8.1 Düşük Ejeksiyon fraksiyonu kalp yetersizliği hastalarında farmakolojik tedaviler

DEFKY hastalarında farmakoterapinin temellerini RAAS ve sempatik sinir sistemlerinin baskılayıcısı olan ACE-İ, ARB veya ARNİ, BB, MRA ve etkinliğini kanıtlayarak listeye son yıllarda eklenmiş olan SGLT-2 İ oluşturur. Yapılan çalışmalar ile bahsedilen tüm bu ilaç gruplarını kardivasküler ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Kontraendikasyon olmadığı ve hastalar tolere edebildiği müddetçe bu tedavilere devam edilmeli, optimal tedaviden söz edebilmek için kılavuzlarda belirtilmiş en yüksek dozlara çıkılmalıdır. ARB'ler ACE-İ veya ARNİ'ye karşı toleransı olmayan kişilerde önemli bir alternatiftir. [4]

Bu mortaliteyi azaltıcı tedavinin yanı sıra hastaların intravasküler volüm kontrolünü sağlamalarına yardımcı olacak uygun diüretik tedavinin ve uygun dozun da takip edilmesi gerekmektedir.

Hayat boyu sürececek bu tedavilerin yanında, hastanın süreci kabullenmesi, yaşam tarzı değişikliklerine uyum sağlaması ve tedavi ekibiyle iş birliği içinde olması sayesinde, daha kaliteli ve dengeli bir yaşam sürmeleri mümkün olabilir.

2.8.1.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ)

1980'lerden itibaren yapılan çok sayıda randomize kontrollü çalışma, ACE inhibitörlerinin kalp yetersizliği tedavisinde yaşam süresini uzattığını, hastaneye yatış oranlarını azalttığını ve hem fonksiyonel kapasiteyi hem de klinik semptomları anlamlı düzeyde iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca bu ajanlar,

ventriküler yeniden şekillenmenin önlenmesi ve kardiyak hemodinaminin stabilize edilmesi açısından da terapötik faydalar sunmaktadır.

ACE inhibitörlerinin dozajına ilişkin yapılan NETWORK (Network of General Practitioners and Hospital Physicians Involved in the Study of Low versus High Doses of Enalapril in Patients with Heart Failure trial) çalışmasında, yüksek doz enalaprilin daha düşük dozlara kıyasla mortaliteyi azaltabileceğine dair bulgular elde edilmiştir. Bunu daha büyük örneklem ve daha uzun takip süresiyle destekleyen ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) çalışmasında ise, özellikle KY ve eşlik eden koroner arter hastalığı bulunan bireylerde yüksek doz tedavinin morbidite ve mortaliteyi azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir. [43] Ancak bu bulgulara karşın, yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde yüksek doz ACEİ tedavisinin tüm nedenlere bağlı mortalite ve hastaneye yatış açısından düşük doza göre anlamlı bir üstünlük sağlamadığı bildirilmiştir. [44] Bu durum, hasta popülasyonu, takip süresi ve çalışmalardaki heterojenlik gibi faktörlere bağlı olabilir. Dolayısıyla klinik uygulamada, hastanın bireysel toleransı ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak, ACEİ tedavisi tolere edilebilen en yüksek doza kadar titre edilmelidir.

2.8.1.2. Anjiotensin Reseptör İnhibitörleri (ARB)

ACEİ'yi tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak kullanılır. CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) çalışmaları gibi büyük randomize kontrollü çalışmalarda tüm

nedenlere bağlı ama özellikle kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Etki mekanizması ACEİ'ye benzer olup, ventriküler yeniden  ekillenmenin  nlenmesine katkı sağlar.

2.8.1.3. Anjiyotensin Reseptörü-Neprilisin İnhibitörü ARNİ (Sakubitril/Valsartan)

PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure)  alı ması, ACEİ (enalapril 10 mg) ile karşılaştırıldığında 200 mg ARNİ'nin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve KY'ye bağlı hastaneye yatışları anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir. Modern DEFKY tedavisinde ARNİ kullanımı, hastalığın ilerlemesini durdurmada kritik öneme sahiptir. Ayrıca kıyaslandığında daha fazla hipotansiyon ve anjiödem fakat daha az böbrek fonksiyon bozukluğu, hiperkalemi ve öksürük ile ili ekli olduğu ortaya konmuştur. [45] Türkiye'de sakubitril/valsartan (ARNİ sınıfı) içeren ilaçlar hâlen sosyal güvenlik kurumu tarafından geri ödeme kapsamında değildir. Bu durum KY tedavisinde k  eta ı olan bu ilacın maliyeti nedeniyle birçok hastanın tedaviye erişimini zorlaştırmaktadır.

2.8.1.4. Beta Blokörler (BB)

Özellikle karvedilol, bisoprolol, metoprolol succinate gibi ajanlar nörohumoral sistem blokajı ve sempatik aktivitenin azaltılması yoluyla hem aritmi riskini hem de sol ventrikül i  yükünü düşürür. COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival), CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention

Trial in Congestive Heart Failure) ve çalışmaları, hafif -orta KY hastalarında mortalitede yaklaşık %30'a varan azalma göstermiştir. [46] Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım alevlenmesi ve ileri AV blok gibi kontrendikasyonlar bulunmadığı sürece, beta-blokerlerin övolemik ve klinik olarak stabil durumdaki hastalarda başlanması ve dozunun kademeli olarak artırılması önerilmektedir.

2.8.1.5. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA)

MRA'ların (örneğin eplerenon ve spironolakton) KY tedavisinde sağladığı kardiyovasküler korumanın altında yatan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Aldosteron ve kortizol aracılığıyla aktive olan mineralokortikoid reseptörler, KY'de artmış düzeyde ekspresyon gösterir ve özellikle kardiyak fibrozisi artırarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur. [47] ACEİ, ARB'ler ve BB gibi standart tedavilere rağmen, plazma aldosteron ve kortizol düzeyleri yüksek kalabilmekte ve bu ilaçlar mineralokortikoid reseptörleri doğrudan bloke etmemektedir. Bu bağlamda, MRA'ların standart tedavilere ek olarak kullanılması, morbidite ve mortaliteyi azaltıcı etkiler göstermektedir. Nitekim, şiddetli KY olan hastalarda spironolakton ile yapılan RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) çalışması ve hafif semptomatik hastalarda eplerenon ile yapılan EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) çalışması, bu ilaçların yaşam süresi ve hastane yatışları üzerinde anlamlı faydalar sağladığını göstermiştir. [47]

2.8.1.6. SGLT2 İnhibitörleri (Dapagliflozin, Empagliflozin)

SGLT2 inhibitörleri başlangıçta tip 2 diyabetes mellitus (DM) tedavisi için geliştirilmiş olmakla birlikte, DAPA-HF(Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure) ve EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) çalışmaları bu ajanların diyabetik olmayan KY hastalarında da belirgin prognostik faydalar sağladığını göstermiştir. DAPA-HF çalışmasında dapagliflozin DEFKY olan hastalarda kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini anlamlı düzeyde azaltmıştır. [48] Benzer şekilde, EMPEROR-Reduced çalışmasında empagliflozin de benzer hasta grubunda klinik sonuçları iyileştirmiş, ayrıca böbrek fonksiyonlarında bozulma hızını yavaşlatmıştır. [49] Her iki çalışmada da bu faydalar diyabetik durumdan bağımsız olarak hem diyabetik hem de diyabetik olmayan alt gruplarda gözlenmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, güncel KY kılavuzlarında SGLT-2 inhibitörleri DEFKY tedavisinde temel ajanlar arasında yer almaktadır. [4]

2.8.2. Orta ve Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu hastalarda farmakolojik tedaviler

EF'ye göre sınıflanan kalp yetersizliği fenotipleri arasında klinik özellikler, risk faktörleri, kardiyak yeniden şekillenme paternleri ve prognoz açısından belirgin örtüşmeler bulunmaktadır. Orta derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalar, genel olarak DEFKY hastalarına daha yakın klinik özellikler sergilemektedir. Bu grup hastalar daha sıklıkla erkek cinsiyette olup, daha genç yaşta ve koroner arter hastalığı prevalansı daha

yüksektir. Bu nedenle bu hasta grubunda uygulanan tedavi yaklaşımları büyük ölçüde DEFKY ile benzerdir; ancak mortaliteye yönelik izole müdahale çalışmaları sınırlı sayıda olduğundan, bu alandaki öneriler daha düşük kanıt düzeyine dayanmaktadır. [4] Zafeiropoulos ve arkadaşlarının 2024 yılında yayımladığı çalışmada orta derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında, ARNI, MRA ve SGLT2 inhibitörlerinden oluşan üçlü kombinasyon tedavisi, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmada etkili bir strateji olarak önerilmektedir. Bunun yanında KEFKY hastalarında ise, SGLT2 inhibitörleri, kardiyovasküler olayların ve hastaneye yatışların azaltılmasında fayda sağlamış ve bu nedenle bu hasta grubunda önerilen tedaviler arasında yer almıştır. [50]

Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği (EACVI) tanımına göre EF belirgin derecede azalmamış, ancak erkeklerde %54'ün ve kadınlarda %52'nin üzerinde olan bireyler, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olarak sınıflandırılmaktadır. Bu hasta grubunda sistolik fonksiyon genellikle korunmuş olup, primer patofizyolojik mekanizma diyastolik disfonksiyondur. KEFKY daha çok ileri yaşta, kadın cinsiyette, DM, kronik böbrek hastalığı ve AF gibi eşlik eden komorbiditeleri bulunan bireylerde görülmektedir. Tanı sürecinde, kalp yetersizliği semptomları olan hastalarda ekokardiyografi ile EF>%50 olarak saptanması sonrasında, diyastolik disfonksiyonun varlığı sol ventrikül dolum basınçlarının arttığını gösteren parametrelerle desteklenmelidir. Bu kapsamda, sol atriyum hacim indeksi >32 mL/m², mitral E hızı >90 cm/s, septal e' hızı <9 cm/s

ve E/e' oranı >9 gibi ölçütler kullanılarak hastalığın tanısı konulmalı ve evrelemesi yapılmalıdır. [4]

SGLT-2 inhibitörlerinin, korunmuş veya hafif azalmış EF'li KY olan hastalardaki etkinliğini değerlendiren iki büyük randomize kontrollü çalışma olan EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) ve DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure) bu hasta gruplarında önemli klinik faydalar göstermiştir. EMPEROR-Preserved çalışmasında empagliflozin, EF>%40 olan 5.988 hastada kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış açısından plaseboya kıyasla anlamlı risk azalması sağlamıştır (HR: 0.79; %95 GA: 0.69–0.90; p<0.001). [51] DELIVER çalışmasında ise dapagliflozin, benzer hasta popülasyonunda (n=6.263) kardiyovasküler ölüm, semptomatik kalp yetersizliği nedeniyle acil başvuru veya hastaneye yatış bileşenini %18 oranında azaltmıştır (HR: 0.82; %95 GA: 0.73–0.92; p<0.001). Her iki çalışmada da sağlanan faydanın özellikle kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarının azaltılması yönünde belirgin olduğu ve bu etkinin ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak gözlemlendiği rapor edilmiştir.[52] [53] Bu bulgular SGLT2 inhibitörlerinin hafif azalmış ve korunmuş EF'li olgularda da prognostik fayda sağladığını göstererek bu hasta grubunda uzun süredir var olan etkili tedavi eksikliğine yönelik önemli bir katkı sunmuştur ve KY'deki güncellemeler üzerine odaklanmış 2023 Avrupa kılavuzunda sınıf I öneri ile yer almıştır. [54]

2.9. Kalp Yetersizliği Cihaz tedavileri

KY yalnızca pompa fonksiyonunun bozulmasıyla değil, aynı zamanda kalbin elektriksel stabilitesinin kaybıyla da karakterizedir. Ventrikül duvarında oluşan fibrozis, miyositler arasındaki iletişimi bozarak elektriksel heterojenliğe neden olur. Bu durum VT ve VF gibi ölümcül aritmilerin gelişme riskini artırır. Ayrıca KY olan hastalarda otonom sinir sistemi dengesizliği ve repolarizasyon anormallikleri de ventriküler aritmilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Bu nedenle ani kardiyak ölüm, bu hasta grubunda en sık görülen ölüm nedenlerinden biri haline gelmiştir. Daha önceden süreklilik göstermeyen ventriküler taşikardi (NSVT) ve senkop öyküsü olanlarda bu risk daha fazladır.

İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD), ani kardiyak ölümü önlemek amacıyla geliştirilmiş, yaşam kurtarıcı bir cihazdır. İlk ICD, Amerikalı kardiyolog Michel Mirowski ve ekibi tarafından geliştirildi ve 1980 yılında ilk kez bir insana başarıyla implante edildi. Bu ilk cihazlar oldukça büyük ve yalnızca defibrilasyon özelliğine sahipti. 1985 yılında FDA onayı alan ICD'ler, zamanla daha küçük, daha akıllı ve çok işlevli hale geldi. 1990'lardan itibaren antitaşikardik pacing (ATP) ve bradikardiye yönelik pacing özellikleri eklendi. 2000'li yıllarda ise cihazların hem ventriküler hem de atriyal ritimleri izleyebilmesi, batarya ömrünün uzaması ve uzaktan izleme teknolojilerinin entegrasyonu ile ICD teknolojisi büyük ilerleme kaydetti. Günümüzde ICD'ler, özellikle iskemik veya non-iskemik kardiyomiyopati gibi yapısal kalp hastalıklarında ani ölüm riskini azaltmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.

1996'da miyokard enfarktüsünden sağ kurtulup EF'si düşen hastalara intrakardiyak defibrilatör implante edildikten 3 yıl sonra elektrofizyoloji laboratuvarlarında yapılan çalışmalarda indüklenebilen ve devamsız VT'nin daha az ortaya çıktığı bildirildi. [55] [56] Koroner arter hastalığı bulunan bireylerde ventriküler aritmi gelişme riski açısından yüksek riskli hastaların tanımlanmasında elektrofizyolojik testlerin uzun dönem prognoz üzerindeki belirleyiciliği hâlâ netlik kazanmamıştır. Sonraki yıllarda yapılan klinik çalışmalar, KY olan hastalarda ani kardiyak ölüm oranının özellikle $EF \leq \%35$ seviyesindeki hastalarda anlamlı ölçüde arttığını ortaya koymuştur. Örneğin, MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators) çalışmasında, miyokard enfarktüsü sonrası düşük EF'li ($<\%30$) hastalarda ICD implantasyonu konvansiyonel medikal tedavi ile kıyaslandığında ani ölüm riskinin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. Fakat bir yandan da malign aritmilerden kurtularak yaşam süreleri uzayan bu hasta popülasyonunun KY nedeniyle hastaneye yatışlarında artış bildirilmiştir. [57] Benzer şekilde SCD-HeFT(Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) çalışması, iskemik ya da non-iskemik KY $EF \leq \%35$ ve NYHA sınıf II-III semptomları olan hastalarda plasebo ve amiodaron tedavisine kıyaslandığında ICD'nin tüm nedenlere bağlı mortalitede belirgin azalma sağladığını göstermiştir. [58] Amiodaron dışında diğer antiaritmiklerin rutin kullanımlarının ventriküler aritmilere bağlı ani kardiyak ölümü azalttığına dair kanıt bulunamamış. Bu nedenle, ventriküler aritmi riski yüksek olan KY hastalarında, ani ölümden koruyucu bir önlem olarak ICD uygulanması, medikal tedavinin ötesinde hayati bir müdahale niteliğindedir.

ICD implantasyonu kararı, hastaların medikal tedaviye verdikleri yanıt değerlendirildikten sonra alınmalıdır. Farmakoterapi ve cihaz tedavilerinin KY kontrolünde sinerjistik etki gösterdiklerini unutmamak gerekir. Bu nedenle kılavuzlar, $EF \leq \%35$ olan hastalarda, en az 3 ay süresince optimal medikal tedavi uygulanmasını ve ardından EF'nin yeniden değerlendirilmesini önermektedir. Bu yaklaşım, bazı hastalarda remodelling üzerine etkisi olan ilaçlar sayesinde sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının toparlanmasıyla cihaz tedavisi ihtiyacının ortadan kalkabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, cihaz implantasyonu kararı almadan önce, hastaların medikal tedaviye verdikleri yanıtın değerlendirilmesi önemlidir. [4]

2.9.1. İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatörler (ICD)

ICD'ler (implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör cihazları), hastalardaki ventriküler ritmi sürekli olarak algılayarak kaydeden ve ciddi ritim bozuklukları ortaya çıktığında otomatik olarak müdahale edebilen sistemlerdir. Özellikle VF ya da hızlı VT geliştiğinde, ICD şok uygulayarak ani kardiyak ölüm riskini önemli ölçüde azaltabilir. ICD sistemleri, bir impuls jeneratörüne bağlı elektrotlar aracılığıyla çalışır. Bu jeneratör, batarya, mikroişlemci ve kapasitör gibi bileşenleri içerir ve çoğunlukla lokal anestezi altında sol torasik bölgede deri altına yerleştirilir. Bu cihazların elektrodu genellikle sağ ventrikül içine subklaviyen ya da sefalik ven yoluyla yerleştirilir; ancak transvenöz yolla erişimin mümkün olmadığı ve enfeksiyon riski yüksek olan hastalara sternum boyunca subkutan (S-ICD) olarak da yerleşebilmektedir. Tek odacıklı ICD'lerde, yalnızca sağ ventriküle bir defibrilasyon elektrodu yerleştirilir. Çift odacıklı sistemlerde ise

sağ atriyumda bir pace elektrodu ve sağ ventrikülde bir defibrilatör elektrodu bulunur. Kalıcı AF varlığında ise, atriyal pacing elektrodu kullanımına hasta bazlı karar verilir. [59]

Endovasküler ICD sistemlerinin önemli avantajlarından biri ATP özelliğine sahip olmalarıdır. Bu fonksiyon sayesinde cihaz, hekim tarafından önceden belirlenmiş programlama algoritmalarına göre ventriküler taşiaritmileri tespit ettiğinde şok uygulamadan, ventrikülü geçici olarak daha hızlı uyararak aritmiyi sonlandırabilir. Böylece hasta, şokun neden olabileceği fiziksel rahatsızlıktan korunmuş olur. Nitekim, ilerleyen bölümlerde de tartışılacağı üzere, şok uygulamaları hem cihazın pil ömrünü azaltmakta hem de hasta üzerinde yıkıcı psikolojik etkilere yol açabilmektedir. Ayrıca endovasküler ICD'ler, bradikardi gibi yavaş ritimli aritmileri tedavi etme yeteneğine de sahiptir ve bu yönüyle modern kalp pillerinin sunduğu tüm işlevleri bünyesinde barındırmaktadır. Öte yandan, subkütan ICD (S-ICD) modellerinde ATP ya da bradikardi-pacing gibi gelişmiş fonksiyonlar bulunmamaktadır. Bu durum, hasta seçiminde cihaz tercihinin önemini ortaya koymaktadır. [59]

Her ne kadar bu cihazlar yaşam kurtarıcı potansiyele sahip olsa da, bazı olumsuzluklara da yol açabilirler. Yanlışlıkla uygulanan şoklar, aşırı sağ ventrikül stimülasyonuna bağlı dissenkroni meydana geldiği için KY ve cihazla ilişkili komplikasyonlar (örneğin elektrot arızaları, yara yeri enfeksiyon riski veya infektif endokardit) olası dezavantajlar arasında yer alır. [60]

Ventriküler aritmiye bağlı ani kardiyak ölüm riski geçici yüksek fakat ICD implantasyonu için henüz uygun olmayan seçilmiş KY hastalarında köprüleme için geçici süreyle giyilebilir ICD önerilebilir. [4] Türkiye’de cihazlar genellikle kısa dönemli kiralama yoluyla temin edilmekte, ancak Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından geri ödemesi yapılmadığı için yaygın kullanımı kısıtlı kalmaktadır.

2.9.1.1. Birincil Koruma Amacıyla ICD Takılması

ESC kılavuzuna göre semptomatik iskemik KY olan 3 aydan fazla süredir kılavuz temelli optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf II-III ve EF<%35 olan, iyi fonksiyonel kapasite ile birlikte >1 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalara ani kardiyak ölüm ve tüm nedenlere balı mortaliteyi azaltmak için sınıf I öneri düzeyi ile ICD implantasyonu önerilir. İndeks olay olarak miyokardiyal enfarktüs öyküsü olan hastalarda olayın üzerinden 40 gün geçmiş olması önerilir. [4]

Ayrıca Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) tarafından yayımlanan kılavuzlarda, 40 gün veya daha uzun süre önce miyokard enfarktüsü geçirmiş, EF %30 veya daha düşük, NYHA Sınıf I fonksiyonel duruma sahip ve bir yıldan uzun yaşam beklentisi olan hastalarda ICD implantasyonu sınıf I olarak verilmiştir. [61, 62]

Bunun yanında semptomatik non- iskemik KY olan 3 aydan fazla süredir kılavuz temelli optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf II-III ve EF<%35 olan, iyi fonksiyonel kapasite ile birlikte >1 yıldan fazla yaşam beklentisi olan

hastalara ani kardiyak ölüm ve tüm nedenlere balı mortaliteyi azaltmak için sınıf IIa öneri düzeyi ile ICD implantasyonu önerilir. [4]

Bununla birlikte, bazı klinik senaryolarda ICD implantasyonu önerilmemektedir. Özellikle yaşam beklentisinin bir yıldan kısa olduğu veya hastanın fonksiyonel kapasitesinin ciddi düzeyde bozulduğu durumlarda, cihazdan beklenen yarar sınırlı kalmaktadır. Ayrıca, sürekli seyreden ventriküler taşiaritmiler ICD ile etkin şekilde yönetilemeyebilir. Benzer şekilde, ileri evre KY (NYHA Sınıf IV) olan ve kılavuzlara uygun medikal tedaviye rağmen klinik yanıt alınamayan, aynı zamanda kalp nakli ya da kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) için uygun bulunmayan hastalarda ICD kullanımı tercih edilmez. Bunun yanında, kateter bazlı ya da cerrahi ablasyon yöntemleriyle tedavi edilebilen veya geçici ve geri döndürülebilir nedenlere bağlı gelişen taşiaritmi vakalarında da ICD implantasyonu gerekli görülmemektedir. [59] [62]

MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) çalışması, miyokard enfarktüsü öyküsü bulunan ve ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastalarda, elektrofizyolojik çalışmalarda indüklenebilen VT'nin, mortalite riskini anlamlı şekilde artırdığını ortaya koymuştur. Akut MI sonrası erken dönemde yapılan gözlemsel bir çalışmada, elektrofizyolojik incelemeyle VT indüklenebilen hastalara ICD önerilmiş ve bu hastaların önemli bir kısmında ICD, VT'yi başarıyla sonlandırmıştır. İlginç olarak, VT indüklenemeyenlerde ise takip süresince ne aritmi ne de ani ölüm gelişmediği görülmüştür. Bu da, elektrofizyolojik testlerin risk sınıflamasında değerli bir araç olabileceğini göstermektedir.[62]

DANISH (Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-Ischemic Systolic Heart Failure on Mortality) çalışması ile $LVEF \leq \%35$ NYHA sınıf II-III olan ve optimal medikal tedavi altında izlenen non-iskemik kardiyomiyopatili toplam 1.116 hasta iki gruba ayrılmıştır: bir gruba ICD, diğer gruba yalnızca GDMT uygulanmıştır. Ortalama takip süresi 5.6 yıl olmuştur. Sonuç olarak ICD implantasyonunun ani kardiyak ölüm oranlarını azalttığını, ancak tüm nedenlere bağlı mortaliteyi anlamlı şekilde düşürmediğini ortaya koymuştur. Özellikle 65 yaş ve üzerindeki bireylerde ICD'nin sağkalım üzerindeki etkisi minimal düzeyde bulunmuştur. [63] Bu bulgu, yaşla birlikte artan diğer mortalite nedenlerinin ICD yararını maskeleyebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma, iskemik olmayan kardiyomiyopati hastalarında ICD endikasyonlarını yeniden değerlendirme gerekliliğini gündeme getirmiştir.

2.9.1.2. Sekonder Koruma Amacıyla ICD takılması

ESC kılavuzuna göre post-MI 48 saatten daha önce meydana gelen geri dönüşü olmayan sebeplerden kaynaklanmayan, hemodinamik instabiliteye yol açan ventriküler aritmi epizotunu atlatan, iyi fonksiyonel kapasite ile birlikte >1 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalara ani kardiyak ölüm ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmak için sekonder koruma amacıyla sınıf I öneri düzeyi ile ICD implantasyonu önerilir. [4]

Amerikan 2017 kılavuzuna göre ise yukarıda öneriye benzer şekilde ve ek olarak “transvenöz ICD’ler, sekonder ani kardiyak ölüm korunmasında özellikle VA kaynaklı ölüm riskinin yüksek, buna karşılık aritmi dışı (kardiyak ya da non-

kardiyak) mortalite riskinin düşük olduğu; komorbidite yükü az ve fonksiyonel kapasitesi iyi olan hastalarda orta düzeyde fayda sağlar “şeklinde bahsedilir. Yani sekonder koruma amacıyla ICD düşünölen hastalarda komorbid hastalık yükü, yaş, genel fonksiyonel durum ve non-aritmik nedenlerle beklenen mortalite gibi faktörler dikkate alınmalı, bu cihazın sağlayacağı klinik yarar her hasta için bireysel olarak değeriendirilmelidir. Ayrıca ACC/AHA kılavuzu iskemik kalp hastalığı olan ve nedeni açıklanamayan senkop öyküsü bulunan hastalarda, elektrofizyolojik çalışma (EPS) sırasında indüklenabilir, monomorfik sürekli VT tespit edilirse ve >1 yıl anlamlı yaşam beklentisi mevcutsa, ICD uygulaması önerisini sunar. [62]

2.9.1.3. Kardiyomiyopati Zemininde Kalp Yetersizliği Hastalarında Primer ve Sekonder Koruma Amacıyla ICD İmplantasyonu

Kardiyomiyopatiler, kalp kası yapısının ve fonksiyonunun bozulduğu ve bu durumun herhangi bir koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kapak hastalığı gibi etyolojik sebeplere dayanmadığı, ani kardiyak ölüm (AKÖ) açısından yüksek riskli klinik durumlardır. ICD implantasyonu, bu hasta grubunda hem primer hem de sekonder korunmada önemli bir yer tutar; ancak her kardiyomiyopati alt tipinde risk profili ve endikasyonlar farklılık gösterebilir. Bu bağlamda hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), dilate kardiyomiyopati (DKMP) ve ARVC, restriktif kardiyomiyopati (RKM), dilate olmayan sol ventriküler kardiyomipati (DoSoVK) gibi başlıca kardiyomiyopati türleri ayrı ayrı değeriendirilmelidir.

2.9.1.3.1. Kardiyomiyopati Hastalarında Primer Koruma

HKMP, DKMP, ASavK, RKM, DoSoVK alt başlıkların hepsi için geçerli olmak üzere ventriküler aritmi ve buna bağlı kardiyak arrest öyküsü yoksa tanı aldıklarıdaki başlangıç ve sonrasındaki 1-2 yıllık aralıklarla yapılan değerlendirmelerde tüm hastalarda ani kardiyak ölüm değerlendirilmesi yapılmalı ve buna göre karar verilmelidir. Bu yöntem özellikle hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalara önerilir, diğer gruplarda ise bu değerlendirmenin yapılması düşünülmelidir. ICD endikasyonuna karar verildikten sonra ise hastaların kardiyak resenkronizasyon tedavisinden fayda görüp görmeyeceği açısından değerlendirilmelidirler. [64]

Hipertrofik kardiyomiyopatide primer koruma amacıyla ICD implantasyonu için risk değerlendirmesinde birden fazla klinik ve görüntüleme kriterleri dikkate alınır. Ailede ani kardiyak ölüm öyküsü, açıklanamayan senkop atakları, maksimal sol ventrikül duvar kalınlığının ≥ 30 mm olması, holter monitörizasyonunda tespit edilen NSVT varlığı, egzersiz sırasında anormal hipotansif yanıt ve kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntülemesinde saptanan geç gadolinyum tutulumu (LGE) gibi bulgular, artmış risk göstergeleri olarak değerlendirilir. ESC tarafından önerilen ve bu parametreleri temel alan 5 yıllık ani kardiyak ölüm risk skorlamasına göre; riskin %4'ün altında olması durumunda ICD önerilmezken, %4–6 arasında bireyselleştirilmiş yaklaşım benimsenir; %6'nın üzerinde ise ICD implantasyonu güçlü şekilde düşünülmelidir.[64]

Non-iskemik dilate kardiyomiyopatide (NIDKMP) ve dilate olmayan sol ventriküler kardiyomiyopatide (DoSoVK) primer koruma amacıyla ICD

implantasyonu, yalnızca LVEF düzeyiyle sınırlı kalmaksızın, hastanın aritmojenik risk profilinin bütüncül olarak değerlendirilmesini gerektirir. ESC özellikle yüksek riskli genetik mutasyonların varlığında ICD endikasyonunun daha erken göz önüne alınmasını önermektedir. LMNA, FLNC, TMEM43, DSP ve RBM20 gibi genlerde saptanan patojenik varyantlar, ani kardiyak ölüm riskini anlamlı düzeyde artıran faktörler arasında yer alır. Aynı zamanda KMR görüntülemeye tespit edilen yaygın LGE, ventriküler fibrozisin göstergesi olarak aritmi riskiyle doğrudan ilişkilidir. ESC kılavuzlarına göre; bu tür yüksek riskli genetik varyantların varlığı, açıklanamayan senkop öyküsü ve yaygın LGE varlığı, LVEF %35'in üzerinde olsa dahi ICD implantasyonu açısından göz önünde bulundurulmalıdır. [64]

ARVC hastalarında, senkopsuz sürekli ventriküler aritmi varlığı veya bu bulunmasa dahi aritmojenik senkop, NSVT, sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun <%40 olması ya da sol ventrikül EF<%45 olması gibi yüksek risk kriterleri mevcutsa, primer koruma amacıyla ICD implantasyonu Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından sınıf IIa öneri düzeyinde tavsiye edilmektedir. [64]

2.9.1.3.2 Kardiyomiyopati Hastalarında Sekonder Koruma

Tüm kardiyomiyopati alt tiplerinde VT veya VF sonucu gelişen kardiyak arresti atlatmış ve olayın geri döndürülebilir bir nedene bağlı olmadığı hastalarda, ICD implantasyonu sınıf I öneri düzeyinde güçlü şekilde önerilmektedir. Benzer şekilde hemodinamik bozulmaya neden olan spontan, sürekli VT varlığında da ICD implantasyonu doğrudan sınıf I öneri kapsamında değerlendirilir. Öte

yandan, hemodinamik olarak tolere edilebilen VT mevcutsa, ICD implantasyonu düşünölmeli ve hasta bireysel risk profili doğrultusunda değeriendirilmelidir.[64]

2.9.1.4. Konjenital kalp hastalarında ICD implantasyonu

Erişkin yaşa ulaşmış doğumsal kalp hastalığı (DKH) olan ve sürekli VT gelişen hastalarda, hemodinamik değeriendirme sonrasında endikasyon varsa cerrahi onarım sonrası ICD implantasyonu önerilir. [65]

Sistemik sol ventriküle ve biventriküler fizyolojiye sahip olan, ≥ 3 ay optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf II–III semptomları devam eden ve EF $< 35\%$ olan DKH'li erişkin hastalarda, fonksiyonel durumu iyi olan ve yaşam beklentisi > 1 yıl olan bireylerde ICD implantasyonu düşünölmelidir. [65]

Açıklanamayan senkop öyküsü bulunan ve eşlik eden aritmi şüphesi olan DKH hastalarında, EPS sırasında VT veya VF indüklenabiliyorsa, ICD implantasyonu göz önünde bulundurulmalıdır. [65]

Ani kardiyak ölüm riski taşıyan ve aşağıdaki özelliklerden birden fazlasına sahip, Fallot tetralojisi nedeniyle opere edilmiş erişkin hastalarda ICD implantasyonu düşünölmelidir: sol ventrikül disfonksiyonu, semptomatik NSVT, QRS süresi > 180 ms, KMR görüntülemeye sağ ventrikülde yaygın skar alanı, ve EPS ile indüklenabilen VT varlığı. [65]

Sekonder korunma endikasyonları, DKH olan bireylerde de diğer hasta gruplarında uygulanan kriterlerle örtüşmektedir. [65]

2.9.2. Kardiyak Resenkronizasyon Terapisi (CRT)

KY ilerledikçe sol ventrikülde yalnızca geometrik ve fonksiyonel değil, aynı zamanda elektriksel değişiklikler de meydana gelir. Bu elektriksel yeniden yapılanma sürecinde QRS süresinin uzamasıyla birlikte intraventriküler ve interventriküler senkronizasyon bozuklukları gelişir. Bu durum KY klinik seyrini daha da kötüleştirebilir. CRT sağ ventriküle ek olarak koroner sinüse yerleştirilen bir pacing elektrot sayesinde biventriküler pacing yapar. Böylelikle ventriküller arası senkronizasyonun yeniden sağlanması ve bu olumsuz döngünün kırılması hedeflenir. [59] Bu tedavi sayesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış, fonksiyonel mitral yetersizlikte azalma, hemodinamik iyileşme ve sol ventrikül dolum basınçlarında düşüş gözlenmiştir. Sonuç olarak, hastaların yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapalıbsitelerinde anlamlı düzelmeler sağlanmıştır. [60] CRT yalnızca pacing yapabilen bir cihaz (CRT-P) veya ICD işlevi de sağlayabilen bir cihaz (CRT-D) olarak da kullanılabilir.

Bu konuda yapılan büyük randomize kontrollü çalışmalar arasında COMPANION (The Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure) ve CARE-HF (Cardiac Resynchronisation–Heart Failure) öne çıkmaktadır. Bu çalışmalar, düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip, sinüs ritminde olan, NYHA sınıf III ve ambulator sınıf IV KY bulunan, EKG'de LBBB paterni gösteren ve QRS süresi >120 ms olan hastalarda CRT-D'nin hem ani kardiyak ölümü hem de tüm nedenlere bağlı mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. [59] [66]

Bir meta-analizde ise CRT'nin en fazla faydayı, QRS süresi >150 ms olan hastalarda sağladığı ortaya konmuştur; bu grupta hastaneye yatış oranları ve tüm nedenlere bağlı ölümler daha belirgin şekilde azalmıştır. [59]

Ek olarak, The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) çalışması, hafif semptomatik (NYHA sınıf I-II), düşük EF'li ve geniş QRS kompleksli hastalarda CRT'nin ventriküler yeniden şekillenmeyi (remodelling) gerilettiğini ve KY ilişkili olayları azalttığını göstermiştir. [59]

The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) çalışması ise, uygun endikasyon olmadan gereksiz ventriküler pacing yapılmasının olumsuz sonuçlar doğurabileceğini ve bu nedenle CRT uygulamasında hasta seçiminin büyük önem taşıdığını vurgulamıştır. [59]

Kalıcı AF olan hastaların, sinüs ritmindeki hastalara kıyasla CRT tedavisinden daha az fayda sağladıkları bilinmektedir. Ancak, 2024 AF kılavuzlarında da belirtildiği üzere; kalıcı AF'si olan (ve dar QRS'i olan) KY nedeniyle tekrarlayan hastane yatışları bulunan hastalarda, AV nod ablasyonu sonrasında CRT implantasyonu yapılması önerilmektedir. Bu strateji ile egzersiz kapasitesinin artırması, sol ventrikül fonksiyonlarının iyileştirmesi ve yaşam kalitesinin yükselmesi hedeflenmektedir. [67] [68]

2.9.2.1. Kardiyak Resenkronizasyon Terapisi (CRT) endikasyonları ve kontraendikasyonları

AHA/ACC 2022 ve ESC 2021 KY kılavuzlarına göre CRT için sınıf I endikasyonlar belirgin şekilde tanımlanmıştır. Sinüs ritminde olan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≥ 35 'in altında bulunan, NYHA sınıf II, III veya ambulan sınıf IV KY hastalarında; QRS süresi ≥ 150 ms olan ve EKG'de LBBB paterni gösteren bireylerde, optimal medikal tedaviye rağmen semptomların devam etmesi halinde CRT implantasyonu kuvvetle önerilmektedir. [4]

DEFKY olan ve ileri derecede atriyoventriküler (AV) blok nedeniyle ventrikül pace endikasyonu bulunan hastalarda, sağ ventrikül pace yerine CRT uygulanması önerilmektedir. Bu öneri, hastanın NYHA fonksiyonel sınıfı ya da QRS süresinden bağımsız olarak geçerlidir ve morbiteyi azaltmayı amaçlamaktadır. Ayrıca bu hasta grubuna kalıcı AF olan bireyler de dahildir. [4]

Sınıf IIa endikasyonları ise, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≥ 35 'in altında olan, ancak QRS süresi ≥ 130 -149 ms ve LBBB morfolojisinde olan ya da QRS > 150 ms ve EKG'si LBBB morfolojisinde olmayan sinüs ritminde KY hastalarında CRT'nin düşünülebileceğini ifade eder. Bu hastalar, bazı durumlarda CRT'den fayda görebilirler, ancak tedavi kararı hastanın klinik özelliklerine ve tedaviye yanıtına göre belirlenmelidir. Sınıf IIb endikasyonlarında ise, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≥ 35 'in altında olan ve QRS süresi 130 ms ile 149 ms arasında değişen, aynı zamanda sol dal bloğu paternine sahip olmayan hastalarda CRT uygulanması, sınırlı fayda sağlama ihtimali ile birlikte daha belirsiz bir öneri olarak sunulmaktadır. Bu hastalar için CRT'nin etkinliği daha az

belirgin olup, tedavi kararı daha fazla klinik değerlendirmeye dayanmalıdır. QRS süresi 130 ms'nin altında olan ve yüksek dereceli atriyoventriküler blok nedeniyle ventriküler pace endikasyonu bulunmayan hastalarda, kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) implantasyonu önerilmemektedir.[4]

2.9.3. Cihaz komplikasyonları

ICD ve CRT uygulamaları, uzun dönem klinik yararlar sağlamakla birlikte, bazı istenmeyen durum ve komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Bu nedenle, cihaz tedavisi endikasyonları değerlendirilirken, her hastanın bireysel özellikleri ve potansiyel komplikasyon riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. 2001–2011 yılları arasında yayımlanmış randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde, toplam 6.796 hastada komplikasyon oranı %9,1 olarak bildirilmiştir. Saptanan komplikasyonlar; venöz giriş yolu, elektrot, tel (lead), jeneratör ve enfeksiyon kaynaklı olmak üzere dört ana kategoride incelenmiştir. Venöz ulaşım yolu ile ilişkili komplikasyonlar arasında pnömotoraks, hemotoraks, transfüzyon gerektiren hematoma ve venöz tromboz yer almaktadır. Tel kaynaklı sorunlar ise yer değiştirmeye bağlı kardiyak perforasyon ve buna bağlı gelişen tamponad, tel fraktürü, düşük ya da yanlış uyarı algılama ve insüstasyon defektleri şeklinde raporlanmıştır. Jeneratörle ilişkili komplikasyonlar arasında cihaz arızasına bağlı değişim ihtiyacı, jeneratör migrasyonu ve erozyonu sonucu yara yeri enfeksiyonu gelişimi dikkat çekmektedir. Bunlardan ulaşım yolu ile ilişkili ve elektrot yer değişikliğine bağlı komplikasyonların en sık geliştiği bildirilmiştir. Enfeksiyon ve ölüm oranları nadiren bildirilmiştir. DANISH çalışmasında ise

kardiyovasküler elektronik cihaz ile ilişkili genel komplikasyon oranı %9,5 saptanmıştır. [68]

Hastaların uzun vadeli takiplerinde sıkça görülebilen, hastaların hayat kalitelerinin bozulmasına, sağlık alanında yüksek maliyetlere ve hatta mortalitenin artışına sebep olan en önemli komplikasyonlardan biri uygunsuz ICD şoklarıdır. Uygunsuz ICD şoklarının başlıca nedenleri supraventriküler taşiaritmiler (sinüs taşikardisi, atriyal taşikardi, AF ve hızlı ventriküler hızlarla birlikte atriyal flutter), NSVT ve T dalgası, miyopotansiyel/ elektromanyetik parazit/tel kırıkları kaynaklı yanlış algılamalardır. [69] Yapılan bir çalışmada özellikle daha genç ve NIDKMP hastalarda supraventriküler aritmilere bağlı uygunsuz şoklar daha sık gözlenmiştir. Amiodaron tedavisi ise bu tür uygunsuz şokların önlenmesinde koruyucu etki göstermiştir. [70]

2.9.4. ICD/CRT-D'lerin Programlanması

İmplant edilen ICD ve CRT-D cihazlarının tipi (tek odacıklı, çift odacıklı veya kardiyak resenkronizasyon özellikli ICD'ler, marka tercihleri, programlama parametreleri ve takip sürecinde yapılan ayarlamalar, ilgili elektrofizyologların mevcut klinik kılavuzlara göre bireysel kararları doğrultusunda belirlenmiştir. Cihazlar genellikle bir ya da iki tedavi zonu içerecek şekilde programlanmış ve güncel öneriler doğrultusunda şok öncesinde en az bir kez ATP uygulanacak şekilde ayarlanmıştır. VT tedavi eşiği VT bölgesi ≥ 170 atım/dk ve 2.5 saniye ve VF tedavi bölgesi ise çoğunlukla ≥ 200 atım/dk 1 saniye olacak şekilde programlanmıştır. [4, 69]

Uygunsuz şokların (özellikle supraventriküler taşiaritmiler ve AF kaynaklı olanların) azaltılması amacıyla, çoğu hastada cihazların ritim ayırımına yönelik algoritmalarından (discriminators) da faydalanılmıştır. ICD'nin bir aritmi algılaması ile tedavi (örneğin şok veya ATP) uygulaması arasındaki gecikme süresinin uzatılması gibi konservatif programlama stratejileri, sadece uygunsuz şokları değil, aynı zamanda gereksiz olan uygun şokları da azaltmada etkili bulunmuştur. Primer korunma amacıyla yerleştirilen cihazlar, genellikle düşük düzeyde pace yapan modlarla (örneğin VVI 40/dk) ve yalnızca yüksek kalp hızlarında tedavi verecek şekilde yapılandırılmaktadır. Sekonder korunma durumlarında ise cihaz programlamasının hastaya özel ihtiyaçlar doğrultusunda bireyselleştirilmesi önerilmektedir. [69]

ICD ve CRT'nin survey üzerine hem yapıcı hem yıkıcı etkileri olabildiğinden güvenli tarafta kalabilmek için önerilen başka ayarlarda bulunmaktadır. “Algılanacak aralık sayısı” 18/24 olarak ayarlanması ile cihaz, 24 ardışık atımdan 18'inin hızlı olması gerektiğini şart koşar. Yani cihaz, tedavi kararını vermeden önce daha uzun süre gözlem yapar. Böylelikle kendiliğinden sonlanabilecek ritm bozukluklarına uygun şok vermenin önüne geçilir. [71]

2.9.5. ICD ve CRT-D'nin Maliyeti Üzerine Ekonomik Değerlendirme ve Sağlık Politikaları

Bu yazıda ICD ve CRT birçok yönüyle ele alındığı gibi maliyet etkinliği üzerinden de değerlendirilmesi gerekmektedir. ICD ve CRT gibi cihaz tedavileri başlangıçta yüksek maliyetli müdahalelerdir. (Amerika’da ICD \$30,000 – \$50,000 / CRT \$40,000 – \$60,000) Cihaz bedeli, işlem masrafları ve hastane yatışı gibi

giderlerin hepsi bütün olarak değerlendirildiğinde oluşturduğu ekonomik yük dikkat çekicidir. Ancak yapılan birçok çalışmada, bu cihazların yaşam süresi ve kalitesini artırdığı, hastaneye tekrar yatış oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle uzun vadede maliyet-etkin oldukları, yani harcanan paranın sağlık açısından anlamlı bir kazanım sağladığı vurgulanmaktadır. Cihaz tedavilerinin bu etkisi ekonomik değerlendirmelerde genellikle ICER (artımlı maliyet-etkililik oranı) değeriyle ifade edilir. Bu değer, bir kişinin yaşamına sağlıklı olarak eklenen her yıl için ne kadar harcama yapıldığını gösterir. Yapılan bazı çalışmalarda ICER değeri, kabul edilebilir sınırlar içinde bulunmuş; böylece bu tedavilerin sadece bireysel olarak hasta açısından değil, sağlık sistemleri açısından da anlamlı kazanımlar sağladığı ortaya konmuştur. Birincil koruma amacıyla yapılan MADIT-I, MADIT-II ve SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) gibi randomize kontrollü çalışmalarda, ICD uygulamasının yaşam beklentisini anlamlı şekilde artırdığı, özellikle beklenen yaşam süresi 1.4 yılın üzerinde olduğunda maliyet-etkinliğin daha belirgin hale geldiği görülmüştür. [62]

CRT-D ve ICD'nin kıyaslandığı bir metanalizde ise KY hastalarında CRT-D'nin daha maliyet etkin olduğu ve hastane yatışlarını azalttığı ortaya konmuştur. [72]

Diğer yandan hastaların izlem sürecinde jeneratör ömrünün bitmesi nedeniyle yapılan jeneratör değişimleri, sağlık sistemi üzerinde ayrıca ek bir maliyet yükü oluşturmaktadır. Bu nedenle yapılan bir çalışmada, CRT-D implantasyonlarında uzun ömürlü bataryaların tercih edilmesinin hem sağlık sistemi hem de hastalar açısından maliyet etkin bir yaklaşım olduğu ve önemli düzeyde tasarruf sağladığı gösterilmiştir. [73] Gelişmekte olan düşük-orta gelirli ülkelerde uygulanacak

sağlık politikaları açısından tüm bu sonuçların dikkatli şekilde ele alınması önemlidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, birincil koruma amacıyla ICD/CRT-D implantasyonu yapılan hastalarda uygun tedavi ve almayanlar arasındaki klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması, uygun tedavi ön gördürücülerinin araştırılması ve bu bağlamda görece yeni bir sitokin olan GDF-15'in yerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gazi Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu komisyonu tarafından ilk olarak 31.07.2023 tarihinde 631 numaralı karar ile çalışma izni alındı, ardından 28 karar numarası ile 14.02.2025 tarihinde son güncellemeleri onaylanmıştır. Çalışmanın bütçesi herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından desteklenmemiş olup, tamamen araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

3.1. Çalışma Popülasyonu

01.09.2023 – 28.02.2025 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine pil kontrolü için ayaktan başvuran, primer koruma amacıyla ICD/CRT-D cihaz yerleştirilmiş olan, Koroner Yoğun Bakım Ünitesi veya Kardiyoloji Servisi'nde cihaz komplikasyonu, cihazdan şok alma, akut dekompanse KY veya başka herhangi bir sebep nedeniyle hospitalize edilen, 18 yaş ve üzeri toplam 115 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan; hipertrofik kardiyomiyopati, ARVC, Brugada sendromu nedeniyle primer koruma amacıyla ICD implantasyonu yapılan hastalar ile sekonder koruma amacıyla ICD veya CRT uygulanan hastalar dışlanmıştır.

3.2. Çalışma Metodu

Primer koruma amacıyla ICD veya CRT cihazı takılan KY hastaları, rutin cihaz kontrolleri sırasında ayaktan başvuruları, uygun/uygunsuz şok tedavisi veya başka herhangi bir nedenle hastaneye yatışları esnasında değerlendirildi. Tüm hastalardan aydınlatılmış onamları alındıktan sonra ICD cihaz kontrolleri gerçekleştirildi. Aynı zamanda detaylı medikal öyküleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve son çekilen 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) kayıtları incelendi. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı ve mevcut farmakolojik tedavi düzenleri kaydedildi.

Hastalara ait laboratuvar verileri, son 6 ay içerisinde yapılan transtorasik ekokardiyografi (TTE) sonuçları, Gazi Üniversitesi Hastanesi içi işletim sistemi olan NUCLEUS ve E-nabız platformu üzerinden temin edildi. Ayaktan başvuran hastalar için son 6 ay içindeki tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, açlık glukozu, NT-proBNP düzeyleri ve lipid profili değerlendirildi. Yatan hastalar için güncel laboratuvar tetkikleri dikkate alındı.

3.2.1. Cihaz Kontrolü

ICD veya CRT cihazı takılı hastalar, bölümümüzde 6 ayda bir rutin pil kontrolüne alınmaktadır. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen hastalar ya bu kontroller sırasında ya da hastaneye yatışlarında değerlendirilmiştir. Cihaz implantasyonunun hastanemizde ya da başka bir merkezde yapılmış olması dikkate alınmamıştır.

Hastaların taşıdıkları pil kartlarından cihaz markaları (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, ABD; Biotronik SE & Co. KG, Berlin, Almanya; Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, ABD) kaydedilmiştir. Rutin takiplerde yapılan cihaz kontrolleri sırasında; pil ömrü, cihazın odacık sayısı, amplitüd, algılama (sensing), eşik (threshold) ve impedans gibi parametreler sistematik olarak kayıt altına alınmıştır. Ayrıca VT ve VF eşik değerleri ayrı ayrı değerlendirilmiş; cihaz tarafından algılanan ve şok uygulanan aritmi kayıtlarının olup olmadığı incelenmiştir. Şok uygulanmışsa; bunun uygun ya da uygunsuz bir şok olması EGM (elektrogram) kayıtları üzerinden tarafımızca tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların eski poliklinik notları, epikrizleri ve e-nabız sistemi üzerinden geçmişe ait uygun/uygunsuz şok öyküleri sorgulanmıştır.

3.2.2. Kan Örneği Alınması

Cihaz kontrolü sonrası tüm hastalardan venöz kan örneği alınmıştır. Aydınlatılmış onam alınırken, bu işlem hakkında hastalara gerekli bilgilendirme yapılmıştır. Tüm uygulamalar Helsinki Bildirgesi ve etik kurallar çerçevesinde yürütülmüştür.

GDF-15 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla her hastadan bir adet sitratlı sarı tüpe yaklaşık 3 cc venöz kan örneği alınmıştır. Çalışma süresince, 115 hastanın 3'ünden çeşitli nedenlerle örnek alınamamış; bu nedenle söz konusu hastalara ait GDF-15 düzeyleri değerlendirilememiştir. Diğer hastalardan alınan kan örnekleri laboratuvara ulaştırılmış ve soğutmalı santrifüjde 3500 rpm'de, 10

dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak -80°C 'de saklanmıştır. Toplamda 112 hastaya ait serum örneği analize dahil edilmiştir.

GDF-15 düzeylerinin belirlenmesinde, üretici firmalar tarafından sağlanan araştırma amaçlı enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri kullanılmıştır. ELISA çalışması için iki adet 96 kuyucuklu Feiyue marka Human GDF-15 ELISA Kit (Cat No: FY-EH1333) temin edilmiştir. Kitin ölçüm aralığı 23,44–1500 pg/mL, saptama alt sınırı (limit of detection, LoD) 14,06 pg/mL, varyasyon katsayısı (%CV) ise %10 olarak bildirilmiştir.

Tüm analizler, üretici firma talimatlarına uygun şekilde biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Her iki plaka (plate) çift standartlı olarak çalışılmış ve elde edilen absorbans değerleri ELISA okuyucu cihazı (Chromate) kullanılarak değerlendirilmiş; konsantrasyonlar bu veriler doğrultusunda hesaplanmıştır.

3.3. İstatistiksel analiz

Bu çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS26.0 (Statistical Package for Social Sciences, IBM, ARMONK, NY, USA) programı kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan [çeyrekler arası aralık] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değerler arasında farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımlı gruplarda T testi ile parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon testi

ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı. Alıcı işlem karakteristikleri analizi ve eğri altında kalan alan GDF-15 seviyelerinin cihazdan terapi almayı öngördürme gücü değerlendirmesi için kullanıldı. Kesim noktası Youden indeksi ile belirlendi. Duyarlılık ve özgülük ölçümleri gerçekleştirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplamda primer koruma amacıyla ICD ve CRT-D implante edilmiş olan toplam 115 hasta dahil edilmiştir. Cihazların %78'si ICD ve %22'si CRT-D idi. Bu hasta popülasyonunun demografik ve klinik özelliklerine baktığımızda katılımcıların %79'u erkekti. En sık görülen eşlik eden hastalıklar arasında hipertansiyon (93 (%81)), DM (62 (%54)), hiperlipidemi (74 (%64)) ve AF (55 (%48)) yer almaktaydı. Hastaların %65'sinde iskemik kardiyomiyopati, %35'inde NIDKMP mevcuttu. Bu klinik özellikler Tablo 3'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 3'de detaylı olarak çalışma popülasyonuna ait kantitatif , ortalama ve medyan verilere de yer verilmiştir. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 66.1 ± 9.7 yıl olup medyan yaş 67 (IQR: 60.25–71) idi. VKİ ortalaması 25.9 ± 4.4 kg/m² bulundu. Hastaların bazal EKG değerlendirmelerinde LBBB %40 (n=47), sağ dal bloğu (RBBB) ise %10 (n=12) oranında saptandı. CRT implantasyonu yapılan hastalarda intrinsik QRS morfolojisi cihaz öncesi kaydedilen EKG'ler esas alınarak değerlendirildi.

Sol ventrikül EF ortalaması 24.5 ± 8.1 , end-diyastolik çap ise 5.4 ± 2.2 cm idi. Sol atriyum çapı 4.2 ± 1.7 cm, sağ ventrikül çapı ise 3.3 ± 1.3 cm olarak ölçüldü. Pulmoner arter basıncı (PAB) ortalama 33.9 ± 11.5 mmHg idi. Septum ve posterior duvar kalınlıkları sırasıyla 0.96 cm ve 0.86 cm olarak saptandı.

Tablo 3. Çalışmanın genel popülasyonuna ait bazal demografik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bilgiler

Parametre	Sıklık (Yüzde)	Ortalama $\pm$ SD	Medyan (IQR)
Erkek Cinsiyet	91 (79%)	-	-
İskemik-KMP	76 (65%)	-	-
Dilate-KMP	40 (35%)	-	-
HT	93 (81%)	-	-
DM	62 (54%)	-	-
HPL	74 (64%)	-	-
AF	55 (48%)	-	-
LBBB	47 (%40)	-	-
RBBB	12 (10%)	-	-
ICD	90(78%)	-	-
CRT-D	25 (22%)	-	-
Yaş, yıl	-	66.14 $\pm$ 9.79	67 (60.25-71)
VKİ (kg/m ²)	-	25.89 $\pm$ 4.35	25.2 (24.5-26.18)
QRS süresi, ms	-	105.22 $\pm$ 14.86	100 (93.25-116)
EF %	-	24.54 $\pm$ 8.07	26.50 (25.38-28.17)
End Diyastolik çap (cm)	-	5.39 $\pm$ 2.19	6.20 (5.83-6.24)
Sol atriyum çapı,cm	-	4.16 $\pm$ 1.72	4.85 (4.51-4.87)
Septum kalınlığı, cm	-	0.96 $\pm$ 0.37	1.10 (1.02-1.13)
Posterior duvar kalınlığı, cm	-	0.86 $\pm$ 0.36	1.00 (0.93-1.01)
SA çapı, cm	-	3.58 $\pm$ 1.41	4.00 (3.85-4.23)
SV çapı, cm	-	3.31 $\pm$ 1.35	3.80 (3.58-3.92)
PAB, mmHg	-	33.92 $\pm$ 11.53	38.00 (32.00-39.45)
Icd implantasyon süresi, yıl	-	6.39 $\pm$ 2.46	7.00 (4.96-7.05)
VT eşik değeri	-	150 $\pm$ 69	178 (175-180)
VF eşik değeri	-	176 $\pm$ 81	210 (202-210)

AF: Atrial fibrilasyon, DM: Diyabetes mellitus, HPL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon, İskemi KMP: İskemik Kardiyomiyopati, Dilate KMP: Dilate Kardiyomiyopati, LBBB: Sol dal bloğu, RBBB: Sağ dal bloğu, ICD: İmplant edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör, CRT-D: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi, VKİ: Vücut-Kitle İndeksi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, SA: Sol atriyum, SV: Sağ Ventrikül, PAB: Pulmoner Arter Basıncı

Optimal medikal tedavi açısından bakıldığında Tablo 4’de hastaların büyük çoğunluğunun beta bloker (%96), MRA (%71) ve diüretik (%73) tedavilerini kullandığı görüldü. SGLT2 inhibitörü kullanımı %41 oranındaydı.

Hastaların %43'ü ACE inhibitörü, %25'i ARB ve %23'ü ARNI kullanmaktaydı. Ek olarak, %51'ine antikoagülan, %50'sine antiagregan tedavi uygulanmaktaydı.

Tablo 4. Genel Hasta Popülasyonunda Medikal Tedavi Dağılımı

Antikoagülan	59 (51%)
Antiagregan	57 (50%)
BB	110 (96%)
KKB	9 (8%)
ACEİ	50 (43%)
ARB	29 (25%)
ARNİ	27 (23%)
MRA	82 (71%)
Diüretik	84 (73%)
Digoksin	27 (23%)
SGLT-2 İ	47 (41%)
AAD	27 (23%)
Statin	66 (57%)
QT Uzatıcı İlaç	31 (27%)

BB: Beta-blokör, KKB: Kalsiyum Kanal Blokörü, ACEİ: angiotensin-converting enzim inhibitörü, ARB: angiotensin reseptör blokeri, ARNI: angiotensin reseptör–neprilysin inhibitörü, MRA: mineralokortikoid reseptör antagonisti, SGLT-2 İ: sodyum-glukoz kotransportör-2 inhibitörü, AAD: antiaritmik ilaç

Hastaların ICD implantasyonundan bu yana takip süreleri ortalama 6.39 ± 2.46 yıldır. Cihaz programlamasına ait parametreler incelendiğinde, VT tedavi eşiği olarak belirlenen VT eşik değeri ortalaması 150 ± 69 bpm, medyan değeri ise 178 bpm (IQR:175–180) idi. VF tanı eşiği olarak belirlenen VF eşik değeri ortalaması 176 ± 81 bpm, medyan değeri ise 210 bpm (IQR: 202–210) olarak tespit edildi.

Tablo 5. ICD ve CRT-D Hastalarında Cihaz ve Terapi Dağılımı

Özellik / Tedavi Durumu	ICD (n=90)	CRT-D (n=25)	Toplam (n=115)
Tek odacıklı ICD	53(%46)	-	
Çift odacıklı ICD	37 (%32)	-	
Uygun terapi almayan	49 (%54,4)	16(%64)	65(%56,5)
Sadece ATP	4(%4,4)	1(%4)	5(%4,3)
Uygun terapi alan	41 (%45,5)	9 (%36)	50 (%43,4)
Uygunsuz terapi alan	9 (%10)	5 (%20)	14 (%12)
Hem uygun hem uygunsuz terapi alan	3(%3,3)	1 (%4)	4 (%3,4)

ICD: İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör, CRT-D: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi, VT: Ventriküler Taşikardi, VF: Ventriküler Fibrilasyon, ATP: Anti Taşikardi Pacing

Çalışmamızda primer koruma amacıyla ICD uygulanan hastaların %46'sına tek odacıklı ve %32'sine çift odacıklı ICD takıldığı görülmüştür. CRT-D cihazı takılan 25 hasta bulunmaktadır. ICD grubunun %54,4'ü ve CRT-D grubunun %64'ü takip süresince herhangi bir uygun terapi almamış olup, toplamda hastaların %56,5'inde hiçbir aritmi tedavisi gereksinimi olmamıştır.

Tüm hasta grubunda sadece ATP uygulananların oranı %4,3'dür. Uygun tedavi (yani ventriküler aritmiye yanıt olarak verilen ATP ve/veya şok terapisi) uygulanan hastaların oranı %43,4 olup bu oran ICD grubunda %45,5, CRT-D grubunda ise %36 olarak saptanmıştır. Uygunsuz terapi uygulaması %12 oranında görülmüş, bu tedavilerin çoğu ICD grubunda izlenmiştir. Hem uygun hem de uygunsuz tedavi alan hastaların oranı %3,4'tür.

Uygunsuz şok alan 14 hastanın incelemeleri sırasında, 10 hastada farklı zamanlarda VT nedenle ATP uygulanmış olduğu ve 4 hastada uygun şok tedavisi verildiği görülmüştür. Uygunsuz şokların bu hastaların 7'sinde AF nedenle, 3'ünde SVT nedenle ortaya çıktığı görülmüştür. ATP almayan sadece uygunsuz şok alan diğer 4 hastanın şok alma nedeni AF olarak izlenmiştir.

Şok olarak hastaneye yatırışı gerçekleştirilen 22 hastanın 2'sinde uygunsuz şok kaydı, 4'ünde hem uygun hem uygunsuz şok kaydı, 16'sında uygun şok kaydı izlenmiştir.

Sonuç olarak ICD/CRT-D implantasyonu yapılan hastaların yaklaşık yarısında cihazdan herhangi bir tedavi gereksinimi olmamış, uygun tedavi alan hasta oranı %43,4 olarak belirlenmiştir.

Şok nedeniyle hastaneye başvuranlar dışlandıktan sonra, kalan 93 hastanın 19'unda (%20,4) uygun, 8'inde (%8,6) ise uygunsuz tedavi saptanmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların çoğunluğunu (59 (%51)) poliklinik izlemleri sırasında cihaz kontrolleri yapılan bireyler oluşturmuştur. Bunun yanı sıra 23(%20) hastada cihaz kontrolleri kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış esnasında gerçekleştirilmiştir. Diğer hastalarda cihaz kontrolleri; 3 olguda akut koroner sendrom, 4 olguda non-kardiyak cerrahi öncesi değerlendirme, 2 olguda jeneratör replasmanı öncesi süreç ve 1 olguda pil cebi enfeksiyonu tedavisi sırasında yapılmıştır. Ayrıca ventriküler aritmi nedeniyle hastaneye yatırılan bir hastada cihazın tedavi seçeneklerinin kapalı olduğu saptanmış ve bu nedenle herhangi bir tedavi uygulanmadığı görülmüştür.

Tablo 6. Hasta Popülasyonunun Biyokimyasal Laboratuvar Değerleri (kantitatif ortalama–medyan veriler)

Parametre	Ortalama $\pm$ SD	Medyan (IQR)
Açlık kan şekeri, mg/dl	125.93 $\pm$ 45.63	111.5 (96-142.25)
HbA1C, %	6.62 $\pm$ 1.10	6.4 (5.8-7.0)
BUN, mg/dl	29.41 $\pm$ 21.74	22 (18-34.75)
Kre, mg/dl	1.41 $\pm$ 1.04	1.2 (0.98-1.4)
GFR, ml/min/1.73m ²	67.92 $\pm$ 19.58	71 (59-82)
Sodyum, mmol/L	138.58 $\pm$ 6.33	139 (136.25-141)
Potasyum, mmol/L	4.52 $\pm$ 0.51	4.5 (4.2-4.88)
Kalsiyum, mg/dl	9.51 $\pm$ 0.43	9.5 (9.2-9.8)
Magnezyum, mg/dl	2.09 $\pm$ 0.44	2.1 (1.9-2.4)
Klor, mEq/L	101.91 $\pm$ 4.40	101.95 (98.23-105.75)
Fosfor mg/dl	3.47 $\pm$ 1.11	3.45 (2.5-4.4)
T.Bil, mg/dl	1.05 $\pm$ 0.63	0.9 (0.7-1.1)
AST, IU/L	40.00 $\pm$ 122.82	23 (19.25-29.75)
ALT, IU/L	40.14 $\pm$ 128.74	22 (15.25-29.75)
GGT, IU/L	57.27 $\pm$ 56.99	38 (24.25-66.25)
ALP, IU/L	92.65 $\pm$ 45.04	83 (64-101.75)
Hemoglobin, g/dl	13.52 $\pm$ 2.91	13.7 (12.1-14.88)
Hematokrit, %	40.47 $\pm$ 6.36	40.75 (37.08-45.18)
Beyaz Küre, x10 ³ /mm ³	8.24 $\pm$ 4.29	7.65 (5.72-9.34)
Trombosit, x10 ³ /mm ³	210.30 $\pm$ 67.31	201.5 (168.5-234.5)
Total Kolesterol, mg/dl	151.32 $\pm$ 38.73	145 (127-172.75)
LDL, mg/dl	87.37 $\pm$ 30.98	84 (64.25-106.5)
HDL, mg/dl	38.79 $\pm$ 11.20	39.35 (31.5-46)
TG, mg/dl	135.97 $\pm$ 66.26	117.5 (97.25-156)
TSH, mIU/L	2.89 $\pm$ 4.32	1.82 (1.1-3.27)
T3 pg/mL	20.38 $\pm$ 192.52	2.72 (1.9-3.05)
T4 ng/dL	1.46 $\pm$ 0.56	1.32 (1.1-1.6)
Pro-BNP, pg/mL	5008.90 $\pm$ 9094.16	1769 (803-5135.5)
GDF-15, pg/ml	2989.43 $\pm$ 2260.44	2289.97 (1157.85-5140.02)

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat transaminaz, BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HbA1c: Hemoglobin A1c, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, PAB: Pulmoner arteriyel basınç, PLT: Trombosit, SA: Sağ atriyum, SV: Sağ ventrikül, TG: Trigliserid, TSH: Tiroit uyarıcı hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi, WBC: Beyaz küre sayısı

Laboratuvar verilerine göre hastaların glukoz ortalaması 125.9 ± 45.6 mg/dL, HbA1c ortalaması $6.6 \pm 1.1\%$, kreatinin 1.41 ± 1.04 mg/dL, GFR ise 67.9 ± 19.6 ml/dk/1.73m² olarak saptandı. Kalp yetersizliğiyle ilişkili önemli biyobelirteçlerden olan NT-proBNP düzeyi ortalama 5008.9 ± 9094.2 pg/mL olarak bulunmuş olup, medyan değer 1769 pg/mL (IQR: 803–5135.5) idi. Benzer şekilde, hücresel stres ve inflamasyonu yansıtan GDF-15 düzeyi ortalama 2989.4 ± 2260.4 pg/mL, medyan 2289.97 pg/mL (IQR: 1157.85–5140.02) olarak saptandı.

Bu katılımcılar ICD/CRT-D'den uygun terapi (ATP ve/veya şok) alan ve almayan hastaların karakteristik özellikleri bakımından incelenmek üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu iki gruba ait demografik, klinik özellikler ve laboratuvar bulguları Tablo 7'de ayrıntılı olarak sunulmuştur. ICD'den uygun terapi alan (ATP ve/veya şok) hasta grubunda 50 hasta, terapi almayan hasta grubunda ise 65 hasta bulunmaktadır.

Tablo 7. Cihazdan Uygun Terapi Alan ve Almayan Hastalar Arasında Klinik, Ekokardiyografik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Uygun Terapi Almayan (n=65)	Uygun Terapi Alan (n=50)	p
Yaş, yıl	65.89 ± 10.69	66.46 ± 8.55	0.953
VKİ (kg/m ²)	25.78 ± 2.55	26.03 ± 5.97	0.79
Açlık kan şekeri, mg/dl	134.41 ± 54.18	114.74 ± 27.72	0.017
HbA1C %	6.71 ± 1.28	6.50 ± 0.81	0.268
GFR, ml/min/1.73 m ²)	71.08 ± 16.84	63.76 ± 22.20	0.055
Sodyum, mmol/L	138.92 ± 7.94	138.12 ± 3.17	0.521
Potasyum, mmol/L	4.55 ± 0.49	4.48 ± 0.53	0.517
Magnezyum, mg/dl	2.07 ± 0.44	2.11 ± 0.44	0.641
Hemoglobin, g/dl	13.34 ± 2.11	13.76 ± 3.73	0.488
Beyaz Küre , x10 ³ /mm ³	7.46 ± 2.34	9.26 ± 5.83	0.029
Total Kolesterol, mg/dl	157.58 ± 36.20	143.06 ± 40.74	0.042
TSH, mIU/L	2.80 ± 2.97	3.01 ± 5.67	0.809
Pro-BNP, pg/mL	4092.96 ± 6053.23	6217.94 ± 11952.94	0.223
VT Eşik Değeri	179.62 ± 6.49	174.58 ± 10.32	0.004
VF Eşik Değeri	211.29 ± 10.39	209.84 ± 10.28	0.553
GDF-15 (pg/ml)	2077.15 ± 1966.45	4231.67 ± 2046.45	<0.001
EF, %	29.94 ± 9.59	27.12 ± 7.37	0.127
Diyastol sonu çap , cmk	6.00 ± 1.03	6.59 ± 0.84	0.002
Sol Atriyum çapı, cm	4.80 ± 0.73	4.97 ± 0.67	0.175
Septum Kalınlığı, cm	1.17 ± 0.26	1.11 ± 0.17	0.332
Posterior Duvar Kalınlığı, cm	1.03 ± 0.14	0.99 ± 0.12	0.14
PAB , mmHg	40.06 ± 12.25	39.78 ± 13.06	0.932
SA çapı, cm	4.35 ± 0.88	4.24 ± 0.53	0.437
SV çapı, cm	4.01 ± 0.71	3.91 ± 0.43	0.357
QRS süresi, ms	105.15 ± 14.95	105.32 ± 14.88	0.97
Erkek Cinsiyet	14 (21.5%)	10 (20.0%)	0.84
İskemik-KMP	42 (64.6%)	34 (68.0%)	0.704
Dilate-KMP	23 (35.4%)	17 (34.0%)	0.877
HT	50 (76.9%)	43 (86.0%)	0.22
DM	34 (52.3%)	28 (56.0%)	0.694
FK I	26 (40%)	13(26%)	0.159
FK II	33(50.7%)	28(56%)	0.159
FK III	4 (6.1%)	8 (16%)	0.159
FK IV	1(1.5%)	0	0.159

* Sonuçlar şu şekilde ifade edilmiştir: ortalama ± standart sapma.

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HbA1c: Hemogloblin A1c, PAB: Pulmoner arteriyel basınç, SA: Sağ atriyum, SV: Sağ ventrikül, TSH: Tiroit uyarıcı hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes Mellitus, FK: Fonksiyonel Kapasite, HT: Hipertansiyon, KMP: Kardiyomiyopati,

Çalışmada cihaz tarafından uygun terapi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında bazı parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır (Tablo 7). Cihazdan uygun terapi alan hastalarda açlık kan şekeri

düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (114.74 ± 27.72 mg/dl vs. 134.41 ± 54.18 mg/dl, $p = 0.017$). Beyaz küre sayısı da bu grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($9.26 \pm 5.83 \times 10^3/\text{mm}^3$ vs. $7.46 \pm 2.34 \times 10^3/\text{mm}^3$, $p = 0.029$).

GDF-15 düzeyi cihazdan uygun terapi alan grupta anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (4231.67 ± 2046.45 pg/ml vs. 2077.15 ± 1966.45 pg/ml, $p < 0.001$). Benzer şekilde, pro-BNP düzeyleri de şok alan grupta daha yüksek olmakla birlikte, fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p = 0.223$).

Cihaz programlamasına ilişkin parametrelerden VT eşik değeri de terapi alan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (174.58 ± 10.32 bpm vs. 179.62 ± 6.49 bpm, $p = 0.004$). Ayrıca ekokardiyografik parametrelerden sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) şok alan grupta daha geniş bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (6.59 ± 0.84 cm vs. 6.00 ± 1.03 cm, $p = 0.002$).

Buna karşın yaş, cinsiyet, VKİ, böbrek fonksiyon testleri (GFR), elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum), hemoglobin düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri (TSH, T3, T4), sol atriyum çapı, sağ kalp boyutları (SA, SV), PAB, EF, VF eşik değeri ve QRS süresi gibi diğer birçok parametre açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Cihazdan uygun terapi alan ve almayan hastalar, altta yatan kardiyomiyopati türü (iskemik veya non-iskemik dilate), hipertansiyon, diyabet gibi birçok kategorik klinik değişken açısından benzer dağılım göstermiştir ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Uygun terapötik müdahale (ATP ve/veya şok) ile FK düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.159$). Terapi uygulanmayan hastaların %40.6'sı FK I, %50.7 FK II, %6.1'ü FK III ve %1.5'i FK IV düzeyinde yer aldı. Terapi uygulanan hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %26, %56, %16 ve %0 olarak izlendi. Her iki grupta da en sık gözlenen FK düzeyi FK II olup, terapi alan grupta FK III düzeyinde yer alan hasta oranı, terapi almayan gruba kıyasla daha yüksekti. Ancak bu dağılım, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı.

Tablo 8. Cihazdan Uygun Terapi Alan ve Almayan Hastalarda Medikal Tedavilerin Karşılaştırılması

Parametre	Uygun Terapi Almayan (n=65)	Uygun Terapi Alan (n=50)	P
Antikoagülan	33 (50.8%)	26 (52.0%)	0.896
Antiagregan	30 (46.2%)	27 (54.0%)	0.404
BB	61 (93.8%)	49 (98.0%)	0.279
KKB	6 (9.2%)	3 (6.0%)	0.523
ACEİ	30 (46.2%)	20 (40.0%)	0.509
ARB	14 (21.5%)	15 (30.0%)	0.3
ARNİ	17 (26.2%)	10 (20.0%)	0.44
MRA	48 (73.8%)	34 (68.0%)	0.492
Diüretik	49 (75.4%)	35 (70.0%)	0.519
Digoksin	13 (20.0%)	14 (28.0%)	0.316
SGLT2- İ	27 (41.5%)	20 (40.0%)	0.868
AAD	10 (15.4%)	17 (34.0%)	0.902
Statin	39 (60.0%)	27 (54.0%)	0.519
QT Uzatıcı İlaç	18 (27.7%)	13 (26.0%)	0.839

AAD: Antiaritmik İlaç, ACEİ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörleri, ARNİ: Anjiotensin Reseptör–Neprilisin İnhibitörü, BB: Beta Blokör, KKB: Kalsiyum Kanal Blokörü, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Blokörleri, SGLT2 İ: Sodyum–Glukoz Kotransporter-2 İnhibitörü

Tablo 8’da hastaların uygun terapi alıp almadığına göre çeşitli ilaç gruplarının kullanım oranları karşılaştırılmıştır. Antikoagülan (%50.8 vs. %52.0; $p=0.896$), antiagregan (%46.2 vs. %54.0; $p=0.404$), beta bloker (%93.8 vs. %98.0; $p=0.279$), kalsiyum kanal blokeri (%9.2 vs. %6.0; $p=0.523$), ACE inhibitörü (%46.2 vs. %40.0; $p=0.509$), ARB (%21.5 vs. %30.0; $p=0.300$), ARNI (%26.2 vs. %20.0; $p=0.440$), MRA (%73.8 vs. %68.0; $p=0.492$), diüretik (%75.4 vs. %70.0; $p=0.519$), digoksin (%20.0 vs. %28.0; $p=0.316$), SGLT2 inhibitörü (%41.5 vs. %40.0; $p=0.868$), antiaritmik ilaç (%15.4 vs. %34.0; $p=0.902$), statin (%60.0 vs. %54.0; $p=0.519$) ve QT uzatan ilaç (%27.7 vs. %26.0; $p=0.839$) kullanım oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$ tüm parametrelerde). Bu bulgular ilaç tedavisi yönünden uygun terapi alan ve almayan hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymaktadır.

Tablo 9. Tüm Hasta Popülasyonundaki Şokla İlişkili Öngördürücü Değişkenlerin Tek ve Çok Değişkenli Analizi

Değişkenler	Tek değişkenli Analiz					Çok değişkenli Analiz				
	β	Odds Oranı Exp(β)	GA Alt	GA Üst	p-değeri	β	Odds Oranı Exp(β)	GA Alt	GA Üst	p-değeri
Yaş	0.001	1.001	0.963	1.041	0.952					
Erkek Cinsiyet	0.094	1.098	0.442	2.731	0.915					
İskemik KMP	0.152	1.164	0.532	2.544	0.704					
Dilate KMP	-0.061	0.941	0.433	2.042	0.877					
DM	0.149	1.160	0.553	2.434	0.694					
QRS	-0.003	0.997	0.974	1.021	0.811					
QTUZATICI İlaç	-0.86	0.917	0.399	2.111	0.839					
EF	-0.036	0.965	0.921	1.011	0.130					
Diyastol sonu çap	0.721	2.056	1.273	3.321	0.003	0.612	1.843	1.089	3.120	0.023
Pro-BNP	0.001	1.000	1.000	1.000	0.239					
GDF-15	2.110	8.250	3.483	19.541	<0.001	2.088	8.072	3.309	19.693	<0.001

İskemik KMP: İskemik Kardiyomiyopati, Dilate KMP: Dilate Kardiyomiyopati, DM: Diyabetes Mellitus, QRS: Elektrokardiyografik QRS süresi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, GDF-15: Büyüme Farklılaşma Faktör 15 , β : Regresyon Katsayısı, Odds Oranı: Olasılık Oranı, GA: Güven Aralığı

Bu analiz çalışmaya dahil edilen tüm hasta popülasyonu üzerinden gerçekleştirilmiş olup hem şok tedavisi olarak başvuran hastaları hem de diğer başvuru nedenleriyle izlenen veya hastanede yatan hastaları kapsamaktadır.

Uygun terapi alma durumunu öngördüren değişkenlerin değerlendirildiği tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde bazı parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tek değişkenli analizde, diyastol sonu çap (B=0.721, OR=2.056, %95 GA: 1.273–3.321, p=0.003) ve GDF-15 düzeyine göre oluşturulan grupta (yüksek GDF-15; B=2.110, OR=8.250, %95 GA: 3.483–19.541, p<0.001) değişkenleri

anlamli bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, diyastol sonu çapta artış ve yüksek GDF-15 düzeyi, cihazdan ATP ve/veya şok alma olasılığı ile anlamli şekilde ilişkilidir.

Çok değişkenli analizde de yalnızca bu iki değişken modelde yer almış ve anlamli kalmıştır: diyastol sonu çap ($B=0.612$, $OR=1.843$, %95 GA: 1.089–3.120, $p=0.023$) ve GDF-15 ($B=2.088$, $OR=8.072$, %95 GA: 3.309–19.693, $p<0.001$). Bu bulgular, bu iki parametrenin ATP ve/veya şok tedavisi alma riskini bağımsız olarak öngörebileceğini göstermektedir.

Tablo 11. Şok Alma Dışı Sebeple Başvuran Hastalarda Şokla İlişkili Öngördürücü Değişkenlerin Tek ve Çok Değişkenli Analizi

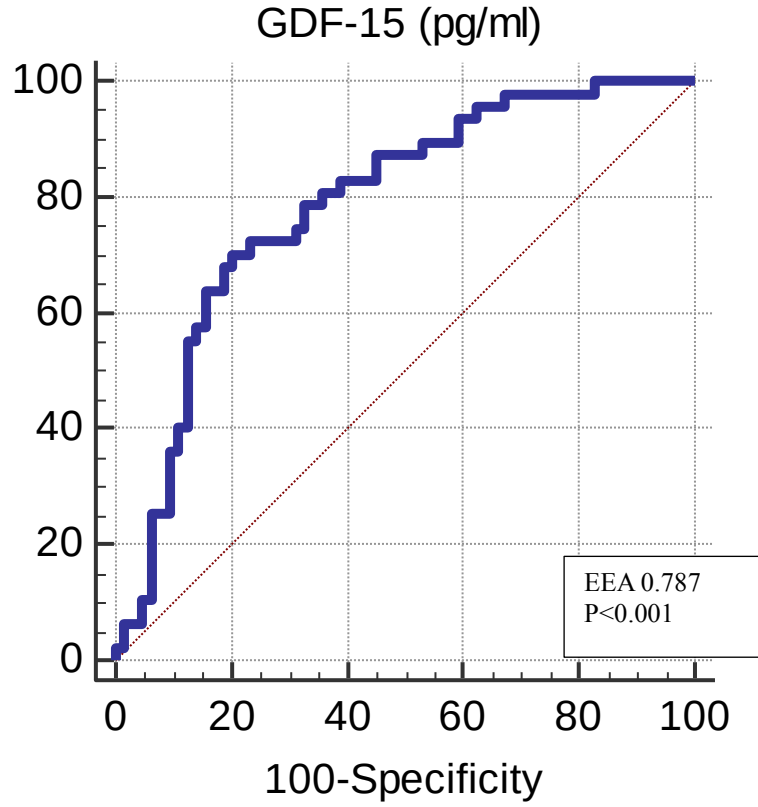
Değişkenler	Tek değişkenli Analiz					Çok değişkenli Analiz				
	β	Odds Oranı Exp(β)	GA Alt	GA Üst	p- değeri	β	Odds Oranı Exp(β)	GA Alt	GA Üst	p- değeri
Yaş	0.009	1.009	0.964	1.057	0.696					
Erkek Cinsiyet	-0.376	0.571	0.250	1.886	0.465					
İskemik KMP	-0.167	0.846	0.340	2.109	0.721					
Dilate KMP	0.167	1.182	0.474	2.944	0.720					
DM	0.051	1.052	0.433	2.557	0.911					
QRS	0.001	1.001	0.975	1.029	0.917					
QTUZATICI İlaç	-0.832	0.435	0.132	1.430	0.171					
EF	-0.043	0.958	0.904	1.015	0.143					
Diyastol sonu çap	0.534	1.706	0.961	3.029	0.068					
Pro-BNP	0.001	1.000	1.000	1.000	0.231					
GDF-15	2.118	8.312	3.0050	22.993	<0.001	2.183	8.873	3.115	25.275	<0.001

İskemik KMP: İskemik Kardiyomiyopati, Dilate KMP: Dilate Kardiyomiyopati, DM: Diyabetes Mellitus, QRS: Elektrokardiyografik QRS süresi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, GDF-15: Büyüme Farklılaşma Faktör 15, β : Regresyon Katsayısı, Odds Oranı: Olasılık Oranı, GA: Güven Aralığı

Bu analiz yalnızca şok alma dışında bir nedenle başvuran veya hastanede yatarak takip edilen hasta alt grubunu kapsamaktadır. Amaç, şok tedavisi gerektiren olaylarla ilişkili klinik ve biyokimyasal değişkenleri bu hasta grubunda da değerlendirmektir.

Tek değişkenli analizde GDF-15 düzeyine göre oluşturulan grupta (yüksek GDF-15; B=2.118, OR=8.312, %95 GA: 3.050–22.993, $p<0.001$) anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Diyastol sonu çap ise sınırda anlamlı bulunmuş olup (B=0.534, OR=1.706, %95 GA: 0.961–3.029, $p=0.068$), ATP ve/veya şok tedavisiyle ilişkili olabilecek bir eğilim göstermiştir.

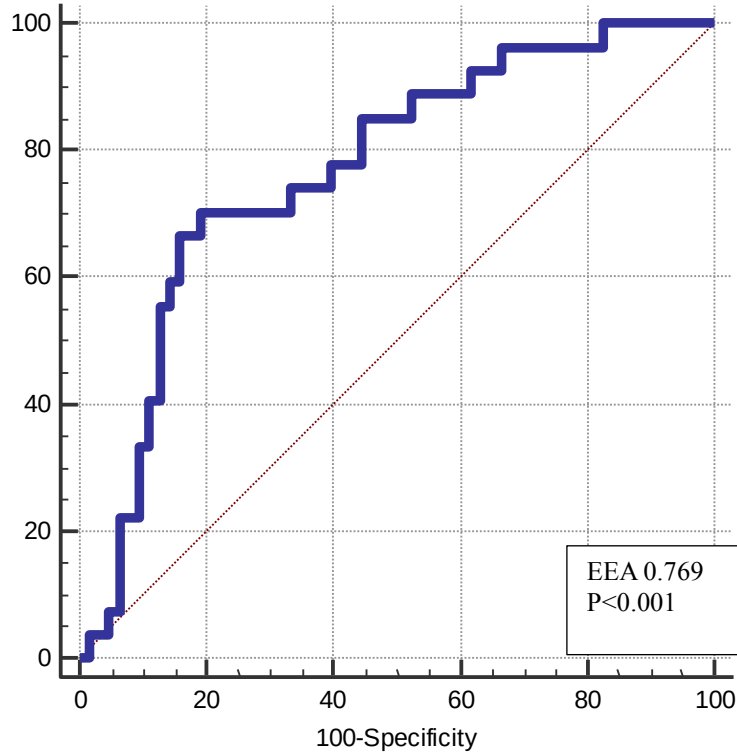
Çok değişkenli analizde yalnızca yüksek GDF-15 değerleri modele dahil edilmiş ve anlamlılığını korumuştur (B=2.183, OR=8.873, %95 GA: 3.115–25.275, $p<0.001$). Bu bulgu, yüksek GDF-15 düzeyinin ATP ve/veya şok tedavisi alma riskini bu alt grupta da bağımsız şekilde öngördürebildiğini göstermektedir.



EEA: Eğri Altında Kalan Alan

Şekil 1. Tüm hasta popülasyonunda GDF-15 seviyesinin ICD şoku öngördürmesine ilişkin ROC eğrisi analizi

Tüm hasta popülasyonu bazında yapılan ROC eğrisi analizinde, GDF-15 düzeyinin uygun ATP ve/veya şoku öngörmedeki ayırt edici gücü anlamlı bulunmuştur (EEA: 0.787, $p<0.001$). Yapılan analizde eşik değeri olan 2872.2 pg/mL'de duyarlılık %70.21 ve özgüllük %79.69 olarak hesaplanmıştır.



EEA: Eğri Altında Kalan Alan

Şekil 2. Şok alma dışı sebeple başvuran hastalarda GDF-15 seviyesinin ICD şoku öngördürmesine ilişkin ROC eğrisi analizi

Şok dışında başka sebeplerle başvuran hasta alt grubunda yapılan ROC eğrisi analizinde, GDF-15 düzeyinin ICD'den uygun ATP ve/veya şoku öngörmeye anlamlı ayırt edici güce sahip olduğu belirlenmiştir. Analizde elde edilen Eğri Altındaki Alan (EEA) değeri 0.769 olup, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Bu bulgular şok nedeniyle başvurmamış ancak ICD cihazı taşıyan hasta grubunda GDF-15 düzeylerinin uygun ATP ve/veya şokların öngörülmesinde anlamlı bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır.

5. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği dünya genelinde uzayan yaşam süresi nedeniyle artan prevalansı ve yüksek morbidite-mortalite oranları ile kardiyovasküler hastalıklar arasında önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle ileri düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarında farmakolojik tedavilerin yanı sıra cihaz temelli yaklaşımlar giderek daha fazla önem kazanmıştır. Bu tez çalışmasında, iskemik veya non-iskemik dilate kardiyomiyopati tanısı almış ve birincil koruma amacıyla ICD veya CRT-D implante edilmiş hastaların klinik ve demografik özellikleri ayrıntılı biçimde incelenmiş; cihazdan uygun tedavi alan hastalar ile almayanlar karşılaştırılmıştır. Çalışmanın temel amacı, yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilere karşı koruma sağlamak üzere uygulanan bu cihaz temelli yaklaşımların hangi hasta gruplarında gerçekten etkin ve gerekli olduğunu daha iyi belirlemeye yönelik öngördürücü faktörleri ortaya koymaktır. Bu bağlamda, son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarda prognostik bir biyobelirteç olarak dikkat çeken büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15) düzeylerinin, ICD/CRT-D tedavisinden uygun şok alan hastaları öngörmedeki potansiyel rolü irdelenmiştir. GDF-15'in inflamasyon, doku hasarı ve kardiyak stresle olan ilişkisi göz önüne alındığında, bu biyobelirtecın cihaz tedavisi gereksinimini öngörmede yol gösterici olabileceği hipotezi çalışmanın önemli çıkış noktalarından birini oluşturmaktadır.

Çalışmaya iki yıllık takip süresi boyunca çeşitli nedenlerle — şok öyküsüyle acil başvuru, diğer klinik gerekçelerle hastane yatışı veya rutin pil

kontrolleri kapsamında ayaktan poliklinik başvurusu — değerlendirilen toplam 115 hasta dahil edilmiştir. Elde edilen istatistiksel veriler, çalışma popülasyonunun büyük bir bölümünü iskemik etiyojolojiye sahip, erkek cinsiyette ve hipertansiyon, DM ile AF gibi sık rastlanan kardiyovasküler komorbiditeleri bulunan hastaların oluşturduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, ICD/CRT-D tedavisinin en çok uygulandığı hasta profilini temsil etmesi açısından literatürle yüksek düzeyde uyum göstermektedir. Özellikle ileri yaş, erkek cinsiyet ve eşlik eden kronik hastalıkların, ani kardiyak ölüm riskini artırarak primer koruma amaçlı cihaz implantasyonuna olan ihtiyacı belirleyen önemli faktörler arasında yer aldığı bilinmektedir. Bu yönüyle, çalışmamızın hasta profili cihaz tedavisinin klinik karar süreçleriyle örtüşmekte ve gerçek yaşam verilerine dayalı anlamlı bir temsil sağlamaktadır. [62]

Çalışmamızda ICD/CRT-D implantasyonu yapılan hastaların yaklaşık yarısında (%56,5) cihaz kaynaklı herhangi bir tedavi gereksinimi saptanmamıştır. Şok nedeniyle hastaneye başvuran hastalar dışlandıktan sonra analiz edilen 93 hastanın 66'sında (%71) cihazın herhangi bir terapi (uygun ya da uygunsuz) üretmediği görülmüştür. Bu bulgu, cihazın terapötik potansiyelinin her hastada aktif olarak devreye girmediğini ve bazı olgularda cihazın daha çok koruyucu bir önlem olarak kaldığını göstermektedir. Benzer şekilde, MADIT-II çalışmasında ortalama 20 aylık takipte ICD takılan hastaların yaklaşık %70'inde, SCD-HeFT çalışmasında ise 45 aylık takipte ICD kolundaki hastaların %65'inde hiçbir uygun tedavi uygulanmamıştır. Ayrıca MADIT-II'de ICD grubundaki 719 hastanın 83'üne (%11,5), SCD-HeFT'te ise 811 hastanın yaklaşık %32,3'üne uygunsuz şok

uygulandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 93 hastanın yalnızca 8'inde (%8,6) uygunsuz terapi saptanmıştır. Bu oranlar hem uygun hem de uygunsuz terapiler açısından çalışmamızın literatürle benzerlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Takip edilen hastaların %71'inde cihazın herhangi bir terapi üretmemiş olması, primer koruma amacıyla ICD/CRT-D implantasyonu yapılan hastalarda dikkatli hasta seçiminin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Bu durum, yüksek risk grubundaki bireylerde bile cihazın aktif müdahale gereksiniminin her zaman oluşmadığını ve cihazın bazı hastalarda sadece izleyici-potansiyel koruyucu bir rol üstlendiğini düşündürmektedir.[74] [57]

Uygun tedavi oranı çalışmamızda %43,4 olarak belirlenmiş olup, bu oran ICD grubunda %45,5, CRT-D grubunda ise %36 olarak bulunmuştur. Sadece ATP uygulanan hasta oranı %4,3 iken hem ATP hem de şok uygulanan hasta oranı %33'tür. Bu veriler, cihazın yalnızca şok değil, ATP gibi daha nazik müdahalelerle de etkili bir şekilde aritmi yönetiminde rol oynadığını göstermektedir. Buna karşın toplamdaki uygunsuz terapi oranı %3,4 gibi düşük bir seviyede kalmış olsa da klinik açıdan dikkat çekicidir. Özellikle AF (%70) ve SVT (%30) kaynaklı uygunsuz şokların varlığı, cihaz programlamasının optimizasyonu ve aritmi ayırma kapasitesinin artırılmasının yanı sıra özellikle AF olan hastalarda sıkı hız kontrolü sağlamanın da önemini ortaya koymaktadır.

Uygunsuz şok alan 14 hastanın 10'unda zaman içinde ventriküler taşikardi nedeniyle ATP uygulanmış olması ve bu hastaların 4'ünde uygun şok da verilmiş olması, aritmik zeminin karmaşıklığını ve bazı hastalarda hem uygun hem

uygunsuz tedavi ihtimalinin bir arada bulunabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, hastaların hem invaziv hem non-invaziv izlem stratejileriyle dinamik biçimde takip edilmesinin önemi bir kez daha vurgulanmalıdır.

Ek olarak, cihaz kontrollerinin sadece poliklinik izlemleri sırasında değil; kalp yetersizliği nedeniyle yatış (n=23), akut koroner sendrom (n=3), cerrahi öncesi değerlendirme (n=4), jeneratör değişimi (n=2) ve pil cebi enfeksiyonu (n=1) gibi çeşitli klinik durumlarda da yapıldığı gözlenmiştir. Bu çeşitlilik, cihaz hastalarının sistemik izleminin çok boyutlu olduğunu ve farklı klinik senaryolarda değerlendirilme gerekliliğini ortaya koymaktadır. Özellikle cihaz kontrolleri sırasında bir hastada ventriküler aritmiye rağmen cihazın terapi modunun kapalı olduğunun saptanması, bu hastalarda düzenli takip ve cihaz programlamasının ne denli kritik olduğunu açıkça göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız cihaz implantasyonu sonrası hastaların önemli bir kısmında uzun dönem boyunca herhangi bir tedavi gereksinimi gelişmediğini; ancak bir alt grupta cihazın yaşam kurtarıcı etkisinin net biçimde ortaya çıktığını göstermektedir. Benzer şekilde, literatürde de primer koruma endikasyonu ile ICD uygulanan hastalarda mortalite azalımı ve ani ölüm riskinde belirgin azalma bildirilmiştir.[57] Uygunsuz tedavi oranlarının düşük bulunması, cihaz yönetiminde uygulanan programlama stratejilerinin genel olarak etkili olduğunu ortaya koymakla birlikte, özellikle aritmi ayırma algoritmalarının daha da geliştirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Aynı zamanda bu durum, gereksiz ve

hasta açısından travmatik olabilecek müdahalelerin önlenmesi sayesinde, cihaz takılan bireylerin yaşam kalitesinin korunması açısından da önemli bir noktadır.

Çalışmamızda cihaza dair veriler değerlendirildiğinde, ICD implantasyon süresi ortalama 6.39 yıl, pil ömrü ise ortalama 5.95 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların önemli bir kısmı uzun süreli cihaz takibi altında olmasına rağmen ICD implantasyonu sonrası uzun dönemde komplikasyon oranı %8 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürde bildirilen komplikasyon oranlarıyla karşılaştırıldığında nispeten daha düşüktür. [75] Düşük komplikasyon oranları, hem implantasyon tekniklerindeki ilerlemeleri hem de dikkatli hasta seçimi, deneyimli operatörlerce gerçekleştirilen prosedürler ve düzenli cihaz takibinin etkinliğini yansıtır olabilir. Özellikle hematoma, tel dislokasyonu, enfeksiyon gibi literatürde sık karşılaşılan komplikasyonların azlığı, cihaz tedavisinin güvenliğini destekleyen önemli bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bu durum, primer koruma endikasyonu ile ICD uygulanan hastalarda cihaz tedavisinin maliyet-etkinliği ve kabul edilebilir risk profili açısından olumlu bir gösterge olabilir.

Çalışmamızda yer alan ileri evre KY hastalarının önemli bir kısmının optimal medikal tedavi (OMT) olarak kabul edilen kılavuz temelli tedavi ajanlarını kullanmakta olduğu görülse de, bu tedavilerin kullanım oranlarının halen ideal düzeylerin altında kaldığı dikkat çekmiştir. Örneğin ACE inhibitörü ve ARB kullanımı sırasıyla hastaların %43 ve %25 görülürken, ARNI kullanım oranı yalnızca %23 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, SGLT2 inhibitörlerinin kullanım oranı %41, MRA %71 ve beta blokerler %96 gibi daha yüksek

seviyelerde bulunmuştur. Ancak, genel tablo değerlendirildiğinde, özellikle mortaliteyi azaltıcı etkisi net olarak ortaya konmuş ajanların yeterli oranda ve muhtemelen optimal dozlarda uygulanmadığı anlaşılmaktadır. Bu durum aritmi gelişimi ve ICD/CRT-D aracılığıyla uygulanan şokların sıklığı üzerinde belirleyici bir etki yaratmış olabilir. Nitekim Dhande ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kardiyomiyopati etyolojisi fark etmeksizin ICD ve CRT-D'si olan ve optimal dozda kılavuz temelli medikal tedavi alan hastalarda, almayanlara göre 1 yıllık mortalite oranlarının daha az olduğu bildirilmiştir. Hatta diğer yandan bu çalışmada vurgulandığı üzere, MADIT II ve SCD-HeFT gibi büyük ölçekli primer koruma çalışmaları günümüzde optimize edilmiş GDMT rejimleri altında tekrarlırsa, benzer mortalite kazanımları sağlayıp sağlayamayacağı tartışmalıdır. [76] Mortalite üzerindeki etkinliği ortaya konmuş medikal tedavilerin ventriküler yapısal ve elektriksel remodellingi olumlu yönde etkilemesi sayesinde aritmik ölüm oranlarını da azaltma potansiyeli göz önüne alındığında, ICD implantasyonunun potansiyel komplikasyonları ile sağkalım katkısı arasındaki dengenin hasta bazında daha dikkatli tartışılması gerektiği öne sürülmektedir. Bu bağlamda, cihaz tedavisinin sağladığı faydayı değerlendirirken, eş zamanlı optimal medikal tedavi düzeyi ve etkinliğinin de göz önünde bulundurulması gerektiği açıktır. Kılavuz önerileri doğrultusunda, yalnızca üç ay gibi kısa bir sürede mortaliteyi azaltma potansiyeli taşıyan medikal tedavilerin eş zamanlı olarak optimal dozlarda başlanıp etkinliğinin tam olarak değerlendirilmeden ICD/CRT-D implantasyonuna başvurulması, erken ya da gereksiz cihaz müdahalesi yapıp yapılmadığı sorusunu gündeme getirmektedir.

Çalışmamızda incelenen hasta grubunun ortalama ejeksiyon fraksiyonu (EF) %24.5 olup, bu değer ileri düzeyde sistolik disfonksiyonla uyumludur. Bu bulgu, çalışmamızın, ICD/CRT-D implantasyonu açısından uygun yüksek riskli bir popülasyonu temsil ettiğini, kılavuz endikasyonlarına uyulduğunu göstermektedir.

Ortalama pro-BNP düzeylerinin 5000 pg/mL üzerinde seyretmesi, yüksek derecede hemodinamik stresin ve volüm yükünün bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. NT-proBNP ve GDF-15 gibi biyobelirteçlerin, KY'de prognoz belirleyici rolleri daha önce çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır. [31] Bu çalışmada GDF-15 düzeylerinin ortalama 2989 pg/mL olması, bu hastalarda inflamasyon, fibrozis ve hücrel stresin belirgin olduğunu desteklemektedir. Sol ventrikül artmış end-diastolik çapı (ort. 5.39 cm) ve artmış sol atriyum çapı (ort. 4.16 cm) değerlendirildiğinde, yapısal kardiyak remodelingin ileri evreye ulaştığı görülmektedir. Bu parametrelerin artmış olması taşiaritmiye yatkınlığı ve dolayısıyla şok gereksinimini artırabilecek bir zemin hazırlayabilir. Sonuç olarak, biyobelirteç ve ekokardiyografik bulgular sadece kalp hastalığının ağırlığını değil, aynı zamanda cihaz tedavisinin gerekliliği ve etkinliği içinde çok önemlidir.

Çalışmanın esas odak noktası olan ICD/CRT-D'den uygun olarak terapi (ATP ve/veya şok) alan ve almayan hasta grupları karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, EF, VKİ, laboratuvar parametreleri, fonksiyonel kapasiteleri, almakta oldukları medikal tedaviler ve ek komorbiditeler açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu cihaz tedavisinin hangi hasta alt grubunda daha etkili

olduğuna dair öngörüde bulunmayı zorlaştırmakta ve ek belirteçlere olan ihtiya ı gündeme getirmektedir.

Cihazdan uygun terapi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında, terapi alan grupta açlık kan şekeri (114.74 ± 27.72 mg/dl vs. 134.41 ± 54.18 mg/dl; $p = 0.017$) ve total kolesterol düzeylerinin (143.06 ± 40.74 mg/dl vs. 157.58 ± 36.20 mg/dl; $p = 0.042$) anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı. Bu bulgular, ilk bakışta alışılmış beklentilerin aksine gibi görünse de, düşük glukoz ve kolesterol düzeylerinin bazı KY hastalarında malnütrisyon, kardiyak kaşeksi, ileri evre hastalık ve mortalite göstergesi olabileceği literatürde belirtilmiştir. Kandaki düşük glukoz düzeyi GDF-15 molekül seviyeleri ile de ilişkilendirilerek açıklanabilir. Daha öncede bahsedildiği gibi yüksek GDF-15 değerleri kanser ve kalp hastalarında malabsorbsiyon ve kaşeksiye yol açmaktadır. [35] Ayrıca düşük serum total kolesterol seviyelerinin katabolik sürecin hakim olduğu kalp yetersizliği hastalarında kötü sonlanım noktaları ile ilişkili olduğu daha önce ortaya konmuştur. Bu durum immün sistemin zayıflaması ve hücre membran stabilitesinde bozulma gibi mekanizmalarla aritmi riskini arttırabilir. [77] Bu veriler, aritmi riski ve şok gelişimi açısından yalnızca klasik risk faktörlerinin değil, hastaların genel metabolik ve beslenme durumlarının da dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Cihazdan uygun terapi alan grupta VT eşik değerleri anlamlı şekilde daha düşüktü (174.58 ± 10.32 bpm vs. 179.62 ± 6.49 bpm; $p = 0.004$). Bu durum daha düşük eşiklerde tedavi uygulanan hastalarda uygunsuz veya daha sık şok riskinin

artabileceğini düşündürmektedir. ICD programlama stratejilerinde daha yüksek VT eşiklerinin tercih edilmesi, hem uygunsuz tedavileri azaltıcı hem de hasta konforunu artırıcı bir yaklaşım olabilir.

Çalışmamızda sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSC), şok alma ile başvuran hastaların da dahil olduğu tüm hasta popülasyonu değerlendirildiğinde, terapi alma ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (OR: 1.843; %95 CI: 1.089–3.120; $p = 0.023$). Bu bulgu, ventriküler dilatasyonun artmasıyla birlikte ventriküler aritmi riskinin belirgin biçimde yükseldiğini ve bu nedenle ICD tedavilerinin daha sık devreye girdiğini göstermektedir. Bu sonuç, genişlemiş ventrikül yapısının aritmojenik potansiyelini vurgulayan önceki çalışmalarla da uyumludur. Nitekim Makaryus ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada, LVEDD değeri >6 cm olan hastalarda ventriküler taşiaritmi (VA) indüklenebilirliğinin anlamlı şekilde arttığı, SVDSC 'nin QRS süresi ve QT dispersiyonu ile birlikte VA riskini öngörmeye güçlü bir prediktör olduğu ortaya konmuştur.[78] Ventriküler dilatasyon; elektriksel heterojenlik, iletim gecikmeleri ve re-entry mekanizmaları aracılığıyla aritmi gelişimi için uygun bir zemin oluşturmakta, buna ek olarak artan mekanik stresin yol açtığı fibrozis, apikal gerilme ve intramural iskemi gibi süreçler de malign aritmilere yatkınlığı artırmaktadır.[79] Bununla birlikte, yalnızca şok dışı nedenlerle başvuran hasta alt grubunda yapılan analizde SVDSC, tek değişkenli analizde sınırda istatistiksel anlamlılık göstermiş ($p = 0.068$) ancak çok değişkenli modele dahil edildiğinde bağımsız bir öngördürücü olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç, iki hasta grubunun başvuru şekli ve kliniğe yansıyan aritmi profili açısından temel

farklılıklar taşıdığına işaret etmektedir. Şok alma nedeniyle başvuran hastalar, genellikle cihazdan alınan terapinin semptomatik, ani veya dramatik bir tabloya neden olduğu grubu temsil etmektedir. Bu hastalarda şokun hemodinamik olarak etkili bir ventriküler taşiaritmiye karşı verildiği olasılığı yüksektir ve bu tür aritmilerin ventriküler genişleme (SVDSÇ) ile doğrudan ilişkili olması beklenir. Bu nedenle, genişlemiş sol ventrikül çapı bu grupta doğrudan aritmojenik substratın bir yansıması olarak şok gelişimini öngörebilmektedir. Öte yandan, şok dışı nedenlerle başvuran ancak cihaz kayıtlarında şok aldığı saptanan hastalar, çoğu zaman şok uygulamasını semptomsuz veya hafif semptomlarla geçirmiş, bazı durumlarda ise şokun farkında dahi olmamış olabilir. Bu durum, söz konusu şokların daha kısa süreli, daha stabil veya cihazın programlama eşliğinde oluşan aritmilere bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Böyle vakalarda şokun verildiği aritmiler yapısal genişleme kadar, otonomik dengesizlik, elektrolit bozukluğu, geçici tetikleyiciler veya GDF-15 gibi biyobelirteçlerin temsil ettiği sistemik stres yanıtları ile ilişkili olabilir. Bu da SVDSÇ 'nin şok gelişimini öngörme gücünü bu alt grupta sınırlandırabilir. Cihaz kontrollerinin başvuru nedeni dışında yapılmış olması, şokun doğrudan kliniğe yansımayan bir aritmiye yanıt olarak verildiğini düşündürmekte; dolayısıyla bu tür durumlarda aritminin altında yatan yapısal bozulmanın (örneğin SVDSÇ) rolü ikincil düzeyde kalabilmektedir. Sonuç olarak, SVDSÇ'nin yalnızca tüm popülasyonda anlamlı bir prediktör olarak ortaya çıkması, bu parametrenin ventriküler aritminin daha klinik olarak belirgin, hemodinamik olarak etkili formlarında (yani şokla başvuru durumlarında) güçlü bir belirleyici olduğunu; buna karşılık subklinik veya daha hafif aritmi

paternlerinde (şok dışı başvurularda) aritminin daha çok başka mekanizmalarla (örneğin biyobelirteçler, inflamasyon, elektriksel instabilite) ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri, hem tüm hasta popülasyonunda hem de şok dışı nedenlerle başvuran ve cihazdan uygun terapi almış alt grupta, GDF-15 düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek saptanması ve bu biyobelirtecin her iki grupta da şok gelişimiyle güçlü bir bağımsız ilişki göstermesidir. Çok değişkenli regresyon analizinde, tüm hasta popülasyonunda GDF-15 düzeyleri uygun tedavi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuş (OR: 8.72; %95 CI: 3.09–19.693; $p < 0.001$), şok dışı nedenlerle başvuran hastalarda ise bu ilişki daha da belirgin olarak saptanmıştır (OR: 8.87; %95 CI: 3.115–25.275; $p < 0.001$). Bu bulgular, GDF-15'in yapısal parametrelerden bağımsız olarak aritmik riskin öngörülmesinde güçlü bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. ROC eğrisi analizleri de bu sonucu pekiştirmiştir. Tüm hasta popülasyonunda yapılan analizde GDF-15'in şok gelişimini öngörme gücünü gösteren AUC değeri 0.787 olarak bulunmuş (Şekil 1), bu değer orta-yüksek düzeyde prediktif kapasiteye işaret etmektedir. Benzer şekilde, şok dışı nedenlerle başvuran hasta alt grubunda yapılan ROC analizinde AUC değeri 0.769 olarak saptanmış ve bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$, Şekil 2). GDF-15'in ROC analizlerinde AUC değerlerinin her iki grupta da 0.75'in üzerinde olması, bu biyobelirtecin yalnızca belirgin aritmik klinik tablolarla başvuran hastalarda değil, semptomatik olmayan veya şok geçmişi cihaz kontrolü sırasında saptanan hastalarda da prediktif değer taşıdığını göstermektedir. Bu nedenle, GDF-15'in

ICD tedavisi planlamasında ve takip stratejilerinin bireyselleştirilmesinde tamamlayıcı bir araç olarak kullanımı önemli bir potansiyel taşımaktadır. GDF-15, kardiyak doku stresi, inflamasyon ve fibrozis gibi süreçlerin ortak belirteci olup, KY'de hastalık şiddeti ve prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Lyu Lyu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle korunmuş EF'li kalp yetersizlik hastalarındaki GDF-15 yüksekliğinin tüm nedenlere bağlı ölüm ve hastane yatışı gibi kötü klinik sonuçlarla daha fazla ilişkili olduğunun bulunmuştur. [80]

Tümü DEF-KY hastalarından oluşan çalışmamızda ise GDF-15 yüksekliği, ICD'den uygun şok gelişme riskini yaklaşık 8-9 kat artıran bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Özellikle dilate ve iskemik kardiyomiyopatilerde GDF-15 düzeylerinin, miyokardiyal remodelling ve ventriküler disfonksiyon süreçlerini yansıtarak aritmojenik substratı güçlendirdiği öne sürülmektedir. GDF-15, kalp yetersizliği patofizyolojisinde giderek daha fazla önem kazanan bir biyobelirteçtir. GDF-15 ile kardiyovasküler hastalıklar ve olaylar arasındaki bağımsız ilişkilerin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.

Fizyolojik koşullar altında zayıf düzeyde eksprese edilen bu molekül; inflamasyon, oksidatif stres, hipoksi, telomer erozyonu ve onkogen aktivasyonu gibi hücrel stres durumlarında belirgin şekilde artmakta ve bu nedenle hücrel stresin son basamak belirteçlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, GDF-15 düzeylerinin artışı; sol ventrikül kitle indeksi, interlökin-6 (IL-6) ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve inflamatuvar belirteçlerle de ilişkilendirilmiştir [25]. Bu durum, GDF-15'in sadece

bir stres biyobelirteci olmanın ötesinde, doğrudan kardiyak yeniden yapılanma ve inflamatuvar süreçlerde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Hücre içi sinyal yollarından fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K) ve ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz üzerinden hipertrofik yanıtları uyarak kardiyak yeniden yapılanmayı etkilediği gösterilmiştir. Aynı zamanda GDF-15 kardiyak fibrozis ve kolajen birikimiyle de ilişkilendirilmiştir. [81] Bu yapısal değişiklikler, miyokard dokusunun elektriksel özelliklerini bozarak aritmiye yatkınlığı artırabilir. Nitekim çalışmamızda GDF-15 düzeyleri ventriküler aritmi ile güçlü bir ilişki göstermiş ve her iki çok değişkenli analizde de bağımsız bir prediktör olarak öne çıkmıştır. Bu bulgu, GDF-15'in sadece hastalık şiddetiyle değil, aynı zamanda ani kardiyak ölüm riskini artıran ritim bozukluklarıyla da bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Buna ek olarak, GDF-15'in endotel fonksiyonu üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Vasküler düz kas hücrelerinde kontraksiyon ve gevşemeyi bozarak kardiyak dolumu dolaylı yoldan etkileyebilirken, endotel hücrelerinde nitrik oksit salınımını azaltarak vasküler tonusu da olumsuz yönde değiştirebilmektedir. Bu etkiler hem dolaşım hemodinamiğini hem de miyokardiyal oksijenlenmeyi bozarak aritmiye zemin hazırlayan patofizyolojik bir çevre yaratabilir. GDF-15'in bu çok yönlü etkileri aritmik olayların öngörüsünde değerli bir biyobelirteç haline getirmektedir. Bu bağlamda, çalışmamızın bulguları literatürdeki mevcut verileri desteklemekte ve GDF-15'in riske dayalı hasta yönetiminde potansiyel bir araç olabileceğini göstermektedir.

Yapılan çalışmalar, GDF-15 düzeyinin 1200 ng/dL'nin üzerinde olmasının hem ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) hem de non-ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (NSTEMI) geçiren akut koroner sendrom hastalarında mortalite ile ilişkili güçlü bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir. Özellikle iskemi ve reperfüzyon hasarı sonrası kardiyomiyositlerde GDF-15 ekspresyonunun arttığı bilinmektedir. Wollert ve arkadaşlarının NSTEMI'li hastalarda yaptığı çalışmada, yüksek GDF-15 düzeylerinin bir yıllık mortalite oranlarını anlamlı şekilde öngördüğü ve bu düzeylerin zaman içinde stabil kaldığı, dolayısıyla tek bir ölçümle bile güçlü bir prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir [82]. Benzer şekilde Mo ve arkadaşlarının çalışmasında da GDF-15'in NSTEMI ve STEMI hastalarında erken dönem hastane içi mortalite ve ventriküler aritmi riskini, NT-proBNP, hs-CRP ve hs-cTn gibi diğer biyobelirteçlerden daha güçlü şekilde yansıttığı bildirilmiştir [28].

Ancak literatürde, yüksek GDF-15 düzeylerinin uzun dönem ventriküler aritmi veya ICD şokları ile ilişkisini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Literatürde, GDF-15 düzeyleri ile ventriküler aritmi, ani kardiyak ölüm ve genel mortalite arasındaki ilişkiler çeşitli çalışmalarda incelenmiş olmakla birlikte, primer veya sekonder korunma amacıyla ICD/CRT-D implantasyonu yapılan hastalarda GDF-15 düzeylerinin özellikle uygun cihaz terapileri (şok veya ATP) ile doğrudan ilişkilendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Örneğin, 148 hastadan oluşan PROSe-ICD çalışmasında 4,6 yıllık takip süresince (Binder et al., 2023) GDF-15 düzeyleri kalp yetmezliği progresyonu ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuş; ancak ventriküler aritmi ya da ICD şokları ile

anlamli bir iliski gosterilememistir. [82] Benzer sekilde, Stojkovic ve arkadaslari (2018), sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) $\leq$ %50 olan iskemik olmayan DKMP'li 52 hasta uzerinde yuruttukleri prospektif calismada, GDF-15 duzeylerinin aritmik olum ve resusitasyonla sonuclanan kardiyak arrest (RCA) riski ile anlamli duzeyde iliskili oldugunu bildirmiştir. Yedi yillik takip suresince 10 aritmik olum ve 2 RCA olgusu gozlemlenmiş; GDF-15 duzeyleri, bu olaylari ongorucusu olarak one cikmiştir (ayarlanmiş HR = 2,2; %95 CI = 1,1–4,5; P = 0,028). Ayrica bu calismada GDF-15 hem aritmik olaylar hem de tum nedenlere bagli mortalitenin bagimsiz belirleyicisi olarak sST2'den ustun bulunmuştur. Ancak bu calismada uygun ICD terapilerine (şok veya ATP) iliskin herhangi bir veri sunulmamıştır. Dolayisiyla bu calisma, GDF-15'in olumcul aritmik olaylar uzerindeki prognostik degerini destekler nitelikte olsa da cihaz temelli mudahaleleri spesifik olarak incelememiştir.[83] Ote yandan, May ve arkadaslarinin (2024) noniskemik KY hastalarinda gerceklestirdigi prospektif gozlemsel calismada, GDF-15 duzeylerinin ciddi aritmik olaylar — uygun ICD terapileri (şok/ATP) ve ani kardiyak olum — ile anlamli duzeyde iliskili oldugu bildirilmiştir. Ortalama 42 aylık takip suresinde, GDF-15 duzeylerindeki artisin ciddi aritmik olay riskini bagimsiz olarak artirdigi (HR: 1,16; %95 CI: 1,02–1,32; p=0,02) ve ayni zamanda tum nedenlere bagli mortalite ile guclu sekilde iliskili oldugu gosterilmiştir.[84] Bu calisma, GDF-15'in aritmi riski ongorusundeki potansiyelini desteklemekle birlikte, yalnızca noniskemik KY hastalarini icermektedir. Bizim calismamiz ise hem iskemik hem de noniskemik etiyolojiye sahip, primer korunma amaciyla ICD/CRT-D implantasyonu yapilan hastalari

kapsamaktadır. Bu yönüyle çalışmamız, daha heterojen ve klinik pratikte sık karşılaşılan bir hasta grubunda GDF-15 düzeylerinin uygun ve uygunsuz cihaz terapileriyle olan ilişkisini ortaya koyarak mevcut literatüre özgün ve klinik olarak anlamlı bir katkı sunmaktadır. Bulgularımız, GDF-15'in sadece prognostik değil, aynı zamanda aritmik olayları öngördürücü potansiyel bir biyobelirteç olabileceğine işaret etmektedir.

GDF-15'in malign aritmi riski ve cihaz temelli uygun terapilerle (ATP ve/veya şok) ilişkisini doğrudan değerlendiren az sayıdaki çalışmadan biri olarak, çalışmamız bu biyobelirtecin klinik karar süreçlerine entegrasyonu açısından önemli ve özgün bir bakış açısı sunmaktadır. Elde ettiğimiz bulgular, GDF-15'in literatürde öne çıkarıldığı gibi yalnızca mortaliteyi öngören bir biyobelirteç değil, aynı zamanda aritmi ve cihazdan uygun terapi riskinin belirlenmesinde de potansiyel bir rolü olabileceğine işaret etmektedir. Hem şok olarak gelen hastaların dahil olduğu tüm popülasyonda hem de şok dışı sebeple başvuran uygun terapi almış olduğu görülen hasta grubunda GDF-15 düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek bulunması, bu biyobelirtecin sadece KY şiddetini değil, aynı zamanda malign aritmilere zemin hazırlayan kompleks inflamatuvar ve fibrozis gibi yapısal değişimleri de yansıtabileceğini düşündürmektedir.

5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Öncelikle, çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle bazı klinik verilere eksiksiz ulaşamamış ve hasta takibi yalnızca tek bir zaman noktasında yapılabilmektedir. Bu durum, özellikle GDF-15 düzeylerinin zaman içindeki değişimini ve biyobelirteçin dinamik takibini değerlendirme imkânını sınırlandırmıştır. Ayrıca çalışmaya yalnızca halihazırda ICD takılı olan hastalar dahil edilmiş, yeni ICD implantasyonu yapılan hastalar dışlanmıştır. Bu durum, elde edilen sonuçların tüm ICD adaylarına genellenebilirliğini azaltmaktadır.

6. Sonuç

Primer koruma amacıyla ICD/CRT-D yerleştirilmiş olan hastalarda, ventriküler aritmiye bağlı gelişen uygun terapiyi öngörmede; TTE ile değerlendirilen sol ventrikül diyastol sonu çapının ve dolaşımdaki GDF-15 düzeylerinin, anlamlı öngörücüler olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu iki parametre sadece KY ciddiyetini değil, aynı zamanda malign aritmilere zemin hazırlayan yapısal ve biyokimyasal değişiklikleri de yansıtarak, klinik öngörü açısından önemli birer araç olabilir. Bu bağlamda, ileri evre KY olan hastalarda GDF-15 düzeylerinin klinik değerlendirmeye entegre edilmesi, risk sınıflandırmasının hassasiyetini artırabilir ve ICD implantasyonu için karar süreçlerine katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Savarese, G. and L.H. Lund, *Global Public Health Burden of Heart Failure*. Card Fail Rev, 2017. **3**(1): p. 7-11.
2. Yancy, C.W., et al., *2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America*. J Card Fail, 2017. **23**(8): p. 628-651.
3. Roger, V.L., *Epidemiology of heart failure*. Circ Res, 2013. **113**(6): p. 646-59.
4. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. European Heart Journal, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
5. 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 J Heart Fail, 2016. **18**(8): p. 891-975.
6. Yancy, C.W., et al., *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(16): p. e147-239.
7. Tomasoni, D., et al., *Highlights in heart failure*. ESC Heart Fail, 2019. **6**(6): p. 1105-1127.
8. Savarese, G., et al., *Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology*. Cardiovasc Res, 2023. **118**(17): p. 3272-3287.

9. Arrigo, M., et al., *Acute heart failure*. Nat Rev Dis Primers, 2020. **6**(1): p. 16.
10. Di Palo, K.E. and N.J. Barone, *Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment*. Cardiol Clin, 2022. **40**(2): p. 237-244.
11. Ogbemudia, E.J. and E.M. Umuerrri, *Relevance of Rheumatic Valvular Heart Disease in the Aetiology of Heart Failure in Contemporary Times*. West Afr J Med, 2021. **38**(3): p. 241-245.
12. Ziaeeian, B. and G.C. Fonarow, *Epidemiology and aetiology of heart failure*. Nat Rev Cardiol, 2016. **13**(6): p. 368-78.
13. Ciarambino, T., et al., *Cardiomyopathies: An Overview*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(14): p. 7722.
14. Mann, D.L. and M.R. Bristow, *Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond*. Circulation, 2005. **111**(21): p. 2837-2849.
15. Schwinger, R.H.G., *Pathophysiology of heart failure*. Cardiovasc Diagn Ther, 2021. **11**(1): p. 263-276.
16. Cohn, J.N., et al., *Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling*. Journal of the American College of Cardiology, 2000. **35**(3): p. 569-582.
17. Francis, G.S., *Neurohormonal control of heart failure*. Cleveland Clinic journal of medicine, 2011. **78**(1): p. S75.
18. Kemp, C.D. and J.V. Conte, *The pathophysiology of heart failure*. Cardiovasc Pathol, 2012. **21**(5): p. 365-71.
19. Campbell, D.J., *Neprilysin Inhibitors and Bradykinin*. Front Med (Lausanne), 2018. **5**: p. 257.
20. Bacmeister, L., et al., *Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure*. Basic research in cardiology, 2019. **114**: p. 1-35.

21. Coronel, R., et al., *Electrophysiological changes in heart failure and their implications for arrhythmogenesis*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2013. **1832**(12): p. 2432-2441.
22. Heidenreich, P.A., et al., *2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2022. **145**(18): p. e895-e1032.
23. Castiglione, V., et al., *Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure*. Heart failure reviews, 2022: p. 1-19.
24. Bencivenga, L., et al., *Why Do We Not Assess Sympathetic Nervous System Activity in Heart Failure Management: Might GRK2 Serve as a New Biomarker?* Cells, 2021. **10**(2): p. 457.
25. Sciatti, E., et al., *Prognostic Value of sST2 in Heart Failure*. J Clin Med, 2023. **12**(12).
26. Han, X., et al., *Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease*. Clinica Chimica Acta, 2020. **510**: p. 298-310.
27. Melero, I., et al., *Neutralizing GDF-15 can overcome anti-PD-1 and anti-PD-L1 resistance in solid tumours*. Nature, 2025. **637**(8048): p. 1218-1227.
28. Lukić, I., et al., *Septic Cardiomyopathy*. Reviews in cardiovascular medicine, 2024. **25**(1): p. 23.
29. Wang, D., et al., *GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease*. Nat Rev Endocrinol, 2021. **17**(10): p. 592-607.
30. Xie, S., L. Lu, and L. Liu, *Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies*. Clinical cardiology, 2019. **42**(5): p. 513-523.
31. Kempf, T., et al., *Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. **50**(11): p. 1054-1060.

32. Peiró, Ó.M., et al., *Growth differentiation factor 15: A biomarker to guide empagliflozin treatment in acute myocardial infarction?* International Journal of Cardiology, 2025. **429**: p. 133167.
33. Mo, Q., et al., *Serum GDF-15 predicts in-hospital mortality and arrhythmic risks in patients with acute myocardial infarction.* Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2022. **28**: p. 10760296211063875.
34. Monzo, L., et al., *Circulating growth differentiation factor-15 levels are associated with early echocardiographic signs of diastolic function impairment in the STANISLAS cohort: A 20-year follow-up study.* European Journal of Heart Failure, 2025.
35. Monzo, L., et al., *Growth differentiation factor-15 is associated with congestion-related anorexia and weight loss in advanced heart failure.* Heart Failure, 2025. **13**(2): p. 315-329.
36. Pol, T., et al., *Evaluation of the prognostic value of GDF-15, ABC-AF-bleeding score and ABC-AF-death score in patients with atrial fibrillation across different geographical areas.* Open heart, 2021. **8**(1): p. e001471.
37. Guo, H., et al., *GDF15 promotes cardiac fibrosis and proliferation of cardiac fibroblasts via the MAPK/ERK1/2 pathway after irradiation in rats.* Radiation Research, 2021. **196**(2): p. 183-191.
38. Meng, X., et al., *Growth Differentiation Factor 15 Inhibits Cardiac Fibrosis, Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis in a Rat Model of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.* Frontiers in Bioscience-Landmark, 2025. **30**(2): p. 26857.
39. 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.* European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 2015. **16**(3): p. 233-271.
40. Zacchigna, S., et al., *Towards standardization of echocardiography for the evaluation of left ventricular function in adult rodents: a position paper of the ESC Working Group on Myocardial Function.* Cardiovascular research, 2021. **117**(1): p. 43-59.

41. Longobardo, L., et al., *Role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography strain in the assessment of right ventricular systolic function and comparison with conventional parameters*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2017. **30**(10): p. 937-946. e6.
42. Potter, E. and T.H. Marwick, *Assessment of left ventricular function by echocardiography: the case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2018. **11**(2 Part 1): p. 260-274.
43. Lonn, E., *Dose response of ACE inhibitors: implications of the SECURE trial*. Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2001. **2**(4): p. 155-159.
44. Migliavaca, C.B., et al., *High-dose versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis*. Open Heart, 2020. **7**(2).
45. McMurray, J.J., et al., *Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure*. N Engl J Med, 2014. **371**(11): p. 993-1004.
46. Eichhorn, E.J. and M.R. Bristow, *The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial*. Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2001. **2**(1): p. 20-23.
47. Zannad, F., et al., *Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms*. N Engl J Med, 2011. **364**(1): p. 11-21.
48. McMurray, J.J.V., et al., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. N Engl J Med, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.
49. Packer, M., et al., *Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure*. N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1413-1424.
50. Zafeiropoulos, S., et al., *Pharmacological Treatments in Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: Systematic Review and Network Meta-Analysis*. JACC Heart Fail, 2024. **12**(4): p. 616-627.
51. Anker, S.D., et al., *Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction*. N Engl J Med, 2021. **385**(16): p. 1451-1461.

52. Health, N.I.o., *Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure.(DELIVER)*. NCT03619213.
53. Solomon, S.D., et al., *Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*. N Engl J Med, 2022. **387**(12): p. 1089-1098.
54. McDonagh, T.A., et al., *2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. European heart journal, 2023. **44**(37): p. 3627-3639.
55. Moss, A.J., et al., *Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia*. New England Journal of Medicine, 1996. **335**(26): p. 1933-1940.
56. Buxton, A.E., et al., *A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease*. New England Journal of Medicine, 1999. **341**(25): p. 1882-1890.
57. Moss, A.J., et al., *Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(12): p. 877-883.
58. Bardy, G.H., et al., *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. N Engl J Med, 2005. **352**(3): p. 225-37.
59. Chia, P.-L. and D. Foo, *Overview of implantable cardioverter defibrillator and cardiac resynchronisation therapy in heart failure management*. Singapore medical journal, 2016. **57**(7): p. 354.
60. Mullens, W., et al., *Integration of implantable device therapy in patients with heart failure. A clinical consensus statement from the Heart Failure Association (HFA) and European Heart Rhythm Association (EHRA) of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Journal of Heart Failure, 2024. **26**(2): p. 483-501.

61. MEMBERS, W.C., et al., *ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult—summary article: 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. 1825-1852.
62. Al-Khatib, S.M., et al., *2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018. **72**(14): p. e91-e220.
63. Thune, J.J., et al., *Rationale, design, and baseline characteristics of the DANish randomized, controlled, multicenter study to assess the efficacy of Implantable cardioverter defibrillators in patients with non-ischemic Systolic Heart failure on mortality (DANISH)*. *American heart journal*, 2016. **179**: p. 136-141.
64. Arbelo, E., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC)*. *European heart journal*, 2023. **44**(37): p. 3503-3626.
65. Baumgartner, H., et al., *2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD)*. *European heart journal*, 2021. **42**(6): p. 563-645.
66. Salukhe, T., D. Francis, and R. Sutton, *Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial terminated early; combined biventricular pacemaker-defibrillators reduce all-cause mortality and hospitalization*. 2003, Elsevier. p. 119-120.

67. Van Gelder, I.C., et al., *2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO).* European Heart Journal, 2024: p. ehae176.
68. Brignole, M., et al., *A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS.* European heart journal, 2018. **39**(45): p. 3999-4008.
69. Fernández-Cisnal, A., et al., *Analyses of inappropriate shocks in a Spanish ICD primary prevention population: predictors and prognoses.* International Journal of Cardiology, 2015. **195**: p. 188-194.
70. Alter, P., et al., *Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients.* Pacing and Clinical Electrophysiology, 2005. **28**(9): p. 926-932.
71. Israel, C.W. and T. Burmistrava, *Optimal tachycardia programming in ICDs: Recommendations in the post-MADIT-RIT era.* Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie, 2016. **27**(3): p. 163-170.
72. Teimourizad, A., et al., *Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy plus an implantable cardioverter-defibrillator in patients with heart failure: a systematic review.* Cost Effectiveness and Resource Allocation, 2021. **19**(1): p. 31.
73. Williams, J.L., R. Sato, and C.M. Jacobsen, *Cost savings associated with extended battery longevity in cardiac resynchronization therapy defibrillators.* Heart Rhythm O2, 2024. **5**(11): p. 755-761.
74. Zeitler, E.P., et al., *Predicting appropriate shocks in patients with heart failure: Patient level meta-analysis from SCD-HeFT and MADIT II.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2017. **28**(11): p. 1345-1351.

75. Kirkfeldt, R.E., et al., *Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark*. European heart journal, 2014. **35**(18): p. 1186-1194.
76. Dhande, M., et al., *Guideline-directed medical therapy and the risk of death in primary prevention defibrillator recipients*. Clinical Electrophysiology, 2022. **8**(8): p. 1024-1030.
77. Rauchhaus, M., et al., *The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **42**(11): p. 1933-1940.
78. Makaryus, A.N., et al., *Clinical investigation: Utility of left ventricular end diastolic diameter in the prediction of susceptibility to ventricular tachyarrhythmias*. Int J Cardiol, 2007. **120**(3): p. 399-403.
79. Zhao, S., et al., *High incidence of ventricular arrhythmias in patients with left ventricular enlargement and moderate left ventricular dysfunction*. Clin Cardiol, 2016. **39**(12): p. 703-708.
80. Lyu, L., et al., *Prognostic value of growth differentiation factor-15 in heart failure among whole ejection fraction phenotypes*. ESC Heart Failure, 2024. **11**(4): p. 2295-2304.
81. Heger, J., et al., *Growth differentiation factor 15 acts anti-apoptotic and pro-hypertrophic in adult cardiomyocytes*. Journal of cellular physiology, 2010. **224**(1): p. 120-126.
82. Binder, M.S., et al., *Growth Differentiation Factor-15 Predicts Mortality and Heart Failure Exacerbation But Not Ventricular Arrhythmias in Patients With Cardiomyopathy*. J Am Heart Assoc, 2023. **12**(3): p. e8023.
83. Stojkovic, S., et al., *GDF-15 is a better complimentary marker for risk stratification of arrhythmic death in non-ischaemic, dilated cardiomyopathy than soluble ST2*. J Cell Mol Med, 2018. **22**(4): p. 2422-2429.
84. May, B.M., et al., *Growth/differentiation factor-15 (GDF-15) as a predictor of serious arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy*. Journal of Electrocardiology, 2022. **70**: p. 19-23.

8. ÖZET

Giriş- Amaç:

Kalp yetersizliği yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden yaygın bir klinik tablodur. Ani kardiyak ölüm, bu hasta grubunda önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Primer koruma amacıyla implante edilen kardiyoverter defibrilatör (ICD)/Kardiyak Resenkronizasyon Tedavi (CRT-D) cihazları, ventriküler aritmilere bağlı ölümleri azaltmada etkili bir tedavi seçeneğidir. Ancak ICD/CRT-D takılan tüm hastalar cihazdan eşit düzeyde fayda görmemektedir. Bu durum uygun hasta seçiminin önemini ortaya koymaktadır.

Bu tez çalışmasında, birincil koruma amacıyla ICD/CRT-D implantasyonu yapılan hastalarda cihazdan uygun tedavi alanlar ve almayanlar arasındaki klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması, uygun tedavi ön gördürücülerinin araştırılması ve bu bağlamda görece yeni bir sitokin olan GDF-15'in yerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem:

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya ≥ 18 yaş üzerinde düşük ejeksiyon fraksiyonu olan primer koruma endikasyonu ile ICD/CRT-D takılan KY hastaları dahil edilmiştir. Toplam hasta sayısı 115 olup, hastalar takip sürecinde uygun ICD/CRT-D terapisi alanlar (n=50) ve almayanlar(n=65) olmak üzere iki gruba ayrılmış; klinik, laboratuvar (GDF-15) ve ekokardiyografik görüntüleme verileri karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde parametrik ve nonparametrik testler ile lojistik regresyon kullanılmıştır.

Bulgular:

Çalışmaya dâhil edilen hastaların çoğunluğu erkek cinsiyette ve iskemik etiyoloji ön plandadır. Uygun ICD/CRT terapisi (ATP ve/veya şok) alan hastalar ile almayanlar karşılaştırıldığında, sol ventrikül diyastol sonu çap (SVDSÇ) ve GDF-15 düzeyleri uygun terapi alan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Ancak şok alma ile hastaneye başvuran hasta alt grubu çıkarıldığında, SVDSÇ'deki bu fark istatistiksel anlamlılığını kaybetti. Buna karşılık GDF-15 düzeyleri, hem tüm hasta popülasyonunda hem de alt grup analizlerinde anlamlı olarak yüksek kalmaya devam etti. Çok değişkenli regresyon analizinde yalnızca GDF-15 düzeyi, uygun ICD terapileri ile bağımsız şekilde ilişkili bulundu ($p<0.05$).

Sonuç:

Primer koruma amacıyla ICD/CRT-D takılan hastalarda, GDF-15 düzeyi ile uygun ICD terapileri arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki saptanmıştır. Sol ventrikül diyastol sonu çapı ise, tüm hasta popülasyonunda anlamlı olmakla birlikte, yalnızca şok alma ile hastaneye başvuran hastalar dışlandığında bu anlamlılık ortadan kalkmıştır. Bu durum SVDSÇ 'nin bazı hasta alt gruplarında prognostik değerinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın GDF-15 düzeyinin her analizde anlamlı kalması, bu biyobelirtecın ICD/CRT-D implantasyonu planlanan hastalarda risk sınıflamasında daha güvenilir bir parametre olabileceğini göstermektedir. Elde edilen bulgular, cihaz implantasyonu

öncesi daha hassas ve bireyselleştirilmiş hasta seçim stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler : Kalp yetersizliği, İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD), Primer koruma, GDF-15, Sol ventrikül diyastol sonu çap, Sol ventrikül disfonksiyonu, Fibrozis, Ventriküler Aritmi, Ani kardiyak ölüm, Uygun/uyguz şok terapileri



9. ABSTRACT

Introduction - Aim:

Heart failure is a common clinical condition associated with high morbidity and mortality. Sudden cardiac death is one of the leading causes of mortality in this patient population. Implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) and cardiac resynchronization therapy with defibrillator (CRT-D), used for primary prevention, are effective treatment options in reducing mortality due to ventricular arrhythmias. However, not all patients benefit equally from ICD/CRT-D therapy, highlighting the importance of appropriate patient selection. This thesis aimed to compare the clinical and demographic characteristics of patients who received appropriate ICD/CRT-D therapy and those who did not among individuals implanted for primary prevention, to investigate predictors of appropriate therapy, and to evaluate the potential role of a relatively novel cytokine, GDF-15, in this context.

Methods:

This retrospective study included patients aged ≥ 18 years with reduced ejection fraction who underwent ICD/CRT-D implantation for primary prevention. A total of 115 patients were included and divided into two groups based on whether they received appropriate ICD/CRT-D therapy during follow-up: therapy group (n=50) and non-therapy group (n=65). Clinical, laboratory (including GDF-15), and echocardiographic data were compared between the

groups. Parametric and non-parametric tests as well as logistic regression analyses were employed for statistical evaluation.

Results:

The majority of patients included in the study were male and had ischemic etiology. When comparing patients who received appropriate ICD/CRT-D therapy (ATP and/or shock) with those who did not, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and GDF-15 levels were significantly higher in the therapy group ($p<0.05$). However, when patients who presented with shock were excluded from the analysis, the difference in LVEDD lost its statistical significance. In contrast, GDF-15 levels remained significantly elevated in both the overall population and subgroup analyses. In multivariable regression analysis, only GDF-15 levels were found to be independently associated with appropriate ICD therapy ($p<0.05$).

Conclusion:

Among patients receiving ICD/CRT-D for primary prevention, a strong and independent association was observed between GDF-15 levels and appropriate ICD therapy. While LVEDD was significantly different in the overall population, its prognostic value appears limited in certain subgroups, particularly when patients presenting with shock are excluded. In contrast, the consistent significance of GDF-15 in all analyses suggests that this biomarker may serve as a more reliable parameter for risk stratification in patients considered for ICD/CRT-D implantation. The findings of this study may contribute to the development of

more precise and individualized patient selection strategies prior to device implantation.

Keywords: Heart failure, Implantable cardioverter defibrillator (ICD), Primary prevention, GDF-15, Left ventricular end-diastolic diameter, Left ventricular dysfunction, Fibrosis, Ventricular arrhythmia, Sudden cardiac death, Appropriate/inappropriate shock therapies



10. EKLER



11. ÖZGEÇMİŞ

