

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında Spironolaktonun Atriyal İleti Üzerine Etkisi *The Effect of Spironolactone on Atrial Conduction in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*

¹Taner Ulus, ²Sayyed Hamed Moghanchızadeh, ¹Muhammed Dural, ¹Kadir Uğur Mert,
³Muzaffer Bilgin, ³Fezan Mutlu

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Kent Hastanesi, İzmir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Atriyal fibrilasyon (AF) kronik kalp yetersizliği (KY) hastalarında sık görülen bir ritim bozukluğu olup, kötü prognoz ile ilişkilidir. Mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin KY olan hastalarda AF gelişme riskini azaltabileceği yönünde bazı bulgular olmasına rağmen, bu konudaki kanıtlar yetersizdir. Elektrokardiyografide (EKG) atriyal ileti zamanının ölçümü AF gelişme riskini değerlendirmede sık kullanılan bir yöntemdir. Bu çalışma düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) KY hastalarında spironolaktonun EKG’de ölçülen atriyal ileti üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışmaya kompanse, sinüs ritminde, düşük EF’li KY olan 23 hasta alındı ve altı ay boyunca takip edildi (spironolakton grubu: 12 hasta, kontrol grubu: 11 hasta). Hastaların temel klinik ve laboratuvar özellikleri saptandı. Başlangıç ve altı aylık takip sonunda EKG ve ekokardiyografik özellikler hem grup içi, hem de gruplar arasında karşılaştırıldı. Spironolakton grubunda altı aylık takip sonunda P maksimum ve P dispersiyon değerlerinde başlangıça göre anlamlı azalmalar bulundu (sırasıyla p=0.001 ve <0.001). Kontrol grubunda ise bu ölçümler başlangıçta ve altı aylık takip süresi sonunda benzerdi. İki yönlü tekrarlı ölçüm sonuçlarına göre spironolakton grubunda altı aylık takip süresi sonunda P maksimum ve P dispersiyonu değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalmalar gösterdi (sırasıyla p=0.011 ve 0.002). Sinüs ritmindeki kompanse düşük EF’li KY hastalarında spironolakton AF için artmış riski gösteren atriyal ileti zamanında önemli iyileşmeler sağlar. **Anahtar Kelimeler:** kalp yetersizliği, spironolakton, atriyal ileti, atriyal fibrilasyon

Ulus T, Moghanchızadeh SH, Dural M, Mert KU, Bilgin M, Mutlu F. 2018, Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında Spironolaktonun Atriyal İleti Üzerine Etkisi, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 40(3):53-60 **Doi:** 10.20515/otd.419750

Abstract: Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia in patients with chronic heart failure (HF), and it is associated with worse prognosis. Although there is some evidence that mineralocorticoid receptor antagonists may reduce the risk of developing AF in such patients, the evidence in this regard is insufficient. Measurement of atrial conduction time on electrocardiography (ECG) is a commonly used method to evaluate the risk of developing AF. This study aims to evaluate the effect of spironolactone on atrial conduction in ECG in patients with HF with reduced ejection fraction (EF). Twenty-three patients with compensated HF with reduced EF and sinus rhythm were included and they were monitored for six months (spironolactone group: 12 patients, control group: 11 patients). The basic clinical and laboratory characteristics of the patients were detected. At baseline and at the end of six-month follow-up, ECG and echocardiographic characteristics were compared within and between the groups. After six-month follow-up in the spironolactone group, P maximum and P dispersion values decreased significantly compared to baseline (p=0.001 and <0.001, respectively). In the control group, these measurements were similar at baseline and at the end of the six-month follow-up period. According to the two-way repeated measurement results, P max and P dispersion values decreased significantly compared to the control group at the end of the six-month follow-up period in the spironolactone group (p=0.011 and 0.002, respectively). In patients with compensated HF with reduced EF and sinus rhythm, spironolactone provides significant improvements in atrial conduction time, which presents an increased risk for AF.

Key Words: heart failure, spironolactone, atrial conduction, atrial fibrillation

Ulus T, Moghanchızadeh SH, Dural M, Mert KU, Bilgin M, Mutlu F. 2018, The Effect of Spironolactone on Atrial Conduction in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, *Osmangazi Journal of Medicine*, 40(3):53-60

Doi: 10.20515/otd.419750

1. Giriş

Kalp yetersizliği (KY), istirahat ya da egzersizde artmış kalp içi doluş basınçları ve/veya azalmış kardiyak çıktıyla sonuçlanan tipik yakınma ve bulgularla karakterize bir klinik sendromdur (1). Erişkinlerde en sık görülen ölüm ve hastaneye yatış nedenlerinden biri olup giderek yaygın bir epidemi haline gelmektedir. Ülkemizde KY sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte HAPPY çalışmasında mutlak erişkin KY prevalansı % 2.9 olarak bulunmuştur (2).

Atriyal fibrilasyon (AF) kronik KY hastalarında yaygın görülen bir aritmi olup, hastalığın ciddiyeti arttıkça sıklığı da artış gösterir (3,4). Kalp yetersizliği hastalarında AF gelişimi egzersiz kapasitesinde daha fazla azalma ile sonuçlanan hemodinamik ve semptomatik bozulmalara sebep olur (5,6). İlaveten, KY seyrinde AF gelişimi hastane yatışlarında artma ve inme ile ilişkilidir (7). Bu sebeplerle KY hastalarında AF gelişiminin önlenmesi büyük önem arz etmektedir.

Kılavuzlarda düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) KY hastalarında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve beta bloker tedavisine rağmen yakınmaları devam eden hastalarda mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin (MRA) kullanılması önerilmektedir (1). Spironolakton, MRA grubundan bir ilaç olup düşük EF'li KY hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm, ani ölüm ve tekrarlayan hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir (8). Yapısal kalp hastalığı olan bireylerde MRA'ların yeni başlangıçlı ve tekrarlayan AF'yi azaltabildiğine dair birtakım veriler mevcuttur (9). Bununla birlikte, düşük EF'li KY hastalarında elde edilen veriler azdır.

Atriyal elektriksel fonksiyonların değerlendirilmesi AF gelişimi için yüksek risk altındaki bireyleri tanımlamada yaygın olarak kullanılan bir methodur. Elektrokardiyografide (EKG) maksimum P dalga süresi ve P dispersiyonu ölçümleri atriyal elektriksel işlevleri değerlendirmek ve AF gelişim riskini belirlemek amacıyla yaygın olarak kullanılan basit belirteçlerdir (10).

Çalışmamızda spironolakton tedavisi başlanan düşük EF'li KY hastalarında başlangıç ve altıncı ayda P dalga süresi ölçümlerini değerlendirmeyi ve bu ölçümleri aynı özelliklere sahip, spironolakton tedavisi almayan düşük EF'li KY hastalarıyla karşılaştırmayı amaçladık. Eğer, spironolakton alan hastalarda P dalga süresi ölçümlerinde iyileşmeler bulunursa, çalışmanın sonuçları düşük EF'li KY hastalarında spironolakton tedavisinin AF gelişim riskini azaltabildiğine dair bulguları güçlendirecektir.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 25 sinüs ritminde ve spironolakton tedavisi almayan, kompanse durumda düşük EF'li KY olan [sol ventrikül (SV) EF<40] hasta alındı. Bir gruba spironolakton tedavisi için kontrendikasyonu olmayan ve spironolakton başlanan hastalar alındı (spironolakton grubu). Diğer gruba hipotansiyon, önceden spironolakton kullanıy yan etki (ağrılı jinekomasti gibi) nedeniyle bırakmış olmak gibi nedenlerden dolayı spironolakton tedavisini alamayan hastalar dahil edildi (kontrol grubu). Çalışmaya alınan hastaların işlevsel kapasitesi New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre sınıf II-III idi. Spironolakton grubunda 1 hasta, kontrol grubunda 1 hasta kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak kaybedildi ve altı aylık izlem süresini tamamlayamadı. Böylece spironolakton grubunda 12 hasta, kontrol grubunda 11 hasta altı aylık izlem süresini tamamladı. Spironolakton almakta olan hastalar, 12 derivasyon yüzeyel EKG'de AF'si olanlar ya da 24 saatlik ambulatuar EKG monitörizasyonunda 30 saniyeden uzun AF atakları olanlar, kalıcı kalp pili olanlar, dekompanse KY bulguları olan hastalar, akut koroner olay seyrinde KY gelişenler, ciddi kalp kapak hastalığı ya da protez kalp kapağı olanlar, yakın zamanda kalp cerrahisi geçirenler, hipertiroidisi olanlar, parazit nedeniyle EKG'si değerlendirilemeyen hastalar, serum potasyum düzeyi >5 meq/L olanlar, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) < 30 ml/kg/1.73 m² olanlar, ciddi SV

sistolik işlev bozukluğu olanlar (SV EF< %25), SV EF> %40 olanlar, sol atriyum çapı >50 mm olan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastaların kan basıncı ölçümleri çalışma başında alındı. Hipertansiyon sistolik kan basıncının 140 mmHg'dan fazla olması, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'dan fazla olması ya da hastanın antihipertansif tedavi alması olarak tanımlandı.

Çalışma başlangıcında temel biyokimyasal ölçümler yapıldı. Bunlar; açlık kan şekeri, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), sodyum, potasyum, pro brain natriüretik peptid (proBNP), yüksek duyarlılıklı (Yd) troponin-T idi. Başlangıç ve altı aylık takip sonunda EKG ve ekokardiyografik ölçümler yapıldı, bunlar hem grup içinde hem de gruplar arasında karşılaştırıldı. Çalışma yerel etik komite tarafından kabul edildi ve Helsinki Deklerasyon prensipleri ile uyumluydu. Çalışma için ayrıca Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan da onay alındı. Çalışma için her bir katılımcıdan imzalı onam formu alındı.

Elektrokardiyografik analiz

Standart EKG ölçümleri tüm hastalarda 50 mm/s süpürme hızında ve 20 mm/mV yüksekliğinde elde edildi. Tüm EKG'ler hastaların ilaç alımı ve klinik özelliklerini bilmeyen bir Kardiyoloji Uzmanı tarafından değerlendirildi. P dalga ölçümü, hataları azaltmak için daha önceki bir çalışmada tarif edildiği gibi kaliperler ve büyüteç yardımıyla yapıldı (10). P dalga ölçümü tüm derivasyonlardan her bir derivasyondaki ardışık üç EKG kompleksinin ortalaması alınarak yapıldı. On iki derivasyondaki en uzun P dalga süresi P maksimum, en kısa P dalga süresi P minimum, her ikisi arasındaki fark P dispersiyonu olarak tanımlandı (P dispersiyon=P maksimum-P minimum). On iki EKG derivasyonunun üç ya da daha fazlası parazit nedeniyle değerlendirilemeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

Ekokardiyografik analiz

Ekokardiyografik analiz genişbantlı bir transducer (3V2c) ile bağlantılı ekokardiyografi sistemi vasıtasıyla yapıldı (Acuson Sequoia C256, Mountain View,

California, USA). Ekokardiyografi işlemi esnasında eş zamanlı olarak tek derivasyon EKG kaydı yapıldı ve üç kardiyak döngünün ortalaması hesaplandı. İki boyutlu ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin standartlarına göre yapıldı ve SV EF Simpson metoduna göre hesaplandı (11). Mitral erken diyastolik dolum hızı (E, cm/s), geç diyastolik dolum hızı (A, cm/s), E/A oranı, E deselerasyon zamanı (DZ, ms) ve izovolumetrik gevşeme zamanı (İVGZ, ms) apikal dört boşluk görüntülerinden ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Sürekli verilerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyenler medyan ve interkuartil aralık (25. ve 75. pörsentiller) olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümler için iki yönlü tekrarlı ölçümler ANOVA (Tek Faktör Tekrarlı) testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Fisher's Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p<0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

3. Bulgular ve Analizler

Çalışmaya başlangıçta 25 kompanse durumdaki düşük EF'li KY hastası alındı. İki hasta altı aylık takip süresini tamamlayamadan kardiyak nedenlere bağlı olarak kaybedildi (birisini kontrol, birisini spironolakton grubunda). Böylece toplam 23 hasta altı aylık takip süresini tamamladı (12 spironolakton alan ve 11 almayan hasta). Temel klinik özellikler, ilaç kullanımları ve laboratuvar parametreleri gruplar arasında benzerdi (Tablo1). Başlangıç

elektrokardiyografik özellikler bakımından [12.00 (9.00-13.00) vs 9.25 (8.00-10.00)] ve gruplar arasında fark yoktu (Tablo 2). Başlangıç ekokardiyografik özelliklerden sol ventrikül (SV) sistol sonu çapı (SSÇ) (43.75 ± 5.55 vs 38.27 ± 5.92) spironolakton grubunda daha fazla iken, interventriküler septum (İVS) [12.00 (9.00-13.00) vs 9.25 (8.00-10.00)] ve posteriyor duvar kalınlıkları (11.00 ± 1.18 vs 9.54 ± 0.84) kontrol grubunda daha fazla idi (sırasıyla $p=0.032$, 0.004 ve 0.002). Diğer ekokardiyografik özellikler gruplar arasında benzerdi (Tablo 2).

Tablo 1.
Hastaların temel klinik, laboratuvar özellikleri ve ilaç kullanımları

	Kontrol grubu (n=11)	Spironolakton grubu (n=12)	p
Yaş (yıl)	61.00 (53.00 - 67.00)	60.00 (50.25 - 65.00)	0.783
Erkek cinsiyet (n,%)	9 (81.8)	8 (66.7)	0.640
VKİ (kg/m ²)	24.00 (24.00 - 27.00)	24.00 (22.00 - 27.00)	0.608
Hipertansiyon (n,%)	5 (%45.5)	7 (%58.3)	0.684
Diyabetes mellitus (n,%)	3 (%27.3)	3 (%25.0)	1.000
Mİ öyküsü (n,%)	6 (%54.5)	4 (%33.3)	0.414
Sigara (n,%)	3 (%27.3)	5 (%41.7)	0.667
Beta bloker (n,%)	10 (%90.9)	11 (%91.7)	1.000
ADEİ/ ARB (n,%)	9 (%81.8)	7 (%58.3)	0.371
Statin (n,%)	3 (%27.3)	6 (%50.0)	0.400
Sistolik KB (mmHg)	125.45 ± 19.68	116.67 ± 16.14	0.253
Diyastolik KB (mmHg)	80.00 (70.00 - 80.00)	75.00 (62.50 - 80.00)	0.515
Açlık kan şekeri (mg/dl)	101.00 (90.00 - 159.00)	114.50 (85.00 - 171.25)	0.566
eGFR (ml/kg/1.73 m ²)	75.64 ± 41.47	95.75 ± 35.03	0.211
Sodyum (mEq/l)	139.45 ± 4.39	140.25 ± 3.19	0.622
Potasyum (meq/l)	4.93 ± 0.41	4.67 ± 0.38	0.131
Pro BNP (pg/ml)	586.00 (407.00 - 979.00)	494.50 (196.75 - 763.50)	0.449
Yd Troponin-T (ng/ml)	0.02 (0.01 - 0.11)	0.01 (0.01 - 0.03)	0.260

ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, BNP: Brain natriüretik peptid, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, KB: Kan basıncı, Mİ: Miyokart infarktüsü, VKİ: Vücut kitle indeksi, Yd: Yüksek duyarlılık.

Tablo 2.
Hastaların başlangıç elektrokardiyografik ve ekokardiyografik özellikleri

	Kontrol grubu (n=11)	Spironolakton grubu (n=12)	p
Kalp hızı (atım/dk)	69.36 ± 13.38	75.33 ± 8.67	0.214
Pmaksimum (ms)	115.45 ± 14.40	117.50 ± 15.45	0.746
Pminimum (ms)	70.91 ± 17.00	70.83 ± 15.05	0.976
Pdispersiyon (ms)	44.55 ± 9.34	46.67 ± 9.85	0.608
SV EF (%)	29.82 ± 6.01	29.83 ± 4.88	0.995
SV DSÇ (mm)	53.27 ± 5.04	56.75 ± 5.28	0.091
SV SSÇ (mm)	38.27 ± 5.92	43.75 ± 5.55	0.032
İVS (mm)	12.00 (9.00 - 13.00)	9.25 (8.00 - 10.00)	0.004
Posteriyor duvar (mm)	11.00 ± 1.18	9.54 ± 0.84	0.002
Sol atriyum (mm)	38.00 (37.00 - 45.00)	40.00 (35.50 - 44.75)	0.695
EDZ (ms)	236.09 ± 75.59	211.25 ± 37.12	0.322
İVGZ (ms)	83.00 ± 17.48	75.33 ± 21.39	0.360
E/A	1.03 (0.58 - 2.28)	0.86 (0.74 - 1.27)	0.786

DSÇ: Diyastol sonu çap, EDZ: E deselerasyon zamanı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, İVRZ: İzovolumetrik gevşeme zamanı, İVS: İnterventriküler septum, SSÇ: Sistol sonu çap, SV: Sol ventrikül.

Grup içi karşılaştırma

Kontrol grubundaki hastalarda altı aylık takip süresi sonunda SV EF, SV DSÇ, SV SSÇ, E/A oranı, P maksimum, P minimum ve P dispersiyonu değerlerinde çalışma başlangıcına göre değişiklik bulunmadı (Tablo 3). Spirolakton grubunda ise altı aylık takip

süresi sonunda P maksimum [108.33 ± 18.01 vs 117.50 ± 15.45 ms, $p=0.001$] ve P dispersiyon değerlerinde [32.50 ± 11.38 vs 46.67 ± 9.85 ms, $p<0.001$] başlangıca göre anlamlı azalmalar bulundu. Spirolakton grubunda ekokardiyografik ölçümlerde ise altı aylık takip süresi sonunda başlangıcına göre herhangi bir değişiklik yoktu (Tablo 3).

Tablo 3.

Hastaların elektrokardiyografik ve ekokardiyografik özelliklerinin grup içi karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=11)			Spirolakton grubu (n=12)		
	Başlangıç	6. ay	p	Başlangıç	6. ay	p
P maksimum (ms)	115.45 ± 14.40	115.45 ± 15.72	1.000	117.50 ± 15.45	108.33 ± 18.01	0.001
P minimum (ms)	70.91 ± 17.00	70.00 ± 18.97	0.786	70.83 ± 15.05	73.33 ± 11.55	0.438
P dispersiyon (ms)	44.55 ± 9.34	45.45 ± 9.34	0.770	46.67 ± 9.85	32.50 ± 11.38	<0.001
SV EF (%)	29.82 ± 6.01	31.00 ± 5.97	0.520	29.83 ± 4.88	31.75 ± 5.36	0.281
SV DSÇ (mm)	53.27 ± 5.04	52.36 ± 5.33	0.562	56.75 ± 5.28	55.50 ± 4.06	0.408
SV SSÇ (mm)	38.27 ± 5.92	40.45 ± 8.68	0.317	43.75 ± 5.55	45.25 ± 4.58	0.470
E/A	1.25 ± 0.91	1.22 ± 0.84	0.881	1.12 ± 0.65	1.15 ± 0.61	0.850

DSÇ: Diyastol sonu çap, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SSÇ: Sistol sonu çap, SV: Sol ventrikül.

Gruplararası karşılaştırma

Spirolakton grubunda 1 hastada, kontrol grubunda 3 hastada altı aylık takip süresi sonunda AF gelişti ($p>0.05$) (Tablo 4). P dispersiyonu değeri çalışma başlangıcında gruplar arasında benzer iken, altı ay sonunda spirolakton grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha az bulundu (45.45 ± 9.34 vs 32.50 ± 11.38 ms, $p=0.007$). Altı aylık

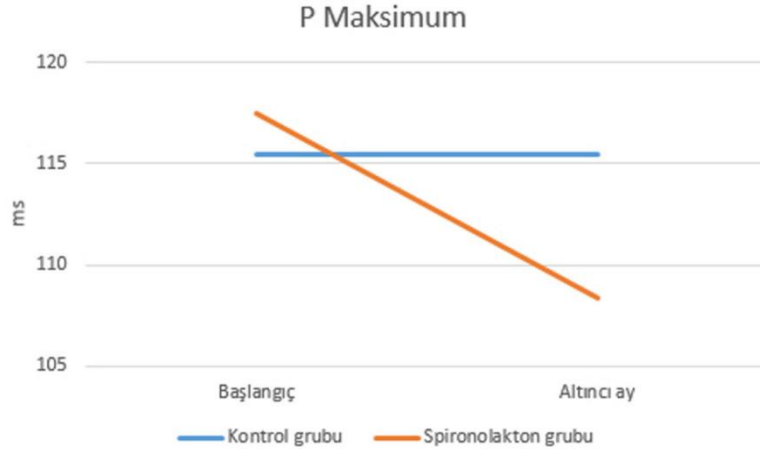
takip süresi sonunda kontrol ve spirolakton grubunun özellikleri birbiriyle karşılaştırıldığında diğer özellikler bakımından fark yoktu (Tablo 4). İki yönlü tekrarlı ölçüm sonuçlarına göre spirolakton grubunda altı aylık takip süresi sonunda P maksimum ve P dispersiyonu değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalmalar gösterdi (sırasıyla $p=0.011$ ve 0.002) (Şekil 1 ve 2).

Tablo 4.

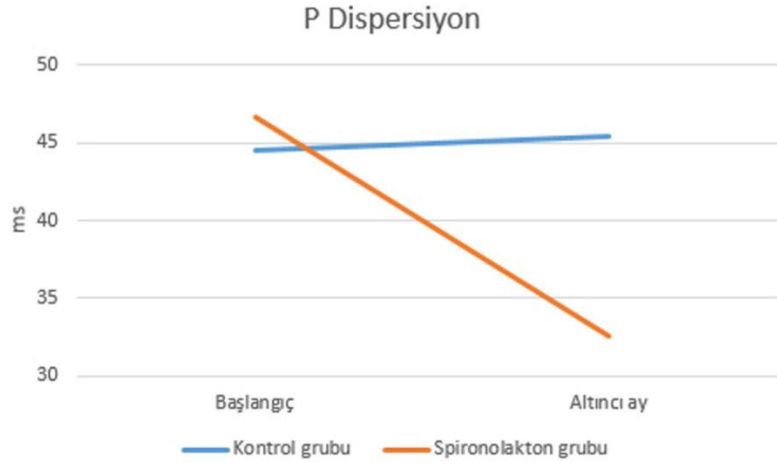
Hastaların altıncı ay elektrokardiyografik ve ekokardiyografik özellikleri

	Kontrol grubu (n=11)	Spirolakton grubu (n=12)	p
AF gelişimi (n,%)	3 (27.3)	1 (8.3)	0.317
P maksimum (ms)	115.45 ± 15.72	108.33 ± 18.01	0.326
P minimum (ms)	70.00 ± 18.97	73.33 ± 11.55	0.613
P dispersiyon (ms)	45.45 ± 9.34	32.50 ± 11.38	0.007
İVS (mm)	11.00 ± 2.68	10.25 ± 2.29	0.478
Posteriyör duvar (mm)	10.81 ± 1.99	10.79 ± 2.16	0.976
SV EF (%)	31.00 ± 5.97	31.75 ± 5.36	0.754
SV DSÇ (mm)	52.36 ± 5.33	55.50 ± 4.06	0.125
SV SSÇ (mm)	40.45 ± 8.68	45.25 ± 4.58	0.108
E/A	1.22 ± 0.84	1.15 ± 0.61	0.820
Pro BNP (pg/ml)	555.00 (442.00-1954.00)	474.50 (329.10-1676.25)	0.651
Yd Troponin-T (ng/ml)	0.01 (0.01-0.03)	0.01 (0.01-0.02)	0.928

AF: Atriyal fibrilasyon, BNP: Brain natriüretik peptid, DSÇ: Diyastol sonu çap, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, İVS: İnterventriküler septum, SSÇ: Sistol sonu çap, SV: Sol ventrikül, Yd: Yüksek duyarlılık.



Şekil 1. Kontrol ve spironolakton gruplarında P maksimum değerinin zaman içindeki değişimi



Şekil 2. Kontrol ve spironolakton gruplarında P dispersiyon değerinin zaman içindeki değişimi

4. Tartışma

Çalışmada kompanse durumdaki ve sinüs ritminde olan düşük EF'li KY hastalarında altı aylık takip süresi boyunca hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Kontrol grubunda altı aylık takipte önemli değişiklikler bulunmazken, spironolakton grubunda altı aylık takip sonunda başlangıca göre P maksimum ve P dispersiyonunda anlamlı azalmalar gözlemlendi. Altı aylık takip süresi sonunda spironolakton grubunda P dispersiyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az idi. Her iki gruptaki parametrelerin zaman içindeki değişimleri birbiriyle karşılaştırıldığında ise spironolakton grubunda P maksimum ve P dispersiyonu altı ay sonunda kontrol grubuna göre anlamlı azalmalar gösterdi.

Kalp yetersizliği hastalarında beş yıllık takipte yeni AF gelişme insidansı %25 olarak bildirilmiştir (12). Bu iki hastalık ileri yaş, yüksek kan basıncı, diyabet, obezite, kalp kapak hastalığı gibi benzer risk faktörlerine sahiptirler ve bu benzerlik KY ile AF'nin sık olarak birlikte görülmesini açıklayabilir (13). AF'nin klinik tabloya eklenmesi KY hastalarının yakınmalarında kötüleşme ve hemodinaminin daha fazla bozulması ile ilişkilidir. Olası mekanizmalar; atriyal sistolün kaybı sonucunda kardiyak çıktıda azalma, düzensiz ve yüksek ventrikül hızı sonucunda SV işlev bozukluğu gelişimidir (14,15). İlâveten, bu hastalarda AF gelişimiyle ilişkili diğer istenmeyen durumlar inme gelişimi ve sürekli antikoagülan kullanma zorunluluğudur (16). Bu nedenlerle, KY hastalarında AF gelişimi istenmeyen bir durumdur ve AF gelişimini engellemeye yönelik girişimler bu hastalarda büyük önem taşımaktadır.

Deneyisel çalışmalarda aldosteronun hemodinamik etkilerinden bağımsız olarak atriyal fibrozis, miyosit hipertrofisi ve ileti anormalliklerine sebep olduğu ve AF gelişimi için bir ortam oluşturduğu gösterilmiştir (17). Bu konudaki son veriler, MRA'ların KY hastalarında AF gelişim riskini azaltabileceğine işaret etmektedir. Deneyisel veriler, MRA'ların atriyal fibrozisi ve atriyal uyarılabilirliği azaltma, sol atriyumda volüm yükünü azaltma, antihipertansif etki, kan

potasyum konsantrasyonunu stabilize etme, kalbin önyükünü azaltma, kalpte ve sol atriyumda yeniden şekillenmeyi engelleme, SV işlevlerini düzeltme gibi mekanizmalarla KY hastalarında AF gelişimini engelleyebileceğini göstermiştir (18). EMPHASIS-II çalışmasında düşük EF'li KY ve hafif dereceli yakınması olan (New York Kalp Cemiyeti sınıf II) hastalarda eplerenon tedavisinin yeni başlangıçlı AF gelişimini azalttığı gösterilmiştir (7). Bununla birlikte, düşük EF'li KY hastalarında MRA'ların AF gelişme riskini azaltmak amacıyla kullanılması için deliller henüz yetersizdir.

İnteratriyal elektriksel iletiyi belirlemek ve böylece AF gelişme riskini değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden birisi EKG'de, P dalga süresini değerlendirmektir (10,19). Çalışmamızda spironolakton grubunda altı aylık takip sonunda başlangıca göre P maksimum ve P dispersiyonunda anlamlı azalmalar bulundu. Aynı zamanda spironolakton grubunda altı aylık takipte kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da P maksimum ve P dispersiyon değerlerinde görülen olumlu değişiklikler anlamlıydı. Bu bulgular, spironolaktonun yukarıda bahsedildiği gibi hemodinamik parametreler ve atriyal yeniden şekillenme üzerine olan olumlu etkilerinin bir göstergesi olabilir ve MRA tedavisinin bu hastalarda AF gelişim riskini azalttığını gösteren önceki bulguları kuvvetlendirmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. En önemli kısıtlılık çalışmaya alınan hasta sayısının azlığıydı. Metodolojik olarak, çalışmada atriyal ileti zamanı sadece EKG ile değerlendirildi, ekokardiyografik olarak atriyal elektromekanik gecikme süreleri ölçülmedi. Bu kısıtlılıklara rağmen çalışmada altı aylık takip sonunda önemli bulgulara ulaşıldı.

5. Sonuç

Sinüs ritmindeki kompanse, düşük EF'li KY hastalarında tedaviye spironolakton eklenmesi, altı aylık takip süresi sonunda AF gelişimi için risk faktörü olan EKG'de atriyal

ileti zamanlarında kısalmalar sağlar. Bununla birlikte, spironolaktonun bu hasta grubunda AF gelişim riskini azaltmak amacıyla kullanılabilmesi için, büyük, uzun takip süreli, sonlanım noktası doğrudan AF gelişimi olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi

Otörlerin herhangi bir çıkar ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129-200.
2. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2012; 40: 298-308.
3. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87: VII02-10.
4. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. *Circulation* 1991; 84: 40-8.
5. Agostoni P, Emdin M, Corrà U, Veglia F, Magri D, Tedesco CC, et al. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 2367-72.
6. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1039-45.
7. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, et al. Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1598-603.
8. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341(10): 709-17.
9. Neefs J, van den Berg NW, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, et al. Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol*. 2017; 231: 155-61.
10. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1998; 135: 733-8.
11. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1086-19.
12. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837-47.
13. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(1): 103-11.
14. Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. *Am J Med* 2010; 123: 198-204.
15. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, Olshansky B. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004; 110: 247-52.
16. Neuberger HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ, Schotten U, van Gelder IC, Allessie MA, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2007;28: 2568-77.
17. Reil JC, Hohl M, Selejan S, Lipp P, Drautz F, Kazakow A, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2098-108.
18. Dąbrowski R, Szwed H. Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation. *Cardiology Journal* 2012; 19(3): 223-9.
19. Daubert JC, Pavin D, Jauvert G, Mabo P. Intra- and interatrial conduction delay: Implications for cardiac pacing. *PACE* 2004; 27: 507-25.