T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA TAPSE/SPAB ORANI VE CONUT SKORU

Dr. Ali Can Özkan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA TAPSE/SPAB ORANI VE CONUT SKORU

Dr. Ali Can ÖZKAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet TEMİZHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi ve Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde tıpta uzmanlık eğitimim sürecinde eğitimime katkısı bulunan tüm hocalarım ve asistan arkadaşlarıma teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen, sabır ve hoşgörüyle yolumu aydınlatan başta tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet TEMİZHAN'a, bu süreçte her daim destek olan Prof. Dr. Burcu Demirkan'a ve Prof. Dr. Çağrı Yayla hocalarıma mesleğime ve uzmanlık tez sürecime yaptıkları katkılardan dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Hekimlik ve uzmanlık sürecim boyunca hiçbir konuda desteklerini benden esirgemeyen annem Hülya ÖZKAN'a, babam Hasan ÖZKAN'a, abilerim Abdullah Said ÖZKAN ve Ahmet ÖZKAN'a sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince her an yanımda olan, asistanlık süresince tüm sıkıntılarıma ortak olan, kendinden çok beni düşünen sevgili eşim Yasemin ÖZKAN'a ve hayatımın neşesi, enerjisi olan sevgili oğlum Yağız Akif ÖZKAN'a teşekkür ederim.

Tıp ve kardiyoloji eğitimlerim sırasında üzerimde emeği geçen isimlerini yazmakla bitiremeyeceğim tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık boyunca tüm süreci beraber yaşadığım, yol arkadaşım, kardeşim Dr. Ozan OĞUZ'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kıdemlilerime ve asistan arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim.

Dr. Ali Can ÖZKAN

Ankara, 2023

ÖZET

Giriş: İleri evre kalp yetersizliği optimal medikal, cihaz tedavisine rağmen semptomların kalıcı veya ilerlediği, sağkalımın azaldığı klinik sendromdur. Prevalansı giderek artmakta ve yönetim süreci giderek önem kazanmaktadır. İleri evre kalp yetersizliği hastalarında sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve malnütrisyon gelişmesi hastaların yönetim sürecini ve prognozunu olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle sağ ventrikül fonksiyonun ve malnütrisyonun değerlendirilmesi prognostik öneme sahiptir. Sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede ekokardiyografi ile hesaplanan triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) ve sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) kullanılmaktadır. TAPSE/SPAB oranı ise kalp yetersizliği hastalarında mortalitenin bağımsız bir prediktörüdür. Nutrisyonel Durum Konrolü (CONUT) kalp yetersizliği hastalarında yetersiz beslenmeyi gösteren prognostik öneme sahip skorlama sistemidir. Çalışmamızda ileri evre kalp yetersizliği hastalarında, TAPSE/SPAB oranı ile CONUT skoru arasındaki ilişkiyi ve bu parametrelerin kardiyovasküler mortalite ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış üzerindeki etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak tasarlandı. Araştırmaya Mayıs 2020-Mayıs 2023 tarihlerinde arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde ileri evre kalp yetersizliği ile takip edilen ve kalp kateterizasyonu, eş zamanlı ekokardiyografisi yapılmış 18 yaş üzeri 227 ileri evre kalp yetersizliği hastası dahil edildi. Hastaların kalp kateterizasyon, ekokardiyografi ve laboratuvar parametreleri hastane bilişim sistemi üzerinden elde edilerek kaydedildi. TAPSE/SPAB oranı ile CONUT skoru arasındaki korelasyonu ve bu parametrelerin 1 yıllık kardiyovasküler mortalite ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış üzerindeki etkisini araştırdık.

Bulgular: Kardiyovasküler ölüm gerçekleşen 51 hastada TAPSE değeri, TAPSE/SPAB oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı. CONUT skoru, N terminal pro brain natriüretik peptid (NT-proBNP) değeri, sağ atriyal basnıç (RAP), SPAB ölçümü anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonucu ise TAPSE/SPAB oranı kardiyovasküler mortalitenin bağımsız prediktörü olarak saptandı. TAPSE/SPAB oranı ile CONUT skoru arasında negatif

korelasyon anlamlı olarak saptandı. Kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatışı olan 100 hastada TAPSE değeri, kardiyak output (KO) , TAPSE/SPAB oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı. CONUT skoru, NT-proBNP, pulmoner vasküler direnç (PVR), RAP, SPAB ölçümü anlamlı olarak daha yüksek saptandı. TAPSE/SPAB oranı kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışı göstermede bağımsız bir ön gördürücüsü olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda ileri evre kalp yetersizliğinde TAPSE/SPAB hem kardiyovasküler mortalite hem de kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışı göstermede bağımsız bir ön gördürücüdür. TAPSE/SPAB oranı ile CONUT skoru arasında negatif bir korelasyon saptandı. CONUT skoru kardiyovasküler mortalite ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışı göstermede bağımsız bir prediktör olarak saptanmadı.

Anahtar kelimeler: TAPSE/SPAB, CONUT skoru, İleri evre kalp yetersizliği

ABSTRACT

Introduction: Advanced stage heart failure is a clinical syndrome in which symptoms persist or progress despite optimal medical and device treatment and survival decreases. Its prevalence is increasing and the management process is becoming increasingly important. The development of right ventricular dysfunction and malnutrition in advanced-stage heart failure patients negatively affects the management process and prognosis of the patients. Therefore, evaluation of right ventricular function and malnutrition has prognostic importance. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and pulmonary artery systolic pressure (SPAP) calculated by echocardiography are used to evaluate right ventricular functions. TAPSE/SPAP ratio is an independent predictor of mortality in heart failure patients. CONUT is a scoring system with prognostic significance that indicates malnutrition in heart failure patients. In our study, we investigated the relationship between TAPSE/SPAP ratio and CONUT score and the effect of these parameters on cardiovascular mortality and hospitalization due to heart failure in patients with advanced heart failure.

Materials and Methods: Our study was designed retrospectively. 227 advanced heart failure patients over the age of 18, who were followed up with advanced heart failure at Ankara Bilkent City Hospital between May 2020 and May 2023 and underwent cardiac catheterization and simultaneous echocardiography, were included in the study. Cardiac catheterization, echocardiography and laboratory parameters of the patients were obtained and recorded through the hospital information system. We investigated the correlation between TAPSE/SPAP ratio and CONUT score and the impact of these parameters on 1-year cardiovascular mortality and hospitalization for heart failure.

Results: TAPSE value and TAPSE/SPAP ratio were found to be significantly lower in 51 patients with cardiovascular death. CONUT score, N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) value, right atrial pressure (RAP), and SPAP measurement were found to be significantly higher. As a result of multivariate regression analysis, TAPSE/SPAP ratio was found to be an independent predictor of

cardiovascular mortality. A significant negative correlation was detected between the TAPSE/SPAP ratio and the CONUT score. TAPSE value, cardiac output (HR), TAPSE/SPAP ratio were found to be significantly lower in 100 patients hospitalized due to heart failure. CONUT score, NT-proBNP, pulmonary vascular resistance (PVR), RAP, SPAP measurements were found to be significantly higher. TAPSE/SPAP ratio was found to be an independent predictor of hospitalization due to heart failure.

Conclusion: In our study, TAPSE/SPAP is an independent predictor of both cardiovascular mortality and hospitalization due to heart failure in advanced stage heart failure. A negative correlation was detected between the TAPSE/SPAP ratio and the CONUT score. CONUT score was not found to be an independent predictor of cardiovascular mortality and hospitalization due to heart failure.

Key words: TAPSE/SPAB, CONUT score, Advanced heart failure

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT iv
İÇİNDEKİLER vi
KISALTMALAR VE SEMBOLLER viii
TABLOLAR DİZİNİ x
ŞEKİLLER DİZİNİ xii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1 KALP YETERSİZLİĞİ 4
2.1.2 Epidemiyoloji 5
2.1.3 Kalp Yetersizliği Sınıflandırması 6
2.1.4. Sağ Ventrikül Fonksiyon Bozukluğu 9
2.1.5. Kronik Kalp Yetersizliği 10
2.1.6 Natriüretik Peptitler 12
2.1.7 Kalp Yetersizliğinin Fizyopatolojik Değerlendirmesi 13
2.1.8. Kalp Yetersizliği Tanı ve Takibinde Kullanılan Araç ve Yöntemler 15
2.2 İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ 20
2.2.1 İleri Evre Kalp Yetersizliği Tanımı ve Tanı Kriterleri 20
2.2.2 Kalp Yetersizliğinde Medikal Tedavi 24
2.2.3 Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Ritim Yönetimi 29
2.2.4 Mekanik Destek Cihazları 31
2.2.5 Kalp Transplantasyonu 32
2.3 MALNUTRİSYON 33
2.3.1 Kardiyak Kaşeksi 34
2.3.2 CONUT Skoru 34
2.4 KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA TAPSE/SPAB ORANI 35
3. GEREÇ VE YÖNTEM 37

3.1 ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA POPÜLASYONU 37
3.2 DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ 37
3.3 ÇALIŞMA SONLANIM NOKTALARI 38
3.4 EKOKARDİYOGRAFİ PARAMETRELERİ 38
3.5 KALP KATETERİZASYONU 39
3.6 ÇIKAR ÇATIŞMASI 39
3.7 İSTATİKSEL ANALİZ 39
4. BULGULAR 41
5. TARTIŞMA 52
6. SONUÇ 58
6.1 ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI 58
KAYNAKLAR 59
EKLER 78
EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU 78
EK 2. ETİK KURUL ONAYI 81
ÖZGEÇMİŞ 82

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

ACC	American Collage of Cardiology
ACE-İ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AF	Atriyal fibrilasyon
AHA	American Heart Association
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri
ARNI	Anjiotensin reseptör neprilisin inhibitörü
AT	Anjiyotensin
AV	Atriyoventriküler
BNP	Brain natriüretik peptid
CONUT	Controlling Nutritional Status (Nütrisyonel Durum Kontrolü)
DEFKY	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
DM	Diyabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyogram
ESC	European Society of Cardiology
FAC	Fraksiyonel alan değişikliği
HEFKY	Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
HT	Hipertansiyon
ICD	İmplante edilebilir defibrilatörler
INTERMACS	The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
KEFKY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KO	Kardiyak debi (output)
KRT	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
KY	Kalp yetersizliği
LV	Sol ventrikül
LVAD	Sol ventrikül destek cihazı
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MRA	Mineralokortikoid reseptör antagonisti
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme

NP	Natriüretik peptit
NT-proBNP	N terminal pro brain natriüretik peptid
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
PNI	Prognostik Beslenme İndeksi
PVR	Pulmoner vasküler direnç
RAAS	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RAP	Sağ atriyal basınç
RV S'	Triküspit anulusun sistolik hareketinin tepe hızı
RV	Sağ ventrikül
SGLT	sodyum glukoz kotransporter
SPAB	Sistolik pulmoner arter basıncı
TAPSE	Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi
tGFR	Tahmini glomerül filtrasyon hızı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kalp Yetersizliği Etiyolojik Nedenler 5

Tablo 2.2. NYHA ve ACC/AHA Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi 7

Tablo 2.3. Killip ve Forrester Evreleme Sistemi 7

Tablo 2.4. EF Değerine Göre Kalp Yetersizliği Sınıflaması 8

Tablo 2.5. Kalp Yetersizliğinin Tipik Belirti ve Bulguları 9

Tablo 2.6. Sağ Kalp Disfonksiyonu ve Yetersizliği 10

Tablo 2.7. Kronik Kalp Yetersizliği Tanısından Önerilen Testler 11

Tablo 2.8. Natriüretik Peptit Seviyesinin Yüksek Görülme Nedenleri 13

Tablo 2.9. Ekokardiyografide Sistolik, Diyastolik Parametreler 17

Tablo 2.10. Sağ Kalp Kateterizasyonu Endikasyonları 18

Tablo 2.11. Kalp Kateterizasyonunda Direkt, İndirekt Olarak Ölçülen, Hesaplanan ve Kullanılan Temel Değerler ve Normal Aralıkları 19

Tablo 2.12. İleri Evre Kalp Yetersizliği Tanımı İçin Kriterler 21

Tablo 2.13. INTERMACS Sınıflaması 22

Tablo 2.14. İleri Evre Kalp Yetersizliğinde Kötüleşmenin Erken İşaretleri (I NEED HELP) 24

Tablo 2.15. DEFKY Grubu Kalp Yetersizliği Hastalarında Kullanılan İlaçlar ve Kanıta Dayalı Dozları 25

Tablo 2.16. Sol Ventrikül Destek Cihazı (LVAD) İmplantasyonuna Uygun Hastalar 32

Tablo 2.17. Kalp Nakli Endikasyonları, Kontrendikasyonları 33

Tablo 2.18. CONUT Skoru Parametreleri ve Hesaplanması 35

Tablo 4.1. Çalışma popülasyonunun demografik verileri 41

Tablo 4.2. Hastaların kardiyovasküler mortaliteye göre demografik özellikleri ve ilaç kullanım oranları 43

Tablo 4.3. Hastaların kardiyovasküler mortaliteye göre ekokardiyografi ve kalp kateterizasyon parametreleri 45

Tablo 4.4. Kardiyovasküler mortaliteyi ön gördüren parametrelerin tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi 46

Tablo 4.5. Kardiyovasküler mortaliteyi ön gördüren parametrelerin çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi 46

Tablo 4.6. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışa göre hastaların demografik özellikleri ve ilaç kullanım oranları 47

Tablo 4.7. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışa göre ekokardiyografi ve kalp kateterizasyon parametreleri 49

Tablo 4.8. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışı ön gördüren parametrelerin tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi 50

Tablo 4.9. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışı ön gördüren parametrelerin çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi 50

Tablo 4.10. CONUT Skoru ile TAPSE/SPAB kateter ve TAPSE/SPAB eko değeri arasındaki korelasyon 51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kalp Yetersizliği Tanı Algoritması 12

Şekil 4.1. TAPSE/sPAB kateter oranı ve TAPSE/sPAB eko oranı arasındaki korelasyon (rho 0,811; p değeri <0,001)..... 51

1. GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY), kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden olup, sağlık alanında artan maliyetlere neden olarak toplum ve hasta üzerinde yük oluşturur (1). Kalp yetersizliği sadece bir patolojik tanı olarak değerlendirilmemelidir; belirtilerin (örneğin, artmış juguler venöz basınç, pulmoner ödem ve periferik ödem) eşlik edebildiği kardinal semptomlardan (örneğin dispne, pretibial ödem ve yorgunluk) oluşan bir klinik sendromdur (2). Gelişmiş ülkelerde yaşa göre kalp yetersizliği insidansı, kardiyovasküler hastalıkların iyi tedavi edilmesi nedeniyle azalıyor olarak görülebilir, ancak yaşın ilerlemesi ile birlikte genel insidans artmaktadır (3, 4). Kalp yetersizliği prevalansı tüm yaş grupları dahil edildiğinde %1-2 civarındadır (5-7). Bu oran 70 yaş üzerinde ise>%10 olarak görülmekte olup hospitalizasyonun sık sebeplerindendir (8-10). Türkiye'de kalp yetersizliği genel prevalansı yaklaşık %2.1 olarak görülmektedir (24)

Kalp yetersizliği hastalarında maksimal medikal ve cihaz tedavisine rağmen sebat eden, ilerleyici semptomlarla birlikte ileri evre kalp yetersizliği gelişebilir (11). Ortalama yaşam süresinin uzaması, optimal medikal tedavinin daha yaygın uygulanması sonucunda sağkalım artması nedeniyle ileri evre kalp yetersizliği prevalansı artmaktadır. İleri evre kalp yetersizliği hastaları bütün kalp yetersizliği hasta grubunun %5-10'unu oluşturmaktadır (12). Kalp yetersizliği hastalarında 1 yıllık mortalite %7 civarı görülürken, ileri evre kalp yetersizliğinde prognoz daha kötü olması nedeniyle bu oran %25-75 aralığında değişmektedir (13, 14). Bu nedenle kalp yetersizliği hastalarında prognozun belirlenmesi, hastaların tedavisinin kişiselleştirilmesinde ve yönetiminde ciddi öneme sahiptir.

Kalp yetersizliğinde, sol ventrikül işlevlerinin bozulması pulmoner basıncın artmasına ve sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır (15). Sağ ventrikül fonksiyon bozulması ileri evre kalp yetersizliği hastalarında tedaviyi etkilemekte ve zorlaştırmaktadır (15). Güncel çalışma ve kılavuzlarda sağ ventrikül fonksiyonunun önemine ait bilgiler artmakta ve kalp yetersizliği hastalarının yönetiminde önemli rolü olabileceğine ait görüşler önem kazanmaktadır (15). Bu sebeple sağ ventrikül işlevinin değerlendirilmesinde invaziv ve invaziv olmayan

parametreler önem kazanmaktadır. Ekokardiyografi ile sağ ventrikül fonksiyonlarına yönelik hesaplanan parametrelerden birisi triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) diğeri ise sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) olup bu iki değer arasındaki ilişki kalp yetersizliği hastalarında mortalitenin bağımsız bir ön gördürücüsü olması açısından önemlidir. (16).

Son dönemlerde beslenme durumunun KY ile takipli hastaların prognozunu etkilediği yönünde kanıtlar mevcuttur (17, 18). Yetersiz beslenme kronik KY hastalarında daha sık görülür ve zaman zaman kas, kemik ve yağ doku kaybı ve periferik ödem ile protein-kalori yetersiz alımı ile karakterize edilen kardiyak kaşeksiye ilerleyebilir (19). Kardiyak kaşeksi ihtiyaç duyulan makro ve mikro besinleri azaltabilir dolayısıyla kalp fonksiyonlarında kötüleşmeye, iskelet kası kaybına ve egzersiz kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır (19). KY'de yetersiz beslenmeye neden olabilecek mekanizmalar arasında bağırsak ödemi nedeniyle malabsorbsiyon, sitokinlerin artışı sonucu gelişen anoreksi ve yorgunluk, artan dispne nedeniyle yemek yemede zorlanmalar yer alır (19). KY hastalarında bağırsak ödemi ve hepatik konjesyon erken doyma ve bulantıya neden olarak yetersiz beslenmeye neden olabilir. Kardiyak malnütrisyon mekanizması kalp yetersizliğinde sıklıkla gözlenen inflamatuar sürecin tetiklenmesi ve nörohormonal aktivasyonla katabolik bir sürecin başlamasıdır (20). Nütrisyon durumunu belirlemek için birkaç skorlama sistemi kullanılmaktadır. Nütrisyonel Durum Kontrolü (CONUT) skoru bu yöntemlerden birisidir ve hastanede yatmakta olan hastalarda yetersiz beslenmeyi tespit etmek için geliştirilmiştir (21). CONUT skoru serum albümin, total kolesterol, lenfosit sayımlarına verilen puanlama ile elde edilir ve protein rezervlerinin, kalori tüketiminin ve bağışıklık parametrelerinin değerlendirilmesine olanak tanır (21). Akut kalp yetersizliği ve kronik kalp yetersizliği ile hospitalize edilen hastalarda yapılan çalışmalarda, nütrisyon durumu bozulmuş hastalarda CONUT skorunun daha yüksek olduğu ve CONUT skorunun kardiyovasküler mortalite ve hastane yatışı göstermede bağımsız bir ön gördürücü olduğu gösterilmiştir (22, 23). Ayrıca yüksek CONUT skoru Amerikan Kalp Derneği/Amerikan Kardiyoloji Koleji (AHA/ACC)'ye göre evre C ve evre D de olduğu kadar "evre B" olarak sınıflandırılan kalp yetersizliği hastalarında olumsuz prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18).

İleri evre kalp yetersizliği hastalarında sağ ventrikül fonksiyonlarının göstergesi olan TAPSE/SPAB oranının nütrisyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini ve her iki parametrenin birlikteliğinin prognozu olumsuz yönde etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Bu hipotezimizi teyit etmek maksadı ile ileri evre kalp yetersizliği hastalarında, TAPSE/SPAB oranı ile CONUT skoru arasındaki ilişkiyi ve bu parametrelerin kardiyovasküler mortalite ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış üzerindeki etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1. Kalp Yetersizliğinin Tanımı

Kalp yetersizliği ventrikül dolumu veya kanın pompalanmasındaki yapısal veya fonksiyonel bozulmadan dolayı semptomların ortaya çıktığı karmaşık bir klinik sendromdur (24). Farklı bir yorumla kalp yetersizliği sadece bir patolojik tanı olarak düşünülmemelidir, bulguların (juguler venöz dolgunluk, pulmoner ödem, periferal ödem) ve semptomların (nefes açlığı, asit , bacak ödemi , yorgunluk) olduğu bir sendromdur (2). Bu durum intrakardiyak basınç artışı ve/veya dinlenme hali veya egzersiz halinde yetersiz hacme yol açan kalbin fonksiyonel veya anatomik anormalliğine bağlıdır (2). Özellikli patoloji tedavi stratejisini belirleyebilir, bu nedenle kalp yetersizliği tanısında hastalığa neden olan durumun etyolojisi belirtilmelidir. En sık kalp yetersizliği nedeni, sistolik, diyastolik veya her ikisinin eşlik ettiği miyokard işlev bozukluğu nedeniyledir (2). Ama kalp kapakçıklarının, perikardın, endokardın bozukluğu ve aritmi, kalp yetersizliğinin sebebi veya gelişmesine neden olan durumlar olarak karşımıza çıkabilir (2). **Tablo 2.1'de** kalp yetersizliği etyolojik nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Kalp Yetersizliği Etiyolojik Nedenler

Miyokardiyal Patolojiler	
İskemik Kalp Hastalığı	Miyokardiyal fibrozis, Koroner Arter Hastalığı
Toksisite	Alkolik KMP, Kokain, Anabolik Steroid
İmmün sistem nedenli	İnfeksiyonlar, Otoimmün Hastalıkları
İnfiltratif	Amiloidoz, Sarkoidoz, Hemokromatoz
Metabolik/Nutrisyonel	Hipertiroidi, Feokromasitoma, Diyabet
Genetik Anormallikler	Müsküler Distrofi, ARVD, Hipertrofik-KMP
Anormal Dolum Durumları	
Hipertansiyon	Primer ve Sekonder hipertansiyon
Konjenital Yapısal Defekt	ASD, VSD
Kapak hastalıkları	Doğuştan veya sonra gelişen kapak hastalıkları
Perikardial	Konstriktif Perikardit, Perikardiyal efüzyon
Endomiyokardiyal	EMF, endokardiyal fibroelastosiz
Volüm yüklenmesi	Böbrek yetersizliği, İyatrojenik sıvı fazlalılığı
Artmış debi durumları	Ciddi anemi, sepsis, tirotoksikoz, Paget hastalığı, A-V fistül, Gebelik
Aritmiler	
Taşiaritmiler	Atriyal veya Ventriküler Aritmi
Bradiaritmiler	Sinüs nod disfonksiyonu veya iletim hastalıkları

KMP: Kardiyomiyopati ARVD: Aritmojenik sağ ventrikül displazisi ASD: Atriyal septal defekt VSD: Ventriküler septal defekt EMF: Endomiyokardiyal fibrosiz A-V: Arteriyovenöz In European Heart Journal, 37 (27), p. 2129-2200'den uyarlanmıştır.

2.1.2 Epidemiyoloji

Kalp yetersizliği 37 milyonun üzerinde prevalansı ile dünya çapında ciddi oranda popülasyonu etkileyen önemli ve hayatı tehdit eden bir sendromdur (25).

Gelişmiş ülkelerde kalp yetersizliğinin yaşa göre düzeltilmiş insidansı kardiyovasküler hastalıkların daha iyi tedavi edilmesi nedeniyle düşüyor olarak görülebilir (3). Fakat yaş ilerledikçe genel oran artmaktadır. Bu durum günümüzde modern tedavi stratejileri nedeniyle yaşam sürelerinin artması ile ilişkilidir. Yaşam süresi arttıkça ilerleyen yaşlarda kalp yetersizliği görülme sıklığı artmaktadır. Framingham Kalp Çalışması göz önüne alındığından 40 yaş üzerindeki grupta ömür boyunca kalp yetersizliği gelişme riski %20 olarak görülmektedir (26).

Avrupa'da tüm yaş gruplarında insidans %0,3, yetişkin grupta ise %0,5 olarak görülmektedir (27, 28). Kalp yetersizliği prevalansı ise yetişkinlerde %1-2 civarındadır (5-7). 70 yaş üzerinde ise bu oran>%10 olarak görülmekte olup hospitalizasyonun sık sebeplerinden birisidir (8-10).

Türkiye'de kalp yetersizliği genel prevalansı yaklaşık %2.1 olarak görülmektedir (25). Yaşa göre bakıldığında 0-9 yaş arası 0,98/1000 iken 80-89 yaş grubunda 153/1000 olduğu saptanmıştır (25). 1000 kişi başına genel insidans 2017 yılında 6/1000 iken 2022 yılında 3,61/1000 olarak görülmüştür (25).

2.1.3 Kalp Yetersizliği Sınıflandırması

Kalp yetersizliği sınıflandırmasında fonksiyonel kapasiteyi gösteren New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflandırmasıdır. Bu ölçek kalp yetersizliği hastalarının ne kadar efor ile semptom verdiklerini göstermektedir. Bu ölçeğin kalp yetersizliği için mortaliteyi göstermede prediktif değeri vardır (29, 30). Amerika Kardiyoloji Birliğinin (ACC) ve Amerika Kalp Cemiyeti (AHA)'nın kalp yetersizliği sınıflandırması sisteminde ise hastalığın meydana gelme ve ilerlemesi birlikte ele alınmaktadır (29). **Tablo 2.2'de** NYHA ve ACC/AHA sınıflandırma sistemi gösterilmiştir (29).

Kalp yetersizliğinde sık olan etiyolojik nedenlerden biri miyokard infarktüsüdür (2). Miyokard infarktüsü sonrası kalp yetersizliği gelişen hastalarda Killip ve Forrester sınıflandırması kullanılır. Killip sınıflandırması miyokardiyal hasar derecesine göre, Forrester sınıflandırması ise daha ayrıntılı olarak klinik, hemodinamik bulgulara göre hastaları gruplandırmıştır. **Tablo 2.3'de** sınıflandırma sistemi gösterilmiştir (31, 32).

Tablo 2.2. NYHA ve ACC/AHA Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi

ACC/AHA Kalp Yetersizliği Evreleri		NYHA Fonksiyonel Sınıflaması	
A	KY için yüksek riskli populasyonda bulunan fakat yapısal kalp hastalığı veya KY semptomları bulunmayan bireyler	-	
B	Yapısal kalp hastalığı bulunan fakat KY semptom veya bulguları bulunmayan hastalar	I	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Günlük rutin fiziksel aktiviteler KY semptomlarına neden olmuyor
C	Yapısal kalp hastalığı bulunan ve geçmişte veya şuanda KY semptomları bulunan hastalar. Bu evrede olan hastalar NYHA'ya göre fonksiyonel sınıflaması farklı olabilir..	I	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Günlük rutin fiziksel aktiviteler KY semptomlarına neden olmuyor
		II	Fiziksel aktivitelerde hafif kısıtlanma mevcut. İstirahatte rahat fakat günlük rutin fiziksel aktiviteler KY semptomlarına neden oluyor
		III	Fiziksel aktivitelerde belirgin kısıtlanma mevcut. İstirahatte rahat fakat günlük rutin fiziksel aktivitelerden daha azı KY semptomlarına neden oluyor
		IV	Herhangi bir fiziksel aktivite KY semptomları oluşmadan gerçekleştirilemiyor veya istirahatte KY semptomları var.
D	Özel girişim gerektiren dirençli KY. Bu evreye NYHA'ya göre fonksiyonel sınıf IV ve dirençli KY hastaları dahildir.	IV	Herhangi bir fiziksel aktivite KY semptomları oluşmadan gerçekleştirilemiyor veya istirahatte KY semptomları var.

Tablo 2.3. Killip ve Forrester Evreleme Sistemi

Klinik bulgulara göre (Killip sınıflaması)			**Hemodinamik bulgulara göre (Forrester sınıflaması)**		
Killip "class"	**Tanım**	**Mortalite (%)**	**Grup**	**Tanım**	**Mortalite (%)**
I	KKY bulgusu yok	5.1	I	Normal hemodinamik PKKB < 18, Kİ > 2.2	3
II	Raller, artmış JVD, S3	13.6	II	Pulmoner konjesyon PKKB > 18, Kİ > 2.2	9
III	Pulmoner ödem	32.2	III	Periferik hipoperfüzyon PKKB < 18, Kİ < 2.2	23
IV	Kardiyojenik şok	57.8	IV	Pulmoner konjesyon ve periferik hipoperfüzyon PKKB > 18, Kİ < 2.2	51

JVD: Juguler Venöz Dolgunluk Kİ: Kardiyak İndex KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği PKKB: Pulmoner Kapiller Kama Basıncı

Kalp yetersizliği sol ventrikülün ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçümü ile elde edilen verilere göre sınıflara ayrılmıştır. LVEF≤ %40 olan grup sol ventrikül fonksiyonu azalmış olan grup olup düşük EF'li kalp yetersizliği (DEFKY) olarak, LVEF değeri %41-%49 arasında olanlar yani sol ventrikül fonksiyonun hafif azalma olan hastalar hafif azalmış EF'li kalp yetersizliği (HEFKY) olarak, LVEF≥%50 olup kalp yetersizliği semptom ve bulguları, artmış natriüretik peptid düzeyi, işlevsel kardiyak anormallikleri olan grup ise korunmuş EF'li kalp yetersizliği (KEYKY) olarak adlandırılmıştır (33-35). **(Tablo 2.4)**

Tablo 2.5'de kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları gösterilmiştir (2).

Tablo 2.4. EF Değerine Göre Kalp Yetersizliği Sınıflaması

HFrHF	**HFmrHF**	**HFpHF**
Semptom ± belirtiler[a]	Semptom ± belirtiler[a]	Semptom ± belirtiler[a]
LVEF **≤** %40	**LVEF %41-49[b]**	**LVEF ≥ %50**
		Artmış natriüretik peptitler dahil, LV diyastolik disfonksiyonu /artmış LV dolum basınçlarının varlığı ile tutarlı kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel[c]

HF = kalp yetmezliği; HFmrEF = hafif düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; HFpEF = korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; HFrEF = düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; LV = sol ventrikül; LVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

a KY'nin erken evrelerinde (özellikle HFpEF'de) ve optimal olarak tedavi edilen hastalarda belirtiler mevcut olmayabilir.

b HFmrEF tanısı için, yapısal kalp hastalığına ilişkin diğer kanıtların (örn. artmış sol atriyal boyutu, LV hipertrofisi veya bozulmuş LV dolumunun ekokardiyografik ölçümleri) varlığı tanıyı daha olası kılar.

c HFpEF tanısı için, mevcut anormalliklerin sayısı ne kadar fazlaysa, HFpEF olasılığı da o kadar yüksek olur.

Tablo 2.5. Kalp Yetersizliğinin Tipik Belirti ve Bulguları

Semptomlar	**Bulgular**
Tipik	**Daha spesifik**
Nefes darlığı Ortopne Paroksismal nokturnal dispne Azalmış egzersiz toleransı Yorgunluk, bitkinlik, egzersiz sonrası iyileşme süresinde artış Ayak bileği şişmesi	Yüksek juguler venöz basınç Hepatojuguler reflü Üçüncü kalp sesi (gallop ritmi) Laterale yer değiştirmiş apikal atım
Daha az tipik	**Daha az spesifik**
Gece öksürüğü Wheezing Şişkinlik hissi İştah kaybı Konfüzyon (özellikle yaşlılarda) Depresyon Çarpıntı Baş dönmesi Senkop Bendopne (a)	Kilo alımı (>2 kg/hafta) Kilo kaybı (ileri KY'de) Doku kaybı (kaşeksi) Kardiyak üfürüm Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal) Pulmoner krepitasyon Plevral efüzyon Taşikardi Düzensiz nabız Takipne Cheyne-Stokes solunumu Hepatomegali Asit Soğuk ekstremiteler Oligüri Dar nabız basıncı

Ejeksiyon fraksiyonuna göre yapılan sınıflamanın görülme sıklığı ise hastanede yatan grupta yapılan çalışmalarda DEFKY grubu %50, HEFKY ve KEFKY grubu birlikte %50 görülmüştür (36-38). Ayaktan takip ve tedavi yapılan grupta ise %60'ının DEFKY olduğu %24'ünün HEFKY, %16'lık kesimin ise KEFKY olduğu çalışmalarda belirtilmiştir (39).

2.1.4. Sağ Ventrikül Fonksiyon Bozukluğu

Kalp yetersizliği sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile oluşabileceği gibi, sağ ventrikülün fonksiyonun azalması nedeniyle de meydana gelebilir (2). Sağ ventriküler yetersizlik, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğundan tipik klinik belirti, semptomlarla ve hemodinamik dekompansasyon ile ayrışır (40). Sağ ventrikülün fonksiyonu, sağ ventrikülün volüm ve basınç artışı durumunda değişebilir (41). Sağ ventrikül yetersizliğinin esas sebebi, sol ventrikül işlev bozulmasına bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon olmasına karşın, sağ ventriküler yetersizliğin farklı nedenleri de vardır (miyokard infarktüsü, aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati veya kapak hastalıkları) (42). Tanısı, sağ ventrikül fonksiyonun nicel değerlendirilmesi ile

konulmaktadır. Değerlendirme çoğunlukla ekokardiyografiyle yapılmakta ve şu parametreler kullanılmaktadır; fraksiyonel alan değişikliği (FAC), triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE), doku doppler görüntüleme, triküspit anulusun sistolik hareketinin tepe hızı (RV S') (40). **(Tablo 2.6)**

Tablo 2.6. Sağ Kalp Disfonksiyonu ve Yetersizliği

Sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu	
TAPSE	<17mm
RV FAC	<%35
RV S'	<9.5cm/s
Basınç/Volüm Aşırı Yükünün Belirtileri	
Triküspit Yetersizlik	
RV bazal diyastol sonu ölçümü	>41mm
RVEDD/LVEDD oranı	>1
Septal şift veya D şeklinde LV	
RV duvar kalınlığı	>5mm
Vena Kava İnferior Ölçümü	>21mm
Vena Kava İnferior solunumsal varyasyon	<%50
Triküspit yetersizliğin sistolik tepe hızı	>2.8m/s
Sağ atriyum sistol sonu alanı	>18 cm^2
Sistolik pulmoner arter basıncı	>50 mmHg
Sağ Kalp Yetersizliğinin Klinik Bulguları	
Aşağıdaki bulgular ile birlikte disfonksiyon bulgularının birlikte olması	
Belirtiler:	
Efor dispnesi	Baş dönmesi
Ayak bileği şişmesi	Sağ üst karın rahatsızlığı
Epigastrik Dolgunluk	Yorgunluk
İşaretler:	
Juguler Venöz Dolgunluk	Periferik Ödem
Hepatomegali/ Asit	3. kalp sesinin varlığı

RV: Sağ ventrikül RVEDD: Sağ ventrikül enddiyastolik ölçümü LVEDD: Sol ventrikül enddiyastolik ölçümü European journal of heart failure 2018 Vol. 20 Issue 1 Pages 16-37'den uyarlanmıştır(40). Ekokardiyografik eşik değerler ASE/ESC kılavuzlarından uyarlanmıştır(43, 44).

2.1.5. Kronik Kalp Yetersizliği

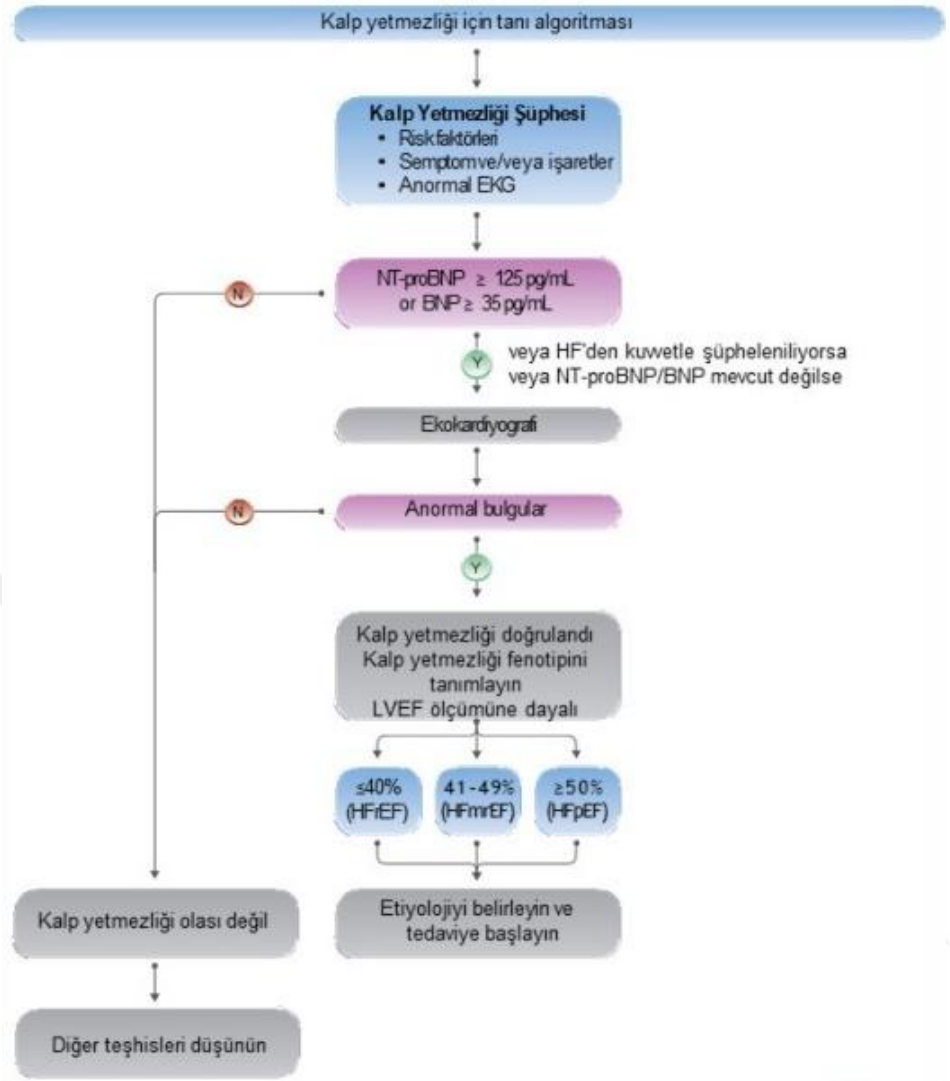
Kronik kalp yetersizliği tanımını kullanabilmek için, kalp yetersizliğinde görülen bulgular ve işaretlerin yanı sıra kalp fonksiyonlarında bozulmanın kanıtı gösterilmelidir (**Şekil 2.1).** Nefes darlığı, bacak ödemi, halsizlik, yorgunluk gibi bulgular tek başına kronik kalp yetersizliği tanısı koymak için yeterli değildir (45, 46).

Miyokard infarktüs, hipertansiyon, kronik alkolizm, kronik renal yetersizlik, kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite, soy geçmişte kardiyomiyopati gibi özellikleri olan hastalarda kronik kalp yetersizliği ihtimali artmaktadır (2).

Kronik kalp yetersizliği ön planda düşünülüyor ise EKG, natriüretik peptit seviyesi ölçümü, kan testleri, ekokardiyografi, göğüs telegramı önerilmektedir (**Tablo 2.7**) (2).

Tablo 2.7. Kronik Kalp Yetersizliği Tanısından Önerilen Testler

Öneriler	Class	Level
BNP/NT-proBNP	I	B
12-lead ECG	I	C
Transtorasik ekokardiyografi	I	C
Göğüs radyografisi (X-ray)	I	C
Tam kan sayımı, üre ve elektrolitler, tiroid fonksiyonu, açlık glukozu ve HbA1c, lipidler, demir durumu (TSAT ve ferritin) dahil olmak üzere komorbiditeler için rutin kan testleri	I	C



European journal of heart failure 2022 Vol. 24 Issue 1 Pages 4-131'den uyarlanmıştır.

Şekil 2.1. Kalp Yetersizliği Tanı Algoritması

2.1.6 Natriüretik Peptitler

Kalp yetersizliği düşünülen, yani semptom ve bulguları olan hastalarda ayırıcı tanı için ilk olarak natriüretik peptit (NP) plazma seviye ölçümü önerilir [46, 47]. Yüksek seviyeler kalp yetersizliği tanısını desteklemekle birlikte hastalığın gidişatını belirlemek için yararlıdır (47, 48). Fakat yüksek NP seviyelerinin tanısal olmayan birçok sebebi olabileceği bilinmektedir (**Tablo 2.8**) (2). Bunlar atriyal fibrilasyon, ileri yaş, akut ve kronik renal yetersizlik gibi hastalıklardır (49). Tam aksine, obezite olan hasta grubunda NP seviyelerinin orantısız olarak düşük olabileceği unutulmamalıdır (50).

Natriüretik peptid seviyeleri ile ilgili yapılan çalışmaların amacı kalp yetersizliği tanısını koymak veya dışlamak içindir. NP seviyeleri için yapılan çalışmalarda normalin üst sınırı akut olmayan durumlarda BNP için 35 pg/ml, NT proBNP için 125 pg/ml olarak belirlenmiştir (51).

Tablo 2.8. Natriüretik Peptit Seviyesinin Yüksek Görülme Nedenleri

Kardiyak	• Kalp yetmezliği • AKS • Pulmoner emboli • Miyokardit • Sol ventrikül hipertrofisi • Hipertrofik veya restrüktif KMP • Kalp kapak hastalığı • Doğuştan kalp hastalığı • Atriyal ve ventriküler taşiaritmiler • Kalp kontüzyonu • Kardiyoversiyon, ICD şoku • Kalbi içeren cerrahi prosedürler • Pulmoner hipertansiyon
Non-Kardiyak	• İlerlemiş yaş • İskemik inme • Subaraknoid kanama • Böbrek yetmezliği • Karaciğer fonksiyon bozukluğu (esas olarak asitli karaciğer sirozu) • Paraneoplastik sendrom • KOAH • Şiddetli enfeksiyonlar (pnömoni ve sepsis dahil) • Şiddetli yanıklar • Anemi • Şiddetli metabolik ve hormon anormallikleri (örn. tirotoksikoz, diyabetik ketozis)

AKS: Akut koroner sendrom KMP: Kardiyomiyopati KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

2.1.7 Kalp Yetersizliğinin Fizyopatolojik Değerlendirmesi

Kalp yetersizliğinde fizyopatoloji değerlendirmesi üç madde altında yapılmaktadır (52). Bunlar, miyosit hasarı, nörohormonal değişiklikler ve endotelyal sistem (vazokonstriksiyon, vasküler endotel hasarı ve remodeling, sitokin-vasküler inflamasyon) olarak incelenir.

A. Miyosit hasarı ve miyokardiyal remodeling (apoptoz-nekroz, fibrosiz-hipertrofi, reaktif oksijen radikali)

İnfarkt doku, inflamasyon, kemoterapi gibi kardiyo toksik ajanlar, oto-immün hastalıklar, amiloidoz, fabry gibi depo hastalıkları, kalp dokusunda miyosit hasarı ve kaybına neden olur (53). Miyosit ve hücre arası matrikste histolojik (fibrozis, nekroz,

apoptatik cisim) ve patolojik (hücre içi kalsiyum kontrol değişimi) etkilenmelere sebep olmaktadır (52, 54). Kalp kasının kasılmasında oluşan yetersizlik, hacim artışına neden olup kalbin gevşemesi sırasında duvar gerilimini artırarak miyosit sarkomerinin Z çizgisinin bozulmasına sebep olur. Oluşan durum nedeniyle miyositlerde remodeling başlar ve miyositler eksantrik uzayarak kalpte eksantrik hipertrofiye neden olmaktadır (54). Miyositlerde oluşan fizyopatolojik değişiklikler şunlardır;

- **Uyarı- Kasılma sırasında oluşan değişiklikler**

Kalp dokusunda oluşan yetersizlik, geride sağlam kalan miyositlerin fonksiyonunda değişimlere neden olur. Normal durumda miyositlere gelen uyarı sonucu depolarizasyon, T tübüllerinden sarkoplazmik retikuluma ulaşıp sarkoplazma içerisine kalsiyum girmesini sağlayarak kasılmayı başlatır (55). Yetersizlik durumunda ise hücre içi kalsiyum dengesi bozulur. Bunun sebepleri, artan riyanodin reseptörlerinde sarkoplazmik retikuluma doğru kalsiyum sızması, SERCA-2a reseptörlerinin down regülasyonu sonucu kalsiyum geri alımının azalması, miyosit hücre zarında sodyum/kalsiyum değişmesine neden olan pompanın daha fazla çalışmasıdır (56).

Bütün bu sebepler, uyarı geldiğinde miyositlerin kasılma fonksiyonunu azalttığı gibi hücre içine repolarizasyon durumunda sodyum girişini arttırır ve bu nedenle kardiyak aritmiler artar (56).

- **Kasılabilir ve düzenleyici proteinlerde oluşan değişimler**

Yetmezlik gelişen kalp dokusundaki miyositlerde Miyozin Ağır Zincir ATPase, Troponin T, Titin, gibi sarkomerik proteinlerin yerine fonksiyonu ve kapasitesi daha düşük fetal proteinler gelmektedir (57).

- **Beta Adrenerjik duyarlılığın azalması**

Kalp yetersizliği etkisi altındaki kalpte miyositlerde beta-1 reseptörleri down regüle olmaktadır. Bu reseptörlerin sempatik sistemin uyaranlarına karşı duyarlılığı azalmaktadır (58).

B. Nörohormonal değişimler

Kalp yetersizliği sonucu azalan kardiyak fonksiyon, ve periferik perfüzyon eksikliğini kompanse etmek amaçlı sempatik sinir sistemi ve Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi aktif hale gelir (59).

- **Sempatik Sinir Sisteminin Aktive Olması**

Kalp yetersizliğinde kardiyak debinin düşmesi neticesinde aort ve karotiste bulunan baro reseptörlerin, sempatik sistem inhibisyonu azalır ve parasempatik-sempatik sistem dengesi bozulur ve denge sempatik sistem lehine kayar. Bunun neticesinde noradrenalin salınımı hem artmakta hem de geri alımı azalmaktadır (59). Sempatik sistem uyarısının artması üzerine α-1 reseptörü etkisi ile vazokonstriksiyon, ß-1 reseptör aracılığı ile inotropik ve kronotropik etkinlik artmaktadır. Artmış sempatik uyaran bunların yanı sıra kardiyak remodelingi, sodyum, su tutulumu ve kardiyak aritmi riskini artırmaktadır (59, 60).

- **Renin Anjiotensin Aldosteron Sisteminin Aktive Olması**

Kalp yetersizliği sonucu meydana gelen böbrek perfüzyon azalması, distal tübülde bulunan makula densaya gelen sodyum miktarının düşmesine, artmış sempatik uyaran ise jukstaglomeruler aparattan salınan renin miktarının artışına neden olmaktadır. Reninin anjiyotensin-2'ye dönüşmesi sonucu anjiyotensin-2 anjiyotensin-1 (AT-1) reseptörü üzerinden vazokonstriksiyon, anti-diüretik hormon salınımı ve aldosteron salınımı, kardiyak remodeling, oksidatif stres artışı ve proksimal tübülüs üzerinden sodyum ve su tutulumu gibi arzu edilmeyen sonuçlara sebep olmaktadır (57, 58). Aldosteron salınımının artması ise sodyum tutulumunu artırır, ayrıca hipertrofi ve fibrozisi uyararak süreci hızlandırır (61).

2.1.8. Kalp Yetersizliği Tanı ve Takibinde Kullanılan Araç ve Yöntemler

A. Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografi kalp yetersizliğinde rutin değerlendirmede yer alan testlerden birisi olup, normal EKG bulguları çoğu kalp yetersizliği hastasında

izlenmez (45). Kalp yetersizliğinde EKG'de; atriyal fibrilasyon, patolojik Q dalgası, sol ventriküler hipertrofi (LVH), geniş QRS gibi anormallikler izlenebilir ve bu durum kalp yetersizliği tanısının ihtimalini artırır (62). EKG birçok patolojik durumda ayırıcı tanıya gidilmesine yardımcı olur (kardiyak amiloidozda düşük voltaj, aritmojenik sağ ventrikül displazisinde görülen epsilon dalgası) (63).

B. Telekardiyografi

Dispneye neden olan diğer potansiyel tanıların (akciğer hastalığı) araştırmak için telekardiyografi çekilmesi önerilir (2). Aynı zamanda kalp yetersizliği tanısını destekleyen bulgular da sağlayabilir (pulmoner konjesyon veya kardiyomegali) (2).

C. Ekokardiyografi

Kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesinde temel görüntüleme yöntemi olarak ekokardiyografi önerilir (2). Ekokardiyografi ile sadece LVEF'nin belirlenmesi değil, ventrikül ve atriyum boyutlarının ölçümü, eksantrik veya konsantrik sol ventrikül hipertrofisi (LVH), duvar hareket kusuru (koroner arter hastalığı, takotsubo sendromu veya miyokarditte görülebilir), sağ ventrikül fonksiyonu, pulmoner hipertansiyon, diyastolik disfonksiyon hakkında bilgi verir (41). Ekokardiyografi sistolik, diyastolik fonksiyon parametreleri **Tablo 2.9'da** gösterilmiştir (30).

D. Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri

Kalp yetersizliği hastalarında rutin testler arasında olmasa da hastalığın boyutu ile orantısız bulguların bulunması, dispnenin kardiyak-pulmoner ayırıcı tanısında veya kalp transplantasyonu adaylarını belirleme de kullanılır. Zirve oksijen tüketim oranı, fonksiyonel kapasite ve hastalığın gidişatı hakkında bilgi veren önemli değerlerden birisidir (64, 65). Kalp transplantasyonu için seçilen hastalarda bu test ile risk sınıflaması yapılır. Zirve oksijen tüketimi 14ml/kg/dk altında olan hastalarda kardiyovasküler olay meydana gelme oranı artmış olarak değerlendirilir ve altta yatan neden kardiyak kökenli olarak düşünülüyor ise kalp nakli açısından değerlendirme yapılmalıdır (64).

Tablo 2.9. Ekokardiyografide Sistolik, Diyastolik Parametreler

Ölçülen parametre	**Anormal Bulgular**
Sol ventriküler EF	<%50
Sol ventrikül duvar hareketleri	Hipokinezi, Akinezi, Diskinezi
Sol ventrikül diyastol sonu ölçümü	Çap>60 mm
Sol ventrikül sistol sonu ölçümü	Çap>45 mm
Sol ventrikül çıkış yolu hız zaman intervali	<15 cm
Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon değerleri	Mitral e' veya E/e' oranındaki anormallik
Sol ventrikül volüm indeksi	Volüm> 34ml/m²

E. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi kalp yetersizliği hasta grubunda esas olarak koroner anatomiyi invaziv olmayan yöntemle göstermek için kullanılır (2).

F. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kardiyak hacim, sağ ve sol ventriküler EF hesaplanmasında altın standart yöntemdir (30, 66). Kardiyak MRG alınan kesitlere ve kontrast madde tutulumuna göre kalp yetersizliği etyoloji araştırmasında önemli yere sahiptir. İskemik, non-iskemik, fibrozis, skar doku, amiloidoz, Fabry hastalığı, hemokromatosiz gibi hastalıklara özgü miyokardiyal tutulumu çok başarılı bir şekilde gösterir (67).

G. Koroner Anjiyografi

Kalp yetersizliği tanısında girişimsel yöntemlerinde yeri olmamasına karşın etyolojik araştırma için koroner arter hastalığı riski veya koroner arter hastalığı tanısı öyküsü olan hastalarda koroner anjiografi yapılmaktadır. Koroner anjiyografi maksimal medikal tedaviye refrakter anjinası olan veya semptomatik ventriküler aritmisi olan hastalarda önerilir (68).

H. Endomiyokardiyal Biyopsi

Kalp yetersizliği hastalarında sık başvurulmamaktadır ancak spesifik tanı ve tedavi gerektiren bir hastalık şüphesi varsa, tanı klasik yöntemler ile konulamıyorsa veya kalp transplantasyonu sonrası takipte bu yönteme başvurulabilir (30).

İ. Kalp Kateterizasyonu

Sağ kalp kateterizasyonu 1929'da Werner Frossman'ın sağ atriyuma üreter kateteri yerleştirmesi ve ölçüm alması ile başlamıştır (69). Bu yöntem ilerleyen yıllarda Swan-Ganz kateterinin gelişimi ile güvenilebilir ve daha uygulanabilir hale gelmiştir (70).

Sağ kalp kateterizasyonun amacı sağ atriyum, sağ ventrikül, pulmoner arter kama basıncı, pulmoner arter basınç traselerinin tespiti ve değerlendirilmesidir. Bu yöntem termodilüsyon veya Fick yöntemiyle kalp debisi, hacim hesabı, intrakardiyak şant araştırılması gibi değerlerin hesaplanmasını sağlar. Sağ kalp kateterizasyonu pulmoner hipertansiyon tanısında altın standart yöntem olup, prognoz ve hemodinamik bozukluğun şiddetini belirlemek için kullanılır (71). Sağ kalp kateterizasyonu için endikasyonlar **Tablo 2.10'da** gösterilmiştir (72).

Tablo 2.10. Sağ Kalp Kateterizasyonu Endikasyonları

Primer pulmoner hipertansiyon tanı ve takibi
Kalp transplantasyonu öncesi değerlendirme
Akut miyokard infarktüsü sonrası hemodinamik değerlendirme
İntrakardiyak şant olan hastaların takibi
Perikard hastalıklarında ayrıcı tanı
Kalp cerrahisinde perioperatif kullanım

Basınçların direkt, akımların ise indirekt olarak hesaplanması veya ölçülmesi ile sağ atriyal basınç, kardiyak debi, sistolik pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler direnç gibi önemli ve hastaların prognozunu tayin edebilen değerler elde edilir (73). Kateterizasyon yapılan tüm hastalarda oksijen satürasyonu için örnekler superior vena kava, pulmoner arter ve aorttan alınmaktadır. Sağ kalp kateterizasyonu inferior veya süperior vena kava aracılığı ile yapılmaktadır. İlk giriş yeri olarak

femoral ven, juguler ven subklavian ven kullanılmaktadır. Kateter yardımı ile vena kavadan sırasıyla sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner artere gidilir ve basınç kayıtları alınır (73, 74).

Sol kalp kateterizasyonu için kullanılmakta olan teknik Judkins tekniğidir. Bu yöntem femoral, radial, brakiyal arter yolu ile sol ventrikül içerisine pigtail katater yerleştirmesi ile yapılır. Sol ventrikülün endsistol/enddiyastol basınçları ölçülür (74).

Kalp kateterizasyonunda direkt, indirekt olarak ölçülen, hesaplanan ve kullanılan temel değerler ve normal aralıkları **Tablo 2.11'de** gösterilmiştir (75, 76).

Tablo 2.11. Kalp Kateterizasyonunda Direkt, İndirekt Olarak Ölçülen, Hesaplanan ve Kullanılan Temel Değerler ve Normal Aralıkları

Parametre		Normal Aralığı
Kalp hızı		60-100 atım/dakika
Vücut yüzey alanı		1,6-1,9 m^2
Atım hacmi (SV)		60-100 ml/atım
Hacim indeksi (SVI)		33-47 ml/m^2
Kardiyak debi (CO)		4,0-8,0 L/dakika
Kardiyak indeks (CI)		2,5-4,0 $L/dakika/m^2$
Miks venöz oksijen satürasyonu (SvO2)		%65-80
Arter oksijen satürasyonu (SaO2)		%95-100
Santral venöz basınç (SVP)		2-6 mmHg
Sağ atriyal basınç (RAP)		2-6 mmHg
Pulmoner arter basıncı	SPAP	15-30 mmHg
	MPAP	8-20 mmHg
Pulmoner arter kama basıncı (PAWP)		≤ 15 mmHg
Pulmoner vasküler direnç (PVR)		0,3-2,0 WU(woods units)
Sistemik vasküler direnç (SVD)		10-15 WU
Sistemik kan basıncı (SBP/DBP)		120/80 mmHg

SBP: Sistolik kan basıncı DBP: Diyastolik kan basıncı MPAP: Ortalama pulmoner arter basıncı

2.2 İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ

2.2.1 İleri Evre Kalp Yetersizliği Tanımı ve Tanı Kriterleri

Kalp yetersizliği hastalarının bir kısmında, maksimal medikal tedaviye rağmen ilerleyen bulgularla karakterize ileri evre kalp yetersizliği gelişir (11). Kalp yetersizliği prevalansının artması, ömür süresinin uzaması, ileri yaş toplum sayısının artması, optimal tedavi ve takip sonucu sağkalımdaki artış nedeniyle ileri evre kalp yetersizliği görülme oranları artmıştır (2). İleri evre kalp yetersizliği optimal medikal ve cihaz tedavisine rağmen semptomların kalıcı olduğu ve ilerlediği hospitalizasyon oranlarının, inotrop ajan kullanım sıklığının, mekanik destek cihaz ihtiyacının arttığı, kalp transplantasyonu için değerlendirmenin öne alındığı ve sağkalımın azaldığı bir sendromdur (77).

İleri evre kalp yetersizliği hastalarında düşük LVEF görülme sıklığı artmıştır ancak korunmuş EF'li hastalarda da gelişebileceği bilindiğinden LVEF düşüklüğü tanıda olmazsa olmaz değildir (2). Kalp yetersizliğine bağlı ek olarak kalp dışı organ disfonksiyonu(kardiyak kaşeksi, renal veya karaciğer yetersizlikleri) veya tip 2 pulmoner hipertansiyon gelişebilir ancak ileri evre kalp yetersizliği tanısı için bu durumlar şart değildir (2). İleri evre kalp yetersizliği tanısında kullanılan kriterler ESC-2018 kalp yetersizliği güncellenmesinde gösterilmiş olup, bunlar **Tablo 2.12'de** gösterilmiştir (78).

Tablo 2.12. İleri Evre Kalp Yetersizliği Tanımı İçin Kriterler

Optimal medikal tedavi alan hastalarda belirtilen kriterlerin hepsinin mevcut olması gereklidir.
1- Kalp yetersizliğinde görülen semptomların kalıcı olması ve ilerlemesi (NYHA klas 3 veya 4)
2- Aşağıda belirtilen maddelerinde varlığıyla tanımlanan ciddi kardiyak fonksiyon bozulması • LVEF ≤%30 • İzole sağ ventriküler yetersizlik • Ameliyat edilemeyecek ciddi kapak hastalıkları • Daima artan veya yüksek BNP veya NT-proBNP değerleri ve ciddi sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
3- Yüksek doz intravenöz diüretik gerektiren dirençli pulmoner veya sistemik konjesyon dönemleri veya inotrop, vazoaktif ilaç gerektiren düşük debi epizodu veya son 12 ayda birden fazla planlanmamış hastane yatışına neden olan malign aritmilerin görülmesi
4- Düşük egzersiz kapasitesi, egzersiz yapamama, 6 dakika yürüme testinde düşük mesafe (<300metre) veya egzersiz kapasitesinde ciddi bozukluk (pik VO_2 <12ml/kg/dk veya prediktif değerin <%50 olması ve bunun kardiyak kökenli olduğunun ispatı)

VO_2: Oksijen tüketimi

Günümüzde ileri evre kalp yetersizliği hastalarında mekanik destek cihazı veya transplantasyon kime gereklidir cevabını verebilecek sınıflama INTERMACS sınıflamasıdır. Bu sınıflamada ileri destek tedavisine duyulan gereklilik ile tutarlı klinik bulgular ve özellikler tanımlanmıştır (79). Bu sınıflamanın acil kalp nakli ve sol ventrikül destek cihazı (LVAD) uygulanan hastalarda ve ayaktan takip edilen ileri evre kalp yetersizliği hastalarında prognozun ve riskin değerlendirmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (80-82). INTERMACS sınıflaması 7 başlıktan oluşmaktadır (**Tablo 2.13**) (79).

Tablo 2.13. INTERMACS Sınıflaması

Profil	**Müdahale Zamanı**
Profil 1. Kritik kardiyojenik şok Hastada artan inotropik desteğe rağmen yaşamı tehdit eden hipotansiyon, asidoz/laktat artışı ile doğrulanmış organ hipoperfüzyonu	Birkaç saat içerisinde acil müdahale gereklidir.
Profil 2. Progresif kötüleşme İntravenöz inotrop desteğe rağmen böbrek fonksiyonunda kötüleşme, nütrisyonun kötüleşmesi, volüm yükünde artış mevcuttur. Ayrıca inotropik ajanı tolere edemeyen hastalar kötüleşme bu grupta değerlendirilir.	Birkaç gün içerisinde acil müdahale gereklidir.
Profil 3. İnotrop bağımlı stabil grup Kan basıncı, organ fonksiyonları, nütrisyon durumu sürekli intravenöz inotrop ajan ile stabildir. Ancak tekrarlayan hipotansif ataklar veya renal yetersizlik nedeniyle inotrop kesilmesi başarısız olmuş hasta grubudur.	Birkaç hafta-birkaç ay içerisinde elektif şartlarda müdahale gereklidir.
Profil 4. İstirahatte yakınmaları olan grup Hasta normal hacme yakın şekilde stabil hale getirilse bile istirahatte ve günlük yaşam aktiviteleri sırasında konjesyon belirtileri yaşar. Diüretik dozları genellikle çok yüksek seviyede olan bu grup daha yakın takip edilmelidir.	Birkaç hafta-birkaç ay içerisinde elektif şartlarda müdahale gereklidir.
Profil 5. Eve bağımlı grup İstirahatte ve günlük yaşam aktivitelerinde rahat olan bu grup daha farklı aktive yapamamakta ve çoğunlukla eve bağımlı olmaktadır. Konjestif yakınmaları olmadan istirahatte rahattırlar ancak eşlik eden renal fonksiyon bozukluğuyla birlikte dirençli konjesyonları olabilir. Altta yatan organ fonksiyon bozukluğu ve nütrisyonel durumu bozulan hasta INTERMACS 4'e göre daha fazla risk altındadır.	Beslenme, organ fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak aciliyet değişkenlik gösterebilir.
Profil 6. Egzersiz sınırlı olan grup Aşırı volüm yükü olmayan hastaların, istirahat, ev içi aktivite ve ev dışı küçük aktivitelerde rahat olduğu ancak anlamlı aktivitenin birkaç dakika sonrası yorulduğu gruptur.	Beslenmenin sürdürülmesine, organ fonksiyonuna ve aktivite düzeyine bağlı olarak değişkendir.
Profil 7. İleri NYHA sınıf 3(3b) semptomları olan grup Yakın zaman ve şu anda volüm yükü olmayan, anlamlı aktivite ile rahat, hafif fiziksel eforu kısıtlı olan gruptur.	Kalp nakli ve mekanik destek cihazı şuan endike olmayabilir.
A-Profil 1-3'teki grup için geçici mekanik destek cihazları düşünülebilir. Bunlar LVAD, TandemHeart, Impella, ECMO, intraaortik balon pompasıdır. B-Aritmi herhangi bir profili değiştirebilir. Bu durum yakın zamanlı klinik tablonun bozulmasına neden olan tekrarlayan ventriküler aritmi, sık ICD şoklamasıdır. C-Sık kalp yetersizliği dekompansasyon atakları olup, diüretik, ultrafiltrasyon, intravenöz vazoaktif tedavi için sık acil başvurusu veya hastaneye yatırılması gereken hastalardır. Sık epizod son 3 ayda en az 2, son 6 ayda en az 3 acil başvurusu/yatış olan hastalardır. (Evde olan profil 3 ve 4,5,6 ve nadiren 7. Profil için)	Profil değiştiriciler olarak tanımlanan 3 madde

INTERMACS sınıflandırması, gelişmiş kalp yetersizliği tedavilerini sağlayabilecek bir merkeze hasta yönlendirilmesi için en uygun zamanın belirlenmesi, hastalara ve ailelerine doğru bilgi verilmesi, tedavi ve takip stratejilerinin planlaması açısından önemlidir (78).

İleri evre kalp yetersizliği hastalarında uzun süreli mekanik destek cihaz kullanımı veya kalp nakli olana kadar geçen süre içerisinde optimal medikal tedavi ve kısa süreli mekanik destek cihaz kullanımı düşünülebilir (2).

İnotroplar hemodinamik toparlanmaya yardımcı olabilir, kalp debisini artırabilir, periferik perfüzyonun artmasına neden olabilir. Kanıtlanmamış olmasına rağmen ekstra kardiyak organ fonksiyonlarının kötüleşmesine engel olabilir (2). Aksine genellikle kullanılan inotroplar miyokardiyal iskemi ve taşiaritmiyi artırabilir, klinik gidişatı olumsuz yönde etkileyebilir (83). Ayaktan takip edilen hastaların yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasitesini artırmak için inotropların aralıklı veya uzun süreli kullanımı düşünülebilir (84).

Renal yetersizlik ve diüretik direnci ileri evre kalp yetersizliği hastalarında sık karşılaşılan durumlardır. Loop diüretik dozunun 2 katına çıkarılması ve ilk etapta tiyazid veya metolazon ile birlikte kullanılması önerilir (85). Diüretik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda renal replasman tedavileri düşünülmelidir. Ultrafiltrasyon en yaygın yaklaşımlardan birisi olup, sonuçlar üzerindeki veriler net olmasa dahi diüretik direnci olanlarda düşünülmelidir (86). Artmış ileri düzeyde semptomları olmayan hastalarda bazı bulgular kötüleşmenin erken habercisi olabilir, bu bulguların belirlenmesi hastalarda diğer organ hasarları gelişmeden mekanik destek cihazları veya kalp nakli planlanabilmesi için önemlidir. (78). Bu işaretler **tablo 2.14'te** gösterilmiştir (87).

Tablo 2.14. İleri Evre Kalp Yetersizliğinde Kötüleşmenin Erken İşaretleri (I NEED HELP)

I	İnotrop	Dobutamin, milrinon, dopamin, levosimendan için devam etmekte olan ihtiyaç
N	NYHA sınıfı/ NP	Kalıcı NYHA sınıf 3 veya 4 olması, sürekli yüksek BNP/NT-proBNP seviyeleri
E	Endorgan disfonksiyonu	Böbrek ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi
E	Ejeksiyon fraksiyonu	Çok düşük EF <%20 olması
D	Defibrilatör şoklaması	Tekrarlayan uygun şok alınması
H	Hospitalizasyon	Son 12 ayda 1'den fazla hospitalizasyon olması
E	Konjesyon/ Diüretik doz artışı	Sürekli olarak konjesyonun devam etmesi ve diüretik ihtiyacının artması
L	Düşük kan basıncı	Sistolik kan basıncının <90-100 mmHg sürekli düşük izlenmesi
P	Prognostik tedavi	ACE-İ/ARNI, beta bloker, MRA dozlarını artıramama hatta doz düşürülmesi veya kesilmesi gereken durum

2.2.2 Kalp Yetersizliğinde Medikal Tedavi

Renin-anjiyotensin-aldosteron(RAAS) ve sempatik sinir sistemi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACE-İ) veya anjiotensin reseptör-neprisilin inhibitörü(ARNI), beta blokerler, ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) ile modüle edilerek DEFKY'li gruptaki hastalarda sağkalımı artırdığı, hospitalizasyon oranlarını , şikayetleri ve semptomları azalttığı kanıtlanmıştır (2). MRA, ARNI/ACE-İ, beta blokerler tolere edilebildiği ve kullanılmasında kontrendikasyon olmadığı sürece DEFKY'li grupta tedavinin temel taşları olup önerilmektedirler (88, 89). ESC kalp yetersizliği kılavuzu ACE-I, beta bloker, MRA tedavilerine rağmen semptomları devam eden grup için ACE-I yerine ARNI kullanımını önermektedir (90).

Beta bloker, ACE-I/ARNI, MRA, tedavisine eklenen sodyum glukoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörlerinin (dapagliflozin, empagliflozin) DEFKY hastalarında kardiyovasküler ölüm ve hastalıkta ilerleme oranlarını azalttığı gösterilmiştir (91, 92). **Tablo 2.15'te** DEFKY grubunda bulunan hastalarda kullanılan ilaçlar ve kanıta dayalı dozları gösterilmiştir (2).

Tablo 2.15. DEFKY Grubu Kalp Yetersizliği Hastalarında Kullanılan İlaçlar ve Kanıta Dayalı Dozları

	Başlangıç Dozu	*Hedef Doz*
ACE-I		
Kaptopril[a]	6,25mg 3x1	50mg 3x1
Enalapril	2.5 2x1	10-20mg 2x1
Lisinopril[b]	2,5-5mg 1x1	20-35mg 1x1
Ramipril	2,5mg 2x1	5mg 2x1
Trandolapril[a]	0.5mg 1x1	4mg 1x1
ARNI		
Sakubutril/Valsartan	49/51mg 2x1[c]	97/103mg 2x1
Beta Bloker		
Bisoprolol	1,25mg 1x1	10mg 1x1
Karvedilol	3,125mg 2x1	25mg 2x1[e]
Metoprolol süksinat	12,5-25mg 1x1	200mg 1x1
Nebivolol[d]	1.25mg 1x1	10mg 1x1
MRA		
Eplerenon	25mg 1x1	50mg 1x1
Spironolakton	25mg 1x1[f]	50mg 1x1
SGLT-2 İnhibitörü		
Dapagliflozin	10mg 1x1	10mg 1x1
Empagliflozin	10mg 1x1	10mg 1x1
Diğer Ajanlar		
Kandesartan	4mg 1x1	32mg 1x1
Losartan	50mg 1x1	150mg 1x1
Valsartan	40mg 2x1	160mg 2x1
İvabradin	5mg 2x1	10mg 2x1
Digoksin	62,5 µg 1x1	250 µg 1x1
Hidralazin/Isosorbid dinitrat	37,5mg/20mg 3x1	75mg/40mg 3x1

a Doz hedefi miyokard infarktüsü sonrası yapılan çalışma ile belirlenmiştir.

b Yüksek dozun aynı ilacın düşük dozuna kıyasla mortaliteyi azalttığı gösteren randomize çalışma yoktur.

c Sakubutril/Valsartan 24/26mg 2x1 dozu, semptomatik hipotansiyon öyküsü olan hastalarda başlangıç dozu olarak seçilebilir.

d Kalp yetersizliği hastalarında kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümleri azalttığı gösterilmemiştir.

e 85 kg üzeri hastalarda 50mg 2x1 dozu uygulanabilir

f Böbrek fonksiyonu ve hiperkalemiye karşı dikkatli olunması gereken durumlarda 12.5mg başlangıç dozu vardır.

A. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ)

ACE inhibitörleri, DEFKY grubundaki hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiş olan ilk ajandır (93). Ayrıca semptomlarda ve şikayetlerde iyileşmeye sağladıkları gösterilmiştir (93). Kontrendikasyonu olmayan tüm DEFKY hastalarında tolere edildiği en yüksek dozda kullanımı önerilir (2).

B. Beta blokerler

Bu grup ACE inhibitörleri ve diüretik tedaviye ek olarak kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite ve morbidite görülme sıklığını düşürmektedir (94-97). ACE inhibitörleri ve beta bloker tedavinin DEFKY hastalarına tanı konulduğu anda beraber başlanması önerilmektedir (97). Beta bloker tedavi volüm yükü olmayan hastada düşük doz başlanıp tolere edebildiği maksimum doza kadar titre edilerek artırılmalıdır (2).

C. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA)

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarının tamamına mortalitenin, hospitalizasyonun ve semptomların azalması amacı ile ACE inhibitörleri ve beta bloker tedaviyle beraber MRA verilmesi önerilmektedir (98, 99). Bu grup ajanlar, aldosteron bağlayıcı reseptörleri ve farklı afinite oranlarıyla diğer steroid hormon reseptörlerini bloke eder. Eplerenon, aldosteron reseptörlerine afinitesi daha yüksek olup jinekomastiye daha az neden olur. Renal fonksiyonu bozuk ve potasyum seviyeleri >5,0mmol/L olan hastalarda bu ajanların kullanımında daha özenli olunmalıdır (2).

D. Anjiyotensin Reseptör-Neprisilin İnhibitörleri (ARNI)

PARADIGM-HF çalışmasında ARNI grubunun DEFKY hastalarında enalapril ile karşılaştırıldığında kalp yetersizliğinde kötüleşmeyi, hastaneye yatışı, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiştir (89). Çalışmada ayrıca ARNI grubunun semptomları azalttığı ve insülin bağımlı diyabet oranlarını düşürdüğü, glomerül filtrasyonundaki düşüşü azalttığı ve hiperkalemi

oranlarını düşürdüğü, hatta diüretik ajan kullanım ihtiyacını azalttığı izlenmiştir (89, 100-103).

Anlatılan sebepler nedeniyle optimal medikal tedavi alıp halen semptomları olan veya ilerleyen hastalarda ACE inhibitörleri/ARB yerine ARNI kullanımı önerilir (2). ARNI tedavisine başlanan hastalarda tGFR ≥30mL/dk/1,73m^2 olması ve anjiyo ödem riskini minimalize etmek için ACE inhibitörlerinin en az 36 saat önce kesilmesi gerekmektedir (2).

E. Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri (SGLT-2)

Bu ajan glukozun büyük oranda reabsorbe edildiği proksimal tübüllere etki etmekte, glukozun emilimini azaltmaktadır (91). SGLT-2 inhibitörleri glukoz emilimini azaltmanın yanında sodyum atılımını da artırmaktadır. Sonucunda sodyum atılımı beraberinde sıvı atılımına yol açarak konjesyon veya volüm yükünde azalmaya neden olur (91, 104). DAPA-HF çalışması ile dapagliflozinin, EMPEROR-Reduced çalışması ile empagliflozinin kalp yetersizliği hastalarında semptomları ve hastaneye yatış riskinin azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (105, 106).

Bu nedenle diyabetik olsun ya da olmasın DEFKY grubundaki tüm hastalara ACE-İ/ARNI, beta bloker, MRA tedavilerine ek olarak SGLT-2 inhibitörleri önerilir (2).

SGLT-2 inhibitörleri, rekürren genital enfeksiyonlar ve üriner sistem enfeksiyonları gelişme riskini artırabilir. Önemli bir nokta, bu grup ajanlar başlandığında tGFR değerinde başlangıçta azalma görülmesidir ancak bu durum geri dönüşümlü olduğundan ilacın erken kesilmesine sebep olmamalıdır (2).

F. DEFKY Grubunda Seçilmiş Hastalarda Kullanılan Diğer Ajanlar

-Diüretikler

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında konjesyon belirtilerini azaltmak amacıyla loop diüretikleri kullanılmaktadır. Mortalite üzerine etkilerine ilişkin zayıf araştırmalar mevcuttur (2).

Loop diüretikleri sinerjist etkiye rağmen (ardışık nefron blokajı) tiyazidlere göre daha kısa sürede diüreze neden olurlar. Loop diüretik ve tiyazid kombinasyonu

diüretik direncini kırmak için kullanılabilir (2). ARNI, MRA ve SGLT-2 inhibitörlerinin de diüretik etkilerinin olması, loop diüretik ve tiyazid kullanımı sırasında dikkate alınmalıdır (103). Diüretik tedavideki amaç volüm yükünün kontrol edilebildiği en düşük doz ile tedaviye devam etmektir. Volüm durumu kontrol altında olan hastalarda bu ilaçların kullanımının azaltılması veya bırakılması akılda tutulmalıdır (107).

-Anjiyotensin 2 tip 1 reseptör blokerleri (ARB)

Anjiyotensin reseptör blokerleri, renin anjiyotensin sisteminde, anjiyotensin-2'nin anyiotensin-1 reseptörüne bağlanmasına engel olarak bloke eder. Son yıllarda kılavuzlarda ARB kullanımı, ACE-İ/ARNI tolere edemeyen veya yan etkileri nedeniyle kullanamayan hastalarda önerilmektedir (2). CHARM-Alternative çalışması ile kandesartanın, Val-HeFT çalışması ile valsartanın hastaneye yatış oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir (108, 109).

- I_f kanal inhibitörü (Ivabradin)

İvabradin sinüs nodu If kanalını inhibe ederek kalp atım sayısını düşürür, bu nedenle sadece sinüs ritmindeki hastalarda etkilidir. İvabradin LVEF ≤%35 ve kalp hızı ≥70 atım/dk olan, kalp yetersizliği nedeniyle hospitalize olan, optimal medikal tedavi alan, semptomatik hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (110). İvabradin planlanmadan öncelikle gözden geçirilmesi gereken durum beta bloker tedavinin maksimum tolere edilebilen dozlara çıkılmasıdır (2).

-Hidralazin-Isosorbid Dinitrat Kombinasyon Tedavisi

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında bu kombinasyon tedavisinin kullanımını destekleyen net kanıtlar yoktur. Sadece siyahi hastalarda optimal medikal tedaviye rağmen NYHA klas 3 ve 4 semptom varlığında, bu ajanın eklenmesinin mortalite ve hospitalizasyonu azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur (111). Ek olarak optimal medikal tedavide bulunan ilaçlardan herhangi birisini tolere edemeyen semptomatik hastalarda mortaliteyi azaltmak için bu kombinasyon tedavisi düşünülebilir (112).

-Digoksin

Digoksin DEFKY ve sinüs ritmi olan hastalarda hastaneye yatışı azaltmak için planlanabilir (113). Digoksinin DEFKY ve atriyal fibrilasyon birlikte olan hastalarda kullanımı ile ilgili çalışma yoktur. Ancak semptomatik kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonu olan diğer tedavi seçeneklerinin kullanılamadığı DEFKY ve hızlı ventrikül yanıtlı atriyal fibrilasyonu olan hastaların tedavisinde kullanımı yararlı olabilir (114, 115).

2.2.3 Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Ritim Yönetimi

A- İmplante Edilebilir Defibrilatörler (ICD)

Kalp yetersizliği hastalarında, semptomları daha az olan kişilerde ölümler yüksek oranda ani bir şekilde meydana gelmektedir (2). Bu ani ölüm nedenleri ventriküler aritmiler, bradikardi, asistol ve diğer akut vasküler olaylardır. ICD hayatı tehdit eden ventriküler aritmileri ve bradikardiyi önler (2). Antiaritmik bazı ajanlar taşiaritmi ve ani ölümü azaltabilir ancak total mortaliteyi azaltmazlar (116). Amiodaron tedavisi ile kıyaslandığında ICD'ler tekrarlayan ventriküler aritmileri olan hastalarda mortaliteyi azaltır (2).

Hemodinamik instabiliteye neden olmuş ventriküler aritmi sonrası hayatta kalan, bir yıldan fazla hayatta kalması öngörülen ve aritmi gelişmesi reversible sebepler nedeniyle olmayan, ventriküler aritminin miyokard infarktüsünden <48 saat sonra görülmemiş hastalarda ölüm riskini düşürmek için ICD önerilmektedir (117, 118).

İskemik kalp hastalığı olan kalp yetersizliği hastaları, non-iskemik kalp yetersizliği hastalarına oranla ani ölüm riski artmıştır, bu nedenle ICD'lerin iskemik kalp hastalığı olan grupta yararı daha fazladır (119).

Yapılan 2 farklı randomize kontrolü çalışma sonrası miyokard infarktüsü sonrası ilk 40 günde ICD takılan hastalarda aritmiye bağlı ölüm oranları düşse de diğer nedenlere bağlı ölümlerdeki artış nedeniyle ölüm oranları dengelenmiştir, bu nedenle bu hastalarda faydası olmadığı gösterilmiştir (119, 120). Buna göre miyokard infarktüsü sonrası ilk 40 gün içerisinde primer koruma amaçlı ICD önerilmemektedir (120).

Primer koruma amaçlı ICD planlanan hastaların en az 3 ay optimal medikal tedaviyi alması ve sonrasında hala LVEF ≤%35 ise takılması önerilmektedir (2). İskemik etyolojisi olan NYHA sınıf 2-3 grup için öneri düzeyi klas-1 iken, non-iskemik etyolojiye sahip NYHA sınıf 2-3 grup için öneri klas-2a olarak belirtilmiştir (2, 121, 122).

Son olarak medikal tedaviye rağmen ciddi semptomatik NYHA sınıf 4 hastalar KRT, LVAD veya kalp nakli adayı değilse ICD önerilmemektedir (123, 124).

B- Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (KRT)

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) özellikle sol dal bloğu darlığında sol ventrikülde iletinin geciktiği ve bu nedenle geç aktive olan bölgelerin daha erken uyarılması ve optimal atriyoventriküler (AV) ileti zamanlaması ile kardiyak sistolik işlevi artırmayı amaçlayan bir tedavi rejimidir (77).

Kalp yetersizliği hastalarında uygun seçilen grupta KRT'nin morbidite ve mortaliteyi azalttığı ve ek olarak kardiyak fonksiyonları düzelttiği ve hayat kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (125-127).

Hastanın semptomlarını azaltmak, morbidite ve mortaliteyi düşürmek amacıyla, optimal medikal tedaviye rağmen LVEF ≤%35 olan;

-QRS süresi ≥150ms olan sol dal bloğu olan ve sinüs ritmindeki semptomatik hastalara klas 1 öneri ile KRT önerilir (2, 128-131).

-QRS süresi ≥150ms olup sol dal bloğu olmayan sinüs ritmindeki semptomatik hastalara klas 2a öneri ile KRT önerilir (2, 128-131).

-QRS süresi 130-149ms olup sol dal bloğu olan sinüs ritmindeki semptomatik hastalar klas 2a öneri ile KRT önerilir (127, 132).

- QRS süresi 130-149ms olup sol dal bloğu olmayan sinüs ritmindeki semptomatik hastalar klas 2b öneri ile KRT önerilir (2).

Yüksek dereceli atriyoventriküler (AV) blok nedeniyle pacing endikasyonu olan DEFKY grubundaki hastalara NYHA sınıfı ve QRS süresinden bağımsız olarak

sağ ventriküler pacing yerine hasta ritmi atriyal fibrilasyon dahi olsa KRT morbiditeyi düşürmek amacıyla klas 1 öneri ile takılmalıdır (133, 134).

Atriyoventriküler (AV) blok nedeniyle pacing endikasyonu olan grup haricinde QRS süresi <130ms olan hiçbir hastaya KRT önerilmez (135).

2.2.4 Mekanik Destek Cihazları

Mekanik destek cihazları ileri evre kalp yetersizliğinde, hasta bulgularının azalmasına ve sağkalıma pozitif yönde etkisi vardır (78, 136). Kısa ve uzun süreli destek cihaz endikasyonları INTERMACS profiline göre planlanmalıdır (2).

Kısa süreli mekanik destek cihazı merkezi sinir sistemini desteklemek, organ hipoperfüzyonunu azaltmak, çoklu organ yetmezliğini engellemek amacıyla hastanın kardiyak fonksiyonlarının düzelmesi, kalıcı mekanik desteğe köprü, kalp nakline köprü süreçleri netleşene kadar kullanılır (2). Kısa süreli kullanım birkaç günle birkaç hafta arası sınırlı bir zamanda olmalıdır (2). Kısa süreli destek cihazlarının kullanımı INTERMACS profili 1-2 olan hastalarda uzun süreli mekanik destek cihaz kullanımı, acil kalp nakli kararı için köprü, iyileşmeye köprü, veya LVAD için köprü olarak kullanılır (137).

Uzun süreli mekanik destek cihaz kullanım amacı medikal tedavinin yetersiz, kısa süreli mekanik desteğe rağmen klinik iyilik hali sağlanamayan hastalarda sağkalımı artırmak ve kalp nakline kadar geçen süreçte hastayı hayatta tutmak veya kalp nakli kontrendikasyonlarını ortadan kaldırmaktır (2).

INTERMACS profili 2 ile 4 arası olan ayrıca 5 ve 6 olan hastalarda yüksek risk kriterleri mevcutsa uzun süreli mekanik destek cihazı kullanılmalıdır (2). Kalp dışı geri dönüşümsüz uç organ yetmezliği gelişmiş, kısa süreli mekanik destek cihaz kullanımı ile INTERMACS profil 1'den düzelen kalp yetersizliği hastaları uzun süreli mekanik destek cihaz adayı olabilir (78, 138-141). LVAD implantasyonuna uygun hastalar **Tablo 2.16'da** gösterilmiştir (2).

Tablo 2.16. Sol Ventrikül Destek Cihazı (LVAD) İmplantasyonuna Uygun Hastalar

Optimal medikal ve cihaz tedavisine rağmen ciddi semptomları olan, ciddi sağ ventrikül yetersizliği veya ciddi triküspit kapak yetmezliği olmayan, psikososyal durumu stabil olup cihaz takılması kontrendike olmayan hastalarda aşağıdakilerden en az 1 madde olması durumunda, hasta LVAD uygun hasta olarak değerlendirilir.
1- LVEF<%25 ve egzersiz yapamayan hastalar veya kardiyopulmoner egzersiz testi yapılabilir ise pik VO_2 <12 mL/kg/dk veya öngörülen değerin <%50 olması
2- 12 ay içerisinde belirgin tetikleyen durum olmaksızın ≥3 kez kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyon
3- İntravenöz inotrop bağımlı olması veya geçici mekanik desteğe bağımlılık
4- Perfüzyonun azalmasına bağlı progresif uç organ hasarı olması (renal/karaciğer fonksiyonlarında kötüleşme, tip 2 pulmoner hipertansiyon gelişmesi, kardiyak kaşeksi). Aynı zamanda ventriküler dolum basıncının yeterince düşük olmaması (PCWP ≥20 mmHg ve SBP ≤90 mmHg veya kardiyak indeks ≤2 L/dk/ m^2)

PCWP: pulmoner kapiller kama basıncı, SBP: sistolik kan basıncı, VO_2: oksijen tüketimi

2.2.5 Kalp Transplantasyonu

Kalp nakli kontrendike olmadığı sürece ileri evre kalp yetersizliği hastalarında altın standarttır (2). Nakil sonrası 1 yıllık sağkalım %90 civarı olup ortalama sağkalım süresi ise 12,5 yıldır (142, 143). Transplantasyonda greftlerin işlev bozukluğu problem olmasına rağmen, esas problemler immün süpresif tedavinin etkinliğini veya yan etkileri ile ilgilidir (2).

Donör sayısının düşük olması, kalp naklinin sınırlı olmasının esas sebebidir (2). Bu durum nedeniyle donör yaş sınırının Avrupa'da yukarı çekilmesi ile donör sayısı artırılması amaçlanmıştır (2).

Kalp nakli için endikasyonlar ve kontrendikasyonlar **Tablo 2.17'de** açıklanmıştır (78, 143).

Tablo 2.17. Kalp Nakli Endikasyonları, Kontrendikasyonları

Endikasyonlar
1- İleri evre kalp yetersizliği
2- Kalp nakli için köprü tedavisi olarak kullanılan LVAD dışında başka tedavi seçeneği olmayan hastalar
Kontrendikasyonlar
1- Aktif enfeksiyon
2- Ciddi perifer arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık varlığı
3- Medikal tedavi ile düzeltilemeyen ciddi pulmoner hipertansiyon
4- Kötü prognozlu malignite
5- Multi organ tutulumu olan sistemik hastalık varlığı
6- Geri dönüşümsüz, karaciğer disfonksiyonu (siroz) veya renal yetmezlik (bu grupta kalp-karaciğer veya kalp-böbrek kombine nakli düşünülebilir)
7- Nakil öncesi vücut kitle indeksinin >35 kg/m² (kilo vermesi önerilir)
8- Alkol ve madde kullanımına devam etmesi
9- Nakil sonrası uygun takibi ve yoğun medikal tedaviyi tolere edemeyecek psikolojik instabilite
10- Nakil sonrası ayaktan takip döneminde yeterli sosyal destek olmaması
11- Kötü prognozlu ile giden diğer komorbid durumlar

2.3 MALNUTRİSYON

Malnutrisyon Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği tanımlamasına göre, enerji, protein, diğer besinlerin yeterli alınmaması veya dengesiz alımı sonucu fiziksel ve bilişsel işlevlerin gerilemesi, hastalıklarda iyilik halinin gecikmesi, beden yapısında değişim gibi olumsuz sonuçlarını doğuran beslenme halidir (144). Yeterli beslenmenin bozulması, hastalık, inflamatuar sistem aktivasyonu veya ileri yaş etkileri ile ortaya çıkabilir (145). Malnutrisyon, yaşam kalitesinin bozulmasına, morbidite ve mortalite sıklığının, hospitalizasyonun ve yatış süresinin artmasına neden olur (144).

Malnutrisyonun, kardiyovasküler hastalıkları olan grupta hastane içi ölümü artırdığı ve mevcut hastalığı kötüleştirdiğini gösteren kanıtlar vardır (146, 147). Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde beslenme durumunu gösteren altın standart bir yöntem yoktur. Bu grupta beslenme durumunu belirlemek için CONUT skoru, Prognostik Beslenme İndeksi (PNI) gibi beslenme durumunu değerlendiren sistemler mevcuttur. Bu sistemlerin koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler hastalıklarda prognozu belirleme kullanıldığına dair araştırmalar mevcuttur (145, 146). Yüksek CONUT skoru, kalp yetersizliği nedeniyle yatan hastalarda olumsuz prognoz ile ilişkilidir (23).

2.3.1 Kardiyak Kaşeksi

Kaşeksi, altta yatan patoloji ile ilişkili yağ doku kaybı veya yağ doku kaybı olmadan kas doku kaybıyla tanımlanan karmaşık bir metabolik sendromdur ***(148)***. Başlıca klinik bulguları, son 12 ay içerisinde ödem dışı ≥5% kilo kaybı olmasıdır ***(148)***. Kaşeksi özellikle DEFKY'li veya ileri evre kalp yetersizliği hastalarında %5-15 oranında karşımıza çıkabilir, fonksiyonel kapasitenin azalması ve sağkalım oranlarının düşmesine neden olur ***(20, 149)***. Kardiyak kaşeksiye yol açan patofizyolojik olaylar, nöroendokrin ve immünolojik anormalliklere bağlıdır ***(150)***. Kaşektik olan ve olmayan kalp yetersizliği hastaları sağlıklı kişiler ile kıyaslandığında, epinefrin, norepinefrin, plazma kortizol seviyelerinin arttığı ve bu artışın özellikle kaşektik grupta olduğu görülmüştür ***(150)***. Çeşitli çalışmalarda kardiyak kaşeksinin artan tümör nekroz faktör-α ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ***(150)***.

2.3.2 CONUT Skoru

CONUT skoru 2005'te hospitalize olan hastaların nütrisyonel durumunu değerlendirmek için geliştirilmiştir (21). Bu skor serum albümini, total kolesterol ve total lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanır. Skorun 0-1olması normal kabul edilmektedir, 2-4 hafif, 5-8 orta, 9-12 ciddi/şiddetli malnütrisyon olarak tanımlanmıştır (21). **Tablo 2.18'de** CONUT skoru parametreleri ve değerlendirmesi gösterilmiştir (21).

Tablo 2.18. CONUT Skoru Parametreleri ve Hesaplanması

Parametre	*Normal*	*Hafif*	*Orta*	*Şiddetli*
Serum albümin(g/dL)	≥3,5	3,0-3,49	2,5-2,99	<2,5
Skor	0	2	4	6
Total lenfosit sayısı (/mm^3)	≥1600	1200-1599	800-1119	<800
Skor	0	1	2	3
Total kolesterol(mg/dL)	≥180	140-179	100-139	<100
Skor	0	1	2	3
CONUT Skoru	0-1	2-4	5-8	9-12

Çalışmalarda kalp yetersizliği hastalarında CONUT skorunun beslenme durumunun bağımsız öngörücü değeri olduğu gösterilmiştir (23, 151). Yüksek CONUT skoru, kalp yetersizliği nedeniyle yatan hastalarda olumsuz prognoz ile ilişkilidir (23).

Kalp yetersizliği ve yetersiz beslenme birbirlerini etkileyebilir, bu nedenle ileri evre kalp yetersizliği geliştiğinde beslenme durumu daha da kötüleşir. Yetersiz beslenmenin olduğu kalp yetersizliği hastaları inflamasyon, katabolik süreç, yetersiz beslenme, kalp yetersizliği alevlenmesinden oluşan kısır döngüye girerler (152). Bu nedenle kalp yetersizliği hastalarında beslenme durumunu aydınlatmak ve takip etmek önemli bir yere sahiptir.

2.4 KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA TAPSE/SPAB ORANI

Kalp yetersizliğinde, sağ ventrikül dilatasyonu ve yetersizliği gelişmesi, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu derecesinden bağımsız olarak kardiyak nedenlere bağlı ölüm riski 2-3 kat artıran ve hastalığın progresyonunu hızlandıran durumdur (153-155).

Kalp yetersizliği hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonun nedeni iskemik kalp hastalığı, pulmoner hipertansiyondur. Hem pulmoner hipertansiyon hem de sağ

ventrikül disfonksiyonu klinik kötüleşme ile bağımsız olarak ilişkilidir ve sağ ventrikül disfonksiyonu ve artmış sistolik pulmoner arter basıncı için kümülatif risk tahmini mevcuttur (154, 156-162).

Sağ ventrikül sistolik fonksiyon değerlendirmesi için ekokardiyografi ile hesaplanan TAPSE kullanılabilir ve kalp yetersizliğinde olumsuz sonuçları yüksek düzeyde öngörmektedir (153, 159, 163, 164).

Pratikte ölçülen bu iki yaygın parametreden her birinin klinik ve prognostik önemi belirlenmiştir. Kombine bir değerlendirme (TAPSE/SPAB) sağ ventrikül fonksiyonu hakkında bilgi verir ve prognoz değerlendirme için daha yararlı bir bilgi sağlar. TAPSE/SPAB uzunluk-kuvvet ilişkisinin yararlı bir indeksi olup, kalp yetersizliği hastalarında mortalitenin güçlü bir belirleyicidir (16).

TAPSE/SPAB <0,36 mm/mmHg değeri, EF değerinden bağımsız olarak yüksek riskli hastaları göstermiştir(165). İskemik ve non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında kardiyak MRI ile yapılan çalışmada TAPSE/SPAB <0,38 mm/mmHg'nin kötü prognoz ön gördüğünü bulunmuştur (166).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA POPÜLASYONU

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlandı. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde ESC Kalp Yetersizliği kılavuzuna göre ileri evre kalp yetersizliği olan hastalar geriye dönük tarandı. Hastanemiz kardiyoloji kliniğinde Mayıs 2020-Mayıs2023 tarihlerinde ileri evre kalp yetersizliği ile takipli ve kalp kateterizasyonu yapılan 227 hasta dahil edildi. Hastaların stabil olduğu, inotrop kullanımı olmadığı dönemde kalp kateterizasyonu yapılmış ve hemodinamik olarak stabil olmayan aktif enfeksiyon aşırı volüm yükü olan hastalar stabil hale geldikten sonra kalp kateterizasyonları yapılmıştır. Hastaların kalp kateterizasyonu yapıldığı stabil dönemde ekokardiyografileri de yapılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, ilaç ve cihaz tedavileri, laboratuvar verileri, kalp kateterizasyon verileri kaydedildi. CONUT skoru serum albümin, total kolesterol ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplandı (21). Veriler Ankara Bilkent Şehir Hastanesi bilişim sistemi üzerinden elde edildi. Hastaların bir senelik takip süresinde kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite verileri kaydedildi.

3.2 DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

İleri evre kalp yetersizliği ile takipli olup inotrop ihtiyacının ve aşırı volüm yükünün olmadığı, stabil dönemde kalp kateterizasyonu yapılan ve kalp kateterizasyonu yapıldığı stabil dönemde ekokardiyografi ölçümleri yapılmış olan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. İleri evre kalp yetersizliği tanısı için ESC-2021 kılavuzu kıstas olarak alınmıştır (78) bunlar;

-Optimal medikal tedavi alan hastalarda kalp yetersizliği semptomlarının kalıcı olması veya ilerlemesi

-LVEF ≤%30 veya izole sağ ventriküler yetersizlik veya ameliyat edilemeyecek kapak hastalıkları veya daima artan yüksek NT-proBNP değerleri

-Yüksek doz intravenöz diüretik gerektiren dirençli konjesyon dönemleri veya inotrop veya vazoaktif ilaç gerektiren düşük debi epizodları

-Düşük egzersiz kapasitesi, egzersiz yapamama, 6 dakika yürüme testinde düşük mesafe (<300metre)

Dışlanma kriterleri ise;

-Aktif enfeksiyon

-Ciddi periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık olması

-Malignite

-Alkol ve madde kullanımına devam eden hastalar

-Geri dönüşümsüz böbrek/karaciğer yetersizliği (böbrek yetersizliği için; diyaliz hastaları, karaciğer yetersizliği için; Child-Pugh 2 ve 3 hastalar

-Çoklu organ tutulumu olan sistemik hastalık olması

-Psikolojik instabilite ve zayıf psikososyal altyapı

Tez için yapılan etik kurul başvurusu Ankara Bilkent Şehir Hastanesi etik kurulu tarafından 04/10/2023 tarihinde onaylandı.

3.3 ÇALIŞMA SONLANIM NOKTALARI

Çalışmamızın birincil sonlanım noktası TAPSE/SPAB ve CONUT skorunun bir yıllık kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatış, kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ile olan ilişkisi, ikincil sonlanım noktası ise TAPSE/SPAB ve CONUT skorunun korelasyonu olarak belirlenmiştir.

3.4 EKOKARDİYOGRAFİ PARAMETRELERİ

Transtorasik ekokardiyografik incelemeler Philips® Affiniti 50 cihazı ile, 2,5 MHz sektör transdüser ile yapılmıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değeri biplan modifiye Simpson yöntemi ile hesaplanmıştır. TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion; triküspit anüler düzlem sistolik hareketi) değeri, apikal dört boşluk görüntülerde lateral triküspit anulusa M-mod kürsör yerleştirilerek elde edilmiştir. Sistolik pulmoner arter basıncı apikal dört boşluk görüntülemede triküspit

yetmezlik jeti üzerine CW-Doppler kürsörü yerleştirilerek, modifiye Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Sağ atriyum basıncı inferior vena kava çapı ve solunumsal varyasyon derecesine göre tahmin edilmiştir. Ekokardiyografik ölçümler güncel rehberlerin önerilerine uygun olarak yapılmıştır (43).

3.5 KALP KATETERİZASYONU

Kalp kateterizasyonu için hastalar uygun koşullar sağlandıktan sonra kateter laboratuvarına alınmıştır. Basınç ölçümleri için transdüser midtorasik hatta olacak şekilde yerleştirilmiştir. Girişim yeri femoral ven ve arter olarak seçilmiştir. Seldinger yöntemi aracılığı ile arter ve vene 6 F sheat yerleştirilmiştir. Ardından multipurpose kateter ile pulmoner kama basıncı düzeyine kadar ilerlendikten sonra bu noktadan başlayıp geri çekilerek, pulmoner arter kama basıncı, pulmoner arterin sistolik ve diyastolik basıncı, sağ ventrikül, sağ atriyum basınçları alınmıştır. Ayrıca femoral arterden girilerek Judkins tekniği ile sol ventrikül içerisine pigtail kateter ile girilmiş sol ventrikül diyastol sonu basıncı pulmoner kama basıncı ile eş zamanlı kaydedilmiş ardından pigtail kateteri aorta geri çekilirken basınç kayıtları alınmıştır. Asendan aorta ve pulmoner arterden kan gazı için örnekler alınmış ve satürasyon ölçümleri kaydedilmiştir. Hastaların boy, kilo, hemoglobin, kalp hızı değerleri de kullanılarak Fick metodu ile kardiyak output, kardiyak indeks, pulmoner vasküler direnç (PVR) hesaplanmıştır.

3.6 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışmayla ilgili olarak Dr. Ahmet Temizhan ve Dr. Ali Can Özkan'ın herhangi bir maddi-manevi çıkar çatışması beyanı bulunmamaktadır.

3.7 İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS istatistik programı (versiyon 20; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Normal dağılım gösteren tanımlayıcı istatistiksel veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak sunuldu. Hasta popülasyonu ileri evre kalp yetersizliği olan hastalar olmak üzere hastalar kardiyovasküler mortalite var, mortalite yok ve hastaneye KY nedenli yatış olan ve olmayanlar şeklinde iki grup olarak karşılaştırıldı. Gruplar

karşılaştırılırken normal dağılıma uyan veriler Student-t testiyle, normal dağılıma uymayan veriler ise Mann Whitney U testiyle karşılaştırıldı. Kategorik veriler Ki-Kare testiyle karşılaştırıldı.

Conut Skoru ile Tapse/Spab katater ve Tapse/Spab ekokardiyografi arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. Değişkenler ve mortalite arasındaki ilişkiyi belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli regresyon modelinde olası etkileşen faktörler test edildi ve çok değişkenli regresyon analizinde $p<0,1$ değerine sahip etkileşen faktörler test edildi. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

İleri evre kalp yetersizliği olan 350 hasta verilerine ulaşıldı, tarama sonucu 227 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız ileri evre kalp yetersizliği olan 184'ü (81,1%) erkek, 43'ü (18,9%) kadın olmak üzere toplam 227 hasta ile yapılmıştır. Hastaların yaşları 35-57 arası değişmekte olup ortalama yaş 45,8±10,9 yıldır. Hastaların 95'i (41,9%) iskemik, 126'sı (55,5%) non-iskemik etyolojiye sahip düşük ejeksiyon fraksiyonlu olup 6'sı (2,6%) korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği ile takipliydi. **Tablo 4.1'de** hastaların demografik verilerini görebilirsiniz. Hastaların fonksiyonel kapasitelerine bakıldığında 74'ü (32,6%) NYHA-II, 124'ü (54,6%) NYHA-III olarak görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların LVEF değer 20,3±8,2 olarak bulundu. 75 (33%) kişide atriyal fibrilasyon (AF), 50 (22%) kişide diyabetes mellitus (DM) (70 (30,8%) kişide hipertansiyon (HT), 24 (10,6%) kişide kronik böbrek hastalığı vardı. Hastaların tGFR ortalama değeri 85,5±21,9 olarak saptandı. 131(57,7%) hasta ICD, 21 (9,3) hasta KRT, 8 (3,5%) hasta LVAD cihazı bulunmaktadır. Hastaların ARNI, ACE-İ, ARB kullanımları sırasıyla 24 (10,6%), 155 (68,3%), 20 (8,8%), Beta bloker kullanımı 222 (97,8%), MRA kullanımı 184 (81,1%), SGLT-2 inhibitörü kullanımı 24 (10,6%) kişi olarak görüldü. Hastaların diüeretik kullanımları ise furosemid 194 (85,4%), tiyazid 43 (18,9%), torasemid 5 (2,2%) kişide mevcuttur.

Tablo 4.1. Çalışma popülasyonunun demografik verileri

	Değerler (n=227)
Yaş, yıl (±SD)	45,8±10,9
Erkek, n(%)	184 (81,1)
VKİ, kg/m^2 (±SD)	25,5±3,9
NYHA Fonksiyonel kapasite	
• **II** n(%)	74 (32,6)
• **III** n(%)	124 (54,6)
Kalp hızı (±SD)	79,8±16,4
Sistolik kan basıncı (±SD)	105,3±17,3
LVEF (±SD)	20,3±8,2
Ortalama NT-proBNP, pg/ml	2943 (1245-7423)

Tablo 4.1. devamı Çalışma popülasyonunun demografik verileri

	Değerler (n=227)
Kalp yetersizliğinin birincil nedeni	
• **İskemik etiyoloji (±SD)**	95 (41,9)
• **Non-iskemik etioloji (±SD)**	126 (55,5)
AF, n(%)	75 (33)
DM, n(%)	50 (22)
HT, n(%)	70 (30,8)
KBH, n(%)	24 (10,6)
tGFR (±SD)	85,5±21,9
Cihaz tedavisi	
• **ICD, n (%)**	131 (57,7)
• **KRT, n (%)**	21 (9,3)
• **LVAD, n(%)**	8 (3,5)
İlaçlar	
ARNİ n(%)	24 (10,6)
ACEİ n(%)	155 (68,3)
ARB n(%)	20 (8,8)
Beta bloker n(%)	222 (97,8)
MRA n(%)	184 (81,1)
SGLT2i n(%)	24 (10,6)
Diüretik	
• **Furosemid n(%)**	194 (85,4)
• **Torasemid n(%)**	5 (2,2)
• **Tiyazid n(%)**	43 (18,9)
Digoksin n(%)	49 (21,5)
İvabradin n(%)	40 (17,6)

Veriler ortalama± SD veya n (%) olarak sunulmaktadır.

ACEi, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF, atriyal fibrilasyon; ARB, anjiyotensin reseptör blokerleri; ARNI, Angiyotensin Reseptör–Neprilisin inhibitörü; DM, diyabetes mellitus; EF, ejeksiyon fraksiyonu; HT, hipertansiyon; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; KBH, kronik böbrek hastalığı; KRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; LVAD, sol ventrikül asist cihazı; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MRA, mineralokortikoid reseptör antagonistleri; NT-pro BNP, N termial pro-B-tipi natriüretk peptid; SGLT-2 inh, Sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri; tGFR, tahmini glomerül filtrasyon hızı; VKİ, vücut kitle indeksi

Araştırmamıza dahil edilen 227 hastanın 51'inde (22,5%) kardiyovasküler nedenli ölüm, 100'ünde (44,1%) ise kalp yetersizliği nedenli hastane yatışı görüldü

Tablo 4.2'de hastaların kardiyovasküler mortaliteye göre demografik verileri ve ilaç kullanım oranları gösterilmiştir. Mortalitede olan grupta AF hastası 19 (37,2%) kişi iken mortalite olmayan grupta 56 (31,8%) kişide, HT mortalite olan grupta 17 (33,3%) kişide, mortalite olmayanlarda 53 (30,1%) kişide, DM mortalite grubunda 11 (21,5%) kişide, mortalite olmayanlarda ise 39 (22,1) kişide görüldü ve gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Hastalar yüksek oranlarda optimal medikal tedavi almakta olup ACE-İ, ARB, ARNI, Beta bloker, SGLT-2 inhibitörü, MRA kullanımları iki grupta benzer oranlarda olup istatistiksel olarak fark izlenmedi ($p>0,05$). Furosemid ve tiazid kullanımı mortalite olan grupta daha yüksek oranda izlendi ve bu farklılık anlamlı olarak saptandı ($p<0,05$)

Tablo 4.2. Hastaların kardiyovasküler mortaliteye göre demografik özellikleri ve ilaç kullanım oranları

	Toplam (n=227)	**Mortalite yok (n=176)**	**Mortalite var (n=51)**	**p değeri**
Yaş, yıl (±SD)	45,8±10,9	45,8±10,7	45,9±11,5	0,957
Erkek, n(%)	184 (81,1)	145 (82,3)	39 (76,4)	0.342
ICD/KRT, n(%)	152 (67)	113 (64,2)	39 (76,4)	0.282
LVAD, n(%)	8 (3,5)	4 (2,2)	4 (7,8)	0,057
HT, n(%)	70 (30,8)	53 (30,1)	17 (33,3)	0,661
DM, n(%)	50 (22)	39 (22,1)	11 (21,5)	0,929
KBH, n(%)	24 (10,6)	17 (9,6)	7 (13,7)	0,406
AF, n(%)	75 (33)	56 (31,8)	19 (37,2)	0,467
VKİ, kg/m^2	25,5±3,9	25,9±4,1	24,1±2,9	**0,003**
Kilo, kg (±SD)	74,4±14,2	75,7±14,6	69,9±11,9	**0,01**
Boy, cm (±SD)	170,3±8,4	170,4±7,9	169,9±10,2	0,726
NT-proBNP, pg/ml	2943 (1245-7423)	2793 (1217-7299)	8763 (6480-9968)	**<0,001**
Hemoglobin, mg/dl (±SD)	13,6±1,9	13,7±1,9	13,0±1,9	**0,014**
tGFR (±SD)	85,5±21,9	85,8 (20,1)	84,5 (27,2)	0,724

Tablo 4.2. devamı Hastaların kardiyovasküler mortaliteye göre demografik özellikleri ve ilaç kullanım oranları

	Toplam (n=227)	Mortalite yok (n=176)	Mortalite var (n=51)	p değeri
İLAÇLAR				
ACE-İ, n(%)	155 (68,3)	116 (65,9)	39 (76,4)	0,154
ARB, n(%)	20 (8,8)	18 (10,2)	2 (3,9)	0,162
ARNI, n(%)	24 (10,6)	20 (11,3)	4 (7,8)	0,385
Beta Bloker, n(%)	222 (97,8)	172 (97,7)	50 (98)	0,894
SGLT-2 inh, n(%)	24 (10,6)	22 (12,5)	2 (3,9)	0,079
Ivabradin, n(%)	40 (17,6)	32 (18,1)	8 (15,6)	0,140
Digoxin, n(%)	49 (21,5)	39 (22,1)	10 (19,6)	0,145
MRA, n(%)	184 (81,1)	143 (81,2)	41 (80,3)	0,891
Furosemid, n(%)	194 (85,4)	144 (81,8)	50 (98)	**0,002**
Torasemid, n(%)	5 (2,2)	4 (2,2)	1 (1,9)	0,894
Tiazid, n(%)	43 (18,9)	27 (15,3)	16 (31,3)	**0,01**

Veriler ortalama± SD veya n (%) olarak sunulmaktadır.

ACEi, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF, atriyal fibrilasyon; ARB, anjiyotensin reseptör blokerleri; ARNI, Angiyotensin Reseptör–Neprilisin inhibitörü; DM, diyabetes mellitus; HT, hipertansiyon; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; KB, kan basıncı; KBH, kronik böbrek hastalığı; KRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; LVAD, sol ventrikül asist cihazı; MRA, mineralokortikoid reseptör antagonistleri; NT-pro BNP, N termial pro-B-tipi natriüretk peptid; SGLT-2 inh, Sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri; VKİ, vücut kitle indeksi

Tablo 4.3'te ekokardiyografi ve kalp kateterizasyon parametrelerinin kardiyovasküler mortaliteye göre analizi sunulmuştur. Mortalite olan grupta TAPSE ölçümleri anlamlı olarak daha düşük görüldü (13,9±2,4 iken 16,5±3,9; p<0,001). Ekokardiyografi aracılığı ile veya kalp kateterizasyonu ile ölçülen SPAB değerleri mortalite olan grupta anlamlı daha yüksek saptandı (p<0,001).

Kalp kateterizasyonu ile ölçülen sağ atriyal basınç mortalite olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı (12,6±5 vs 10,5±4,7; p<0,05). Kardiyak output ve kardiyak indeks değerleri için iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Kalp kateterizasyonu ile ölçülen TAPSE/SPAB oranı mortalite olan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha düşük izlendi (0,27±0,08 iken 0,39±0,17; p<0,001). CONUT skoru mortalite olan grupta ortalama 3, olmayan grupta 2 olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p<0,001).

Tablo 4.3. Hastaların kardiyovasküler mortaliteye göre ekokardiyografi ve kalp kateterizasyon parametreleri

	Toplam (n=227)	Mortalite yok (n=176)	Mortalite var (n=51)	p değeri
EKOKARDİYOGRAFİ PARAMETRELERİ				
TAPSE, mm (±SD)	15,9±3,8	16,5±3,9	13,9±2,4	**<0,001**
LVEF, %	20,3±8,2	20,5±8,4	19,7±7,3	0,543
Eko sPAP, mmHg (±SD)	45,2±13,2	43,4±12,6	51,3±13,4	**<0,001**
KALP KATETERİZASYON PARAMETRELERİ				
Kalp hızı, atım/dk (±SD)	79,8±16,4	79,7±16,7	80,1±15,7	0,862
sPAP, mmHg (±SD)	47,8±13,9	46,0±13,5	53,8±13,7	**<0,001**
RAP, mmHg (±SD)	11±4,8	10,5±4,7	12,6±5,0	**0,006**
Sistolik KB, mmHg (±SD)	105,3±17,3	105,5±18,0	104,7±14,9	0,757
Diyastolik KB, mmHg (±SD)	67,3±11,5	67,2±11,5	67,5±11,5	0,867
PVR, wood	2,1 (2-3,6)	2 (2-3)	3 (2-4)	**0,014**
KO, l/dk (±SD)	3,5±1,0	3,6±1,0	3,3±1,0	0,077
Kİ, l/dk/m^2 (±SD)	1,8±0,4	1,9±0,4	1,8±0,4	0,212
Tapse/Spab (kateter) (±SD)	0,37±0,16	0,39±0,17	0,27±0,08	**<0,001**
Tapse/Spab (eko) (±SD)	0,39±0,16	0,42±0,17	0,28±0,08	**<0,001**

Veriler ortalama± SD veya n (%) olarak sunulmaktadır.

DM, diyabetes mellitus; Kİ, karidayk index; KO, kardiyak output; KRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi;LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; PVR, pulmoner vasküler direnci; RAP, sağ atrium basıncı; sPAP, sistolik pulmoner arter basıncı; TAPSE,Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi

Hastaların kardiyovasküler mortaliteyi ön gördüren parametrelerin tek değişkenli regresyon analizi **Tablo 4.4'te**, çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirmesi ise **Tablo 4.5'te** gösterilmiştir. Vücut kitle indeksi, sağ atriyal basınç, PVR, CONUT skoru, hemoglobin ve NT-proBNP değeri tek değişkenli regresyon analizinde mortalite ile ilişkili bulundu ancak çok değişkenli regresyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı. TAPSE/SPAB oranı ise kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir ön gördürücüsü olarak saptandı.

Tablo 4.4. Kardiyovasküler mortaliteyi ön gördüren parametrelerin tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	**TEK DEĞİŞKENLİ**		
	OR	95% CI	p değeri
VKİ	0,876	0,803-0,957	0,003
RAP	1,088	1,022-1,157	0,008
PVR	1,188	1,031-1,370	0,018
KO	0,748	0,542-1,033	0,078
NT-proBNP	1,043	1,002-1,097	<0,001
Hemoglobin	0,816	0,692-0,962	0,015
TAPSE/SPAB (kateter)	0,012	0,011-0,015	<0,001
CONUT skoru	1,417	1,164-1,725	0,001

CI, güven aralığı; KO, kardiyak output; NT-pro BNP, N termial pro-B-tipi natriüretk peptid; OR, Odss oranı; PVR, pulmoner vasküler direnci; RAP, sağ atrium basıncı; sPAP, sistolik pulmoner arter basıncı; TAPSE,Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; VKİ, vücut kitle indeksi

Tablo 4.5. Kardiyovasküler mortaliteyi ön gördüren parametrelerin çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	**ÇOK DEĞİŞKENLİ**		
	OR	95% CI	p değeri
VKİ	0,917	0,828-1,014	0,092
RAP	0,997	0,923-1,078	0,946
PVR	0,933	0,778-1,119	0,456
NT-proBNP	1,032	1,004-1,091	**0,05**
Hemoglobin	1,033	0,840-1,270	0,757
TAPSE/SPAB (kateter)	0,009	0,003-0,052	**0,001**
CONUT skoru	1,113	0,869-1,426	0,398

CI, güven aralığı; NT-pro BNP, N termial pro-B-tipi natriüretk peptid; OR, Odss oranı; PVR, pulmoner vasküler direnci; RAP, sağ atrium basıncı; sPAP, sistolik pulmoner arter basıncı; TAPSE,Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; VKİ, vücut kitle indeksi

Hastaların kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatışına bağlı demografik özellikleri ve ilaç kullanım oranları gösterilmiştir **Tablo 4.6'da** gösterilmiştir. Demografik özelliklere bakıldığında hastaneye yatışı olanlarda KBH anlamlı olarak daha fazla, VKİ anlamlı olarak daha düşük görülmektedir (p<0,05). Eşlik eden diğer komorbiditeler bakıldığında hastane yatış olan grupta HT (36 (36%) iken 34 (26,7%), DM (19 (19%) iken 31 (24,4%), AF (38 (38%) iken 37 (29,1%) olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). NT-proBNP ölçümü ise anlamlı olarak hastaneye yatışı olan hastalarda daha yüksek saptandı (4966 (2275-9393) iken 2167 (877-5361); p<0,001). İki grup arasında ACE-İ, ARB, ARNI, SGLT-2 inhibitörü, furosemid, tiazid kullanımları açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,05). Beta bloker kullanımı hastaneye yatan hastalarda daha düşük oranda görülmüş olup fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Tablo 4.6. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışa göre hastaların demografik özellikleri ve ilaç kullanım oranları

	Toplam (n=227)	**Hastane yatış (-) (n=127)**	**Hastane yatış (+) (n=100)**	**p değeri**
Yaş, yıl (±SD)	45,8±10,9	45,3±10,6	46,5±11,3	0,392
Erkek, n(%)	184 (81,1)	106 (83,4)	78 (78)	0,297
ICD/KRT, n(%)	152 (67)	81 (63,7)	71 (71)	0,189
LVAD, n(%)	8 (3,5)	5 (3,9)	3 (3)	0,704
HT, n(%)	70 (30,8)	34 (26,7)	36 (36)	0,135
DM, n(%)	50 (22)	31 (24,4)	19 (19)	0,329
KBH, n(%)	24 (10,6)	8 (6,2)	16 (16)	**0,018**
AF, n(%)	75 (33)	37 (29,1)	38 (38)	0,159
VKİ, kg/m^2	25,5±3,9	25,9±4,1	24,1±2,9	**0,003**
Kilo, kg (±SD)	74,4±14,2	75,7±14,6	69,9±11,9	**0,01**
Boy, cm (±SD)	170,3±8,4	170,4±7,9	169,9±10,2	0,726
NT-proBNP, pg/ml	2943 (1245-7423)	2167 (877-5361)	4966 (2275-9393)	**<0,001**
tGFR (±SD)	85,5±21,9	87,9±18,8	82,4±25	0,058
Kreatinin, mg/dl (±SD)	1,0±0,2	1,0±0,2	1,0±0,3	**0,048**

Tablo 4.6. devamı Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışa göre hastaların demografik özellikleri ve ilaç kullanım oranları

	Toplam (n=227)	Hastane yatış (-) (n=127)	Hastane yatış (+) (n=100)	p değeri
İLAÇLAR				
ACE-İ, n(%)	155 (68,3)	87 (68,5)	68 (68)	0,935
ARB, n(%)	20 (8,8)	14 (11)	6 (6)	0,185
ARNI, n(%)	24 (10,6)	14 (11)	10 (10)	0,940
Beta Bloker, n(%)	222 (97,8)	127 (100)	95 (95)	0,011
SGLT-2 inh, n(%)	24 (10,6)	14 (11)	10 (10)	0,803
Ivabradin, n(%)	40 (17,6)	21 (16,5)	19 (19)	0,501
Digoxin, n(%)	49 (21,5)	24 (18,8)	25 (25)	0,329
MRA, n(%)	184 (81,1)	107 (84,2)	77 (77)	0,166
Furosemid, n(%)	194 (85,4)	103 (81,1)	91 (91)	0,081
Torasemid, n(%)	5 (2,2)	1 (0,78)	4 (4)	0,102
Tiazid, n(%)	43 (18,9)	19 (14,9)	24 (24)	0,084

Veriler ortalama± SD veya n (%) olarak sunulmaktadır.

ACEi, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF, atriyal fibrilasyon; ARB, anjiyotensin reseptör blokerleri; ARNI, Angiyotensin Reseptör–Neprilisin inhibitörü; DM, diyabetes mellitus; HT, hipertansiyon; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; KB, kan basıncı; KBH, kronik böbrek hastalığı; KRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; LVAD, sol ventrikül asist cihazı; MRA, mineralokortikoid reseptör antagonistleri; NT-pro BNP, N termial pro-B-tipi natriüretk peptid; SGLT-2 inh, Sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri; VKİ, vücut kitle indeksi

Tablo 4.7'de ekokardiyografi ve kalp kateterizasyon parametrelerinin kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışa göre analizi sunulmuştur. TAPSE ölçümü hastaneye yatışı olanlarda daha düşük izlendi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı (13,9±2,4 iken 16,5±3,9; p<0,001). Ekokardiyografi aracılı ile bulunan SPAB değeri hastane yatışı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (51,3±13,4 iken 43,4±12,6; p<0,001).

Kalp kateterizasyonu ile elde edilen parametreler incelendiğinde ise hastaneye yatışı olan hastalarda SPAB, RAP ve PVR ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek, KO değeri ise anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0,05). TAPSE/SPAB oranı hastaneye yatışı olan grupta anlamlı olarak düşük saptandı (0,31±0,12 iken 0,41±0,17; p<0,001). CONUT skoru için yapılan analizde hastaneye yatışı olanların

skorunun daha yüksek olduğu (2 iken 1; p<0,001) ve bu farkın anlamlı olduğu saptandı

Tablo 4.7. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışa göre ekokardiyografi ve kalp kateterizasyon parametreleri

	Toplam (n=227)	**Hastane yatış (-) (n=127)**	**Hastane yatış (+) (n=100)**	**p değeri**
EKOKARDİYOGRAFİ PARAMETRELERİ				
TAPSE, mm (±SD	15,9±3,8	16,5±3,9	13,9±2,4	**<0,001**
LVEF, % (±SD	20,3±8,2	20,5±8,4	19,7±7,3	0,543
Eko sPAP, mmHg (±SD	45,2±13,2	43,4±12,6	51,3±13,4	**<0,001**
KALP KATETERİZASYON PARAMETRELERİ				
Kalp hızı, atım/dk (±SD	79,8±16,4	80,3±15,2	79,1±17,9	0,574
sPAP, mmHg (±SD	47,8±13,9	45,2±13,3	51,0±14,0	**0,002**
RAP, mmHg (±SD	11±4,8	10,1±4,5	12,0±5,0	**0,004**
Sistolik KB, mmHg (±SD	105,3±17,3	105,5±17,6	105,1±17,1	0,865
Diyastolik KB, mmHg (±SD	67,3±11,5	67,7±11,3	66,8±11,8	0,600
PVR, wood (±SD	2,1 (2-3,6)	2 (2-3)	3 (2-4)	**0,044**
KO, l/dk (±SD	3,5±1,0	3,6±1,1	3,3±0,9	**0,038**
Kİ, l/dk/m^2 (±SD	1,8±0,4	1,9±0,4	1,8±0,4	0,120
Tapse/Spab (kateter) (±SD	0,37±0,16	0,41±0,17	0,31±0,12	**<0,001**
Tapse/Spab (eko) (±SD	0,39±0,16	0,44±0,18	0,33±0,12	**<0,001**

Veriler ortalama± SD veya n (%) olarak sunulmaktadır.

DM, diyabetes mellitus; Kİ, karidayk index; KO, kardiyak output; KRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi;LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; PVR, pulmoner vasküler direnci; RAP, sağ atrium basıncı; sPAP, sistolik pulmoner arter basıncı; TAPSE,Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi

Tablo 4.8'de kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışı ön gördürücü parametrelerin tek değişkenli regresyon analizi **Tablo 4.9'da** ise çok değişkenli regresyon analizi gösterilmiştir. Tek değişkenli analize göre RAP, PVR, CO, NT-proBNP, hemoglobin ve CONUT skoru tek değişkenli regresyon analizinde kalp

yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ile ilişkili bulundu ancak çok değişkenli regresyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı.

Çok değişkenli analizde TAPSE/SPAB oranı hastalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini göstermede bağımsız bir prediktör olarak saptandı.

Tablo 4.8. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışı ön gördüren parametrelerin tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	**TEK DEĞİŞKENLİ**		
	OR	95% CI	p değeri
VKİ	0,883	0,822-0,949	0,001
Kreatinin	2,564	0,990-6,641	0,052
RAP	1,085	1,026-1,148	0,005
PVR	1,146	1,001-1,312	0,049
KO	0,762	0,587-0,988	0,04
NT-proBNP	0,873	0,748-0,912	0,001
Hemoglobin	0,767	0,663-0,887	<0,001
TAPSE/SPAB (kateter)	0,008	0,001-0,063	<0,001
CONUT skoru	1,359	1,113-1,630	0,001

CI, güven aralığı; KO, kardiyak output; NT-pro BNP, N termial pro-B-tipi natriüretk peptid; OR, Odss oranı; PVR, pulmoner vasküler direnci; RAP, sağ atrium basıncı; sPAP, sistolik pulmoner arter basıncı; TAPSE,Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; VKİ, vücut kitle indeksi

Tablo 4.9. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışı ön gördüren parametrelerin çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	**ÇOK DEĞİŞKENLİ**		
	OR	95% CI	p değeri
VKİ	0,912	0,834-0,998	0,044
RAP	0,996	0,926-1,072	0,924
PVR	0,941	0,787-1,124	0,500
KO	0,939	0,636-1,385	0,750
NT-proBNP	0,921	0,911-1,031	0,479
Hemoglobin	0,883	0,739-1,056	0,172
TAPSE/SPAB (kateter)	0,016	0,001-0,234	**0,002**
CONUT skoru	1,069	0,854-1,337	0,560

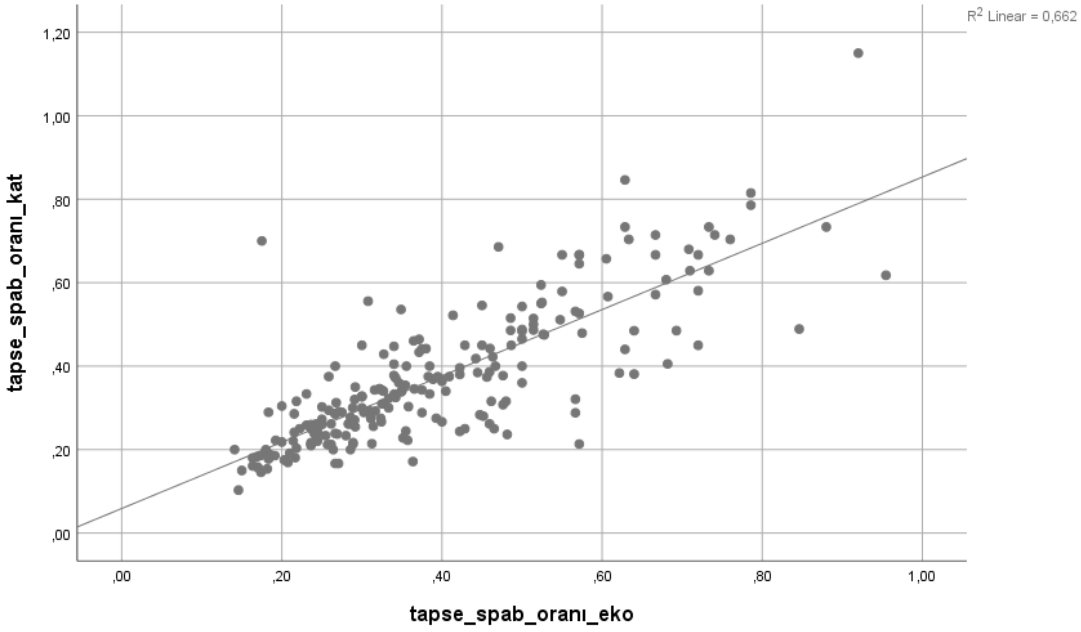
CI, güven aralığı; KO, kardiyak output; NT-pro BNP, N termial pro-B-tipi natriüretk peptid; OR, Odss oranı; PVR, pulmoner vasküler direnci; RAP, sağ atrium basıncı; sPAP, sistolik pulmoner arter basıncı; TAPSE,Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; VKİ, vücut kitle indeksi

Tablo 4.10'da CONUT skoru ile TAPSE/SPAB oranı arasındaki korelasyon gösterilmiştir. İki değer arasında negatif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (rho -0,382; p değeri<0,001).

Tablo 4.10. CONUT Skoru ile TAPSE/SPAB kateter ve TAPSE/SPAB eko değeri arasındaki korelasyon

	CONUT skoru	
	rho	p değeri
TAPSE/SPAB kateter	-0,382	<0,001
TAPSE/SPAB eko	-0,384	<0,001

Araştırmamızda TAPSE/SPAB oranı hesaplanırken SPAB, ekokardiyografi aracılığı ve kalp kateterizasyonu ile hesaplanmıştır. **Şekil 4.1'de** TAPSE/SPAB kateter ve TAPSE/SPAB eko arasındaki korelasyon gösterilmiştir. (rho 0,811; p değeri <0,001)



Şekil 4.1. TAPSE/sPAB kateter oranı ve TAPSE/sPAB eko oranı arasındaki korelasyon (rho 0,811; p değeri <0,001)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ileri evre kalp yetersizliği hastalarında TAPSE/SPAB oranı kardiyovasküler mortalite ve kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatış sıklığını göstermede bağımsız bir prediktör olarak saptandı. CONUT skoru ileri evre kalp yetersizliği hastalarında hem kardiyovasküler mortalite hem de kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatış sıklığı için bağımsız bir prediktör olarak saptanmadı. TAPSE/SPAB oranı ile CONUT skoru arasından negatif korelasyon saptadık.

İleri evre kalp yetersizliği optimal medikal cihaz tedavisine rağmen semptomların kalıcı olduğu ve ilerlediği hospitalizasyon oranlarının, inotrop ajan kullanım sıklığının, mekanik destek cihaz ihtiyacının arttığı, kalp transplantasyonu için değerlendirmenin öne alındığı ve sağkalımın azaldığı bir sendromdur (77). İleri evre kalp yetersizliğinde mortalite/yatışın erken habercisi parametreler ve bulgular önem kazanmaktadır. Kliniğimizde ileri evre kalp yetersizliği ile takip ettiğimiz hastalara, kalp nakli veya LVAD tedavisi adaylığını belirleyebilmek için kalp kateterizasyonu, ekokardiyografi ve rutin laboratuvar testleri yapılmaktadır.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kronik kalp yetersizliğinde ekokardiyografi güçlü prognostik bilgiler sağlamaktadır (167). Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu kalp yetersizliğinde kötü prognoz ile ilişkilidir (167). Ghio ve arkadaşları ayaktan tedavi gören kalp yetersizliği hastalarında SPAB≥40mmHg ve TAPSE≤14mm birlikte olan hastalarda olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (167). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde SPAB ölçümü yüksek olanlarda mortalitenin de yüksek olduğunu saptadık.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonun azalması genel hasta gruplarında mortalitenin göstergesi olmasına rağmen, ileri evre kalp yetersizliğinde prognostik değeri düşer ve transplantasyon için uygun zamanın seçilmesinde kullanılmamaktadır (168). Bu nedenle ileri evre kalp yetersizliği hastalarında prognozu gösterecek olan parametreler önem kazanmıştır. Pulmoner hipertansiyon gelişmesi, ileri evre kalp yetersizliği hastalarını komplike hale getirir ve tek başına kötü prognostik faktör göstergesidir (162, 169). Sağ ventrikül fonksiyonu ile SPAB arasında ters ilişki olduğu bilinmektedir (170, 171). Ancak yüksek SPAB değerine

karşın sağ ventrikül fonksiyonu korunabilir, bu durum art yük artışına yanıt olarak sağ ventrikül disfonksiyonun gelişmesinin zamanla olması nedeniyledir (157). Ayrıca SPAB değeri normal iken sağ ventrikül fonksiyonu azalmış olabilir, bu durum düşük kalp debisi ve azalmış sağ ventrikül fonksiyonu nedeniyle SPAB beklenenden düşük çıkabilir (157). Nitekim Haddad ve arkadaşları da ileri sağ ventrikül yetersizliği olan hastalarda, kalp debisinin düşük olması sonucu pulmoner arteriyel basıncın düşük saptanabileceğini gösterdi (172).

Normal şartlarda sağ ventrikülde izovolumetrik gevşeme olmaz, triküspit halkanın apekse doğru çekilmesi, serbest duvarın içe doğru hareketi ile sonuçlanan longitudinal kasların kasılması sonucu kan sağ ventrikülden pulmoner artere doğru atılır (173). Bu nedenle sağ ventrikül fonksiyonunu değerlendirmede en kolay ekokardiyografik gösterge olan TAPSE daha fazla kullanılmaktadır (174).

Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) değerinin azalması hastaların takibi sırasında yüksek mortalite, hastaneye yatış sayısının artması, acil kalp nakli ihtiyacıyla ilişki içindedir (175, 176). Ghio ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bu bulgu doğrulanmıştır (157). Ancak TAPSE ile ilgili unutulmaması gereken bilgi sağ ventrikül fonksiyonunu daha az veya fazla gösterebileceğidir (43). Bununla birlikte TAPSE, kolay hesaplanabilir, tekrarlanabilir bir ölçümdür. Prognostik değeri olması nedeniyle sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede sık kullanılmaya devam edilmektedir (177). Dini ve arkadaşlarının kronik kalp yetersizliği hastalarında yapmış olduğu çalışmada TAPSE ≤14mm tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkiliydi (175). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TAPSE ölçümü ≤14mm olanlarda kardiyovasküler mortalitenin yüksek olduğunu saptadık.

Pratikte ölçülen bu iki değişkenin (TAPSE ve SPAB) her birinin patofizyolojik, klinik ve prognostik önemi belirlenmiştir (178). Ancak sağ ventrikül, kendisine uygulanan basınç yüküne hassas olduğu için bu parametrelerin ayrı ayrı bu durumu kaçırdığı öngörülmektedir. Her iki değerin ortak olarak değerlendirilmesi daha yararlı olacağı ön görülerek çalışmalar yapılmıştır (178). Yapılan çalışmalar sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermede TAPSE/SPAB oranının prognostik değerini

göstermiştir (16). TAPSE/SPAB oranı ayrıca kalp yetersizliğinde prognostik faktör olarak kullanılmaktadır (179).

Sağ ventrikül-pulmoner arter bağlantısının gerçek yansıması basınç-hacim analizi ile sağlanır (16). Guazzi ve arkadaşları basınç hacim analizini yansıtan altın standart yöntem olan, sağ ventrikül sistolik elastansı/arteriyel elastans formülüyle korele pratik şekilde uygulanabilecek TAPSE/SPAB oranını geliştirmişlerdir (16).

Sağ ventrikül artan pulmoner arter basıncına yani art yüke uyum sağlar, ancak sağ ventrikül-arteriyel ayrılma yüksek PVR, kalp yetersizliği gibi durumlarda meydana gelir. Sağ ventrikül arteriyel bağlantının bozulması, sağ ventrikül diyastol sonu volüm artışı ve bunun sonucunda sistemik konjesyon, hipotansiyon, kardiyojenik şok ile sonuçlanmaktadır (180).

Keranov ve arkadaşlarının iskemik ve non-iskemik kardiyomiyopatili hastalarda yaptıkları çalışmada TAPSE/SPAB oranının <0.38 olmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (166). Sultan ve arkadaşları transkatater aort kapak replasmanı uygulanan ciddi aort darlığı hastalarında yaptığı çalışmada TAPSE/SPAB oranının girişim sonrası tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu saptadılar (181). Ciddi mitral yetersizlik nedeniyle MitraClip uygulanan hastalarda yapılan çalışmada ≤0.35 mm/mmHg TAPSE/SPAB oranının kalp yetersizliği ile yeniden yatışın ve tüm nedenlere bağlı ölümle ilişkili olduğu görülmüştür (182). Guazzi ve arkadaşlarının kalp yetersizliği hastalarında yapmış olduğu çalışmada TAPSE/SPAB oranının, kardiyovasküler mortaliteyi ve hasta takibini göstermede önemli olduğu saptanmıştır (183). Ayrıca aynı çalışmada TAPSE/SPAB oranı NYHA sınıfı, NT-proBNP seviyeleri gibi kanıtlanmış parametrelerden daha güçlü, bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır (183). Rosa ve arkadaşlarının LVEF<%50 olan hastalarda yaptığı çalışmada TAPSE/SPAB oranı kardiyovasküler ölüm üzerinde prognostik öneme sahip olduğu ortaya koyuldu(184).

Çalışmamızda da literatürdeki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde TAPSE/SPAB oranı hem kardiyovasküler mortalite hem de kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışı ön gördürmede bağımsız prediktör olduğu saptadık.

Yetersiz beslenmenin kötü prognozla ilişkili olması nedeniyle, kalp yetersizliği hastalarında beslenme durumunun değerlendirilmesi önemli bir hale gelmektedir (185). Kronik kalp yetersizliği hastalarında ilerleyen evrelerde egzersiz kapasitesi azalmaktadır. Bunun sonucunda kas kütlesi azalıp ve günlük enerji tüketimi düşmektedir. Nörohormonal tetiklenme ve beraberinde absorpsiyonun bozulması da bu duruma katkıda bulunur (186). Tedavisi ise nütrisyon bozulmasına neden olan hastalığa yönelik tedavi ve beslenmenin düzeltilmesidir (187).

CONUT skoru protein rezervleri, kalori tüketimi ve immun sistem parametrelerinin değerlendirilmesine yardımcı olur. Iwakami ve arkadaşlarının akut kalp yetersizliği ile hospitalize edilen hastalarda yapmış olduğu çalışmada CONUT skoru mortaliteyi tahmin etmede güçlü bir prediktör olarak gösterilmiştir (22). Akut kalp yetersizliği ile hospitalize edilen hastalarda yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (188). Narumi ve arkadaşlarının kronik kalp yetersizliği hastalarında yapmış olduğu çalışmada beslenme durumu bozulan hastalarda CONUT skorunun daha yüksek olduğu görüldü ve CONUT skoru bağımsız prediktör olarak kardiyovasküler mortalite ve yatış ile ilişkiliydi (23). Nishi ve arkadaşlarının hospitalize olan kalp yetersizliği hastalarında yapmış olduğu çalışmada hastane içi ölümün olduğu grupta CONUT skoru daha yüksek saptanmıştır (152).

Sze ve arkadaşları (189) kronik kalp yetersizliğinde, malnütrisyonun bağırsak ödemi ve malabsorbsiyona zemin hazırlayan sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve venöz konjesyon nedeniyle oluşabileceği tezi üzerine çalışma yapmışlardır. Kronik kalp yetersizliği ile ayaktan takip edilen hastalarda konjesyon, malnütrisyon ve mortalite arasında ilişki araştırılmıştır. Malnütrisyonu olan hastalarda sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu daha sık görülmüştür. Konjesyon yetersiz beslenme ile ilişki olarak bulunmuş ve yetersiz beslenme de mortalitenin bağımsız bir prediktörü olarak saptanmıştır (189).

Yapılan sistemik inceleme ve meta-analizde kalp yetersizliği olan hastalarda, CONUT skoru ile malnütrisyon değerlendirilmiş ve bu grubun tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkisi araştırılmıştır. CONUT skoru≥2 olan hastalarda artan hastane içi mortalite ile ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada CONUT skoru ile

tanımlanan yetersiz beslenme, kalp yetersizliği olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerin bağımsız bir göstergesidir (190).

Sze ve arkadaşlarının (189) yapmış oldukları çalışmada sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda malnütrisyon daha sık görülmüştür, bizim çalışmamızda da sağ ventrikül disfonksiyonunun bir göstergesi olan TAPSE/SPAB oranının malnütrisyonun bir göstergesi olan CONUT skoru ile ilişkili bulundu ve TAPSE/SPAB oranı ile CONUT skoru arasında negatif korelasyon saptandı. Ancak CONUT skoru kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir ön gördürücüsü olarak saptanmadı. Diğer çalışmalarda CONUT skoru yatarak tedavi edilen akut kalp yetersizliği hastalarında incelenmiştir. Bizim çalışmamızda bu skorlama ayaktan takip edilen hastalarda incelendi. Bağımsız prediktör olmamasının sebebi bu olabilir.

İleri evre kalp yetersizliği olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ciddi bir komplikasyondur, pulmoner hipertansiyon gelişimi kardiyovasküler ölüm ve kalp nakli sonrası postoperatif ölüm riskini artırır (191-193). İleri evre kalp yetersizliğinde sağ kalp kateterizasyonu esas olarak kalp nakli öncesi değerlendirme amacıyla yapılmaktadır (194). İleri evre kalp yetersizliği hastalarında yapılan çalışma da majör kardiyak olayın (kardiyovasküler ölüm, LVAD implantasyonu, nakil sonrası postoperatif ölüm) bağımsız belirleyicileri sağ atriyum basıncı(RAP) ve PVR olarak saptanmıştır (194). ESCAPE çalışmasının katılan 151 hastadan oluşan alt grup analizinde Cooper ve arkadaşları RAP düzeyinin prognostik bir parametre olduğunu göstermişlerdir (195). 40082 hastayla yapılan bir çalışmada (çoğu sol ventrikül yetmezliği olan) hastalara sağ kalp kateterizasyonu yapılmış ve sonucunda PVR≥2,2WU olanlarda tüm nedenlere bağlı ölüm, kalp yetersizliği ile hastaneye yatış daha sık görülmüş ve istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (196). Bizim çalışmamızda da PVR ve RAP ölçümleri yüksek olan grupta mortalite daha yüksek saptandı.

Natriüretik peptitler, kalp yetersizliği biyobelirteçleri olarak doğrulanması sonrası akut kalp yetersizliğinde dispne ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (197). Natriüretik peptitler kalp yetersizliğinde kötüleşme, hastaneye yatış açısından en yüksek risk altındaki hastaları belirleyen güçlü prognostik belirteçtir (198). Artan seviyeler olumsuz olayları, azalan seviyeler klinik iyileşmeyi yansıtmaktadır (198).

Güncel kronik kalp yetersizliği çalışmalarının bir meta-analizi natriüretik peptitlerdeki değişikliklerin kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyonla güçlü korele olduğunu ancak tüm nedenlere bağlı ölüm ile anlamlı korelasyon olmadığını göstermiştir (199). Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde kullanılan ilaçlarla ilişkin çalışmaların meta-analizinde NT-proBNP düşüşü ile kalp yetersizliği olaylarında azalma arasında tutarlı ilişki olduğunu göstermiştir (198).

Januzzi ve arkadaşlarının kronik kalp yetersizliği hastalarında empagliflozinin plasebo ile karşılaştırıldığı EMPEROR-Reduced çalışmasının başlangıç ve takiplerde rastgele NT-proBNP ölçümlerinin analizini yapmışlardır. Yapılan analiz SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi edilen kalp yetersizliği hastalarında NT-proBNP değerlerine ilişkin en büyük çalışmayı temsil etmektedir. Analizden 3 sonuç çıkmıştır, birincisi başlangıç ve takipte görülen NT-proBNP değişiklikleri hospitalizasyon ve kardiyovasküler ölüm oranlarıyla güçlü ilişki içindedir, ikincisi empagliflozin başlangıç NT-proBNP değerlerinden bağımsız olarak kalp yetersizliği olaylarını azaltma oranları benzerdir, üçüncü ise empagliflozin NT-proBNP değerini plaseboya karşın %5-13 oranında azalmıştır (200). Çalışmamızda NT-proBNP değerleri yüksek olan grupta kardiyovasküler mortaliteyi ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışı daha yüksek saptandık.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda ileri evre kalp yetersizliğinde sağ ventriküler disfonksiyonu gösteren; TAPSE/SPAB oranı hem kardiyovasküler mortalite hem de kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışı göstermede bağımsız bir prediktör olarak saptandı. TAPSE/SPAB oranı ile malnütrisyonu gösteren CONUT skoru arasında negatif bir korelasyon saptanırken CONUT skoru mortalite ve hastaneye yatışı göstermede bağımsız bir prediktör olarak saptanmamıştır. Sonuçlarımızın prospektif çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

6.1 ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birincisi retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Ancak hastanemizde bu hastaların kalp yetersizliği kliniğince yakın takip edilmesi ve tıbbi kayıtlarının düzenli tutulması nedeniyle retrospektif çalışmalardan kaynaklanabilecek veri kayıpları en aza indirilmiştir. İkincisi, ekokardiyografik değerlendirmelerin farklı kişilerce yapılmış olmasıdır. Üçüncüsü hastaların büyük çoğunluğunun erkeklerden olması nedeniyle kadın cinsiyeti olan ileri evre kalp yetersizliği hastalarını yeterince temsil edememesidir.

KAYNAKLAR

1. Schocken D, Benjamin E, Fonarow G, Krumholz H, Levy D, Mensah G. A Scientific Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2008;117(19):2544-65.

2. Members: ATF, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach 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 journal of heart failure. 2022;24(1):4-131.

3. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. The Lancet. 2018;391(10120):572-80.

4. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. Cardiac failure review. 2017;3(1):7.

5. Roger VL. Epidemiology of heart failure. Circulation research. 2013;113(6):646-59.

6. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. heart. 2007;93(9):1137-46.

7. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2020;141(9):e139-e596.

8. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. European journal of heart failure. 2016;18(3):242-52.

9. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. European journal of heart failure. 2002;4(4):531-9.

10. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2018;137(12):e67-e492.

11. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Canary CAW, Colvin-Adams M, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Journal of cardiac failure. 2015;21(6):519-34.

12. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of "Stage D" heart failure: insights from the acute decompensated heart failure national registry longitudinal module (ADHERE LM). American heart journal. 2008;155(2):339-47.

13. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). European journal of heart failure. 2013;15(7):808-17.

14. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, et al. Prevalence, neurohormonal correlates, and prognosis of heart failure stages in the community. JACC: Heart Failure. 2016;4(10):808-15.

15. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kjoller E, Køber L, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. The American journal of cardiology. 2007;99(8):1146-50.

16. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvecchio S, Menicanti L, Ghio S, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2013;305(9):H1373-H81.

17. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. The Lancet. 1997;349(9058):1050-3.

18. Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, Miyata S, Miura M, Takada T, et al. Prognostic Impact of Nutritional Status in Asymptomatic Patients With Cardiac Diseases–A Report From the CHART-2 Study–. Circulation Journal. 2013;77(9):2318-26.

19. Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, Nagpal AD, Pisani B, Agarwala R. Malnutrition and cachexia in heart failure. Journal of parenteral and enteral nutrition. 2016;40(4):475-86.

20. Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2016;7(3):246-60.

21. De Ulíbarri JI, González-Madroño A, de Villar NG, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. Nutricion hospitalaria. 2005;20(1):38-45.

22. Iwakami N, Nagai T, Furukawa TA, Sugano Y, Honda S, Okada A, et al. Prognostic value of malnutrition assessed by Controlling Nutritional Status score for long-term mortality in patients with acute heart failure. International journal of cardiology. 2017;230:529-36.

23. Narumi T, Arimoto T, Funayama A, Kadowaki S, Otaki Y, Nishiyama S, et al. The prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. Journal of cardiology. 2013;62(5):307-13.

24. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2022;79(17):1757-80.

25. Celik A, Ural D, Sahin A, Colluoglu IT, Kanik EA, Ata N, et al. Trends in heart failure between 2016 and 2022 in Türkiye (TRends-HF): a nationwide retrospective cohort study of 85 million individuals across entire population of all ages. The Lancet Regional Health–Europe. 2023;33.

26. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. circulation. 2014;129(3):e28-e292.

27. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. Clinical Research in Cardiology. 2015;104:342-50.

28. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. European heart journal. 2013;34(19):1424-31.

29. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, 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. Journal of the American college of cardiology. 2013;62(16):e147-e239.

30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). 2016;74(10):1037-147.

31. Fuster V. Myocardial infarction and coronary care units. Journal of the American College of Cardiology. 2000;35(5):49B-51B.

32. Forrester JS, Diamond GA, Swan H. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. The American journal of cardiology. 1977;39(2):137-45.

33. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N. coll. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure J Card Fail du 1er mars. 2021.

34. Lam CS, Voors AA, Piotr P, McMurray JJ, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. European Heart Journal. 2020;41(25):2353-5.

35. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, Ge J, Lam CS, Maggioni AP, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(17):1609-20.

36. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. European journal of heart failure. 2017;19(12):1624-34.

37. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. European journal of heart failure. 2014;16(7):772-7.

38. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: the Rotterdam Study. European heart journal. 2004;25(18):1614-9.

39. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. European journal of heart failure. 2017;19(12):1574-85.

40. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJ, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European journal of heart failure. 2018;20(1):16-37.

41. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an

expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. 2017;18(12):1301-10.

42. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, et al. Right ventricular failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. Cardiac failure review. 2019;5(3):140.

43. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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):233-71.

44. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. European journal of heart failure. 2016;18(3):226-41.

45. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technology Assessment. 2009;13(32).

46. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation. 2011;124(25):2865-73.

47. Gardner R, Özalp F, Murday A, Robb S, McDonagh T. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. European heart journal. 2003;24(19):1735-43.

48. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. Bmj. 2015;350.

49. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JG, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. European journal of heart failure. 2019;21(6):715-31.

50. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. International journal of cardiology. 2014;176(3):611-7.

51. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. Journal of cardiac failure. 2011;17(9):729-34.

52. Otto C, Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Elseiver. 2012:1468-539.

53. Kumar V, Abbas A, Aster JC. Robbins basic pathology e-book: Elsevier Health Sciences; 2017.

54. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. New England Journal of Medicine. 1999;341(17):1276-83.

55. Hall JE. Pocket Companion to Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.

56. Pieske B, Maier LS, Bers DM, Hasenfuss G. Ca2+ handling and sarcoplasmic reticulum Ca2+ content in isolated failing and nonfailing human myocardium. Circulation research. 1999;85(1):38-46.

57. Hidalgo C, Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: role in health and disease. Trends in cardiovascular medicine. 2013;23(5):165-71.

58. Rengo G, Pagano G, Filardi PP, Femminella GD, Parisi V, Cannavo A, et al. Prognostic value of lymphocyte G protein-coupled receptor kinase-2 protein levels in patients with heart failure. Circulation research. 2016;118(7):1116-24.

59. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. Journal of the American College of cardiology. 2009;54(5):375-85.

60. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome:'Guyton revisited'. European heart journal. 2005;26(1):11-7.

61. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. Cardiovascular Pathology. 2012;21(5):365-71.

62. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, Zannad F, Krasa HB, Burnett JC, et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. Jama. 2008;299(22):2656-66.

63. Griffin BP, Topol EJ, Nair D, Ashley K. Manual of cardiovascular medicine: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

64. Laukkanen JA, Kunutsor SK. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure risk assessment and prognosis. Heart and Mind. 2023;7(1):52-4.

65. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, Van Belle E, Millaire A, De Groote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. Cardiovascular diabetology. 2003;2(1):1-16.

66. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(15):1407-24.

67. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. Current heart failure reports. 2015;12:276-83.

68. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2020;41(3):407-77.

69. Forssmann-Falck R. Werner Forssmann: a pioneer of cardiology. The American journal of cardiology. 1997;79(5):651-60.

70. Swanson KL, Utz JP, Krowka MJ. Doppler echocardiography–right heart catheterization relationships in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and suspected pulmonary hypertension. Medical Science Monitor. 2008;14(4):CR177-CR82.

71. Dardi F, Manes A, Guarino D, Zuffa E, De Lorenzis A, Magnani I, et al. A pragmatic approach to risk assessment in pulmonary arterial hypertension using the 2015 European Society of Cardiology/European Respiratory Society guidelines. Open Heart. 2021;8(2):e001725.

72. Mueller H, Chatterjee K, Davis K, Fifer M, Franklin C, Greenberg M, et al. Present use of bedside right heart catheterization in patients with cardiac disease. Journal of the American College of Cardiology. 1998;32(3):840-64.

73. Nishimura RA, Carabello BA. Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. Circulation. 2012;125(17):2138-50.

74. Grossman W. Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

75. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Alastalo T-P, Beerbaum P, Bonnet D, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016;102(Suppl 2):ii86-ii100.

76. D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, Kovacs G, Rosenkranz S, Naeije R. Right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension: controversies and practical issues. Heart failure clinics. 2018;14(3):467-77.

77. Nalbantgil S, Çavuşoğlu Y, Akdeniz B, Altay H, Çelik A, Engin Ç, et al. Guide on advanced heart failure. UPDATES IN CARDIOLOGY OF THE TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY. 2018;1(1):1-79.

78. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, et al. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European journal of heart failure. 2007;9(6-7):684-94.

79. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2009;28(6):535-41.

80. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arranz A, Delgado-Jimenez J, et al. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. Circulation: Heart Failure. 2013;6(4):763-72.

81. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, et al. Third annual report from the ISHLT mechanically assisted circulatory support registry: a comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2019;38(4):352-63.

82. Kittleson MM, Shah P, Lala A, McLean RC, Pamboukian S, Horstmanshof DA, et al. INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: a report from the REVIVAL Registry. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2020;39(1):16-26.

83. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psotka M, et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. European journal of heart failure. 2019;21(9):1064-78.

84. Nizamic T, Murad MH, Allen LA, McIlvennan CK, Wordingham SE, Matlock DD, et al. Ambulatory inotrope infusions in advanced heart failure: a systematic review and meta-analysis. JACC: Heart Failure. 2018;6(9):757-67.

85. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European journal of heart failure. 2019;21(2):137-55.

86. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. New England Journal of Medicine. 2012;367(24):2296-304.

87. Baumwol J. “I Need Help”—a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2017;36(5):593-4.

88. Crespo-Leiro M, Anker S, Maggioni A, Coats A, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail. 2016;18(6):613-25.

89. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. New England Journal of Medicine. 2014;371(11):993-1004.

90. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. New England Journal of Medicine. 2019;380(6):539-48.

91. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(21):1995-2008.

92. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. New England Journal of Medicine. 2020;383(15):1413-24.

93. Garg R, Yusuf S, Bussmann W, Sleight P, Uprichard A, Massie B, et al. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Jama. 1995;273(18):1450-6.

94. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. New England Journal of Medicine. 2001;344(22):1651-8.

95. Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Jama. 2000;283(10):1295-302.

96. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular

hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). European heart journal. 2005;26(3):215-25.

97. Lechat P, Hulot J-S, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. Circulation. 2001;103(10):1428-33.

98. 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. New England Journal of Medicine. 1999;341(10):709-17.

99. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. New England Journal of Medicine. 2011;364(1):11-21.

100. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. The lancet Diabetes & endocrinology. 2017;5(5):333-40.

101. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. JACC: Heart Failure. 2018;6(6):489-98.

102. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA cardiology. 2017;2(1):79-85.

103. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. European journal of heart failure. 2019;21(3):337-41.

104. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohlávek J, Bengtsson O, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. Circulation. 2020;142(11):1040-54.

105. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. European heart journal. 2021;42(13):1203-12.

106. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. Circulation. 2020;141(2):90-9.

107. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simões MV, et al. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. European Heart Journal. 2019;40(44):3605-12.

108. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. New England Journal of Medicine. 2001;345(23):1667-75.

109. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. The Lancet. 2003;362(9386):772-6.

110. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. The Lancet. 2010;376(9744):875-85.

111. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino Jr R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. New England Journal of Medicine. 2004;351(20):2049-57.

112. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. New England Journal of Medicine. 1986;314(24):1547-52.

113. Group DI. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. New England Journal of Medicine. 1997;336(8):525-33.

114. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. European heart journal. 2015;36(28):1831-8.

115. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. International Journal of Cardiology. 2015;188:99-101.

116. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure. New England Journal of Medicine. 2005;352(3):225-37.

117. Connolly SJ, Hallstrom A, Cappato R, Schron EB, Kuck K-H, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. European heart journal. 2000;21(24):2071-8.

118. Kuck K-H, Cappato R, Siebels Jr, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation. 2000;102(7):748-54.

119. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Europace. 2010;12(11):1564-70.

120. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. New England Journal of Medicine. 2009;361(15):1427-36.

121. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. New England Journal of Medicine. 2002;346(12):877-83.

122. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. New England Journal of Medicine. 2016;375(13):1221-30.

123. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, et al. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2015;8(2):179-86.

124. Miller RJ, Howlett JG, Exner DV, Campbell PM, Grant AD, Wilton SB. Baseline functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis. Canadian Journal of Cardiology. 2015;31(6):792-9.

125. Sohaib SA, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, et al. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. JACC: Heart Failure. 2015;3(4):327-36.

126. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. European journal of heart failure. 2012;14(6):628-34.

127. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. European heart journal. 2013;34(46):3547-56.

128. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St. John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(23):1834-43.

129. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. New England Journal of Medicine. 2004;350(21):2140-50.

130. Cleland JG, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. European heart journal. 2006;27(16):1928-32.

131. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(20):1837-46.

132. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai J, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. Heart. 2015;101(22):1800-6.

133. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfesee L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. New England Journal of Medicine. 2013;368(17):1585-93.

134. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. European heart journal. 2011;32(19):2420-9.

135. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. European heart journal. 2015;36(30):1983-9.

136. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. European journal of heart failure. 2017;19(5):595-602.

137. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodríguez JL, González-Costello J, Segovia-Cubero J, et al. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. European journal of heart failure. 2018;20(1):178-86.

138. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland Jr JC, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, et al. A fully magnetically levitated left ventricular assist device. New England Journal of Medicine. 2019;380(17):1618-27.

139. Truby LK, Farr MA, Garan AR, Givens R, Restaino SW, Latif F, et al. Impact of bridge to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices on posttransplantation mortality: a propensity-matched analysis of the United Network of Organ Sharing database. Circulation. 2019;140(6):459-69.

140. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Färber G, Hannan MM, et al. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2019;56(2):230-70.

141. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. New England Journal of Medicine. 2001;345(20):1435-43.

142. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report—2019; focus theme: donor and recipient size match. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2019;38(10):1056-66.

143. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2016;35(1):1-23.

144. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clinical nutrition. 2017;36(1):49-64.

145. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Force AMT, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2012;112(5):730-8.

146. Komici K, Vitale DF, Mancini A, Bencivenga L, Conte M, Provenzano S, et al. Impact of malnutrition on long-term mortality in elderly patients with acute myocardial infarction. Nutrients. 2019;11(2):224.

147. Fan Y, He L, Zhou Y, Man C. Predictive value of geriatric nutritional risk index in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Frontiers in Nutrition. 2021;8:736884.

148. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. Clinical nutrition. 2008;27(6):793-9.

149. Bauer J, Morley JE, Schols AM, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2019;10(5):956-61.

150. Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. Chest. 1999;115(3):836-47.

151. La Rovere M, Maestri R, Olmetti F, Paganini V, Riccardi G, Riccardi R, et al. Additional predictive value of nutritional status in the prognostic assessment of heart failure patients. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2017;27(3):274-80.

152. Nishi I, Seo Y, Hamada-Harimura Y, Sato K, Sai S, Yamamoto M, et al. Utility of nutritional screening in predicting short-term prognosis of heart failure patients. International heart journal. 2018;59(2):354-60.

153. Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Goode K, Khaleva O, Lewinter C, Hobkirk J, et al. Prevalence of, associations with, and prognostic value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) among out-patients referred for the evaluation of heart failure. Journal of cardiac failure. 2012;18(3):216-25.

154. de Groote P, Fertin M, Goeminne C, Petyt G, Peyrot S, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular systolic function for risk stratification in patients with stable left ventricular systolic dysfunction: comparison of radionuclide angiography to echoDoppler parameters. European heart journal. 2012;33(21):2672-9.

155. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. Circulation. 2010;121(2):252-8.

156. Ghio S, Temporelli PL, Klersy C, Simioniuc A, Girardi B, Scelsi L, et al. Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. European journal of heart failure. 2013;15(4):408-14.

157. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2001;37(1):183-8.

158. Gavazzi A, Ghio S, Scelsi L, Campana C, Klersy C, Serio A, et al. Response of the right ventricle to acute pulmonary vasodilation predicts the outcome in patients with advanced heart failure and pulmonary hypertension. American heart journal. 2003;145(2):310-6.

159. Dini FL, Conti U, Fontanive P, Andreini D, Banti S, Braccini L, et al. Right ventricular dysfunction is a major predictor of outcome in patients with moderate to severe mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. American heart journal. 2007;154(1):172-9.

160. Damy T, Viallet C, Lairez O, Deswarte G, Paulino A, Maison P, et al. Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. European journal of heart failure. 2009;11(9):818-24.

161. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(3):222-31.

162. Abramson SV, Burke JF, Kelly Jr JJ, Kitchen III JG, Dougherty MJ, Yih DF, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. Annals of internal medicine. 1992;116(11):888-95.

163. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Køber L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short-and long-term mortality in patients with heart failure. European journal of heart failure. 2007;9(6-7):610-6.

164. Faber MJ, Dalinghaus M, Lankhuizen IM, Steendijk P, Hop WC, Schoemaker RG, et al. Right and left ventricular function after chronic pulmonary artery banding in rats assessed with biventricular pressure-volume loops. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2006;291(4):H1580-H6.

165. Sciaccaluga C, D'Ascenzi F, Mandoli G, Rizzo L, Sisti N, Carrucola C, et al. Traditional and novel imaging of right ventricular function in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Current heart failure reports. 2020;17:28-33.

166. Keranov S, Haen S, Vietheer J, Rutsatz W, Wolter J, Kriechbaum S, et al. Application and Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio in Patients with Ischemic and Non-Ischemic Cardiomyopathy. Diagnostics 2021, 11, 2188. s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published …; 2021.

167. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. The American journal of cardiology. 2000;85(7):837-42.

168. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, Caplan A, Mancini D, Levine TB, et al. Task force 3: recipient guidelines/prioritization. Journal of the American College of Cardiology. 1993;22(1):21-31.

169. Hunt SA. Pulmonary hypertension in severe congestive heart failure: how important is it? The Journal of heart and lung transplantation. 1997;16(6):S13-S5.

170. Morrison D, Goldman S, Wright AL, Henry R, Sorenson S, Caldwell J, et al. The effect of pulmonary hypertension on systolic function of the right ventricle. Chest. 1983;84(3):250-7.

171. Oldershaw P. Assessment of right ventricular function and its role in clinical practice. British heart journal. 1992;68(1):12.

172. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. Circulation. 2008;117(13):1717-31.

173. Berlin DA, Bakker J. Understanding venous return. Intensive care medicine. 2014;40:1564-6.

174. Melenovsky V, Kotrc M, Borlaug BA, Marek T, Kovar J, Malek I, et al. Relationships between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(18):1660-70.

175. Dini FL, Demmer RT, Simioniuc A, Morrone D, Donati F, Guarini G, et al. Right ventricular dysfunction is associated with chronic kidney disease and predicts survival in patients with chronic systolic heart failure. European journal of heart failure. 2012;14(3):287-94.

176. Karatasakis GT, Karagounis LA, Kalyvas PA, Manginas A, Athanassopoulos GD, Aggelakas SA, et al. Prognostic significance of echocardiographically estimated right ventricular shortening in advanced heart failure. The American journal of cardiology. 1998;82(3):329-34.

177. Smolarek D, Gruchała M, Sobiczewski W. Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach. Cardiology journal. 2017;24(5):563-72.

178. Abel FL, Waldhausen JA. Effects of alterations in pulmonary vascular resistance on right ventricular function. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1967;54(6):886-94.

179. Rako ZA, Kremer N, Yogeswaran A, Richter MJ, Tello K. Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. ESC Heart Failure. 2023;10(2):762-75.

180. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev 23 (134): 476–487. 2014.

181. Sultan I, Cardounel A, Abdelkarim I, Kilic A, Althouse AD, Sharbaugh MS, et al. Right ventricle to pulmonary artery coupling in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Heart. 2019;105(2):117-21.

182. Trejo-Velasco B, Estevez-Loureiro R, Carrasco-Chinchilla F, Fernández-Vázquez F, Arzamendi D, Pan M, et al. Prognostic role of TAPSE to PASP ratio in patients undergoing MitraClip procedure. Journal of clinical medicine. 2021;10(5):1006.

183. Guazzi M. TAPSE/PASP use in heart failure: Implementing the evidence for simplicity. Monaldi Archives for Chest Disease. 2020;90(3).

184. Rosa GM, D'Agostino A, Giovinazzo S, La Malfa G, Fontanive P, Miccoli M, et al. Echocardiography of right ventricular-arterial coupling predicts survival of elderly patients with heart failure and reduced to mid-range ejection fraction. Monaldi Archives for Chest Disease. 2020;90(2).

185. Nishi I, Seo Y, Hamada-Harimura Y, Sato K, Sai S, Yamamoto M, et al. Nutritional screening based on the controlling nutritional status (CONUT) score at the time of admission is useful for long-term prognostic prediction in patients with heart failure requiring hospitalization. Heart and vessels. 2017;32:1337-49.

186. Bauer JM, Kaiser MJ, Sieber CC. Evaluation of nutritional status in older persons: nutritional screening and assessment. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2010;13(1):8-13.

187. Van Asselt D. van Bokhorst-de van der Schueren MAE, van der Cammen TJM, et al. Assessment and treatment of malnutrition in Dutch geriatric practice: consensus through a modified Delphi study. Age Ageing. 2012;41(3):399-404.

188. Bermejo RMA, Ferreiro RG, Román AV, Otero IG, Kreidieh O, Sabarís PC, et al. Nutritional status is related to heart failure severity and hospital readmissions in acute heart failure. International journal of cardiology. 2017;230:108-14.

189. Sze S, Pellicori P, Zhang J, Clark AL. Malnutrition, congestion and mortality in ambulatory patients with heart failure. Heart. 2019;105(4):297-306.

190. Li H, Zhou P, Zhao Y, Ni H, Luo X, Li J. Prediction of all-cause mortality with malnutrition assessed by controlling nutritional status score in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Public Health Nutrition. 2022;25(7):1799-806.

191. Berthelot E, Bauer F, Eicher JC, Flécher E, Gellen B, Guihaire J, et al. Pulmonary hypertension in chronic heart failure: definitions, advances, and unanswered issues. ESC Heart Failure. 2018;5(5):755-63.

192. Costard-Jäckle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. Journal of the American College of Cardiology. 1992;19(1):48-54.

193. Khush KK, Tasissa G, Butler J, McGlothlin D, De Marco T, Investigators E. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. American heart journal. 2009;157(6):1026-34.

194. de Groote P, Delobelle M, Hebbar E, Mercier T, Fertin M, Goéminne C, et al. Right heart catheterization in advanced systolic heart failure. What are the most useful haemodynamic parameters for risk stratification? Archives of Cardiovascular Diseases. 2022;115(3):169-78.

195. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, Felker GM, Lombardi C, Metra M, et al. Hemodynamic predictors of heart failure morbidity and mortality: fluid or flow? Journal of cardiac failure. 2016;22(3):182-9.

196. Maron BA, Brittain EL, Hess E, Waldo SW, Barón AE, Huang S, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(9):873-84.

197. Januzzi Jr JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. The American journal of cardiology. 2005;95(8):948-54.

198. Cunningham JW, Myhre PL. NT-proBNP response to heart failure therapies: an imperfect surrogate. American College of Cardiology Foundation Washington DC; 2021. p. 1333-6.

199. Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, McMurray JJ, Rouleau JL, Zile MR, et al. Natriuretic peptides as biomarkers of treatment response in clinical trials of heart failure. JACC: Heart Failure. 2018;6(7):564-9.

200. Januzzi Jr JL, Zannad F, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, et al. Prognostic importance of NT-proBNP and effect of empagliflozin in the EMPEROR-reduced trial. Journal of the American College of Cardiology. 2021;78(13):1321-32.

EKLER

EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Ali Can ÖZKAN**
Uzmanlık Dalı:	**Kardiyoloji**
Eğitim Kurumu:	**Ankara Bilkent Şehir Hastanesi**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**06/07/2018**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	**Prof. Dr. Sinan AYDOĞDU**
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Prof. Dr. Ahmet Temizhan**

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) İleri evre kalp yetersizliği hastalarında Tapse/Spab oranı ve Conut Skoru
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Araştırmamızda ileri evre kalp yetersizliği hastalarının takiplerinde Tapse/Spab oranı ve Conut skorunun mortalite ve morbidite tespit etme gücü var mıdır? sorusuna cevap aramaktadır.
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Kalp yetersizliği, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluğu nedeniyle kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunmasına veya bunu yalnızca anormal yüksek diyastolik basınç ya da hacimle yapabilmesine neden olan kompleks bir klinik sendromdur. Kalp yetersizliği (KY) giderek artan sıklığı ve yaygınlığı nedeniyle tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde KY'ye rastlanmakta, KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde ≥ %10'a kadar yükselmektedir ve hastane yatışlarının en sık nedenlerinden birisidir. Kalp yetersizliğinin evresi ilerledikçe yıllık mortalite de artış göstermektedir. Özellikle DEF-KY hastalarında hastalığın tedavisi ve sağ kalımı arttırmaya yönelik yeni müdahaleler geliştirilmesine rağmen mortalitesi yüksektir. 'EURObservational Research Programme Heart Failure Pilot Survey' sonuçları kronik KY'de 1 yıllık mortalitenin %7,2 olduğunu

gösterirken ileri evre KY olgularında 1 yıllık sağ kalım %25 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle KY hastalarında prognozun belirlenmesi, hastaların tedavisinin bireyselleştirilmesinde ve yönetiminde kritik öneme sahiptir.

Literatürde her geçen gün sağ ventrikülün rolüne ilişkin yeni bilgiler yer almakta ve kalp yetersizliği hastalarında önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirilmesinde noninvaziv yöntemlerde elde edilen parametreler ayrı önem taşımaktadır. Bunlardan biri triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) ile sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) ilişkisi kalp yetersizliği hastalarında mortalitenin bağımsız belirleyicisidir

Yetersiz beslenmenin optimal olmayan prognozla ilişkili olması nedeniyle, son yıllarda kalp yetersizliği hastalarında beslenme durumunun değerlendirilmesi ve tedavisi önemli bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar beslenme değerlendirmesi için çeşitli yöntem ve indekslerin kullanımını teşvik etmişlerdir. Beslenme durumunun kontrol edilme (CONUT) skoru serum albümini, toplam kolesterol düzeyi ve toplam lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanır. Laboratuvar analizinde kullanışlı bir gösterge olan CONUT, protein rezervlerinin, kalori tüketiminin ve bağışıklık parametrelerinin değerlendirilmesine olanak tanır. Yüksek CONUT skoru, akut KY ile hastaneye yatırılan hastalarda, kronik KY ile hastaneye yatırılan hastalarda ve Amerikan Kalp Derneği/Amerikan Kardiyoloji Koleji (AHA/ACC)'ye göre "evre B" olarak sınıflandırılan KY hastalarında olumsuz prognoz ile ilişkilidir. Ek olarak hastaneye yatırılması gereken KY hastalarında yüksek CONUT skoru hastane içi mortalite ile ilişkilidir.

İleri evre kalp yetersizliği hastalarında TAPSE/SPAB oranı ve Conut skoru mortaliteyi belirleme de kullanılmaktadır. Dolayısıyla bu iki göstergenin arasında ilişkiyi inceleyerek kalp yetersizliği hastalarında takip ve tedaviye ışık tutacaktır.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Kalp yetersizliği ile takip edilen hastalarda mortalite morbidite ve yaşam kalitesi üzerine etkiler incelenecektir. Kalp yetersizliği hastalarının güncel tedaviler ile yaşam süresi artmaktadır. Kalp yetersizliği hastalarındaki TAPSE/SPAB oranı ve Conut skorunun mortalite morbidite ve yaşam kalitesi arasında olan ilişki için elimizdeki veriler sınırlıdır. Çalışmamızda kalp yetersizliğinde TAPSE/SPAB oranı ve Conut Skorunun önemi aydınlatılmaya çalışılacaktır.

4-Hipotez (Hypothesis)

Tapse/Spab oranı ve Conut skoru ileri evre kalp yetersizliği hastalarında klinik kötüleşmeyi erken belirler ve bu parametreler arasında ilişki vardır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Araştırmamız tek merkezli, retrospektif klinik çalışmadır.

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

Ankara Bilkent Şehir Hastanesinde ileri evre kalp yetersizliği ile takipli hastalar

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Çalışmanın birincil hedefi ileri evre kalp yetersizliği hastalarında Tapse/Spab ve Conut Skorunun hasta takibindeki önemi ve bu hastalarda klinik kötüleşmenin erken tespit edilmesine gösterdiği etkidir. Ayrıca Tapse/Spab oranı ve Conut Skoru arasındaki ilişkinin tespit edilmesidir. İkincil hedefi ise Tapse/Spab oranı ve Conut skorunun ileri evre kalp yetersizliği hastalarındaki mortaliteyi belirleme gücüdür.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Araştırma retrospektif çalışmadır. Etik kurul onayı alınmış olan çalışmada geriye dönük hasta dosyaları taranarak veri havuzu oluşturulacak ve ardından istatiksel analizi yapılacaktır. Hasta kimlik bilgileri saklı tutularak sadece araştırmada sorumlu olan Prof. Dr. Ahmet Temizhan ve Dr. Ali Can Özkan tarafından verilerek incelenecektir.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Çalışmamız Mayıs 2020 ve Mayıs 2023 tarihleri arasındaki hastalardan oluşmuştur. Çalışmamıza ileri evre kalp yetersizliği ile takip edilen ve kalp kateterizasyonu yapılan 220 hasta dahil edilecektir.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Bakılan parametrelere uygun SPSS analizlerinden faydalanılacaktır. (Çok değişkenli COX regresyon analizinden faydalanılacaktır)
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilecek ve araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir. Araştırmanın etik kurul onayı alınmıştır.
13- Anahtar kelimeler (Key words) İleri evre kalp yetersizliği Tapse/Spab oranı Conut skoru Mortalite

Tez Danışmanı	Klinik Eğitim Sorumlusu
Prof. Dr. Ahmet Temizhan	Prof. Dr Sinan Aydoğdu
İmza	İmza

EK 2. ETİK KURUL ONAYI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-23-4108

4108-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılması planlanan "İleri Evre Kalp Yetersizliği Hastalarında Tapse/Spab Oranı ve Conut Skoru" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; Etik Kurul EKadıoğlu

Tel: 0 (312) 552 66 00

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ali Can ÖZKAN

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2018'den itibaren sırasıyla Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi – Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde Kardiyoloji Uzmanlık Eğitimi.

2009-2015 Abant İzzet Baysal Üniversitesi-Tıp Fakültesi

III- Ünvanları

2009-Halen: Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

06/07/2018- Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi – Ankara Bilkent Şehir Hastanesi- Asistan Doktor

28/09/2015- 25/06/2018: Akçakoca Devlet Hastanesi- Pratisyen Doktor

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Kardiyoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

1. Erdol, M. A., Ertem, A., **Özkan, A. C**., Özbay, M., Erdoğan, M., Demirtaş, K., ... & Topaloğlu, S. (2022). Mehran risk score model for predicting contrast-induced nephropathy after cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Gülhane Tip Dergisi*, *64*(1), 40

VII- Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1. CRP/ALBÜMİN oranı ile mitral annüler kalsifikasyon arasındaki ilişki. **Ozkan Ali Can** (2022). Kardiyoloji Bahar Güncellemesi Toplantısı, Kıbrıs (poster)
2. Miyokard Enfarktüsü Sonrası Gelişen Ventriküler Septal Defektin (Vsd) Perkütan Yolla Kapatılma İşlemi. **Ozkan A.C**, Duyuler T. P, Cagli K, Celebi O. O, Keles T (2023). Girişimsel Kardiyoloji Zirvesi, Antalya (sözlü bildiri)
3. A Different Approach to the Valve-In-Valve Tavr: Transeptal Valve-In-Valve. **Ozkan Ali Can** (2023). The International Academy of Young Cardiologist, Kıbrıs (sözlü bildiri)

VIII- Katıldığı Paneller

1. Kalp Kapak Yetmezliklerinde Girişimsel Tedavide Neredeyiz? Panelist: **Ali Can ÖZKAN** (2023) Kardiyovasküler Akademi Kongresi, Kıbrıs

IX- Ödüller

1. Miyokard Enfarktüsü Sonrası Gelişen Ventriküler Septal Defektin (Vsd) Perkütan Yolla Kapatılma İşlemi. **Ozkan A.C**, Duyuler T. P, Cagli K, Celebi O. O, Keles T (2023). Girişimsel Kardiyoloji Zirvesi, Antalya (Sözlü bildiri birincilik ödülü)

X- Kurslar

1. Koroner Bifurkasyon Lezyonlarına Simülasyon Temelli Yaklaşım Kursu, Ankara, 2023 (ulusal)