T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ İLE BİRLİKTE ATRİYAL FİBRİLASYONU OLAN HASTALARDA RİTİM KONTROLÜNÜN UZUN DÖNEM SONLANIMLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Atakan Biçici

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ İLE BİRLİKTE ATRİYAL FİBRİLASYONU OLAN HASTALARDA RİTİM KONTROLÜNÜN UZUN DÖNEM SONLANIMLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Atakan Biçici
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cem Doğan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2025

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji hekimliğine uzman olarak başlamamda birçok emeği olan ve hekimliğini her zaman örnek alacağım değerli hocam Doç. Dr. Çetin GEÇMEN'e, Tez danışmanım Doç. Dr. Cem DOĞAN';a

Gerek klinik eğitimimde gerek tez yazma sürecinmde desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Süleyman Çağan EFE'ye,

Eğitimimde bana çok değerli bilgiler kazandıran hocalarım Prof. Dr. Nihal ÖZDEMİR, Prof. Dr. Cihangir Kaymaz, Prof. Dr.Cevat KIRMA, Prof. Dr. M. Muhsin TÜRKMEN, Prof. Dr. Selçuk PALA, Prof. Dr. Gökhan ALICI, Prof. Dr. Birol ÖZKAN, Prof. Dr. Ramazan KARGIN, Prof. Dr. Rezzan Deniz ACAR, Prof. Dr. M. Yunus EMİROĞLU, Prof. Dr. Alev KILIÇGEDİK, Prof. Dr. Ali KARAGÖZ, Prof. Dr. Gönenç KOCABAY, Doç. Dr. Regaip ZEHİR, Doç. Dr. Elnur ALİZADE ve başhekimimiz Prof. Dr. Mehmet Kaan KIRALİ'ye,

Aynı ekipte çalıştığım ve eğitimim süresince benden desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Muzaffer KAHYAOĞLU ve Uzm. Dr. Müge ILDIZLI DEMİRBAŞ'a

Klinikte birlikte çalıştığım ve eğitimimde büyük rolü olan Doç. Dr. Anıl Avcı, Doç. Dr. Emrah Bayam, Doç. Dr. Zübeyde Bayram, Doç Dr.Münevver Sarı, Doç. Dr. Mehmet Çelik, Doç. Dr. Abdulkadir Uslu, Uz. Dr. Serdar Fidan ve ismini yazamadığım diğer tüm doktorlarımıza,

Asistanlık sürecini beraber geçirdiğim değerli eş kıdemlerim Dr. Muhammet Bulut, Dr. Koray DEMİRCİ ve diğer arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan annem Gülizar BİÇİCİ' ye, kardeşlerim Batuhan BİÇİCİ ve Yaren BİÇİCİ'ye, babam Soner BİÇİCİ'ye ve biricik canım eşim Hilal BİÇİCİ'ye

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Atakan BİÇİCİ

İstanbul-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
TABLOLAR vii
ŞEKİLLER viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ 3
2.1.1. Giriş 3
2.1.2. Kalp Yetersizliği Sınıflandırma 4
2.1.3. Kalp Yetersizliği Tanısı 6
2.1.4. Kalp Yetersizliğinde Medikal Tedavi 6
2.1.4.1. ACE İnhibitörleri, ARB VE ARNİ 7
2.1.4.2. Beta Blokerler 8
2.1.4.3. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri 9
2.1.4.4. SGLT-2 İnhibitörleri 9
2.1.4.5. Diüretikler 10
2.1.4.6. İvabradin 10
2.1.4.7. Digoksin 10
2.1.4.8. Hidralazin-isosorbid dinitrat kombinasyonu 10
2.1.4.9. Soluable Guanilat Siklaz Stimülatörleri 11
2.1.5. Kalp Yetersizliğinde Cerrahi Dışı Cihaz Tedavileri 11
2.1.5.1. İmplante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör (ICD) 11
2.1.5.2. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (CRT) 12
2.2. İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ 13
2.2.1. Epidemiyoloji 14
2.2.2. İleri Evre Kalp Yetersizliği Yönetimi 14
2.2.2.1. Mekanik Destek Cihazları 16
2.2.2.1.1. Kalıcı Destek Cihazları 16

2.2.2.2. Kalp Transplantasyonu 19
2.2. İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ VE ATRİYAL FİBRİLASYON 21
2.2.1. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu olan hastalarda farmakolojik ritm kontrolü 23
2.2.2. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu olan hastalarda kateter ablasyon aracılı ritm kontrolü 24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 26
3.1. TÜRÜ VE EVRENİ 26
3.2. DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ 26
3.3. KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI 26
3.4. HİPOTEZ VE DEĞİŞKENLER 26
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 37
3.6. ETİK KURUL ONAYI 28
3.7. KISITLILIKLAR 28
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 40
6. SONUÇ 43
7. KAYNAKÇA 44

KISALTMALAR

ACC : American College of Cardiology
ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACEİ : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF : Atrial Fibrilasyon
AHA : American Heart Association
ANP : Atrial Natriüretik Peptid
ARB : Anjiotensin reseptör blokeri
ARNI : Anjiotensin reseptör-neprilisin inhibitörü
AT-1 : Anjiotensin 1 reseptörü
BİVAD : Biventriküler asist device
BNP : Brain natriüretik peptid
BT : Bilgisayarlı tomografi
BTC : Bridge to candidacy
BTR : Bridge to recovery
BTT : Bridge to transplantation
CO : Kardiyak Output
CRT : Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
DM : Diabetes mellitus
DT : Destination therapy
ECMO : Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
EKG : Elektrokardiyogram
EKO : Ekokardiyografi
ESC : European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti)
GFR : Glomerüler filtrasyon hızı
HF : Heart Failure
HFimpEF : Heart failure with improved ejection fraction (İyileşmiş ejeksiyonfraksiyonlu kalp yetersizliği)
HfmrEF : Heart failure with mildly reduced ejection fraction (Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği)

HFpEF : Heart failure with preserved ejection fraction (Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği)

HFrEF : Heart failure with reduced ejection fraction (Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği)

HGB : Hemoglobin

INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

ISLHT : International Society for Heart and Lung Transplantation

ICD : İmplante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör

İABP : İntraaortik balon pompası

KPET : Kardiyopulmoner egzersiz testi

KY : Kalp Yetersizliği

LA : Sol atriyum

LVAD : Sol ventrikül destek cihazı

LV : Left Ventricule

LVEDD : Sol ventrikül end diyastolik çap

LVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

LVESD : Sol ventrikül end sistolik çap

MDC : Mekanik Destek Cihazı

MI : Miyokart İnfarktüsü

MRA : Mineralokortikoid reseptör antagonisti

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NPS : Natriüretik Peptid Sistemi

NT pro-BNP : N-terminal pro-BNP

NYHA : New York Kalp Cemiyeti

OMT : Optimal Medikal Tedavi

PCWP : Pulmoner kapiller wedge basıncı

RAAS : Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi

RV : Sağ ventrikül

RVAD : Sağ ventrikül destek cihazı

SCAD : Spontan Koroner Arter Diseksiyonu

SGLT2 : Sodyum-glukoz taşıyıcı proteini 2

SVI : Stroke volüm indeksi

TPG : Trans pulmoner gradinet

TSG Trans sistemik gradient

TSH : Tiroid uyarıcı hormon

VO2 : Peak oksijen tüketimi

TABLOLAR

Tablo 1: Kalp yetersizliği etiyolojisi.....3
Tablo 2: Kalp yetersizliğinin ejeksiyon fraksiyonu baz alınarak sınıflandırılması.....4
Tablo 3: Kalp yetersizliğinin kliniğe göre evreleri.....5
Tablo 4: NYHA sınıflaması.....5
Tablo 5: Kalp yetemezliği class1 medikal tedavi önerileri.....11
Tablo 6: İleri evre kalp yetersizliği sınıflaması.....13
Tablo 7: İNTERMACS sınıflaması.....15
Tablo 8: LVAD endikasyonları.....18
Tablo 9: Kalp transplantasyonu endikasyon ve kontrendikasyonları.....21
Tablo 10: Demografik özellikler.....30
Tablo 11: Medikal tedavi verileri.....30
Tablo 12: Ekokardiyografik bulgular.....32
Tablo 13: Kalp kateterizayson bulguları.....33
Tablo 14: Kan parametreleri.....34
Tablo 15: Weighted cox regresyon analizi.....35
Tablo 16: Unweighted cox regresyon analizi.....36
Tablo 17: Competing risk regresyon analizi.....39

ŞEKİLLER

Şekil 1: Weighted cox regresyon analizinin forest plot tekniği sonrası istatistiksel analizi.....37
Şekil 2: NSR sağlanan ileri evre kalp yetersizliği hastalarında sonlanım 37
Şekil 3: Nsr sağlanmayan ve af olarak kalan ileri evre kalp yetersizliği hastalarında sonlanım.....38
Şekil 4: Kaplan-Meier eğrisi ile 2 grup arasındaki sonlanım farkı 38
Şekil 5: Competing risk regresyon analizi sonrası parametrelerin ölüm üzerine etkisi 39

ÖZET

Amaç: İleri evre kalp yetersizliğinin mortalitesi gelişen tedavi seçeneklerine rağmen hala çok yüksek izlenmektedir. Biz bu çalışma ile ileri evre kalp yetersizliği ile beraberinde atriyal fibrilasyonu olan hastalarda, atriyal fibrilasyonun sinüs ritmine çevrilmesinin uzun dönem sonlanımlarını değerlendirmeyi amaçlıyoruz.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan çalışmaya 2020-2024 yılları arasında merkezimizde kalp nakil konseyinde değerlendirilen toplam 122 hasta alınmıştır. Elektriksel kardiyoversiyon (CV) veya kateter ablasyonu ile sinüs ritmine çevrilenler birinci grubu, sinüs ritmine çevrilmeyenler ikinci grubu oluşturmuştur. Hastaların demografik, laboratuvar, görüntüleme ve mortalite verileri hastane otomasyon sisteminden ve kalp nakil konsey tutanaklarından alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya konseyde ardışık olarak değerlendirilen ve dışlama kriterleri uygulandıktan sonra kalan 122 hasta dahil edildi. Hastaların büyük çoğunluğunu (%86,1, n:100)erkek hasta oluşturmaktadır. Hastaların %61,7'sinde non iskemik etyoloji izlendi. Gruplar arasında demografik özellikleri değerlendirildiğinde; perkütan koroner işlem (PCI) ve intrakardiyak defibrilatör (ICD) (p:0,024 ve p:0,007) öyküsü olmasının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görüldü, diğer bulgular arasında anlamlı fark izlenmedi. Hastaların katater bulgularına bakıldığında sağ atrıyum basıncı, tsg, svı değerleri açısından tüm gruplar benzer izlendi ve istatistiksel anlamda anlamı fark saptanmadı. Medikal tedaviye bakıldığında digoksin, aminodarone, furosemid kullanımı açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla, p:0,002, p:0,001, p:0,025). Hastaların ekokardiyografik parametrelerine bakıldığında tapse, st ve kapak bozuklukları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm gruplarda uzun dönem mortaliteyi değerlendirmek için unweighted çok değişkenli cox regresyon, tek ve çok değişkenli weighted Cox regresyon ve competing cox regresyon analizi kullanıldı. Competing cox regresyon analizinin sonucu haricinde sinüs ritmi sağlamanın, sol atrıyum boyut artışının ve hmg artışının 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (sırasıyla p değerleri: 0.0038, p:0,0258 p: <0.0001).

Sonuç: Çalışmamızda ileri evre kalp yetersizliği ile birlikte atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sinüs ritmi sağlanmasının hastaların Nakil, LVAD ve mortalite oranlarını düştüğünü gösterdik. Uygun hasta seçim kriterlerinin sağlanması, optimal medikal tedavi yapılması, merkezlerin tecrübesinin artması sayesinde bu azalmanın sağlandığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon, kalp transplantasyonu, LVAD, mortalite

ABSTRACT

Objective: Despite advancements in treatment options, mortality in advanced-stage heart failure remains markedly high. In this study, we aim to evaluate the long-term outcomes of restoring sinus rhythm in patients with advanced heart failure and concomitant atrial fibrillation.

Materials and Methods: This retrospective study included a total of 122 patients who were referred to our center for the heart transplant council between 2020 and 2024. Patients who were converted to sinus rhythm via electrical cardioversion or catheter ablation were assigned to Group 1, while those who were not converted formed Group 2. Demographic, laboratory, imaging, and mortality data were obtained from the hospital electronic medical record system and heart transplant council reports.

Results: A total of 122 patients were included in the study, with the majority being male (86.1%). A non-ischemic etiology was observed in 61.7% of patients, with similar distribution across all groups. When the demographic characteristics were evaluated among the groups, a history of percutaneous coronary intervention (PCI) and implantable cardioverter defibrillator (ICD) ($p = 0.024$ and $p = 0.007$, respectively) was found to differ significantly between the groups. No significant differences were observed among other findings.When the patients' catheterization findings were examined, right atrial pressure, pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), and stroke volume index (SVI) values were found to be similar across all groups, with no statistically significant differences.In terms of medical treatment, there was a statistically significant difference between the two groups in the use of digoxin, amiodarone, and furosemide ($p = 0.002$, $p = 0.001$, and $p = 0.025$, respectively).When echocardiographic parameters were evaluated, no statistically significant differences were observed between the groups in terms of TAPSE, systolic tricuspid annular velocity (S′), and valvular abnormalities.To evaluate long-term mortality in all groups, unweighted multivariable Cox regression, univariable and multivariable weighted Cox regression, and competing risks Cox regression analyses were used. Except for the results of the competing Cox regression analysis, maintaining sinus rhythm, an

increase in left atrial size, and a rise in hemoglobin (Hgb) were found to be statistically significant between the two groups (p-values: 0.0038, 0.0258, and <0.0001, respectively).

Conclusion: In our study, we demonstrated that restoring sinus rhythm in patients with advanced heart failure and atrial fibrillation reduced the rates of heart transplantation, LVAD implantation, and overall mortality. This improvement is believed to result from appropriate patient selection criteria, optimal medical therapy, and increased experience of transplant centers.

Keywords: Heart failure, atrial fibrillation, heart transplantation, LVAD, mortality

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği (HF), miyokarddaki yapısal ve işlevsel kusurlardan kaynaklanan ventriküler dolum veya kanın atılmasının bozulmasına neden olan klinik bir sendromdur(1). HF'nin en yaygın nedeni, iskemik kalp hastalığıdır. HF'ye yol açan bazı patolojik mekanizmalar şunlardır: hemodinamik yüklenmenin aşırı artması, iskemi ile ilişkili işlev bozukluğu, ventriküler remodelling, hücre dışı matrisin aşırı veya yetersiz proliferasyonu, hızlanmış apoptoz, nöro-humoral uyarımın artışı, genetik mutasyonlar ve anormal miyosit kalsiyum döngüsüdür. Hastalara Kalp yetersizliği tanısı konulmasından sonra 5 yıllık ölüm oranı%20 den %53'lere kadar yükselmektedir. Kalp yetersizliği sendromunun gidişatının son aşamasında ileri evre kalp yetersizliği hastaları bulunmaktadır. İleri kalp yetersizliği olan hastalar, genel kalp yetersizliği popülasyonunun tahmini %1 ila %10'unu oluşturur(2). İleri evre kalp yetersizliği grubuna dahil olan hastalar optimal medikal tedaviye rağmen NYHA (New York Heart Association) sınıf 3-4 semptomları olup egzersiz kapasitesinin şiddetli bir şekilde kısıtlanmış olduğu , son bir yılda birden fazla hospitalizasyonun olduğu ve kardiyak disfonksiyonun çok ciddi olduğu hasta grubunu içermektedir.Eş zamanlı olarak ileri evre kalp yetersizliğiyle birlikte atriyal fibrilasyonu bulunan hastalarda morbidite ve mortalite daha da artmaktadır.İleri evre kalp yetersizliği olan hastalarda mekanik destek cihazları , nakil gibi ileri tedavi yöntemlerini gündeme almak gerekir. Kalp nakli bu hastalar için en etkili tedavi seçeneği olmasına rağmen organ bağışının yetersiz olması ve artan kalp yetersizliği oranı nedeniyle yaygın olarak yapılamamaktadır. Günümüzde mekanik destek cihazları, uygun hasta grubunda nakile köprüleme veya alternatif olarak uygulanmaktadır. Herhangi bir girişimsel tedaviye uygun olmayan hasta grubunda ise medikal tedavi uygulanıp palyatif bakım desteği verilmektedir. Kalp yetersizliği ile birlikte atriyal fibrilasyonu olan hastalarda hastaların sinüs ritminde kalması mobidite ve mortalitenin daha az olmasıyla ilişkili olup atriyal fibrilasyon için kateter ablasyonu, tıbbi tedaviye kıyasla herhangi bir nedene bağlı ölüm veya kalp yetersizliğinin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatış gibi bileşik son nokta oranının önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir(3).Biz bu çalışmada ileri evre kalp yetersizliğiyle birlikte atriyal fibrilasyonu olan hastalarda elektriksel kardiyoversiyon veya ablasyon ile sinüs ritmine çevrilen ve çevrilmeyen

hastalardaki nakil lvad ve exıtus oranlarını kıyaslamayı ve sinüs ritminde olan ileri evre kalp yetersizliği hastalarının mekanik destek cihazı(MDC),nakil ve ex oranlarının etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1. Giriş

Kalp yetersizliği, kalpteki yapısal veya fonksiyonel bozukluğa bağlı olarak kardiyovasküler ve renal sistemlerin progresif uyumsuz nörohormonal aktivasyonu ile karakterize klinik bir sendromdur.

Kalp yetersizliği insidansının Avrupa'da tüm yaş gruplarında 3/1000 olup erişkin yaş grubunda 5/1000 olduğu bilinmektedir. Kalp yetersizliği prevelansı ise yetişkinlerde %1-2'dir. Türkiye'de ise KY'nin yetişkinde prevelansını saptayan ilk çalışma olan HAPPY çalışmasında KY prevelansı %2,9 olarak bulunmuştur (4).

Semptom (dispne, halsizlik, yorgunluk, alt ekstremitede ödem vb.) ve klinik bulgular (pulmoner konjesyone sekonder duyulan raller, sağ atrial basınçta artışa sekonder görülen juguler venöz dolgunluk, periferal ödem vb.) kardiyak debideki azalmaya ve ventriküler dolum basıncındaki artışa sekonder meydana gelir. Kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olan altta yatan nedenin saptanması, tedavi belirleme ve prognoz açısından kritik öneme sahiptir. En sık neden miyokardiyal disfonksiyon olmakla birlikte, endokard, perikard, kalp kapaklarını tutan hastalıklar, ritim ve ileti bozuklukları da kalp yetersizliğine neden olabilmektedir. Kalp yetersizliğine neden olan durumlar Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kalp yetersizliği etyolojisi

Koroner arter hastalığı	Miyokard infarktüsü,scad
Kalp kapak hastalıkları	Primer ve fonksiyonel kapak hastalıkları
Aritmiler	Atriyal ve ventriküler Taşikardiler
Enflamatuar hastalıklar	Eozinofilik ve lenfosittik myokardit
Toksinler	Alkol,kobalt
İlaçlar	Antrasiklinler,transtuzumab
Enfeksiyöz nedenler	Viral hastalıkları,lyme ,chagas
Endokrin hastalıklar	Feokromostoma,cushing,diyabetes mellitus
Kardiyomyopatiler	Aritmojenik sağ ventrikül displazisi,dilate kardiyomyopati,non dilate kardiyomyopati, ,hipertofik kardiyomyopati

İnfiltratif hastalıkları	Amiloidoz,sarkoidoz
Konjenital hastalıkları	Büyük arterlerin transpozisyonu,fallot tetralojisi
Depo hastalıkları	Fabry,glikojen depo hastalıkları
Nöromuskuler hastalıklar	Freidreich ataksisi,muskuler distrofiler

2.1.2. Kalp Yetersizliği Sınıflandırma

2022 yılında yayınlanmış olan AHA/ACC/HFSA (American Heart Association/ American College of Cardiology/ Heart Failure Society of America) kalp yetersizliği kılavuzuna göre ejeksiyon fraksiyonu ve kalp yetersizliği evrelerine göre sınıflandırılmaktadır (5).

Tablo 2: Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetersizliği sınıflandırılması:

Düşük EF li kalp yetersizliği	EF 40 ve altında olan hastalar
Hafif azalmış EF li kalp yetersizliği	EF 41-49 arasında olan hastalar
Korunmuş EF li kalp yeterzizliği	EF 50 ve üzerinde olup sol ventrikül dolum basınçlarının artmış olması
İyileşmiş EF li kalp yetersizliği	Daha önce EF'si %40'ın altında olup, takiplerinde EF'nin %40'ın üzerine çıkan hastalar

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği sol ventrikülün kontraktilitesinin bozulması, kalp boşluklarının dilatasyonu ve kalp atım hacminde düşüş ile karakterizedir.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde konjestif semptomlarla birlikte natriüretik peptidlerin artışı, ve/veya sol ventikül diyastolik disfonksiyonun veya artmış sol ventrikül doluş basınçlarını gösteren kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormaliklerin kanıtı mevcuttur

Orta düzey KY grubu kalp yetersizliği semptom ve bulgularının eşlik ettiği ve tedavi yönetiminin net olmadığı gruptur.

İyileşmiş EF'li kalp yetersizliği grubunda ise düşmüş oılan ejeksiyon fraksiyonunun tedavi sonrası yükseldiği tablodur. Bu tipteki hastalarda medikal tedavinin devamlılığı gereklidir.

AHA/ACC/HFSA (Amerıcan Heart Association / American college of cardıology/ Heart Failure Society of America)' nın 2022 yılında yayınlamış olduğu kılavuzda kalp yetersizliği (KY) hastalarını Tablo 3'de gösterildiği gibi evrelendirmiştir (5).

Tablo 3: Evrelerine göre kalp yetersizliği sınıflaması

EVRE A KALP YETERSİZLİĞİ RİSKİ	EVRE B KALP YETMEZLİĞİ ÖNCESİ	EVRE C SEMPTOMATİK KALP YETERSİZLİĞİ	EVRE D İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ
Kalp yetersizliği risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, obesite, aile öyküsü vs) olup kalp yetersizliği semptomları, bulguları ve yapısal kalp hastalığı olmayan hastalar	Kalp yetersizliği semptom/bulguları olmayan fakat hali hazırda yapısal kalp hastalığı ya da ventriküler dolum basıncının arttığının kanıtları olan hastalar	Kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastalar	Optimal medikal tedaviye rağmen günlük hayatı etkileyen ve sık hastane yatışlarının olduğu kalp yetersizliği semptomu olan hastalar

Evre C ve D hastaların semptomlarının ciddiyetine göre fonksiyonel sınıflandırılması için New York Heart Association (NYHA) sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflama Tablo 4'de gösterilmiştir(5).

Tablo 4: NYHA sınıflaması

CLASS 1	Günlük fiziksel aktivitede kısıtlılık yoktur.
CLASS 2	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma vardır. İstirahat sırasında rahattır.
CLASS 3	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlamaya yol açan kardiyak hastalık vardır. İstirahat sırasında rahattır. Günlük fiziksel aktivitenin çok azı bile semptoma yol açar.
CLASS 4	İstirahatte bile semptomları vardır. Rahatsızlık duymadan fiziksel aktivite yapamazlar.

2.1.3. Kalp Yetersizliği Tanısı

Kalp yetersizliği tanısı klinik değerlendirme, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testlerini kapsayacak şekilde konulur. ESC'nin 2021 yılında yayınlanan kalp yetersizliği klavuzunda kalp yetersizliği tanısı koymada kullanılanacak tetkikler ve değerlendirmeler şunlardır (6)

-Hastanın hikayesinde semptomlar (nefes darlığı, ödem, yorgunluk vb.), risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, önceki kalp hastalıkları vb.) ve ilaç kullanımı değerlendirilir. Fizik muayenesinde periferik ödem, akciğerlerde ral, jugüler venöz dolgunluk gibi Kalp yetersizliği bulgularının olup olmadığı kontrol edilir.

-Brain natriüretik peptid (BNP) düzeyinin 35 pg/ml veya üzerine olması ya da N-terminal pro-BNP'nin (NT–proBNP) 125 pq/ml veya üzerinde olması kalp yetersizliği tanısında ve ciddiyetinin belirlenmesinde önemli bir laboratuvar parametresidir. Tam kan sayımı, tiroit fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve kan elektrolitleri gibi diğer rutin laboratuvar testleri de değerlendirilir.

-Ekokardiyografi (EKO), kalp yapısını ve fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan temel görüntüleme yöntemidir. Transtorasik (TTE) veya gerekirse transözofageal (TÖE) olarak yapılabilir. Ejeksiyon fraksiyonunun düşmesi, sistolik ve diyastolik çapların artması, kapak hastalıkları gibi bulguların eşlik etmesi kalp yetersizliği tanısında ve sınıflandırmasında önemli bilgiler vermektedir.

-Elektrokardiyografi (EKG) ve holter monitorizasyonu aritmileri değerlendirmek için önemlidir. Gerektiğinde egzersiz testi, bilgisayarlı tomografi (BT), kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), koroner anjıyografi ve kataterizasyonu gibi diğer görüntüleme ve test yöntemleri kullanılabilir. Spesifik tanıya yönelik gerekirse endomyokardial biyopsi yapılabilir.

2.1.4. Kalp Yetersizliğinde Medikal Tedavi

Kalp yetersizliğinde medikal tedavinin amacı; semptomları ve hospitalizasyonu azaltmak, sağ kalımı arttırmak, hastalığın progresyonunu engellemek veya geciktirmektir. Kalp yetersizliğinde medikal tedavinin engellediği mekanizmalar; sempatik sinir sisteminin hiperaktivasyonu ve renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonudur.Bunlar anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACEi), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), anjiyotensin reseptör-neprilsin inhibitörleri

(ARNI), beta blokerler, sodyum glukoz co-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2) ve mineralokortikoid/aldosteron reseptör inhibitörleridir .Bu ilaçların özellikle DEFKY hasta grubunda mortalite faydası kanıtlanmıştır. İleri evre kalp yetersizliği hastalarında yapılan çalışmalarda (CONSENSUS, CIBIS2, COPERNICUS, RALES) da bu ilaçların klinik faydaları tutarlı bir şekilde gösterilmiştir(7). İleri evre KY hastaları kardiyak debinin düşük olması, hipotansiyon, ileri böbrek fonksiyon bozuklukları gibi nedenlerden dolayı çoğu zaman bu ilaçları tolere edemezler. İleri evre kalp yetersizliği hasta grubunda medikal tedavide doz düşülmesi veya tedavinin durdurulması kötü prognoz göstergesi olarak düşünülmektedir. Kalp yetersizliğinde medikal tedavide kullanılan bu ilaçlar düşük doz ile başlanıp kısa süre sonra doz artırımı yapılmalıdır.

2.1.4.1. ACE İnhibitörleri, ARB VE ARNİ

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi kalp yetersizliğinin (KKY) gelişiminde önemli rol oynar.

ACE inhibitörleri dolaşımdaki anjiyotensin II ve aldosteron seviyelerini azaltır ve plazma norepinefrin ve vazopressin seviyelerini düşürebilir. Hafif ila orta dereceli kalp yetersizliği olan hastalarda ve şiddetli kalp yetersizliği olan hastalarda eşit derecede etkilidirler.

Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda, kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin hemodinamiği iyileştirdiği, yorgunluk ve dispne semptomlarını azalttığı, egzersiz kapasitesini artırdığı, hiponatremiyi düzelttiği, diüretik gereksinimlerini ve ventriküler aritmileri azalttığı ve potasyum ve magnezyumu koruduğu görülmüştür. ACE inhibitörleri asemptomatik veya semptomatik sol ventrikül (LV) sistolik disfonksiyonu olan hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi, miyokard enfarktüsünü (MI) ve kalp yetersizliği (KY) nedeniyle hastaneye yatışları önemli ölçüde azaltmıştır. Dahası, SOLVD'nin (Sol Ventrikül Disfonksiyonu Çalışmaları) Önleme ve Tedavi denemelerinin (X-SOLVD) 12 yıllık genişletilmiş çalışması, plaseboya kıyasla kümülatif tüm nedenlere bağlı ölümde azalma ile önemli bir fayda göstermiştir(8).ACE inhibitörünü tolere edemeyen hastalarda diğer alternatif medikasyon ARB'lerdir. ARB grubu ilaçlar anjıotensin 2 nin anjıotensin 1 resptörüne

bağlanmasının inhibe ederek etkisini gösterirler. ARB ler ace inhbitörlerinin neden olduğu yan etki olan öksürük yapmazlar. Losartan, valsartan, kandesartan kalp yetersizliğinde çalışması yapılmış ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olan ARB grubundaki ilaçlardır(9).Son yıllarda kullanımı daha da artan bir diğer ilaç ise ARNİ ‘dir.2014 yılında yayınlanan ace inhibitörleriyle valsartan/sacubitril kombinasyonunu karşılaştıran PARADİGM-HF çalışmasında valsartan/sakubitrilin enalaprile göre kronik HFrEF'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmada anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) enalapril'den üstün olduğunu ortaya koymuştur(10). Onaylanmış tek ARNİ molekülü neprilisin inhibitörü olan sakubutril ve ARB olan valsartanın birleşiminden oluşmaktadır. ARNI’nin kalp yetersizliğinde mortaliteyi azaltmasının yanısıra semptomlarda iyileşme, diabetik hasta grubunda insülin ihtiyacında azalma, hiperkalemi oranında azalma, diüretik ihtiyacında azalma gibi olumlu etkileri de izlenmiştir. Neprilisin bir nötral endopeptidazdır ve natriüretik peptiderin ve endojen vazoaktif peptidlerin (glukagon, bradikinin, vazoaktif intestinal peptid vb.) yıkımına yardımcı olur ve bunların düzeylerini azaltır. Anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü olan sakubitril/valsartan, aynı anda neprilisin (NEP) enzimini inhibe ederek natriüretik peptit sistemini (NPS) güçlendirir ve anjiyotensin II reseptörünü bloke ederek renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) engeller. Bu sayede natriüretik peptidlerin azalmasına bağlı gelişen vücutta su ve sodyum tutulumu, vazokonstrüksiyon ve olumsuz remodeling ile sonuçlanan olaylar engellenmiş olur(11). ESC 2021 kalp yetersizliği kılavuzunda ARNI tedavisi; tolere edebilen hastalara ACEi veya ARB’den önce başlangıç tedavisi olarak düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır (6).

2.1.4.2. Beta Blokerler

Beta blokerlerin (karvedilol, metoprolol, nebivolol, bisoprolol) kronik kalp yetersizliği hastalarında morbidite ve mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır (12,13,14,15).Sempatik sinir sisteminin etkilerini bloke ederek etkilerini gösterirler. Beta blokerler klinik olarak stabil, volüm dengesi sağlanmış hastalarda düşük dozlardan başlanılıp, adım adım yüksek dozlara titre edilmelidir.

2.1.4.3. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

Aldactone ve eplerenonun dahil olduğu bu grup ilaçlar düşük ef li kalp yetersizliği olan hastalarda medikal tedavinin yapıtaşlarından birisidir. Mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin (MRA'lar) kalp yetersizliğinde mortaliteyi azalttığını gösteren önemli çalışmalardan biri **RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)** çalışmasıdır. Bu çalışma, aldosteron antagonisti olan spironolaktonun kalp yetersizliği tedavisinde etkinliğini araştırmış ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde mortaliteyi azalttığını göstermiştir.(16)Eplerenon ise aldosteron reseptörerine spironolaktona göre daha spesifik bağlanması nedeniyle jinekomasti yan etkisini spironolaktona göre daha az yapar.

2.1.4.4. SGLT-2 İnhibitörleri

SGLT-2 inhibitörleri (Sodyum Glukoz Kontrantransportör-2 inhibitörleri), kalp yetersizliği tedavisinde önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Bu ilaçlar, böbreklerdeki SGLT-2 kanalını engelleyerek glukozun böbreklerden geri emilmesini engeller, böylece idrarla daha fazla glukoz atılmasına ve dolayısıyla kan şekeri seviyelerinin düşmesine yardımcı olur. Bununla birlikte, bu ilaçların kalp yetersizliği üzerindeki etkileri, özellikle son yıllarda yapılan araştırmalarla daha net bir şekilde anlaşılmaktadır.Yapılan çalışmalar neticesinde SGLT-2 inhibitörleri son yayınlanan esc kalp yetersizliği klavuzunda da medikal tedaviler arasına class 1 öneri olarak girmiştir(6). SGLT-2 inhibitörleri, böbreklerden daha fazla su ve sodyum atılmasını sağlar. Bu, vücutta aşırı sıvı birikiminin önlenmesine yardımcı olur ve böylece kalp yetersizliği olan hastalarda kalbin üzerindeki yükü azaltır. Çeşitli klinik çalışmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin kalp yetersizliği hastalarında hastane yatışlarını ve mortaliteyi (ölüm oranını) azalttığını göstermiştir. EMPEROR-Reduced ve DAPA-HF çalışmaları SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozin ve dapagliflozinin kalp yetersizliği ile ilişkili hastaneye yatışları ve kardiyovasküler ölümleri önemli ölçüde azaltığını göstermiştir(17).DELİVER VE EMPRERROR-PRESERVED çalışmalarında da SGLT-2 inhibitörlerinin orta düzeyde azalmış ejeksiyon fraksiyonlu ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde mortaliteyi azalttıkları görülmüştür(18,19). SGLT-2 inhibitörlerinin en yaygın yan etkileri idrar yolu enfeksiyonları, genital mantar enfeksiyonları ve dehidratasyondur. Bunun dışında, bazı hastalarda

hipotansiyon (düşük kan basıncı) da görülebilir. Ancak genel olarak bu ilaçlar, iyi tolere edilir.

2.1.4.5. Diüretikler

Kalp yetersizliği hastalarında diüretikler vücuttaki konjesyon bulgularını azaltarak semptomatik rahatlama sağlarlar.EF den bağımsız olarak yüklenme bulguları olan hastalarda kullanılabilirler. Ancak diüretiklerin mortalite ve morbiditeye katkısı ile ilgili çalışma yapılmamıştır. En sık kullanılan diüretikler loop diüretikleri ve tiyazid türevi diüretiklerdir. Loop diüretikleri tiazid türevi dirüetiklere göre daha hızlı ama daha az diürez yaparlar.

2.1.4.6. İvabradin

İvabr**adin**, özellikle sinüs ritminde kalp hızı betabloker tedavisine rağmen ≥*70* olan EF ≤35 hastalarda kalp hızını düşürmek için etkili bir tedavi seçeneğidir. ESC kalp yetersizliği klavuzunda da class2a olarak önerilmektedir. Sinüs nodunda Funny kanal blokajı yaparak etkisini gösterir. Atriyal fibrilasyon gibi düzensiz ritimlerde etkisizdir. Ivabradin, bradikardi oluşturmadan, sadece kalp hızını azaltarak kalbin enerji tüketimini azaltır ve kalp miyokardın oksijen ihtiyacını düşürür.

2.1.4.7. Digoksin

Digoksin**,** HFrEF hastalarında atriyal fibrilasyon gibi ritm bozuklukları olanlar için ventriküler hız kontrolü sağlamada kullanılır**.** Ayrıca optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan EF 35 den düşük olan hastalarda hastane yatışlarını azaltnak için kullanılabilir(6). Semptomların iyileştirilmesi **ve** yaşam kalitesinin artırılması açısından faydalıdır, ancak kardiyovasküler mortaliteyi azaltma konusunda herhangi bir etkisi yoktur.

2.1.4.8. Hidralazin-isosorbid dinitrat kombinasyonu

Hidralazin, damarları genişleten bir vazodilatördür, isosorbit dinitrat ise nitrik oksit salınımını artırarak damar genişlemesi sağlar. Birlikte kullanıldığında, preload ve afterload üzerinde etkili olarak kalp üzerindeki yükü azaltır. DEFKY hastalarında bu kombine tedavinin kullanımıyla ilgili kanıt gösterilememişken siyah ırktan oluşan

küçük bir grup ileri evre KY hastalarında yapılan çalışmada; optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastaların tedavisine eklenmiş ve mortalitede ve hastane yatışlarında azalma olduğu gösterilmiştir(20).

2.1.4.9. Soluable Guanilat Siklaz Stimülatörleri

Optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan DEFKY hastalarına sınıf 2b öneri ile başlanabilir(6).VICTORIA çalışmasında vericiguat'ın kardiyovasküler mortalite ve kalp yetersizliği nedenli yatışları azalttığı ancak tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (21). Yeni ilaçlardan olan kardiyak myozin aktivatör olarak etki eden omecamtiv mecarbil; GALACTIC-HF çalışmasında kardiyovasküler mortalitede %8 azalma sağladığı izlendi fakar bu düşüş anlamlı olmadığı için henüz KY'de kullanım endikasyonu almamıştır(22).

Tablo 5: Kalp yetersizliği class 1 medikal tedavi önerileri

ACEİ/ARB/ARNİ BETA BLOKER MRA SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ	CLASS 1

2.1.5. Kalp Yetersizliğinde Cerrahi Dışı Cihaz Tedavileri

Kalp yetersizliğinde cerrahi dışı cihaz tedavileri, özellikle ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda yaşam kalitesini artırmak, semptomları hafifletmek ve hastaneye yatışları azaltmak amacıyla kullanılır. Bu tür cihazlar genellikle minimal invaziv (cerrahi olmayan ya da çok sınırlı cerrahiyle yerleştirilen) yöntemlerle uygulanır. İşte cerrahi dışı cihaz tedavilerinin başlıcaları şunlardır:

2.1.5.1. İmplante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör (ICD)

ICD nin amacı kalp yetersizliği olan hastalarda malign aritmi dolayısıyla oluşan ani kardiyak ölümü önlemektir. ICD kalp yetersizliği olan hastalarda primer ve sekonder koruma amaçlı takılır.2021 ESC Kalp Yetersizliği Kılavuzu'na göre, implante edilebilir defibrilatör (ICD) tedavisi için öneriler şu şekildedir(6):

Sekonder koruma amaçlı

Hemodinamik olarak instabil ventriküler taşiaritmi veya ventriküler fibrilasyon geçirmiş hastalara geri dönüşümlü bir sebep yoksa ve son 48 saat içerinde MI geçirmemişse class 1 olarak ICD takılmalıdır. Bu hastalar, ICD tedavisi ile ani kardiyak ölüm riskinin azaltılması için uygundur.

Primer koruma amaçlı

-Optimal medikal tedaviye(OMT) rağmen semptomatik HF (NYHA II-III), iskemik etyolojili LVEF ≤35%, iyi fonksiyonel sağkalım beklentisi olan ve son 40 gün içerinde MI geçirmemiş olan hastalara class1 ile ICD takılmalıdır.

-Optimal medikal tedaviye(OMT) rağmen semptomatik HF (NYHA II-III), non iskemik etyolojili LVEF ≤35%, OMT'ye rağmen, iyi fonksiyonel sağkalım beklentisi olan hastalara class2a önerisiyle ICD takılmalıdır.

-MI sonrası <40 gün içinde ICD implantasyonu önerilmez.

2.1.5.2. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (CRT)

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (CRT)'nin amacı, kalp yetersizliği olan ve elektriksel iletim bozukluğu nedeniyle sol ventrikülün senkronize kasılamadığı hastalarda ventriküler kasılmaları yeniden senkronize ederek kalp pompa fonksiyonunu iyileştirmektir.2021 ESC kalp yetersizliği kılavuzuna göre CRT endikasyonları şu şekildedir(6):

- LVEF ≤35%, QRS ≥150 ms, sol dal bloğu (LBBB), semptomatik class 1
- LVEF ≤35%, QRS ≥150 ms,, sol dal bloğu (LBBB)yok ,semptomatik class 2a
- LVEF ≤35%, QRS 130–149 ms, sol dal bloğu (LBBB),semptomatik class 2a
- LVEF ≤35%, QRS 130–149 ms, sol dal bloğu (LBBB) yok, semptomatik class 2b
- Düşük Ef si olup yüksek dereceli AV blokla gelen ve pace ihtiyacı olan hasta class 1
- Düşük EF Lli ve ICD si olup OMT ye rağmen semptomatik hasta CRT ye upgrade edilmelidir class 2a

- CRT QRS <130 MSN İSE EF si düşük kalp yetersizliği olan hastalarda önerilmez.

2.2. İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ

Geniş anlamda, "ileri" kalp yetersizliği, kılavuz tarafından yönlendirilen optimal tıbbi tedavi ve cerrahi dışı cihaz tedavisine rağmen persistan veya progresif semptomlar ve ventriküler disfonksiyon ile karakterize bir klinik sendromu tanımlar(23). İleri evre kalp yetmezliği hastaları NYHA 3 – 4 evresindeki hastalar olup maksimal medikal tedaviye rağmen hala semptomatik olup end organ hasarlarının da kliniğe eklendiği bir durumdadırlar.AHA ya göre evre D grubundaki hastalar ileri evre kalp yetersizliği tanımlasına uygun hastalardır.Bu hastaların genelde sık dekompanzasyonu olur ve hastane yatışları gerekir.İleri evre kalp yetersizliği bulunan hastalar genellikle mekanik destek cihazı veya kalp transplantasyonu adayı konumundadırlar(24).ESC 2021 yılında yayınlanan kılavuzda ileri evre kalp yetersizliğini tablo 5 de gösterildiği gibi tanımlamıştır(6).

Tablo 6: İleri Evre Kalp Yetersizliği Kriterleri

Optimal medikal tedaviye rağmen tüm kriterler karşılanmalı;
1- Ciddi ve persistan kalp yetmezliği semptomları (NYHA evre 3 veya evre 4)
2- Ciddi kardiak disfonksiyon, tanımlananlardan en az biri; - Sol ventrikül EF ≤ %30 - İzole sağ ventrikül yetmezliği (örneğin, Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi) Opere edilemeyecek ciddi kapak bozukluğu - Opere edilemeyecek ciddi konjenital anomali - Persistan yüksek (veya artan) BNP veya NT-proBNP değerleri ve ciddi sol ventrikül diastolik disfonksiyonu veya yapısal anormallikleri (HFpEF tanı kriterlerine göre)
3- Yüksek doz diüretik (veya diüretik kombinasyonu) gerektiren pulmoner veya sistemik konjesyon epizotları veya inotrop ya da vazoaktif amin gerektiren düşük debi epizotları veya son 12 ayda >1 plansız vizite ya da hastaneye yatışa neden olan malign aritmiler
4- Egzersiz kapasitesinde ciddi yetersizlik, egzersizi tolere edememe, düşük 6 dakika yürüme testi (<300m) veya pik VO2<12ml/kg/dk veya predikte edilen değere göre <%50 olması, kardiak orijinli olduğunun gösterilmesi
BNP: B tipi natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptid, VO2: oksijen tüketimi

2.2.1. Epidemiyoloji

İleri evre HF'nin tahmini yaygınlığı HF popülasyonunda %1 ile %10 arasında değişmektedir(8). İleri HF yönetimindeki gelişmelere rağmen, bu hastalar için prognoz olumsuz olmaya devam etmektedir ve tahmini 1 yıllık ölüm oranı %25 ile %75 arasındadır. Kalp transplantasyonu ve uzun süreli mekanik destek cihazı(MDC) dahil olmak üzere ileri tedavilerin doğru bir şekilde tanımlanmasını ve zamanında kullanılmasını sağlamak için ileri HF'nin kesin ve kapsamlı bir tanımının yapılması zorunludur (25).

2.2.2. İleri Evre Kalp Yetersizliği Yönetimi

İleri evre kalp yetersizliği hastaları medikal ve cerrahi dışı cihaz tedavilerinin ötesinde kalp nakli, mekanik destek cihazı veya palyatif tedavi gibi tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyarlar. İleri evre kalp yetersizliği olan hasta grubunu erken teşhis etmek tedaviyi ve ölüm oranını etkileyeceğinden önemlidir. İleri evre kalp yetersizliği için kriterler belirlenmiş olsa da mutlaka;

-Hasta, tolere edebildiği ölçüde, kılavuzlara uygun tıbbi tedaviyi alıyor mu?

-Hasta, yaşam tarzı önerilerine (sıvı ve tuz kısıtlaması, fizik aktivite v.b.) uyuyor mu?

-Kardiyotoksik madde ve ajanlara maruz kalıyor mu?

-Uygunsuz ilaç etkileşimi var mı?

-Resenkronizasyon tedavisi açısından değerlendirilmiş (ya da uygulanmış) mı?

-Hastalığın gidişatını olumsuz etkileyebilecek araya giren bir neden var mı (enfeksiyon, anemi, pulmoner emboli, iskemi, iskemik mitral yetersizliği, kalp dışı ameliyat vb)? soruları araştırılmalı ve sorulmalıdır(26).İleri evre KY'nin ilerleyip tedaviye dirençli hale geldiğini anlamak için hastaların klinik bulgular açısından yakından takip edilmesi gerekir. İleri evre kalp yetersizliği olan hastalar mcs veya nakil adayı oldukları için hastaların 3. basamak sağlık hizmeti veren kalp nakli ve mekanik destek cihaz uygulamasını gerçekleştirebilen kurumlara yönlendirilmelidir (26). INTERMACS (The Interagency Registry for Mec- hanically Assisted Circulatory Support), 2006 yılından bu yana, FDA (Food and Drug Administration) onaylı MDC için hasta seçimi ve yönetimini iyileştirmek amacıyla ileriye dönük olarak

veri toplamak ve paylaşmaya yönelik oluşturulan bir kayıt sistemidir. INTERMACS verileri ışığında destek cihazına aday olan hastaları daha iyi tanımlamak ve seçebilmek için İEKY 7 alt gruba ayrılmıştır(27).

Tablo 7: INTERMACS kalp yetersizliği profilleri

EVRE 1	Kritik kardiyojenik şoktaki hastalar (Crash and burn): Yaşamı tehdit eden hipotansiyon, hızla artırılan inotrop ve vazopressör desteği ile birlikte derinleşen asidoz ve artan laktat düzeyleri ile doğrulanan organ perfüzyonunda kritik azalma olması .Bu hastalara saatler içinde müdahale gerekir.
EVRE 2	İlerleyici kötüleşme gösteren hastalar (Sliding fast): İnotrop desteğe bağımlı halde iken beslenme, böbrek fonksiyonları, sıvı tutulumu ya da diğer genel durum bulgularında kötüleşme belirtilerinin olması. Aritmi, iskemi ya da başka intolerans nedenlerinden dolayı inotrop ajanlara devam edilemeyen ve dirençli sıvı yükü devam eden ve belki de perfüzyon bozukluğu görülen hastalar da bu gruptadır. Bu hastalara birkaç gün içinde müdahale gerekir.
EVRE 3	İnotroplara bağımlı ama stabil olan hastalar (Stabil fakat bağımlı): Orta-yüksek doz intravenöz inotrop tedavi altında ya da pek çok denemeye rağmen geçici destek cihazından ayrılamayan (hipotansiyon, belirtilerde kötüleşme, renal perfüzyonda bozulma nedeniyle) ama MDC ile klinik olarak stabil hale gelmiş hastalar. Bu hastalara haftalara veya birkaç ay süren elektif zaman içinde müdahale gerekir.
EVRE 4	Evde oral tedavi ile istirahat semptomları olan hastalar (frequent flyer): Evde oral tedavi alan ama sık sık istirahatte ya da ev içi hafif aktivitelerle (giyinme, banyo gibi) konjesyon bulguları gelişen hastalar. Ortopne, hafif ev içi aktivite- lerle nefes darlığı, gastrointestinal yakınmalar (karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık), hareketleri nefes almayı kısıtlayıcı asit ya da ciddi alt ekstremite ödemi olabilir .Bu hastalara haftalar veya birkaç ay içerisinde elektif müdahale gerekir.
EVRE 5	Egzersiz intoleransı olan hastalar (house bound): İstirahatte rahat fakat herhangi bir aktiviteyi yapamayan ev içinde yaşamını sürdürebilen hastalar. Müdahale aciliyeti değişken olup hastanın beslenme organ disfonksiyonu ve aktivite durumuna göre değişir.
EVRE 6	Kısıtlı egzersiz yapabilen hastalar (walking wounded): Sıvı yüklenmesi olmadan istirahatte rahat ve bazı aktiviteleri yapabilen hastalar. Günlük yaşam aktivitelerinde ve ev dışı hafif aktivitelerde rahat (arkadaş ziyaretleri, restorana gitme gibi) fakat daha fazla aktivite ile kısa sürede yorgunluk hissi gelişen hastalar. Müdahale aciliyeti değişken olup hastanın beslenme organ disfonksiyonu ve aktivite durumuna göre değişir.
EVRE 7	İleri NYHA evre III hastalar: Daha önce dekompansasyon atakları geçirmiş olmasına rağmen klinik olarak stabil makul aktivite düzeyini yapabilen hastalar. Genellikle bu hastalar bir bloktan daha fazla yürüyebilirler. Son bir ay içe- risinde hastaneye yatış ya da intravenöz diüretik gerektiren herhangi bir dekompansasyon hastayı altıncı kategori hastası haline getirir. Kalp nakli veya mcs bu aşamada gerekli olmayabilir.

2.2.2.1. Mekanik Destek Cihazları

İleri evre kalp yetersizliğinde altın standart tedavi eğer nakile kontendike durum yoksa ortotropik kalp naklidir. Fakat donör kalp azlığı, kontrendikasyonlar, risk faktörleri nedeni ile nakil olabilen hasta sayısı sınırlıdır(24). Mekanik destek cihazları nakil olamayan hasta gurubuna alternatif olarak görülmekte ve semptomları azaltarak sağ kalımı arttırmada etkin bulunmuştur. Mekanik destek cihazları içerisinde: intra-aortik balon pompası (İABP), ekstrakorporal memran oksijenatörü (ECMO), Tandem Heart, sol ventrikül destek cihazı (LVAD), biventriküler destek cihazı (BiVAD), İmpella yer alır. Bunlardan ECMO, İmpella, İABP ve Tandem Heart geçici mekanik detstek cihazı grubundayken LVAD, BiVAD kalıcı mekanik destek cihazı grubundadır.

2.2.2.1.1. Geçici Mekanik Destek Cihazları

Geçici mekanik destek cihazları; kritik organlara yeterli perfüzyonu sağlamayı, ventrikül preloadc ve afterloadını düşürerek diyastol sonu basıncını ve oksijen tüketimini azaltmayı amaçlayan sistemlerdir. Hipotansif olup inotropik ilaçlara cevap vermeyen veya yüksek doz inotrop ile hemodinaminin sağlanabildiği tüm kardiyojenik şoktaki hastalar MDC adayıdır. Ancak MDC kalıcı bir tedavi olmayıp hasta stabilize oluncaya kadar veya başka bir tedaviye köprü olarak kullanılmalıdır. Bu nedenle sürveyinin kısa olduğu bilinen terminal safhadaki hasta grubunda mekanik destek cihazları MDC için endike değildir ve bu hasta grubuna palyatif destek verilmelidir. Geçici MDC'ler; INTERMACS 1 veya 2 olan hastalarda hemodinamik stabilizasyonu sağlayıp (kalıcı MDC için kontrendikasyonlar dışlandıktan sonra) VAD ya da kalp nakli için uygun hale getirmek (bridge to decision-BTD/ bridge to bridge-BTB) amacıyla kullanılabilirler. Ayrıca geri dönüşümü olabilecek bir neden varlığında kardiyak fonksiyonlar düzelene kadar destek amacıyla takılabilirler (bridge to recovery-BTR) .İABP'yle yapılan SHOCK-2 çalışmasında; kardiyojenik şok ile gelen revaskülarizasyon yapılmış akut miyokard enfarktüslü hasta grubunda İABP'nin medikal tedaviye herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir (28). ESC nin 2021 yılındaki kalp yetersizliği kılavuzunda da İABP'nin kardiyojenik şoktaki post-miyokard enfarktüslü hastalarda rutin kullanımı önerilmemektedir (6). İABP'yle yapılan SHOCK-2 çalışmasında; kardiyojenik şok ile gelen revaskülarizasyon

yapılmış akut miyokard enfarktüslü hastalarda İABP'nin medikal tedaviye herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir (27). ESC nin 2021 yılındaki kalp yetersizliği kılavuzunda da İABP'nin kardiyojenik şoktaki post-miyokard enfarktüslü hastalarda rutin kullanımı önerilmemektedir (6). İmpellanın kardiyojenik şoktaki MI hastalarında İABP ile kıyaslandığı İSAR-SHOCK çalışmasında İABP'ye göre İMPELLA nın daha yüksek kardiyak output sağladığı görüldü fakat sağkalım farkı saptanmadı (29).Yine düşük ef li yüksek riskli PCİ yapılacak hastalarda impella ile iabp kıyaslanmış ve 30 günlük mortalite farkı izlenmemiştir. Ancak 90 günlük takipte Impella lehine MACE in azaldığı sonuçlar gözlenmiştir(30). TandemHeart ise transseptal ponksiyon gerektirdiği için yerleştirmesi uzmanlık ister. Ayrıca daha fazla kanama ve vasküler hasar gibi komplikasyonlara sebep olur.Diğer cihazlara göre daha invaziv, ama daha fazla dolaşım desteği sağlar.Yine diğer mdc ler gibi özellikle kardiyojenik şok durumlarında kullanılır.İABP ve İmpellaya göre daha fazla hemodinamik destek sağladığı görülmüştür.Veno-arterial ECMO ile ilgili çalışmalar yeterli olmayıp gözlemsel çalışmalardan yapılan bir meta-analizde; kardiyojenik şokta veyakardiyak arrest olan hastalarda veno-arterial ECMO'nun kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

2.2.2.1.2. Kalıcı Destek Cihazları

Sol ventrikül destek cihazı (LVAD); en fazla kullanılan mekanik destek cihazıdır ve kanı sol ventrikülden alıp (inflow kanül) aorta(outflow kanül) pompalar. MDC; kanı Rv den pulmoner artere pompalamak için kullanılır ise RVAD , her iki ventriküle de yerleştirildiğinde BİVAD olarak isimlendirilir.REMATCH çalışmasında nakile uygun olmayan hastalarda LVAD takılan ile medikal tedavi uygulanan hasta grupları karşılaştırılmış ve 1 yıllık sağ kalımda LVAD takılanlarda sağkalım %52 medikal tedavi uygulananlarda %25 olarak görülmüştür ve LVAD in mortaliteyi azalttığı izlenmiştir (31).İleri evre kalp yetersizliği olan hastalarda LVAD takılabilmesi için uygunluk kriterleri tablo 8 deki gibidir(6).

Tablo 8: İleri evre kalp yetersizliğinde LVAD için uygunluk kriterlerleri

Optimal KY tedavisine rağmen ciddi kalp yetersizliği semptomları olması; ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya ciddi triküspit yetersizliği olmaması, majör bir kontrendikasyonun olmaması, stabil bir psikososyal çevrede olmakla birlikte aşağıdakilerden birinin olması;
1. Sol ventrikül EF<%25 ve egzersiz intoleransı ya da VO_2 <12 ml/kg/dak ve/veya beklenenden %50 daha az olması
2. Son bir yılda tetikleyen bir neden olmaksızın kalp yetersizliğinde kötüleşme nedeniyle ≥3 hastane yatışı
3. İnotropik desteğe bağımlı olma veya mekanik destek cihazına bağımlı olma durumu
4. Perfüzyon azlığı veya sol ventrikül diyastol sonu basınç artışına (Pulmoner kapiller wedge basıncı ≥20 mmHg ve sistolik kan basıncı ≤90 mmhg veya kardiyak indeks ≤ 2 L/dak/m^2) bağlı progresif organ disfonksiyonu (böbrek/karaciğer fonksiyonlarında bozulma, Tip 2 Pulmoner Hipertansiyon, kardiyak kaşeksi)

LVAD için kontrendike durumlar uzun dönem oral antikoagülasyon kullanması kontrendike olan, aktif enfeksiyonu olan, ileri derece renal disfonksiyonu olan ve ventriküler aritmileri olan hastalar olarak belirtilmiştir (6).

ISHLT nin (International Society for Heart and Lung Transplantation) 2023 te yayınlanmış olan kılavuzunda LVAD için majör kontrendikasyonlar; irreversible organ yetersizliği olan hastalar, ciddi nöromusküler hastalığı olanlar, aktif malignitesi olup survey <2 yıl olanlar, gebeler, psikososyal durumu uygun olmayanlar, aktif alkol veya/uyuşturucu kullananlar, ciddi malnütrisyon bozukluğu olanlar şeklinde belirtmiştir. Yaş ile ilgili sınırlama konulmamıştır (32).

LVAD için hasta seçimi yapılırken hangi amaçla takılması planlandığı önemlidir. ISHLT 2023 yılında yayınladığı kılavuzunda LVAD'ı takılma amacına göre kanıt düzeylerine göre clasifiye etmiştir(32):

-Transplantasyona köprüleme (bridge to cardiac transplantation/ BTT) ve nakile uygun olmayan ileri evre Kalp yetersizliği olan hastalarda kalıcı tedavi (destination therapy/ DT) olacak şekilde iki major endikasyon olarak önermiştir (sınıf 1 öneri).

- LVAD, hasta transplantasyona uygun aday haline gelene kadar bridge to candidacy (BTC) amaçlı takılabilir (sınıf 1 öneri).

-Dilate kardiyomiyopati, miyokardit, miyokard enfarktüsü sonrası gelişen kardiyojenik şok gibi reversibl zamanla yeterli kalp fonksiyonuna ulaşılabileceği ve

nakil ihtiyacı olmayacağı tahmin edilen hastalara bridge to recovery (BTR) amaçlı takılabilir (sınıf 2a öneri) .

Hangi hastalara ne zaman LVAD takılacağına karar vermede INTERMACS sınıflamasını değerlendirmek gerekir.Hangi hastalara ne zaman LVAD takılacağına karar vermede INTERMACS sınıflamasını değerlendirmek gerekir.Kardiyojenik şokta olan hipotansif derin asidoz ve laktat yükskeliği olan INTERMACS 1 grubundaki hastalara öncelikle geçici MDC takılması ve durumu düzeldikten sonra hastanın kalıcı MDC açısından değerlendirilmesi önerilir.INTERMACS 2 -7 grubundaki hastalar INTERMACS 1 e göre daha fazla sağ kalım oranına sahiptir. INTERMACS 4-7 hastalarında sağ kalım %80'nin üzerinde, INTERMACS 2 ve 3'te bu oran %80'lere ulaşmaktadır. INTERMACS 1'de ise bir yıllık sağ kalım %76 oranındadır(33).

2.2.2.2. Kalp Transplantasyonu

Kullanılan tüm medikal tedavi ve destek cihazlarına rağmen ileri evre kalp yetersizliğinde altın standart tedavi kalp naklidir. ISHLT verilerine göre yetişkin kalp nakil alıcılarının ortalama sağ kalımı >12 yıl iken ileri tedavi seçeneklerinin yapılmadığı evre D hastalarının ortalama sağ kalımı <2 yıldır (34). Kalp transplantasyonu fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir. Uygun verici organı sayısındaki kısıtlılığa bağlı olarak trans- plantasyon listesinde uzun süre bekleyen hasta sayısında artış olmuştur. Alıcı ve verici seçimi, ameliyat sürecindeki bakım ve immunsüpresif tedavi ile fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi gibi konulardaki büyük ilerlemeler kalp trans- plantasyonu sonuçlarında anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. . Tek başına LVEF'sinin düşük olması veya NYHA fonksiyonel sınıfının yüksek olması transplan- tasyon kararının verilmesi için yeterli değildir. Hasta- nın kalp yetersizliği açısından içinde bulunduğu risk sınıfını belirlemek için bazı risk skorlama sistemleri önerilmiştir. Bu skorlamalar hastaların transplantasyon programına alınması sırasında kullanılabilirler(35). Aaronson ve ark. tarafından önerilen "Heart Failure Survival Score" skorlamasında; iskemik kardiyomiyopati varlığı, intraventriküler ileti gecikmesi (QRS >120 ms), LVEF, istirahat kalp hızı, ortalama arter kan basıncı, VO_2 max ve serum sodyum konsantrasyonu değerleri kullanılmıştır. Skorlama sonucuna göre hastalar yüksek, orta ve düşük risk

kategorilerine ayrılmıştır(36). Levy ve ark. tarafından da “The Seatt- le Heart Failure Model” adını verdikleri yaş, LVEF, NYHA sınıfı, sistolik kan basıncı, kiloya göre uyar- lanmış diüretik dozu, lenfosit sayısı, hemoglobin dü zeyi, serum sodyum düzeyi, total kolesterol düzeyi, ürik asit düzeyi, cinsiyet, iskemik kardiyomiyopati varlığı, QRS >120 ms, ICD/kardiyak resenkronizasyon tedavisi, beta bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri (ARB), potasyum tutucu diüretik, statin ve allopurinol kullanımı durumuna göre bir skorlama önerilmiştir(37).Önerilen risk skorlama sistemleri transplantasyon adayı seçiminde kullanılabilecek başvuru kaynaklarıdır. Ancak aday seçiminde hiçbir skorlama sistemi tek başına bir kriter olarak kullanılmamalıdır. Her merkez güncel kılavuzlar ve risk skorlamalarını birlikte değerlendirerek kendi hasta popülasyonu açısından en uygun kriterleri belirlemelidir. Kalp nakli sonrası erken ve geç dönemde komplikasyonlar görülebilir. Erken dönemde en sık görülen komplikasyonlar akut rejeksiyon,çoklu organ yetersizliği ,primer allogreft disfonksiyonu,enfeksiyondur.Uzun dönemde izlenen problemler genelde immunsupresif ilaçların yan etkileri ile ilgilidir. Bunlar hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kronik böbrek yetersizliği, kanser ve osteoporozdur. ESC 2021 kalp yetersizliği kılavuzuna göre kalp transplantasyonu endikasyon ve kontendikasyonları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir(6):

Tablo 9: Kalp transplantasyonu endikasyon ve kontrendikasyonları

ENDİKASYONLAR
İleri evre kalp yetersizliği
Başka tedavi şansının olmaması (BTT amaçlı yapılan LVAD hariç)
KONTRENDİKASYONLAR
Aktif enfeksiyon (rölatif kontrendikasyon)
Ciddi periferik arterial veya serebrovasküler hastalık
Farmakolojik irreversible pulmoner hipertansiyon (LVAD artmış pulmoner direnci tersine çevirebileceği için adaylar yeniden değerlendirilebilir)
Kötü prognozlu malignite
İrreversible karaciğer (siroz) veya böbrek disfonksiyonu (kreatin klirensi <30 Ml/dak/1,73m^2). Kombine kalp-böbrek/ kalp-karaciğer nakli düşünülebilir.
Multiorgan tutulumlu sistemik hastalıklar
Kötü prognozlu diğer ciddi komorbiditeler
Transplantasyon öncesi BMI>35 kg/m^2
Mevcut alkol ve uyuşturucu bağımlılığı
Psikolojik durumun uygun olmaması
Taburculuk sonrası bakım için yetersiz sosyal destek

2.2. İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ VE ATRİYAL FİBRİLASYON

Atriyal fibrilasyon (AF), dünya çapında en sık görülen aritmi olup nüfusun %1'ini etkiler. Geleneksel olarak, stroke bunun en korkulan sonucu olmuştur, ancak kalp yetersizliği (HF) aslında en sık görülen komplikasyondur ve hastaların stroke ile karşılaştırıldığında HF'den ölme riski 4 kat daha fazladır. Bilinen HF'si olan hastalar arasında AF en sık görülen aritmi olup, düşük ejeksiyon fraksiyonlu (HFrEF) yaygın HF'li hastaların yaklaşık üçte birini etkiler ve New York Kalp Derneği (NYHA) sınıfının yükselmesiyle artar(38).Kalp yetersizliği hastalarında birlikte atriyal fibrilasyonun olması bu hastalrda kliniğin daha da kötüleşmesine ve mortalite artışına yol açmaktadır.Atriyal fibrilasyonun neden olduğu sol atriyal dilatasyona sekonder sol ventrikül diyastolik basıncının artması,af ile birlikte atriyal kontraksiyonun ortadan

kalkmasıyla sol ventrikül dolumunun bozulması ve CO'nun düşmesi, biatriyal dilatasyonu sekonder mitral ve triküspit yetersizliğinin gelişmesi, sol atriyumun pulmoner ven ve kapillerle ilişkisinin olmasından dolayı pulmoner konjesyonun

gelişmesi atriyal fibrilasyonun kalp yetersizliği olan hastalarda kliniğin kötüleşmesini açıklayan nedenlerdir(39). HFrEF ve AF'nin klinik sunumu 2 fenotipe ayrılır:

1-Hem yeni başlangıçlı hızlı AF hem de taşikardi aracılı kardiyomiyopatiden kaynaklanan yeni başlangıçlı semptomatik HFrEF ile eş zamanlı sunum (burada AF kardiyomiyopatiye neden olur/katkıda bulunur)

2-Daha sonra sekonder AF ile komplike hale gelen kronik HFrEF (burada AF kardiyomiyopatinin bir sonucudur). Bu ayrımı yapmak genellikle zordur ve bazı hastalarda kronik HFrEF ve hızlı sekonder AF ile karışık bir sunum olabilir ve bu daha sonra LV fonksiyonunda üst üste binen taşikardi aracılı bozulmaya yol açabilir(38). Taşikardiyomiyopatinin aksine, düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastaların birçoğu kardiyomiyopatik süreçlerinin (iskemik ve iskemik olmayan HFrEF) bir komplikasyonu olarak AF geliştirir. Böyle durumlarda AF kardiyomiyopatide nedensel değildir ancak aralıklı kötüleşen semptomlar ve dekompanzasyon nedenli hastaneye yatışı ile ilişkilidir(40). HFrEF'de AF prevalansı, HF şiddeti kötüleştikçe artar ve NYHA sınıf I HF 'de ortalama ≈%4 iken ileri sınıf IV HF'de yaklaşık %45 ila %50'dir(41). Altta yatan kardiyomiyopatik sürecin önemi önce düşük ejeksiyon fraksiyonlıu kalp yetersizliği gelişip ardından gelecekte AF gelişen hastalarda artan mortalite ile vurgulanmaktadır; bu, AF ve HFrEF'nin aynı anda teşhis edilmesi veya önce AF'nin ardından gelecekte HFrEF teşhisi konması ile karşılaştırıldığında daha da belirgindir(42). HFrEF'de AF öyküsü olan hastalarda sinüs ritminin varlığı, hız/ritim kontrol stratejilerinden bağımsız olarak daha iyi bir prognoz ile ilişkilidir; bu, HFrEF'li hastaların çoğunda AF'nin altta yatan kardiyomiyopatilerinin ilerlemesiyle ilişkili olduğunu gösterir(43).

HFrEF'li (düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği) hastalarda yeni başlayan atriyal fibrilasyon (AF), kalp yetersizliği sebebiyle artan hospitalizasyon ve ölüm oranıyla ilişkilidir ve bu riskler, permanant AF'si olan HFrEF hastalarına göre daha yüksektir. Bu durum, kötüleşen kalp yetersizliği ve hacim durumunun yeni başlayan AF ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Diüretikler, konjesyonu olan hastalarda hemodinamiyi stabilize etmek ve sol atriyum (LA) strain ölçümlerine göre atriyal fonksiyonu iyileştirmek için kullanılmalıdır(44).Kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon birlikteliğinin hospitalizasyon ve mortaliteyi artırmasından dolayı HFrEF li hastalarda ritim kontrol stratejisi çok önemlidir.

2.2.1. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu olan hastalarda farmakolojik ritm kontrolü

Düşük ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetersizliği olan hastalarda atriyal fibrilasyonu sinüs ritmine çevirmek hastane yatışı ve mortaliteyi azalttığı gösterimiş olsa da bu farmakolojik ritm kontrolü için geçerli değildir. AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure) çalışmasında, sekonder AF'si (atriyal fibrilasyon) olan hastalarda farmakolojik ritim kontrolü test edilmiştir. Bu çalışmada, EF'si <%35 olan HFrEF (düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği) hastaları ritim kontrolü veya hız kontrolü gruplarına atanmıştır. Bu gruptaki hastaların ef ortalaması %27 olup çoğu nyha 3-4 hastası idi.Çalışmada ritim kontrolü esas olarak amiodaron ile sağlanmıştır (%82 oranında), ve bu tedavi, hız kontrolüne kıyasla sinüs ritmini elde etmede daha etkili bulunmuştur (başlangıç EKG'sinde %54 olan AF oranı 4 yıl sonunda %27'ye düşerken, hız kontrol grubunda AF oranı takip süresince %59–70 arasında sabit kalmıştır).Ancak ritim kontrolünde bu başarıya rağmen, ölüm oranları, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlar, fonksiyonel durum ya da yaşam kalitesinde herhangi bir fark saptanmamıştır. Aksine, farmakolojik ritim kontrolü, AF ve bradiaritmi nedeniyle daha fazla hospitalizasyon ve elektriksel kardiyoversiyona 6 kat daha fazla ihtiyaç ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma, HFrEF ve sekonder AF'si olan hastalarda farmakolojik ritim kontrolünün birinci basamak yaklaşım olmaması gerektiğini göstermiştir(45).Yapılan AFFIRM çalışmasında da klinik sonlanım olarak hız ve farmakolojik ritm kontörlü arasında anlamlı fark saptanmamıştır(46). Eğer farmakolojik ritim kontrolü HFrEF'li hastalarda kullanılıyorsa, bu öncelikle amiodaron ile yapılmaktadır. Ancak, yapılan SCD-HeFT denemesinde NYHA sınıf III HFrEF'li bir alt grupta amiodaronun hastalara zarar verebileceğine dair bir sonuç elde edildi. Amiadaronla ritm kontrolü yapılan hasta grubunda mortalitede %44 artış gözlendi(47). Amiodaron, β-blokajı, negatif inotropik ve vazodilatör özelliklere sahiptir, bu da akut olarak kalp debisini, kalp hızını ve kan basıncını azaltır. Randomize denemeler, amiodaron kullanımı sonrasında daha fazla bradikardi, daha fazla pacemaker ihtiyacı ve tolere edilebilecek maksimum beta bloker dozunun azalması gerektiğini göstermiştir. Bu nedenle, ritim kontrolü için kullanımı, kılavuzlara dayalı tıbbi tedaviyi optimize etme yeteneğini zayıflatabilir. Son zamanlarda sacubitril-valsartan ve SGLT2 inhibitörlerinin kalp yetersizliği tedavisine

eklenmesiyle, ritm kontrolü olarak amiadaronun kullanılması kan basıncını daha da düşürmektedir, bu da atriyal fibrilasyonu ve HFrEF'i olan hastaların optimal tıbbi tedaviyi tolere etmesini zorlaştırmaktadır. Dofetilid, HFrEF'te kullanılabilecek diğer bir antiaritmik ilaçtır. Bu ilaç, HFrEF'te amiodaron kadar hemodinamik olarak iyi tolere edilse de, dikkatli izleme gerektiren polimorfik ventriküler taşikardi riski daha yüksektir. Sotalol ve sınıf 1a ve 1c antiaritmik ilaçlar, negatif inotropik etkilere sahiptir ve HFrEF'te kullanılmamalıdır.

2.2.2. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu olan hastalarda kateter ablasyonu ile ritm kontrolü

Kateter ablasyonu, daha yüksek prosedürel risk ve maliyeti taşımakla birlikte, sinüs ritmini sürdürmede antiaritmiklerden daha etkilidir. Düşük ejeksiyon fraksiyonu olup atriyal fibrilasyon için kateter ablasyonun yapılmasının faydaları çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bu konuyla ilgili en büyük randomize çalışma, CASTLE-AF (Kateter Ablasyonu ile Sol Ventriküler Disfonksiyon ve Atriyal Fibrilasyonu Olan Hastalarda Standart Konvansiyonel Tedaviye Karşı Kateter Ablasyonu) çalışmasıdır. Bu çalışma, HFrEF, semptomatik AF, EF <%35, olan 363 hastayı kateter ablasyonu ve hız kontrolü yapılan gruba randomize etmiştir. Kateter ablasyonu ile mortalitede %47, HF hastaneye yatışlarında ise %44 azalma görülmüştür. Önemli miktarda kayıp veri ile LV EF ablasyon ile iyileşmiş, 1 yıl sonunda 6 dakikalık yürüme mesafesinde bir iyileşme sağlanmış, ancak takipte bu iyileşme sürdürülememiştir ve AF yükünde erken bir azalma gözlenmiş, bu azalma 5 yıla kadar devam etmiştir(48). CASTLE-HTX çalışmasında semptomatik AF ve ileri evre KY olan, kalp nakli veya sol ventrikül destek cihazı (LVAD) implantasyonu için uygun 194 hasta kateter ablasyonu ve medikal tedavi uygulananlar olarak iki gruba ayrılmıştır.Çalışmanın sonunda tüm nedenelere bağlı ölüm ablasyon grubunda %6, medikal tedavi grubunda %20 LVAD İmplantasyonu **a**blasyon grubunda %1, medikal tedavi grubunda %10 Acil kalp nakli **a**blasyon grubunda %1, medikal tedavi grubunda %6 Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonunda Değişim **a**blasyon grubunda +7.8%, medikal tedavi grubunda + 1.4% AF yükü değişimi **a**blasyon grubunda -31.4%, medikal tedavi grubunda -8.6% olarak görülmüştür.Bu sonlanımlara göre CASTLE-HTx çalışması, son evre KY ve semptomatik AF olan hastalarda kateter ablasyonunun, medikal tedaviye kıyasla daha

iyi klinik sonuçlar sağladığını göstermiştir(49).Daha küçük çalışmalar olan CAMTAF (Kalp Yetersizliğinde Atriyal Fibrilasyonun Kateter Ablasyonu ile Medikal Tedavisi) ve ARC-HF (Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Atriyal Fibrilasyon İçin Kateter Ablasyonu ile Medikal Hız Kontrolü) çalışmaları, ablasyon ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve fonksiyonel sonuçlarda iyileşme göstermiştir(50).Bir başka çalışma olan AATAC çalışmasında af için ef<40 olan hastalarda af için kateter ablasyonu ve amiadaron tedavisi karşılaştırılmıştır.Çalışma sonucunda AF'siz Yaşam Oranı Ablasyon grubunda: %70 Amiodaron grubunda: %34 tüm Nedenlere Bağlı Ölüm Ablasyon grubunda: %8 Amiodaron grubunda: %18 Hastaneye Yatış Oranı Ablasyon grubunda: %31 Amiodaron grubunda: %57 LVEF Değişimi Ablasyon grubunda: +9.6% Amiodaron grubunda: +4.2% 6 Dakikalık Yürüme Mesafesi Ablasyon grubunda: +27 m Amiodaron grubunda: +8 m ,Yaşam Kalitesi (MLHFQ Skoru**)** Ablasyon grubunda: -11 Amiodaron grubunda: -6 olarak görülmüştür(51). Bu sonuçlarla AATAC çalışması, kalp yetersizliği ve kalıcı atriyal fibrilasyonu olan hastalarda, kateter ablasyonunun amiodaron tedavisine göre daha üstün klinik sonuçlar sağladığını göstermektedir. Genel olarak bu çalışmalar, ileri evre HFrEF (düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği) ve AF (atriyal fibrilasyon) olan seçilmiş hastalarda, sinüs ritmini yeniden sağlamak ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla kateter ablasyonunun önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Ablasyon tedavisi, AF'nin tekrarlamaması oranını artırmakla kalmayıp, aynı zamanda sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirmekte, hastaneye yatışları azaltmaktadır. Bu nedenle, medikal tedavi optimize edilmiş olmasına rağmen semptomları devam eden AF ve HFrEF hastalarında, mevcut randomize çalışmalara göre kateter ablasyonu birinci basamak tedavi seçeneğidir. ESC'nin 2024 yılında yayınlanan son af kılavuzunda taşikardiyomyopati kaynaklı ef si düşmüş olan hastalrda kateter ablasyonu class1 endikasyon iler önerilirken HFrEF e sekonder af si olanlarda kateter balasyonu hospitalizasyonu ve surveyi uzatmak için class2a ile önerilmektedir(52).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. TÜRÜ VE EVRENİ

Çalışma retrospektif olarak düzenlendi. 2020-2024 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi nakil konseyine ardışık sunulan ileri evre kalp yetersizliği hastaları tarandı. Bunlar arasından elektiriksel kardiyoversiyon,af ablasyon,kalp transplantasyonu ve sol ventrikül destek cihazı (LVAD) kararı alınan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların kalp kateterizasyonu, ekokardiyografi, laboratuvar bulguları değerlendirildi. Hastaların kişisel bilgilerinin kayıt dosyalarında bulunmamasına özen gösterildi.

3.2. DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- EF %25'in altında olup aynı zamanda atriyal fibrilasyonu da olan hastalar
- 18 yaşından büyük olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Takiplerinde veri eksikliği olan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan, ileri evre böbrek yetersizliği (diyalizan/GFR<30ml/dk) olan hastalar

3.3. KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Çalışma grubundaki detaylı ekokardiyografisi, hastaların demografik özellikleri, kan parametreleri, kalp kateterizasyon bulguları ve medikal tedavi verileri hastane otomasyon sistemi üzerinden elde edildi.

3.4. HİPOTEZ VE DEĞİŞKENLER

H0 hipotezi: İleri evre kalp yetersizliği hastalarında atriyal fibrilasyonu bulunanlarda ritim kontrolünün uzun dönem sonlanımlara faydası yoktur.

H1 hipotezi: İleri evre kalp yetersizliği hastalarında atriyal fibrilasyonu bulunanlarda ritim kontrolünün uzun dönem sonlanımlara faydası vardır.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Başlangıç özellikleri, sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma (SD) ve kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak raporlandı. Tedavi ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar, uygun olduğunda **t-testi** veya **ki-kare testi** kullanılarak yapıldı. Lojistik regresyon **ve** GBM (gradyan artırmalı model**)** kullanılarak elde edilen eğilim puanları (propensity score), gruplar arasındaki klinik değişkenleri dengeleme yeteneklerine göre karşılaştırıldı. Bu dengeleme, ağırlıklandırma sonrası **st**andartlaştırılmış ortalama farkları (standardized mean differences) ile değerlendirildi. Tedavi (maruziyet) alma olasılığı, kardiyovasküler risk faktörleri**,** eşlik eden hastalıklar, iki grup arasında farklılık gösteren değişkenler ve önceki çalışmalar, önceden edinilmiş bilgi ve uzman görüşüne göre klinik olarak önemli kabul edilen değişkenler dahil olmak üzere, gözlemlenen başlangıç değişkenlerine bağlı olarak tahmin edildi. Eğilim puanına dayalı ters olasılık ağırlıkları hesaplandı ve 1. yüzdelik dilimin altındaki ve 99. yüzdelik dilimin üstündeki ağırlıklar bu sınır değerlerde kırpıldı (trimlendi). Ağırlıklandırma sonrasında hasta özelliklerinin dengesini değerlendirmek için standartlaştırılmış ortalama farkları kullanıldı Tedavi ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Cox orantısal tehlike regresyon modelleri kullanıldı. Bu ağırlıklar kullanılarak ağırlıklı Cox modelleri oluşturuldu ve çifte sağlam (double robust**)** yaklaşım uygulamak amacıyla, aynı değişkenler çok değişkenli modele de dahil edildi. Orantısal tehlike varsayımı test edildi ve ihlal edilmediği görüldü. Sonuçların kümülatif insidansını (ölüm, transplantasyon veya LVAD implantasyonu) ve tedavi durumuna göre sağkalımı görselleştirmek için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

Karşılaştırmalar log-rank testi ile yapıldı. Rekabet eden riskleri dikkate almak amacıyla Fine–Gray alt dağılım tehlike modeli kullanılarak rekabet eden risk regresyonu gerçekleştirildi. Birincil birleşik sonlanım noktası tüm nedenlere bağlı ölüm, kalp nakli (HTx) veya sol ventrikül destek cihazı (LVAD) implantasyonu iken, ayrıca sadece ölümü olay olarak kabul eden ayrı bir analiz de yapıldı; bu analizde HTx ve LVAD rekabet eden olaylar olarak ele alındı. Sonuçlar, %95 güven aralıkları ile birlikte alt dağılım tehlike oranları (sHR**)** olarak sunuldu. Tüm istatistiksel analizler, R 4.4.1 yazılımı (R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya)

kullanılarak, **“**WeightIt”, “survey”, “survival”, “survminer”, “ggplot2”, “cobalt”, “tableone” paketleri ile gerçekleştirildi. İki kuyruklu p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmanın etik kurul onayı S.B.Ü Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim veAraştırma Hastanesi Etik Kurulu’ndan 05/03/2024 tarihli ve 2024/05/796 karar sayılı olarak alınmıştır.

3.7. KISITLILIKLAR

Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olup daha geniş hasta serilerine ve çok merkezli bir araştırmaya ihtiyaç vardır. Son yıllardaki hasta grubunun takibinin daha geç başlaması nedeni ile diğer gruplara göre göreceli olarak takip süresi kısa kalmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya ileri evre kalp yetersizliği tanılı, 2020-2024 yılları arasında hastanemiz nakil konseyine sunulan EF ≤%25 olup atriyal fibrilasyonu olan 122 hasta alındı. Hastalar sinüs ritmi sağlananlar ve af olarak kalanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Sinüs ritmi sağlanan grupta 32 hasta, af de kalan grupta 92 hasta bulunmaktadır. İki grup arasında yaş ortalaması benzerdi (57.8 ± 9.58 yıl, 55.6 ± 9.4 yıl; **p = 0.264**). Cinsiyet dağılımı erkekler lehine olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı fark göstermedi (**%78.1 vs %88.9, p = 0.131**).**Ritim kontrolü uygulanan grupta** LVAD (%0 vs %46.7; **p < 0.001**) ve kalp nakli (TX) (%0 vs %14.4; **p < 0.001**) uygulanma oranları belirgin olarak daha düşüktü. Mortalite oranı ritim kontrolü grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (**%3.1 vs %32.2; p = 0.001**). Benzer şekilde, kompozit sonlanım (ölüm, hastane yatışı, cihaz implantasyonu gibi olaylar) ritim kontrolü grubunda ciddi şekilde daha az gözlendi (**%3.1 vs %76.7; p < 0.001**).Hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), diyabet (DM), sigara kullanımı, KOAH, beden kitle indeksi (BMI), vücut yüzey alanı (BSA), serebrovasküler olay (SVO) ve periferik arter hastalığı(PAH) açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi .İskemik etiyoloji ritim kontrolü uygulanmayan grupta daha yaygındı (**%46.7 vs %18.8; p = 0.005**). Ayrıca PCI öyküsü (**%33.3 vs %12.5; p = 0.024**) ve ICD implantasyonu (**%34.4 vs %9.4; p = 0.007**) da AF grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. CABG ve CRT oranları açısından ise anlamlı fark yoktu(p:**0.084 ve p = 0.789**, sırasıyla).Sosyodemografik özellikler Tablo 10'de özetlenmiştir.

Tablo 10: Demografik Özellikler

Değişken	Ritim kontrolü (n = 32)	AF (n = 90)	P
Yaş	57.8 (9.58)	55.6 (9.4)	0.264
Cinsiyet (E)	25 (78.1)	80 (88.9)	0.131
LVAD	0 (0)	42 (46.7)	<.001
TX	0 (0)	13 (14.4)	<.001
Ölüm	1 (3.1)	29 (32.2)	0.001
Kompozit	1 (3.1)	69 (76.7)	<.001
HT	6 (18.8)	22 (24.7)	0.492
HL	12 (37.5)	32 (36)	0.876
DM	16 (50)	34 (38.2)	0.245
Smoker	15 (46.9)	38 (42.7)	0.683
KOAH	1 (3.1)	2 (2.2)	0.784
BMI	28.5 (3.95)	27.5 (5.31)	0.322
BSA	1.93 (0.22)	1.93 (0.19)	0.901
SVO	5 (15.6)	21 (23.3)	0.360
PAH	0 (0)	2 (2.2)	0.395
İskemik	6 (18.8)	42 (46.7)	0.005
CABG	1 (3.1)	13 (14.4)	0.084
PCI	4 (12.5)	30 (33.3)	0.024
ICD	3 (9.4)	31 (34.4)	0.007
CRT	6 (18.8)	15 (16.7)	0.789

Kısaltmalar: AF: Atrial fibrilasyon, BMI: Body mass index, BSA: Vücut yüzey alanı, CRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, DM: Diabetes mellitus, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon,ICD: İmplantabl kardiyak defibrilatör, SVO: Serebrovasküler olay CABG:Koroner arter baypas greft PCI:Perkütan koroner girişim KOAH:Kronik obstüktif akciğer hastalığı LVAD:Sol ventrikül destek cihazı TX:Transplantasyon

Tablo 11: Medikal tedavi verileri

Değişken	Ritim kontrolü (n = 32)	AF (n = 90)	P
Beta bloker	28 (87.5)	81 (90)	0.694
İvabradin	0 (0)	11 (12.2)	0.038
ACEİ/ARB	15 (46.9)	49 (54.4)	0.461
MRA	24 (75)	74 (82.2)	0.377
Digoksin	4 (12.5)	38 (42.2)	0.002
Amiodaron	11 (34.4)	9 (10)	0.001
Furosemid	26 (81.3)	85 (94.4)	0.025
Antikoagülan	31 (96.9)	81 (90)	0.223
ARNİ	6 (18.8)	18 (20)	0.879
SGLT2i	8 (25)	14 (15.6)	0.233

Kısaltmalar: ACEi: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, ARNI: Anjiotensin reseptör blokeri/Neprilisin inhibitörü, MRA: Mineralokortikoid reseptörantagonisti, SGLT2i: Sodyum-glukoz taşıyıcı proteini 2 inhibitörü

Hastaların medikal tedavi verileri Tablo 11'de özetlenmiştir. Medikal tedaviye ilişkin değerlendirmede, iki grup arasında bazı tedavi ajanlarının kullanımında anlamlı farklar saptanmıştır. Her iki grupta da **beta bloker ACEİ/ARB** (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokeri),**MRA** (mineralokortikoid reseptör antagonisti), **ARNİ** ve **SGLT2 inhibitörü** kullanım oranları da benzer olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, **ivabradin** kullanımı yalnızca AF grubunda gözlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**%0 vs %12.2; p = 0.038**). Benzer şekilde, **digoksin** kullanımı AF grubunda anlamlı olarak daha yüksektir (**%42.2 vs %12.5; p = 0.002**). **Amiodaron** kullanımı ritim kontrolü uygulanan grupta anlamlı olarak daha fazladır (**%34.4 vs %10; p = 0.001**).**Furosemid** kullanımı da AF grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**%94.4 vs %81.3p:0.025**),. **Antikoagülan** kullanımı her iki grupta da oldukça yaygındır (ritim kontrolü: %96.9, AF: %90, **p = 0.223**), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Hastalara ait ekokardiyografik parametreler Tablo 12'de özetlenmiştir. Çalışma grupları arasında ekokardiyografik parametreler karşılaştırıldığında, ritim kontrolü yapılan hastalarda daha iyi sol ventrikül fonksiyonu ve daha az kardiyak dilatasyon bulguları gözlendi. **Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)** ritim kontrolü grubunda anlamlı derecede daha yüksekti (**22.6 ± 2.7 vs 20.2 ± 3.35; p < 0.001**). Bununla birlikte, **sol atriyum çapı (LA)** ritim kontrolü grubunda daha küçük olup anlamlı fark göstermekteydi (**4.76 ± 0.56 cm vs 5.04 ± 0.51 cm; p = 0.011**).**Sol ventrikül end-sistolik çapı (LVESD)** ve **end-diyastolik çapı (LVEDD)**, ritim kontrolü grubunda belirgin olarak daha küçük saptandı (LVESD: **4.93 ± 0.87 cm vs 6.09 ± 0.91 cm; p < 0.001**, LVEDD: **5.88 ± 0.75 cm vs 6.91 ± 0.84 cm; p < 0.001**). **E dalga hızı (E)**, **TAPSE (triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu)** ve **St** açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla **p = 0.176**, **p = 0.412**, **p = 0.590**).**Mitral yetmezlik (MY)** şiddeti ritim kontrolü grubunda daha çok hafif düzeyde görülürken, AF grubunda orta ve ciddi yetmezlik oranı daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (**p = 0.059**).**Aort yetersizliği (AY)** dağılımı benzerdi (**p = 0.560**).**Triküspit yetmezlik (TY)** ise ritim kontrolü grubunda anlamlı şekilde daha az şiddetliydi. Ciddi TY oranı AF grubunda daha yüksekti (**p = 0.007**), **Pulmoner yetmezlik (PY)** açısından iki grup arasında anlamlı

fark izlenmedi (**p = 0.167**).**Ekokardiyografik olarak hesaplanan pulmoner arter basıncı**, ritim kontrolü yapılan hastalarda anlamlı şekilde daha düşüktü (**39.2 ± 11.3 mmHg vs 50.4 ± 14.1 mmHg; p < 0.001**).

Tablo 12: Ekokardiyografik bulgular

Değişken	Ritim kontrolü (n = 32)	AF (n = 90)	P
EF	22.6 (2.7)	20.2 (3.35)	<.001
LA	4.76 (0.56)	5.04 (0.51)	0.011
LVESD	4.93 (0.87)	6.09 (0.91)	<.001
LVEDD	5.88 (0.75)	6.91 (0.84)	<.001
E	1.08 (0.16)	1.02 (0.24)	0.176
MY			0.059
1	16 (50)	25 (27.8)	
2	7 (21.9)	35 (38.9)	
3	9 (28.1)	30 (33.3)	
AY			0.560
0	25 (78.1)	66 (73.3)	
1	7 (21.9)	21 (23.3)	
2	0 (0)	3 (3.3)	
TY			0.007
1	20 (62.5)	28 (31.1)	
2	4 (12.5)	26 (28.9)	
3	8 (25)	36 (40)	
PY			0.167
0	22 (68.8)	58 (64.4)	
1	7 (21.9)	30 (33.3)	
2	2 (6.3)	2. (2.2)	
3	1 (3.1)	0 (0)	
Eko-PABS	39.2 (11.3)	50.4 (14.1)	<.001
TAPSE	1.48 (0.33)	1.42 (0.38)	0.412
St	8.96 (3.74)	8.65 (2.31)	0.590

Kısaltmalar: E:Erken ventriküler doluş LVEDD: Left ventricular end-diastolic diameter, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVESD: Left ventricular end systolic diameter, MY: Mitral yetersizliği, AY:Aort yetersizliği TY:Triküspit yetersizliği PY:Pulmoner yetersizlik LA:Left atrıyum PABS:Pulmoner arter sistolik basıncı TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion SM:Sistolik Motion

Hastaların kalp kateterizasyon parametreleri Tablo 13'te özetlenmiştir. Pulmoner arter sistolik basıncı**,** pulmoner arter diyastolik basıncı **ve** pulmoner arter ortalama basıncı ritim kontrolü uygulanan grupta anlamlı şekilde daha düşüktü (43 ± 14.3 mmHg vs 54.5 ± 16.6 mmHg, p < 0.001**;** 20.2 ± 8.1 mmHg vs 25.4 ± 9.4 mmHg,

p = 0.004**;** 28 ± 11 mmHg vs 36 ± 11.5 mmHg, p < 0.001 sırasıyla **).** Bu bulgular, AF grubunda daha belirgin **p**ulmoner hipertansiyon varlığına işaret etmektedir. Sağ ventrikül sistolik basıncı da AF grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (42.1 ± 13.6 mmHg vs 53.2 ± 16.7 mmHg; p < 0.001), bu da sağ kalp yüklenmesinin arttığını göstermektedir. Sağ atriyum basıncı median düzeyde daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (8.5 [7–12.3] vs 11.5 [8–14]; p = 0.065**).**Pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP)**,** ritim kontrolü grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (20.4 ± 7.4 mmHg vs 23.9 ± 7.3 mmHg; p = 0.025**).** Transpulmoner gradyan (TPG) AF grubunda anlamlı derecede yüksekti (7 [4–10] vs 10 [7–17]; p = 0.003), bu da prekapiller komponentin daha fazla katkı sunduğunu düşündürmektedir. Pulmoner vasküler rezistans (PVR) değeri de AF grubunda anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (2.3 [1.4–3.8] vs 3.1 [2.09–6.05] Wood unit; p = 0.026**),** bu bulgu da ileri evre kalp yetersizliğiyle birlikte AF'nin pulmoner vasküler yapılar üzerinde **d**aha fazla baskı yarattığını desteklemektedir. Sistemik vasküler rezistans (SVR) ritim kontrolü yapılan grupta anlamlı şekilde daha yüksekti (26 ± 6.77 vs 22.7 ± 6.55 Wood unit; p = 0.025**)**, bu durum periferik vazokonstriksiyon ya da daha düşük kardiyak debi ile ilişkili olabilir. Stroke volüm indexi (SVI**)** ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (18 ± 5.99 vs 19.7 ± 6.03 mL/m²; p = 0.187**).**Toplam sistemik gradyan (TSG) açısından da gruplar arasında fark bulunmadı (74.3 ± 14.4 vs 69.3 ± 13.7; p = 0.101).

Tablo 13: Kalp kateterizasyon bulguları

Değişken	Ritim kontrolü (n = 32)	AF (n = 90)	P
Kat-PABS	43 (14.3)	54.5 (16.6)	<.001
Kat-PABD	20.2 (8.1)	25.4 (9.4)	0.004
Kat-PABM	28 (11)	36 (11.5)	<.001
Kat-RVSP	42.1 (13.6)	53.2 (16.7)	<.001
Kat-RAP	8.5 (7-12.3)	11.5 (8-14)	0.065
Kat-PCWP	20.4 (7.4)	23.9 (7.3)	0.025
TPG	7 (4-10)	10 (7-17)	0.003
TSG	74.3 (14.4)	69.3 (13.7)	0.101
PVR	2.3 (1.4-3.8)	3.1 (2.09-6.05)	0.026
SVR	26 (6.77)	22.7 (6.55)	0.025
SVI	18 (5.99)	19.7 (6.03)	0.187

Kısaltmalar: PABD: Pulmoner arter diyastolik basıncı, PABM: Pulmoner arter ortalama basıncı, PABS: Sistolik pulmoner arter basıncı, PVR: Pulmoner vasküler rezistans, RAP: Sağ atriyum basıncı, SVR: Sistemik vasküler

rezistans, TPG: Trans pulmoner gradient, TSG: Trans sistemik gradient, SVI:Stroke volüm indexi PCWP:Pulmoner capillery wedge pressure RVSP:Sağ ventrikül sistolik basıncı

Hastaların kan parametreleri Tablo 14'de özetlenmiştir. Kan parametreleri açısından serum hemoglobin haricinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05). hemoglobin seviyesi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamı fark bulunmuştur (15,1±1,59, 12,6±2,04 p:0,010).

Tablo 14: Kan parametreleri

Değişken	Ritim kontrolü (n = 32)	AF (n = 90)	P
WBC	7692 (2302)	8295 (2561)	0.243
HGB	15.1 (1.59)	12.6 (2.04)	0.010
HCT	41.5 (5.04)	39.1 (6.37)	0.065
PLT	214500 (188000-258500)	217000 (185000-266000)	0.995
AST	22 (18.8-30)	26 (18-38.8)	0.283
ALT	22.5 (16.8-33.3)	20 (14.3-32.5)	0.551
Total bilirubin	0.95 (0.65-1.2)	0.94 (0.6-1.45)	0.669
INR	1.30 (1.2-1.75)	1.44 (1.2-2)	0.244
Albumin	4.1 (3.88-4.5)	4.2 (3.6-4.4)	0.552
Total protein	7.45 (7.07-7.8)	7.40 (6.73-7.8)	0.656
CRP	5 (3-12)	7 (3-18)	0.367
Sodyum	137 (4.21)	136 (4.08)	0.137
Potasyum	4.3 (0.45)	4.46 (0.5)	0.133
Ürik asit	6.61 (2.03)	6.9 (2.38)	0.543
Kreatinin	1.07 (0.34)	1.09 (0.36)	0.798
Glukoz	113 (96.8-154)	118 (102-160)	0.582
ProBNP	1774 (1211-2728)	2121 (1117-4394)	0.217

Kısaltmalar:ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, ,HCT: Hematokrit,, HGB: Hemoglobin, INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran, WBC: Beyaz kan hücresi PLT:Trombosit sayısı CRP:C Reaktif Protein PRO BNP:Pro Brain Natrıuretic Peptid

Tüm gruplarda uzun dönem sonlanımları değerlendirmek için yapılan çok değişkenli weighted Cox regresyon analizinde; normal sinüs ritmi (NSR) varlığı, uzun dönem sonlanımlar açısından anlamlı şekilde koruyucu bir faktör olarak bulunmuştur (HR: 0.054, %95 CI: 0.008–0.390, p = 0.0038). Sol atriyum çapı (LA), uzun dönem sonlanımlarla ilişkilidir ve risk artışı sağlamaktadır (HR: 2.505, %95 CI: 1.117–5.615, p = 0.0258). Yani, sol atriyum çapının genişlemesi kötü prognoz için bağımsız bir

belirleyicidir. Hemoglobin (HMG) değeri ise anlamlı koruyucu bir faktör olarak öne çıkmıştır (HR: 0.790, %95 CI: 0.706–0.884, p < 0.0001). Daha yüksek hemoglobin seviyeleri uzun dönem sağkalımı desteklemektedir. Diğer değişkenler (cinsiyet, kalp yetersizliği tipi, implant edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) varlığı, yaş, vücut kitle indeksi (BMI), pulmoner vasküler rezistans (PVR), ejeksiyon fraksiyonu (EF)) pametrelerinde 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır(Tablo 15).

Tablo 15: Uzun dönem sonlanımları tüm gruplarda öngörmek için yapılan çok değişkenli weighted Cox regresyon analizi

DEĞİŞKEN	HR	CI	P değeri
Cinsiyet (1)	0.395	0.140 – 1.114	0.0792
NSR	0.054	0.008 – 0.390	0.0038
HF Tipi (1)	1.183	0.653 – 2.144	0.5789
ICD	1.140	0.628 – 2.067	0.6669
YAŞ	0.992	0.968 – 1.017	0.5207
BMI	0.971	0.923 – 1.022	0.2632
PVR	1.033	0.947 – 1.127	0.4673
LA	2.505	1.117 – 5.615	0.0258
EF	0.948	0.881 – 1.020	0.1508
HMG	0.790	0.706 – 0.884	<0.0001

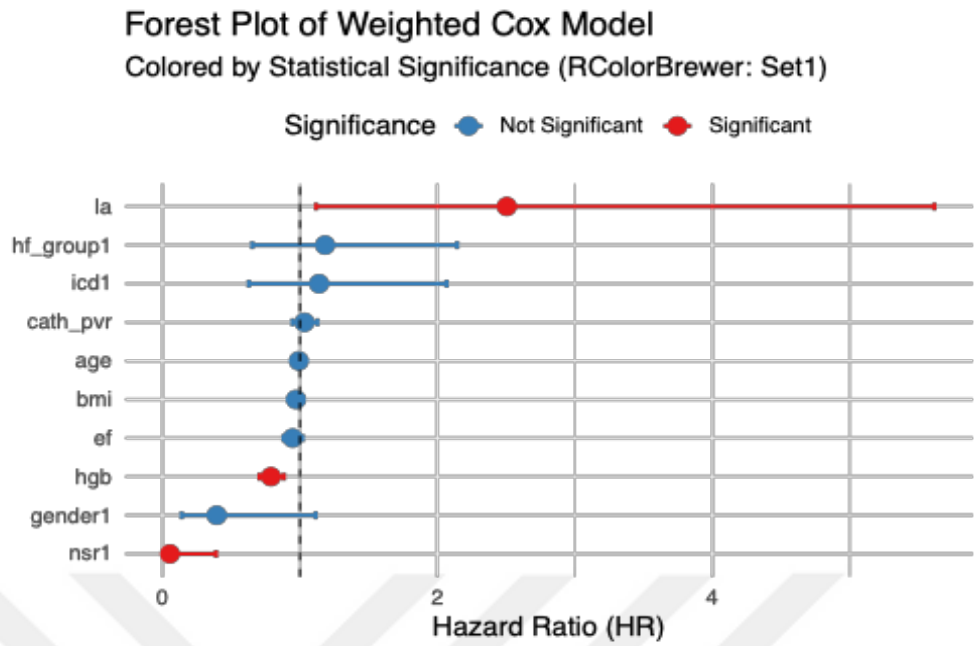
Tablo 16 da şematize edildiği gibi hastaların unweighted cox analizinde univariable ve multivariable olarak paramtrelerin sonlanım üzerine etkileri değerlendirildi. Univaryant analizde; Normal sinüs ritmi (NSR), anlamlı derecede koruyucu bulunmuştur (HR: 0.03, p < 0.001). İskemik tipteki kalp yetersizliği tipi ve ICD varlığı kötü prognozla ilişkili bulunmuştur(sırasıyla HR: 1.77 CI:1,09-2,87, p=0.021 ve HR: 2.36 CI:1,44-3,85, p=0.001).Pulmoner vasküler rezistans (Kateter PVR) ve sol atriyum çapı (LA) artışının anlamlı risk artışı sağlamış olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (HR:1,14 CI:1,07-1,23 p=0.001 ve HR:1,83 CI:1,15-2,91 p=0.010).Ejeksiyon fraksiyonu (EF) artışı koruyucu (HR: 0.89, CI:0,82-0,95

p=0.001),Hemoglobin ise anlamlı koruyucu faktör (HR: 0.75 CI:0,67-0,84 , p < 0.001) olarak öne çıkmıştır. Multivaryant analizde ise;NSR koruyucu etkisini sürdürmüş (p=0.002), Hemoglobin seviyesi anlamlı koruyucu olarak kalmış (p < 0.001), diğer değişkenlerin (iskemik kalp yetersizliği tipi, ICD, yaş, BMI, Kateter PVR, LA, EF) istatistiksel olarak anlamlılığı kaybolmuştur.

Tablo 16: Uzun dönem sonlanımları tüm gruplarda öngörmek için yapılan çok değişkenli unweighted Cox regresyon analizi

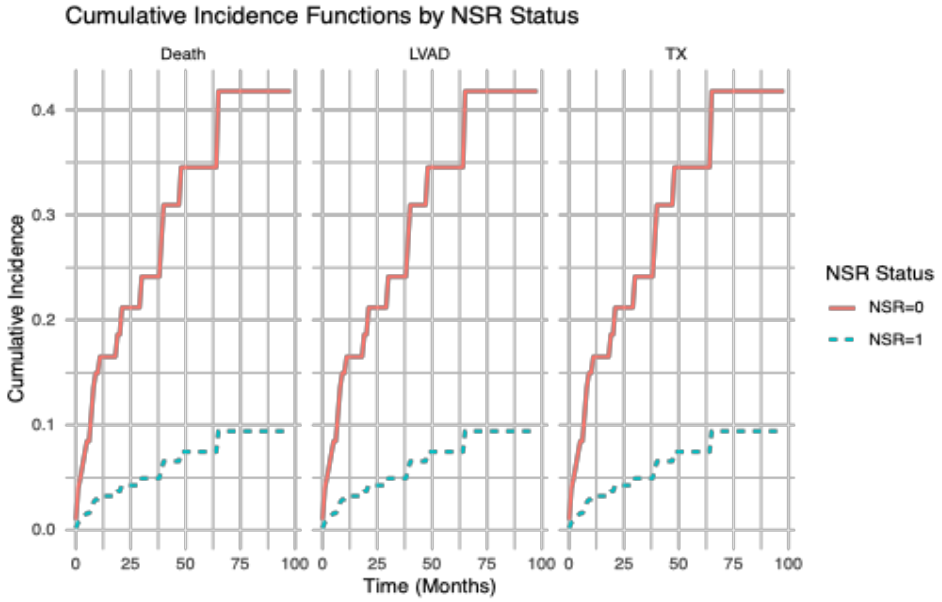
Değişken	Değer	HR-Cl (univariable)	HR-Cl (multivariable)	P değeri (univariable)	P değeri (multivariable)
Cinsiyet 0 1	16(%13,8) 100(%86,2)	0,90 (0,44-1,83)	0,72 (0,34-1,54)	0,774	0,400
Nsr 0 1	85 (%73,3) 31 (%26,7)	0,03 (0,00-0,20)	0,04 (0,01-0,31)	<0,001	0,002
Hf tipi 0 1	70(%60,3) 46(%39,7)	1,77(1,09-2,87)	1,14 (0,66-1,98)	0,021	0,645
Icd 0 1	83(%71,6) 33(%28,4)	2,36 (1,44-3,85)	1,16 (0,67-2,01)	0,001	0,605
Yaş	56,1(±9,6)	0,99 (0,97-1,01)	0,99 (0,96-1,02)	0,401	0,477
Bmı	27,9(±5)	0,95 (0,90-1,0)	0,97 (0,92-1,03)	0,053	0,302
Kateter pvr	3,9 (±3,1)	1,14 (1,07-1,23)	1,05(0,97-1,14)	<0,001	0,217
La	5,0 (±0,5)	1,83 (1,15-2,9)	1,70(0,99-2,91)	0,010	0,054
Ef	20,9(±3,3)	0,89(0,82-0,95)	0,95(0,88-1,02)	0,001	0,173
Hmg	12,9(±2,2)	0,75(0,67-0,84)	0,80(0,70-0,90)	<0,001	<0,001

Weighted cox regresion analizinin forest plot tekniğiyle görselleştirilmiş figürü şekil 1 de gösterilmiştir. Figürden de anlaşılacağı üzere kımızı çizgiler istatistiksel olarak anlamlı iken mavi çizgiler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. HR nin sağ tarafında kalan yani 1 in üzeirnde olan paramrtelerin kötü sonlanımı artırdığı izlenmiştir. Normal sinüs ritminde olmak, hemoglobin artışı koruyucu etki sağlarken la boyutlarında artışın kötü sonlanımla ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

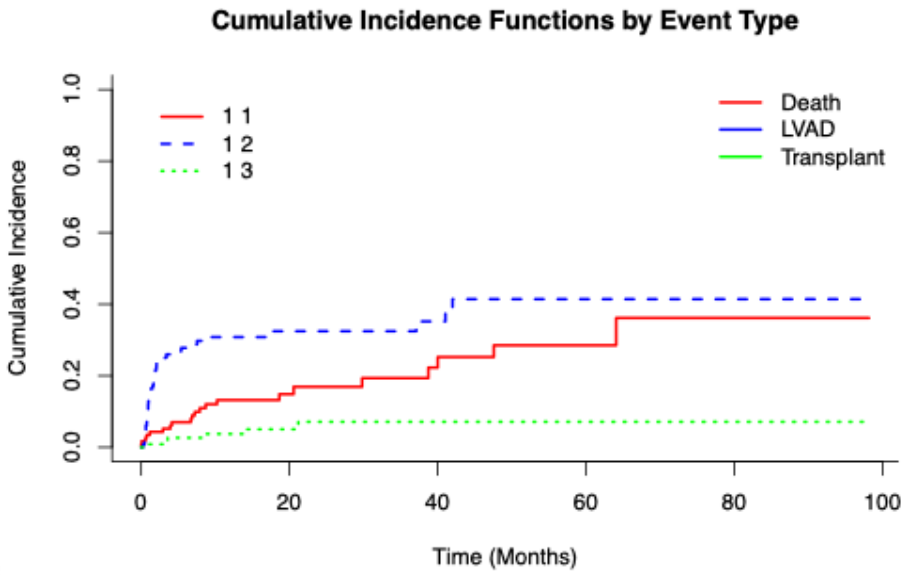


Şekil 1: Weighted Cox Regresyon analizinin forest plot tekniği sonrası istatiksel anlamlılığı

Hastalarda NSR sağlanması ve atriyal fibrilasyonda kalması sonrası sonlanımlarının figürleştirilmiş hali şekil 2 ve şekil 3 de gösterilmiştir. Anlaşılacağı üzere ileri evre kalp yetesizliğinde sinüs ritminin korunmasının lvad, transplant ve ölüm oranlarının azalttığı izlenmiştir.

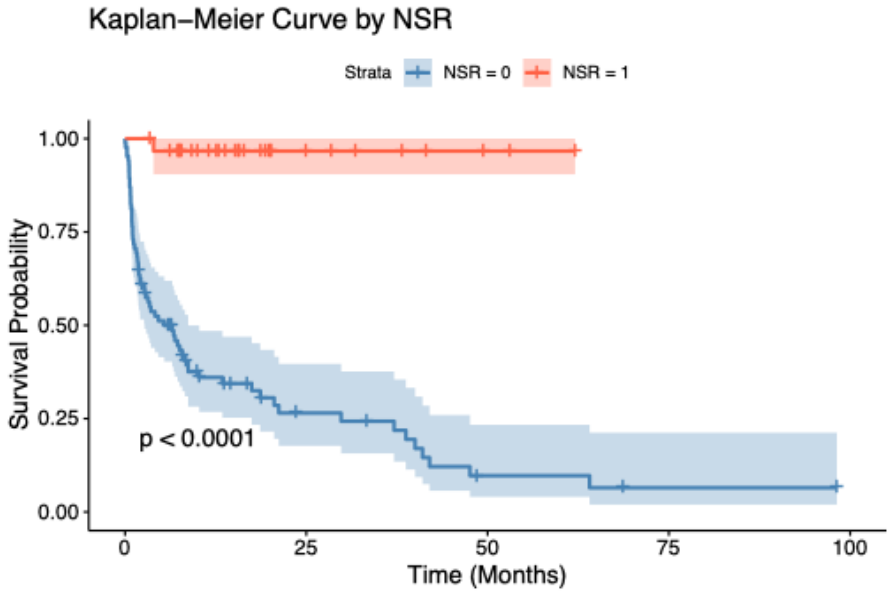


Şekil 2: NSR sağlanan ileri evre kalp yetersizliği hastalarında sonlanım



Şekil 3: NSR sağlanmayan ve AF olarak kalan ileri evre kalp yetersizliği grubunda sonlanım

Normal sinüs ritminde kalanlar ile kalmayanların analizine yönelik yapılan Kaplan Meier eğrisinde de sinüs ritminde kalanların sağ kalımının belirgin şekilde yüksek olduğu fakat af ritminde kalanların sağ kalımının zaman içinde düştüğü şekil 4 te gösterilmiştir.



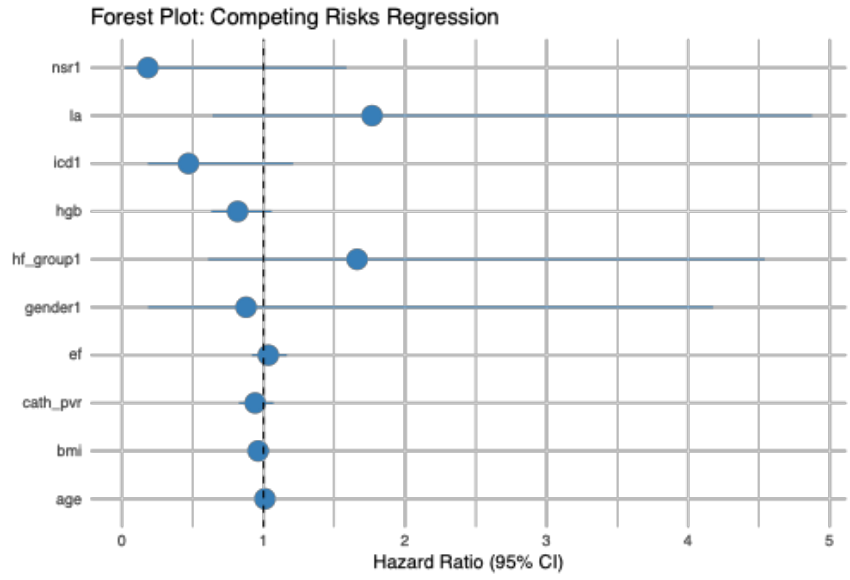
Şekil 4: Kaplan-Meier eğrisi ile iki grup arasındaki sonlanım farkı

2 grup arasında sonlanım 1.sonlanım olarak LVAD, Transplantasyon ve ölüm yerine sadece ölümün sonlanım olarak alınıp yapılan Competing Risk Regresyon analizinde parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İlgili competing risk regresyon analizi Tablo 17de gösterilmiştir.

Tablo 17: Competing Risk Regresyon Analizi

Değişken	HR	Cl	P değeri
Cinsiyet(1)	0,877	0,184-4,180	0,87
Nsr (1)	0,183	0,021-1,590	0,12
HF tipi (1)	1,662	0,608-4,540	0,32
ICD(1)	0,470	0,182-1,210	0,12
Yaş	1,010	0,971-1,050	0,62
BMİ	0,962	0,889-1,040	0,35
PVR	0,941	0,826-1,070	0,36
LA	1,767	0,640-4,880	0,27
EF	1,034	0,917-1,170	0,59
HMG	0,817	0,631-1,060	0,13

Competing risk analizi grafik olarak şekil 5 de gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi tüm değişkenlerin Cl'ları HR:1 çizgisini kesmekte ve bu da istatistiksel olarak anlanmı olmadıklarını gösterir.



Şekil 5: Competing Risk Regresyon analizi sonrası parametrelerin ölüm üzerine etkisi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ileri evre kalp yetersizliği ile birlikte atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sinüs ritmi sağlanmasının hastaların Nakil, LVAD ve mortalite oranlarını düştüğünü gösterdik.

İleri evre kalp yetersizliği ile birlikte atriyal fibrilasyonu olan hastaların prognozunun sinüs ritminde olanlara kıyasla kötü olduğu yapılan araştırılamlarda gösterilmiştir. Hem KY hem de AF bulunan hastalar, daha kötü semptomlar ve daha olumsuz bir prognozla karşı karşıya kalmaktadır(53).Kalp yetersizliği olan hastalarda atriyal fibrilasyonun sinüs ritmine döndürülmesinin hospitalizasyon ve mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır(48,49).Biz de çalışmamızda ileri evre kalp yetersizliğinde normal sinüs ritmi sağlamanın uzun dönem sonlanımlara olan etkisini göstermeye çalıştık ve sinüs ritmi sağlananlar ile sağlanmayanlar arasındaki sonuçları inceledik. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların eko bulguları arasında yer alan S**ol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)** ritim kontrolü grubunda anlamlı derecede daha yüksekti, Bununla birlikte, **sol atriyum çapı (LA)** ritim kontrolü grubunda daha küçük olup anlamlı fark göstermekteydi. Bu, AF grubunda atriyal genişlemenin daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. **Hastaların Sol ventrikül end-sistolik çapı (LVESD)** ve **end-diyastolik çapı(LVEDD)**, ritim kontrolü grubunda belirgin olarak daha küçük saptandı. Bu bulgular, ritim kontrolü yapılan hastalarda daha az sol ventrikül dilatasyonu olduğunu göstermektedir.

Hastaların medikal tedavileri karşılatışrıldığında, **ivabradin** kullanımı yalnızca AF grubunda gözlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, benzer şekilde, **digoksin** kullanımı AF grubunda anlamlı olarak daha yüksektir. Bu durum, ritim kontrolü sağlanmayan hastalarda semptomatik ventrikül hız kontrolünün ön planda tutulduğunu düşündürmektedir

Furosemid kullanımı da AF grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur bu da bu gruptaki hastaların daha belirgin konjestif semptomlara sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Yaptığımız cox model regresyon anallizi sonucunda normal sinüs ritmi sağlamanın uzun dönemde hastalarda LVAD, kalp transplantasyonu ve ölüm oranlarının azalttığını gösterdik(Tablo3,Şekil 3) Tüm gruplarda uzun dönem

sonlanımları değerlendirmek için yapılan çok değişkenli weighted Cox regresyon analizinde; normal sinüs ritmi (NSR) varlığı, hemoglobin artışı uzun dönem sonlanımlar açısından anlamlı şekilde koruyucu bir faktör olarak bulunmuştur Bu, NSR'nin hastalarda mortalite veya kötü prognoz riskini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Bu sonuçlar, ritim kontrolü sağlayan NSR'nin ve hemoglobin düzeylerinin ileri evre kalp yetersizliği ile atriyal fibrilasyonlu hastalarda uzun dönem sağkalımı olumlu etkileyen bağımsız faktörler olduğunu göstermektedir.

Bu sonuç literatürde yer alan CASTLE-AF, CASTLE-HTX, CAMTAF, ARC-HF VE AATAC çalışmalarının sonuçlarıyla benzer çıktı. Çalışmamızda CASTLE-HTX dışındaki çalışmalardan farklı olarak biz sadece ef<25 olan hastaları dahil ettik.Bu konuda CASTLE-HTX çalışmasıyla ileri evre kalp yetersizliği bulunup nakil veya LVAD adayı hastaları çalışmaya dahil etmesi yönüyle benzerlik bulunmaktadır.Fakat CASTLE -AF çalışmasında ef<35,ICD veya CRT si mevcut 393 hasta çalışmaya dahil edilmiştir(48).CASTLE-HTX de 194 nakil veya LVAD adayı hasta,CAMTAF çalışmasında ef<50 olup 50 hasta AATAC çalışmasında ef<40 ,ıcd li veya crt li 203 hasta çalışmaya dahil edilmiştir(49,50,51)Bizim çalışmamızda ıcd veya crt zournluluğu aranmamış olup 122 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.Özellikle CASTLE-AF ve AATAC çalışmalarında AF nin kateter ablasyonunun mortalite üzerine azaltıcı etkisi çalışmamızda da gösterilmiştir.Kaplan Meier eğrisiyle sinüs ritmi sağlanan ve sağlanmayan grup arasında sonlanım analizi sonrası sinüs ritmine çevirmenin LVAD,nakil ve ex oranlarının azalttığı gösterilmiştir(Şekil 5).Çalışmamız hasta takibinde 6 dakikalık yürüme testinin yapılmaması,hasta sayısının görece azlığı,tek merkezli olması ve sinüs ritmi sağlanan grupla sağlanmayanlar arasında hospitalizasyon oranlarının analiz edilmemesi nedeniyle bahsedilen literatürdeki çalışmalara kıyasla kısıtlılıklar barındırmaktadır.Ancak birincil sonlanım noktası olan sinüs ritminin kötü sonlanımları azalttığı yönündeki sonucuyla benzerlikler içermektedir. Çalışmamız bu çalışmalardan farklı olarak artan LA boyutlarının sonlanım üstüne kötü bir etkisi olduğunu, ayrıca hemoglobin değeri yüksekliğinin kötü sonlanımlardan koruyucu olduğunu göstermiştir (Tablo16,17 ve Şekil2).Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında Melenovsky ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı hefpef ve hfref hastalarının dahil edildiği çalışmada artan la boyutlarının hefpef

grubunda prognostik önem taşıdığı sonucuna ulaşılırken hefref grubunda istatiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır(54).2009 yılında yayınlanan MeRGe Hearth Failure çalışmasında da sol atrıyum boyut ve alanının artışının kötü prognoza neden olduğu ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir(55).Hemoglobin seviyesiyle ilgili ise yapılan OPTİMİZE-HF çalışmasında hmg değerinin düştükçe prognozun daha kötüye gittiği gösterilmiştir(56).Transplant adayı hastalarda yapılan başka bir çalışmada 38 ileri evre HF hastasında: Hb < median (12.9 g/dL) olanlarda 1 yıllık HF rehospitalizasyon oranı %59.1 olarak görülmüştür ve Hb seviyesinin, hastane yatışları üzerinde bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir.2286 hasta ile yapılmış olan COPERNICUS çaslışmasında da hemoglobin düştükçe ölüm ve kalp yetersizliği nedenli hastaneye yatış riskinin arttığı gösterilmiştir(57). 2 grup arasında 1.sonlanım olarak LVAD, Transplantasyon ve ölüm yerine sadece ölümün sonlanım olarak alınıp yapılan Competing Risk Regresyon analizinde parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun sebebinin araştırmamıza dahil edilen gruptaki hasta sayısının kısıtılı olması ve tek merkezli olması sebepli olduğu düşünülmüştür. Çoklu merkez araştırmaları Ve hasta sayısının artması ile daha anlamlı sonuçların bulunabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda yukarda bahsedilen literatür araştırmalarıyla özellikle nsr sağlamanın iyi prognozla, La boyutunun arrtışının ve hemoglobin düşüklüğünün kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermemiz benzer niteliktedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda ileri evre kalp yetersizliği ile birlikte atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sinüs ritmi sağlanmasının nakil, LVAD ve mortalitede azalmayla ilişkili olduğunu gösterdik. Güncellenen kılavuzlar sayesinde uygun hasta seçim kriterlerinin sağlanması, optimal medikal tedavi ve hasta takibinin yapılması, merkezlerin tecrübesinin artması ve ablasyon alanındaki gelişmeler bunun nedeni olabilir. İleri evre kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarının yönetimi için çok merkezli ve daha uzun soluklu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.1. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın kısıtılılıkları ise tek merkezli olmasından dolayı nsr sağlanan ileri evre kalp yetersizliği hastalarındaki ölüm sayısının sıfır olmasıdır. Bunun nedeni çalışmaya dahil ettiğimiz grupta kısıtlı sayıda hasta olmasından dolayıdır.

Çalışmamız hasta takibinde 6 dakikalık yürüme testinin yapılmaması, hasta sayısının görece azlığı,tek merkezli olması ve sinüs ritmi sağlanan grupla sağlanmayanlar arasında hospitalizasyon oranlarının analiz edilmemesi nedeniyle bahsedilen literatürdeki çalışmalara kıyasla kısıtlılıklar barındırmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1.Dassanayaka S., Jones S.P. Recent Developments in Heart Failure. Circ. Res. 2015;117:e58–e63. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305765. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

2. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, Aragam J, Benjamin EJ, Cheng S, Wang TJ, Mitchell GF, Vasan RS. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. JACC Heart Fail. 2016 Oct;4(10):808-815. doi: 10.1016/j.jchf.2016.05.001. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27395350; PMCID: PMC8450920.

3. Marrouche, N.F.; Brachmann, J.; Andresen, D.; Siebels, J.; Boersma, L.; Jordaens, L.; Merkely, B.; Pokushalov, E.; Sanders, P.; Proff, J.; et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2018, *378*, 417–427. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

4. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, vd. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir. Haziran 2012;40(4):298-308.

5. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.000000000000 1063. PMID: 35363499.

6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, vd. 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. Eur Heart J. 21 Eylül 2021;42(36):3599-726.

7. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 04 Haziran 1987;316(23):1429-35.

8. Demers C, Mody A, Teo KK, McKelvie RS. ACE inhibitors in heart failure: what more do we need to know? Am J Cardiovasc Drugs. 2005;5(6):351-9. doi: 10.2165/00129784-200505060-00002. PMID: 16259523.

9. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;2012(4):CD003040. doi: 10.1002/14651858.CD003040.pub2. PMID: 22513909; PMCID: PMC6823214.

10. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. JACC Heart Fail. 2020 Oct;8(10):800-810. doi: 10.1016/j.jchf.2020.06.020. Erratum in: JACC Heart Fail. 2020 Dec;8(12):1057. doi: 10.1016/j.jchf.2020.10.003. PMID: 33004114; PMCID: PMC8837825.

11. Singh JSS, Burrell LM, Cherif M, Squire IB, Clark AL, Lang CC. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. Heart. 2017 Oct;103(20):1569-1577. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311295. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28689178.
12. M P, Aj C, Mb F, Ha K, H K, P M, vd. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure.
13. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet Lond Engl. 02 Ocak 1999;353(9146):9-13
14. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, vd. 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). MERIT-HF Study Group. JAMA. 08 Mart 2000;283(10):1295-302.
15. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, vd. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. Şubat 2005;26(3):215-25.
16. Kulbertus H. (1999). L'étude clinique du mois. L'étude RALES (randomized aldactone evaluation study) [Study of the month. The RALES study (randomized aldactone evaluation study]. *Revue medicale de Liege*, *54*(9), 770–772.
17. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9
18. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
19. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(7):1217-1225. doi:10.1002/ejhf.2249
20. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure [published correction appears in N Engl J Med. 2005 Mar 24;352(12):1276]. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-2057. doi:10.1056/NEJMoa042934
21. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-1893. doi:10.1056/NEJMoa1915928
22. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105-116. doi:10.1056/NEJMoa2025797
23. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ulisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. J Heart Lung Transplant. 2009 Jun;28(6):535-41. doi: 10.1016/j.healun.2009.02.015. PMID: 19481012.
24. Yılmaz MB, Akar AR, Ekmekçi A, Nalbantgil S, Sade LE, Eren M, Orhan G, Özbaran M, Yağdı T, Küçüker ŞA, Gürbüz A, Tokgözoğlu L. İleri evre kalp yetersizliği ve mekanik destek cihazlarının geleceği: Kardiyoloji-Kalp Damar Cerrahisi Uzlaşı Raporu [Future of advanced heart failure and

mechanical support devices: A Cardiology-Cardiovascular Surgery Consensus Report]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2016 Mar;44(2):175-88. Turkish. doi: 10.5543/tkda.2016.34662. PMID: 27111324.

25. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. JACC Heart Fail. 2020 Jul;8(7):523-536. doi: 10.1016/j.jchf.2020.01.014. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32535126.
26. Tourkmani N. Treatment and management of advanced heart failure in elderly. Monaldi Arch Chest Dis. 2019 Mar 20;89(1). doi: 10.4081/monaldi.2019.1032. PMID: 30968660
27. Chun KH, Kang SM. Advanced heart failure: a contemporary approach. Korean J Intern Med. 2023 Jul;38(4):471-483. doi: 10.3904/kjim.2023.159. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37369524; PMCID: PMC10338256.
28. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med. 2012 Oct 4;367(14):1287-96. doi: 10.1056/NEJMoa1208410. Epub 2012 Aug 26. PMID: 22920912.
29. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Fröhlich G, Bott-Flügel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schömig A. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2008 Nov 4;52(19):1584-8. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.065. PMID: 19007597.
30. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JP, Dixon S, Massaro J, Palacios I, Maini B, Mulukutla S, Dzavík V, Popma J, Douglas PS, Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. Circulation. 2012 Oct 2;126(14):1717-27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098194. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22935569.
31. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001 Nov 15;345(20):1435-43. doi: 10.1056/NEJMoa012175. PMID: 11794191.
32. Saeed D, Feldman D, Banayosy AE, Birks E, Blume E, Cowger J, vd. The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A 10- Year Update. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. Temmuz 2023;42(7):e1-222.
33. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, vd. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. Aralık 2015;34(12):1495-504.

34. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, vd. The
International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart andLung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. Ekim 2019;38(10):1056-66.

35. Yağdı T, Nalbantgil S, Özbaran M. Kalp transplantasyonu: Ameliyat öncesi değerlendirme, ameliyat sürecinde bakım ve sonrasında izleme [Heart transplantation: preoperative evaluation, perioperative management, postoperative follow-up]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2015 Jan;43(1):95-108. Turkish. doi: 10.5543/tkda.2015.27628. PMID: 25655860.

36. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory pa- tients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation 1997;95:2660-7.

37. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: predic- tion of survival in heart failure. Circulation 2006;113:1424- 33.

38. Reddy YNV, Borlaug BA, Gersh BJ. Management of Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. Circulation. 2022 Jul 26;146(4):339-357. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057444. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35877831.

39. Reddy YNV, Obokata M, Wiley B, Koepp KE, Jorgenson CC, Egbe A, Melenovsky V, Carter RE, Borlaug BA. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2019 Dec 1;40(45):3721-3730. doi: 10.1093/eurheartj/ehz713. PMID: 31609443; PMCID: PMC7963140.

40. Wong JA, Conen D, Van Gelder IC, McIntyre WF, Crijns HJ, Wang J, Gold MR, Hohnloser SH, Lau CP, Capucci A, Botto G, Grönefeld G, Israel CW, Connolly SJ, Healey JS. Progression of Device-Detected Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2018 Jun 12;71(23):2603-2611. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.519. PMID: 29880119.

41. SOLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med. 1992 Sep 3;327(10):685-91. doi: 10.1056/NEJM199209033271003. Erratum in: N Engl J Med 1992 Dec 10;327(24):1768. PMID: 1463530.

42. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. Eur J Heart Fail. 2012 Sep;14(9):1030-40. doi: 10.1093/eurjhf/hfs097. Epub 2012 Jun 25. PMID: 22733981.

43. Suman-Horduna I, Roy D, Frasure-Smith N, Talajic M, Lespérance F, Blondeau L, Dorian P, Khairy P; AF-CHF Trial Investigators. Quality of life and functional capacity in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):455-460. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.031. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23265334.

44. Deferm S, Martens P, Verbrugge FH, Bertrand PB, Dauw J, Verhaert D, Dupont M, Vandervoort PM, Mullens W. LA Mechanics in Decompensated Heart Failure: Insights From Strain Echocardiography With Invasive Hemodynamics. JACC Cardiovasc Imaging. 2020

May;13(5):1107-1115. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.12.008. Epub 2020 Jan 15. Erratum in: JACC Cardiovasc Imaging. 2020 Aug;13(8):1862. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.07.001. PMID: 31954642.

45. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. Am Heart J. 2002 Oct;144(4):597-607. PMID: 12360154.
46. Freudenberger RS, Wilson AC, Kostis JB; AFFIRM Investigators and Committees. Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the AFFIRM Study). Am J Cardiol. 2007 Jul 15;100(2):247-52. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.101. Epub 2007 Jun 4. PMID: 17631079.
47. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005 Jan 20;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399. Erratum in: N Engl J Med. 2005 May 19;352(20):2146. PMID: 15659722.
48. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018 Feb 1;378(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855. PMID: 29385358.
49. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, Crijns HJGM, Costard-Jaeckle A, Bergau L, Hindricks G, Dagres N, Sossalla S, Schramm R, Fink T, El Hamriti M, Moersdorf M, Sciacca V, Konietschke F, Rudolph V, Gummert J, Tijssen JGP, Sommer P; CASTLE HTx Investigators. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2023 Oct 12;389(15):1380-1389. doi: 10.1056/NEJMoa2306037. Epub 2023 Aug 27. PMID: 37634135.
50. Zakeri R, Ahluwalia N, Tindale A, Omar F, Packer M, Khan H, Baker V, Honarbakhsh S, Earley MJ, Sporton S, Schilling RJ, Jones D, Markides V, Hunter RJ, Wong T; ARC-HF and CAMTAF Investigators. Long-term outcomes following catheter ablation versus medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2023 Jan;25(1):77-86. doi: 10.1002/ejhf.2714. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36221809; PMCID: PMC11497222.
51. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. Circulation. 2016 Apr 26;133(17):1637-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27029350.
52. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, De Potter TJR, Dwight J, Guasti L, Hanke T, Jaarsma T, Lettino M, Løchen ML, Lumbers RT, Maesen B, Mølgaard

I, Rosano GMC, Sanders P, Schnabel RB, Suwalski P, Svennberg E, Tamargo J, Tica O, Traykov V, Tzeis S, Kotecha D; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176. PMID: 39210723.

53. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? Eur Heart J. 2015 Dec 7;36(46):3250-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehv513. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26419625; PMCID: PMC4670966.
54. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. Circ Heart Fail. 2015 Mar;8(2):295-303. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25593126.
55. Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, Dini FL, Ghio S, Hillis GS, Klein AL, Marsan NA, Prior DL, Yu CM, Poppe KK, Doughty RN, Whalley GA; MeRGE Heart Failure Collaborators. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). Eur J Heart Fail. 2009 Oct;11(10):929-36. doi: 10.1093/eurjhf/hfp112. PMID: 19789395.
56. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Sun JL, Yancy CW, Fonarow GC; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). Am J Cardiol. 2008 Jan 15;101(2):223-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.07.067. PMID: 18178411.
57. Hemoglobin level is associated with adverse outcomes in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS studyAnker, Stefan et al.Journal of Cardiac Failure, Volume 9, Issue 5, S58