T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA SOL VENTRİKÜL DESTEK CİHAZLARININ İZOLE POST-KAPİLLER VE KOMBİNE PRE- VE POST-KAPİLLER PULMONER HİPERTANSİYON GRUPLARINDA PULMONER ARTER BASINÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr Samet UYSAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2022

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA SOL VENTRİKÜL DESTEK CİHAZLARININ İZOLE POST-KAPİLLER VE KOMBİNE PRE- VE POST-KAPİLLER PULMONER HİPERTANSİYON GRUPLARINDA PULMONER ARTER BASINÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr Samet UYSAL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cem DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2022

TEŞEKKÜR

Koşuyolu ailesininin daimi bir üyesi haline geldiğim Uzmanlık sürecimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Her ne kadar sürecin sonu olarak ifade etsem de aslında bu aileden uzman ünvanı almak, meslek hayatım için onur ve kıvanç verici bir başlangıç aslında. Bu süreçte eğitimim boyunca bilgisi ve tecrübesinden faydalandığım başta klinik şefim **Prof. Dr. Nihal ÖZDEMİR** olmak üzere çok değerli hocalarım **Prof. Dr. Cevat KIRMA, Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN, Prof. Dr. M. Muhsin TÜRKMEN, Prof. Dr. Cihangir KAYMAZ, Prof. Dr. Gökhan ALICI, Prof. Dr. Birol ÖZKAN, Prof. Dr. Selçuk PALA, Prof. Dr. M.Yunus EMİROĞLU, Prof. Dr. Ramazan KARGIN, Prof. Dr. Rezzan Deniz ACAR, Doç. Dr. Regayip ZEHİR, Doç Dr. Elnur ALİZADE** ve **Doç. Dr. M. Vefik YAZICIOĞLU'** na;

Bilgisi, tecrübesi ve hekimlik kişilikleri ile bana özellikle ekokardiyografi laboratuvarında değerli katkılarından ötürü **Prof. Dr. Gökhan KAHVECİ, Doç. Dr. Alev KILIÇGEDİK, Doç. Dr. Zübeyde BAYRAM, Doç. Dr. Münevver SARI, Uz Dr Mehmet AYTÜRK'** e;

Kateter laboratuvarında bilgi, tecrübe ve yardımseverliği ile daima yanımda olan **Doç. Dr. Lütfi ÖCAL, Doç. Dr. Çetin GEÇMEN, Doç. Dr. Ender Özgün ÇAKMAK, Doç. Dr. Anıl AVCI, , Doç. Dr. Abdülkadir USLU, Doç. Dr. Kamil GÜLŞEN, Doç. Dr. Sinan CERŞİT, Uz. Dr. Serdar FİDAN, Uz. Dr. Fatih YILMAZ, , Uz. Dr Ayhan KÜP, Uzm. Dr. Tuba UNKUN, Uzm. Dr. Büşra Güvendi ŞENGÖR, Uz. Dr. Serdar Demir, Uz. Dr. Sedat KALKAN, Uz. Dr. Muhammet TELLİCE, Uz. Dr. Zeki ŞİMŞEK, Uz. Dr. Mehmet ÇELİK, Uz. Dr. Emrah BAYAM, Uz. Dr. Şeyhmus KÜLAHÇIOĞLU, Uz. Dr. Gülümser Sevgin HALİL, Uz. Dr. Selahattin AKYOL'**a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli büyüklerim **Prof. Dr. Taylan AKGÜN, Uz. Dr. Ruken Bengü BAKAL, Uz. Dr. Durmuş DEMİR, Uz. Dr. Servet İZCİ**'ye;

Tez danışmanım **Doç. Dr. Cem DOĞAN**'a ve çalışma grubumuzdan **Uz. Dr. Süleyman Çağan EFE**'ye;

Tez hazırlık aşamasında istatistik konusunda bana sabırla yardımcı olan **Doç.Dr. Ali KARAGÖZ**'e;

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim tüm değerli asistan arkadaşlarıma;

Acil servis, servis, yoğun bakım, ekokardiyografi ve katater laboratuvarında çalışan hemşire, teknisyen ve diğer tüm sağlık çalışanlarına;

Uzun ve zorlu eğitim ve öğretim hayatım boyunca üzerimde çok büyük emekleri olan ve olmaya devam edecek olan tüm öğretmenlerime;

Tez sürecimde beni sabırla destekleyen; sevgisi, ilgisi, alakası ve desteği ile uzmanlık sürecimi keyifli hale getiren müstakbel eşim **Bengü ÖZKARA**'ya teşekkürlerimi sunarım.

İstanbul - 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……....i
KISALTMALAR……...iv
TABLO BAŞLIKLARI…….vi
ŞEKİL BAŞLIKLARI……..vii
ÖZET……...viii
ABSTRACT……...x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....4
2.1. KALP YETMEZLİĞİ.....4
2.1.1. Giriş.....4
2.1.2. Sınıflandırma ve Epidemiyoloji.....5
2.2. İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ.....8
2.2.1. Patofizyoloji.....10
2.2.1.a: Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu.....11
2.2.1.b: Renin Anjiotensin Sistemi Aktivasyonu.....11
2.2.2. Kalp Yetmezliği Hemodinamikleri.....12
2.2.3. İleri Evre Kalp Yetersizliği Yönetimi.....13
2.2.3.a: Reversibl Sebeplerin Araştırılması.....14
2.2.3.b: Medikal Tedavi.....14
2.2.3.c: Tamamlayıcı Diğer Non-Farmakolojik Tedaviler.....19
2.2.3.d: Komorbiditeler.....20
2.2.4. İleri Evre Kalp Yetersizliğinde İleri Tedavi Seçenekleri.....21
2.3. MEKANİK DESTEK CİHAZLARI.....24
2.3.1. Sol Ventrikül Destek Cihazları (LVAD).....26
2.4. İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ VE PULMONER HİPERTANSİYON.....27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....30
3.1. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....31
4. BULGULAR.....33
5. TARTIŞMA.....43
6. SONUÇ.....46
6.1. SINIRLAMALAR.....46
7. KAYNAKÇA.....47

KISALTMALAR

ACEi: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü

ADH: Anti-diüretik hormon

ARB: Anjiotensin reseptör blokeri

ARNI: Anjiotensin Reseptör- Neprilisin İnhibitörü

BiVAD: Biventriküler destek cihazı,

BNP: B tipi natriüretik peptid

CI: Kardiak İndeks

CO: Kardiak output

Cpc-PAH: Kombine pre ve post-kapiller pulmoner hipertansiyon

CRT: Kardiak Resenkronizasyon Tedavisi

Dbp: Diastolik kan basıncı

ECMO: ekstrakorporal memran oksijenatörü,

Ef: Ejeksiyon fraksiyonu

ESC: European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti)

HfmrEF: Heart failure mid-range ejection fraction (Orta derece ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği)

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

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

ICD: İmplante Edilebilir Kardiak Defibrillatörler

INTERMACS: The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

Ipc-PAH: İzole post-kapiller pulmoner hipertansiyon

İABP: intra-aortik balon pompası ,

La: Sol atrium

LVAD: Left Ventricular Asist Device (Sol ventrikül destek cihazı)

Lvedd: Sol ventrikül diastol sonu çapı

Lvesd: Sol ventrikül sistol sonu çapı

Meanbp: Ortalama kan basıncı

MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti

MVO2: Mikst venöz oksijen satürasyonu

My: Mitral yetersizliği

Non-PAH: Pulmoner hipertansiyonu olmayan grup

NT-proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptid

NYHA: New York Heart Association (New York Kalp Cemiyeti)

OHT: Ortotropic Heart Transplantation (Ortotropik kalp nakli)

Pabmean: Pulmoner arter ortalama basıncı

Pabs: Pulmoner arter sistolik basıncı

Pcwp: Pulmoner kapiller tıkalı uç basıncı

Pvr: Pulmoner vasküler rezistans

Rap: Sağ atrium basıncı

RAS: Renin anjiotensin sistemi

Sbp: Sistolik kan basıncı

SGLT: Sodyum glukoz ko-transporter

SV: Stroke volüm

Svi: Stroke volüm indeksi

Svr: Sistemik vasküler rezistans

TAH: Total yapay kalp

TNF: Tümör nekroz faktörü

Tpg: Transpulmoner gradient

Tsg: Transsistemik gradient

Ty: Triküspit yetersizliği

VO2: Oksijen tüketimi

TABLO BAŞLIKLARI

Tablo 1 : Kalp Yetmezliği Etyolojileri....4
Tablo 2: Kalp yetmezliğinin sol ventrikül EF'na dayalı sınıflandırılması....5
Tablo 3: Kalp yetmezliği semptom ve bulguları....7
Tablo 4: Semptom ciddiyeti ve fiziksel aktiviteye göre New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması....8
Tablo 5: İleri Evre Kalp Yetmezliği Kriterleri....9
Tablo 6: INTERMACS kalp yetersizliği profilleri....22
Tablo 7: İleri Evre Kalp Yetersizliğinde LVAD için uygunluk kriterleri....25
Tablo 8: Bazal Karakteristikler....33
Tablo 9: Bazal Karakteristikler – Kalp Kateterizasyonu....34
Tablo 10: Bazal Karakteristikler – Ekokardiyografi....35
Tablo 11: Bazal Karakteristikler - Medikal Tedavi....35
Tablo 12: Bazal Karakteristikler – Kan Parametreleri....36
Tablo 13: LVAD öncesi ve sonrası kalp kateterizasyonu parametrelerinin değişimi....38
Tablo 14: Gruplar arası Pvr değişiminin tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile değerlendirilmesi39
Tablo 15: Gruplar arası Pabmean değişiminin tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile değerlendirilmesi 39

ŞEKİL BAŞLIKLARI

Figür 1: Sol ventrikül disfonksiyonu.....11
Figür 2: Frank-Starling mekanizması.....12
Figür 3: İleri evre kalp yetmezliği yönetimi.....21
Figür 4: Günümüzde sık kullanılan sol ventrikül destek cihazı (LVAD) örnekleri.....26
Figür 5: LVAD implante edilmiş hasta örneği (HeartMate 2).....27
Figür 7: Pulmoner hipertansiyonda alveolar-kapiller düzeyde patolojik değişimler.....28
Figür 8: LVAD öncesi ve sonrası tip 2 Pulmoner Hipertansiyon subgrupları arası değişim.....37
Figür 9: Gruplar arası Pabmean değişimi.....40
Figür 10: Gruplar arası Pvr değişimi.....40
Figür 11: LVAD implante edilen Non-PAH grup ile tip 2 PAH olan grubun Kaplan-Meier grafiği 41
Figür 12: LVAD öncesi Non-PAH, İpc-PAH, Cpc-PAH olan grupların Kaplan-Meier grafiği…42
Figür 13: LVAD öncesi sonrası PAH grup değişimleri ve ölüm.....42

ÖZET

Amaç: İleri evre kalp yetmezliği kısıtlı tedavi olanakları bulunan kompleks bir hastalıktır. Kalp nakli, uygun terminal evre kalp yetmezliği hastaları için altın standart tedavi olarak kabul edilmiştir. İleri evre kalp yetmezliği hastalarına sıklıkla pulmoner hipertansiyon eşlik etmektedir. Pulmoner hipertansiyon (ortalama pulmoner arter basıncı >20 mmHg) ileri evre kalp yetmezliği hastalarında kötü klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Nakil başarısını düşürdüğü, mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Sol ventrikül destek cihazları özellikle ileri evre kalp yetmezliği olan hastalara nakil öncesi köprü görevi görmenin yanı sıra pulmoner hipertansiyon üzerine olan olumlu etkileri ile dikkat çekmektedir. Sol kalp yetmezliği ilişkili pulmoner hipertansiyon hastaları kalp kateterizasyonu ile izole post-kapiller pulmoner hipertansiyon ve kombine pre- ve post-kapiller hipertansiyon olarak iki gruba ayrılmaktadır.

Amacımız bu grupların sol ventrikül destek cihazı tedavisine yanıtları, pulmoner arter basıncındaki ve pulmoner vasküler dirençteki değişimi, ayrıca cihaz sonrası var olan grupların hemodinamik özelliklerinin değişimi hakkında bilgi edinmektir.

Gereç ve yöntem: Retrospektif olarak 2015-2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi nakil konseyine sunulan ileri evre kalp yetersizliği hastaları tarandı. Bunlar arasından sol ventrikül destek cihazı (LVAD) kararı alınıp, cihaz implante edilmiş hastalar çalışmaya alındı. Cihaz öncesi ve sonrası kalp kateterizasyonu, ekokardiyografi, laboratuvar bulguları değerlendirildi. Ulusal kayıt sisteminden bu hastaların mortalitelerinin değerlendirilmesi yapıldı. Datalarına ulaşılamayan, sol ventrikül destek cihazı sonrası kalp kateterizasyonu olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: 70 hastanın LVAD öncesi ve sonrası kalp kateterizasyonu verileri olduğu görüldü. LVAD öncesi kalp kateterizasyonu verilerine göre 70 hasta incelendiğinde; 8 tanesi Non-PHT, 15 tanesi İpc-PHT, 47 tanesi Cpc-PHT olarak saptandı. LVAD sonrası kalp kateterizasyonu verileri incelendiğinde ise; 31 tanesi Non-PHT, 24 tanesi İpc-PHT, 15 tanesi Cpc-PHT olarak saptandı. LVAD öncesi ve sonrası değerlendirilmesinde; Pabmean (ortalama değişim -12,3 mmHg, p değeri <0,001), Pabsistolik (ortalama değişim -19,4 mmHg, p değeri <0,001), Rap (ortalama değişim -3,8 mmHg, p değeri <0,001), Pcwp (ortalama değişim -8,2 mmHg, p değeri <0,001), Tpg (ortalama

değişim -4,4 mmHg, p değeri <0,001), Pvr (ortalama değişim -2,4 mmHg, p değeri <0,001) parametrelerinde anlamlı değişim saptanmıştır. Gruplar arası tekrarlayan ölçümlede ANOVA yapılmış, Pvr değişimi (F değeri: 28,7, P değeri <0,001) ve Pabmean değişimi (F değeri:22,9, P değeri <0,001) anlamlı saptanmıştır. LVAD öncesi ve sonrası kalp kateterizasyon verileri bulunan 70 hastanın, LVAD öncesi Non-PAH, İpc-PAH, Cpc-PAH gruplarına göre sağ kalım analizi Kaplan-Meier ile Figür 12 de gösterilmiştir. P: 0,22 saptanmış olup anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: İleri evre kalp yetersizlinde LVAD implantasyonu ile pulmoner hemodinami olumlu yönde düzelmekte ve hastalar nakil ya da nakil adayı olabilmektedir. Çalışmamızda ve literatürde belirtildiği gibi LVAD implantasyonu ile Pabmean, Pvr değerlerinde anlamlı düzelme olmaktadır. LVAD implantasyonu ile tip 2 pulmoner hipertansiyon reversibl hale gelmektedir. Tip 2 pulmoner hipertansiyon alt grupları arasındaki sağ kalım farkı LVAD ile ortadan kalkmakta, sağ kalım arasında gruplar arası anlamlı fark bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği, sol ventrikül destek cihazı, pulmoner hipertansiyon

ABSTRACT

Aim: Advanced heart failure is a complex disease with limited treatment options. Heart transplantation has been accepted as the gold standard treatment for eligible terminal stage heart failure patients. Pulmonary hypertension often accompanies patients with advanced heart failure. Pulmonary hypertension (mean pulmonary artery pressure >20 mmHg) has been associated with poor clinical outcomes in patients with advanced heart failure. It has been shown to decrease transplant success and increase overall mortality. Left ventricular assist devices are effective with their positive effects on pulmonary hypertension, as well as serving as a bridge before transplantation, especially for patients with advanced heart failure. Patients with pulmonary hypertension associated with left heart failure are divided into two groups: isolated post-capillary pulmonary hypertension and combined pre-and post-capillary hypertension by cardiac catheterization. We expect to obtain information about the responses of these groups to left ventricular assist device therapy, the change in pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance, as well as the change in hemodynamic properties of existing groups after the device.

Materials and methods: Patients with advanced heart failure who were presented to the Health Sciences University Kosuyolu Training and Research Hospital transplant council between 2015 and 2020 were retrospectively reviewed. Among these, the patients who had the device implanted were included in the study. Cardiac catheterization, echocardiography, and laboratory findings were evaluated before and after the device. The mortality of these patients was evaluated from the national registry system. Patients with missing data or who did not have cardiac catheterization after a left ventricular assist device were excluded from the study.

Results: In our study, 70 patients had cardiac catheterization data before and after LVAD. When 70 patients were examined according to cardiac catheterization data. Before LVAD; 8 of them were Non-PHT, 15 of them were Ipc-PHT, and 47 of them were Cpc-PHT. After LVAD; 31 of them were Non-PHT, 24 of them were Ipc-PHT, and 15 of them were Cpc-PHT. In the evaluation of LVAD before and after; Pabmean (mean change -12.3 mmHg, p-value <0.001), Pabsystolic (mean change -19.4 mmHg, p-value <0.001), Rap (mean change -3.8 mmHg, p-value <0.001), Pcwp (mean change -8.2 mmHg, p-value <0.001), Tpg (mean change -4.4 mmHg, p-value <0.001), Pvr (mean change -2.4 mmHg, p-value <0.001) were significant.

ANOVA was performed with repeated measurements between the groups, and Pvr change (F value: 28.7, P-value <0.001) and Pabmean change (F value: 22.9, P-value <0.001) were found to be significant. The survival analysis of 70 patients with pre-and-post-LVAD cardiac catheterization data according to the pre-LVAD Non-PAH, Ipc-PAH, Cpc-PAH groups is shown in Figure 12 by Kaplan-Meier. P: 0.22 was found and not significant.

Conclusions: Pulmonary hemodynamics improves positively with LVAD implantation in advanced heart failure and patients can be candidates for transplantation or transplantation.

As stated in our study and the literature, there is a significant improvement in Pabmean and Pvr values with LVAD implantation. Type 2 pulmonary hypertension becomes reversible with LVAD implantation. The difference in survival between type 2 pulmonary hypertension subgroups disappears with LVAD, and there is no significant difference in survival between groups.

Keywords: Heart failure, left ventricular assist device, pulmonary hypertension

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği, tıptaki ve ilaç sektöründeki gelişmelere rağmen bir spektrum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu spektrumun son aşamasında ileri evre kalp yetmezliği (AHA/ACC evre D) ile karşımıza çıkmaktadır. İleri evre kalp yetmezliği, maksimal medikal tedaviye rağmen hastaların semptomlarının persiste etmesi ile karşımıza çıkmaktadır. Prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Yaşlanan popülasyon, artan kalp yetmezliği hastası sayısı, kalp yetmezliği hastalarının daha iyi tedavi alarak ortalama yaşam süresinin uzaması artan prevalansın sebeplerindendir. İleri evre kalp yetmezliği kalp yetmezliği hasta grubunun %5 ini oluşturmaktadır.(1–3) Prognozu kötü olup, 1 yıllık mortalite %75 lere ulaşabilmektedir.(1,4)

İleri evre kalp yetmezliğinde hastalar medikal tedaviye rağmen progresif ve/veya persistan semptomlar, rekürren dekompansasyonlar, organ disfonksiyonları ve ciddi kardiyak disfonksiyon ile prezente olan bir klinik sendromdur. Prognostik belirteçler ve risk sınıflandırılması, tedavi seçenekleri kısıtlı olan bu durum için önem arz etmektedir. Özellikle ileri evre kalp yetmezliğinin tanınıp hastaların uygun tedavi modalitelerinin olduğu kalp yetmezliği merkezlerine yönlendirilmesi tedavi seçenekleri açısından önemlidir.

İleri evre kalp yetmezliğinin yönetimi hastayı ileri evre, evre D olarak tanımlayarak başlar. Ardından tedavi edilebilir veya geçici etyolojiler araştırılır. Sonrasındaki temel prensip semptomların giderilmesi, progresyonun azaltılması, dekompansasyonun önüne geçilmesi ve komorbiditelerin yönetilmesi olarak devam eder. Buna eş zamanlı olarak ortotropik kalp nakli (OHT) ve/veya sol ventrikül destek cihazı açısından (LVAD) hasta değerlendirilir.(5)

Kalp yetmezliğinde kalbin yapısal ve fonksiyonel bozulur. İleri evre formunda kompanse edilmeye çalışılan bu bozukluklar dekompanse hale gelir ve sonuçta; kardiak debide düşme (hipoperfüzyon) ve/veya sıvı retansiyonu (konjesyon) gelişir.(6) Özellikle konjesyon ve düşük debi, sol kalp doluş basınçlarının yükselmesine ve buna sekonder yüksek pulmoner basınçlara sebep olarak ‘Grup 2 pulmoner hipertansiyon’ olarak da isimlendirilir.(7) Zamanla yüksek pulmoner basınçlar pulmoner vasküler remodellingi uyararak pulmoner vasküler kapiller sistemin yüksek basıncı kompanse etmede rol oynayan

vazodilatör mekanizmaların yetersiz kalmasına yol açar. Bu durum pulmoner vasküler dirençte (PVR) artma ile kateterizasyonda karşımıza çıkar. Yüksek PVR, çalışmalarda ortotropik kalp nakli için rölatif kontrendikasyon olarak kabul görmüştür ve yüksek mortalite ile ilişkilidir.(8)

Sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon kalp kateterizasyonu ile 'Post-kapiller pulmoner hipertansiyon' adı altında gruplara ayrılmıştır. Ortalama pulmoner arter basıncı >20 mmHg olmak üzere; izole post-kapiller pulmoner hipertansiyon ve kombine pre- ve post-kapiller hipertansiyon olarak iki gruba ayrılmaktadır. İzole post- kapiller pulmoner hipertansiyon sağ kalp kateterizasyonu ile, ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) 20 mmHg dan büyük, pulmoner arter wedge basıncı (PAWP) 15 mmHg dan büyük eşit veya sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP) 18 mmHg dan büyük eşit ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) 3 Wood ünitesinden küçük olarak tanımlanmıştır. Kombine pre- ve post-kapiller pulmoner hipertansiyon, ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) 20 mmHg dan büyük, pulmoner arter wedge basıncı (PAWP) 15 mmHg dan büyük eşit veya sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP) 18 mmHg dan büyük eşit ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) 3 Wood ünitesinden büyük eşit olarak tanımlanmıştır.(9)

İleri kalp yetmezliğine sıklıkla eşlik eden pulmoner hipertansiyon, çalışmalarda kötü prognoz, daha kötü klinik tablo ve ortotropik kalp nakli başarısını düşüren anahtar faktör olarak dikkat çekmektedir.(10) Çalışmalarda kalp yetmezliğinde pulmoner arter basıncında 10 mmHg lık artışın mortaliteyi 1.2 kat arttırdığı gösterilmiştir.(11) Post – kapiller pulmoner hipertansiyon grupları mortalite açısından kıyaslandığında ise çalışmalarda, kombine pre- ve post-kapiller grubun izole post-kapiller gruba göre daha yüksek mortalite ve kötü prognoz ile seyrettiği izlenmiştir.(8,12,13) Tedavi modaliteleri transplantasyon öncesi sağ kalımı arttırmayı hedefleyerek özellikle PVR yi ve mPAP ı düşürmeye yöneliktir. Çalışmalarda LVAD ların nakile köprü olarak kullanımı ile nakil adaylarında PVR yi düşürmede etkili olduğu gösterilmiştir.(14,15)

Günümüzde artan ileri evre kalp yetmezliği hastası, ileri düzey tedavi seçeneklerine ulaşımın kolaylaşması ile birlikte LVAD oranı artmış ve artmaya devam etmektedir. LVAD hastanın klinik durumu ve nakil planına göre, nakil kararına köprü, nakile köprü, iyileşmeye köprü olarak veya hedef/sonlanım terapisi olarak implante edilmektedir.(3) Özellikle pulmoner hipertansiyonun da eşlik ettiği ileri evre kalp yetmezliği hasta grubunda LVAD ın PVR ve pulmoner arter basınçları üzerine etkileri önem kazanmıştır. Literatürde LVAD sonrası pulmoner hipertansyon parametrelerinde olumlu değişimler bildirilse de, kombine

pre- ve post-kapiller grup ile izole post-kapiller gruplar üzerine hemodinamik etkilerinin irdelenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmamızda ileri evre kalp yetmezliği olup LVAD implante edilen hasta grubunun LVAD öncesi ve sonrası kalp kateterizasyon parametrelerini inceledik. Amacımız kombine pre- ve post-kapiller pulmoner hipertansiyon grubu ile izole post-kapiller pulmoner hipertansiyon grubundaki hastaların LVAD sonrası mPAP ve PVR değerlerindeki düşüş ve diğer hemodinamik değişimleri, mPAP ve PVR yüksekliğinin kısa ve uzun dönem mortaliteye etkisini, LVAD sonrası gruplar arası değişimi incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETMEZLİĞİ

2.1.1. Giriş

Kalp yetmezliği, semptom (yorgunluk, nefes darlığı, pretibial ödem, vs.) ve klinik bulgular (periferik ödem, pulmoner raller, juguler venöz dolgunluk, vs.) ile karşımıza çıkan klinik bir sendromdur.(3,5,6) Bu sendrom kalpteki yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluklara sekonder kardiyak doluş basınçlarında artma ve kardiak debide istirahat ve/veya egzersiz ile düşme ile prezente olur. Bu bozukluğun tanınması ve altta yatan etyolojinin tespit edilmesi, klinik sendromun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önemlidir. En sık olarak miyokardial disfonksiyona bağlı karşımıza çıkar. Sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon veya ikisi birden kalp yetmezliği etyolojilerinde rol oyanayabilir.(5) Bunun harici valvüler, perikardial, endokardial, ritm ve ileti bozuklukları kalp yetmezliğine sebebiyet verebilir veya bu durumun meydana gelmesine katkıda bulunabilir. Kalp yetmezliği ile ilişkili en sık sebeplere Tablo 1 de yer verilmiştir.

Tablo 1 : Kalp Yetmezliği Etyolojileri

İskemi	Koroner Arter Hastalığı Miyokart Enfarktüsü Spontan Koroner Arter Diseksiyonu
İlaç – Toksin	Alkol Kokain Kemoteröpatik ilaçlar
Enfeksiyon	Lenfositik Miyokardit Dev Hücreli Miyokardit
Metabolik	Tirotoksikoz Anemi Nutrisyonel Eksiklikler (BeriBeri)
İnfiltratif	Sarkoidoz Amiloidoz

Doluş basıncı ilişkili	Hipertansiyon Valvüler Hipertrofik Kardiyomiyopati Arteriyovenöz malformasyon/fistüller
Aritmiler	Taşikardi ilişkili Bradikardi ilişkili Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati
Diğer	Ailesel (Genetil) Peripartum Kardiyomiyopati Musküler Distrofi İlişkili

2.1.2. Sınıflandırma ve Epidemiyoloji

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) durumuna göre 3 gruba ayrılmıştır. EF≤ %40 ve semptom bulguların eşlik etmesi ile düşük EF'li kalp yetmezliği (HFrEF), EF≥%50 ve semptom bulgulara ilaveten artmış natriüretik peptitler ve/veya sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu veya artmış sol ventriküler doluş basınçları ile tutarlı kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerin kanıtı (HFpEF). Ve EF %41-49 arası olup semptom bulguların eşlik ettiği ve tedavi yönetiminin net olmadığı grup (HFmrEF).(3) (Tablo 2)

Tablo 2: Kalp yetmezliğinin sol ventrikül EF'na dayalı sınıflandırılması.

Kalp Yetmezliği tipi	Düşük EF (HFrEF)	Orta Düzey EF (HFmrEF)	Korunmuş EF (HFpEF)
1	Semptom±Bulgu	Semptom±Bulgu	Semptom±Bulgu
2	Sol Ventrikül EF≤%40	Sol Ventrikül EF %41-49	Sol Ventrikül EF≥%50
3	-	-	Artmış natriüretik peptitler, Sol ventrikül diyatolik disfonksiyonu veya artmış sol ventrikül doluş basınçları ile tutarlı kardiyak yapısal ve/veya

			fonksiyonel anormalliklerin objektif kanıtı

Avrupa'daki kalp yetmezliği insidansı tüm yaş gruplarında 3/1000, yetişkin yaş gruplarında 5/1000'dir.(1,2,4) Yetişkinlerde kalp yetmezliği prevelansı %1-2 gibi görünmektedir.(2,4,16) Epidemiyolojik çalışmalarda sadece tanı konmuş hastalara ait sayılar mevcut olduğu için gerçek rakamın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Hastalığın prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. 55 yaş altında <%1 iken; 70 yaş üzerinde > %10'dur. (3) ESC (European Society of Cardiology)' nin ayaktan hastalara dair tuttuğu kayıtlarda bu hastaların %60'ı HErEF, %24'Ü HEmrEF, %16' sı ise HEpEF olarak saptanmıştır.(3) Kalp yetmezliği hastalarının %50'sinden biraz fazlası kadındır.(17) Ülkemizde HAPPY çalışmasında kalp yetmezliği prevalansı %2,9 saptanmıştır.(18)

Kalp yetmezliğinin mevcut tanımı, semptomlar belirgin olmadan önce hastalığın saptanmasını kısıtlar. Hastalar, kalp yetmezliğinin öncüleri olan semptomatik yapısal veya fonksiyonel kardiyak anormallikler (sistolik veya diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu) ile başvurabilirler. Bu öncüllerin tanınması, kötü sonuçlarla ilişkili oldukları için önemlidir ve tedaviye erken aşamada başlamanın asemptomatik HFrEF hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.(19) HFrEF özellikle iskemik etyolojiden dolayı en yüksek mortaliteye sahip bulunmuştur, HFpEF grubunun mortalitesi ise daha düşük bulunmuştur.(3) Kalp yetmezliğine ait semptom ve bulgulara Tablo 3' te yer verilmiştir. Ayrıca kalp yetmezliği semptomlarının ciddiyetine göre fonksiyonel sınıflandırma için New York Cemiyeti' nin (NYHA) sınıflandırması pratikte sıklıkla kullanılmaktadır. (Tablo 4)

Tablo 3: Kalp yetmezliği semptom ve bulguları.

Semptom	**Bulgu**
Tipik:	Spesifik:
Dispne Ortopne Paroksismal noktürnal dispne Egzersiz intoleransı Yorgunluk Egzersiz sonrası uzamış recovery Pretibial ödem	Artmış juguler venöz basıç Hepatojuguler reflü Gallop ritmi (S3) Apikal vurunun laterale kayması
Daha az tipik:	Non spesifik:
Gece öksürüğü Wheezing Erken tokluk İştah kaybı Konfüzyon Depresyon Çarpıntı Baş dönmesi Senkop Bendopne	Kilo alımı (2kg/hafta) Kilo kaybı Kaşeksi Kardiyak üfürüm Periferik ödem Pulmoner krepitasyon Azalmış solunum sesleri Taşıkardi Düzensiz nabız Cheyne – Stokes solunumu Hepatomegali Assit Soğuk ekstremiteler Oligüri Düşük nabız basıncı

Tablo 4: Semptom ciddiyeti ve fiziksel aktiviteye göre New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması

Sınıf 1	Sıradan fiziksel aktivite ile semptom yok.
Sınıf 2	Sıradan fiziksel aktivite ile hafif semptom var. İstirahatte semptom yok. Sıradan fiziksel aktivite ile nefes darlığı, yorgunluk, çarpıntı oluşması.
Sınıf 3	Sıradan fiziksel aktivite ile belirgin semptom var. İstirahatte semptom yok. Sıradan fiziksel aktivitenin daha azında bile nefes darlığı, yorgunluk, çarpıntı oluşması.
Sınıf 4	Şikayetsiz hiçbir fiziksel aktivitenin yapılamaması. İstirahatte dahi semptom olabilir. Herhangi bir fizik aktivite ile semptomların başlayıp artması.

2.2. İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp yetmezliği klinik bir spekturum olarak düşünüldüğünde bu spekturumun en sonunda klinik olarak ileri evre kalp yetmezliği (AHA/ACC klavuzuna göre evre D) olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hasta grubu maksimal medikal tedaviye rağmen progresif veya persistan semptomlar gösterirler.(3,20) Rekürren dekompansasyonlara bağlı sık hastane yatışları olur. Optimal medikal tedaviye rağmen ciddi kardiyak disfonksiyonları gelişir.(3,20) Bu hasta grubuna NYHA evre 4 demek çok doğru değildir. Akut dekompansasyon durumlarında diğer evre kalp yetmezlikleri de bu şekilde başvurup tedavi sonrası NYHA evre 2 olup taburcu olabilmektedirler.(21) İleri evre kalp yetmezliği hastaları ise NYHA evre 3 – 4 arasında yer alıp maksimal medikal tedaviye rağmen hala semptomatik olup end organ hasarlarının da eşlik ettiği bir durumdadırlar, sıklıkla mekanik destek cihazı veya kalp nakli adayı konumundadırlar.(21) ACC/AHA kılavuzu, ileri evre kalp yetmezliği olarak tanımladığı evre D hastaları; maksimal medikal tedaviye rağmen, istirahatte belirgin semptomları olan (ör. tekrarlayan yatışları olan veya özel müdahaleler olmaksızın eve güvenle gönderilemeyen) hastalar olarak tanımlamıştır.(22) ESC kılavuzu ileri evre kalp yetmezliğini Tablo 5 ile tanımlamıştır. Sol ventrikül EF çoğu hastada düşük olmakla birlikte kriterler içinde zorunlu değildir.(3) Kalp yetmezliğine sekonder ekstra-kardiak organ

disfonksiyonu (örneğin, kardiak kaşeksi, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu) veya tip 2 pulmoner hipertansiyon eşlik edebilir fakat tanı için zorunlu değildir.(3)

Tablo 5: İleri Evre Kalp Yetmezliği 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

İleri evre kalp yetmezliği prevelansı, yaşlı nüfusun artması, tedavi seçeneklerinin artması, etkin tedavi ile sağ kalımın artması ile artmaktadır. Tüm kalp yetmezliği hastalarının %5 inin ileri evre kalp yetmezliği olduğu düşünülmektedir.(2) Tüm bunlara rağmen prognozu kötüdür. 1 yıllık mortalite %75 olarak saptanmış olup 5 yıllık sağ kalım %20 olarak bildirilmiştir.(23)

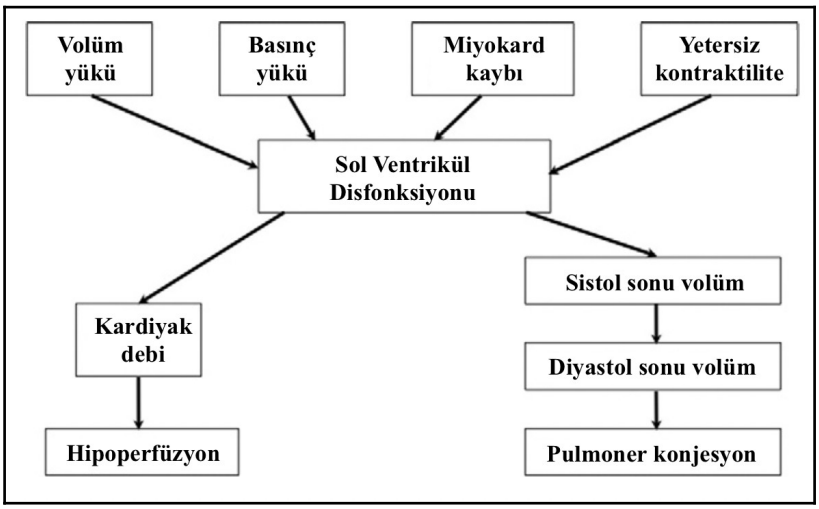
İleri evre kalp yetmezliği hastaları mevcut medikal tedavilerin ötesinde kalp nakli, mekanik destek cihazı veya palyatif tedavi gibi tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyarlar. Bu hasta grubunu erken tanımak ve tanımlamak tedavi seçeneklerini ve mortaliteyi etkileyeceğinden önemlidir. İleri evre kalp yetersizliği 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.(21)

2.2.1. Patofizyoloji

Kardiyak yapısal ve fonksiyonel bozukluklarla karakterize edilen kalp yetmezliği, ileri evrelerinde kardiak debide düşme (hipoperfüzyon) ve/veya sıvı birikimi (konjesyon) ile karşımıza çıkar.(3,22) (Figür 1) Başlangıçta debi, Frank- Starling mekanizması ile kompanse edilip sürdürülmeye çalışılır. Bu sebeple, sol ventrikül dilate olur ve duvar kalınlığı artar.(6) Zaman geçtikçe hastalığın ileri evresinde miyokardiyal kontraktilite azalmaya başlar ve stroke volüm düşer.(6) Debiyi sürdürmeye yardım için kompansatuar olarak kalp hızı artar. Fakat ileri evrede bu da debiyi sağlamakta başarısız hale gelir. Sempatik sinir sistemi ve renin- anjiotensin sistemi, kalp yetersizliği patofizyolojisinde rol oynayan 2 temel yolaktır. Bu iki sistem doğal olarak birbirini uyarıp aktive etme özelliğine sahiptir. Kalp yetersizliğinin kronik sürecinde ise efektif dolaşım volümünü arttırarak kardiyak debiyi sürdürmeye çalışır. Bu adaptasyon mekanizmalarına olan yanıt zamanla miyokardiyal değişimler sonucu azalır. Bunun sonucuna kardiyak debiyi sürdürmekte zorlanılır. Temel kalp yetmezliği tedavi ilkeleri de bu yolaklara yönelik olup, bu sistemleri anlamak kalp yetersizliği yönetiminde önemlidir.



Figür 1: Sol ventrikül disfonksiyonu

2.2.1.a: Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Normal şartlarda sempatik sinir sistemi, yüksek basınç baroreseptörleri ve kalpteki düşük basınç mekanoreseptörleri ile inhibe edilir. Fakat kalp yetmezliği durumunda, sol ventrikül içi basınç artışı, periferik baroreseptörde ise basınç düşüklüğü sonucunda inhibisyon ortadan kalkar ve sempatik sinir sistemi over stimüle olur. Erken dönemde kontraktilite artışı, kalp hızında artma ile kardiyak debi arttırılsa da, zamanla beta adrenerjik duyarsızlaşma, noradrenalin depolarının azalması, artmış hipertrofi, fibrozis ve miyosit nekrozu sonucu debi düşüklüğü kaçınılmaz hale gelir.

2.2.1.b: Renin Anjiotensin Sistemi Aktivasyonu

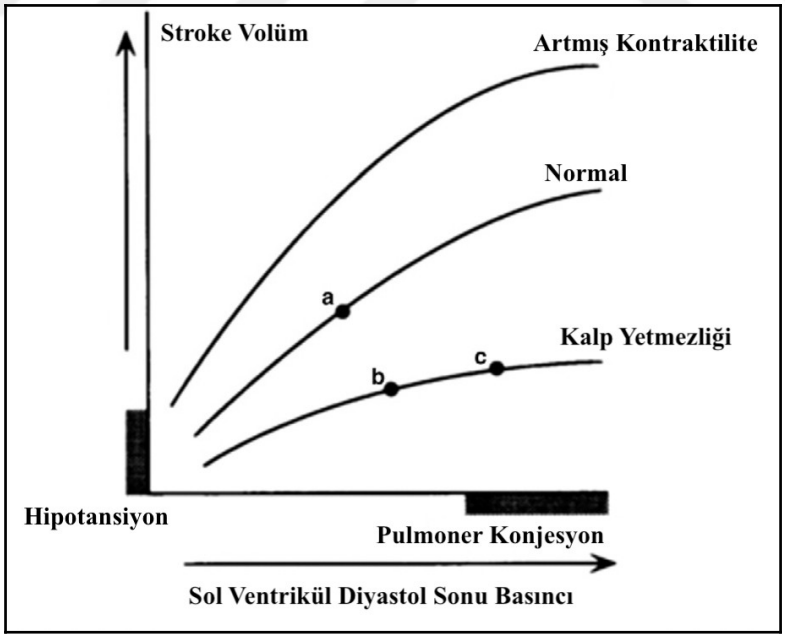
Renal hipoperfüzyon ve uygunsuz sempatik sinir sistemi aktivasyonu, renal renin salınımını uyarır. Böylese renin anjiotensin sistemi aktive olur. Karaciğerde anjiotensinojen, anjiotensin 1 e dönüştürülür. Anjiotensin 1 ise, anjiotensin converting enzim (ACE) ile, anjiotensin 2 ye dönüştürülür. Anjiotensin 2, renal düzeyde sodyum tutulumuna (ve su), vazokonstrüksiyona, anti-diüretik hormon (ADH) salınımına ve aldosteron salınımına neden

olur. Aldosteron sekresyonu ise sodyum tutulumunu arttırıp hipertrofi ve fibrozis i uyararak bu süreci arttırır. (6)

2.2.2. Kalp Yetmezliği Hemodinamikleri

Kalp yetmezliği, klinik bir spektrum olarak düşünüldüğünde özellikle erken evrelerinde kompansasyon mekanizmaları semptom ve bulguların önüne geçebilmek için büyük rol oynar. Özellikle hemodinamik adaptasyonun en önemli mekanizması Frank-Starling ile sağlanır. (Figür 2)

A noktasındaki durumda kalp, sol ventrikül diyastol sonu doluş basıncına yeterli bir kontraktilite sağlayıp stroke volümü oluşturabilmektedir.



Figür 2: Frank-Starling mekanizması

Normal bir kalpte diyastol sonu volüm artışına rağmen, miyokardial gerilim ile Frank Starling mekanizması devreye girip yeterli bir kontraktilite oluşturarak stroke volüm sağlanabilmektedir. Miyokardiyal gerilimin limitlerine ulaşıldığında ise A eğrisi yataylaşır. (Figür 2)

B ve C eğrisinde ise sistolik disfonksiyonu olan bir hasta ele alınmıştır. Normal eğrinin altında seyretmektedir çünkü sistolik disfonksiyonu olan kalp, yeteri kadar kontraktilite oluşturamaz. Bunun sonucu sol ventrikül diyastol sonu basınçta artış meydana gelir. Kompansatuar mekanizmaların devreye girmesi ile eğrinin B noktasında stroke volümün arttılabildiği izlenmektedir. Fakat kalp yetmezliği progrese oldukça eğri C noktasına ulaşır ve yataylaşır.(6) Yüksek sol ventrikül doluş basınçları; miyokardiyal duvar gerilimini arttırır ve azalmış koroner perfüzyon gradienti ile subendokardial iskemi oluşturur.(5) Ayrıca yüksek volüm annuler dilatasyona neden olarak buna sekonder mitral yetersizliği oluşturur ve ileri formunda kardiak debinin azalmasına neden olur.(24) İleri evre kalp yetersizliği formlarında eğri azalan bir trende girer; stroke volüm sağlanamamaya başlar bunun sonucu hipoperfüzyon gelişir, diğer taraftan artan diyastol sonu basınçlar pulmoner venlere yansır ve pulmoner konjesyon gelişir.(25) Zamanla artan pulmoner basınçlar pulmoner vasküler remodeling i tetkikler ve grup 2 pulmoner hipertansiyon gelişir. (25),(7)

2.2.3. İleri Evre Kalp Yetersizliği Yönetimi

İleri evre kalp yetersizliğinin yönetimi öncelikle klinik sendromun tanınması ile başlar. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) 2021 kalp yetmezliği klavuzunda ileri kalp yetmezliği kriterlerine Tablo 5 ‘te yer verilmiştir. İleri evre kalp yetmezliği evresindeki hastaları, kalp yetmezliği hasta grubundan ayırt etmek zamanlama açısından önem taşır. Erken tanı, tedavi seçeneklerine ulaşım açısından daha geniş bir yelpaze sunar. İleri evre kalp yetersizliği durumunu kabul etmeden önce mutlaka; hastanın tolere edebildiği ölçüde kılavuzlara uygun tıbbi tedaviyi alması, yaşam tarzı önerilerine (sıvı ve tuz kısıtlaması, fizik aktivite v.b.) uygunluğu, kardiyotoksik madde ve ajanlara maruziyeti, uygunsuz ilaç etkileşimi, resenkronizasyon tedavisi açısından uygunluğu değerlendirilmelidir.(21)

Hastalığın gidişatını olumsuz etkileyebilecek araya giren bir neden var mı (enfeksiyon, anemi, pulmoner emboli, iskemi, iskemik mitral yetersizliği, kalp dışı ameliyat vb)? Ardından düzeltilebilir, tedavi edilebilir sebeplerin (örneğin: tiroid hastalığı, beriberi, iskemi.) araştırılması önemlidir.

Klinik sendromun tanınıp kabul edilmesi sonrası ise temel hedef semptomları tedavi etmek, progresyonun önüne geçmek, dekompansasyonlardan kaçınmak ve komorbiditeler ile mücade etmektir. Bununla eş zamanlı olarak hastaların ileri düzey tedavi seçenekleri için değelendirilmesi devam etmelidir. Bu özel tedavi seçenekleri ise ortotropik kalp nakli (OHT) ve/veya sol ventrikül destek cihazı (LVAD) implantasyonudur.

2.2.3.a: Reversibl Sebeplerin Araştırılması

- İskemi

Kalp yetmezliği hastalarında revaskülarizasyona yönelik çalışmalarda; STITCH ile cerrahi revaskülarizasyon medikal tedaviye oranla üstün bulunmuş.(26) Fakat hasta grubunda cerrahi riski yüksek ileri evre kalp yetmezliği sayısının düşük olması tartışma konusu olmuştur.(26) AWESOME çalışmasında ise perkütan koroner girişimler ile cerrahi revaskülarizasyon karşılaştırılmış ve sağ kalım açısından benzer bulunmuş.(27) Son olarak ise revaskülarizasyon gereksinimi ve risklerinin belirlenmesi hasta bazında karar alınması gereken bir süreç olduğundan multidisipliner kalp ekibi kavramı önerilmiştir. (28)

- Diğer Yaygın Reversibl Etyolojiler

Kalp yetersizliğinde düzeltilebilir etkenlerin belirlenmesi önemlidir. Bunlar taşıkardiler (taşıkardiyomiyopati açısından), tiroid hastalıkları, alkol, ilaçlar (kokain, amfetaminler), bazı kemoterapötikler (örn: transtuzumab) ve valvüler hastalıklardır. Valvüler hastalıklar özellikle primer (valvül veya vavüler aparatın bozukluğu) kaynaklı ise düzeltilip tam ventriküler iyileşmesi sağlanabilir. Tersi durumda ventrikül dilatasyonuna sekonder yetersizlik durumlarında ise düzeltmenin riski yüksektir. Ayrıca medikal tedavi ile ventriküler remodeling düzelip yetersizliğin de azaldığı gösterilmiştir.(29)

2.2.3.b: Medikal Tedavi

Kalp yetersizliğinde medikal tedavinin hedef aldığı mekanizmalar; sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu ve renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonudur. Temel triadı beta blokerler, ACE inhibitörleri (eğer intolerans varsa anjiotensin reseptör blokerleri (ARB)) ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) oluşturur. Düşük doz ile başlanıp 4-6 ay süre içerisinde uptitre edilirler. Kalp yetersizliğinde tedavinin esas amacı; semptomları azaltmak, hastane yatışlarını azaltmak, sağ kalımı arttırmak, yaşam kalitesini artırmak, hastalığın progresyonunu engellemek veya geciktirmek ve ölümü önlemektir. Özellikle HFrEF hasta grubunda sağ kalımı iyileştirdikleri gösterilmiştir. Bunlar harici yeni tedavi seçenekleri de (örn: sakubitril-valsartan) kullanıma girmiş olup medikal tedavi seçeneklerinin daha da genişleyeceği aşikardır.

Tüm bu gelişmelere rağmen ileri evre kalp yetersizliğinde ise en büyük sorun medikal optimizasyonun tolere edilemiyor olmasıdır. Bunun sebebi klinik tabloya kötüleşen hipotansiyon, hiperkalemi, bozulan renal fonksiyonların eklenmesidir. İleri evre kalp yetersizliği hasta grubunda medikal tedavide doz düşülmesi veya tedavinin durdurulması kötü prognoz göstergesi olarak düşünülmektedir.(5) Bu kısımda medikal tedavi seçeneklerine kısaca değinilecektir.

-ACE inhibitörleri

ACE inhibitörlerinin HFrEF hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltıcı etkisi kanıtlanmıştır. Asemptomatik hastalara da önerilmektedir.(5,30) Etkisi en belirgin semptomatik, NYHA sınıf 4, hasta grubunda görülmüştür. Ventrikül remodelingini azalttığı sol ventrikül çaplarında iyileşmeyi sağladığı gösterilmiştir. Kontrendikasyonu olmayan hastalarda dozları hastanın tolere edebildiği en üst doza kadar titre edilmelidir. Bu şekilde renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin baskılanması amaçlanmaktadır. CONSENSUS çalışmasında 1 yıllık mortaliteyi %31 azalttığı gösterilmiştir.(31) Bradikinin yıkımını da azalttıklarından dolayı non prodüktif öksürük ve nadiren anjioödem yapabilirler.

- Anjiotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB), renin anjiotensin sistemini, Anjiotensin-2'nin Anjiotensin 1 reseptörüne bağlanma yolunu inhibe ederek bloke ederler. Bradikinin

yıkımıyla etkileşimleri olmadığından öksürüğe yol açmazlar. Bu sebeple ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalara önerilmektedirler. Kandesartanın kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.(32) Valsartanın kalp yetersizliği nedenli hospitalizasyon üzerine olumlu etkileri mevcuttur.(33)

- Beta Blokerler

Beta blokerler HFrEF grubunda mortalite ve morbiditeyi azaltır, semptomlarda iyileşme sağlar.(34,35) Adrenerjik reseptörler üzerinde kompetetif inhibisyon yaparak santral sinir sisteminin devamlı aktivasyonuyla mücadele eder. Beta blokerler klinik olarak stabil, övolomik hastalarda düşük dozlardan başlanılıp, aşama aşama yüksek dozlara titre edilmelidir. ACE inhibitörleri ile beta blokerler birbirlerini tamamlayıcı etkinlik gösterir ve tanıdan sonra iki tedaviyi birlikte başlamak önerilir.(3)

- Mineralokortikoid/Aldosteron Reseptör Antagonistleri (MRA)

Mineralokortikoid/Aldosteron reseptör antagonistleri aldosteron reseptörlerine ve diğer steroid reseptörlerine farklı afinitelerde bağlanır. Spironolakton ve eplerenon ejeksiyon fraksiyonun %35'in altında olan tüm HFrEF hastalarında mortalite ve hastaneye yatışı azaltıcı etki gösterirler.(36,37) ACE inhibitörleri geçici olarak aldosteron sekresyonunu azaltsa da, kronik terapide uzun dönemde aldosteron sekresyonu eski düzeyine gelir. Bu nedenle MRA lar medikal tedavide düşünülmelidir. Eplerenon, aldosteron reseptörlerine daha spesifik olduğu için jinekomasti yan etkisi daha az görülür.(37)

-Anjiotensin Reseptör- Neprilisin İnhibitörü (ARNI)

Sakubutril-valsartan semptomatik olan HFrEF tedavisinde onaylanmış tek ARNI molekülüdür.(38,39) Bir neprilisin inhibitörü olan sakubitril ile ARB olan valsartanın

birleşiminden oluşmaktadır. Neprilisin bir nötral endopeptidazdır.(39) Natriüretik peptidlerin (NP) ve bradikinin, glukagon, adrenomedüllin, vazoaktif intestinal peptid gibi endojen vazoaktif peptidlerin yıkımına aracılık ederek düzeylerini azaltır. Kalp yetmezliği tedavisinde neprilisin inhibisyonunun amacı; bu maddelerin düzeylerinin azalmasını engelleyerek bu maddelerin azalmasına bağlı gelişen su ve sodyum birikimi, vazokontriksiyon ve olumsuz remodeling ile sonuçlanan nörohumoral aşırı aktivasyonun önlemektir. PARADIGM-HF çalışmasında EF≤%40 HFrEF grubunda sakubutril/valsartanın kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışı ve mortalitede %20 azalma ve tüm nedenlere bağlı ölümde %16 azalma göstererek enalaprile karşı üstün olduğu izlendi.(38) Aynı zamanda semptomlarda iyileşme, eGFR'deki düşüşte azalma, diabetes mellitus hastalarında insülin ihtiyacında azalma yaşam kalitesinde artma, hiperkalemi oranında azalma, loop diüretik ihtiyacında azalma gibi olumlu etkiler de izlendi.(40) Semptomatik hipotansiyon ise sakubitril/valsartan grubunda enalaprile göre daha sık izlendi. Sakubitril/valsartan, PARADIGM-HF çalışmasında ortaya çıkan klinik yararlar sonucunda kalp yetersizliği kılavuzlarında Sınıf I endikasyonla önerilmiş ve klinik uygulamada giderek artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır. ESC kalp yetersizliği kılavuzunda ARNI tedavisi ACE inhibitörü veya ARB tedavisi altında semptomatik olanlara öneriliyor olsa da başlangıç tedavisi olarak da düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.(3)

- Sodyum Glukoz Kotransporter 2 (SGLT-2) İnhibitörleri

Glikozun büyük oranda geri emiliminin sağlandığı böbrek proksimal tübüllerine etki ederek, glikoz reabsorbsiyonunu engelleyerek etki gösterirler.(41) Son yıllarda ortaya çıkan yayınlarda yüksek kardiyovasküler riske sahip tip 2 diyabetes mellitus (DM) hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörleri üriner glikoz reabsorbsiyonu engellemenin yanı sıra sodyum atılımını da artırırlar. Böylece natriürezle beraber sıvı atılımı da artar ve ekstravasküler ve intravasküler volümde azalmaya neden olurlar. Bu sayede kan basıncında düşüş ve kilo kaybını oluştururlar.(41,42)

Dapagliflozin veya empagliflozin hastada eşlik eden DM olsun ya da olmasın medikal tedaviye eklenmesi öneriliyor. SGLT-2 inhibitörlerinin diüretik/natriüretik özellikleri, konjesyonu azaltmada ek faydalar sunabileceği ve loop diüretik gereksiniminde bir azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir.(41,43)

- İvabradin

Sinüs nodunda If (funny) kanalı blokajı yaparak kalp hızını yavaşlatır. Sinüs ritminde kalp hızı 70 atım/dk' den fazla olan EF≤%35 olan HFrEF hastalarında hospitalizasyon ve mortaliteyi azaltır.(44)

- Hidralazin-İzosorbitdinitrat Kombinasyonu

Kombinasyon tedavisinin HFrEF de kullanımını öneren net kanıtlar bulunmamaktadır. Siyahi hastalarda konvansiyonel tedaviye eklenmesinin NYHA sınıf 3 ve 4 HFrEF hastalarında hastaneye yatış ve mortaliteyi azalttığı izlendi. Ek olarak hidralazin-izosorbitdinitrat tedavisi ACE inhitörü, ARB veya ARNI tedavilerini tolere edemeyen hastalarda mortaliteyi azalttığı izlendi.(45)

.

- Digoksin

Digoksin tedavisi optimal medikal tedavi alan sinüs ritmindeki HFrEF hastalarında hospitalizasyonu azaltmak amacıyla değerlendirilebilir. DIG çalışmasında digoksinin mortalite üzerine etkisi nötral saptanmıştır.(46) HFrEF ve atriyal fibrilasyon hastalarında digoksin ile ilgili randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır.

- Diüretikler

HFrEF hastalarına loop diüretikleri semptom ve bulguları geriletmek amacıyla önerilmektedir. Diüretiklerle ilgili kanıtların kalitesi kötüdür ve bunların morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri randomize kontrollü çalışmalarda çalışılmamıştır.(3,5) Loop diüretikleri, tiazid türevi diüretiklere göre daha yoğun ve kısa süreli diürez yaparlar. Birlikte kullanıldıklarında ise sinerjik etki gösterirler. Bu durum diüretik direncinde değerlendirilmelidir.

Diüretik tedavide amaç, daha düşük dozla övolemik dengeyi sağlamaktır. Övolemik ve hipovolemik hastalarda diüretik dozu azaltılabilir veya diüretik tedavisi kesilebilir.

- Solubl Guanilat Siklaz Stimülatörleri

Vericiguatın yapılan çalışmalarda kardiyovasküler mortalite ve kalp yetersizliği nedenli hospitalizasyonu azalttığı fakat tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır.(47)

- Omekantiv

Kardiyak myozin aktivatörü olarak etki gösterir. GALACTIC-HF çalılmasında primer sonlanım noktası; kardiyovasküler mortalite ve kalp yetersizliğine bağlı olay, % 8 azalma izlenmiştir. Kardiyovasküler mortaliteyi azalttığına dair bulgu saptanmamıştır.(48)

2.2.3.c: Tamamlayıcı Diğer Non-Farmakolojik Tedaviler

- Sıvı kısıtlaması

İleri evre kalp yetersizliği medikal tedavisinin temel hedeflerinden biri de dekompansasyondan kaçınmak ve semptom kontrolü amaçlı volüm durumunu dengelemektir. Sıvı kısıtlaması (1,5-2 lt / gün) ve loop diüretikler ile övolemi çoğunlukla sağlanır. Furosemid sıklıkla kullanılsa da, oral yararlanımın azaldığı durumlarda bumetanid ve torsemid gibi tedavi seçenekleri de gündeme gelmektedir.(5) Diüretik direnci gibi durumlarda ise metalazon veya klortiazid de eklenebileceği bildirilmiştir.(5)

- İmplante Edilebilir Kardiak Defibrillatörler (ICD)

İleri evre kalp yetersizliğinde mortaliden genel olarak; düşük debi ve konjesyonun progresyonu ya da maling aritmiler sorumludur. ICD lerin primer ve sekonder amaçlı kullanımı ile sağ kalım artmış bulunsa da bu çalışmalarda NYHA sınıf 4 hasta grupları dahil

edilmemiştir. ICD ler hastalık progresyonunu azaltmayıp, malign aritmileri önleyerek ani kardiyak ölümün önüne geçmektedir. Bu sebepten ICD implantasyonu kararı alınırken hasta detaylı değerlendirilmelidir, nakil adayı olup olmama durumu, malign aritmi öyküsü göz önünde bulundurulmalıdır.(3) LVAD lı hastalarda tartışmalı olsa da ventriküler aritmisi olan hasta gruplarında faydası gösterilmiştir.(49)

- Kardiak Resenkronizasyon Tedavisi (CRT)

ICD lerin aksine, CRT nin uygun hasta gruplarında (sinüs ritmi, sol dal bloğu ve QRS genişliği >150 msn ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %35) ventriküler remodelling azalttığı, sekonder mitral yetersizliği azalttığı, egzersiz kapasitesini arttırdığı, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir.(50) Tüm hastalarda aynı klinik yanıt alınmadığından, CRT implantasyonu öncesi işlem riskleri ve beklenen fayda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.(50)

2.2.3.d: Komorbiditeler

- Uyku Apne

Santral ve obstrüktif uyku apne kalp yetmezliğine sıklıkla eşlik ediyor olup yüksek NYHA sınıfı ile ilişkili saptanmıştır. Tedavi edilmesi ile ventrikül çapları ve ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme izlenmiştir.(51)

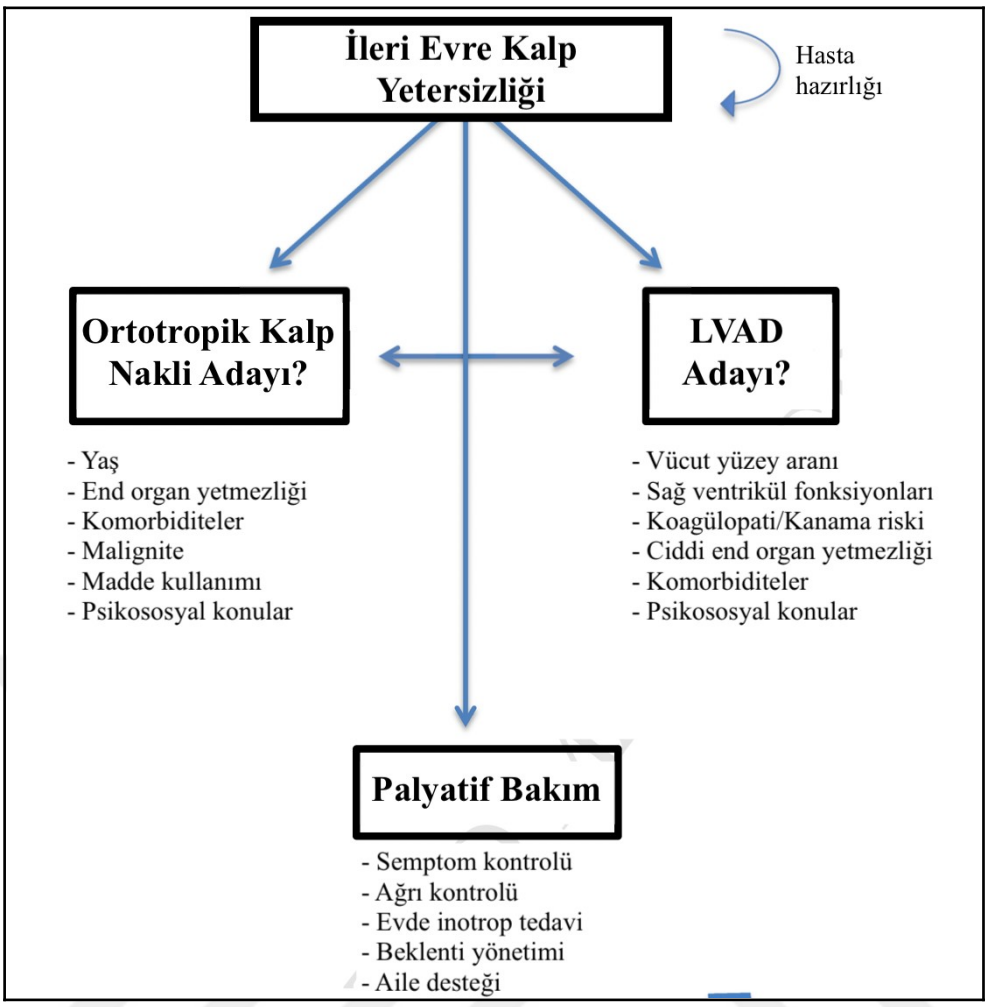
- Demir Eksikliği ve Anemi

Kalp yetmezliği hasta grubunun yaklaşık %50 si anemiden dolayı artmış hospitalizasyon ve azalmış sağ kalım ile prezente olmaktadır.(3) Düşük kardiak debi sonucu

renal hipoperfüzyon, RAS aktivasyonu, inflamatuar süreç ve sonucu azalmış kemik iliği eritropoetin cevabı patofizyolojide rol oynamaktadır. Diğer etyolojiler ekarte edildikten sonra intravenöz demir takviyesinin yaşam kalitesi ve fonksiyonları arttırdığı gösterilmiştir. (52) Kronik böbrek yetersizliği yokluğunda ise eritropoetin takviyesi tromboemboli riskinden dolayı önerilmemektedir.(53)

2.2.4. İleri Evre Kalp Yetersizliğinde İleri Tedavi Seçenekleri

Reversibl sebeplerin tedavisi, medikal tedavinin optimize edilmesi ve komorbiditelerin yönetiminden sonra hala persistant semptomatik olan hastalar için ileri evre kalp yetmezliği tanımı kabul edilmiş olur. Bu aşamadan sonra ileri düzey tedavi seçeneklerine odaklanılır. Ortotropik kalp nakli, sol ventrikül destek cihazı (LVAD) ve/veya palyatif yaklaşım seçenekler arasındandır. Hastanın kalp takımı tarafından değerlendirilip karar verilmesi önemlidir. (Figür 3)



Figür 3: İleri evre kalp yetmezliği yönetimi

İleri evre kalp yetersizliği hasta grubunda NYHA sınıflaması hastaları sınıflandırmak ve prognostik ipuçları sağlamak açısından yetersiz olabilir. Bu sebepten ileri tedavi seçenekleri açısından uygunluğu ve zamanlamayı daha iyi belirlemek ve hastaya uygun tedaviyi belirleyebilmek için INTERMACS (The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) sınıflaması kullanılır. (Tablo 6)

Tablo 6: INTERMACS kalp yetersizliği profilleri

Profil	Müdahale zamanı
INTERMACS 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.	Saatler içerisinde müdahale gerekir.
INTERMACS 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.	Birkaç gün içerisinde müdahale gerekir.
INTERMACS 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 mekanik destek cihazı ile klinik olarak stabil hale gelmiş hastalar.	Haftalar veya birkaç ay süren bir zaman dilimi içerisinde elektif müdahale gerekir.
INTERMACS 4	

Evde oral tedavi ile istirahat semptomları olan hastalar (frequent flyer): Evde oral tedavi alan ama sık sık istirahatte ya da ev içi hafif aktivite- lerle (giyinme, banyo gibi) konjesyon bulguları gelişen hastalar. Ortopne, hafif ev içi aktivite- lerle nefes darlığı, gastrointestinal yakınmalar, hareketleri nefes almayı kısıtlayıcı asit ya da ciddi alt ekstremite ödemi olabilir.	Haftalar veya birkaç ay süren bir zaman dilimi içerisinde elektif müdahale gerekir.
INTERMACS 5	
Egzersiz intoleransı olan hastalar (house bound): İstirahatte rahat fakat herhangi bir aktiviteyi yapamayan ev içinde yaşamını sürdürebilen hastalar.	Aciliyet değişken olup müdahale; beslenme, organ disfonksiyonu ve aktiviteye göre değişir.
INTERMACS 6	
Kısıtlı egzersiz yapabilen hastalar (walking wounded): Sıvı yüklenmesi olmadan istirahat- te rahat ve bazı aktiviteleri yapabilen hastalar. Günlük yaşam aktivitelerinde ve ev dışı hafif aktivitelerde rahat (arkadaş ziyaretleri, restora- na gitme gibi) fakat daha fazla aktivite ile kısa sürede yorgunluk hissi gelişen hastalar.	Aciliyet değişken olup müdahale; beslenme, organ disfonksiyonu ve aktivite seviyesine göre değişir.
INTERMACS 7	
İleri NYHA sınıf 3 hastalar: Daha önce dekom- pansasyon atakları geçirmiş olmasına rağmen klinik olarak stabil makul aktivite düzeyini yapabilen hastalar. Genellikle bu hastalar bir bloktan daha fazla yürüyebilirler. Son bir ay içerisinde hastaneye yatış ya da intravenöz diüretik gerektiren herhangi bir dekompansasyon hastayı altıncı kategori hastası haline getirir.	Kalp nakli veya mekanik destek cihazı bu aşamada henüz gerekli olmayabilir.

2.3. MEKANİK DESTEK CİHAZLARI

İleri evre kalp yetersizliğinde kontrendikasyon yoksa altın standart tedavi ortotropik kalp naklidir. Fakat donör kalp azlığı, kontrendikasyonlar, risk faktörleri nedeni ile yalnızca belirli bir grup hasta nakil olabilmektedir.(21) Tedavi modalitelerinin gelişmesi ile ileri evre kalp yetersizliği hasta sayısı da artmakta ve ileri yaşlara kadar ulaşmaktadır. Bu sebepten nakil ihtiyacı her geçen yıl artmakta fakat donör sayısı buna paralel artmamaktadır. Mekanik destek cihazları bu duruma alternatif olarak görülmekte ve semptomları azaltarak sağ kalımı arttırmada etkin bulunmuştur.(3) Mekanik destek cihazları içerisinde: intra-aortik balon pompası (İABP), ekstrakorporal memran oksijenatörü (ECMO), TandemHeart, sol ventrikül destek cihazı (LVAD), biventriküler destek cihazı (BiVAD), total yapay kalp (TAH), İmpella yer alır. İleri evre kalp yetmezliğinde her hasta profili kendine has bir aciliyet ve klinik spektrum gösterdiğinden, mekanik destek cihazları kullanım türleri ve sürelerinde farklı yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Kardiyojenik şokta olan hastalar için karara köprü veya köprülemeye köprü (uzun süreli mekanik destek cihaz öncesi) olarak (ECMO,İABP) kullanılabilirler. Adaylığa köprü olarak örneğin LVAD lar kullanılarak nakile uygun olmayan hastaların organ fonksiyonlarını düzelterek nakil adayı haline getirebilirler. Donör kalbi bulunana kadar ölüm riski yüksek olan hastaları hayatta tutabilmek amaçlı transplantasyona/nakile köprü olarak kullanılabilirler (LVAD, BiVAD, TAH). Kardiak fonksiyonları çok düşük fakat reversibl sebebi bulunan hastalarda, kardiak fonksiyonların iyileşmesi süresince iyileşmeye köprü olarak, kısa veya uzun süreli olarak kullanılabilirler. LVAD'lar sürekli akım sağlayarak hem prognoz hem de yaşam kalitesini iyileştirdiğinden,

kalp nakli yapılamayacak hastalarda hedef/sonlanım tedavisi (destinasyon therapisi) amaçlı kullanımı da seçenekler arasındadır.(3) İleri evre kalp yetmezliği hastalarında Tablo 7 de LVAD implantasyonu için gerekli kriterler sıralanmıştır.

Tablo 7: İleri Evre Kalp Yetersizliğinde LVAD için uygunluk kriterleri

Optimal kalp yetersizliği tedavisine rağmen ciddi kalp yetersizliği semptomları; ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu olmaması ve/veya ciddi triküspit yetersizliği olmaması, stabil bir psikososyal çevre, major bir kontrendikasyon (enfeksiyon, ventriküler aritmi, ciddi renal disfonksiyon, uzun dönem oral antikoagülan kullanımına kontrendikasyon olması) olmaması ile birlikte şunlardan birinin olması;
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%25 ve egzersiz intoleransı ya da zirve VO2 <12 mL/kg/dak ve/veya predikte edilenden <%50
- Son bir yılda tetikleyen bir neden olmaksızın kalp yetersizliğinde kötüleşme nedeniyle üç veya daha fazla hastaneye yatış.
- İnotropik desteğe bağımlı olma veya mekanik destek cihazına bağımlı olma.
- Perfüzyon azlığı ve sol ventrikül diyastol sonu basıncının artmasına ikincil karaciğer veya böbrek işlevlerinde ilerleyici kötüleşme, tip 2 pulmoner hipertansiyon, kardiak kaşeksi (pulmoner arter kama basıncı ≥20 mmHg, sistol arter basıncı 80-90 mmHg ve kardiyak indeks ≤2 l/dak/m2)

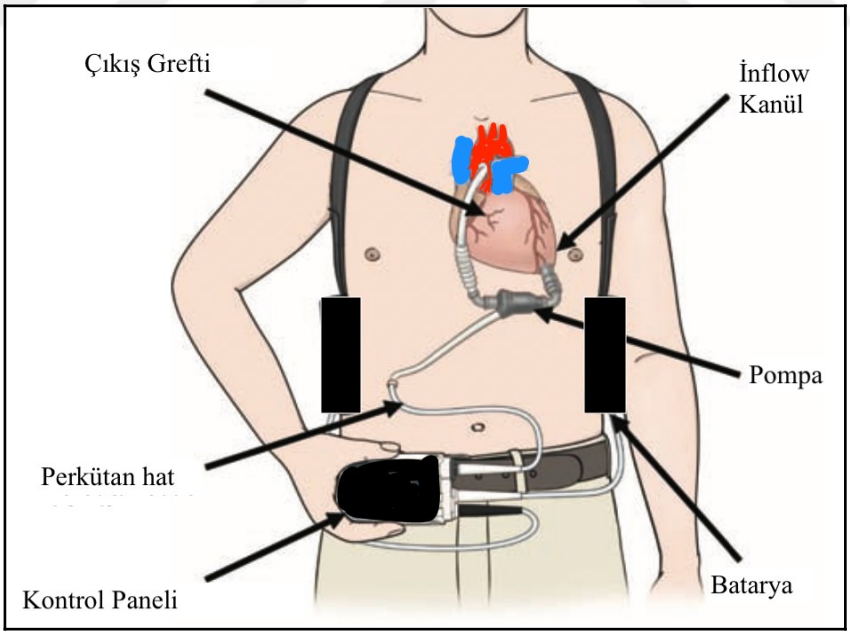
2.3.1. Sol Ventrikül Destek Cihazları (LVAD)

Tarihte sol ventrikül destek cihazları (LVAD) özellikle kalp nakli bekleyen adaylara uygulanmıştır. (Figür 5) REMATCH çalışmasında transplantasyonun kontrendike olduğu adaylarda inotrop desteği ile LVAD implantasyonu kıyaslanmış ve LVAD üstün bulunmuştur.(3) Ayrıca destinasyon terapisi olarak transplanta uygun olmayan hastalara implante edilmesi için ruhsat almıştır.(54) LVAD implante edilmiş hastalarda güncel sağ kalım 1 yıllık %80 ve 2 yıllık %70 olarak bildirilmiştir.(55)

Device ve Tipi	Üretici
HeartMate II (axial) 	Abbott
HeartWare HVAD (centrifugal) 	Medtronic
HeartMate 3 (centrifugal) 	Abbott

Figür 4: Günümüzde sık kullanılan sol ventrikül destek cihazı (LVAD) örnekleri

Günümüzde sentrifugal devamlı akım sağlayan cihazlar yaygınlaşmaktadır.(Figür 4) Bu cihazların manyetik levitasyon teknojisi ile üretilen modellerinde shear stress azalmakta buna bağlı hemoliz ve pompa trombozu daha düşük bildirilmiştir.(56)



Figüre 5: LVAD implante edilmiş hasta örneği (HeartMate 2)

LVAD implante edilen hastalarda en sık inme, tromboemboli, pompa trombozu, major kanama, gastrointestinal kanama, giriş yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonlar

izlenmektedir. ELEVATE çalışmasında manyetik levitasyon teknolojisindeki cihazların 2 yıllık süreçleri incelenmiş. Sağ kalım %74.5, gastrointestinal kanama %9.7, inme %10.2, pompa trombozu %1.5 olarak saptanmıştır.(57)

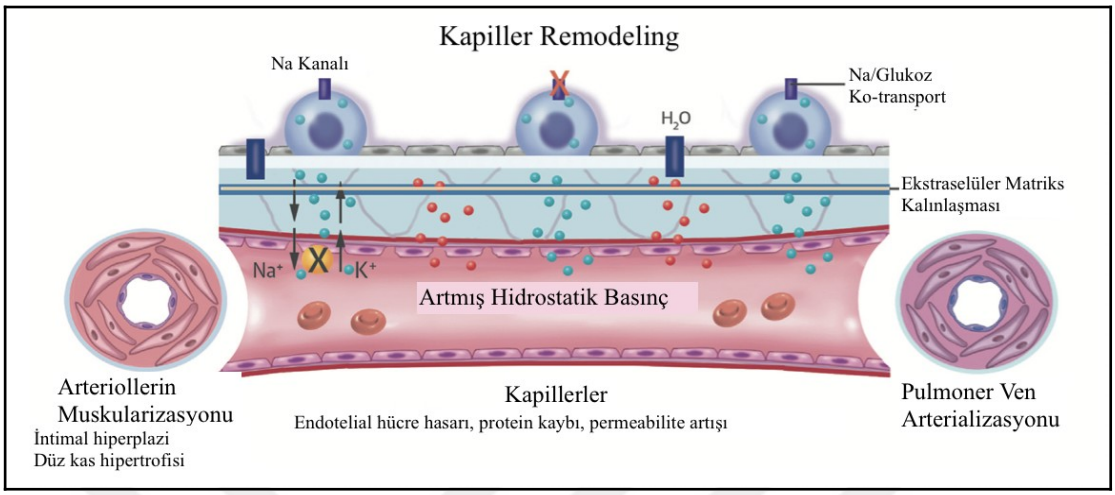
LVAD implantasyonu nakile köprü ya da destinasyon terapisi olarak önem kazanmaktadır. Sağ kalım oranlarının yanında komplikasyon tür ve oranları ile dikkat çekmektedirler. İmplantasyon kriterlerinin yanı sıra hasta uygunluğu ve bilinçliliği sağ kalım ve komplikasyon yönetimi açısından önemli rol oynamaktadır.

2.4. İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ VE PULMONER HİPERTANSİYON

İleri evre kalp yetersizliğinde pulmoner hipertansiyon, artmış sol ventrikül doluş basınçlarının pulmoner venler ve kapiller sisteme yansıması sonucu oluşan hemodinamik bir komplikasyondur. Kalp yetersizliğinin erken evrelerinde optimal tedavi altında dahi pulmoner hemodinamide ve hücresel düzeyde değişikliklerin başladığı çalışmalarda gösterilmiştir.(58) İleri formlarında ise özellikle nakil başarısını ve mortalite üzerine olumsuz etkilerinden dolayı kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır.(3,10)

Kalp yetersizliği erken formlarında artmış sol atrial basınç kompansatuar mekanizmalar ile gaz değişimini bozmazken, ileri evre kalp yetmezliği geliştiğinde basınç artış miktarı daha fazla ve sürekli hale gelir.(9) Pulmoner venlere yansıması sonucu ödem meydana gelir. Artmış ödem metalloproteinaz aktivasyonu yapar, proteoglikanlar plasma membranından ayrışar ve bunun sonucunda endotelyal zayıflık meydana gelir.(59) Alveolar-kapiller yetersizlik meydana geldiğinde, akciğer ödemi gibi durumlarda alveolar – kapiller bariyer hasar görür.(60) Biriken sıvıda surfaktan benzeri protein A, B ve tümör nekrozis faktör alfa saptanmıştır.(59,60) Özellikler tümör nekrozis alfa, hemodinamik ödem düzelse de, inflamasyonu tetikleyerek sıvı birikiminin persiste etmesine sebep olur.(60) İnflamasyon sonucu remodelling başlar ve lökosit infiltrasyonu, fibrozis öncüsü birikimler oluşmaya başlar. Normalde hidrostatik yüklenmeden kaçınmak için ekstraselüler matriks sıvı absorbe etme özelliğine sahiptir. Artmış persistan basınç ve inflamasyon, miyofibroblastların kollajen matriksi attırmasına yol açar.(61) Büyüme faktörlerinin ve tümör nekrozis faktörün ve transforming büyüme faktörünün de olaya eklenmesi ile artmış ekstraselüler matriks ve interstisyel miyofibroblastlar kalınşan bir bariyer meydana gelir.(62) Alveolar sıvı

klirensinde tip 2 alveolar hücreler alveolar sıvıyı absorbe etmekte rol oynarlarken, hipoksi ve inflamasyon bu pompa görevlerini bozar.(62) Tüm bu kompleks patofizyolojik süreçlerin sonucunda post kapiller pulmoner hipertansiyon durumu meydana gelir. (Figür 6)



Guazzi, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69(13):1718–34

Figür 7: Pulmoner hipertansiyonda alveolar-kapiller düzeyde patolojik değişimler

Sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon kalp kateterizasyonu ile 'Post-kapiller pulmoner hipertansiyon' adı altında gruplara ayrılmıştır. 2018 yılında 6. Pulmoner Hipertansiyon Dünya Sempozyumunda (World Symposium on PH (WSPH)) tanımlama değiştirilmiştir.(7) İzole post- kapiller pulmoner hipertansiyon sağ kalp kateterizasyonu ile, ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) 20 mmHg dan büyük, pulmoner arter wedge basıncı (PAWP) 15 mmHg dan büyük eşit veya sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP) 18 mmHg dan büyük eşit ve pulmoner vasküler rezistans (PWR) 3 Wood ünitesinden küçük olarak tanımlanmıştır. Kombine pre- ve post-kapiller pulmoner hipertansiyon, ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) 20 mmHg dan büyük, pulmoner arter wedge basıncı (PAWP) 15 mmHg dan büyük eşit veya sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP) 18 mmHg dan büyük eşit ve pulmoner vasküler rezistans (PWR) 3 Wood ünitesinden büyük eşit olarak tanımlanmıştır. (7)

Literatürde çalışmalarda kombine pre- ve post-kapiller hipertansiyon grubu en kötü prognoza sahipken, pulmoner hipertansiyonu olmayan grup en iyi prognoza sahip olarak

gösterilmiştir.(63) Özellikle PVR >5 ve TPG >15 mmHg transplant sonrası 30 günlük mortalite artışından sorumlu bulunmuştur.(7) mPAP, TPG, PVR nin progresif artışı ile birlikte mortalite ve morbiditenin de arttığı bildirilmiştir.(7)

Bu sebeple tip 2 pulmoner hipertansiyon, nakil sonrası sağ ventrikül yetersizliği endişesine neden olmakta ve mortaliteyi arttırmaktadır.(8)

LVAD implantasyonunun özellikle mPAP ve PVR üzerine olumlu etkilerine literatürde değinilmiştir.(12) LVAD implantasyonu ile ileri evre kalp yetersizliği hastalarının bir kısmı PVR ve mPAP düşüşü sonrası nakil adayı olabilmekte ya da nakil yapılmasına hazır hale gelmektedir.(14,64)

Bu durum LVAD ın sol ventrikül doluş basınçlarını azaltarak, pulmoner vasküler yatakta remodelling döngüsünü kırması ile açıklanabilir. LVAD sonrası, özellikle tip 2 pulmoner hipertansiyon subgruplarının pulmoner hemodinamisi üzerine olumlu etkinin ne derecede olduğu araştırılması gereken konulardandır. Bu tezde özellikle tip 2 pulmoner hipertansiyon subgruplarının LVAD sonrası hemodinamik değişimleri ve sağ kalım durumlarının araştırılması hedeflenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif olarak düzenlendi. 2015-2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi nakil konseyine sunulan ileri evre kalp yetersizliği hastaları tarandı. Bunlar arasından sol ventrikül destek cihazı (LVAD) kararı alınıp, cihaz implante edilmiş hastalar çalışmaya alındı. Cihaz öncesi ve sonrası kalp kateterizasyonu, ekokardiyografi, laboratuvar bulguları değerlendirildi. Ulusal kayıt sisteminden bu hastaların mortalitelerinin değerlendirilmesi yapıldı. Datalarına ulaşılamayan, sol ventrikül destek cihazı sonrası kalp kateterizasyonu olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların kişisel bilgilerinin kayıt dosyalarında bulunmamasına özen gösterildi.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

- Retrospektif olarak 2015-2020 yılları arasında nakil konseyine sunulup sol ventrikül destek cihazı kararı alınıp cihaz implante edilmiş hastalar,

- Cihaz öncesi ve sonrası kalp kateterizasyonu, ekokardiyografi, laboratuvar bulgularının tam olan hastalar,

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- Datalarına ulaşılamayan hastaların,
- Sol ventrikül destek cihazı sonrası kalp kateterizasyonu, ekokardiyografisi olmayan hastalar

Dahil edilen hasta popülasyonuna ait veriler incelendi. LVAD implantasyonu öncesi kalp kateterizasyonu verileri, ekokardiyografi verileri ve laboratuvar verileri toplandı.

Kalp kateterizasyonu verilerine göre hastalar 3 gruba ayrıldı:

- mPAP ≤20 mmHg olan hastalar pulmoner hipertansiyonu olmayan grup (Non-PHT) olarak kabul edildi.

- mPAP >20 mmHg dan büyük, PAWP ≥15 mmHg veya sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP) ≥18 mmHg ve PVR <3 Wood ünitesi olan hastalar izole post-kapiller pulmoner hipertansiyon (İpc-PHT) grubu kabul edildi.

- mPAP >20 mmHg, PAWP≥ 15 mmHg veya LVEDP ≥18 mmHg ve PVR ≥3 Wood ünitesi olan hastalar kombine pre- ve post-kapiller pulmoner hipertansiyon (Cpc-PHT) grubu olarak kabul edildi.

Bu gruplardaki hastaların LVAD sonrası kateterizasyon, ekokardiyografi ve laboratuvar verileri incelendi. Öncesi ve sonrası veriler karşılaştırıp analiz edildi.

Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne ve İyi Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine uygun olup, denek araştırma etik kuralları ile çelişmemiştir. Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolü Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından 09/04/2021 tarihinde onaylandı.

3.1. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Normal dağılımı değerlendirmek için görsel histogram ve Shapiro-Wilks testi kullanıldı. Normal olarak dağılmayan sürekli değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralık [IQR] [çeyrek 1 ila çeyrek 3] olarak ifade edildi; normal dağılan değişkenler ortalama ± standart sapma [SS] olarak ifade edildi. Ardından, dağılıma göre iki grubu karşılaştırmak için bağımsız t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler, Ki-Kare veya Fisher kesin testi ile karşılaştırıldı ve sayı ve yüzde olarak sunuldu. Sonlanım ve

başlangıç değer sürekli değişken olduğu için ANOVA ile gruplar asındaki fark değerlendirilmesi yapıldı.

Mortalite değelendirilmesi: Görsel değerlendirme için Kaplan-Meier kurv kullanıldı. 2 grup arası fark ise log-rank test ile verildi. Burada aday değişken olarak, yaş cinsiyet, mitral yetersizlik, diyastolik disfonksiyonu, ortalama pulmoner arter basıncı, transpulmoner gradient, pulmoner kapiller wedge basıncı veya sol ventrikül diyastol sonu basıncı kullanıldı.

Birincil sonlanım: Sol ventrikül destek cihazının kombine pre- ve post-kapiller hipertansiyon ile izole post-kapiller hipertansiyon gruplarındaki ortalama pulmoner arter basıncı değişimi üzerine etkisi

İkincil sonlanım: Erken ve uzun dönem mortalite, sol ventrikül destek cihazı sonrası sol ventrikül diyastol sonu basıncı veya pulmoner kapiller wedge basıncı, diyastolik pulmoner gradient, transpulmoner gradient, pulmoner vasküler rezistans değişimi

Aday öngörücüler: Yaş, başlangıç ejeksiyon fraksiyonu, cinsiyet, başlangıç Tapse, mitral yetersizliği derecesi

İstatistik Modelleme: Sonlanım ve başlangıç değer sürekli değişken olduğu için ANOVA ile gruplar asındaki fark değerlendirilmesi yapıldı. Pabmean ve Pvr gruplar arasında LVAD öncesi sonrası karşılaştırıldı. Ayrıca Kaplan – Meier ile tip 2 pulmoner hipertansiyon grupları arasındaki mortalite, öncesi sonrası kateter verisi olan gruplar arasında mortalite, normal grup ile pulmoner hipertansiyonu olan grup ve LVAD sonrası olumlu etkilenen ile olumsuz etkilenen gruplar arası mortalite değerlendirilesi yapıldı. 2 yönlü p değeri <0,05 saptanna farklar anlamlı kabul edildi. İstatistik analizler R-studio versiyon 4.02 programında “rms”, “survminer”, ‘’ggplot’’, ‘’ggalluvial’’ kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

2015-2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi nakil konseyine sunulan ileri evre kalp yetersizliği hastalarından 139 tanesine LVAD implante edildiği tespit edildi. Bu 139 hastanın bazal verileri ayrı tablolarda gösterildi. Bazal karakter verileri Tablo 8 de, bazal kalp kateterizasyonu verileri Tablo 9 da, bazal ekokardiyografi verileri Tablo 10 da, bazal medikal tedavi verileri Tablo 11 de ve bazal kan değerleri Tablo 12 de gösterildi. LVAD öncesi kateter verilerine göre 139 hastanın;

14 tanesi Non-PHT, 40 tanesi İpc-PHT, 85 tanesi Cpc-PHT olarak saptandı.

Tablo 8: Bazal Karakteristikler

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, HL: hiperlipidemi, Koah: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, BMİ: Body mass index(vücut kitle indeksi), BSA: Body surface area(vücut yüzey alanı), Kah: koroner arter hastalığı, Af: Atrial fibrilasyon, ICD: İmplante kardiak defibrilatör, Ky Tip: Kalp yetersizliği tipi

Değişkenler	Non-PHT, (n:14)	İpc-PHT, (n:40)	Cpc-PHT, (n:85)	p değeri
Yaş (Yıl)	50,6±10,9	45,4±10,7	50,8 ±8,9	0,03
Cinsiyet (Erkek)	14(100)	39 (97,5)	76 (89,4)	0,14
Takip süresi (Gün)	934 ±579	826 ±703	832 ±610	0,82
HT	5(35,7)	2(5)	19(22,4)	0,01
DM	6 (42,9)	3 (7,5)	17 (20)	0,01
HL	0	2(5)	9(10,6)	0,45
Sigara	5 (35,7)	14 (35)	43(50,6)	0,2
Koah	0	1 (2,5)	5 (5,9)	0,82
BMİ	26,2 ±3,3	27,5 ±4,2	26,5 ±4,8	0,46
BSA	1,9 ±0,17	2,07 ±0,35	1,99±0,33	0,1
Kah	4(28,6)	21(52,5)	51(60)	0,09
Af	3(21,4)	3(7,5)	25(29,4)	0,02
ICD	8(57,1)	13(32,5)	39(45,9)	0,19
NYHA sınıf (3,4)	857,1)	25(62,5)	63(74,1)	0,24
Ky Tip (iskemik)	3(21,4)	21(52,5)	51(60)	0,02

Tablo 9: Bazal Karakteristikler – Kalp Kateterizasyonu
Pabs: Pulmoner arter sistolik basıncı, Pabmean: Pulmoner arter ortalama basıncı, Rap: Sağ atrium basıncı, Pcwp: Pulmoner kapiller tıkalı uç basıncı, Tpg: Transpulmoner gradient, Tsg: Transsistemik gradient, Pvr: Pulmoner vasküler rezistans, Svr: Sistemik vasküler rezistans, Svi: Stroke volüm indeksi, Sbp: Sistolik kan basıncı, Dbp: Diastolik kan basıncı, Meanbp: Ortalama kan basıncı, MVO2: Mikst venöz oksijen satürasyonu, CO: Kardiak output, CI: Kardiak İndeks, SV: Stroke volüm

Değişkenler	**Non-PHT, (n:14)**	**İpc-PHT, (n:40)**	**Cpc-PHT, (n:85)**	**p değeri**
Pabs (mmHg)	31,2±8,9	49,1 ±9,6	64,2±13,2	<0,001
Pabmean (mmHg)	17,2 ±3,6	32,4±7,1	42,1±8,3	<0,001
Rap (mmHg)	6,6±2,5	12,5±7	12,7±6,1	<0,001
Pcwp (mmHg)	11,9±3,3	27,7 ±6,4	26,2±6,1	<0,001
Tpg	6,3±4	5,4±3,5	16,5±5,8	<0,001
Tsg	69,7±15,8	62,3±14,2	66,6±12,3	0,19
Pvr (Woods)	1,4±0,8	1,6±0,7	6,1±2,6	<0,001
Svr (Woods)	18,9±4,8	20,2±5,5	23,9±7,6	0,01
Svi (ml/m^2/atım)	24,1±5,2	20,8±5,7	19,2±5,1	0,01
Sbp (mmHg)	99,4±21,1	96,7±17,9	106,6±18	0,02
Dbp (mmHg)	63,9±14	64,6±11	66,5±14,6	0,65
Meanbp (mmHg)	74,6±15,6	75,4±10,9	80,6±12,2	0,06
MVO2 (%)	52,5±14,5	48,2±11,6	46,5±12,7	0,32
CO (lt/dk)	3,6±0,7	3,1±0,6	3±0,7	0,02
CI ($lt/dk/m^2$)	1,9±0,3	1,6±0,2	1,6±0,3	0,01
SV (ml/atım)	45,1±10,4	39,9±10,3	37,2±10,5	0,03

Tablo 10: Bazal Karakteristikler – Ekokardiyografi
La: Sol atrium, Lvesd: Sol ventrikül sistol sonu çapı, Lvedd: Sol ventrikül diastol sonu çapı, Ef: Ejeksiyon fraksiyonu, My: Mitral yetersizliği, Ty: Triküspit yetersizliği, Pvr: Pulmoner vasküler rezistans

Değişkenler	Non-PHT, (n:14)	İpc-PHT, (n:40)	Cpc-PHT, (n:85)	p değeri
La(cm)	4,7±0,5	4,9±0,6	5±0,6	0,07
Lvesd(cm)	6,3±0,9	6,4±0,7	6,4±1	0,91
Lvedd(cm)	6,9±0,9	7,1±0,7	7,2±1	0,73
Ef(%)	19,2±4	19,3±4,5	19,3±3,5	0,97
E dalgası(m/sn)	0,82±0,2	0,95±0,2	0,96±0,2	0,03
A dalgası(m/sn)	0,52±0,21	0,39±0,19	0,39±0,14	0,08
Lateral Sm(cm/sn)	5,8±1	5,2±0,9	5,1±0,8	0,07
Septal Sm(cm/sn)	4,4±1,1	4,7±1,6	4,3±1,2	0,8
Lateral Em(cm/sn)	8,3±3,5	8±3,5	7,9±3	0,91
Septal Em(cm/sn)	4,5±1,3	4,4±1,2	4,5±1,3	0,84
İleri My	0	14(35)	39(46)	0
İleri Ty	2(14,3)	13(32,5)	30(35,3)	0,34
Pabs(mmHg)	41,6±16,7	46,6±14	52,6±13,7	0,02
Tapse(cm)	1,57±0,46	1,44±0,31	1,4±1,3	0,48
St(cm/sn)	9,6±2,5	9,2±2,4	9,1±2,6	0,78
Pvr(Woods)	3,8±1,1	4,6±1,5	4,6±1,4	0,04

Tablo 11: Bazal Karakteristikler - Medikal Tedavi
ACEi: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri

Değişkenler	Non-PHT, (n:14)	İpc-PHT, (n:40)	Cpc-PHT, (n:85)	p değeri
B-bloker	13(92,9)	32(80)	66(77,6)	0,46
İvabradin	2(14,3)	3(7,5)	21(24,7)	0,24
ACEi/ARB	6(42,9)	20(50)	46(54,1)	0,71
Aldactone	6(42,9)	29(72,5)	66(77,6)	0,04
Dıgoxin	6(42,9)	9(22,5)	29(34,1)	0,44
Furosemid	9(64,3)	36(90)	77(90,6)	0,03
Inotrop	4(28,6)	9(22,5)	20(23,5)	0,58

Tablo 12: Bazal Karakteristikler – Kan Parametreleri

Değişkenler	Non-PHT, (n:14)	İpc-PHT, (n:40)	Cpc-PHT, (n:85)	p değeri
Wbc (µL)	7978,5±2264,2	9105±2878,3	8251,7±2393,1	0,22
Hemoglobin (g/dL)	13,4±2,0	12,3±1,9	12,5±2	0,24
Hematokrit (%)	40,8±6,2	38±5,5	38,7±5,7	0,31
Platelet sayısı (10^3/µL)	223,6±92	266,3±112,6	238,8±90	0,3
AST (U/L)	31±14,2	37,2±41,2	33,2±29,4	0,71
ALT (U/L)	34,1±22,4	38,5±53	41,9±69,3	0,71
Total Bilirubin(mg/dL)	1,1±1,1	3,6±10,7	2,4±6,9	0,14
İNR	1,4±0,6	1,45±0,5	1,46±0,6	0,9
Albumin(g/L)	4,0±0,43	3,7±0,5	3,8±0,5	0,2
Total Protein(g/L)	7,1±0,6	6,8±0,7	7±0,7	0,18
CRP (mg/L)	9,7±2	6±9,2	7,1±3,5	0,78
CK (U/L)	136±4,2	133,6±5,1	135,4±3,6	0,1
Potasyum(mmol/L)	4,1±0,5	4±0,5	4,2±0,5	0,18
Klor(mmol/L)	99,7±4	100,5±4,5	100,1±4,4	0,83
Ürik asit (mg/dL)	7,9±2,3	8,5±2,7	8,3±2,6	0,71
Kreatinin(g/dL)	1,2±0,5	1±0,3	0,9±0,3	0,45
Trigliserid(mg/dL)	143,3±70,6	106±32	108,2±41,6	0,18
Glukoz (mg/dL)	137,2±58,8	117,9±32,1	132,3±64,7	0,19
ProBNP(pg/mL)	4343,4±5385	4694±4787	3857,7±3591,3	0,61

Araştırılması gereken parametreler için LVAD öncesi ve sonrası kateter parametreleri değişimleri olduğu için, öncesi ve sonrası kalp kateterizasyonu olan hastalar incelemeye alındı. 70 hastanın LVAD öncesi ve sonrası kalp kateterizasyonu verileri olduğu görüldü.

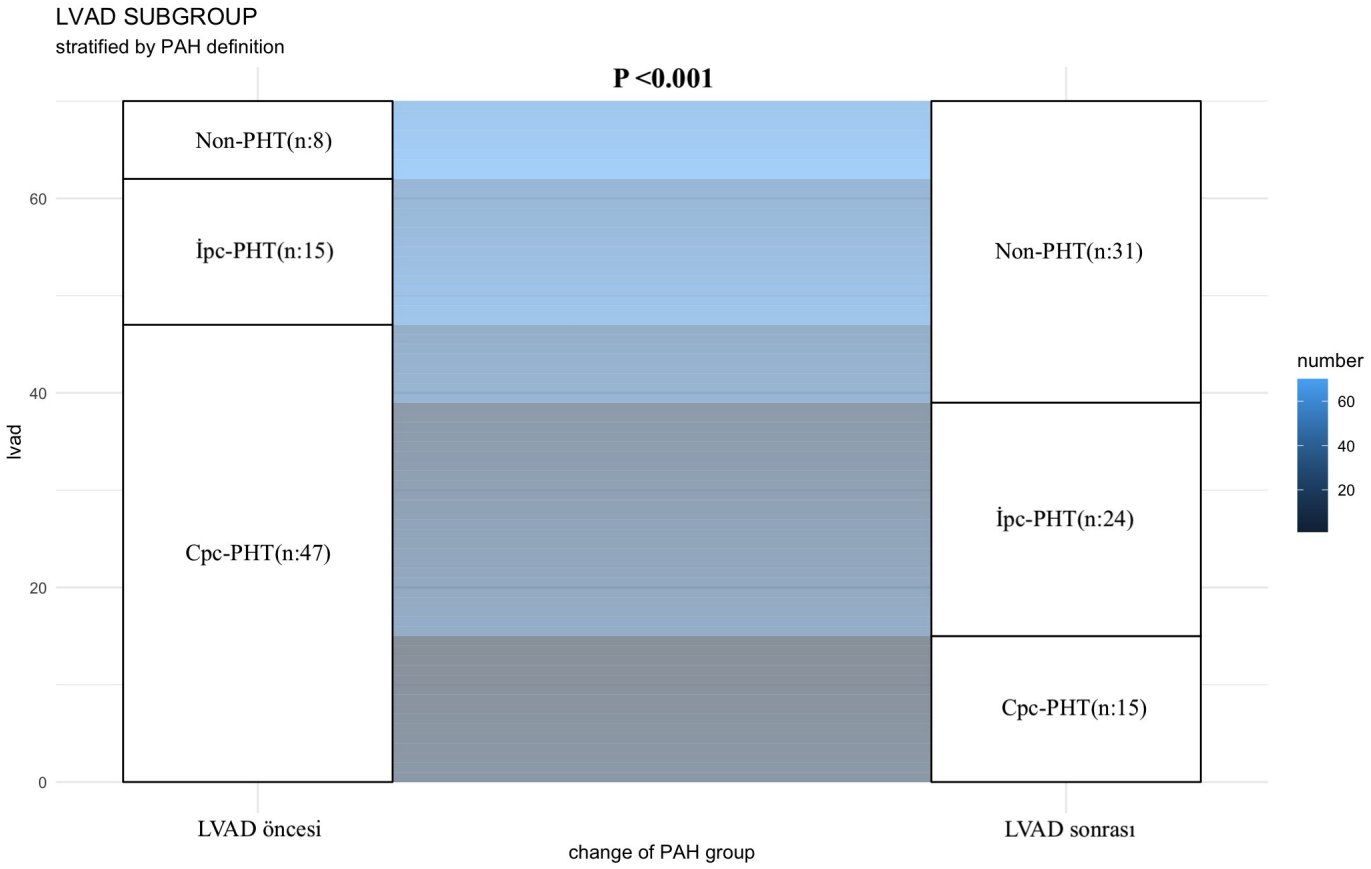
LVAD öncesi kalp kateterizasyonu verilerine göre 70 hasta incelendiğinde;

- 8 tanesi Non-PHT, 15 tanesi İpc-PHT, 47 tanesi Cpc-PHT olarak saptandı.

LVAD sonrası kalp kateterizasyonu verileri incelendiğinde ise;

- 31 tanesi Non-PHT, 24 tanesi İpc-PHT, 15 tanesi Cpc-PHT olarak saptandı.

Gruplar arası değişimlere Figür 8 de yer verildi.



Figür 8: LVAD öncesi ve sonrası tip 2 Pulmoner Hipertansiyon subgrupları arası değişim

Parametrelerin grup ayrımı yapılmadan LVAD öncesi ve sonrası değerlendirilmesinde; Pabmean (LVAD öncesi 37,8±11,3 mmHg dan, LVAD sonrası 25,4±8,4 mmHg, ortalama değişim -12,3 mmHg, p değeri <0,001), Pabsistolik (LVAD öncesi 58,1±17,4 mmHg dan, LVAD sonrası 38,6±12,3 mmHg, ortalama değişim -19,4 mmHg, p değeri <0,001), Rap (LVAD öncesi 11,2±5,7 mmHg dan, LVAD sonrası 7,3±3,7 mmHg, ortalama değişim -3,8 mmHg, p değeri <0,001), Pcwp (LVAD öncesi 24,6±7,6 mmHg dan, LVAD sonrası 16,4±5,8 mmHg, ortalama değişim -8,2 mmHg, p değeri <0,001), Tpg (LVAD öncesi 13,7±7,2 mmHg dan, LVAD sonrası 9,2±4,7 mmHg, ortalama değişim -4,4 mmHg, p değeri <0,001), Pvr (LVAD öncesi 4,7±2,9 mmHg dan, LVAD sonrası 2,2±1,4 mmHg, ortalama değişim -2,4 mmHg, p değeri <0,001), Lvedd (LVAD öncesi 7,2±0,9 mmHg dan, LVAD sonrası 6,7±0,9 mmHg, ortalama değişim -0,5 mmHg p değeri <0,001), Tapse (LVAD öncesi 1,5±0,3 mmHg dan, LVAD sonrası 1,1±0,3 mmHg, ortalama değişim -0,34 mmHg, p değeri <0,001) parametrelerinde anlamlı değişim saptanmıştır. Tablo 13 de grup ayrımı yapılmadan LVAD öncesi ve sonrası kateter parametrelerinin değişimi gösterilmiştir.

Tablo 13: LVAD öncesi ve sonrası kalp kateterizasyonu parametrelerinin değişimi

Değişken	**LVAD öncesi**	**LVAD sonrası**	**Ortalama Değişim**	**P değeri**
Pabmean(mmHg)	37,8±11,3	25,4±8,4	-12,3	<0,001
Pabsistolik(mmHg)	58,1±17,4	38,6±12,3	-19,4	<0,001
Rap(mmHg)	11,2±5,7	7,3±3,7	-3,8	<0,001
Pcwp(mmHg)	24,6±7,6	16,4±5,8	-8,2	<0,001
Tpg	13,7±7,2	9,2±4,7	-4,4	<0,001
Pvr (Woods)	4,7±2,9	2,2±1,4	-2,4	<0,001
Lvedd (cm)	7,2±0,9	6,7±0,9	-0,5	<0,001
Tapse (cm)	1,5±0,3	1,1±0,3	-0,34	<0,001

LVAD implantasyonu sonrası kateterizasyonda Pabmean ve Pvr parametrelerinin tekrarlayan ölçümlerde gruplar arasında karşılaştırılması için ANOVA yapılmıştır. Gruplar arası Pvr değişimi (F değeri: 28,7, P değeri <0,001) ve Pabmean değişimi (F değeri:22,9, P değeri <0,001) anlamlı saptanmıştır. Gruplar arası Pvr değişiminin tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile değerlendirilmesi Tablo 14 te gösterilmiştir. Gruplar arası Pabmean değişiminin tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile değerlendirilmesi Tablo 15 te gösterilmiştir. Gruplar arası Pabmean değişimi Figür 9 da, gruplar arası Pvr değişimi Figür 10 da görsel olarak gösterilmiştir.

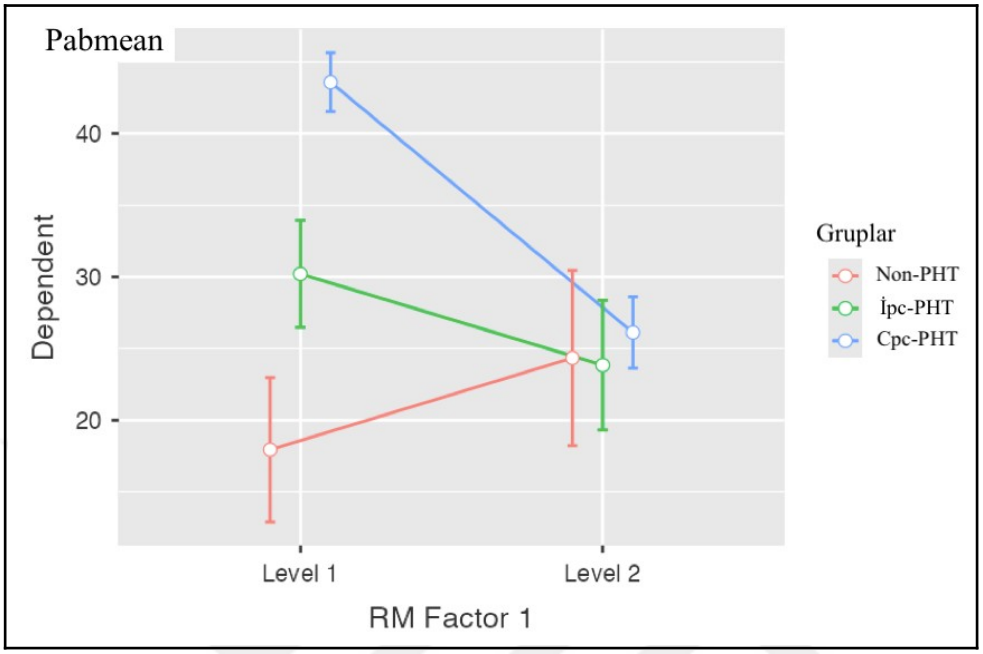
Tablo 14: Gruplar arası Pvr değişiminin tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile değerlendirilmesi

Gruplar arası Pvr değişiminin tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile değerlendirilmesi

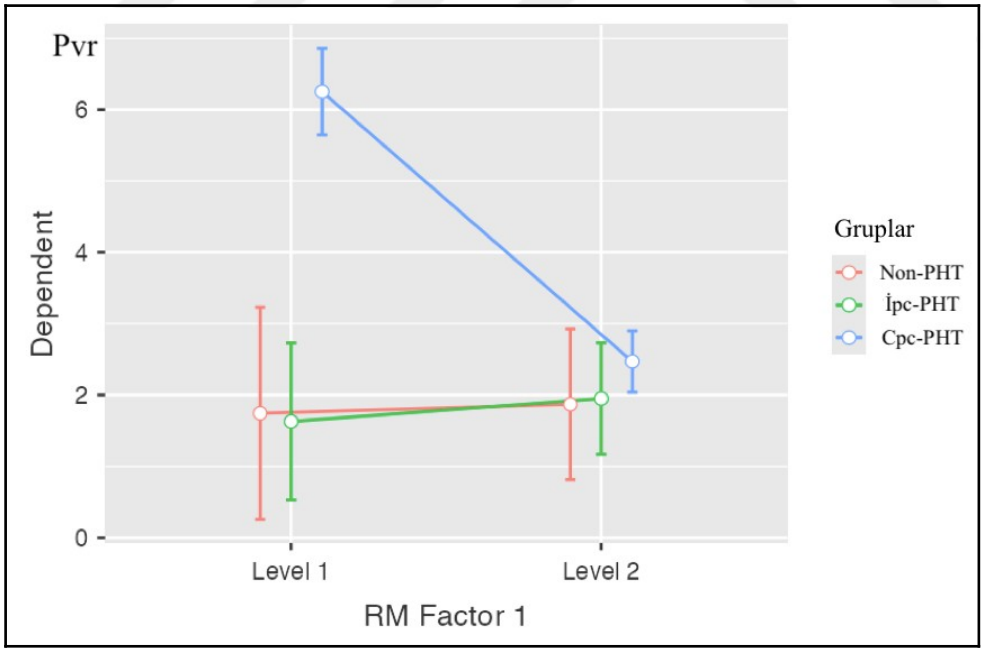
Değişken	Sum of square	F değeri	P değeri
pvr	5.14	1.7	0.19
pvr*gruplar	124.1	20.8	<0.001
pvr*yaş	1.2	0.4	0.52
	Gruplar arası		
gruplar	200.9	28.7	<0.001
yaş	0.15	0.04	0.83

Tablo 15: Gruplar arası Pabmean değişiminin tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile değerlendirilmesi

Değişken	Sum of square	F değeri	P değeri
pabmean	54.7	1.12	0.29
pabmean*gruplar	2287	23.5	<0.001
pabmean*yaş	1.28	0.02	0.87
	Gruplar arası		
gruplar	3371	22.9	<0.001
yaş	10.6	0.1	0.70



Figür 9: Gruplar arası Pabmean değişimi

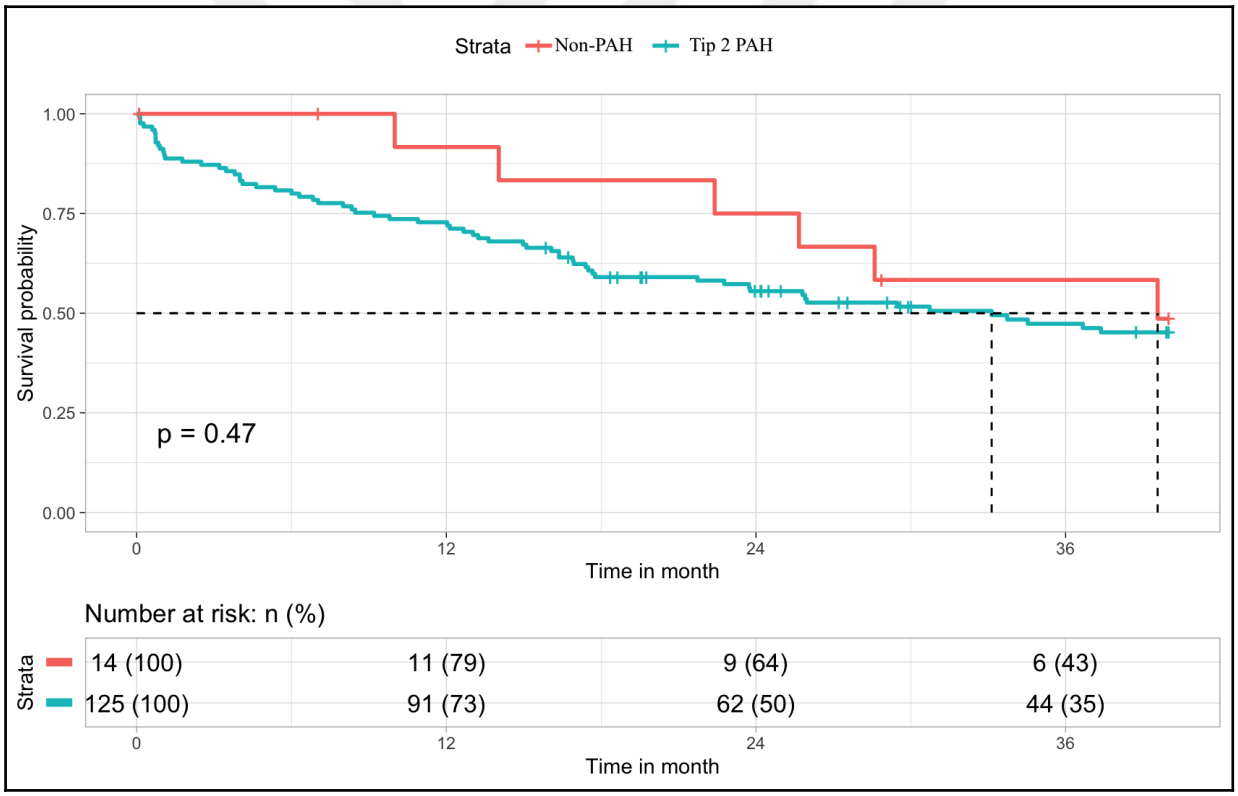


Figür 10: Gruplar arası Pvr değişimi

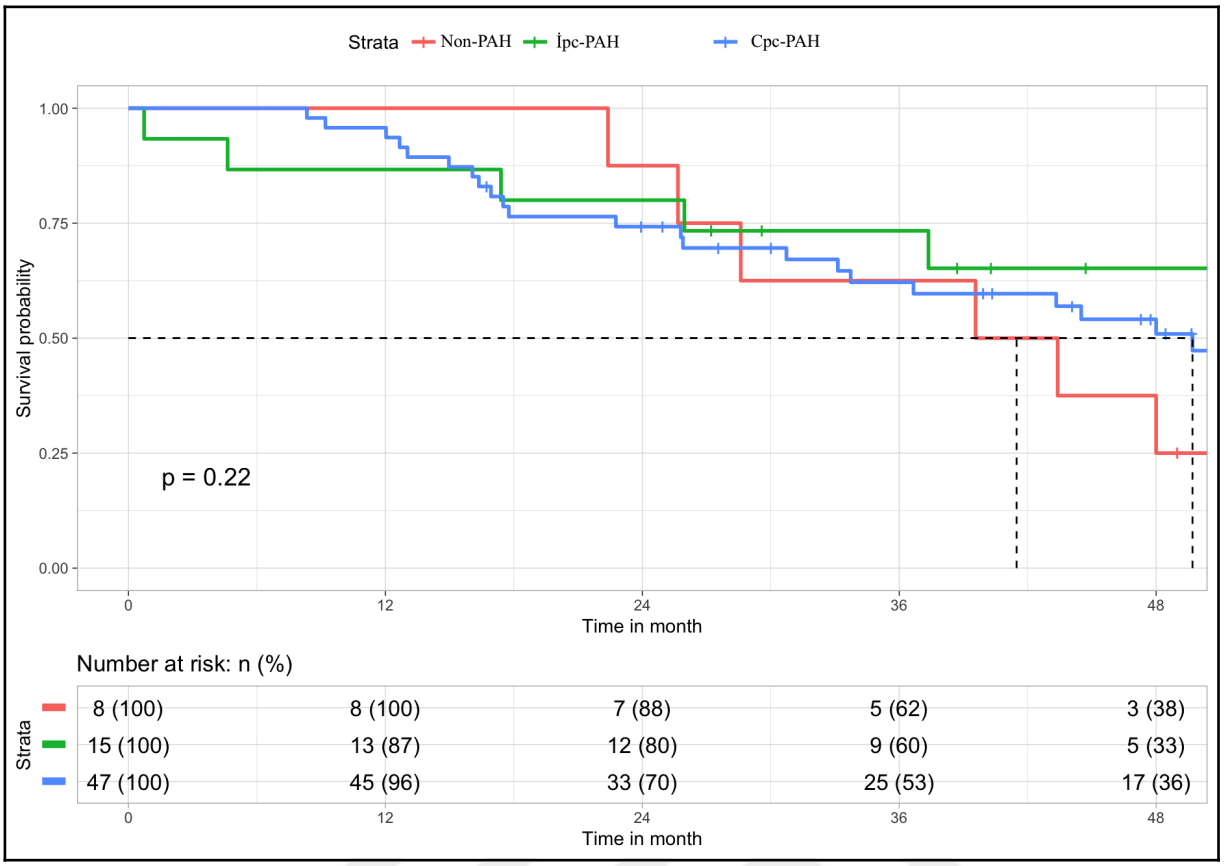
Mortalite analizinde öncelikle LVAD implante edilen 139 hastadan, Non-PAH grup ile tip 2 pulmoner hipertansiyonu olan hastaların sağ kalım grafiği Kaplan-Meier ile Figür 11 de gösterilmiştir. P: 0,47 saptanmış olup anlamlı bulunmamıştır.

LVAD öncesi ve sonrası kalp kateterizasyon verileri bulunan 70 hastanın, LVAD öncesi Non-PAH, İpc-PAH, Cpc-PAH gruplarına göre sağ kalım analizi Kaplan-Meier ile Figür 12 de gösterilmiştir. P: 0,22 saptanmış olup anlamlı bulunmamıştır.

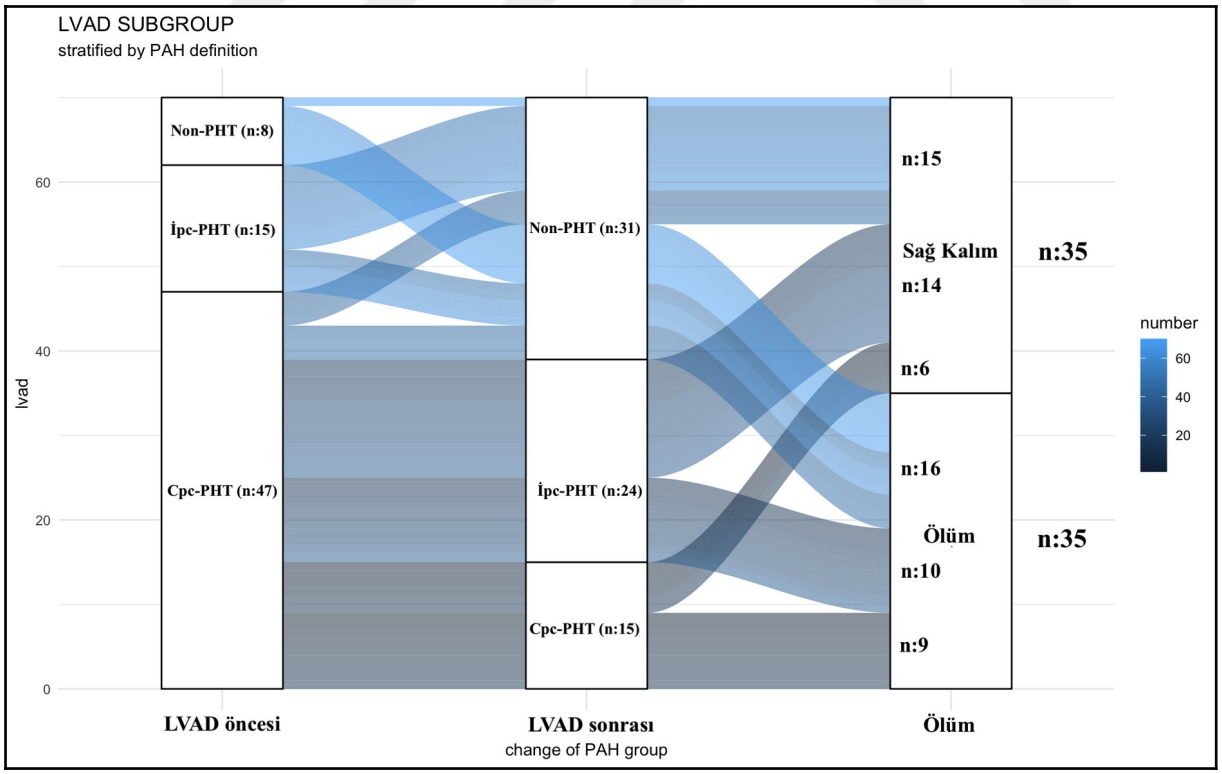
Figür 13 te ise LVAD implante edilmiş 70 hastanın, kateter verilerine göre grup değişimleri ve günümüze olan sağ kalımı gösterilmiştir.



Figür 11: LVAD implante edilen Non-PAH grup ile tip 2 PAH olan grubun Kaplan-Meier grafiği



Figür 12: LVAD öncesi Non-PAH, İpc-PAH, Cpc-PAH olan grupların Kaplan-Meier grafiği



Figüre 13: LVAD öncesi sonrası PAH grup değişimleri ve ölüm

5. TARTIŞMA

İleri evre kalp yetersizliği kompansatuar mekanizmaların yetersizliği ile prezente olan, kalp yetersizliği spektrumunun ileri formudur. Medikal tedavi ve ileri düzey tedavi seçeneklerinin artması, farkındalığın gelişmesi, reversibl etyolojilerin ve komorbiditelerle mücadele sonucu her geçen yıl daha fazla hasta bu ileri forma gelebilecek sağ kalıma ulaşmaktadır.(16,65) Bu hasta profilindeki hastalarda tedavi stratejileri daha komplekstir. Sebebi; ileri evre kalp yetersizliğine sadece kardiak fonksiyon yetersizliği değil ayrıca kompansatuar mekanizmaların başarısız olması sonucu oluşan diğer organ disfonksiyonlarının da eşlik etmesidir. Pulmoner hipertansiyon da bu duruma sıklıkla eşlik eden ve prognozu kötüleştiren bir komplikasyondur.(7)

LVAD lar ileri evre kalp yetersizliği hasta gruplarında nakile köprü, nakil adaylığına köprü, destinasyon terapisi gibi birçok endikasyon ile günümüzde artan sayıda implante edilmektedir.(3)

REMATCH çalışmasında nakil kontrendikasyonu olan hastalarda medikal tedaviye üstün bulunmuşlardır.(54) Güncel 1 yıllık sağ kalımları %80 lere ulaşmaktadır.(56) Özellikle LVAD implantasyonu ile PVR si yüksek ve nakil için uygun olmayan hasta grupları, PVR düşüşü ile nakil adayı haline gelebilmektedir.(14)

LVAD implantasyonu bu olumlu etkilerini, hemodinami üzerine olumlu etkileri ile sağlamaktadır. İleri evre kalp yetersizliğindeki düşük debi sorunu, centrifugal LVAD teknolojisi ile devamlı akım haline dönerek ortadan kalkmaktadır. Sol ventrikül apeksinden inflow kanülün kanı aortaya iletmesi ile sol ventrikül doluş basınçları da azalmaktadır. Bu sayede ileri evre kalp yetersizliğinde kompansatuar mekanizmaların yetersizliği sonucu ortaya çıkan; düşük debi ve konjesyon durumu gerilemektedir. Tüm bu mekanizmanın uygun çalışabilmesi için sağ ventrikül fonksiyonlarının uygun olması ve ciddi triküspit yetersizliği olmaması gerektiği unutulmamalıdır. Ciddi sağ ventrikül yetersizliği durumunda implantasyon sonrası hemodinamik kollaps kaçınılmazdır.

Sol ventrikül doluş basınçlarının azalması konjesyonun giderilmesinin yanı sıra, tip 2 pulmoner hipertansiyon gelişimini tetikleyen alveolar-kapiller ödemi azaltmaktadır. LVAD ların her ne kadar hemodinami üzerine etkileri olumlu olsa da, hücresel düzeyde alveolar-kapiller kalınlaşmayı ne derecede geriye çevirdikleri, interstisyel ödemi azaltarak inflamasyon üzerine nasıl etki ettikleri araştırılması gereken konulardır.

Literatürde LVAD ların PVR, mPAP, PCWP gibi sol ventrikül doluş basınçları üzerine olumlu etkilerinden sıklıkla bahsedilmiştir. İleri evre kalp yetersizliğine tip 2 pulmoner hipertansiyon eşlik ettiğinde prognozun kötü olduğu belirtilmiştir.(66) LVAD lerin konjesyon azaltıcı etkileri ve pulmoner hemodinami üzerine olumlu etkileri sonucu bu grup hastaların LVAD sonrası nakil ve nakil adaylığı şansı artmaktadır. (67)

Çalışmamızda LVAD etkilerinin yanı sıra tip 2 pulmoner hipertansiyon subgrupları arası değişimi de araştırmayı hedefledik. Kurumumuzda 2015-2020 yılları arasında LVAD implante edilmiş 139 hasta bulunmaktaydı. Bu hastalardan 70 inin LVAD öncesi ve sonrası kateter verileri olduğundan, analizi bu hastalar üzerinde gerçekleştirdik. Pabmean (37,8±11,3 mmHg dan, 25,4±8,4 mmHg, ortalama değişim -12,3 mmHg, p değeri <0,001), Pabsistolik (58,1±17,4 mmHg dan, 38,6±12,3 mmHg, ortalama değişim -19,4 mmHg, p değeri <0,001), Rap (11,2±5,7 mmHg dan, 7,3±3,7 mmHg, ortalama değişim -3,8 mmHg, p değeri <0,001), Pcwp (24,6±7,6 mmHg dan, 16,4±5,8 mmHg, ortalama değişim -8,2 mmHg, p değeri <0,001), Pvr (4,7±2,9 mmHg dan, 2,2±1,4 mmHg, ortalama değişim -2,4 mmHg, p değeri <0,001) de anlamlı düşüş olması literatürdeki sonuçlara benzerdir. Bu etkinin büyük ölçüde sol ventrikül doluş basınçlarının azalması ve buna sekonder pulmoner venöz basıncın düşmesi sonucu alveolar-kapiller sistemdeki ödemin azalması ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Anova ile gruplar arası değerlendirmede, Pvr değişimi (F değeri: 28,7, P değeri <0,001) ve Pabmean değişimi (F değeri:22,9, P değeri <0,001) anlamlı saptanmıştır. Grafikler incelendiğinde ise özellikle Pabmean değişiminin Cpc-PAH grubunda çok belirgin olmakla birlikte, Cpc-PAH ve İpc-PAH grubunda anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Cpc-PAH grubunda Pvr düşüşü anlamlı olarak sağlanmıştır.

Bu bulgular literatürde Bielka ve arkadaşlarının bulguları ile uyumludur.(14) Literatürde özellikle nakil sonrası mortalite ile ilişkili olarak tanımlanan yüksek Pvr ile birçok çalışma yer almaktadır. Örneği Kettner ve arkadaşları prospektif olarak Pvr ≥3w ve vazoreaktif olmayan hastalarda, 3 aylık LVAD sonrası anlamlı Pvr düşüşü göstermiştir.(68) Kutty ve arkadaşları bazal Pvr si 5.1 w olan hastalarda retrospektif incelemede LVAD sonrası anlamlı Pvr düşüşü ve nakil sonrası olumlu 1 yıllık sağ kalım bildirmişlerdir.(69) Öte yandan Mikus ve arkadaşları Pvr≥2.5 w olan hasta grubunda LVAD sonrası anlamlı düşüş için ilk 6 ayın belirgin olduğunu bildirmişlerdir.(70) Al-Kindi ve arkadaşları Pvr si >5 w olan 393 LVAD implante edilen hastayı, inotrop alan hastalar ile kıyaslamışlar, Pvr düşüşünü diğer grupla karşılaştırdıklarında anlamlı bulmamışlardır. Fakat LVAD sonrası bekleme süresi ile Pvr düşüşü arasında ilişki bulmuşlar ve Pvr normalizasyonunun bazal Pvr değerinden bağımsız

olduğuna değinmişlerdir.(71) LVAD implantasyonunun yaygınlaşması ile önceden nakil için kontrendikasyon olan yüksek Pvr' nin, artık önemsiz hale geldiği, LVAD implantasyonu sonrası uygun bekleme süresi ile Pvr normalizasyonun sağlanabileceği ve LVAD sonrası nakilde de olumlu pulmoner hemodinaminin devam ettiği vurgulanmıştır.(72)

Çalışmamızda Figür 8 ve Figüre 13 te subgruplar arası değişim anlamlı bulunmuş ve dikkat çekicidir. LVAD öncesindeki gruptan bağımsız tip 2 pulmoner hipertansiyon gruplarında düzelme sağlamıştır. Pvr, Pcwp ve Papmean düşüşü bu durumla ilişkilidir. Pvr den bağımsız bu olumlu düzelme, literatürdeki verilerle uyumludur. Subgruplar arası değişimde 15 hastanın Cpc-PAH olarak kalması dikkat çekmektedir. Gruptaki hastalar incelendiğinde yüksek Pvr leri olduğu ve takip süresince LVAD sonrası Pvr düşüşü olmasına karşın, >3 w olduğu için hala aynı grupta kaldıkları saptanmıştır. Bu tip daha dirençli hasta grubunda LVAD süresinin ne kadar olması gerektiğinin gelecek çalışmalarda sorgulanması gereklidir.

Çalışmalarda sağ kalım grafiklerinde Figür 11 de, LVAD implante edilen Non-PAH grup ile tip 2 PAH olan grupta fark bulunmamıştır. Bu gruplar arası mortalite, kalp yetmezliğinin doğası gereği veya device alakalı olabileceği veya PAH ilişkili ayrımı yapılamayacağı için, ayrıca Non-PAH hasta sayısı az olduğundan bu şekilde sonuçlanmış olabileceği düşünülmüştür. Literatürde LVAD altında Pvr den bağımsız bir iyileşmeden de bahsedilmektedir. Figür 12 de ile LVAD öncesi PAH subgrup analizinin sağ kalımdaki farkına bakıldığında, Non-PAH, İpc-PAH ve Cpc-PAH grupları arasında fark saptanmamıştır. LVAD olmaksızın takip ediliğinden Cpc-PAH grubunda mortalite en yüksek olarak bildirilmişse de LVAD altında PAH evresi ne olursa olsun, kötü prognozun düzelip gruplar arasında mortalite farkının ortadan kalktığı yorumu yapılabilir. Literatürde LVAD altında kateter ölçümünün hatalı olabileceği düşüncesine de değinilmiş olsa da, nakil sonrası lineer olarak pulmoner hemodinamideki olumlu etkinin devam etmesi ölçümlerin tutarlı olduğunu destekler niteliktedir. Kalp yetersizliğine bağlı pulmoner hipertansiyon sınıflamasında Cpc-PAH ve İpc-PAH subgrupları tanımlanmış olsa da, LVAD implantasyonu ile terminolojik bu sınıflamanın sağ kalımda anlamlı fark oluşturmadığı gözlemlenmektedir. İleri evre kalp yetersizliğinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve kontrendikasyon olmadığı sürece LVAD implante edilebilmektedir. LVAD ile pulmoner hemodinami, öncesi subgrubunun ne olduğundan bağımsız olarak olumlu düzelmektedir. Subgruplar arası sağ kalım değişmemektedir. Bu veriler tip 2 pulmoner hipertansiyon sınıflamasını, ileri evre kalp yetersizliği hastalarında alt gruplardan bağımsız tek bir başlık halinde incelemenin yanlış olmayacağını düşündürmektedir. Bu konuda destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

İleri evre kalp yetersizli konjesyon ve düşük debi ile seyreden klinik bir spektrumun son evresidir. Çoğunlukla pulmoner hipertansiyon bu tabloya eşlik eder. Tip 2 pulmoner hipertansiyon olarak sol kalp patolojilerine bağlı olarak tanımlanan bu durumla birlikte prognoz kötüleşmekte ve nakil başarısı düşmektedir. LVAD implantasyonu ile pulmoner hemodinami olumlu yönde düzelmekte ve hastalar nakile hazır ya da nakil adayı olabilmektedir. Çalışmamızda ve literatürde belirtildiği gibi LVAD implantasyonu ile Pabmean, Pvr değerlerinde anlamlı düzelme olmaktadır. LVAD implantasyonu ile tip 2 pulmoner hipertansiyon reversibl hale gelmektedir. Tip 2 pulmoner hipertansiyon alt grupları arasındaki sağ kalım farkı LVAD ile ortadan kalkmakta, sağ kalım arasında gruplar arası anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu etkilerden sorumlu temel mekanizmanın sol ventrikül doluş basınçlarının azalaması sonucu pulmoner remodelingin düzelmesi olduğu düşünülmektedir. Bu bulgular eşliğinde yakın gelecekte, tip 2 pulmoner hipertansiyon alt gruplarının yerine tek bir tanımlamanın, prognozu değiştirmeyeceğinden, kullanılması olası gözükmektedir.

6.1. SINIRLAMALAR

1- Çalışmanın retrospektif tasarımda olması, subgrupların sayısının az olması,

2- Çalışmada hasta takip sıklıklarının düzenli olmaması, sonlanım üzerinden verilere ulaşılması,

3- Ekokardiyografik incelemenin farklı kişilerce farklı detaylandırmalar ile yapılması,

4- Bazı hastaların kalp kateterizasyonu verilerine ulaşılamaması nedeniyle çalışmaya dahil edilememesi,

5- Kalp kateterizasyonu invaziv bir işlem olduğundan dolayı bazı LVAD hastalarının optimal zamanda kontrolünün yapılamaması,

6- Bazı hastaların LVAD öncesi sonrası bazal karakteristik verilerine veya kan tetkiklerine ulaşılamaması.

7. KAYNAKÇA

1. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Mar 27];18(3):242–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727047/

2. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 Mar 28];63(12):1123–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24491689/

3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–726.

4. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. Circ Res. 2021;1421–34.

5. Habal M V., Garan AR. Long-term management of end-stage heart failure. Best Pract Res Clin Anaesthesiol [Internet]. 2017;31(2):153–66. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2017.07.003

6. Kemp CD, Conte J V. The pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Pathol [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Mar 28];21(5):365–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22227365/

7. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J [Internet]. 2019;53(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01897-2018

8. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, Schechter D, Reddy PS, Denys BG, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. Am Heart J [Internet]. 1993 [cited 2022 Apr 5];126(4):896–904. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8213447/

9. Guazzi M, Arena R. Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Apr 5];7(11):648–59. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20924360/

10. Ando M, Takayama H, Kurlansky PA, Han J, Garan AR, Topkara VK, et al. Effect of Pulmonary Hypertension on Transplant Outcomes in Patients With Ventricular Assist Devices. Ann Thorac Surg [Internet]. 2020;110(1):158–64. Available from: https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.09.095

11. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2009 Mar 31 [cited 2022 Apr 5];53(13):1119–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19324256/

12. Tsukashita M, Takayama H, Takeda K, Han J, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, et al. Effect of pulmonary vascular resistance before left ventricular assist device implantation on short- and long-term post-transplant survival. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Apr 5];150(5):1352-1361.e2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253875/

13. Bayram Z, Dogan C, Efe SC, Karagoz A, Guvendi B, Uysal S, et al. Effect of Group 2 Pulmonary Hypertension Subgroups on Outcomes: Impact of the Updated Definition of Pulmonary Hypertension. Heart Lung Circ [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 30];31(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34756531/

14. Biełka A, Kalinowski M, Hawranek M, Małyszek-Tumidajewicz J, Pacholewicz J, Kowalczuk-Wieteska A, et al. Mechanical circulatory support restores eligibility for heart transplant in patients with significant pulmonary hypertension. Kardiol Pol. 2021;78(10):1008–14.

15. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, Youker KA, Bruckner B, Estep JD, et al. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. J Heart Lung Transplant [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 Apr 5];29(2):195–200. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19782604/

16. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. Curr Heart Fail Rep [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Mar 27];11(4):404–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182014/

17. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. Womens Health (Lond Engl) [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 27];5(5):517–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19702451/

18. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. Turk Kardiyol Dern Ars [Internet]. 2012 [cited 2022 Mar 27];40(4):298–308. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22951845/

19. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation [Internet]. 2003 Aug 26 [cited 2022 Mar 27];108(8):977–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12912813/

20. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. J Card Fail [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Mar 28];21(6):519–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25953697/

21. Yilmaz MB, Akar AR, Ekmekçi A, Nalbantgil S, Sade LE, Eren M, et al. Advanced heart failure and future of mechanical assist devices: A consensus report on cardiology and cardiovascular surgery. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;24(2):201–12.

22. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation [Internet]. 2013 Oct 15 [cited 2022 Mar 28];128(16):1810–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741057/

23. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med [Internet]. 2001 Nov 15 [cited 2022 Mar 28];345(20):1435–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11794191/

24. Stevenson LW, Le Jemtel TH. Are hemodynamic goals viable in tailoring heart failure therapy? Hemodynamic goals are relevant. Circulation [Internet]. 2006 Feb [cited 2022 Mar 29];113(7):1020–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490837/

25. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J [Internet]. 2019;53(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01913-2018

26. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. N Engl J Med [Internet]. 2016 Apr 21 [cited 2022 Mar 30];374(16):1511–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27040723/

27. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, et al. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2002 Dec 4 [cited 2022 Mar 30];40(11):1951–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475454/

28. Teo KK, Cohen E, Buller C, Hassan A, Carere R, Cox JL, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology/Canadian Society of Cardiac Surgery position statement on revascularization--multivessel coronary artery disease. Can J Cardiol [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Mar 30];30(12):1482–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25475448/

29. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2014 Jun 10 [cited 2022 Mar 30];63(22). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24603191/

30. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. Ann Intern Med [Internet]. 1984 [cited 2022 Mar 31];101(3):370–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6147109/

31. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med [Internet]. 1987 Jun 4 [cited 2022 Mar 31];316(23):1429–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2883575/

32. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet (London, England) [Internet]. 2003 Sep 6 [cited 2022 Mar 31];362(9386):772–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678870/

33. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med [Internet]. 2001 Dec 6 [cited 2022 Mar 31];345(23):1667–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11759645/

34. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. Am J Cardiol [Internet]. 1997 Dec 4 [cited 2022 Mar 31];80(11A). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9412543/

35. Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). J Am Med Assoc. 2000 Mar 8;283(10):1295–302.

36. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med [Internet]. 1999 Sep 2 [cited 2022 Mar 31];341(10):709–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10471456/

37. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. N Engl J Med. 2011 Jan 6;364(1):11–21.

38. JJ M, M P, AS D, J G, MP L, AR R, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 31];371(11):132–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176015/

39. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). J Clin Pharmacol [Internet]. 2010 [cited 2022 Mar 31];50(4):401–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934029/

40. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in

surviving patients with heart failure. Circulation [Internet]. 2015 [cited 2022 Mar 31];131(1):54–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403646/

41. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med [Internet]. 2019 Nov 21 [cited 2022 Apr 1];381(21):1995–2008. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31535829/

42. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohlávek J, Bengtsson O, De Boer RA, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. Circulation [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 1];142(11):1040–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673497/

43. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med [Internet]. 2020 Oct 8 [cited 2022 Apr 1];383(15):1413–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865377/

44. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Apr 1];102(1):11–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575988/

45. JN C, DG A, S Z, JA F, WE H, FE T, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med [Internet]. 1986 [cited 2022 Apr 1];314(24):269–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3520315/

46. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med [Internet]. 1997 Feb 20 [cited 2022 Apr 1];336(8):525–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9036306/

47. PW A, B P, KJ A, J E, AF H, J B, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 1];382(20). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222134/

48. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. N Engl J Med

[Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2022 Apr 1];384(2):105–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185990/

49. Gronda E, Bourge RC, Costanzo MR, Deng M, Mancini D, Martinelli L, et al. Heart rhythm considerations in heart transplant candidates and considerations for ventricular assist devices: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. J Heart Lung Transplant [Internet]. 2006 [cited 2022 Apr 1];25(9):1043–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16962465/

50. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med [Internet]. 2009 Oct [cited 2022 Apr 1];361(14):1329–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19723701/

51. Javaheri S, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Ensrud KE, Stone KL, Redline S. Sleep-disordered breathing and incident heart failure in older men. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Mar 1;193(5):561–8.

52. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med [Internet]. 2009 Dec 17 [cited 2022 Apr 1];361(25):2436–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920054/

53. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med [Internet]. 2013 Mar 28 [cited 2022 Apr 1];368(13):1210–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23473338/

54. Rose EA, Gelijns, Annetine C. Moskowitz AJ, Heitjan, Daniel F. Stevenson, Lynne W. Dembitsky W, Long JW, Ascheim D, Tierney A, et al. Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device. N Engl J Med. 2001;345(20):1435–43.

55. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Alvarez Villela M, et al. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. Ann Cardiothorac Surg [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Apr 4];7(1):3–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492379/

56. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. N Engl J Med

[Internet]. 2019 Apr 25 [cited 2022 Apr 4];380(17):1618–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883052/

57. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, et al. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. Eur Heart J [Internet]. 2020 Oct 14 [cited 2022 Apr 4];41(39):3801–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33107561/

58. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. J Am Coll Cardiol. 2017;69(13):1718–34.

59. Conforti E, Fenoglio C, Bernocchi G, Bruschi O, Miserocchi GA. Morpho-functional analysis of lung tissue in mild interstitial edema. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol [Internet]. 2002 [cited 2022 Apr 5];282(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11880303/

60. De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, Aylward PE, Chew DP, Bersten AD. Plasma surfactant protein-B: a novel biomarker in chronic heart failure. Circulation [Internet]. 2004 Aug 31 [cited 2022 Apr 5];110(9):1091–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302797/

61. Modulation of actin isoform expression in alveolar myofibroblasts (contractile interstitial cells) during pulmonary hypertension - PubMed [Internet]. [cited 2022 Apr 5]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2183626/

62. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Galvez MG, Brumwell AM, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2006 Aug 29 [cited 2022 Apr 5];103(35):13180–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16924102/

63. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. JACC Heart Fail [Internet]. 2013 Aug [cited 2022 Apr 5];1(4):290–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621932/

64. Tsukashita M, Takayama H, Takeda K, Han J, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, et al. Effect of pulmonary vascular resistance before left ventricular assist device implantation on short- and long-term post-transplant survival. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2015 Nov 1 [cited

2022 Mar 24];150(5):1352-1361.e2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253875/

65. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who has advanced heart failure?: definition and epidemiology. Congest Heart Fail [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 Apr 7];17(4):160–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21790965/

66. Bayram Z, Dogan C, Efe SC, Karagoz A, Guvendi B, Uysal S, et al. Effect of Group 2 Pulmonary Hypertension Subgroups on Outcomes: Impact of the Updated Definition of Pulmonary Hypertension. Hear Lung Circ. 2021;

67. Moayedifar R, Zuckermann A, Aliabadi-Zuckermann A, Riebandt J, Angleitner P, Dimitrov K, et al. Long-term heart transplant outcomes after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2018;54(6):1116–21.

68. Kettner J, Dorazilová Z, Netuka I, Malý J, Al-Hiti H, Melenovský V, et al. Is severe pulmonary hypertension a contraindication for orthotopic heart transplantation? Not any more. Physiol Res [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 7];60(5):769–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21812520/

69. Kutty RS, Parameshwar J, Lewis C, Catarino PA, Sudarshan CD, Jenkins DP, et al. Use of centrifugal left ventricular assist device as a bridge to candidacy in severe heart failure with secondary pulmonary hypertension. Eur J Cardiothorac Surg [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Apr 7];43(6):1237–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23345184/

70. Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, Loforte A, Dandel M, Lehmkuhl HB, et al. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. Eur J Cardiothorac Surg [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 Apr 7];40(4):971–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21354812/

71. Al-Kindi SG, Farhoud M, Zacharias M, Ginwalla MB, ElAmm CA, Benatti RD, et al. Left Ventricular Assist Devices or Inotropes for Decreasing Pulmonary Vascular Resistance in Patients with Pulmonary Hypertension Listed for Heart Transplantation. J Card Fail [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Apr 7];23(3):209–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374840/

72. Selim AM, Wadhwani L, Burdorf A, Raichlin E, Lowes B, Zolty R. Left Ventricular Assist Devices in Pulmonary Hypertension Group 2 With Significantly Elevated Pulmonary

Vascular Resistance: A Bridge to Cure. Hear Lung Circ [Internet]. 2019;28(6):946–52. Available from: https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.04.299