T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA PULMONER ELASTANSIN HESAPLANMASINDAKİ FARKLI FORMÜLLERİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Feyza Mollaalioğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA PULMONER ELASTANSIN HESAPLANMASINDAKİ FARKLI FORMÜLLERİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Feyza Mollaalioğlu

Prof. Dr. Özlem Yıldırımtürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Başta Gazi Mustafa Kemal Atatürk olmak üzere bu vatan uğruna mücadele eden tüm aziz şehitlerimizi ve gazilerimizi cumhuriyetimizin 100. Yılında minnetle anıyorum.

Ülkemizde göğüs kalp damar cerrahisinin kurulmasında ve gelişmesinde büyük emeği olan hastanemizin kurucusu Prof. Dr. Siyami Ersek'i saygıyla anıyorum.

Hastanemizin başhekimi sayın Prof. Dr. Cevdet Uğur Koçoğulları'na,

Hastaneye geldiğim ilk günden itibaren desteğini ve güvenini hep hissettiğim, kendisinden çok değerli bilgi, beceri ve tecrübeler edindiğim çok değerli hocam aynı zamanda kardiyoloji eğitim ve idari sorumlumuz Prof. Dr. Sait Terzi'ye,

Bu çalışmanın hazırlanmasında ve gerçekleştirilmesinde büyük emeği ve desteği olan, değerli fikirlerini ve bilgilerini benimle paylaşan, güler yüzünü, samimiyetini ve kıymetli vaktini benden esirgemeyen tez danışmanım, kıymetli hocam Prof. Dr. Özlem Yıldırımtürk'e,

Hastanede ilk tanıştığım ve ilk vizitlerimi birlikte yaptığım, asistanlığımın son aylarında ekibine dahil olma ve birlikte çalışma şansı bulduğum, kendimi gölgesinde güvende hissettiğim çok sevgili hocam Prof. Dr. Neşe Çam'a,

Kardiyoloji alanındaki üstün becerisine, işine olan tutkusuna ve azmine hayranlık duyduğum, vizyonuyla ufkumu açan, bilgi ve becerisini cömertçe paylaşan, bana olan güvenini ve desteğini hiçbir zaman unutmayacağım kıymetli abim Doç. Dr. Ali Nazmi Çalık'a,

Hastalara yaklaşımlarını kendime örnek aldığım, bilgilerini, tecrübelerini ve ihtiyaç duyduğumda yardımlarını asla esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Baran Karataş ve Doç. Dr. Gündüz Durmuş'a,

Asistanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olduklarını hissettiğim, sorduğum her soruya sabırla cevap veren, güler yüzleri ve neşeleriyle çalışma ortamını daha keyifli hale getiren değerli abilerim Doç. Dr. Barış Yaylak, Doç. Dr. Tolga Onuk ve Doç. Dr. Göktuğ Savaş'a,

Asistanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok fazla bilgi, beceri ve tecrübeler edindiğim, üzerimde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Kadir Gürkan, Prof. Dr. Ayşe Emre, Prof. Dr. Şennur Ünal Dayı, Prof. Dr. Osman Bolca, Prof. Dr. Can Yücel Karabay, Prof. Dr. Barış Güngör, Prof. Dr. Nazmiye Özbilgin, Prof. Dr. Şükrü Akyüz, Prof. Dr. Nurşen Keleş, Prof. Dr. Şükrü Aksoy, Doç. Dr. Mehmet Eren, Doç. Dr. Selçuk Yazıcı, Doç. Dr. Kazım Serhan Özcan, Doç. Dr. Göktürk İpek, Doç. Dr. Altuğ Ösken, Doç. Dr. Ahmet Zengin, Doç. Dr. Mert İlker Hayıroğlu, Doç. Dr. Aycan Esen Zencirci, Doç. Dr. Hale Yaka Yılmaz, Doç. Dr. Lale Dinç Asarcıklı, Doç. Dr. İlhan İlker Avcı, Doç. Dr. Gönül Zeren, Doç. Dr. Yalçın Velibey, Doç. Dr. Mehmet Fatih Yılmaz, Doç. Dr. Sena Sert Şekerci, Doç. Dr. Nizamettin Selçuk Yelgeç, Doç. Dr. Barış Şimşek, Doç. Dr. Esra Poyraz başta olmak üzere tüm içtenliğiyle bana yardımcı olan Uz. Dr. Erdinç Arıkan, Uz. Dr. Aysun Erdem Yaman, Uz. Dr. Kıvılcım Özden, Uz. Dr. Mustafa Azmi Sungur, Uz. Dr. Fatma Can, Uz. Dr. Ufuk Sadık Ceylan, Uz. Dr. Dilaver Öz, Uz. Dr. Özge Güzelburç, Uz. Dr. Erkan Kahraman, Uz. Dr. Can Baba Arın, Uz. Dr. Yusuf Sinan Aydın, Uz. Dr. Osman Uzman, Uz. Dr. Koray Kalenderoğlu, Uz. Dr. Koray Demir, Uz. Dr. Fuat Polat, Uz. Dr. Tülay Bayram Gürkan ve tüm Kardiyoloji eğitim görevlisi ve uzmanlarına,

Özellikle kalp yetersizliği ve nakil hastaları konusunda bilgi ve tecrübesinden sıkça yararlandığımız çok değerli hocamız Prof. Dr. Serap Aykut Aka başta olmak üzere tüm Kalp ve Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Anesteziyoloji, Çocuk Kardiyolojisi ve Radyoloji öğretim üyeleri, uzman ve asistanlarına,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren birlikte çalışma fırsatı bulduğum Nöroloji uzmanımız Uzm. Dr. Zeynep Yıldız'a, İç Hastalıkları uzmanı Uzm. Dr. Sevinç Yardımcı'ya, Nefroloji uzmanı Uz. Dr. Dilek Kutsal Aslan'a, Enfeksiyon Hastalıkları uzmanları Uzm. Dr. Şeyda Öcalmaz, Uzm. Dr. Ayfer Şensoy, Uzm. Dr. Denef Deniz, Uzm. Dr. Semra Batı Kutlu ve Uzm. Dr. Onur Çolak'a, Göğüs Hastalıkları uzmanları Uzm. Dr. Sami İlhan ve Uzm. Dr. Canan Öneş'e ve diğer tüm konsültan hekimlere,

Asistanlık sürecimde birlikte çalışabildiğim için kendimi şanslı saydığım, kendisinden pek çok şey öğrendiğim ve hastayla iletişim kurma becerisine gıpta ettiğim kıymetli abim Uz. Dr. Furkan Durak başta olmak üzere kendilerinden mesleki ve hayat tecrübesi olarak çok şey öğrendiğim tüm kıdemlilerime, asistanlık serüvenine

birlikte başladığım eşkıdemlerim Dr. Zeynep Kolak Giousouf Chousein ve Dr. Kıvanç Keskin'e,

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, birbirimize çalışma arkadaşından öte dost olduğumuz Uz. Dr. Bilal Çakır, Uz. Dr. Semih Eren, tez sürecindeki desteğini asla unutmayacağım Dr. Cahit Coşkun, Dr. Aydın İşletme, Dr. Ali Kerem Yılmaz ve beraber çalışma fırsatı bulduğum çok kıymetli tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım, işlerini özveriyle yapan tüm hemşire, sağlık çalışanı, idari personel, sekreterya personeli ve güvenlik personeli arkadaşlarıma,

Bugüne kadar bana emeği geçen başta ilkokul öğretmenim Muammer Yücelkan olmak üzere tüm öğretmenlerime ve hayatım boyunca üyesi olmaktan onur duyacağım İstanbul Tıp Fakültesi'nin değerli hocalarına,

Hayatın inişli çıkışlı yollarında hep yan yana yürüdüğümüz, varlıklarıyla beni güçlendiren canım arkadaşlarım Esra Akdağ, Elif Büşra Özben, Büşra Mavi ve Sena Sivritaş'a,

Hayatım boyunca beni asla yalnız bırakmayan, aldığım her kararda ve çıktığım her yolda arkamda olduklarını bildiğim en büyük şansım canım annem Güllü Mollaalioğlu ve babam Fehmi Mollaalioğlu'na ve hayata geldiği ilk günden beri evimizin neşesi bitanecik kardeşim Zeynep Mollaalioğlu'na,

Tüm samimiyetimle teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Feyza Mollaalioğlu

İstanbul/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR vii
TABLO LİSTESİ xi
ŞEKİL LİSTESİ xii
ÖZET xiii
ABSTRACT xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. Terminoloji ve Sınıflandırma 3
2.1.2.1. Korunmuş, hafif azalmış ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği 3
2.1.2.2. Kalp yetersizliğinin semptomatik ciddiyeti ile ilgili terminoloji 4
2.1.2.3. Kalp yetersizliğinin evrelemesine ilişkin terminoloji 5
2.1.3.Epidemiyoloji 6
2.1.4.Etiyoloji 7
2.1.5.Patofizyoloji 9
2.1.6.Belirti ve Bulgular 10
2.1.7.Tanısal testler 12
2.1.7.1. Laboratuvar testleri 12
2.1.7.2. Elektrokardiyogram (EKG) 13
2.1.7.3. Göğüs radyogramı 13
2.1.7.4. Ekokardiyografi (EKO) 14
2.1.7.5. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi 15
2.1.7.6. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMRG) 15
2.1.7.7. Nükleer Görüntüleme 15
2.1.7.8. Girişimsel tanı yöntemleri 15
2.1.8. İleri evre kalp yetersizliği 16

2.1.8.1.Tanım 16
2.1.8.2. INTERMACS sınıflaması 19
2.1.9. Kalp yetersizliğinde tedavi 21
2.1.9.1. İlaç dışı tedavi yaklaşımları 21
2.1.9.2. Farmakolojik tedavi 22
2.1.9.2.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) 22
2.1.9.2.2. Beta-bloker tedavi 22
2.1.9.2.3. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) 23
2.1.9.2.4. Anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü (ARNI) 23
2.1.9.2.5. Sodyum Glukoz Kotransporter 2 (SGLT-2) İnhibitörleri 24
2.1.9.2.6. Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) 24
2.1.9.2.7. İvabradin 25
2.1.9.2.8. Diüretikler 25
2.1.9.2.9. Hidralazin-İsosorbid dinitrat 25
2.1.9.2.10. Digoksin 25
2.1.9.2.11.Çözünür guanilat siklaz reseptör stimülatörü 26
2.1.9.2.12. Omekamtiv mekarbil 26
2.1.9.3. Kardiyak aritmi yönetimi 26
2.1.9.3.1. İmplante edilebilir intrakardiyak defibrilatörler (ICD) 26
2.1.9.3.2. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) 27
2.1.9.4. Cerrahi tedavi 27
2.1.9.4.1. Mekanik dolaşım desteği 27
2.1.9.4.2. Kardiyak transplantasyon 29
2.2. SAĞ VENTRİKÜL 29
2.2.1. Normal sağ ventrikül 30
2.2.2. Pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikül fonksiyonları 30
2.2.3. Sol kalp yetersizliğinde sağ kalp fonksiyonları 31
2.2.4.Sağ kalp yetersizliğinde tanı ve değerlendirme 32

2.2.4.1. Ekokardiyografi ile değerlendirme 32
2.2.4.2. Kalp kateterizasyonu ile değerlendirme 32
2.2.5. Sol kalp hastalığına bağlı gelişen sağ kalp yetersizliğinin tedavisi .. 36
3. GEREÇ VE YÖNTEM 37
3.1. İSTATİKSEL ANALİZ 40
4. BULGULAR 41
5. TARTIŞMA 63
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI 66
6. SONUÇ 67
7. KAYNAKLAR 68

KISALTMALAR

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACEI	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AF	Atriyal fibrilasyon
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ALT	Alanin transaminaz
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
ARNI	Anjiotensin reseptör neprilisin inhibitörü
ASA	Asetil salisilik asit
AST	Aspartat transaminaz
AT I	Anjiyotensin I
AT II	Anjiyotensin II
AUC	Eğri altında kalan alan
BiVAD	Biventriküler destek cihazı
BKİ	Beden kitle endeksi
BNP	Beyin natriüretik peptid
BSA	Vücut yüzey alanı (body surface area)
BT	Bilgisayarlı tomografi
BUN	Kan üre azotu
CABG	Koroner arter bypass greftleme
CI	Kardiyak indeks
CO	Kardiyak output – Kalp debisi
CRP	C-reaktif protein
CRT	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
DEF-KY	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
DKB	Diyastolik kan basıncı
ECMO	Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu

EF	Ejeksiyon fraksiyonu
e-GFR	Tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Adminastration
GBD	Global Burden of Disease
HEF-KY	Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
ICD	İmplante edilebilen kardiyoverter defibrilatör
ISHLT	Uluslararası Kalp Akciğer Transplantasyon Derneği
IVC	İnferior vena cava
İV	İntravenöz
İABP	İntraaortik balon pompası
INTERMACS	Mekanik Dolaşım Destek Cihazları Kurumlararası KayıtSistemi
KAH	Koroner arter hastalığı
KEF-KY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KMRG	Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme
KY	Kalp yetersizliği
LA-APÇ	Sol atriyum anteroposterior çapı
LAB	Sol atriyum basıncı
LBBB	Sol dal bloğu
LV	Sol ventrikül
LVAD	Sol ventrikül destek cihazı (left ventricular assist device)
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MDC	Mekanik destek cihazı
MAGGIC	Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure
MI	Miyokard enfarktüsü

MRA	Mineralokartikoid reseptör antagonisti
MR-proANP	Mid-regional pro A tipi natriüretik peptit
NE	Norepinefrin
NO	Nitrik oksit
NP	Natriüretik peptid
NYHA	New York Kalp Derneği
NT-proBNP	N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid
O_2	Oksijen
OAB	Ortalama aort basıncı
OR	Odds ratio- risk oranı
PA	Pulmoner arter
PAB	Pulmoner arter basıncı
PABd	Pulmoner arter diyastolik basıncı
PABm	Pulmoner arter ortalama basıncı
PABs	Pulmoner arter sistolik basıncı
PaC	Pulmoner arteriyel kapasitans
Pacc	Pulmoner akselerasyon
PaE	Pulmoner arteriyel elastans
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
Pes	Sağ ventrikül sistol sonu basıncı
PHT	Pulmoner Hipertansiyon
PKG	Perkütan koroner girişim
PKWB	Pulmoner kapiller uç basıncı
PVR	Pulmoner vasküler direnç
RA	Sağ atriyum
RAa	Sağ atriyum alanı
RAB	Sağ atriyum basıncı
RAS	Renin anjiyotensin sistemi
RV	Sağ ventrikül

RVAD	Sağ ventrikül destek cihazı (right ventricular assist device)
RVç	Sağ ventrikül bazal çapı
RV TDI	Sağ ventrikül doku doppler ile sistolik dalga
RV-VAC	Sağ ventrikül ventrikülo-arteriyel eşleşme
SaO_2	Aort oksijen saturasyonu
SGLT-2i	Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörü
SKB	Sistolik kan basıncı
SKK	Sağ kalp kateterizasyonu
$SmvO_2$	Miks venöz oksijen saturasyonu
sPAB	Sistolik pulmoner arter basıncı
SV	Stroke volüm – Atım hacmi
SVC	Superior vena cava
SVI	Stroke volüm indeksi
SVR	Sistemik vasküler direnç
TAH	Total yapay kalp
TAPSE	Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi
TEE	Transözofageal ekokardiyografi
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
TY	Triküspit yetersizliği
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi
VO_2	Pik O2 tüketim

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu, hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği tanımı 4
Tablo 2: New York Kalp Derneği semptomların şiddeti ve fiziksel aktiviteye dayalı fonksiyonel sınıflaması 4
Tablo 3: Kalp yetersizliği etiyolojisi 8
Tablo 4: INTERMACS sınıflaması 20
Tablo 5: Mekanik dolaşım desteği için çeşitli endikasyonları tanımlayan terimler .. 28
Tablo 6: Çalışmada kullanılan formüller 39
Tablo 7: Demografik ve klinik özellikler 41
Tablo 8: Kullanılan ilaçlar 43
Tablo 9: Hastaların Kalp Kateterizasyon ve Ekokardiyografik Verilerinin Dağılımı 44
Tablo 10. Mortalite Durumuna Göre Hastaların Kıyaslanması 46
Tablo 11: NYHA Sınıflamasına Göre Hastaların Kıyaslanması 48
Tablo 12: Mortalite Durumuna Göre Laboratuvar Verilerinin Kıyaslanması 49
Tablo 13: Mortalite Durumuna Göre Ekokardiyografi Verilerinin Karşılaştırılması 50
Tablo 14: Mortalite Durumuna Göre Hastaların Kıyaslanması 52
Tablo 15. Pulmoner elastansın hesaplandığı farklı formüllerin PVR'ye göre değerlendirilmesi 53
Tablo 16: Korelasyon tablosu 54
Tablo 17: Belirli Klinik Parametrelerin Seçilen Optimal Kesim Noktalarındaki Mortaliteyi Ayırt Edicilik Performansı 55
Tablo 18: Belirli Klinik Parametrelerin Seçilen Optimal Kesim Noktalarındaki Mortaliteyi Ayırt Edicilik Perfomansı 58
Tablo 19: Ekokardiyografi ve Sağ Kalp Kateterizasyonu Verilerinin Ölüm Riskine Etkisinin Tek Değişkenli Analizle Değerlendirilmesi 61
Tablo 20: Ekokardiyografi ve Sağ Kalp Kateterizasyonu Verilerinin Çok Değişkenli Analizle Değerlendirilmesi 62

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: ACC/AHA Kalp yetersizliğinin evreleri 5
Şekil 2: Tipik kalp yetersizliği semptomları 11
Şekil 3: Kalp yetersizliği bulguları 12
Şekil 4: 3-elementli Windkessel modeli 35
Şekil 5: Hastaların NYHA Sınıflamasına Göre Dağılımı 42
Şekil 6: Mortaliteyi Ayırt Edici Olarak ROC Eğrilerinin Kıyaslanması 55
Şekil 7: Ea(PV) değeri 0.95'in altında veya üstünde olan hastaların sağ kalımlarının kıyaslanması 56
Şekil 8: Ea✱(PV) değeri 0,16'nın altında veya üstünde olan hastaların sağ kalımlarının kıyaslanması 56
Şekil 9: PP/SV değeri 0.762'nin altında veya üstünde olan hastaların sağ kalımlarının kıyaslanması 57
Şekil 10: Mortaliteyi Ayırt Edici Olarak ROC Eğrilerinin Kıyaslanması 58
Şekil 11: EA(PV)$^{\varphi}$ değeri 1,9'un altında veya üstünde olan hastaların sağ kalımlarının kıyaslanması 59
Şekil 12: Ea✱(PV)$^{\varphi}$ değeri 0.55'in altında veya üstünde olan hastaların sağ kalımlarının kıyaslanması 59
Şekil 13: PP/SV$^{\varphi}$ değeri 1.42'nin altında veya üstünde olan hastaların sağ kalımlarının kıyaslanması 60

ÖZET

AMAÇ: Kalp yetersizliği (KY), kalbin yapısal veya fonksiyonel bozukluklarından kaynaklanan, debide azalmaya, istirahat veya efor sırasında kalp basınçlarında artışa neden olan bir klinik sendromdur. Dünya üzerinde giderek büyüyen bu sağlık sorunu için erken tanı ve kişiye özel tedavi yöntemleri üzerinde araştırmalar hız kazanmıştır. Sistolik kalp yetersizliğinde, pulmoner vasküler yapıların ve hemodinamik değişikliklerin etkisiyle sağ ventrikül ard yükü artar. Bu durum, sağ ventrikül hipertrofisine, azalmış sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (EF), düşük atım hacmine, azalmış kalp debisine (CO) ve sonunda ilerleyici sağ kalp yetersizliğine neden olur. Sağ ventrikül fonksiyonları prognoz açısından önemlidir, bu nedenle sağ ventrikülün ard yükünü anlamak ve değerlendirmek hayati önem taşır. Biz çalışmamızda sağ ventriküler ard yükü değerlendirme parametrelerinden biri olan pulmoner elastansın hesaplandığı farklı formüllerin prognozu belirleme üzerindeki etkisini karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tek merkezli ve retrospektif olarak düzenlenen çalışmaya, 2018-2022 yılları arasında Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) tanısıyla sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılan 352 hasta dahil edildi. Geriye dönük olarak taranan hasta dosyalarında, tüm hastaların tıbbi geçmişleri, demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri, komorbid hastalıkları, New York Kalp Derneği fonksiyonel sınıfı, ekokardiyografi sonuçları ve sağ kalp kateterizasyonu hemodinamik verileri kaydedildi. Mortalite verileri ulusal kayıt sisteminden elde edildi. Hastalar, mortalite durumlarına göre iki gruba ayrıldı. Pulmoner elastans; stroke volüm ve stroke volüm indeksine göre düzenlenen farklı formüller ile hesaplandı: Ea(PV)= pulmoner arter sistolik basıncı/stroke volüm, Ea✱(PV)=(pulmoner arter ortalama basıncı-pulmoner kapiller uç basıncı)/stroke volüm, PP/SV= (pulmoner arter sistolik basıncı-pulmoner arter diyastolik basıncı)/stroke volüm, Ea(PV)$^{\varphi}$=pulmoner arter sistolik basıncı/stroke volüm indeksi, Ea✱(PV)$^{\varphi}$=(pulmoner arter ortalama basıncı-pulmoner kapiller uç basıncı)/stroke

volüm indeksi, PP/SV$^{\varphi}$=(pulmoner arter sistolik basıncı-pulmoner arter diyastolik basıncı)/stroke volüm indeksi. Sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya DEF-KY tanısı ile takipli 352 hasta alındı, takip edilen süre içerisinde 139 (%39.1) hastada mortalite gelişti. Mortalite gelişen hastaların Ea(PV), Ea*(PV), PP/SV, Ea(PV)$^{\varphi}$, Ea*(PV)$^{\varphi}$, PP/SV$^{\varphi}$ ortalamasının hayatta olan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Hastaların ekokardiyografi ve SKK verilerinin ölüm riskine etkisi çok değişkenli analizle değerlendirildiğinde Ea(PV) ve PP/SV'nin mortaliteyi öngördürdüğü ve PVR normal olan hasta grubunda da mortaliteyi öngördürmeye devam ettikleri görüldü.

SONUÇ: Pulmoner elastansın hesaplanmasında kullanılan farklı formüllerin mortaliteyi belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre Ea(PV) ve PP/SV'nin mortaliteyi öngördürmede PVR'den daha başarılı bir öngördürücü olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği, pulmoner elastans, pulmoner vasküler direnç, sağ kalp kateterizasyonu

ABSTRACT

COMPARISON OF DIFFERENT FORMULATIONS IN THE CALCULATION OF PULMONARY ELASTANCE ON MORTALITY

Objective: Heart failure (HF) is a clinical syndrome caused by structural or functional disorders of the heart, leading to a decrease in output and an increase in cardiac pressures at rest or during exertion. Research on early diagnosis and personalised treatment methods have accelerated for this growing health problem in the world. In systolic heart failure, right ventricular afterload increases with the effect of pulmonary vascular structures and haemodynamic changes. This leads to right ventricular hypertrophy, decreased right ventricular ejection fraction (EF), low stroke volume, decreased cardiac output (CO) and eventually progressive right heart failure. Right ventricular function is important for prognosis; therefore, it is vital to understand and evaluate right ventricular afterload. In our study, we compared the effect of different formulae for the calculation of pulmonary elastance, one of the right ventricular afterload assessment parameters, on prognosis.

Material And Methods: The single-centre retrospective study included 352 patients who underwent right heart catheterisation (RHC) for heart failure with low ejection fraction (HFrEF) at Dr. Siyami Ersek Thoracic Heart and Vascular Surgery Training and Research Hospital between 2018 and 2022. Medical history, demographic characteristics, cardiovascular risk factors, comorbid diseases, New York Heart Association functional class, echocardiography results and haemodynamic data of right heart catheterisation were recorded in the retrospectively reviewed patient files. Mortality data were obtained from the national registry. Patients were divided into two groups according to mortality status. Pulmonary elastance was calculated by different formulae adjusted according to stroke volume and stroke volume index: Ea(PV)= pulmonary artery systolic pressure/stroke volume, Ea$\ast$(PV)=(pulmonary artery mean pressure-pulmonary capillary end pressure)/stroke volume, PP/SV= (pulmonary artery systolic pressure-pulmonary artery diastolic pressure)/stroke volume, Ea(PV)$^{\varphi}$=pulmonary artery systolic pressure/stroke volume index,

Ea✱(PV)$^{\varphi}$=(pulmonary artery mean pressure-pulmonary capillary end pressure)/stroke volume index, PP/SV$^{\varphi}$=(pulmonary artery systolic pressure-pulmonary artery diastolic pressure)/stroke volume index. The results were compared between the two groups.

Results: The study included 352 patients with HFrEF, and mortality developed in 139 (39.1%) patients during the follow-up period. The mean Ea(PV), Ea✱(PV), PP/SV, Ea(PV)$^{\varphi}$, Ea✱(PV)$^{\varphi}$, PP/SV$^{\varphi}$ of the patients who developed mortality were higher than the surviving patients and the difference was statistically significant. When the effect of echocardiography and RHC data of the patients on mortality risk was evaluated by multivariate analysis, it was observed that Ea(PV) and PP/SV predicted mortality and continued to predict mortality in the patient group with normal PVR.

Conclusion: Different formulae used in the calculation of pulmonary elastance have been shown to be effective in determining mortality. According to the results of the study, it can be said that Ea(PV) and PP/SV are more successful predictors of mortality than PVR.

Key Words: Heart failure, pulmonary elastance, pulmonary vascular resistance, right heart catheterization

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY), kalbin yapısal veya işlevsel bozukluklarına bağlı olarak kan pompalama yeteneğinin azalmasıdır. Bu durum, kalbin debisinde azalma ve/veya istirahat veya efor sırasında artan kalp basınçlarına neden olabilir. Hastalarda nefes darlığı, ayak bileklerinde ödem, yorgunluk gibi klinik belirtiler görülebilir. Ayrıca, artmış juguler venöz basınç, akciğerde krepitasyon ve periferik ödem gibi bulgular da ortaya çıkabilir.

Kalp yetersizliği, ciddi bir klinik sendrom olup yakın takip ve tedavi gerektirir. Dünya üzerinde 64 milyon insanı etkilediği düşünülen bu tablo düşük fonksiyonel kapasite, düşük yaşam kalitesi ve yüksek maliyetlerle karakterizedir ve erişkinler arasında hastaneye yatışın önde gelen nedenidir. Giderek büyüyen bu sağlık problemi için daha erken tanı yöntemleri araştırılmakta ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri üzerine çalışılmaktadır.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'de, pulmoner vasküler yapılarda ve hemodinamideki sekonder değişikliklerin sonucu olarak artan sağ ventrikül (RV) ard yükü; sağ ventrikül hipertrofisine, azalmış sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (EF), azalmış atım hacmine, düşük kalp debisine (CO) ve nihayetinde ilerleyici sağ kalp yetersizliğine yol açar. Sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulması, dekompansasyonun hassas bir göstergesidir ve prognoz açısından önemlidir. Bu nedenle sağ ventrikülün kanı dışarı atmak için aşması gereken yükü anlamak ve değerlendirmek hayati önem taşır. RV ard yükünü ve vasküler reaktivitesini değerlendirmek için günümüzde en çok pulmoner vasküler direnç (PVR) kullanılmaktadır, ancak PVR ortalama arteriyel yükü sabit bir akışa yansıtır, kalbin pulsatilitesini hesaba katmaz ve ard yükü göstermekte yetersizdir. Araştırmalar, RV yükünü daha iyi gösterebilecek bir yöntem bulmak amacıyla devam etmekte olup, bu çerçevede pulmoner kapasitans ve pulmoner elastans gibi yeni kavramlar ortaya atılmıştır. Çalışmamızda, pulmoner elastansın hesaplandığı farklı formüllerin prognoz üzerindeki etkisini karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1. Tanım

Kalp yetersizliği, kalbin yapısal ve/veya işlevsel bozukluğu sonucunda debisinde azalma ve istirahat ya da efor sırasında kalp basınçlarında yükselme oluşturabilen, hastalarda klinik belirti (nefes darlığı, ayak bileklerinde ödem ve yorgunluk gibi) ve bulguların (artmış juguler venöz basınç, akciğerde krepitasyon ve periferik ödem gibi) görülebildiği klinik bir sendromdur(1). Kalp yetersizliği, düşük fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinin yanı sıra yüksek maliyetler ile karakterizedir. Dünya çapında 64 milyondan fazla insanın kalp yetersizliğinden etkilendiği düşünülmektedir(2). Kalp yetersizliği, erişkinler arasında hastaneye yatışların önde gelen nedenidir ve bir yıllık mortalite, çeşitli nüfus kayıtlarında %10-35 olarak belirlenmiştir. İlerlemiş KY'li hastalarda bu oran çok daha yüksektir(2).

Günümüzde kullanılan kalp yetersizliği tanımı kendini klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasından sonraki aşamalarla sınırlamaktadır. Ancak hastalar belirtiler başlamadan önce, KY öncüsü olan asemptomatik yapısal ve işlevsel kardiyak patolojilerle kliniğe başvurabilirler. Bu öncülerin erken tanınabilmesi önemlidir çünkü erken aşamada tedaviye başlamak, daha semptom geliştirmemiş hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltabilir(3).

En yaygın KY sebebi olarak bilinen iskemik kalp hastalıklarını miyokardın kendi hastalıkları takip eder (sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyon). Bununla birlikte valvüler patolojiler, perikardiyal ve endokardiyal hastalıklar, kalp ritim ve iletimindeki anormallikler de KY'ye neden olabilir veya katkıda bulunabilir. Kalp yetersizliği tanısında altta yatan hastalığın etiyolojisinin tanımlanması zorunludur çünkü kesin tedavi altta yatan spesifik nedene göre düzenlenir (kapak hastalıklarında kapak tamiri ya da replasmanı, düşük EF'li KY'de spesifik farmakolojik tedavi, taşikardiyomiyopatide kalp hızının azaltılması vb.)(4).

2.1.2. Terminoloji ve Sınıflandırma

2.1.2.1. Korunmuş, hafif azalmış ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

Ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF); KY tanısı, karakterizasyonu, prognozu, hasta triyajı ve tedavi seçiminde en önemli değerlendirme yöntemi olmaya devam etmektedir(2). Sol ventrikül EF'sine dayanan KY'li hastaların ayrımı, altta yatan farklı etiyolojiler, demografik özellikler, komorbiditeler ve tedaviye yanıt nedeniyle önemlidir(5). Kalp yetersizliği, normal EF'li (EF ≥ %50, korunmuş EF'li kalp yetersizliği [KEF-KY]) olanlardan düşük EF'li (EF≤%40, düşük EF'li kalp yetersizliği [DEF-KY]) olanlara geniş bir hasta yelpazesi içerir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %41 ile %49 arasında olan hastalarda, sol ventrikül sistolik fonksiyonu hafif derecede azalmıştır. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastaların dahil edildiği randomize kontrollü çalışmalardan yapılan geriye dönük analizler, ejeksiyon fraksiyonu %41-49 aralığında olan hastaların LVEF ≤%40 olanlara benzer tedavilerden fayda görebileceklerini düşündürmektedir. Bu sonuç orta aralık ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği tanımının hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HEF-KY) olarak yeniden adlandırılmasını desteklemektedir(4).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY, toplumun yaşlanması ve obezite, diyabet, hipertansiyon gibi metabolik bozuklukların yaygınlığının artmasıyla birlikte hem insidans hem de prevelans açısından artış göstermektedir. Bu hastalarda görülen kardiyovasküler mortalite DEF-KY'li hastalara göre daha düşük olmasına rağmen, hastaneye yeniden yatışlar sıktır ve yaşam kalitesi kötüdür. Ayrıca klinik çalışmalarda KEF-KY için sodyum glikoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT-2i) dışında etkili bir tedavi de tanımlanmamıştır(6).

Tablo 1: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu, hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği tanımı

KY tipi		DEF-KY	HEF-KY	KEF-KY
Kriterler	*1*	Belirtiler ± Bulgular	Belirtiler ± Bulgular	Belirtiler ± Bulgular
	2	LVEF≤ %40	LVEF % 41-49	LVEF≥50
	3	–	–	Artmış natriüretik peptidler dahil olmak üzere, LV diyastolik disfonksiyonunun/ yükseltilmiş LV dolum basınçlarının varlığıyla tutarlı kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerinin nesnel kanıtı

DEF-KY= düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, HEF-KY= hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, KEF-KY= korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, KY= kalp yetersizliği, LV= sol ventrikül, LVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

2.1.2.2. Kalp yetersizliğinin semptomatik ciddiyeti ile ilgili terminoloji

Kalp yertersizliğinin şiddetini tanımlamak için kullanılan en basit terminoloji, New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıflamasıdır. Bu sınıflama semptom durumuna göre yapılır (4). Kronik KY için NYHA sınıfı, mortalitenin güçlü bir göstergesidir ve Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) ve Seattle Kalp Yetersizliği modeli gibi mortalite riski tahmin modellerinde bir bileşen oluşturur (7).

Tablo 2: New York Kalp Derneği semptomların şiddeti ve fiziksel aktiviteye dayalı fonksiyonel sınıflaması

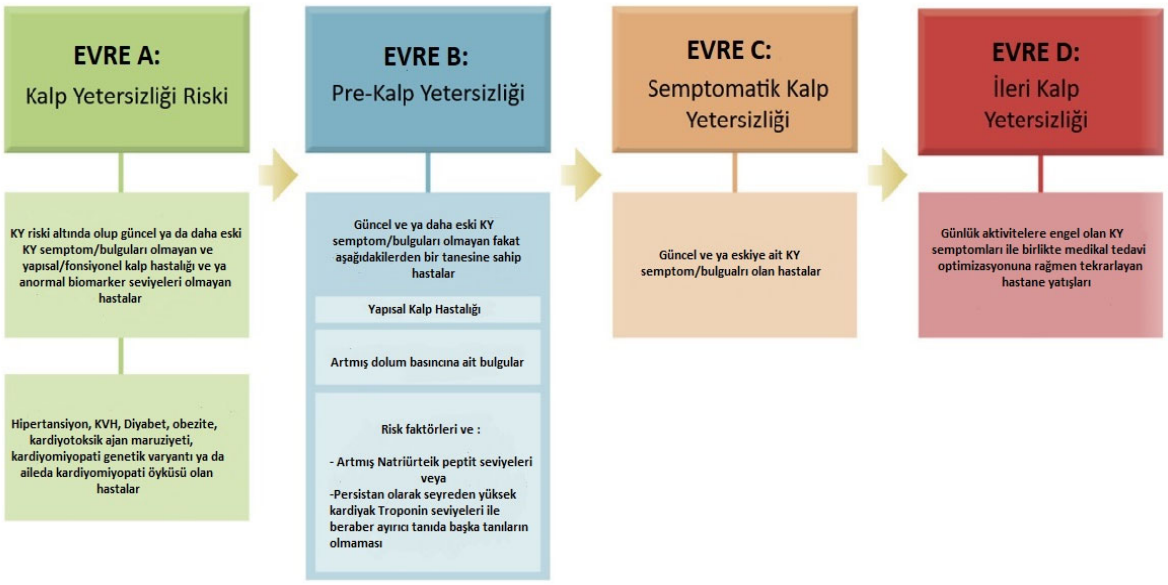
NYHA 1	Fiziksel aktivitede kısıtlama yok. Sıradan fiziksel aktivite aşırı nefes darlığı, yorgunluk veya çarpıntıya neden olmaz.
NYHA 2	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlama. Dinlenirken rahattır, ancak sıradan fiziksel aktivite aşırı nefes darlığı, yorgunluk veya çarpıntıya neden olur.
NYHA 3	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılık. İstirahat halinde rahat, ancak normalden daha az aktivite aşırı nefes darlığı, yorgunluk veya çarpıntıya neden olur
NYHA 4	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel aktiviteye devam edememe. İstirahat halinde semptomlar mevcut olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılırsa rahatsızlık artar.

A= New York Heart Association

Kalp yetersizliği, kronik ve akut kalp yetersizliği olarak iki farklı klinik sınıfa ayrılır. Kronik kalp yetersizliği, belirtilerin yavaşça geliştiği ve zaman içinde kötüleştiği bir klinik tabloyu ifade eder. Kalp yetersizliği semptomlarının hızlı başlaması, hastanın klinik belirtilerinin acil tıbbi müdahale gerektirecek kadar şiddetli olması ve bunun sonucunda acil servise başvuru ya da plansız hastane yatışı gerektirecek hızda ilerlemesi akut kalp yetersizliği olarak adlandırılır. Akut kalp yetersizliği, KY'nin ilk belirtisi olabilir veya daha sık olarak kronik KY'nin akut dekompansasyonu sonucu gelişebilir; 65 yaş üstü kişilerde hastaneye yatışlarının önde gelen sebeplerindendir ve yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilidir(4).

2.1.2.3. Kalp yetersizliğinin evrelemesine ilişkin terminoloji

Amerikan Kalp Derneği (AHA) Kılavuzuna göre KY evreleri, hasta olan veya hastalık riski bulunan popülasyonları tanımlamada kullanılır; KY'nin varlığı ve ciddiyeti, hastalığın gelişimi ve ilerlemesi hakkında faydalı ve tamamlayıcı bilgiler sağlar. Bu evreleme modeli hem risk faktörlerinin hem de kardiyak yapı anormalliklerinin KY ile ilişkili olduğunu kabul eder. Evreler ilerleyici ve değişmezdir; bir hasta daha yüksek bir evreye geçtiğinde, daha önceki bir KY evresine gerileme gözlenmez(8).



ACC/AHA kalp yetersizliği evrelemesi gösterilmektedir. ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; KVH: kardiyovasküler hastalık; KY: kalp yetersizliği

Şekil 1: ACC/AHA Kalp yetersizliğinin evreleri

2.1.3. Epidemiyoloji

Kalp yetersizliği ilk kez bundan yaklaşık 30 yıl önce "yeni gelişen bir epidemi" olarak tanımlanmıştır. Nüfusun yaşlanması, küresel nüfus artışı ve tanı konulduktan sonra hayatta kalma süresinin artması sonucunda KY ile yaşayan hastaların mutlak sayısı artmaktadır. İnsidans, bazı popülasyonlarda sabitlenmiş hatta azalmakta olabilir; ancak nispeten gençlerde, muhtemelen obezitedeki artışla ilişkili, endişe verici zıt eğilimler gözlenmektedir(9). Mevcut verilerle Avrupa'da KY insidansı yaklaşık 3/1000 kişi-yıl (tüm yaş grupları) ve yetişkinlerde yaklaşık 5/1000 kişi-yıl'dır. Yetişkinlerde KY prevalansı %1-2 gibi görünmektedir(4). Ülkemizde ise TRends-HF çalışmasının verilerine göre KY prevalansı %2.1 olarak saptanmıştır(10). Çalışmalar genellikle kesin tanısı konulmuş KY vakalarını içerdiğinden, gerçek prevalansın daha yüksek olması muhtemeldir(4).

ESC (European Society of Cardiology)' nin tuttuğu kayıtlar, ayaktan tedavi edilen kalp yetersizliği ile takipli hastaların %60'ında DEF-KY, %24'ünde HEF-KY ve %16'sında KEF-KY olduğunu bildirmektedir(4).

Kalp yetersizliği prevalansı yaşla birlikte artar: <55 yaşındakilerde yaklaşık %1 görülmekteyken, 70 yaş ve üzerindekilerde >%10'a ulaşır(4). Bununla birlikte, son araştırmalar gençlerde KY yükünün artmakta olabileceğini göstermiştir. Genç popülasyondaki bu yükselişin nedenleri tam bilinmese de dünya çapında obezite prevalansındaki artış ve gençlerde de görülen tip 2 diyabet, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon gibi obezite ile ilişkili komorbiditeler arasında bağlantı kurulmuştur(9).

Kadınlar erkeklere kıyasla önemli ölçüde daha düşük KY insidansına sahip olmasına rağmen (>74 yaş hariç tüm yaş kategorilerinde), hala vakaların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır; özellikle KEF-KY kadınlarda daha yaygındır. Kadınlar erkeklerden daha sık obezdir ve obezite ile KEF-KY vakası arasındaki ilişki kadınlarda daha güçlü görünmektedir. Benzer şekilde, Framingham Kalp Çalışmasında, diyabetik erkeklerde (45 ila 74 yaş arası) KY sıklığı iki katına çıkarken, diyabetik kadınlarda risk beş kat artmıştır. Tip 2 diyabetli kadınlar, normal beden kitle indeksi (BKİ) ve glikoza sahip olsalar bile, tip 2 diyabetik erkeklerle karşılaştırıldığında daha belirgin ters sol ventrikül yeniden şekillenmesi (konsantrik hipertrofi) gösterirler, daha düşük yaşam kalitesine ve daha kötü sonuçlara sahiptirler(9). Türkiye'de yapılan TRends-HF çalışmasının verilerine göre KY yaygınlığı, genel olarak kadınlarda (%2.23) oranında

görülerek erkeklere (%1.99) göre daha yüksek saptanmıştır. Yaş gruplarına göre yapılan incelemeler, 60-69 yaş aralığında erkeklerin daha fazla etkilenirken, 70 yaşından sonraki dönemde kadınların erkekleri geride bıraktığını göstermiştir. Türk kadınlarında KY yaygınlığının daha yüksek olmasının sebebinin muhtemelen Türk erkeklerine göre obezite ve diyabet oranlarının daha yüksek olması olduğu belirtilmiştir(10).

2.1.4. Etiyoloji

Kalp yetersizliği, kalbin fonksiyonlarında bozulmaya yol açan herhangi bir hastalığın kronik aşaması olarak görülebileceğinden, bir bireyde KY'ye spesifik bir neden atamak zordur. Genellikle birden fazla neden bir arada bulunur ve çoğu komorbid durum sendrom patogenezinde rol oynar veya devam ettirici bir faktör olarak işlev görür (9). Global Burden of Disease (GBD) çalışmasının 2017 analizine göre, iskemik kalp hastalığı KY'nin yaşa göre standardize edilmiş prevalans oranının en yüksek oranını (%26.5) oluştururken, bunu hipertansif kalp hastalığı (%26.2) takip etmektedir; diğer kardiyovasküler hastalıklar (%6.5), romatizmal olmayan dejeneratif mitral kapak hastalığı (%2.7), alkolik kardiyomiyopati (%2.4), romatizmal olmayan kalsifik aort kapak hastalığı (%2.3), romatizmal kapak hastalığı (%1.8) ve miyokardit (%1.7) kalp yetersizliğinin en sık diğer sebeplerini oluşturmaktadır (11).

Tablo 3: Kalp yetersizliği etiyolojisi

İskemik kalp hastalığı • Miyokard enfarktüsü • Angina veya anginaya eşlik eden aritmiler	**Perikardiyal hastalık** • Kalsifikasyon • İnfiltratif hastalıklar
Hipertansiyon	**Nöromusküler hastalık** • Friedreich ataksisi • Muskuler distrofiler
Kapak hastalığı • Aort stenozu • Mitral yetersizlik • Romatizmal kapak hastalıkları • Konjenital kapak hastalıkları	**Metabolik nedenler** • Endokrinolojik hastalıklar (Tiroid hastalıkları, diyabet, Addison, büyüme hormonu eksikliği) • Nütrisyonel hastalıklar (Tiyamin, vitamin B1 ve selenyum eksikliği) • Otoimmun hastalıklar
Aritmiler • Atriyal taşiaritmiler • Ventriküler aritmiler	**İnfiltratif Nedenler** • Amiloidoz • Sarkoidoz • Malignansi (primer ya da metastaz)
Kardiyomiyopatiler • Dilate kardiyomiyopati • Restriktif kardiyomiyopati • Aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD) • Peripartum kardiyomiyopati • Takatsubo sendromu • Alkolik kardiyomiyopati	**İlaç kaynaklı sebepler** • Antrasiklinler • Transtuzumab • Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü inhibitörleri • Proteozom inhibitörleri • İmmun kontrol noktası inhibitörleri • RAF/MEK inhibitörleri
Konjenital kalp hastalığı • Büyük arterlerin düzeltilmiş transpozisyonu • Düzeltilmiş Fallot tetralojisi • Ebstein anomalisi	**Depolama hastalıkları** • Hemokromatozis • Fabry hastalığı • Glikojen depo hastalıkları
Enfeksiyöz nedenler • Viral miyokardit • Chagas hastalığı • İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü (HIV) • Lyme hastalığı	**Endomiyokardiyal hastalık** • Radyoterapi • Endomiyokardiyal fibrozis • Eozinofilik miyokardit (Loeffler endokarditi)

2.1.5. Patofizyoloji

Nörohormonal aktivasyon

Kalbin pompalama kapasitesinin azalması, sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin telafi edici aktivasyonuna neden olur ve bunlara birlikte 'nörohormonal aktivasyon' denir. Kısa vadede, bu nörohormonal sistemler kalpte, böbreklerde ve damar sisteminde kardiyovasküler homeostazı sürdürmek için tasarlanmış bir dizi değişikliğe neden olsa da kronik aktivasyonda bu yanıtlar hemodinamik strese neden olur ve zararlı etkiler yaratır. Günümüzde nörohormonal aktivasyonun kalp yetersizliğinin ilerlemesinin altında yatan en önemli mekanizmalardan biri olduğu bilinmektedir ve nörohormonal sistemlerin terapötik antagonizması, kalp yetersizliği için çağdaş farmakoterapinin temel taşı haline gelmiştir(12).

a) **Sempatik sinir sistemi aktivasyonu;** Sağlıklı kişiler istirahat halindeyken düşük sempatik deşarj gösterir ve yüksek kalp hızı değişkenliğine sahiptir. Ancak KY hastalarında, baroreseptörlerden ve mekanoreseptörlerden gelen inhibitör girdi azalır, uyarıcı girdi artar; bunun sonucunda sempatik sinir trafiğinde genel bir artış olur ve parasempatik sinir trafiği körelir, bu da kalp hızı değişkenliğinin kaybolmasına ve periferik vasküler direncin artmasına neden olur. Sempatik tonustaki artışın bir sonucu olarak, güçlü bir adrenerjik nörotransmitter olan norepinefrin (NE)'in dolaşımdaki seviyelerinde artış görülür. İlerlemiş KY hastalarında istirahatte dolaşımda bulunan NE seviyeleri normal kişilerde bulunan seviyenin iki ila üç katıdır ve NE'nin plazma seviyeleri KY hastalarında mortaliteyi öngördürmektedir(13) . Sempatik aktivasyonun artması sonucu beta1-adrenerjik reseptör aktivasyonunun artması kalp hızının ve miyokardiyal kasılma gücünün artmasına ve bunun sonucunda kalp debisinin yükselmesine neden olur. Buna ek olarak, adrenerjik sinir sisteminin artan aktivitesi miyokardiyal alfa1-adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına yol açarak pozitif inotropik etkiye ve periferik arteriyel vazokonstriksiyona neden olur. NE'nin hem kasılmayı hem de gevşemeyi arttırmasına ve kan basıncını korumasına rağmen, miyokardiyal enerji gereksinimi artar, bu da miyokardiyal oksijen (O_2) iletimi kısıtlandığında iskemiyi yoğunlaştırabilir. Artan adrenerjik aktivite, özellikle miyokardiyal iskemi

varlığında ventriküler taşikardiyi ve hatta ani kardiyak ölümü tetikleyebilir. Bu nedenle, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun kısa vadeli olumlu etkileri var gibi gözüksede, uzun dönemde olumsuz etkileri öne çıkmaktadır. Üstelik, sempatik aktivasyonun zararlı etkilerinin yanı sıra, parasempatik yoksunluğun da KY patogenezine katkıda bulunabileceğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Parasempatik sinir stimülasyonunun geri çekilmesi; nitrik oksit (NO) düzeylerinin azalması, inflamasyonun artması, sempatik aktivitenin artması ve sol ventrikül yeniden yapılanmasının kötüleşmesi ile ilişkilendirilmiştir(13) .

b) **Renin anjiyotensin sistemi (RAS) aktivasyonu;** Kalp yetersizliğinde RAS aktivasyonu için varsayılan mekanizmalar arasında renal hipoperfüzyon, distal tübülde makula densaya ulaşan sodyumun azalması ve böbreğin sempatik uyarımının artarak jukstaglomerüler aparattan renin salınımının artması yer alır(13). Karaciğerde sentezlenen anjiyotensinojen, renin etkisiyle anjiyotensin I (AT I)'e çevrilir. AT I molekülü akciğerlerde, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) etkisiyle aktif molekül olan anjiyotensin II (AT II)'ye dönüştürülür. AT II, renin bağımsız yollar kullanılarak, anjiyotensinojenin kallikrein ve katepsin G tarafından anjiyotensin I'e enzimatik dönüşümü yoluyla da sentezlenebilir. AT II'nin doku üretimi, kimaz aktivasyonu yoluyla ACE'den bağımsız yollarla da gerçekleşebilir. Bu son yol, özellikle ACE inhibitörlerinin kullanımı sonrası renin ve anjiyotensin I seviyeleri arttığında miyokard dokusunda büyük önem taşıyabilir. Anjiyotensin II'nin bilinen sodyum ve tuz tutucu etkilerinin yanında, vazokonstrüksiyon etkisi, proinflamatuvar ve profibrotik etkileri de vardır. Bunun yanında adrenal korteksin zona glomerulosasından aldosteron salınımını ve hipofiz bezinden vazopressin salınımını da uyarmaktadır. Aldosteron, nefronlardan sodyum geri emilimini arttırarak kan hacminin artışına neden olmakta ve norepinefrinin geri alımını inhibe ederek periferik direnci arttırmaktadır. Anjiyotensin II ve aldosteron; kronik dönemde kalp, böbrek ve diğer dokularda fibrozisi uyararak yeniden şekillenmeye neden olmaktadır(13–15).

2.1.6. Belirti ve Bulgular

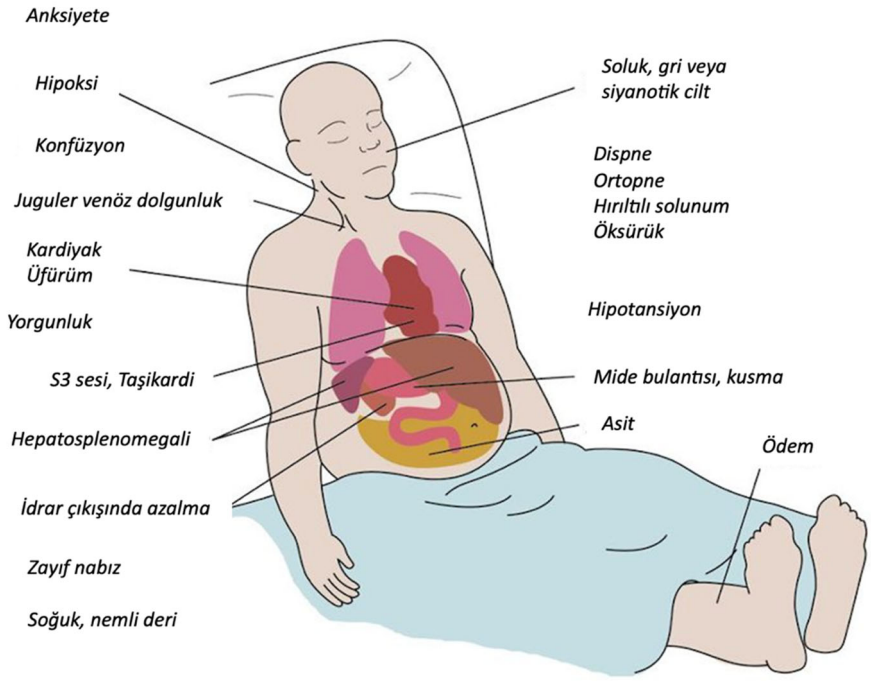
Kalp yetersizliği tanısı, özellikle erken aşamalarda, zorlayıcı olabilir. Bu hastalığın semptomları genellikle hastalığa spesifik değildir, bu nedenle KY ile diğer

sağlık sorunları arasında ayrım yapmayı zorlaştırır. Tipik semptomlar arasında özellikle geceleri artan nefes darlığı, halsizlik, gece sık idrara çıkma, iştah kaybına rağmen batında rahatsızlık hissi, ayaklarda ödem sayılabilir. Periferik ödemin birçok farklı sebebi olabilir, bu nedenle hastalığa spesifik değildir. Dahası, diüretik tedavi alan hastalarda bu belirti hızlıca gerileyebilir, bu yüzden bu tedaviyi alan hastalarda KY tanısı daha da karmaşık hale gelebilir. Tanıyı daha da zorlaştıran bir diğer faktör, yüksek juguler ven basıncı gibi spesifik bulguların tespit edilmesinin zor ve tekrarlanabilirliğinin düşük olmasıdır(16).

Bu nedenle, KY tanısı koymak için kapsamlı bir klinik değerlendirme ve çeşitli diyagnostik testlerin kullanılması gereklidir. Ayrıca hastanın tıbbi geçmişi, semptomları ve risk faktörleri de dikkate alınmalıdır. Kalp yetersizliği tanısı koymak ve uygun tedaviyi başlatmak için multidisipliner bir yaklaşım gerekir.



Şekil 2: Tipik kalp yetersizliği semptomları



Şekil 3: Kalp yetersizliği bulguları

2.1.7. Tanısal testler

2.1.7.1. Laboratuvar testleri

Bir kişide KY teşhisi için standart tanısal testler arasında tam kan sayımı, idrar tahlili, serum elektrolitleri, kan üre nitrojeni, glikoz, serum kreatinin, açlık lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, demir parametreleri, tiroid fonksiyon testleri yer alır. Tiroid hormonlarının seviyeleri önemlidir çünkü tiroid hormonlarının kalp fonksiyonlarına etkisi vardır. Bu testler, KY'nin tanısını koymak ve hastanın genel sağlık durumunu değerlendirmek için önemlidir. Sonuçlar, tedavi yaklaşımlarını belirlemede ve hastanın durumunu izlemede kritik rol oynar.

Kalp yetersizliğinin özel nedenlerini ve beraberindeki diğer sağlık sorunlarını belirlemek için özel tanısal testlere ve değerlendirmelere sıklıkla ihtiyaç duyulur. Kalp yetersizliğinin spesifik nedenlerin tespit edilmesi önemlidir, çünkü bu nedenler, hastaların daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi almasına yardımcı olabilir(17). Hemokromatozis, romatolojik hastalıklar, amiloidoz, ve feokromositoma gibi hastalıklardan şüphelenildiğinde, bu hastalıkların doğru tanısı için özel tanı testleri gereklidir(13).

Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid (NT-proBNP), KY'nin tanısında ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde yaygın olarak kullanılan önemli biyobelirteçlerdir(4). Natriüretik peptidlerin(NP) plazma konsantrasyonu, ekokardiyografiye erişimin sınırlı olduğu senaryolarda başlangıç tanısı için kullanılabilir(18). Bununla birlikte, natriüretik peptid seviyelerinin KY dışında atriyal fibrilasyon (AF), yaş, böbrek yetersizliği ve obezite gibi durumlar tarafından da etkilenebileceği akılda tutulmalıdır(4). Obez hastalarda NP düzeyleri beklenenden daha düşük olabilmektedir(19). Normal plazma NP seviyeleri olan hastalarda KY tanısından uzaklaşılır. Akut olmayan durumlarda, NT-proBNP için uygun dışlayıcı sınır değeri 125 pg/mL ve BNP için 35 pg/mL, mid-regional pro A tipi natriüretik peptit (MR-proANP) için 40 pmol/L olarak kabul edilir. Ancak akut başlayan veya semptomları kötüleşen hastalarda, NT-proBNP için en uygun sınır değeri 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL, MR- proANP için 120 pmol/L'dir. Ayrıca akut olmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin KY teşhisindeki duyarlılık ve özgüllüğü daha düşük olabilir(18,20,21).

2.1.7.2. Elektrokardiyogram (EKG)

Elektrokardiyogram, kalp yetersizliği teşhisi konmuş bir hastanın standart değerlendirmesinin en önemli basamaklarından biridir. Hastanın EKG'si, kalp ritmini ve hızını, QRS morfolojisini ve süresini değerlendirmeyi sağladığı gibi, KY'nin kökeni ve ilerleyişi hakkında da önemli bilgiler sunar(17). Holter monitorizasyonu gizli aritmilerin saptanmasında ve aritmi yükünün belirlenmesinde yardımcı olabilir(13).

2.1.7.3. Göğüs radyogramı

Görüntüleme teknolojilerindeki gelişmelere rağmen, göğüs radyografisi hala değerlendirmenin önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir(13).En büyük yararı, hastanın semptomlarını ve bulgularını anlamakta ortaya çıkar. Pulmoner venlerin ve interstisyel gölgelerin belirginleşmesi, Kerley A ve B çizgileri, plevral efüzyon gibi radyolojik bulgular, KY teşhisi konulmasında oldukça önemlidir. Ayrıca akciğer grafisi, hastanın nefes darlığının kökenini belirlemede ve olası sebepleri ayırt etmede önemli bir rol oynar(22).

2.1.7.4. Ekokardiyografi (EKO)

Ekokardiyografi, KY tanısında ve tedavi rehberliğinde önemli bir rol oynar. Kolay ulaşılabilir olması, güvenilirliği, düşük maliyeti, radyasyonun olmaması ve sağladığı ayrıntılı bilgiler göz önüne alındığında, KY şüphesi taşıyan hastaların değerlendirmesinde tercih edilen ilk görüntüleme yöntemidir. Transtorasik ekokardiyografi (TTE), kalp yapısı ve fonksiyonu hakkında bilgi sağlar ve miyokard, kalp kapakçıkları ve perikard anormalliklerini tanımlar, verdiği bu bilgiler sayesinde gelecekteki risklerin tahmin edilmesine yardımcı olur(23).

Ekokardiyografi; kalp yetersizliği değerlendirmesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri, bölgesel duvar hareketi, diyastolik fonksiyon, sol ventrikül dolum basıncı ve sol atriyal basınç gibi kalp fonksiyonuyla ilgili önemli bilgiler sağlar. Ayrıca sağ ventrikül ve atriyum boyutlarını ve işlevini, tüm kapakların anatomik ve akım anormalliklerini, inferior vena kava çapını ve solunumla ilişkili değişikliklerini, triküspit kapak yetersizliği gradiyentini, sistolik pulmoner arter basıncını ve santral venöz basıncı değerlendirmede kritik bir rol oynar(24).

Günümüzde KY hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan başka bir yöntem "strain" görüntüleme tekniğidir. Bu teknik hem bölgesel kalp fonksiyonlarının hem de subklinik ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesinde öne çıkar. Strain görüntüleme, kalp yetersizliğinin henüz standart ekokardiyografi ile teşhis edilemediği durumlarda, geri dönüşümsüz ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesi ve kalp yetersizliğinin engellenmesinde büyük bir önem taşır(25).

Kalp yetersizliğinin rutin tanısal değerlendirmesinde transözofageal ekokardiyografi (TEE) her zaman gerekli değildir; ancak kapak hastalığı, şüpheli aort diseksiyonu, endokardit kuşkusu taşıyan durumlar veya konjenital kalp hastalığı olan ve kardiyoversiyon gerektiren atriyal fibrilasyon hastalarında intrakardiyak trombüsün varlığını dışlamak için gerekebilir(1).

Stres ekokardiyografi, fizyolojik veya farmakolojik stres altında miyokardiyal yapıların, fonksiyonun ve hemodinamik durumun dinamik olarak değerlendirilmesini içerir. Kardiyomiyopatilerde kontraktil rezervin belirlenmesi için kullanılır(26).

2.1.7.5. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT), kalp yapısı ve fonksiyonunun noninvaziv bir şekilde değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir görüntüleme tekniğidir. Bilgisayarlı tomografi, sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarını, ventriküler morfolojiyi, doğal ve protez kapakları, pulmoner damar yapılarını, pulmoner parankim konjesyon durumunu ve anatomisini değerlendirmek için kullanılabilir. Ayrıca bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografi, koroner arter hastalığının boyutunu ve karakterini belirlemek için etkili bir araçtır(27).

2.1.7.6. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMRG)

Manyetik rezonans görüntüleme; kalbin hacmini, kütlesini ve ejeksiyon fraksiyonunu doğru ve yüksek tekrarlanabilirlikle değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, kalp ve çevresindeki anatomik yapıları çok yönlü ve yüksek çözünürlükte görüntüleme yeteneği sunar. Ayrıca, geç gadolinyum artışı ile fibrozis ve hasarlı miyokardın tespit edilmesi, akut ve kronik miyokard enfarktüsünü (MI) belirleme ve koroner arter hastalığına bağlı kalp yetersizliğini tanımlama konusunda kullanışlıdır. Amiloidoz, sarkoidoz, Fabry hastalığı gibi depo hastalıkları; sol ventrikül hipertrabekülasyonu ve hemokromatozis gibi tanılarda spesifik miyokardiyal tutulumu tespit etmede duyarlı bir inceleme yöntemidir(28).

2.1.7.7. Nükleer Görüntüleme

Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi, koroner arter hastalığı şüphesi taşıyan durumlarda iskemi ve miyokard canlılığını değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca pozitron emisyon tomografisi; miyokardiyal perfüzyon, metabolizma ve canlılık değerlendirmeleri için yüksek kaliteli görüntüler sunar(29).

2.1.7.8. Girişimsel tanı yöntemleri

Koroner anjiyografi: Medikal tedaviye yanıt vermeyen angina pektoris, semptomatik ventriküler aritmi veya kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda, hasta uygunsa, koroner revaskülarizasyon için koroner anjiyografi düşünülmelidir.

Noninvaziv testlerle geri dönüşümlü miyokard iskemisi gösteren hastalarda, özellikle ejeksiyon fraksiyonunun düşük olduğu durumlarda, anjiyografi yapılması düşünülmelidir(30).

Sağ kalp kateterizasyonu: Hemodinamik durumun ve dolum basınçlarının kesin bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Bu nedenle, hastanın semptomlarının kökeni belirsiz olduğunda (örneğin, konstrüktif veya restriktif kardiyomiyopati gibi durumlarda) veya tedavi kararı verme aşamasında kesin ölçümlere ihtiyaç duyulan durumlarda (örneğin, kalp nakil adaylarının seçimi gibi) kateterizasyon büyük bir öneme sahiptir(13).

Endomiyokardiyal biyopsi: Özel bir tedavi rejiminden fayda sağlayabilecek bir hastalığın şüphesi varsa veya geleneksel yöntemlerle teşhis konulamıyorsa uygulanır. Miyokardit veya infiltratif hastalıklar gibi durumlarla ilgili şüphe varsa teşhisi doğrulamak amacıyla endomiyokardiyal biyopsi gerekebilir(31).

2.1.8. İleri evre kalp yetersizliği

2.1.8.1. Tanım

İleri evre KY; hastaların optimal tıbbi tedavi, cihaz tedavisi veya cerrahi müdahalelere rağmen hafif efor veya istirahat sırasında KY semptomlarını ve belirtilerini yaşadığı, tekrarlayan hastane yatışlarının gerektiği, inotropik ilaç tedavisine ihtiyaç duyulduğu, mekanik destek cihazlarının implante edildiği veya kalp nakli gibi ciddi tedavi kararlarının ele alındığı bir evreyi ifade eder. Amerikan Kalp Derneği sınıflamasına göre "evre D kalp yetersizliği" veya "dirençli kalp yetersizliği" olarak adlandırılan bu evre, özenle yönetilmesi gereken kritik bir dönemdir. Bu nedenle, ileri evre KY hastalarının erken teşhis edilmesi, doğru bir şekilde sınıflandırılması ve KY gidişatının takip edilmesi hayati bir önem taşır(8). Terminolojiler arasında net bir sınır olmamakla birlikte, "son dönem kalp yetersizliği" tanımı, ileri evre kalp yetersizliğine kıyasla efor kapasitesinin ve yaşam kalitesinin daha fazla azaldığı, klinik belirtilerin ve bulguların genellikle geri dönüşümsüz bir şekilde kötüleştiği, ölüm riskinin arttığı, geleneksel tedavi yöntemlerinin yetersiz

kaldığı ve palyatif bakım veya ventriküler destek sistemleri ve kalp nakli gibi daha ileri tedavi seçeneklerinin gerektiği bir dönem olarak kabul edilebilir(32).

İleri evre KY, en yaygın olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (genellikle <%35) ve fonksiyonel kapasitenin (NYHA 3-4) düşük olması ile tanımlanır(33). Fonksiyonel kapasite, ileri evre KY'nin önemli bir belirleyicisi olmasına rağmen, ileri evre KY ile NYHA sınıf 4 kavramı arasında tam bir örtüşme yoktur(34). Mükemmel bir ileri evre KY tanımı için, tedavinin geri dönüşümlülüğü, hastanın fonksiyonel kapasitesini nesnel bir şekilde değerlendiren ölçüm araçları, tekrarlayan hastane yatışlarının sayısı, ve inotropik tedavi gerekliliği gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır(35).

2007 yılında, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin alt birimi olan Kalp Yetersizliği Birliği (Heart Failure Association, HFA), ilerlemiş KY'yi nesnel ölçütlerle tanımlamaya yönelik bir durum raporu yayınlamıştır(36):

1) İstirahat veya hafif egzersizle (NYHA sınıf 3 veya 4) ortaya çıkan yoğun KY semptomları, örneğin nefes darlığı ve/veya aşırı yorgunluk gibi belirtiler olması
2) Sıvı retansiyonu (akciğer konjesyonu, periferik ödem) ve/veya istirahatte azalmış kalp debisi (periferik hipoperfüzyon)
3) Aşağıdakilerden en az biri ile şiddetli kardiyak işlev bozukluğunun nesnel kanıtı: Sol ventrikül EF<%30

(i) Doppler ekokardiyografide yalancı normal veya restriktif tipte mitral akım paterni

(ii) Artmış sol ventrikül doluş basınçları (pulmoner arter kateterizasyonunda ortalama pulmoner kapiler uç basıncının (PKWB) >16 mmHg ve/veya ortalama sağ atriyum basıncının >12 mmHg olması)

(iii) Kardiyak nedenler olmadığı halde kanda artmış natriüretik peptit plazma seviyeleri

4) Aşağıdakilerden biri ile gösterilen ciddi fonksiyonel kapasite bozulması

(i) Egzersiz intoleransı

(ii) 6 dakikalık yürüme mesafesinin ≤300 m

(iii) Tepe VO_2'nin <12–14 mL/kg/dakika olması

5) Son 6 ay içinde ≥1 yetersizlik nedeni ile hastane yatışı

6) Tedaviyi diüretikler, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri ve beta-blokerler gibi kılavuzlara uygun ilaçlar ve gerekirse kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile optimal hale getirme girişimlerine rağmen, yukarıdaki durumların devam etmesi

İleri evre KY, oldukça dinamik bir durum olup hastanın klinik özelliklerine göre KY ciddiyetinde gerileme veya ilerleme yaşanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hekimlerin, hastalarının KY belirtilerinin kötüleştiğini tespit etmelerine yardımcı olması için aşağıdaki klinik olaylara ve bulgulara dikkat etmeleri faydalı olacaktır(37).

- Öykü: Günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştiremeyen, son on iki ay içinde iki veya daha fazla hastane yatışı veya planlanmamış viziti (örneğin acil servis veya poliklinik) olan, tekrarlayan dirençli ventriküler taşiaritmiler yaşayan, sık implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) şokları alan, sistolik kan basıncı sıklıkla 90 mmHg'nın altına düşen ve kardiyak kaşeksi belirtileri gösteren hastalar.
- Fonksiyonel kapasite: İleri/ilerleyen NYHA sınıf 3-4 semptomları, giyinme veya banyo sırasında dinlenme ihtiyacını gerektiren şiddetli nefes darlığı, solunum sıkıntısı veya yorgunluk nedeniyle düz bir yolda yaklaşık 1 blok (yaklaşık 80-120 metre) kadar yürüyememe, zirve oksijen tüketim değerinin 14 mL/kg/dk'dan düşük veya öngörülenin %50'sinden az olması, ve 6 dakikalık yürüme mesafesinin 300 metreden kısa olması.
- Biyokimyasal tetkikler: İleriyici böbrek veya karaciğer bozukluğu gibi uç organ hasarı, kötüleşen böbrek yetersizliği ile ilişkili diüretik direnci, ısrarcı hiponatremi (serum sodyumu <134 mEq/L).
- Ekokardiyografi: Kötüleşen sağ ventrikül fonksiyonları ve sekonder pulmoner hipertansiyon.
- Tedavi değişiklikleri: Son dönemlerde volüm durumunu korumak için diüretik dozunu arttırma, günlük furosemid eşdeğer dozunu >160 mg/gün'e yükseltme ve/veya ilave metolazon tedavisine ihtiyaç duyulması; semptomların azaltılması veya uç organ fonksiyonlarının

korunması için intravenöz (iv) inotropik tedavi ihtiyacı olması; renin-anjiyotensin-aldosteron inhibisyonu veya beta-bloker tedaviyi alamamaya neden olacak dolaşım veya böbrek işlevleri bozukluğu.

- KY sağ kalım modellerine (örn. Seattle Kalp Yetersizliği modeli, Kalp Yetersizliği Sağkalım skoru, vb.) göre hesaplanan 1 yıllık mortalitenin yüksek olması (örneğin %20–25).

2.1.8.2. INTERMACS sınıflaması

Günümüzde, ileri evre kalp yetersizliği hastalarına hangi durumlarda mekanik destek cihazı veya kalp nakli gerektiği sorusuna cevap vermek için en uygun sınıflama, INTERMACS sınıflamasıdır. Bu sınıflama Amerika'da 2000'lerin başında Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış, mekanik destek cihazları takılan hastalar için ulusal bir kayıt sistemi olarak oluşturulmuştur. INTERMACS sistemi, mekanik destek cihazlarının hangi hastalar için seçilmesi gerektiği konusunda düzenlemeler getirmiş ve kalp yetersizliği tedavilerini desteklemeyi amaçlamıştır. Bu kayıt sistemi, ileri evre kalp yetersizliği hastalarını yedi farklı hasta profili temelinde sınıflandırarak daha iyi bir tedavi yaklaşımını teşvik etmektedir(38).

Tablo 4: INTERMACS sınıflaması

INTERMACS Sınıfı	Tanımlama	Açıklama
INTERMACS 1	Kardiyojenik şok	Kan basıncı yaşamı tehdit edecek kadar azalmış, asidoz ve yüksek laktat düzeyleri görülen, iv inotrop tedavi ve mekanik destek gerektiren hastalar
INTERMACS 2	Giderek kötüleşme	Kan basıncı iv inotroplarla korunsa da böbrek fonksiyonları, beslenme durumu ve konjesyon bulgularında kötüleşme gösteren hastalar, bazen geçici dolaşım destek cihazları gerektirebilirler
INTERMACS 3	Stabil ama inotrop bağımlı	Düşük doz veya aralıklı iv inotroplarla klinik olarak stabil seyreden hastalar, ancak inotrop tedaviyi kesemeyenler, sık hastane yatışlarına ihtiyaç duyabilirler
INTERMACS 4	İstirahatte yakınmalar	İntravenöz inotrop tedaviye ara verebilen hastalar, ancak evde oral tedavi altında kötüleşen belirtiler ve sıvı toplanması nedeniyle sık hastaneye başvururlar
INTERMACS 5	Egzersiz intoleransı	Fiziksel aktivitesi büyük ölçüde azalan hastalar, evde ve eve bağımlı yaşarlar ve günlük aktiviteler sırasında bazı yakınmalar yaşayabilirler
INTERMACS 6	Egzersiz kısıtlaması	İstirahat sırasında yakınma olmayan hastalar, dışarıda bazı aktiviteleri yapabilirler, ancak hemen yorulurlar
INTERMACS 7	İleri evre KY	Hafif fiziksel aktivite ile semptomları başlayan, sıvı dengesinde önemli bir bozulma göstermeyen hastalar

INTERMACS, hastaları daha iyi sınıflandırmak ve tanımlamak amacıyla 2009 yılında üç ek düzenleyici faktör eklemiştir. Bu faktörler şunlardır:

Geçici Dolaşım Desteği: Profil 1-3 hastaları içerir ve mekanik destek cihazları takılmadan önce intraaortik balon pompası (İABP), ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) veya geçici ventriküler (sağ veya sol ventrikül) dolaşım desteği almış hastaları içerir.

Aritmi Değiştiricisi: Herhangi bir profile uygulanabilir ve tekrarlayan ventriküler taşiaritmilere sahip hastaları kapsar.

"Sık Gelen Misafirler" (frequent flyer) Değiştiricisi: Profil 3'teki evde inotrop tedavisi alan hastaları ve 4.-7. profildeki hastaları içerir. Bu terim, KY nedeniyle sık

hastaneye başvuran ve KY yönetimi için iv diüretik, inotrop veya ultrafiltrasyon gibi müdahalelere ihtiyaç duyan hastaları tanımlar.

Tüm bu farklı tanımlamalara rağmen, ileri evre KY hastalarını kesin bir şekilde tanımlamak zordur çünkü durum birçok faktörle ilişkilidir. Deneyimli hekimler dahi hastaların bireysel farklılıklarından dolayı aynı hastayı farklı sınıflandırabilirler. Şu an için en mantıklı yaklaşım, INTERMACS sınıflamasının kullanılmasıdır, çünkü bu sınıflama, geleneksel tedavilerin yetersiz kaldığı dönemi mümkün olduğunca erken tespit etmeye çalışırken, hastaların değişikliklerini yakından izlemeyi içerir(35).

2.1.9. Kalp yetersizliğinde tedavi

Tanı konmuş KY hastalarının tedavi hedefleri, hastalığın belirti ve bulgularını düzeltmek (nefes darlığı, ödem gibi), hastaneye başvuruları azaltmak ve yaşam süresini artırmak üzerine odaklanır. Klinik çalışmaların başlangıcında odak noktası mortaliteyken, zamanla kalp yetersizliği ile ilişkili hastane yatışlarını önlemenin, hem hastalar için hem de sağlık sistemleri açısından daha önemli olduğu anlaşılmıştır (39). Mortalitenin ve hastaneye başvuru hızlarının azalması, etkili tedavilerin KY'nin ilerleyici kötüleşmesini önleme ve azaltmadaki başarısını gösterir. Bu başarı sıklıkla sol ventrikülde tersine yeniden şekillenme ve natriüretik peptit konsantrasyonlarında azalma ile ilişkilidir(40).

2.1.9.1. İlaç dışı tedavi yaklaşımları

Son yıllarda KY tedavisinde ilaçlar ve invaziv girişimlerde kaydedilen önemli gelişmelere rağmen, ilaç dışı tedavi ilkeleri hala büyük bir öneme sahiptir. Bu yaklaşım ilkeleri; hastaların ve ailelerinin eğitilmesi, kilo takibi ile ideal kilonun korunması, diyet ve egzersizi içerir. Bu ilaç dışı yaklaşımlar, bazen hastaların ilaç tedavilerine uyumlarının düşük olacağı endişesiyle göz ardı edilebilir. Ancak akılda tutulması gereken bir nokta, ilaç dışı tedavilere uyumu düşük olan hastaların aynı şekilde ilaç tedavilerine de düşük bir uyum gösterebilecekleridir(13).

İleri KY'nin tedavisinde dikkate alınması gereken ilaç dışı yaklaşımlar şunlarını içerir(13):

- Günlük tuz alımının 2-3 gramı geçmemesi (orta-ileri KY durumunda <2 gram).

- Fiziksel kondisyonun korunması ve iyileştirilmesi için hastanın yapabileceği kadar fiziksel etkinliğe izin verilmesi.
- Enfeksiyonlara karşı aşılamanın yapılması, özellikle influenza ve pnömokok aşıları.
- İleri KY olan hastalarda günlük sıvı alımının 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılması.
- Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, sınıf I antiaritmikler, lityum benzeri ilaçlar, nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem), trisiklik antidepresanlar ve kortikosteroidlerden kaçınılması.

2.1.9.2.Farmakolojik tedavi

Kalp yetersizliği tedavisinin hedef aldığı temel mekanizmalar, aşırı sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve renin-anjiotensin sistemi aktivasyonudur. Tedavinin temelini oluşturan ilaçlar; beta-blokerler, ACE inhibitörleri (eğer tolere edilemezse anjiotensin reseptör blokerleri [ARB]), sakubitril-valsartan (ARNI), SGLT-2i, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) içerir. Kalp yetersizliği tedavisinin başlıca hedefleri; semptomları ve hastane yatışlarını azaltmak, yaşam kalitesini yükseltmek, hastalığın ilerlemesini engellemek veya geciktirmek ve sağkalımı arttırmaktır.

2.1.9.2.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI)

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde, hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltma konusunda etkisi gösterilmiş ilk ilaç sınıfı ACE inhibitörleridir. Ayrıca semptomların iyileştirilmesine de katkı sağlamışlardır. Bu sebeple, kontrendikasyon olmadığı ve hasta tarafından tolere edilebildiği sürece tüm hastalara önerilir ve tolere edilebilen en yüksek doza kadar artırılmalıdır (4).

2.1.9.2.2. Beta-bloker tedavi

Beta-blokerlerin, DEF-KY'li hastalarda, ACE inhibitörleri ve diüretik tedavisi ile birlikte kullanıldığında mortalite ve morbiditeyi azalttığı kanıtlanmıştır(41,42). Ayrıca semptomları da iyileştirebilirler. Semptomatik DEF-KY teşhisi konulduğunda,

ACEI ve beta-bloker tedaviye bir arada başlanabileceği konusunda fikir birliği vardır. Hangisinin önce başlanması gerektiğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır(43). Beta-blokerler, klinik olarak stabil, optimal volüm durumundaki hastalarda düşük dozda başlatılmalı ve tolere edilen maksimum doza kademeli olarak çıkılmalıdır. Akut KY ile başvuran hastalarda ise hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra, tedavi hastanede kontrollü bir şekilde başlatılmalıdır (44).

2.1.9.2.3. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA)

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY ile takipli tüm hastalara, ACEI ve beta-bloker tedavinin yanı sıra MRA'lar (spironolakton veya eplerenon), mortaliteyi azaltmak ve KY nedeniyle hastaneye yatış riskini düşürmek amacıyla önerilir. Ayrıca bu tedavi ile semptomlarda iyileşme görülebilir. MRA'lar, aldosteron bağlayıcı reseptörleri bloke ederek aldosteronun yanı sıra diğer steroid hormonları (örneğin kortikosteroidler ve androjenler) da bloke eden farklı afinite derecelerine sahiptir. Spironolaktonun yüksek dozlarda uzun süreli kullanımı jinekomastiye sebep olabilir. Eplerenon, daha spesifik aldosteron blokajı yaptığı için bu yan etki varlığında tercih edilebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve serum potasyum seviyeleri >5.0 mmol/L olan hastalarda MRA'ların kullanımı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir(45).

2.1.9.2.4. Anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü (ARNI)

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve nötral endopeptidaz sistemine etkili valsartan ve sakubitril kombinasyonudur. Valsartan, anjiyotensin II'nin olumsuz etkilerini engelleyerek anjiyotensin reseptörünü bloke eder(46). Sakubitril ise neprilisin enzimini inhibe ederek natriüretik peptidlerin yıkılmasını önler. Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) çalışması, ACE inhibitörleri yerine kullanıldığında sakubitril-valsartan kombinasyonunun kardiyovasküler mortaliteyi, KY'ye bağlı hastane yatışlarını ve toplam ölümü azalttığını göstermiştir. Bu çalışma özellikle NYHA sınıf 2 ve 3 hastaları içerdiğinden, ileri evre ciddi KY'de sakubitril/valsartanın üstünlüğünü kanıtlayan veri eksikliği bulunsa da, alt grup analizlerinde düşük EF'ye sahip hastalarda etkili olduğu görülmüştür(47). Ayrıca, düşük dozlarda bile ACE inhibitörlerine göre daha fazla klinik yarar sağladığı rapor

edilmiştir. Kalp yetersizliğine bağlı ölümleri ve ani ölümleri anlamlı bir şekilde azalttığı için kalp yetersizliği kılavuzlarında sınıf IA endikasyonla yer almaktadır(4).

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

Kalp yetersizliği tedavisinde SGLT-2 inhibitörleri, hastanın diyabeti olup olmamasından bağımsız olarak sınıf 1A endikasyon ile önerilmektedir. Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF) çalışması, dapagliflozinin (bir SGLT-2 inhibitörü) optimal tıbbi tedaviye ek olarak DEF-KY hastalarında morbidite ve mortalite üzerindeki uzun vadeli etkilerini inceledi. Dapagliflozin tedavisi, birincil sonlanım noktasında KY'nin kötüleşmesi veya kardiyovasküler ölümü içeren olaylarda %26'lık bir azalmayla sonuçlandı. Ayrıca semptomatik DEF-KY hastalarında tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttı, KY semptomlarını hafifletti, fiziksel fonksiyonu ve yaşam kalitesini arttırdı. Bu olumlu etkiler tedaviye başlandıktan hemen sonra görüldü ve mutlak risk azalması anlamlıydı. Dapagliflozinin faydaları, diyabeti olan veya olmayan DEF-KY hastaları arasında ve farklı HbA1c değerlerinde benzer bulundu(48). Sonrasında yayınlanan Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) çalışması, empagliflozinin NYHA sınıfı 2-4 semptomları olan ve LVEF'si ≤%40 olan hastalarda kardiyovasküler ölüm veya hastaneye yatırılma oranlarını %25 oranında azalttığını gösterdi(49). Ayrıca yaşam kalitesinde iyileşme ile ilişkilendirildi. EMPEROR-Reduced çalışmasında kardiyovasküler mortalitede anlamlı bir azalma gözlenmese de, sık hastane yatışlarının azaldığı gösterildi(50). Bu nedenle, DEF-KY hastaları için ACEI veya ARNI, beta-bloker ve MRA içeren optimal tıbbi tedaviye ek olarak dapagliflozin veya empagliflozin önerilmektedir(51). Tedaviye başlandıktan sonra glomerüler filtrasyon hızında (GFR) hafif bir azalma beklenir, ancak bu durum geri dönüşümlüdür ve ilacın erken kesilmesine neden olmamalıdır(4).

2.1.9.2.6.Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)

Son birkaç yılda DEF-KY yönetiminde ARB’lerin rolü önemli değişiklikler göstermiştir. Günümüzde sadece ACEI veya ARNI'leri tolere edemeyen hastalar için önerilmektedirler(4).

2.1.9.2.7.İvabradin

Kalp atış hızını sinüs düğümündeki If (funny) kanalını bloke ederek yavaşlatan ivabradin, semptomatik DEF-KY hastalarında (EF≤%35) ve sinüs ritminde kalp hızı 70 atım/dakikadan daha fazla olan hastalarda hastaneye yatış oranlarını düşürmekte ve mortaliteyi azaltmaktadır(52). İvabradin düşünülmeden önce beta-bloker tedavisinin başlatılması ve önerilen/maksimum tolere edilen dozların belirlenmesi için titre edilmesi için her türlü çaba gösterilmelidir(4).

2.1.9.2.8. Diüretikler

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında, semptomların ve bulguların hafifletilmesi amacıyla kıvrım diüretiklerinin kullanılması önerilmektedir. Ancak diüretiklerle ilgili mevcut kanıtların kalitesi düşüktür ve bu ilaç sınıfının morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır. Kıvrım diüretikler, tiyazid türevi diüretiklere göre daha kuvvetli ve kısa etkili bir diürez sağlarlar. Birlikte kullanıldıklarında bu etkilerini daha da artırarak sinerjik bir etki gösterirler(4).

2.1.9.2.9.Hidralazin-İsosorbid dinitrat

Kombinasyon tedavilerinin DEF-KY'deki kullanımına yönelik net kanıtlar olmasada, özellikle siyahi hastalarda, geleneksel tedaviye ilave edildiğinde, NYHA sınıf 3 ve 4 DEF-KY hastalarında hastaneye yatışları ve mortaliteyi azaltabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca ACEI, ARB veya ARNI tedavilerine yanıt vermeyen veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisinin mortaliteyi azaltabileceği gösterilmiştir(53).

2.1.9.2.10. Digoksin

Digoksin, hastaneye yatış riskini azaltmak için sinüs ritmindeki DEF-KY hastalarında düşünülebilir, ancak rutin olarak beta-bloker tedavisi alan hastalar üzerindeki etkisi test edilmemiştir(54). The Digitalis Investigation Group (DIG) çalışmasında, digoksinin mortalite üzerindeki genel etkisi nötr olmuştur(4). Digoksin, diğer tedavi seçeneklerinin verilemediği durumlarda, hızlı ventriküler hıza sahip DEF-KY ve AF hastalarının tedavisinde yararlı olabilir(55).

2.1.9.2.11. Çözünür guanilat siklaz reseptör stimülatörü

Vericiguat ile yapılan çalışmalar kardiyovasküler mortaliteyi ve kalp yetersizliği nedenli hastane yatışlarını azaltmada etkili olduğunu, ancak tüm nedenlere bağlı ölüm oranları üzerinde bir etkisinin olmadığını göstermiştir(56).

2.1.9.2.12.Omekamtiv mekarbil

Kardiyak miyozin aktivatörü olarak işlev gören omekamtiv mekarbilin etkinliği ve güvenilirliği Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure (GALACTIC-HF) çalışmasında araştırılmıştır. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası, kardiyovasküler mortalite ve KY ile ilişkili olaylarda %8'lik azalma göstermiştir. Ancak kardiyovasküler mortaliteyi azalttığına dair kesin bir kanıt elde edilememiştir(57).

2.1.9.3. Kardiyak aritmi yönetimi

2.1.9.3.1. İmplante edilebilir intrakardiyak defibrilatörler (ICD)

Kalp yetersizliği hastalarında, özellikle de semptomları daha hafif olanlarda ölümlerin büyük bir kısmı ani ve beklenmedik bir şekilde meydana gelir. Ölümlerin çoğu ventriküler aritmi, bradikardi veya asistoli gibi elektriksel bozukluklara bağlıdır(58). Kardiyovasküler hastalığın ilerlemesini geciktiren tedavilerin, yıllık ani ölüm oranını azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen, aritmik olaylar ortaya çıktığında bu tedavilerin etkili olmadığı bilinmektedir. ICD'ler potansiyel olarak öldürücü olan ventriküler aritmileri düzeltmede etkilidir ve transvenöz sistemler söz konusu olduğunda bradikardiyi de önlerler(59).

Fonksiyonel durumu iyi olan ve en az 1 yıl daha yaşam süresi beklenen, ayrıca en az 3 ay süreyle optimal medikal tedaviye rağmen tedaviye yanıt vermeyen, EF değeri %35 veya daha düşük olan NYHA Sınıf 2 veya 3 hastalarda ani ölüm riskini ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmak için, primer koruma amacıyla ICD (İskemik kalp hastaları için sınıf I, kanıt düzeyi A; iskemik olmayan kardiyomiyopatili hastalar için sınıf II, kanıt düzeyi A önerisiyle) önerilmektedir.

2.1.9.3.2. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT)

Sol dal bloğu (LBBB) kalp aktivasyonunun normal sırasını bozarak ventriküler kasılma zamanlamasını ve sıralamasını etkiler. Bu durum septum ve lateral duvarın eş zamanlı olarak kasıldığı normal durumun aksine, septumun erken ve lateral duvarın belirgin olarak gecikmeli bir şekilde kasılmasına yol açar. Sonuç olarak ventriküler doluş bozulur, sol ventrikülün kasılma yeteneği azalır, mitral kapak diyastolik yetersizliği meydana gelebilir ve septal duvar hareketlerinde paradoksal değişiklikler görülebilir(60). ICD'lerin aksine, uygun hasta gruplarında (sinüs ritmi, sol dal bloğu, QRS genişliği >150 msn ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≤ %35) CRT'nin ventriküler yeniden şekillenmeyi azalttığı, ikincil mitral yetersizliği insidansını düşürdüğü, egzersiz kapasitesini artırdığı ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları iyileştirdiği kanıtlanmıştır(61).

2.1.9.4. Cerrahi tedavi

2.1.9.4.1. Mekanik dolaşım desteği

Akut veya kronik KY'nin medikal tedavi ile yeterince kontrol altına alınamadığı durumlarda, mekanik destek cihazları (MDC) ventrikülü boşaltma ve vücut organlarının yeterli perfüzyonunu sağlama amacıyla kullanılabilir(62).

- **Kısa süreli mekanik dolaşım desteği**

Kısa süreli mekanik destek cihazları, kardiyojenik şok durumunda hayati organların yetersiz perfüzyonunu ve oksijenlenmesini düzeltebilmektedir. Genellikle birkaç günden birkaç haftaya kadar sınırlı bir süreyle kullanılan bu cihazlar, merkezi sinir sistemi ve organ perfüzyonunu desteklemeyi amaçlar. Ayrıca asidozu düzeltebilir ve çoklu organ yetersizliğini tersine çevirme hedeflenir. İABP, Impella, TandemHeart, ECMO bu destek sistemleri arasında sayılabilir. Bu destek cihazları, hastanın sonucu netlik kazanana kadar (kardiyak iyileşme, kalıcı MDC veya kalp nakli gibi) geçici bir çözüm sunar(63).

- **Uzun süreli mekanik dolaşım desteği**

Uzun süreli mekanik destek cihazları, özellikle kısa süreli MDC'nin yetersiz olduğu veya kardiyak iyileşme veya klinik düzelme sağlanamadığı durumlarda kullanılır. Bu cihazlar, yaşam süresini uzatmayı, yaşam kalitesini artırmayı veya hastayı kalp nakli yapılana kadar hayatta tutmayı amaçlar.

Tablo 5: Mekanik dolaşım desteği için çeşitli endikasyonları tanımlayan terimler

Karar vermeye köprüleme (BTD) / Köprülemeden köprülemeye (BTB)	Kardiyojenik şoklu hastalarda hemodinami ve son organ perfüzyonu stabilize olana, uzun süreli mekanik destek cihazı (MDS) için kontrendikasyonlar ortadan kalkana (resüsitasyon sonrası beyin hasarı) ve uzun süreli ventrikül destek cihazı tedavisi veya kalp nakli dahil ek tedavi seçenekleri değerlendirilebilene kadar kısa süreli MDS (ECMO veya Impella) kullanımı
Transplantasyon adaylığına köprüleme (BTC)	Son organ fonksiyonunu iyileştirmek ve/veya uygun olmayan bir hastayı kalp nakline uygun hale getirmek için MDS (genellikle LVAD) kullanımı.
Transplantasyona köprü (BTT)	MDS'nin (LVAD, BiVAD veya TAH) nakilden önce ölüm riski yüksek olan bir hastayı donör organ bulunana kadar hayatta tutmak için kullanılması
İyileşmeye giden köprü (BTR)	Kalp fonksiyonu MDS'yi kaldırmaya yetecek kadar iyileşene kadar hastayı hayatta tutmak için MDS kullanımı (kısa veya uzun süreli)
Uzun dönem tedavi (DT)	Transplantasyona uygun olmayan son evre KY hastalarında transplantasyona alternatif olarak MDS'nin (LVAD) uzun süreli kullanımı.

BTB**=** bridge to bridge, BTC= bridge to candidacy, BTD= bridge to decision, BTR= bridge to recovery**,** BTT= bridge to transplantation**,** BiVAD= biventriküler destek cihazı, DT**=** destination therapy, ECMO= ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, MDS= mekanik destek cihazı, LVAD= sol ventrikül destek cihazı, TAH= total yapay kalp

INTERMACS profili 2−4 arasında olan hastalar ve INTERMACS profili 5−6 olan ve yüksek risk kriterlerine sahip olan hastalarda uzun süreli MDC tedavisi düşünülmelidir. Kardiyak dışında geri dönüşü olmayan uç organ hasarı olmayan, kısa süreli MDC tedavisi sırasında INTERMACS seviye 1'den iyileşen hastalar da uzun süreli MDC tedavisine hak kazanabilirler (64). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin son

yayımladığı kılavuz, sol ventrikül destek cihazı implantasyonuna potansiyel olarak uygun hastaların aşağıdaki kriterlere göre belirlendiğini ifade etmektedir.

Optimum tıbbi ve cihaz tedavisine rağmen şiddetli semptomları devam eden, ciddi sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve/veya şiddetli triküspit yetersizliği olmayan, stabil psikososyal geçmişi olan, majör kontrendikasyonları olmayan ve aşağıdakilerden en az birine sahip hastalar(4):

•LVEF <%25 ve yapabiliyorsa kardiyopulmoner egzersiz testinde zirve VO2<12 mL/kg/dak

• Önceki 12 ay içinde bariz bir tetikleyici neden olmaksızın ≥3 KY nedeniyle hastaneye yatış.

•İv inotropik tedaviye veya geçici MDC'ye bağımlılık.

• Yeterince düşük ventriküler dolum basıncına bağlı değil [PKWB ≥20 mmHg ve sistolik kan basıncı (SKB) ≤90 mmHg veya kardiyak indeks (CI) ≤2 lt/dk/m^2], azalmış perfüzyona bağlı ilerleyici uç organ fonksiyon bozukluğu (kötüleşen böbrek ve/veya karaciğer fonksiyonu, tip 2 pulmoner hipertansiyon, kardiyak kaşeksi).

2.1.9.4.2. Kardiyak transplantasyon

Kalp nakli, kontrendikasyon olmadığı sürece ileri kalp yetersizliğinin tedavisinde altın standart olmaya devam etmektedir. Nakil sonrası 1 yıllık hayatta kalma oranı %90 civarındadır ve ortalama hayatta kalma süresi 12,5 yıldır (65,66).

2.2. SAĞ VENTRİKÜL

Tek bir organa kan pompalamakla görevli sağ ventrikülün yapısı sol ventriküle kıyasla daha az muskulerdir. Miyokard iskemisi, kardiyomiyopati veya kapak hastalığı gibi sık görülen hastalıklardan sol ventrikül kadar sık ve direkt olarak etkilenmez. Sağ ventrikül hakkında bildiklerimiz, bilimsel tarih boyunca sol ventrikülün gerisinde kalmıştır. Bu nedenle, sağ ventrikül disfonksiyonun en iyi nasıl tespit edilip ölçülebileceğine, normal sağ ventrikül işlevinin sürdürülmesine veya başarısızlığına katkıda bulunan belirli moleküler ve hücresel mekanizmaların neler olduğuna ve hangi müdahalelerin sağ ventrikül işlevini koruyabileceğine dair nispeten az bilgi vardır. Ancak, sağ ventrikül fonksiyonunun kor pulmonale, pulmoner veya triküspit kapak

hastalığı gibi çeşitli hastalıkların gelişimi ve sonuçlarındaki rolü daha fazla anlaşıldıkça, önemi ve bu konudaki çalışmalar giderek artmaktadır (67).

2.2.1. Normal sağ ventrikül

Sağ ventrikül, sol ventrikül ile aynı miktarda atım hacmini daha az dirence sahip olan pulmoner vasküler yatağa pompalar ancak pulmoner damar yatağının düşük direnci nedeniyle bu işi gerçekleştirirken sol ventriküle göre daha az atım işi yapar. Bu nedenle, Laplace kanununa göre, sağ ventrikül daha ince cidarlı ve esnek bir yapıya sahiptir. Sol ventrikülün aksine, burkulma ve dönme hareketi, sağ ventrikül kasılması sırasında belirleyici bir rol oynamaz. Bunun yerine RV serbest duvarındaki uzunlamasına lifler bazalden apekse doğru kasılarak atım hacminin önemli bir kısmını oluşturur(67).

Ventrikül geometrisi karmaşıktır. Septum ve serbest duvar, RV fonksiyonuna yaklaşık olarak eşit katkıda bulunur (68). Sağ ventrikül serbest duvarının beslenmesi çoğunlukla sağ koroner arterden gelir ve sistol-diyastol sırasında yaklaşık olarak eşit kan akımı alır. Sol ön inen koroner arter septumun anterior üçte ikisini ve posterior inen arter inferoposterior üçte birini besler(67).

2.2.2. Pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikül fonksiyonları

Sağ ventrikül, pulmoner kapak stenozu veya herhangi bir nedene bağlı kronik pulmoner hipertansiyon nedeniyle aşırı basınç yüküne maruz kalır. Miyokardiyal hipertrofinin başlangıçtaki adaptif yanıtını ilerleyici kontraktil disfonksiyon takip eder(69). Azalan fraksiyonel kasılmaya rağmen telafi edici ön yüke izin vermek ve atım hacmini korumak için odacık dilatasyonu başlar. Kontraktil zayıflama ilerledikçe, yükselen dolum basınçları, diyastolik disfonksiyon ve azalan kalp debisi ile karakterize dekompanse sağ ventrikül yetersizliğinin klinik kanıtları ortaya çıkar ve bu durum halka dilatasyonu ve zayıf yaprakçık koaptasyonuna bağlı triküspit yetersizliği ile daha da kötüleşir(70). Sağ ventrikülün artan boyutu ve aşırı basınç yükü aynı zamanda sol ventrikülde diyastolik disfonksiyona neden olur(71). Dolayısıyla, sağ ventrikülün işlevi ve boyutu yalnızca pulmoner hipertansiyonun ciddiyetinin ve kronikliğinin göstergesi olmakla kalmaz, aynı zamanda semptomların ve yaşam

süresinin kısalmasının ek bir nedenini oluşturur. Sağ ventrikül fonksiyonu, pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda yaşam süresinin en önemli belirleyicisidir(72).

2.2.3. Sol kalp yetersizliğinde sağ kalp fonksiyonları

Sol ventrikülün genişlemesinin sağ ventrikülün işlevini etkileyebileceği hipotezi 1910 yılında ortaya atılmıştır(67). Bununla birlikte, sağ ventrikülün konjestif kalp yetersizliğindeki rolü, kısmen pasif bir etki olduğu düşüncesiyle yakın zamana kadar göz ardı edilmiştir. Ancak süreç içinde mekanizmanın daha net aydınlatılmasına yönelik yapılan çalışmalar sonucunda pulmoner hipertansiyonun en yaygın nedeninin sol ventrikül yetersizliği ile ilişkili olduğu artık bilinmektedir(73,74).

Sağ ventrikül disfonksiyonu birden fazla mekanizma aracılığıyla sol ventrikül disfonksiyonu ile birlikte gelişebilir(67):

- Pulmoner ödeme karşı koruyucu bir mekanizma olarak pulmoner venöz basıncı ve sonrasında pulmoner arteriyel basıncı artırarak ard yükü arttırması
- Aynı kardiyomiyopatik sürecin eş zamanlı olarak sağ ventrikülü etkileyebilmesi
- Sol ventrikül disfonksiyonu sonucu sağ ventrikül koroner perfüzyonunun bozulması
- Septal disfonksiyona bağlı ventriküllerin birlikte etkilenmesi
- Sınırlı bir perikardiyal kompartman nedeniyle sol ventrikül genişlemesinin sağ ventrikül diyastolik fonksiyonunu kısıtlaması

Pulmoner hipertansiyon ilerledikçe artan RV basınç yükü, sol ventrikül fonksiyonlarını daha da kötüleştirir. Sağ ventrikül, fonksiyonları kötüleştikçe ön yükü sağlamak için daha da yetersiz hale gelir. Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde sağ ventrikülün ‘ortak son yol’ haline geldiği görülmektedir ve sağ ventrikül fonksiyonlarının kötüleşmesi dekompansasyonun hassas bir göstergesi ve kötü prognoz bulgusu olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte sağ ventrikül fonksiyonunun egzersiz kapasitesini sol ventriküle göre daha fazla etkilediği bilinmektedir(75).

2.2.4. Sağ kalp yetersizliğinde tanı ve değerlendirme

Sağ kalp yetersizliği değerlendirilirken altta yatan etiyolojinin belirlenmesi önemlidir. Akut sol kalp yetersizliği, sağ ventrikülün iskemisi veya enfarktüsü, akut pulmoner ödem, kronik akciğer hastalığının alevlenmesi veya hipoksi, akut akciğer hasarı ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, kronik pulmoner hipertansiyon, perikardiyal tamponad, anormal kalp ritmi (örneğin supraventriküler taşikardi veya ventriküler taşikardi), konjenital kalp hastalıkları (örneğin atriyal septal defekt veya Ebstein anomalisi), kardiyomiyopatiler gibi bir dizi etkenle ilişkilendirilebilir. Ayrıca kalp cerrahisi, kalp nakli veya sol ventrikül destek cihazı implantasyonu sonrası da sağ kalp yetersizliği riski vardır. Bu nedenle akut sağ kalp yetersizliği vakalarında temelde yatan nedenin tanımlanması kritik bir adımdır(13). Sağ kalp yetersizliğinin sol kalp yetersizliğine eşlik ettiği durumlarda morbidite ve mortaliteye güçlü bir şekilde katkıda bulunduğu açıkça gösterilmiştir(76).

2.2.4.1. Ekokardiyografi ile değerlendirme

Ekokardiyografi, sağ ventrikül değerlendirmesi konusunda klinik pratikte en sık başvurulan tanısal araçlardan biridir. Berger ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar ekokardiyografinin invaziv değerlendirmeler ile uyumlu sonuçlar verdiğini göstersede, sonrasında yapılan çalışmalarda sağ ventrikül sistolik basınçları ve ortalama pulmoner arter basınçları gibi parametrelerde, ekokardiyografik ölçümler ile sağ kalp kateterizasyonu sonuçları arasında bazı tutarsızlıklar gözlemlenmiştir. Ekokardiyografi ile elde edilen sağ ventrikül ve pulmoner arter basınç ölçümleri genellikle kateterizasyon sonuçlarına göre daha yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle ekokardiyografi sağ ventrikül değerlendirmesinde altın standart olmasa da tarama amaçlı kullanım açısından oldukça etkili bir yöntemdir(77).

2.2.4.2. Kalp kateterizasyonu ile değerlendirme

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK), pulmoner ve sistemik vasküler direncin dolaylı ölçümüne ek olarak intrakardiyak basınçların ve kalp debisinin doğrudan ölçülmesine olanak tanıyan invaziv bir işlemdir(78). Bir basınç dalgası, kalp kasının kasılmasıyla meydana gelen döngüsel bir kuvvet olarak tanımlanır. Bu dalganın genliği ve süresi, çeşitli mekanik ve fizyolojik faktörlerden etkilenir(13).

Sağ kalp kateterizasyonu venöz giriş noktasının belirlenmesiyle başlar. İnternal juguler ven, femoral ven ve subklavyen ven, en yaygın tercih edilen giriş bölgeleridir. Venöz girişin ultrasonografi (USG) rehberliğinde yapılması, komplikasyon riskini azalttığı için en uygun yaklaşım olarak kabul edilir. Eğer USG kullanma imkanı yoksa, anatomiye ve floroskopik işaretlere başvurulabilir(79). Sağ kalp kateterizasyonu sırasında sistolik, diyastolik ve ortalama pulmoner arter basıncı (PAB), sağ atriyum basıncı(RAB), PKWB, sağ ventrikül basıncı, CO, kardiyak atım hacmi (SV), pulmoner vasküler rezistans (PVR) ölçülen parametrelerdir(80).

Pulmoner hipertansiyon tanısı için sağ kalp kateterizasyonu altın standart kabul edilmekte olup, prognozun belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi önemli bilgilere ışık tutar. Artmış PVR ve geri dönüşümsüz pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), sağ kalp yetersizliği riskini artırır ve nakil sonrası mortalite için ciddi birer risk faktörüdür. Bu nedenle, Uluslararası Kalp Akciğer Transplantasyon Derneği (ISHLT) rehberleri, kalp nakli adaylarına her üç ayda bir sağ kalp kateterizasyonunun yapılmasını önermektedir(65).

Kardiyak kateterizasyonun temel amacı hemodinamik değerlendirmedir, bu da basınç ölçümleri, akım ölçümleri ve vasküler direnç değerlendirmeyi içerir.

1. Akım değerlendirmesi, damar boyunca basınç farkı ve vasküler rezistans kullanılarak yapılır.

   Ohm kuralı;

   Akım= Basınç farkı / Rezistans

2. Basınç değerlendirmesi, kalp kası kontraksiyonları gibi mekanik ve fizyolojik faktörlerin etkisi altındadır. Mekanik faktörler arasında kalp kasının kasılma gücü, perikard, akciğer ve damarlar yer alırken, fizyolojik faktörler kalp hızı ve solunum siklusunu içerir. Kardiyak siklusun detaylı bir şekilde anlaşılması, hemodinamik verilerin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine yardımcı olur.

Kardiyak debi ölçümünde en yaygın olarak Fick metodu ve termodilüsyon yöntemi kullanılır.

a) Termodilüsyon yöntemi: Kateterin proksimal ucundan başlayarak ilerleyen sıvının sıcaklık değişimini ölçen bir prensibe dayanır.
b) Fick metodu; oksijenin tüketim hızı, kan akış hızı ile eritrositler tarafından oksijenin alım hızının çarpımıyla hesaplanır.

Kardiyak debi=O_2 harcanması(ml/dk)/(arteriyovenöz O_2 farkı[vol%]x1,36xHgbx10)

c) Anjiyografik kardiyak debi; Sistol sonu ve diyastol sonu volümlerin hesaplaması ile gerçekleştirilir.

Atım volümü (SV) = Diyastol sonu volüm – sistol sonu volüm
Kardiyak debi (CO) = Atım volümü x kalp hızı

3. Vasküler direncin değerlendirilmesi, hidrolik prensipler kullanılarak yapılır. Bir vasküler segmentin her iki ucundaki basınç farkı, bu segmentteki kan akımına bölünerek elde edilir. Vasküler rezistans, genellikle mutlak birimler (dyne-sec/sn^2) veya Wood üniteleri olarak ifade edilir.

Direnç = Ortalama basınç farkı (dyne/cm2) / ortalama akım (cm3/sn)

Pulmoner vasküler rezistans, sağ ventrikül ard yükünü yansıtan bir ölçüttür. Kalp yetersizliğinde artmış sol ventrikül dolum basınçları, pulmoner arterde yapısal değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler kliniğe artan pulmoner basınçlar ve yüksek PVR ile yansır(81). Pulmoner vasküler rezistans kardiyak debi ile ilişkili olduğundan, düşük debi durumlarında yanıltıcı olabilir ve yüksek değerler gösterebilir. Bu nedenle PVR, pulmoner arteriyel hipertansiyonunun tanısı için kullanılsa da, diğer klinik ve hemodinamik parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir(82).

PVR = (PABm - PKWB) / CO Wood, *CO=kardiyak outtput, PABm= pulmoner arter ortalama basıncı, PKWB=pulpmoner kapiller uç basıncı*

PVR = (PABm - PKWB) / CO ×80 dyn.s.cm-5

Pulmoner arteriyel elastans (PaE) ve pulmoner arteriyel kapasitans (PaC), sağ ventrikül ard yükünü yansıtan yeni hemodinamik göstergelerdir. Sunagawa ve arkadaşları 3 elementli windkessel modelinden yola çıkarak arteriyel empedansı hesaplamaya çalışmışlardır. Windkessel Almanca'da hava kazanı anlamına gelir ve 18. yüzyılda itfaiyecilerin devamlı su akışını kullanmak için kullandıkları bir düzenektir. Aort ya da pulmoner arter gibi büyük elastik damarlarda kanın geçici olarak depolanmasını tanımlar. Sunagawa ve arkadaşlarının çalışmaları sonucunda etkin arteriyel elastans(Ea) kavramı ortaya atılmıştır(83). Windkessel modeline göre hesaplanan Ea(WK);

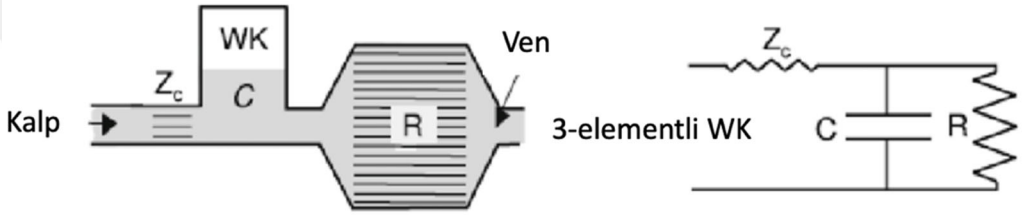
$$Ea(WK) \approx RT\,[ts + \tau\,(1 - e^{-td/\tau})]\,, \quad (\tau >> td\,,\ ts+td=T) \text{ olduğunda}$$

$$Ea(WK) \approx RT/T, \quad RT = (PABm-LAB) / CO,$$ *CO=kardiyak output, LAB= sol atriyum basıncı, PABm= pulmoner arter ortalama basıncı*

Ea(WK) ≈ (PABm-LAB)/ SV, (LAB'ı tahmin etmek için PKWB kullanılır)

Ea(WK) ≈ (PABm-PKWB) / SV olarak hesaplanabilir.

Sistemik dolaşım için değerlendirildiğinde ortalama arteriyel basıncın sistol sonu basınca yakın olduğu ve aşağı akış basıncının sistol sonu basınca göre anlamlı olarak az olduğu için ihmal edilebileceği düşünülerek formülün PABs/SV olarak düzenlenebileceği kabul edilir. Yapılan çalışmalarda sistemik arteriyel dolaşımda windkessel modeline göre hesaplanan Ea ile PABs/SV'den hesaplanan elastansın yüksek derecede korele olduğu ve birbirinin yerine kullanılabileceği gösterilmiştir(84). Ancak pulmoner dolaşımda LAB'ın PABm'ye daha yakın olduğu ve bundan dolayı ihmal edilemeyeceği düşünülür.



C= Pulmoner arteryel kompliyans, R= periferal direnç, Z= karakteristik empedans

Şekil 4: 3-elementli Windkessel modeli

PaC, sağ ventrikülün kasılmasıyla birlikte pulmoner arteriyoler ağacın ne kadar genişleyebileceğini gösterir(85). Yüksek PaE değeri ve düşük PaC değeri, artmış ard yükün belirtileri olabilir(85,86).

PaC = SV / (PABs-PABd), *PABs= pulmoner arter sistolik basıncı, PABd=pulmoner arter diyastolik basıncı, SV= stroke volüm*

Pulmoner arteriyel kapasitans, pulmoner dolaşımın tümünde kanın pulsatilitesini ve bu dalga formunun yansımalarını gösteren bir parametredir(82). Son çalışmalar PaC'ın idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonda güçlü ve bağımsız bir mortalite belirleyicisi olduğunu ve aynı zamanda ileri evre kalp yetersizliğinde de kötü prognoz ve tedavi yanıtı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(85).

Sağ ventrikül ard yükünü gösteren parametreler prognostik değerlerinin yanı sıra, sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda RV ard yükündeki artışın erken tanısında, hastaların kalp nakil listesine alınmasına ilişkin kararların alınmasında ve ayrıca

ameliyat sonrası RV yetersizliğini önleyecek bazı stratejilerin öngörülmesinde yardımcı olabilirler(86).

2.2.5. Sol kalp hastalığına bağlı gelişen sağ kalp yetersizliğinin tedavisi

Sağ ventrikül yetersizliği tedavisinde asıl hedeflenen altta yatan hastalığın kontrolü ve tedavisidir. Ciddi pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül yetersizliği durumlarında pulmoner vazodilatasyon tedavisi, akciğer ödemi riskini arttırabileceğinden kullanılmamalıdır. Tıbbi tedavide üç temel prensip bulunmaktadır(87,88). İlk prensip venöz konjesyona yol açmadan kalp debisini koruyarak uygun bir ön yük elde etmektir. Sıvı yükü dengesinin iyi ayarlanması çok önemlidir. İkinci prensip artmış olan ard yükü azaltarak kalp debisini arttırmayı amaçlar. Üçüncüsü ise, ön ve ard yüklerin azaltılmasına rağmen hemodinamik sorunları olan hastalarda sağ ventrikül kontraksiyonunu artırmak için inotropik tedavi uygulanmasıdır. Sistemik vasküler direnci düşük olan hastalarda inotrop tedavinin yanı sıra vazopresör ilaçlar kullanılabilir. Vazokonstriktör olarak, pulmoner vasküler direnci değiştirmeden ventriküler sistolik işlevi düzelten ve sistemik basıncı arttırarak koroner perfüzyonu iyileştiren norepinefrin tercih edilmelidir. Fosfodiesteraz-III inhibitörleri ve levosimendan gibi pozitif inotropik etki gösteren ilaçların, pulmoner vasküler direnci arttırmadığı için özellikle sol kalp yetersizliğine bağlı gelişen sağ kalp yetersizliğinde kullanılabileceği unutulmamalıdır(89). Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda atriyal septostomi, mekanik destek cihazları (örneğin ECMO, sağ ventrikül destek cihazı [RVAD], biventriküler destek cihazı [BiVAD]) ve kalp nakli, sağ ventrikül yetersizliğinin tedavisinde kullanılan ilaç dışı tedavi seçeneklerdir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2018-2022 yılları arasında Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde sağ kalp kateterizasyonu yapılan, DEF-KY tanısı ile kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi nakil konseyinde değerlendirilmiş 352 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri, komorbid hastalıkları, NYHA fonksiyonel sınıfı, laboratuvar verileri, ekokardiyografi ve kalp kataterizasyonu verileri alındı. Hastalara ait mortalite verileri, ulusal kayıt sisteminden elde edildi.

Hastalar en az iki saat açlık sonrası işleme alındı. İşlemlerin hepsi deneyimli iki uzman kardiyolog tarafından yapıldı. Femoral ven yoluyla, 6 ve 7 Fr kateterler kullanılarak (Swan-Ganz kateter, pigtail kateter, multipurpose kateter) ölçümler alındı. Tüm hastalara işlem sırasında 12 derivasyonlu EKG bağlantısı yapıldı. Sistolik ve diyastolik ölçümler cihaz tarafından otomatik hesaplandı, gerekli görülen yerlerde manuel düzeltmeler yapıldı. Tüm hastaların PKWB, pulmoner arter (PA), RV, sağ atriyum (RA), sol ventrikül (LV) ve ortalama aort basınçları (OAB) ekspiryum sonunda ölçüldü. Aorttan, superior vena cava (SVC) ve inferior vena cava (IVC)'dan kan gazı alınarak hesaplamalar yapıldı. Fick metodu yöntemiyle CO ve kardiyak indeks (CI) hesaplandı.

Standart ekokardiyografik ölçümler, deneyimli 3 kardiyolog tarafından Vivid E95(GE Healthcare) ekokardiyografi cihazı ile 2D transduser kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler, Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerileri doğrultusunda yapıldı. Modifiye Simpson yöntemiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastolik çap, trikuspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE), sağ ventrikül diyastolik çap ölçümü ve detaylı kapak değerlendirmeleri yapıldı. Sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) Bernoulli denklemi ile triküspit yetersizlik (TY) jet akımı velositesi kullanılarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- DEF-KY hastaları

Dışlama kriterleri;

- LVEF> %40
- Grup 1, 3 ve 4 pulmoner hipertansiyon (PHT) hastaları

- Primer parankimal akciğer hastalığı
- İnfiltratif, konstrüktif ve hipertrofik kardiyomiyopati
- Konjenital kalp hastalığı
- Aktif malignansi (5 yıldan kısa remisyon dahil)
- Sağ-sol şant olması

Veri ölçümü; Üç elementli windkessel yöntemi ile elektif elastans şu şekilde ifade edilir:

$$Ea(WK) \approx RT\ [ts + \tau\ (\ 1- e^{-td/\tau}\ )]$$

Burada RT toplam pulmoner vasküler direnç, yani karakteristik direnç (R1) ve pulmoner arteriyolar direncin (R2) toplamıdır; τ diyastolik basınç düşüş zaman sabiti veya R2 ile pulmoner arter ağacının uyumlu özelliklerini temsil eden toplam kapasitansın (C) çarpımıdır ve ts ve td sırasıyla sistolik ve diyastolik süreyi temsil eder.

Yukarıda bahsedilen denklem aşağıdaki şekilde basitleştirilebilir. τ ile diyastolik süre ($\tau \gg td$) karşılaştırıldığında, payda Td+Ts=T'ye, yani kardiyak döngü uzunluğuna indirgenir.

Böylece,

$$Ea(WK) \approx RT/\ T$$

Toplam direnci açıkça yazacak olursak,

$$RT = (PABm\text{-}LAB)\ /\ CO,$$ *CO= kardiyak debi, PABm= pulmoner arter ortalama basıncı, LAB= sol atriyal basınç*

Bu nedenle;

$$Ea(WK) \approx (PABm\text{-}LAB)\ /\ CO \times T$$

$$\approx (PABm\text{-}LAB)\ /\ (SV \times KH \times T),$$ *KH=kalp hızı, LAB= sol atriyal basınç, PABm= pulmoner arter ortalama basıncı, SV= stroke volüm*

$$\approx (PABm\text{-}LAB)\ /\ SV$$

Sol atriyum basıncını tahmin etmek için PKWB kullanılırsa formül şu şekilde yazılır ;

$$Ea(WK) \approx (PABm\text{-}LAB)\ /\ SV$$

$$\approx (PABm\text{-}PKWP)\ /\ SV$$

$$= Ea^{*}(PV)$$

Pulmoner hipertansiyonda RV basınç-hacim döngüsü, ejeksiyon boyunca basıncın artması ve sistol sonuna yakın zirveye ulaşmasıyla şekil değiştirir bu nedenle

sistol sonu basıncın normal insanlarda PABm'ye yakın olduğu düşünülürken, pulmoner hipertansiyon hastalarında PABs'ye yakın olduğu düşünülür. Artan basınçlar sebebiyle sistemik dolaşımda olduğu gibi aşağı akış basıncı da ihmal edilirse formül şu şekilde yazılır;

$$Ea(WK) \approx (PABm\text{-}LAB) / SV$$
$$\approx PABs / SV$$
$$= Ea(PV)$$

Kompliyansın tersi olan PP ⁄ SV'nin pulmoner elastans ve hemodinamik kriterlerle ilişkili olduğu varsayılmıştır. Formülü buna göre yazarsak,

PP/SV = Pulmoner arteriyel nabız basıncı / SV

= (PABs- PABd) / SV, *PABs=pulmoner sistolik basınç, PABd=pulmoner diyastolik basınç, SV= stroke volüm*

Akciğer hacminin ve dolayısıyla akciğerdeki kompliyans damarlarının sayısının ve boyutunun, artan vücut yüzey alanı (BSA) ile artması beklenebilir, ancak bu etkinin net olarak gösterilebildiği bir çalışma yoktur(90). Çalışmamızda bu farkı gösterebilmek ve bu etkiyi ortadan kaldırabilmek için formüller stroke volüm indeksi (SVI)'ne göre yeniden düzenlendi. Bu yeni formüller **φ** sembolü ile ifade edildi.

Stroke volüm indeksi (SVI) = SV/ BSA

Tablo 6: Çalışmada kullanılan formüller

SV	CO / KH
SVI	SV / BSA
PVR	(PABm-PKWB) / CO
PaC	SV / (PABs-PABd)
Ea(PV)	PABs / SV
Ea✱(PV)	(PABm- PKWP) / SV
PP/SV	(PABs-PABd) / SV
Ea(PV)φ	PABs / SVI
Ea✱(PV)φ	(PABm- PKWP) / SVI
PP/SVφ	(PABs-PABd) / SVI

BSA= vücut yüzey alanı, CO= kardiyak debi, KH= kalp hızı, PABd= pulmoner arter diyastolik basıncı, PABm= pulmoner arter ortalama basıncı, PABs= pulmoner arter sistolik basıncı, PaC= pulmoner arter kompliyansı, PKWB= pulmoner kapiller uç basıncı, PVR= pulmoner vasküler direnç, SV= stroke volüm, SVI= stroke volüm indeksi

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile denetlendi. Sürekli değişkenler ortanca (25.-75. çeyrek) ve ortalama ± standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde,%) ile gösterildi. Sürekli veriler, veriler normal dağılan iki grup olduğunda bağımsız gruplar t testi; normal dağılmayan iki grup olduğunda Mann Whitney U testi; ikiden fazla grup olduğunda Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Kategorik veriler gözlem sayıları yeterli olduğunda Pearson Ki-kare testi ile, yetersiz olduğunda Fisher'in kesin testi ile değerlendirildi. Takip süresi içerisinde sağ kalım oranlarının karşılaştırılması için Kaplan-Meier analizi yapıldı.

ROC eğrisi (Receiver Operating Characteristic curve) analizi, eğri altında kalan alanların (AUC) hesaplanması, duyarlılık, seçicilik, uygun kesim noktaları belirlendi. Optimal kesim noktaları Youden indeksi değerlerine göre belirlendi. Ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu verilerinin ölüm riskine etkisini değerlendirmek için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox-regresyon analizleri yapıldı. Yapılan tüm analizler için $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Tüm istatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 (IBM Corpn., Armonk, NY, USA) yazılımından yararlanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya DEF-KY tanısı olan 352 hasta alındı. Hastaların cinsiyet dağılımı 295 (%83.8) erkek, 57 (%16.2) kadın şeklindeydi. Hastaların yaş ortalaması 46.4±10.8, BKİ ortalaması 27.4±5.2 kg/m^2, BSA ortalaması 1.93 ± 0.2 m^2, geçen takip süresi ortalaması 27.9±19.4 aydır. Hastaların 124'ünde (%35.2) ICD, 27'sinde (%7.7) CRT bulunmaktaydı. 145 (%41.2) hasta iskemik kalp yetersizliği, 207 (%58.8) hasta ise non-iskemik kalp yetersizliği ile takip edilmekteydi. Hastaların 156'sında (%44.3) koroner arter hastalığı, 99'unda (%28.1) diyabetes mellitus, 108'inde (%30.6) hipertansiyon, 80'inde (%22.7) hiperlipidemi, 16'sında (%4.5) tiroid hastalığı, 30'unda (%8.5) kronik böbrek yetersizliği bulunmaktaydı. Hastaların demografik verilerinin detayları Tablo 7'de gösterilmiştir. NYHA sınıflamasına göre değerlendirildiğinde 26'sı (%7.4) sınıf 1, 136'sı (%38.7) sınıf 2, 145'i (%41.2) sınıf 3, 45'i (%12.7) sınıf 4 grubundaydı. Takip edilen süre içerisinde 139 (%39.4) hastada mortalite gelişti.

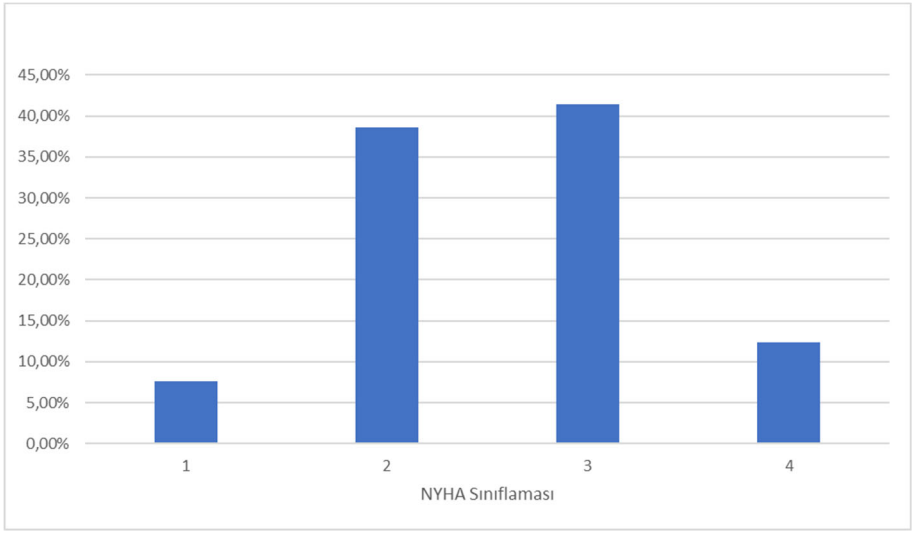
Tablo 7: Demografik ve klinik özellikler

Özellikler	**Toplam: N = 352**
Cinsiyet	
Erkek	295 (%83.8)
Kadın	57 (%16.2)
Yaş, yıl	46.4±10.8
Kilo, kg	80.1±17.7
Boy, cm	169±12
BKİ, kg/m^2	27.4±5.2
BSA, m^2	1.93 ± 0.2
ICD/CRT	
Yok	201 (%57.1)
ICD	124 (%35.2)
CRT	27 (%7.7)

Koroner Girişim	
Yok	217 (%61.6)
PKG	102 (%28.9)
CABG	33 (%9.3)
Kalp Yetersizliği Tipi	
İskemik	145 (%41.2)
Non-iskemik	207 (%58.8)
Koroner Arter Hastalığı (KAH)	156 (%44.3)
Diyabet	99 (%28.1)
Hipertansiyon	108 (%30.6)
Hiperlipidemi (HL)	80 (%22.7)
Tiroid Hastalığı	16 (%4.5)
Kronik Böbrek Yetersizliği	30 (%8.5)
NYHA Sınıflaması	
Sınıf 1	26 (%7.4)
Sınıf 2	136 (%38.7)
Sınıf 3	145 (%41.2)
Sınıf 4	45 (%12.7)
Mortalite	139 (%39.4)

BSA= vücut yüzey alanı, BKİ= beden kitle indeksi, CRT= kardiyak resenkronizasyon tedavisi, CABG= koroner arter bypass greftleme, ICD= intrakardiyak defibrilatör, KY= kalp yetersizliği, PKG= perkutan koroner girişim, NYHA= New York kalp derneği

n (%), ortalama ± standard sapma



Şekil 5: Hastaların NYHA Sınıflamasına Göre Dağılımı

Hastaların 179'u (%50.8) ASA, 334'ü (%94.8) beta-bloker, 112'si (%31.8) oral antikoagülan, 315'i (%89.4) ACEI, 325'i (%92.3) furosemid, 306'sı (%86.9) spirinolakton, 85'i (%24.1) statin, 10'u (%2.8) ARNI, 13'ü (%3.7) dapagliflozin, 4'ü (%1.1) empagliflozin kullanmaktaydı (Tablo 8).

Tablo 8: Kullanılan ilaçlar

İlaçlar	**Toplam N = 352**
ASA	179 (%50.8)
Beta-bloker	334 (%94.8)
Antikoagülan	112 (%31.8)
ACEI	315 (%89.4)
Furosemid	325 (%92.3)
Spirinolakton	306 (%86.9)
Statin	85 (%24.1)
ARNI	10 (%2.8)
Dapagliflozin	13 (%3.7)
Empagliflozin	4 (%1.1)

ASA= Asetil salisilik asit, ACEI= Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARNI= Anjiyotensin reseptör blokerleri

n (%)

Hastaların hemodinamik verileri değerlendirildiğinde dağılımları normal olarak değerlendirildi ve ortalama değerleri; PABs 53.7±18.2 mmHg, PABd 26.9±10.0 mmHg, PABm 35.8±12.4 mmHg, nabız 81.6± 16.8 atım/dk, sistolik kan basıncı(SKB) 117.0±23.8 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) 70.7±12.8 mmHg, OAB 86.1±14.6 mmHg, RAB 12.5±6.5 mmHg, PKWB 25.1±8.9 mmHg, PVR 3.5±2.8 wu, sistemik vasküler direnç (SVR) 22.9±7.2 wu, aort oksijen saturasyonu (SaO_2) %96.2±5.3, miks venöz oksijen saturasyonu ($SmvO_2$) %55.5±12.5, CO 3.4±1.02 lt/dk, CI 1.7±0.5 lt/dk/m^2 olarak ölçülmüş ve hesaplanmıştır. Bu hastaların transtorasik ekokardiyografilerinde LVEF ortalama değeri %21.5±6.8, sol atriyum anteroposterior çap (LA-APÇ) ortalama boyutları 48.1±8.0 mm, sağ atriyum alanı (RAa) ortalaması 21.4±7.6 cm^2, sağ ventrikül bazal çapı (RVç) ortalama boyutları 38.4±5.3 mm, TY jet hızı ortalama ölçümü 3.1±0.5 m/sn, sPAB ortalama 46.3±16.5 mmHg, TAPSE

ortalama 16.7±4.2 mm, sağ ventrikül doku doppler ile sistolik dalga (RV TDI) ortalama 9.1±2.5 cm/sn, pulmoner akselerasyon (Pacc) zamanı ortalama 89.0±37.0 ms olarak tespit edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların Kalp Kateterizasyon ve Ekokardiyografik Verilerinin Dağılımı

Veriler	Toplam N =352	Veriler	Toplam N = 352
PABs, mmHg	53.7±18.2	**$SmvO_2$, %**	55.5±12.5
PABd, mmHg	26.9±10.0	**CO, lt/dk**	3.4±1.02
PABm, mmHg	35.8±12.4	**CI, lt/dk/m^2**	1.7±0.5
Nabız, atım/dk	81.6± 16.8	**LVEF, %**	21.5±6.8
SKB, mmHg	117.0±23.8	**LA-APÇ, mm**	48.1±8.0
DKB, mmHg	70.7±12.8	**RAa, cm^2**	21.4±7.6
OAB, mmHg	86.1±14.6	**RVç, mm**	38.4±5.3
RAB, mmHg	12.5±6.5	**TY jet hızı, m/sn**	3.1±0.5
PKWB, mmHg	25.1±8.9	**sPAB, mmHg**	46.3±16.5
PVR, wu	3.5±2.8	**TAPSE, mm**	16.7±4.2
SVR, wu	22.9±7.2	**RV TDI, cm/sn**	9.1±2.5
SaO_2, %	96.2±5.3	**Pacc zamanı, ms**	89.0±37.0

CI= Fick metoduyla kardiyak indeks, CO= Fick metoduyla kardiyak debi, DKB= diyastolik kan basıncı, LA-APÇ= sol atriyum anteroposterior çap, LVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, OAB= ortalama aort basıncı, Pacc= pulmoner akselerasyon, PABd= pulmoner arter diyastolik basıncı, PABm= pulmoner arter ortalama basıncı, PABs= pulmoner arter sistolik basıncı, PKWB= pulmoner kapiller uç basıncı, PVR= pulmoner vasküler direnç, RAB= sağ atriyum basıncı, RAa= sağ atriyum alanı, RVç= sağ ventrikül bazal çapı, RV TDI= sağ ventrikül doku doppler ile sistolik dalga, SaO_2= aort oksijen saturasyonu, SKB= sistolik kan basıncı, $SmvO_2$= miks venöz oksijen saturasyonu, sPAB= sistolik pulmoner arter basıncı, SVR= sistemik vasküler direnç, TAPSE= trikuspit anüler düzlem sistolik hareketi, TY= triküspit yetersizlik

n (%), ortalama ± standard sapma

Çalışmaya alınan hastalara mortalite gelişmesi durumundan baktığımızda; erkeklerin %39.3'ünde, kadınların %40.4'ünde takip süresi içerisinde mortalite geliştiği ve ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0.884). Mortalite gelişen hastaların yaş ortalamasının 48.1±10.5, hayatta olanların yaş ortalamasının 45.3±10.9 olduğu ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu

görülmüştür (p=0.019). İskemik tipte kalp yetersizliği olanların 67'sinde (%46.2), non-iskemik kalp yetersizliği olanların 72'sinde (%34.8) mortalite geliştiği ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0.031). Ancak, koroner girişim öyküsü olmayanların %35.6'sında, perküten koroner girişim (PKG) öyküsü olanların %43.7'sinde ve koroner arter bypass greftleme (CABG) öyküsü olanların %51.5'inde mortalite geliştiği ve istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p=0.129). NYHA sınıflamasına göre bakıldığında sınıf 1'deki hastaların %19.2'sinde, sınıf 2'deki hastaların %30.1'inde, sınıf 3'teki hastaların %42.8'inde ve sınıf 4'teki hastaların %68.9'unda mortalite geliştiği ve beklendiği şekilde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastalarda SKB ortalamasının 112.8±23.3 mmHg, mortalite izlenmeyen hastalarda ise 119.6±23.9 mmHg olduğu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0.010). Benzer şekilde, mortalite gelişenlerde DKB ortalaması 68.1±11.9 mmHg, gelişmeyenlerde 72.3±13.1 mmHg olduğu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0.002). Mortalite gelişen hastaların boy ortalamasının 169.9±8.1 cm, hayatta olanların 170.7±8.3 cm olduğu ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Mortalite gelişen hastaların kilo ortalamasının 77.1±16.3 kg, hayatta olanların 81.7±17.3 kg olduğu gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür(p=0.013). Mortalite gelişen hastaların BSA ortalamasının 1.90±0.22 m^2, hayatta olanların 1.95±0.23 m^2 olduğu ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür(p=0.020). Mortalite gelişen hastaların BKİ ortalamasının 26.6±4.69 kg/m^2, hayatta olanların 27.9±5.4 kg/m^2 olduğu ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür(p=0.016) (Tablo 10).

Tablo 10. Mortalite Durumuna Göre Hastaların Kıyaslanması

Demografik ve Klinik özellikler	Mortalite Durumu		P değeri
	Yaşıyor, N=213	Mortalite+, N=139	
Cinsiyet			0.884
Erkek	179 (%60.7)	116 (%39.3)	
Kadın	34 (%59.6)	23 (%40.4)	
Yaş	45.3±10.9	48.1±10.5	**0.019**
Kalp Yetersizliği Tipi			**0.031**
İskemik	78 (%53.8)	67 (%46.2)	
Non-iskemik	135 (%65.2)	72 (%34.8)	
Koroner girişim			0.129
Yok	139 (%64.4)	77 (%35.6)	
PKG	58 (%56.3)	45 (%43.7)	
CABG	16 (%48.5)	17 (%51.5)	
NYHA Sınıflaması			**<0.001**
Sınıf 1	21 (%80.8)	5 (%19.2)	
Sınıf 2	95 (%69.9)	41 (%30.1)	
Sınıf 3	83 (%57.2)	62 (%42.8)	
Sınıf 4	14 (%31.1)	31 (%68.9)	
ICD/CRT			0.780
Yok	126 (%61.2)	77 (%37.9)	
ICD	71 (%58.2)	51 (%41.8)	
CRT	16 (%59.3)	11 (%40.7)	
Nabız, atım/dk	81.5±15.9	81.8±18.2	0.848
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	119.6±23.9	112.8±23.3	**0.010**
Diyastolik Kan basıncı, mmHg	72.3±13.1	68.1±11.9	**0.002**
Boy, cm	170.7±8.3	169.9±8.1	0.354
Kilo, kg	81.7±17.3	77.1±16.3	**0.013**
BSA, m^2	1.95±0.23	1.90±0.22	**0.020**
BKİ, kg/m^2	27.9±5.4	26.6±4.69	**0.016**

BKİ= beden kitle indeksi, BSA=vücut yüzey alanı, CABG=koroner arter bypass greftleme, CRT= kardiyak resenkronizasyon tedavisi, ICD=intrakardiyak defibrilatör, NYHA= New York kalp derneği, PKG=perküten koroner girişim

NYHA sınıflamasına göre NYHA 1 hastaların PABm ortalaması 31.2±13.1 mmHg, NYHA 2 hastaların 32.8±12.3 mmHg, NYHA 3 hastaların 37.7±11.5 mmHg, NYHA 4 hastaların 41.1±11.7 mmHg olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.001$). PABm değerlerine göre yapılan alt grup analizlerine bakıldığında NYHA 1 ile NYHA 4 grup hastalar arasında istatiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.005$). NYHA 2 ile NYHA 3 grupları arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p= 0.004$). NYHA 2 ile NYHA 4 grupları değerlendirildiğinde aralarında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür($p<0.001$). NYHA 1 hastaların OAB ortalaması 93.5±15.3 mmHg, NYHA 2 hastaların 85.2±14.0 mmHg, NYHA 3 hastaların 86.2±15.0 mmHg, NYHA 4 hastaların 84.1±13.6 mmHg olduğu ve aradaki aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0.046$). OAB değeri için alt grup analizlerine bakıldığında NYHA 1 ve NYHA 2 grup hastalar arasında anlamlı fark olduğu ($p=0.041$) ve NYHA 1 ile NYHA 4 hasta grupları arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür($p=0.046$). NYHA 1 hastaların SKB ortalaması 129.1±25.5 mmHg, NYHA 2 hastaların 116.2±21.8 mmHg, NYHA 3 hastaların 117.3±24.4 mmHg, NYHA 4 hastaların 111.2±24.7 mmHg olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0.023$). SKB için alt grup analizlerine bakıldığında NYHA 1 ve NYHA 4 grupları arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0.012$). NYHA 1 hastaların DKB ortalaması 75.9±12.3 mmHg, NYHA 2 hastaların 69.6±13.0 mmHg, NYHA 3 hastaların 70.6±12.7 mmHg, NYHA 4 hastaların 70.9±12.0 mmHg olduğu ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. NYHA 1 hastaların CO ortalaması 3.67±1.04 lt/dk, NYHA 2 hastaların 3.50±0.99 lt/dk, NYHA 3 hastaların 3.36±0.98 lt/dk, NYHA 4 hastaların 3.04±1.12 lt/dk olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0.032$). CO için alt grup analizlerine bakıldığında NYHA 2 ile NYHA 4 grupları arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür($p=0.046$). NYHA 1 hastaların CI ortalaması 1.86±0.41 lt/dk/m^2, NYHA 2 hastaların 1.80±0.48 lt/dk/m^2, NYHA 3 hastaların 1.76±0.56 lt/dk/m^2, NYHA 4 hastaların 1.62±0.57 lt/dk/m^2 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür. NYHA 1 hastaların LVEF ortalamasının %23.9±8.1, NYHA 2 hastaların %21.8±6.5, NYHA 3 hastaların

%21.0±6.8, NYHA 4 hastaların %20.5±6.9 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür. (Tablo 11).

Tablo 11: NYHA Sınıflamasına Göre Hastaların Kıyaslanması

Özellikler	NYHA 1, N = 26	NYHA 2, N = 136	NYHA 3, N =145	NYHA 4, N = 45	P değeri
Cinsiyet **Kadın** **Erkek**	7 (%26.9) 19 (%73.1)	23 (%16.9) 113 (%83.1)	21 (%14.5) 124 (%85.5)	6 (%13.3) 39 (%86.7)	0.417
Yaş	47.5±13.4	46.2±10.2	47.0±10.7	44.4±11.3	0.534
Nabız, atım/dk	79.3±14.2	79.9±14.6	83.4±18.8	82.4±17.8	0.306
PABm, mmHg	31.2±13.1	32.8±12.3	37.7±11.5	41.1±11.7	**<0.001**
OAB, mmHg	93.5±15.3	85.2±14.0	86.2±15.0	84.1±13.6	**0.046**
SKB, mmHg	129.1±25.5	116.2±21.8	117.3±24.4	111.2±24.7	**0.023**
DKB, mmHg	75.9±12.3	69.6±13.0	70.6±12.7	70.9±12.0	0.156
CO, lt/dk	3.67±1.04	3.50±0.99	3.36±0.98	3.04±1.12	**0.032**
CI, lt/dk/m²	1.86±0.41	1.80±0.48	1.76±0.56	1.62±0.57	0.191
LVEF, %	23.9±8.1	21.8±6.5	21.0±6.8	20.5±6.9	0.168

CI= Fick metoduyla kardiyak indeks, CO= Fick metoduyla kardiyak debi, DKB=diyastolik kan basıncı, LVEF= sol ventikül ejeksiyon fraksiyonu, NYHA= New York kalp derneği, OAB=ortalama aort basıncı, SKB=sistolik kan basıncı, PABm= pulmoner arter ortalama basıncı

n (%), ortalama ± ss

Mortalite durumuna göre hastaların laboratuvar verileri kıyaslandığında BUN, e-GFR, ALT, hemoglobin, NT-proBNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Özellikle NT-proBNP değerleri incelendiğinde mortalite ile seyreden hastaların NT-proBNP ortalamasının 3025.3±4928.2 pg/ml, hayatta olanların ise 2039.5±3399.4 pg/ml ve iki grup arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir(p=0.032). Hastalarda mortalite gelişmesi durumuna göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 12'de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 12: Mortalite Durumuna Göre Laboratuvar Verilerinin Kıyaslanması

Parametreler	Tüm Hastalar, N =352	Yaşıyor, N =213	Mortalite (+), N =139	P değeri
BUN, mg/dL	24.5±14.0	21.4±10.9	28.8±16.5	**<0.001**
Kreatinin, mg/dL	1.08±0.64	1.07±0.75	1.09±0.40	0.760
e-GFR, ml/dk	84.7±25.6	87.3±22.6	80.7±29.2	**0.018**
AST, U/L	26.7±19.0	25.2±13.4	29.0±25.2	0.067
ALT, U/L	32.4±29.1	29.6±21.0	36.8±38.1	**0.024**
Hemoglobin, g/dL	13.4±2.1	13.8±1.9	12.9±2.2	**<0.001**
CRP, mg/L	6.9±17.3	6.75±15.9	7.1±19.4	0.83
Troponin, pg/ml	21.3± 61.8	19.3±57.5	27.7±78.0	0.744
NT-proBNP, pg/ml	2416.6±4074.0	2039.5±3399.4	3025.3±4928.2	**0.032**

AST= aspartat transaminaz, ALT= alanin transaminaz, BUN= kan üre azotu, CRP= C-reaktif protein, e-GFR: tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı, NT-proBNP: N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid

Mortalite durumuna göre hastaların ekokardiyografik verileri karşılaştırıldığında LVEF, TAPSE, sPAB, sağ ventrikül ventrikülo-arteriyel eşleşme (RV-VAC) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Hastaların sPAB değerleri incelendiğinde mortalite ile seyredenlerin sPAB ortalamasının 49.8±17.2 mmHg, hayatta olanların ise 43.9±15.7 mmHg ve aralarında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0.002). Özellikle RV-VAC değerleri incelendiğinde mortalite ile seyreden hastaların ortalamasının 0.36±0.18, hayatta olanların ise 0.46±0.30 olduğu ve aralarında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir(p=0.001). Hastalarda mortalite durumuna göre ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması Tablo 13'te detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 13: Mortalite Durumuna Göre Ekokardiyografi Verilerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Yaşıyor, N =213	Mortalite (+), N =139	P değeri
LVEF, %	22.1±6.8	20.5±6.8	**0.038**
LA-APÇ, mm	47.5±7.8	49.2±8.2	0.052
RAa, cm^2	21.2±8.3	21.6±6.6	0.679
RVç, mm	38.3±5.6	39.0±3.7	0.836
TAPSE, mm	17.2±4.4	16.1±4.0	**0.016**
TY jet hızı, m/sn	3.06±0.52	3.18±0.64	0.217
sPAB, mmHg	43.9±15.7	49.8±17.2	**0.002**
RV TDI, cm/sn	9.3±2.5	9.0±2.6	0.286
RV-VAC (TAPSE/sPAB)	0.46±0.30	0.36±0.18	**0.001**

LA-APÇ=sol atriyum anteroposterior çap, LVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, RAa= sağ atriyum alanı, RVç=sağ ventrikül bazal çapı, RV TDI= doku doppler ile sistolik dalga, RV-VAC= sağ ventrikül ventrikülo-arteriyel eşleşme, sPAB=sistolik pulmoner arter basıncı, TAPSE=Trikuspit anüler düzlem sistolik hareketi, TY=triküspit yetersizlik

Mortalite durumuna göre hastaların sağ kardiyak kateterizasyon verileri değerlendirildi. Mortalite gelişen hastaların PABs ortalamasının 59.3±17.2 mmHg, hayatta olan hastaların 50.1±18.0 mmHg olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastaların PABd ortalamasının 29.4±8.6 mmHg, hayatta olan hastaların 25.3±10.6 mmHg olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Benzer şekilde mortalite gelişen hastalarda PABm ortalamasının 39.3±11.0 mmHg, hayatta olan hastaların 33.4±12.7 mmHg olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastalarda SKB ortalamasının 112.8±23.3 mmHg, hayatta olan hastaların 119.6±23.9 mmHg olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.010). Mortalite gelişen hastaların DKB ortalamasının 68.1±11.9 mmHg, hayatta olan hastaların 72.3±13.1 mmHg olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.002). Mortalite gelişen hastaların OAB ortalamasının 82.9±14.1 mmHg, hayattaki hastaların 88.1±14.5 mmHg olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.001). Mortalite gelişen hastaların CO ortalamasının 3.07±0.90 lt/dk, hayatta olan hastaların 3.61±1.03 lt/dk olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastaların

CI ortalaması 1.62±0.45 lt/dk/m^2, hayatta olan hastaların 1.86±0.54 lt/dk/m^2 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastaların PVR ortalamasının 4.2±3.1, hayatta olan hastaların 3.09±2.5 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastaların $SmvO_2$ ortalamasının %49.8±12.5, hayatta olan hastaların %58.2±11.3 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastaların SV ortalamasının 39.4±14.6, hayatta olan hastaların 45.8±15.3 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastaların SVI ortalamasının 21.4±11.1, hayatta olan hastaların 23.5±7.8 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.040). Mortalite gelişen hastaların PaC ortalamasının 1.51±0.83, hayatta olan hastaların 2.21±1.33 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastaların RAB ortalamasının 14.6±6.7 mmHg, hayatta olan hastaların 11.1±5.9 mmHg olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastaların PKWB ortalamasının 27.3±7.9 mmHg, hayatta olan hastaların 23.7±9.3 mmHg olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastaların Ea(PV) ortalamasının 1.74±0.88, hayatta olan hastaların 1.2±0.78 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastaların Ea✱(PV) ortalamasının 0.35±0.28, hayatta olan hastaların 0.25±0.23 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastaların PP/SV ortalamasının 0.86±0.44, hayatta olan hastaların 0.61±0.37 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastaların Ea(PV)$^{\varphi}$ ortalamasının 3.28±1.63, hayatta olan hastaların 2.46±1.44 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Mortalite gelişen hastaların Ea✱(PV)$^{\varphi}$ ortalamasının 0.66±0.54, hayatta olan hastaların 0.48±0.43 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p=0.001). Mortalite gelişen hastaların PP/SV$^{\varphi}$ ortalamasının 1.61±0.83, hayatta olan hastaların 1.19±0.68 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001) (Tablo 14).

Tablo 14: Mortalite Durumuna Göre Hastaların Kıyaslanması

Özellikler	Yaşıyor, N =213	Mortalite (+), N =139	P değeri
PABs, mmHg	50.1±18.0	59.3±17.2	**<0.001**
PABd, mmHg	25.3±10.6	29.4±8.6	**<0.001**
PABm, mmHg	33.4±12.7	39.3±11.0	**<0.001**
SKB, mmHg	119.6±23.9	112.8±23.3	**0.010**
DKB, mmHg	72.3±13.1	68.1±11.9	**0.002**
OAB, mmHg	88.1±14.5	82.9±14.1	**0.001**
CO, lt/dk	3.61±1.03	3.07±0.90	**<0.001**
CI, lt/dk/m²	1.86±0.54	1.62±0.45	**<0.001**
PVR, wu	3.09±2.5	4.2±3.1	**<0.001**
SVR, wu	22.4±7.0	23.7±7.5	0.110
SaO_2, %	96.0±6.6	96.5±2.0	0.359
$SmvO_2$, %	58.2±11.3	49.8±12.5	**<0.001**
SV, ml/atım	45.8±15.3	39.4±14.6	**<0.001**
SVI, ml/m²/atım	23.5±7.8	21.4±11.1	**0.040**
PaC	2.21±1.33	1.51±0.83	**<0.001**
RAB, mmHg	11.1±5.9	14.6±6.7	**<0.001**
PKWB, mmHg	23.7±9.3	27.3±7.9	**<0.001**
Ea(PV)	1.2±0.78	1.74±0.88	**<0.001**
Ea✱(PV)	0.25±0.23	0.35±0.28	**<0.001**
PP/SV	0.61±0.37	0.86±0.44	**<0.001**
EA(PV)φ	2.46±1.44	3.28±1.63	**<0.001**
Ea✱(PV)φ	0.48±0.43	0.66±0.54	**0.001**
PP/SVφ	1.19±0.68	1.61±0.83	**<0.001**

CI= Fick metoduyla kardiyak indeks, CO= Fick metoduyla kardiyak debi, DKB= diyastolik kan basıncı, OAB= ortalama aort basıncı, PABd= pulmoner arter diyastolik basıncı, PABm=pulmoner arter ortalama basıncı, PABs=pulmoner arter sistolik basıncı, PaC= pulmoner kapasitans, PKWB= pulmoner kapiller uç basıncı, PVR= pulmoner vasküler direnç, RAB=sağ atriyum basıncı, SaO_2=aort oksijen saturasyonu, $SmvO_2$= miks venöz oksijen saturasyonu, SKB= sistolik kan basıncı, SV= stroke volüm, SVI=stroke volüm indeks, SVR=sistemik vasküler direnç

n (%), ortalama ± ss

Hastaların pulmoner elastansının hesaplandığı farklı formülasyonlar PVR'ye göre değerlendirildi. Hastaların Ea(PV) değerinin ortalamasının PVR>3 olan hastalarda 2.08±0.89, PVR≤3 olan hastalarda 1.05±0.51 olduğu ve aradaki farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Hastaların Ea✱(PV) değerinin

ortalamasının PVR>3 olan hastalarda 0.52±0.25, PVR≤3 olan hastalarda 0.13±0.08 olduğu ve aradaki farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Hastaların PP/SV değerinin ortalamasının PVR>3 olan hastalarda 1.00±0.45, PVR≤3 olan hastalarda 0.52±0.26 olduğu ve aradaki farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Hastaların EA(PV)$^{\varphi}$ değerinin ortalamasının PVR>3 olan hastalarda 3.91±1.57, PVR≤3 olan hastalarda 2.05±1.04 olduğu ve aradaki farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Hastaların Ea✱(PV)$^{\varphi}$ değerinin ortalamasının PVR>3 olan hastalarda 1.00±0.46, PVR≤3 olan hastalarda 0.26±0.17 olduğu ve aradaki farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001). Hastaların PP/SV$^{\varphi}$ değerinin ortalamasının PVR>3 olan hastalarda 1.88±0.79, PVR≤3 olan hastalarda 1.01±0.52 olduğu ve aradaki farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001) (Tablo 15).

Tablo 15. Pulmoner elastansın hesaplandığı farklı formüllerin PVR'ye göre değerlendirilmesi

Özellikler	**PVR≤3, N = 215**	**PVR>3, N = 137**	**P değeri**
Ea(PV)	1.05±0.51	2.08±0.89	**<0.001**
Ea✱(PV)	0.13±0.08	0.52±0.25	**<0.001**
PP/SV	0.52±0.26	1.00±0.45	**<0.001**
EA(PV)$^{\varphi}$	2.05±1.04	3.91±1.57	**<0.001**
Ea✱(PV)$^{\varphi}$	0.26±0.17	1.00±0.46	**<0.001**
PP/SV$^{\varphi}$	1.01±0.52	1.88±0.79	**<0.001**

PVR= pulmoner vasküler direnç

Ortalama ± ss

Hastaların PVR değeri; Ea(PV) değeri ile pozitif yönlü orta ilişkili (r=0.695, p<0.01), Ea✱(PV) değeri ile pozitif yönlü çok yüksek ilişkili (r=0.956, p<0.01), PaC değeri ile negatif yönlü orta ilişkili (r=-0.670, p<0.01), PP/SV değeri ile pozitif yönlü orta ilişkili(r=0.669, p<0.01), Ea(PV)$^{\varphi}$ değeri ile pozitif yönlü orta ilişkili (r=0.683, p<0.01), Ea✱(PV)$^{\varphi}$ değeri ile pozitif yönlü çok yüksek ilişkili (r=0,945, p<0.01), PP/SV$^{\varphi}$ değeri ile pozitif yönlü orta ilişkili (r= 0,667, p<0.01) bulunmuştur. Mortalite açısından bakıldığında; Ea(PV) değeri ile pozitif yönlü çok zayıf ilişki (r=0.241, p<0.01), Ea✱(PV) değeri ile pozitif yönlü çok zayıf ilişki (r=0.161, p<0.01), PaC

değeri ile negatif yönlü çok zayıf ilişki (r=-0.247, p<0.01), PP/SV değeri ile pozitif yönlü çok zayıf ilişki (r=0.247, p<0.01), Ea(PV)$^{\varphi}$ değeri ile pozitif yönlü çok zayıf ilişki(r=0.222, p<0.01), Ea✱(PV)$^{\varphi}$ değeri ile pozitif yönlü çok zayıf ilişki (r=0.147, p<0.01), PP/SV$^{\varphi}$ değeri ile pozitif yönlü çok zayıf ilişki (r=0.233, p<0.01) olduğu görülmüştür (Tablo16).

Tablo 16: Korelasyon tablosu

Parametreler	PaC	Ea(PV)	Ea✱PV	PP/SV	Ea(PV)$^{\varphi}$	Ea✱(PV)$^{\varphi}$	PP/SV$^{\varphi}$
PVR	-0,670**	0,695**	0,956**	0,669**	0,683**	0,945**	0,667**
Mortalite	-0,247**	0,241**	0,161**	0,247**	0,222**	0,147**	0,233**

PaC= pulmoner kapasitans, PVR= pulmoner vasküler direnç

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki).

*p<0,05

**p<0,01

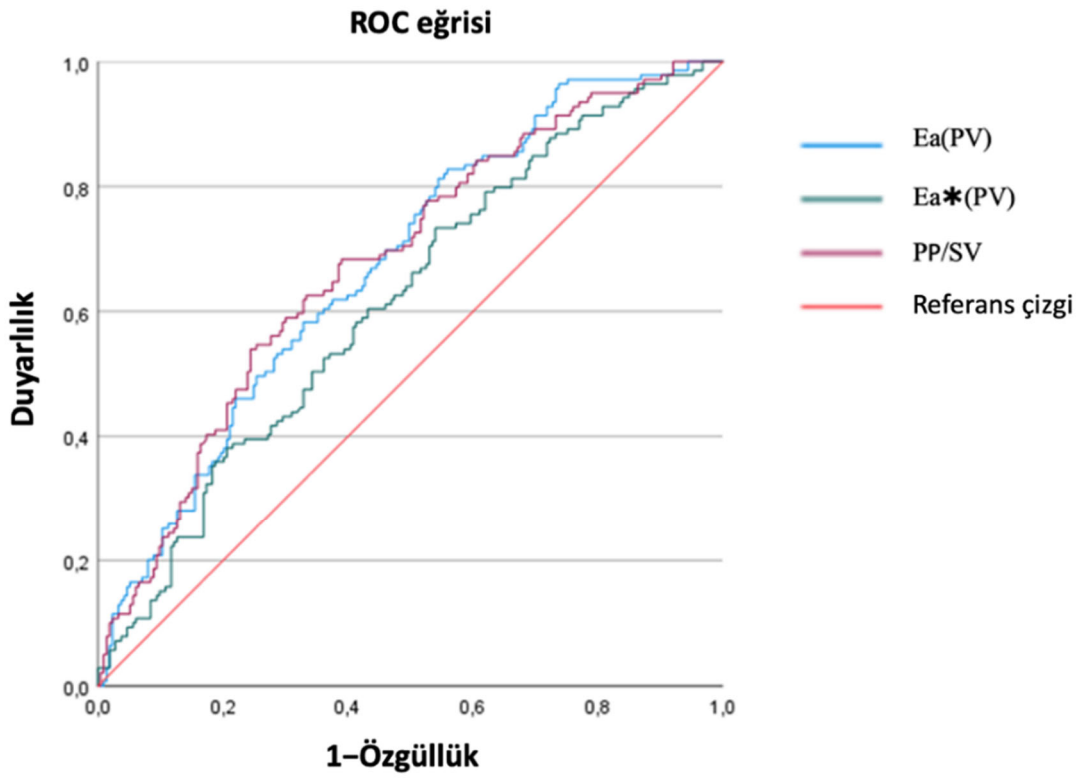
Ea(PV), Ea✱(PV) ve PP/SV parametrelerinin mortalite üzerine ayırt etme performansı Tablo 17'de incelenmiştir. ROC analizinde eğri altında kalan alanlar (AUC) seçili parametrenin genel ayırt edici performansını belirtirken; duyarlılık ve seçicilik seçili parametrelerin belirlenmiş kesim noktalarındaki ayırt etme gücünü belirtmektedir. Değişkenler sırasıyla incelenecek olursa: Ea(PV) AUC değeri 0.674 olup zayıf derecede ayırıcı, Ea✱(PV) AUC değeri 0.616 olup zayıf derecede ayırıcı, PP/SV AUC değeri 0.678 olup zayıf derecede ayırıcı bulunmuştur. Tüm ROC eğrileri Şekil 6'da toplu olarak karşılaştırılmıştır. Ea(PV) oranı için optimum kesim noktası 0.95 ve bu kesim noktası için duyarlılığı 0.827, seçiciliği 0.442; Ea✱(PV) için optimum kesim noktası 0.16 ve bu kesim noktası için duyarlılığı 0.733, seçiciliği

0.461; PP/SV için optimum kesim noktası 0.762 ve bu kesim noktası için duyarlılığı 0.539, seçiciliği 0.756 olarak tespit edilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17: Belirli Klinik Parametrelerin Seçilen Optimal Kesim Noktalarındaki Mortaliteyi Ayırt Edicilik Performansı

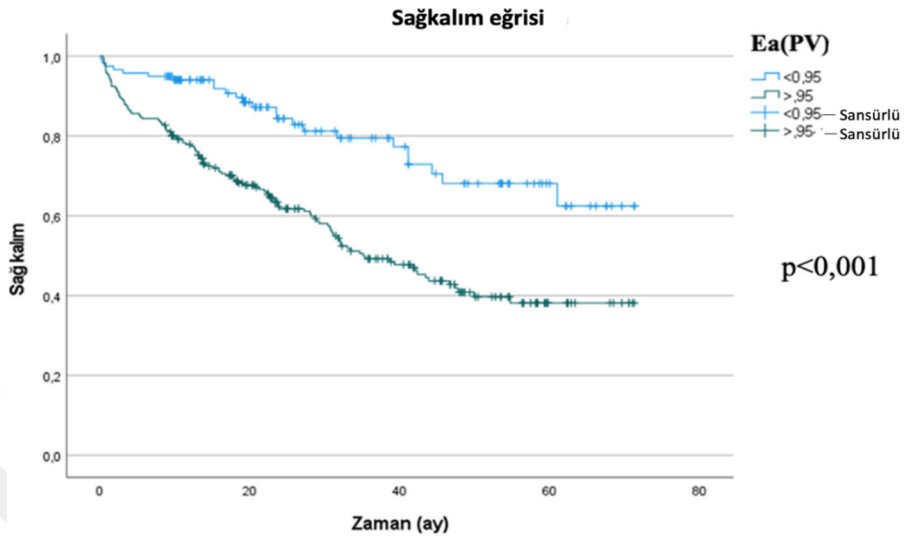
Parametreler	Optimal Kesim Noktası	Duyarlılık	Seçicilik	AUC (%95 GA[1])	P değeri
Ea(PV)	0.95	0.827	0.442	0.674 (0.618-0.730)	**<0.001**
Ea✱(PV)	0.16	0.733	0.461	0.616 (0.557-0.675)	**<0.001**
PP/SV	0.762	0.539	0.756	0.678 (0.622-0.735)	**<0.001**

[1]GA = Güven Aralığı



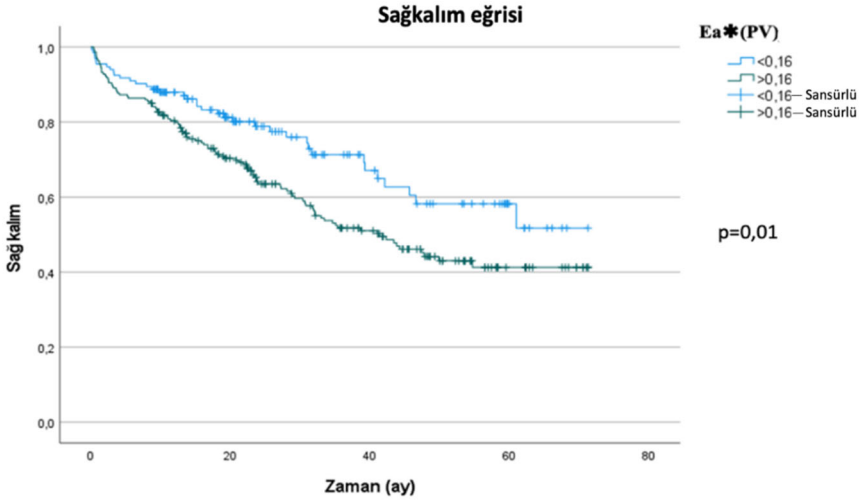
Şekil 6: Mortaliteyi Ayırt Edici Olarak ROC Eğrilerinin Kıyaslanması

Hastaların 60 aylık sağ kalımları incelenmiştir. Buna göre Ea(PV) değeri 0.95 değerinin altında olan vakalar ile üstünde olanlar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0.001) (Şekil 7).



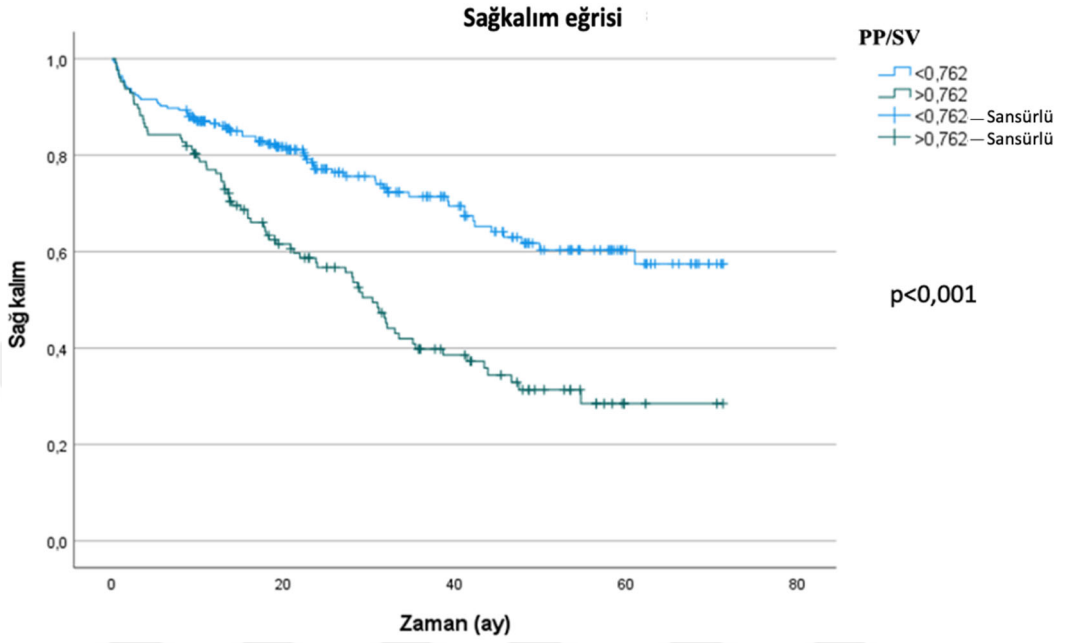
Şekil 7: Ea(PV) değeri 0.95'in altında veya üstünde olan hastaların sağ kalımlarının kıyaslanması

Hastaların 60 aylık sağ kalımları incelenmiştir. Buna göre Ea✱(PV) değeri 0.16 değerinin altında olan vakalar ile üstünde olanlar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0.01) (Şekil 8).



Şekil 8: Ea✱(PV) değeri 0,16'nın altında veya üstünde olan hastaların sağ kalımlarının kıyaslanması

Hastaların 60 aylık sağ kalımları incelenmiştir. Buna göre PP/SV değeri 0.762 değerinin altında olan vakalar ile üstünde olanlar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0.001) (Şekil 9).



Şekil 9: PP/SV değeri 0.762'nin altında veya üstünde olan hastaların sağ kalımlarının kıyaslanması

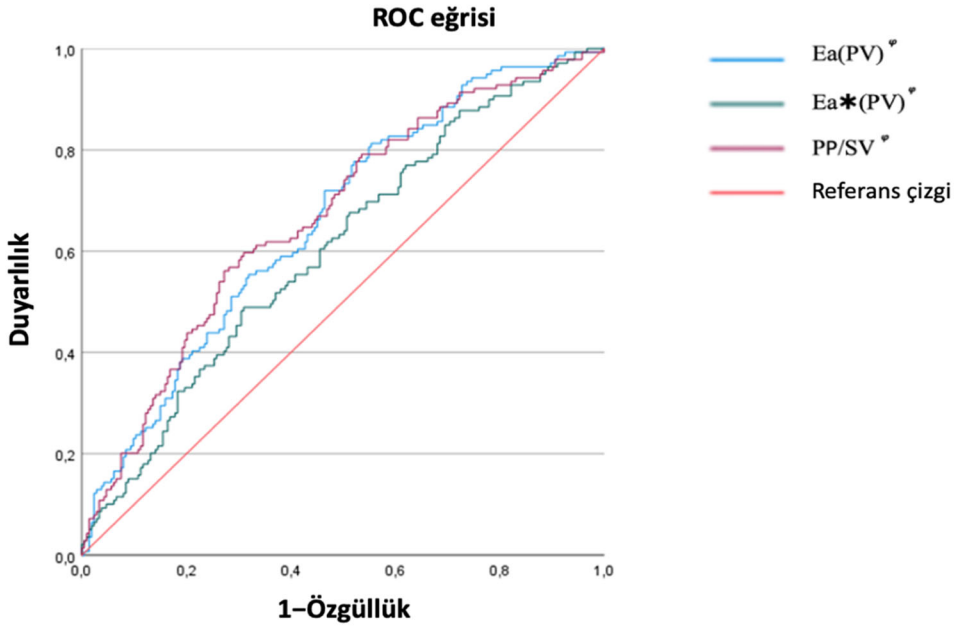
EA(PV)$^{\varphi}$, Ea✱(PV)$^{\varphi}$ ve PP/SV$^{\varphi}$ parametrelerinin mortalite üzerine ayırt etme performansı Tablo 18'de incelenmiştir. Değişkenler sırasıyla incelenecek olursa: EA(PV)$^{\varphi}$ AUC değeri 0.661 olup zayıf derecede ayırıcı, Ea✱(PV)$^{\varphi}$ AUC değeri 0.606 olup zayıf derecede ayırıcı, PP/SV$^{\varphi}$ AUC değeri 0.669 olup zayıf derecede ayırıcı bulunmuştur. Tüm ROC eğrileri Şekil 10'da toplu olarak karşılaştırılmıştır. EA(PV)$^{\varphi}$ oranı için optimum kesim noktası 1.9 ve bu kesim noktası için duyarlılığı 0.813, seçiciliği 0.446; Ea✱(PV)$^{\varphi}$ için optimum kesim noktası 0.55 ve bu kesim noktası için

duyarlılığı 0.489, seçiciliği 0.690; PP/SV‧ için optimum kesim noktası 1.42 ve bu kesim noktası için duyarlılığı 0.561, seçiciliği 0.728 olarak tespit edilmiştir (Tablo 18).

Tablo 18: Belirli Klinik Parametrelerin Seçilen Optimal Kesim Noktalarındaki Mortaliteyi Ayırt Edicilik Perfomansı

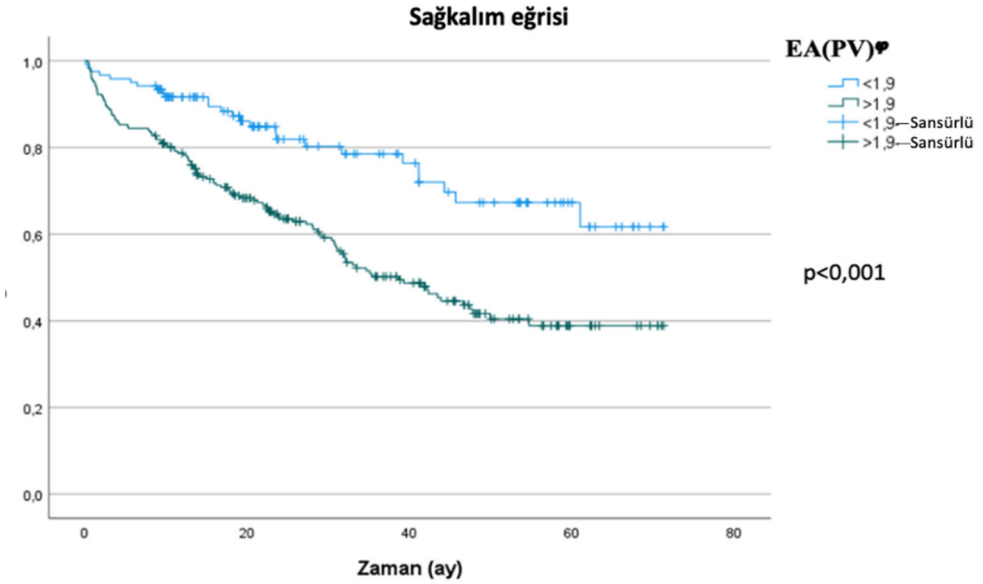
Parametreler	Optimal Kesim Noktası	Duyarlılık	Seçicilik	AUC (%95 GA[1])	P değeri
EA(PV)‧	1.9	0.813	0.446	0.661(0.604-0.718)	**<0.001**
Ea✱(PV)‧	0.55	0.489	0.690	0.606 (0.546-0.666)	**0.001**
PP/SV‧	1.42	0.561	0.728	0.669 (0.611-0.726)	**<0.001**

[1]GA= Güven Aralığı



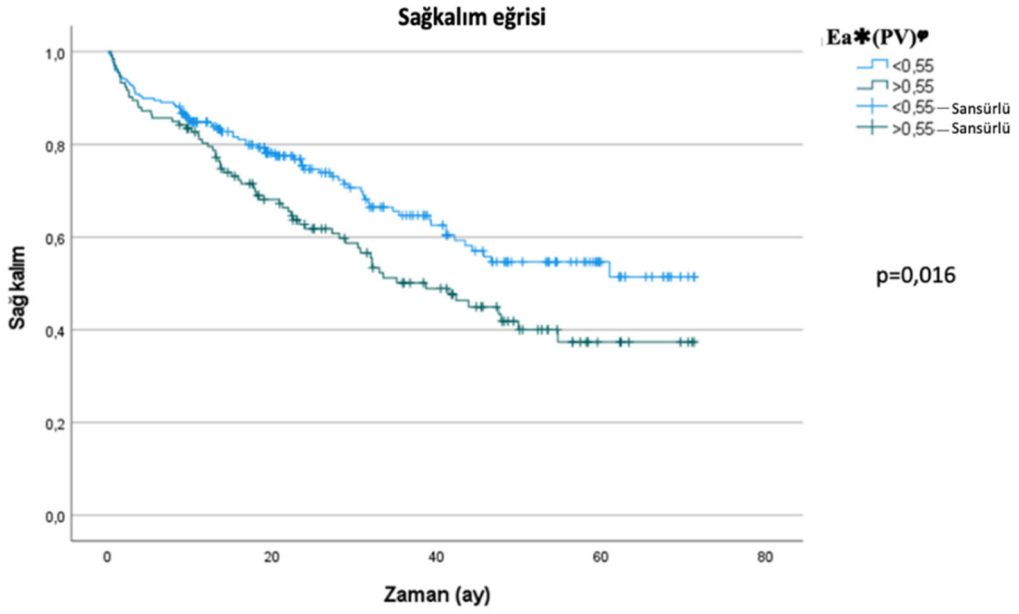
Şekil 10: Mortaliteyi Ayırt Edici Olarak ROC Eğrilerinin Kıyaslanması

Hastaların 60 aylık sağ kalımları incelenmiştir. Buna göre EA(PV)‧ değeri 1.9 değerinin altında olan vakalar ile üstünde olanlar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0.001) (Şekil 11).



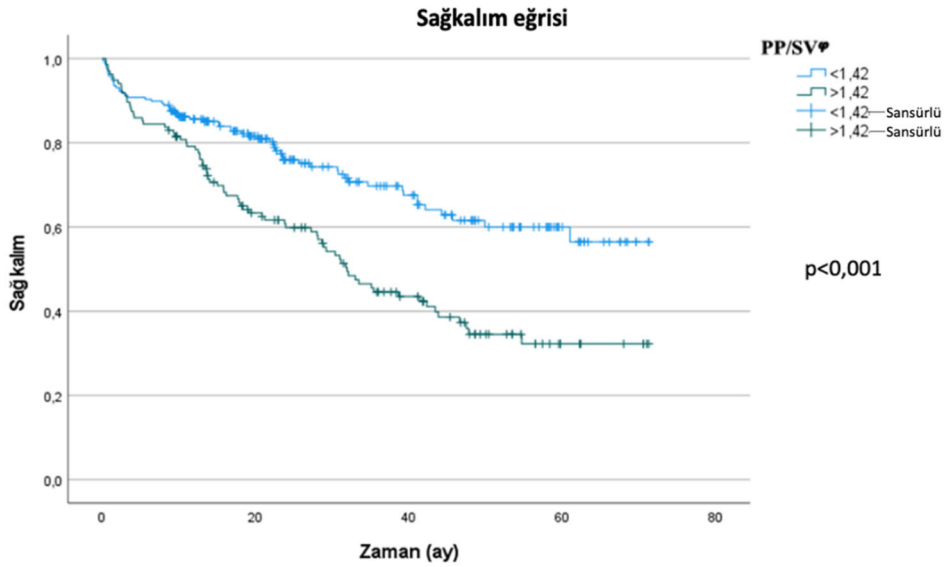
Şekil 11: EA(PV)ᵠ değeri 1,9'un altında veya üstünde olan hastaların sağ kalımlarının kıyaslanması

Hastaların 60 aylık sağ kalımları incelenmiştir. Buna göre Ea✱(PV)ᵠ değeri 0.55 değerinin altında olan vakalar ile üstünde olanlar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0.016) (Şekil 12).



Şekil 12: Ea✱(PV)ᵠ değeri 0.55'in altında veya üstünde olan hastaların sağ kalımlarının kıyaslanması

Hastaların 60 aylık sağ kalımları incelenmiştir. Buna göre PP/SVφ değeri 1.42 değerinin altında olan vakalar ile üstünde olanlar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0.001) (Şekil 13).



Şekil 13: PP/SVφ değeri 1.42'nin altında veya üstünde olan hastaların sağ kalımlarının kıyaslanması

Hastaların ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu verilerinin ölüm riskine etkisi tek değişkenli analizle değerlendirildiğinde PABs (OR=1.02, %95 GA=1.01-1.04, p<0.001), PABd (OR=1.04, %95 GA=1.02-1.06, p<0.001), PABm (OR=1.04, %95 GA=1.02-1.06, p<0.001), RAB (OR=1.09, %95 GA=1.05-1.12, p<0.001), PKWB (OR=1.04, %95 GA=1.02-1.07, p<0.001), PVR (OR=1.078, %95 GA=1.022-1.136 , p=0.006), $SmvO_2$ (OR=0.94, %95 GA=0.92-0.96 , p=<0.001), CO (OR=0.55, %95 GA=0.43-0.7 , p<0.001), CI (OR=0.36, %95 GA=0.22-0.6 , p<0.001), LVEF (OR=0.96, %95 GA=0.93-0.99 , p=0.039), sPAB (OR=1.02, %95 GA=1-1.03 , p=0.003), TAPSE (OR=0.93 %95 GA= 0.89-0.98, p=0.017), RV-VAC (OR=0.223, %95 GA=0.083-0.598, p=0.003), Ea(PV) (OR=3.672, %95 GA=2.189-6.161 , p<0.001), Ea✱(PV) (OR=2.280, %95 GA=1.433-3.625 , p<0.001), PP/SV (OR=3.628, %95 GA=2.294-5.731, p<0.001), Ea(PV)φ (OR=3.433, %95 GA=2.072-5.688, p<0.001), Ea✱(PV)φ (OR=2.042, %95 GA=1.308-3.190, p=0.002), PP/SVφ (OR=3.341, %95 GA=2.123-5.260, p<0.001) olduğu görülmüştür (Tablo 19).

Tablo 19: Ekokardiyografi ve Sağ Kalp Kateterizasyonu Verilerinin Ölüm Riskine Etkisinin Tek Değişkenli Analizle Değerlendirilmesi

Parametreler	OR[1]	%95 GA[1]	P değeri
Nabız, atım/dk	1,0001	0,989-1,014	0,847
SKB, mmHg	1.013	0,985-1.042	0,372
DKB, mmHg	1.015	0.968-1.064	0.541
PABs, mmHg	1,02	1,01-1,04	**<0,001**
PABd, mmHg	1,04	1,02-1,06	**<0,001**
PABm, mmHg	1,04	1,02-1,06	**<0,001**
OAB, mmHg	0,946	0.877-1.019	0.143
RAB, mmHg	1,09	1,05-1,12	**<0,001**
PKWB, mmHg	1,04	1,02-1,07	**<0,001**
PVR, wu	1.078	1.022-1.136	**0,006**
SVR, wu	1,02	0,9-1,05	0,111
$SaO_{2,\%}$	1,03	0,96-1,1	0,402
$SmvO_2$, %	0,94	0,92-0,96	**<0,001**
CO, lt/dk	0,55	0,43-0,7	**<0,001**
CI, lt/dk/m^2	0,36	0,22-0,6	**<0,001**
LVEF, %	0,96	0,93-0,99	**0,039**
LA-APÇ, mm	1,02	0,99-1,05	0,055
RAa, cm^2	1,0	0,97-1,04	0,678
RVç, mm	0,99	0,94-1,04	0,780
TY jet hızı, m/sn	1,47	0,79-2,74	0,217
sPAB, mmHg	1,02	1-1,03	**0,003**
TAPSE, mm	0,93	0,89-0,98	**0,017**
RV TDI, cm/sn	0,94	0,87-1,04	0,285
RV-VAC	0.223	0.083-0.598	**0.003**
Ea(PV)[2]	3.672	2.189-6.161	**<0,001**
Ea✱(PV)[2]	2.280	1.433-3.625	**<0,001**
PP/SV[2]	3.628	2.294-5.731	**<0,001**
Ea(PV)φ[2]	3.433	2.072-5.688	**<0,001**
Ea✱(PV)φ[2]	2.042	1.308-3.190	**0,002**
PP/SVφ[2]	3.341	2.123-5.260	**<0,001**

CI= Fick metoduyla kardiyak indeks, CO= Fick metoduyla kardiyak debi, DKB= diyastolik kan basıncı, OAB= ortalama aort basıncı, LA-APÇ= sol atriyum anteroposterior çap, LVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PABd= pulmoner arter diyastolik basıncı, PABm=pulmoner arter ortalama basıncı, PABs=pulmoner arter sistolik basıncı, PaC= pulmoner kapasitans, PKWB= pulmoner kapiller uç basıncı, PVR= pulmoner vasküler direnç, RAa= sağ atriyum alanı, RAB=sağ atriyum basıncı, RVç= sağ ventrikül bazal çapı, RV TDI= doku doppler ile sistolik

dalga, RV-VAC= sağ ventrikül ventrikülo-arteriyel eşleşme, SaO_2=aort oksijen saturasyonu, $SmvO_2$= miks venöz oksijen saturasyonu, SKB= sistolik kan basıncı, sPAB=sistolik pulmoner arter basıncı, SV= stroke volüm, SVI=stroke volüm indeksi, SVR=sistemik vasküler direnç, TAPSE=Trikuspit anüler düzlem sistolik hareketi, TY= triküspit yetersizlik

[1]OR = Odds Ratio, GA = Güven Aralığı

[2]Sonuçlar ROC analizinde bulunan kestrim değerlerine göre dikotomize edilmiştir.

Hastaların ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu verilerinin ölüm riskine etkisi çok değişkenli analizle değerlendirildiğinde Ea(PV) (OR=1.68, %95 GA=1.005-2.824, p=0.048), PP/SV (OR=1.804, %95 GA=1.206-2.698, p=0.004) olduğu görülmüştür. PVR≤3 olan hastalar mortalite açısından değerlendirildiğinde EA(PV) (OR=1.940, %95 GA= 1.087-3.461, p=0.025) ve PP/SV (OR=1.901, %95 GA= 1.049-3.446, p=0.034) değerlerinin mortaliteyi öngördürmeye devam ettiği istatiksel açıdan anlamlı olarak görülmüştür (Tablo 20).

Tablo 20: Ekokardiyografi ve Sağ Kalp Kateterizasyonu Verilerinin Çok Değişkenli Analizle Değerlendirilmesi

Parametreler	OR[1]	%95 GA[1]	P değeri
Ea(PV)	1.68	1.005-2.824	**0.048**
PP/SV	1.804	1.206-2.698	**0.004**

[1]OR = Odds Ratio, GA = Güven Aralığı

5. TARTIŞMA

Sağ ventrikül fonksiyonu, düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'de prognozun güçlü bir belirleyicisidir. RV, sol ventriküle göre (hem akut hem de kronik olarak) ard yüke daha duyarlıdır bu nedenle pulmoner hipertansiyon gelişiminin daha kötü sonuçlarla ilişkili olması şaşırtıcı değildir(91). RV ard yük, genellikle PVR ile tanımlanır ancak PVR ortalama basınç ve ortalama akışın oranı olduğundan, arteriyel yükü sabit bir akışa yansıtır, kalp debisinin pulsatilitesini hesaba katmaz ve bu koşullar altında ard yükü göstermede yeterli değildir. RV ard yükünün tam bir açıklaması pulsatil akışa yönelik yükü de içermelidir(92).

Sol kalp yetersizliği varlığında, PaC hem PVR hem de sol kalp dolum basınçları tarafından belirlenir. Benzer şekilde çeşitli çalışmalar PaC'ın PVR ile karşılaştırıldığında daha üstün bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir(93,94).

Sağ ventrikül ard yükünün PVR veya PaC tarafından yansıtılmayan bir başka belirleyicisi de proksimal pulmoner arterin karakteristik empedansıdır ve bu empedans hem kan ataletini hem de vasküler depolama özelliklerini birleştirir. Eylemsizlik özellikleri kanın hızlanmasında ve yavaşlamasında rol oynar ve depolama özellikleri damar duvarının elastikiyetinden kaynaklanır(95) . Pulmoner arteriyel empedans spektrumu, pulmoner vasküler yükün çok daha kesin ve eksiksiz bir tanımını sağlar ancak karmaşıklığı nedeniyle bu yaklaşımın klinik uygulamada kullanılması zordur(96). Bu nedenle, Sunagawa ve ekibi, arteriyel sistol sonu basınç-atım hacmi ilişkisinin eğimini temsil eden etkin arteriyel elastans (Ea) kavramını ortaya atmışlardır. Bu kavrama göre Ea, pulmoner vasküler kompliyans, karakteristik empedans ve ana pulmoner damarların direncinin yanı sıra pulmoner periferik direncin birleştirilmesiyle hesaplanır ve bu şekilde hesaplanan Ea; rezistif, pulsatil ve pasif bileşenleri tam olarak içeren RV ard yükünün toplu bir ölçüsüdür(83,94).

Çalışmamızda toplam RV ard yükünün bir ölçüsü olarak PaE'ın hesaplandığı farklı formüllerin mortalite belirleme ve prognostik yeteneğini karşılaştırdık. DEF-KY'li hastalarda pulmoner elastans üç farklı yöntemle hesaplandı;

- Ea(PV), pulmoner arter sistolik basıncın SV'ye oranı olarak hesaplandı(PABs/SV).
- Ea✱(PV) hesaplanırken sol atriyum basıncı da formüle dahil edildi.

- Kapasitansın tam tersi olarak elastans hesaplandı (PP/SV).

BSA'ya göre oluşabilecek farkları anlayabilmek ve bu farkları ortadan kaldırabilmek için formüller SVI'ye göre tekrar düzenlendi ve bu şekilde üç yeni formül daha elde edildi.

Kelly ve ekibi, normotansif ve hipertansif hastaları içeren çalışmalarında, arteriyel sistemin üç elemanlı windkessel modeline dayanan Ea(WK) formülü ile Ea(PV)'yi karşılaştırarak, ventrikül üzerindeki etkilerini değerlendirdi. Elde ettikleri sonuçlar, Ea(PV)'nin arteriyel yükü ve bu yükün insan ventrikülü üzerindeki etkisini değerlendirmek için kullanışlı ve yararlı bir yöntem olduğunu gösterdi. Bu bulgular, yaşlanma veya hipertansiyonun basınç-hacim döngüsü üzerinde artan pulsatil yükün etkilerini vurgulamaktadır. Ayrıca bu çalışma ard yükün ve kalp performansı üzerindeki etkilerinin ortalama arteriyel direnç tarafından sıklıkla hafife alındığına, ancak Ea tarafından daha iyi açıklandığına işaret etmektedir(84).

Morimont ve arkadaşları, pulmoner emboli veya endotoksin kaynaklı pulmoner hipertansiyon durumunda etkili arteriyel elastans (Ea) olarak bilinen sağ ventrikül sistol sonu basıncının (Pes) stroke volüme basit oranının, pulmoner arter yükünün geçerli bir değerlendirmesini sağlayıp sağlamadığını test ettiler. Çalışmanın sonucunda windkessel modelinden hesaplanan Ea(WK) ile Pes/SV ile hesaplanan Ea(PV) arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterildi. Ancak Ea(PV) oranları windkessel modeline göre hesaplanan Ea'dan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Sol atriyal basınç Ea(PV)'ye dahil edildiğinde [(Ea ✱PV)]) bu farkın ortadan kalktığı görüldü. Ea ✱(PV)'nin, pulmoner arter yükünü ve bunun RV fonksiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek için uygun, kullanışlı ve basit bir yöntem sağladığını gösterdiler(97). Bizim çalışmamızda Ea(PV) modelinin hastalarda sağ kalımı öngördürücülüğü değerlendirildi. ROC analizi sonucu bulunan 0.95 kestirim değerine göre yapılan çok değişkenli analiz sonucu, mortalite riskinin 1.68 kat arttığı görüldü.

Segers ve ekibi, Ea'nın direnç ve 1/kompliyans ile doğrusal olarak ilişkili olduğunu, vasküler sistem empedans özelliklerinden hesaplanan Ea(WK) ile Pes/SV olarak hesaplanan Ea arasında anlamlı bir korelasyon ve iyi bir uyum olduğunu göstermişlerdir(98). Çalışmamızda Ea(PV) modelinin hastalarda sağ kalımı öngördürücülüğü değerlendirildi. Roc analizi sonucu bulunan 0.95 kestirim değerine göre yapılan çok değişkenli analiz sonucu, mortalite riskinin 1.68 kat arttığı görüldü.

Tampakakis ve ekibinin yaptığı ve toplam 1036 hastanın dahil edildiği çalışmaları Ea(PV) ve PaC'ın; DEF-KY ve KEF-KY hastalarını içeren pulmoner hipertansiyonlu sol kalp hastalığı spektrumunda, mortaliteyi PVR veya transpulmoner gradiyente göre daha tutarlı bir şekilde öngördürdüğünü gösterdi. Aynı zamanda, bu parametrelerin RV disfonksiyonu ile de daha yakından ilişkili olduğu ve çalışmanın alt grup analizlerine bakıldığında normal PVR'ye sahip olan hasta grubunda da Ea(PV) ve PaC'ın mortalite öngördürücüsü olmaya devam ettiği görüldü(94). Çalışmamızda PaE'nin hesaplandığı farklı formüllerin mortalite açısından öngördürücü olduğu gösterildi. PVR normal olan hastalarda alt grup analizlerine bakıldığında Ea(PV) ve PP/SV'nin mortalite öngördürücüsü olmaya devam ettiği görüldü. Bu veriler bizim çalışmamız ile Tampakakis ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarının uyumlu olduğunu gösterdi.

Benzer şekilde Pellegrini ve ekibi çalışmalarında sol kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda PaC'ın güçlü bir prognostik parametre olduğunu ve PVR normal olduğunda bile bu gücünün devam ettiğini gösterdiler(93). Bizim çalışmamızda da PP/SV (1/PaC)'ın PVR'si normal olan hastalarda mortalite prediktörü olmaya devam ettiği gösterildi.

Amin ve arkadaşları, 42 DEF-KY hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, pulmoner elastansı hesaplamak için Ea(PV), Ea✱(PV) ve PP/SV formüllerini kullanmışlardır. Yapılan analizler bu üç formülün de ayrı ayrı PVR ile yüksek derecede ilişkili olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda Ea✱(PV) ve Ea✱(PV)$^{\varphi}$'nin PVR ile çok yüksek ilişkili; Ea(PV), Ea(PV)$^{\varphi}$, PP/SV ve PP/SV$^{\varphi}$'nin orta ilişkili olduğu gösterildi.

Literatürde pulmoner elastansın farklı formülasyonlarla değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur ve birbirleriyle uyumlu olarak elastansın RV ard yükünü göstermedeki önemi gösterilmiştir. Ancak bu formüllerin birbirleriyle karşılaştırıldığı ve mortalite açısından değerlendirildikleri bir çalışma yoktur. Biz pulmoner elastansın hangi formülle mortaliteyi daha iyi öngördürebileceğini araştırdık ve DEF-KY hastalarında kullanılabilecek en uygun elastans formülünü bulmaya çalıştık. Formüllerin mortalite üzerine ayırt etme performansını değerlendirdik ve ROC eğrisi ile optimum kestirim değerlerini belirledik. Bu kestirim değerleri üzerinden yapılan

çok değişkenli analizle mortalite riskine bakıldığında Ea(PV) ve PP/SV'nin istatiksel olarak anlamlı farkla mortalite öngördürücüsü olduğu gösterildi.

Normal koşullar altında RV, sistol sırasında düşük empedanslı bir devrenin içine kanı gönderir ve sistol boyunca basınç düşer. Bu nedenle normal ard yük ortamında sistol sonu basıncı, PABm ile yakından ilişkilidir. Bununla birlikte, pulmoner hipertansiyonun gelişmesiyle birlikte, RV basınç-hacim döngüsü, ejeksiyon boyunca basıncın artması ve sistol sonuna yakın zirveye ulaşmasıyla şekil değiştirir. Bu nedenle, pulmoner hipertansiyon hastalarında sistol sonu basıncı PABs ile daha yakından ilişkilidir ve pulsatil yüklemenin etkileri PABs'ye yansıtılır, PABd'yi aynı şekilde etkilemez. (94). PABm, hem PABd hem de PABs'yi yansıttığı için pulsatil yüklemeyi PABs'ye göre daha az yansıtır. Bu konuda literatürde, KEF-KY'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, çok değişkenli analizde kardiyak olaylarla ilişkili tek hemodinamik parametrenin PABs olduğu gösterilmiştir(99). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, PABs/SV ile tahmin edilen Ea(PV)'nin ve (PABs-PABd)/SV olarak hesaplanan PP/SV'nin PABm'i içeren ölçümlerden daha fazla mortalite öngörüsüne sahip olduğu gösterilmiştir.

Akciğer hacminin ve dolayısıyla akciğerdeki kompliyans damarlarının sayısının ve boyutunun, BSA ile orantılı olarak artması beklenebilir, ancak günümüzde ard yük hesaplamak için kullanılan formüllerde BSA'yı yansıtan herhangi bir parametre bulunmamaktadır. Çalışmamızda bu farkı gösterebilmek ve bu etkiyi ortadan kaldırabilmek için SVI (SV/BSA)'yı kullanılarak formüller yeniden düzenlendi. Ancak SV'ye göre hesaplanan Ea(PV) ve PP/SV formüllerinin, SVI'ya göre düzenlenen elastans formüllerine göre mortaliteyi öngördürmede daha başarılı oldukları gösterilmiştir.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olması nedeniyle belirgin sınırlılıkları olan bir çalışmadır. Bunun yanında kalp yetersizliğinde ve pulmoner hipertansiyonda tanı ve evreleme amacıyla yapılan tüm ölçümlerin intratorasik basınçlardan ve patolojilerden etkilenmesi nedeniyle her bir hasta için tüm parametrelerin göz önüne alındığı tam bir değerlendirme yapmak mümkün değildir. Bu da çalışmanın ana kısıtlılıklarından biri olarak kabul edilebilir.

6. SONUÇ

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında RV ard yükü gösteren parametrelerin hastalığın seyrini önceden tahmin edebilecek önemli bir gösterge olduğu bilinmektedir ve bu nedenle PVR, PaC ve PaE gibi parametreler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre PaE'yi hesaplamak için kullanılan Ea(PV) ve PP/SV formüllerinin mortaliteyi öngördürmede PVR'den daha başarılı oldukları söylenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, vd. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Rev Espanola Cardiol Engl Ed. Aralık 2016;69(12):1167.
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 18 Ocak 2023;118(17):3272-87.
3. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation. 26 Ağustos 2003;108(8):977-82.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, vd. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 21 Eylül 2021;42(36):3599-726.
5. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, vd. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. JACC Heart Fail. Nisan 2014;2(2):97-112.
6. Omote K, Verbrugge FH, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Treatment Strategies. Annu Rev Med. 2022;73(1):321-37.
7. Cai S, Gong IY, Gale CP, Yan AT. Sex-Specific Differences in New York Heart Association Classification and Outcomes of Decompensated Heart Failure. Can J Cardiol. 01 Ocak 2020;36(1):4-6.
8. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 15 Ekim 2013;62(16):e147-239.
9. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22(8):1342-56.
10. Celik A, Ural D, Sahin A, Colluoglu IT, Kanik EA, Ata N, vd. Trends in heart failure between 2016 and 2022 in Türkiye (TRends-HF): a nationwide retrospective cohort study of 85 million individuals across entire population of all ages. Lancet Reg Health – Eur [Internet]. 01 Ekim 2023 [a.yer 22 Ekim 2023];33. Erişim adresi: https://www.thelancet.com/journals/lanepe/article/ PIIS2666- 7762(23)00142-4/fulltext
11. Piepoli MF, Adamo M, Barison A, Bestetti RB, Biegus J, Böhm M, vd. Preventing heart failure: a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Heart Fail. 2022;24(1):143-68.
12. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction.

Nat Rev Cardiol. Ocak 2017;14(1):30-8.
13. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, vd. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine [İnternet]. Elsevier Health Sciences; 2021. Erişim adresi: https://books.google.com.tr/books?id=rXZIEAAAQBAJ
14. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. Endocr Rev. Haziran 2003;24(3):261-71.
15. Schairer JR, Keteyian S, Henry JW, Stein PD. Left ventricular wall tension and stress during exercise in athletes and sedentary men. Am J Cardiol. 01 Mayıs 1993;71(12):1095-8.
16. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. Eur J Heart Fail. Temmuz 2014;16(7):772-7.
17. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, vd. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 03 Mayıs 2022;145(18):e895-1032.
18. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, vd. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. Mayıs 2006;56(526):327-33.
19. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, vd. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. Am Heart J. Mayıs 2006;151(5):999-1005.
20. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, vd. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol. 11 Mayıs 2010;55(19):2062-76.
21. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SMC, Grobbee DE, Cost B, vd. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. Heart Br Card Soc. Haziran 2011;97(12):959-63.
22. Petrie MC. It cannot be cardiac failure because the heart is not enlarged on the chest X-ray. Eur J Heart Fail. Mart 2003;5(2):117-9.
23. Echouffo-Tcheugui JB, Erqou S, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis. JACC Heart Fail. Nisan 2016;4(4):237-48.
24. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, vd. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. Circulation. 04 Ağustos 2015;132(5):402-14.
25. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, vd. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 11 Şubat 2014;63(5):447-56.
26. Tsigkriki L, Kleitsioti P, Dimitriadis F, Sidiropoulos G, Alkagiet S, Efstratiou D, vd. The Utility

of Low-Dose-Dobutamine Stress Echocardiography in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: An Update. Diagnostics. Ocak 2023;13(18):2920.

27. Sala ML, Bizino MB, Amersfoort J, de Roos A, Lamb HJ. Computed tomography evaluation of cardiac structure and function. J Thorac Imaging. Mayıs 2014;29(3):173-84.
28. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. Curr Heart Fail Rep. Ağustos 2015;12(4):276-83.
29. Angelidis G, Giamouzis G, Karagiannis G, Butler J, Tsougos I, Valotassiou V, vd. SPECT and PET in ischemic heart failure. Heart Fail Rev. Mart 2017;22(2):243-61.
30. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvecchio S, Dabrowski R, Waclawiw MA, Petrie MC, vd. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. J Am Coll Cardiol. 10 Kasım 2015;66(19):2092-100.
31. Anderson L, Pennell D. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Eur Heart J. Temmuz 2008;29(13):1696; author reply 1696-1697.
32. Whellan DJ, Goodlin SJ, Dickinson MG, Heidenreich PA, Jaenicke C, Stough WG, vd. End-of-life care in patients with heart failure. J Card Fail. Şubat 2014;20(2):121-34.
33. Bjork JB, Alton KK, Georgiopoulou VV, Butler J, Kalogeropoulos AP. Defining Advanced Heart Failure: A Systematic Review of Criteria Used in Clinical Trials. J Card Fail. Temmuz 2016;22(7):569-77.
34. Udelson JE, Stevenson LW. The Future of Heart Failure Diagnosis, Therapy, and Management. Circulation. 21 Haziran 2016;133(25):2671-86.
35. Nalbantgil S. İleri evre kalp yetersizliği rehberi. Updat Cardiol [İnternet]. 2018 [a.yer 12 Ekim 2023];1(1). Erişim adresi: http://updatesincardiology.com/jvi.aspx?un=TKDUC-43153
36. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJV, Gavazzi A, Bergh CH, vd. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2007;9(6-7):684-94.
37. Russell SD, Miller LW, Pagani FD. Advanced heart failure: a call to action. Congest Heart Fail Greenwich Conn. 2008;14(6):316-21.
38. Voronin IM, Belov AM, Chuchalin AG. [Respiratory sleep disorders in patients with congestive heart failure]. Ter Arkh. 2001;73(12):56-60.
39. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJJV. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail. Haziran 2002;4(3):361-71.
40. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, vd. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). J Am Coll Cardiol. 16 Eylül 2008;52(12):997-1003.

41. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet Lond Engl. 02 Ocak 1999;353(9146):9-13.
42. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet Lond Engl. 12 Haziran 1999;353(9169):2001-7.
43. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. Am J Cardiol. 04 Aralık 1997;80(11A):55L-58L.
44. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, vd. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation. 18 Ekim 2005;112(16):2426-35.
45. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, vd. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 02 Eylül 1999;341(10):709-17.
46. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, vd. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 03 Nisan 2003;348(14):1309-21.
47. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, vd. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 11 Eylül 2014;371(11):993-1004.
48. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, vd. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 21 Kasım 2019;381(21):1995-2008.
49. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, vd. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. Eur Heart J. 31 Mart 2021;42(13):1203-12.
50. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, vd. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet Lond Engl. 19 Eylül 2020;396(10254):819-29.
51. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohlávek J, Bengtsson O, de Boer RA, vd. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. Circulation. 15 Eylül 2020;142(11):1040-54.
52. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, vd. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc. Ocak 2013;102(1):11-22.
53. Ghose JC, Chakraborty S, Mondal M, Bhandari B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. J Assoc Physicians India. Mayıs 1993;41(5):269-71.
54. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 20 Şubat 1997;336(8):525-33.

55. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. Eur Heart J. 21 Temmuz 2015;36(28):1831-8.
56. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, vd. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 14 Mayıs 2020;382(20):1883-93.
57. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, vd. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 14 Ocak 2021;384(2):105-16.
58. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, vd. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. N Engl J Med. 06 Temmuz 2017;377(1):41-51.
59. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, vd. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 20 Ocak 2005;352(3):225-37.
60. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy is important for all patients with congestive heart failure and ventricular dyssynchrony. Circulation. 12 Aralık 2006;114(24):2692-8; discussion 2698.
61. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, vd. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 01 Ekim 2009;361(14):1329-38.
62. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. Circulation. 13 Mart 2012;125(10):1304-15.
63. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodríguez JL, González-Costello J, Segovia-Cubero J, vd. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. Eur J Heart Fail. Ocak 2018;20(1):178-86.
64. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, Combes A, Färber G, Hannan MM, vd. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 01 Ağustos 2019;56(2):230-70.
65. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, vd. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. Ocak 2016;35(1):1-23.
66. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, vd. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. Ekim 2019;38(10):1056-66.
67. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, vd. Right Ventricular Function and Failure. Circulation. 24 Ekim 2006;114(17):1883-91.
68. Kukulski T, Hübbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Normal Regional Right

Ventricular Function and Its Change with Age: A Doppler Myocardial Imaging Study. J Am Soc Echocardiogr. 01 Mart 2000;13(3):194-204.

69. Dias CA, Assad RS, Caneo LF, Abduch MCD, Aiello VD, Dias AR, vd. Reversible pulmonary trunk banding. II. An experimental model for rapid pulmonary ventricular hypertrophy. J Thorac Cardiovasc Surg. 01 Kasım 2002;124(5):999-1006.
70. Chen EP, Craig DM, Bittner HB, Davis RD, Van Trigt P. Pharmacological strategies for improving diastolic dysfunction in the setting of chronic pulmonary hypertension. Circulation. 28 Nisan 1998;97(16):1606-12.
71. Louie EK, Lin SS, Reynertson SI, Brundage BH, Levitsky S, Rich S. Pressure and volume loading of the right ventricle have opposite effects on left ventricular ejection fraction. Circulation. 15 Ağustos 1995;92(4):819-24.
72. Chin KM, Kim NHS, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. Coron Artery Dis. Şubat 2005;16(1):13-8.
73. Rigolin VH, Robiolio PA, Wilson JS, Harrison JK, Bashore TM. The forgotten chamber: The importance of the right ventricle. Cathet Cardiovasc Diagn. 1995;35(1):18-28.
74. Starr I, Jeffers WA, Meade RH. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. Am Heart J. 01 Eylül 1943;26(3):291-301.
75. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. J Am Coll Cardiol. Nisan 1995;25(5):1143-53.
76. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, vd. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. Ocak 2018;20(1):16-37.
77. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. J Am Coll Cardiol. Ağustos 1985;6(2):359-65.
78. Wiener RS, Welch HG. Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004. JAMA. 25 Temmuz 2007;298(4):423-9.
79. The nuts and bolts of right heart catheterization and PA catheter placement - Cardiovascular Hemodynamics for the Clinician - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 14 Ekim 2023]. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119066491.ch2
80. Yurdakul S, Aytekin S. Diagnostic algorithms in pulmonary hypertension. Anadolu Kardiyol Derg Anatol J Cardiol. 01 Ağustos 2010;10(Suppl 1):14-26.
81. Dragu R, Rispler S, Habib M, Sholy H, Hammerman H, Galie N, vd. Pulmonary arterial capacitance in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. Eur J Heart Fail. Ocak 2015;17(1):74-80.
82. Berthelot E, Bauer F, Eicher JC, Flécher E, Gellen B, Guihaire J, vd. Pulmonary hypertension in

chronic heart failure: definitions, advances, and unanswered issues. ESC Heart Fail. Ekim 2018;5(5):755-63.

83. Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. Circ Res. Nisan 1985;56(4):586-95.
84. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, vd. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. Circulation. Ağustos 1992;86(2):513-21.
85. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 21 Şubat 2006;47(4):799-803.
86. Amin A, Taghavi S, Esmaeilzadeh M, Bakhshandeh H, Naderi N, Maleki M. Pulmonary arterial elastance for estimating right ventricular afterload in systolic heart failure. Congest Heart Fail Greenwich Conn. 2011;17(6):288-93.
87. Machuca TN, de Perrot M. Mechanical Support for the Failing Right Ventricle in Patients With Precapillary Pulmonary Hypertension. Circulation. 11 Ağustos 2015;132(6):526-36.
88. Ventetuolo CE, Klinger JR. Management of Acute Right Ventricular Failure in the Intensive Care Unit. Ann Am Thorac Soc. Haziran 2014;11(5):811-22.
89. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, vd. Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure. Circulation. 18 Temmuz 2017;136(3):314-26.
90. Metkus TS, Mullin CJ, Grandin EW, Rame JE, Tampakakis E, Hsu S, vd. Heart Rate Dependence of the Pulmonary Resistance x Compliance (RC) Time and Impact on Right Ventricular Load. PLoS ONE. 18 Kasım 2016;11(11):e0166463.
91. Tedford RJ. Determinants of right ventricular afterload (2013 Grover Conference series). Pulm Circ. Haziran 2014;4(2):211-9.
92. Sniderman AD, Fitchett DH. Vasodilators and pulmonary arterial hypertension: the paradox of therapeutic success and clinical failure. Int J Cardiol. Ağustos 1988;20(2):173-81.
93. Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M, Raineri C, Cicoira M, Bonapace S, vd. Prognostic Relevance of Pulmonary Arterial Compliance in Patients With Chronic Heart Failure. CHEST. 01 Mayıs 2014;145(5):1064-70.
94. Tampakakis E, Shah SJ, Borlaug BA, Leary PJ, Patel HH, Miller WL, vd. Pulmonary Effective Arterial Elastance as a Measure of Right Ventricular Afterload and its Prognostic Value in Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease. Circ Heart Fail. Nisan 2018;11(4):e004436.
95. Westerhof N, Elzinga G, Sipkema P. An artificial arterial system for pumping hearts. J Appl Physiol. Kasım 1971;31(5):776-81.
96. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Marques KMJ, Marcus JT, Postmus PE, vd. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. Am J Physiol-Heart Circ Physiol. Ekim 2006;291(4):H1731-7.
97. Morimont P, Lambermont B, Ghuysen A, Gerard P, Kolh P, Lancellotti P, vd. Effective arterial elastance as an index of pulmonary vascular load. Am J Physiol-Heart Circ Physiol. Haziran

2008;294(6):H2736-42.

98. Segers P, Stergiopulos N, Westerhof N. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties. Am J Physiol-Heart Circ Physiol. Mart 2002;282(3):H1041-6.
99. Aschauer S, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, Ristl R, Pfaffenberger S, Bachmann A, vd. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. Eur J Heart Fail. Ocak 2016;18(1):71-80.