



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU DEKOMPANSE
KALP YETMEZLİĞİ TANISI İLE HOSPİTALİZE
EDİLEN HASTALARDA SAĞ VENTRİKÜL
FONKSİYONLARININ HASTANE İÇİ VE TABURCULUK
SONRASI ERKEN DÖNEM KLİNİK OLAYLAR
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehdi ONAÇ

Antalya, 2021



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU DEKOMPANSE
KALP YETMEZLİĞİ TANISI İLE HOSPİTALİZE
EDİLEN HASTALARDA SAĞ VENTRİKÜL
FONKSİYONLARININ HASTANE İÇİ VE TABURCULUK
SONRASI ERKEN DÖNEM KLİNİK OLAYLAR
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehdi ONAÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Umuttan DOĞAN

Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Umuttan DOĞAN’a,

Uzmanlık eğitimim süresince sağladıkları imkanlardan dolayı ve enerjileriyle insanları daha dikkatli çalışmaya teşvik eden, etik yaklaşımlarıyla bizlere örnek olan, hoşgörülerini ile uzmanlık eğitimimi tamamlamamda payı olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Aytül Belgi YILDIRIM, Prof. Dr. İbrahim DEMİR, Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ, Prof. Dr. Cengiz ERMİŞ, Prof. Dr. Ünal GÜNTEKİN, Prof. Dr. İbrahim BAŞARICI, Doç. Dr. Refik Emre ALTEKİN, Doç. Murathan KÜÇÜK’e,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda çalışan; koroner yoğun bakım ünitesi, kardiyoloji servisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi hemşire, teknisyen ve sekreterlerine,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kalp Yetersizliği	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Terminoloji ve Sınıflandırma	3
2.1.3. Epidemiyoloji	7
2.1.4. Patogenez	8
2.1.5. Etiyoloji	11
2.1.6. Belirti ve Bulgular	14
2.1.7. Kalp Yetersizliği Hastasında Genel Tanısal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri	16
2.1.8. İleri Evre Kalp Yetersizliği	25
2.1.9. Kalp Yetersizliğinde Prognoz	27
2.1.10. Kalp Yetersizliğinde Tedavi	29
2.2. Sağ Ventrikül	40
2.2.1. Normal Sağ Ventrikül	40
2.2.2. Sağ Ventrikül Hemodinamisi ve Perfüzyonu	42
2.2.3. Pulmoner Hipertansiyonda Sağ Ventrikül Fonksiyonları	44
2.2.4. Sol Kalp Yetersizliğinde Sağ Ventrikül Fonksiyonları	46
2.2.5. Sağ Kalp Yetersizliğinde Tanı ve Değerlendirme	47
2.2.6. Sol Kalp Hastalığına Bağlı Gelişen Sağ Ventrikül Yetersizliğinin Tedavisi	50
2.3. Strain, Strain Rate Görüntüleme ve Speckle Tracking Ekokardiyografi	51
2.3.1. Temel Prensipler ve Teknik	52
2.3.2. Strain Görüntüleme İlkeleri	54

2.3.3. STE'nin Klinik Uygulamadaki Yeri	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM	58
3.1. İstatistiksel Analiz	60
4. BULGULAR	62
5. TARTIŞMA	77
5.1. Kısıtlılıklar	86
6. SONUÇLAR	87
7. ÖZET	88
8. ABSTRACT	90
9. KAYNAKLAR	92
10. EKLER	115
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	115

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

6DYT	6 Dakikalık Yürüme Testi
ACCF/AHA	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACEI	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Inhibitörleri
AF	Atriyal Fibrilasyon
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
ARNI	Anjiyotensin Reseptör Neprilisin Inhibitörü
ARVD	Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi
ATI	Anjiyotensin Reseptörü
BB	Beta Blokerler
BNP	B-Tipi Natriüretik Peptid
BTT	Bridge to Transplantation
BUN	Kan Üre Nitrojen
CRT	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
CT	Bilgisayarlı Tomografi
DEF-KY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EPHESUS	Eplerenone Post-Acut Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study
GLS	Global Longitudinal Strain
HAPPY	Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey
HFA	Heart Failure Association (Kalp Yetersizliği Birliği)
HFmrEF	Orta Düzey EF'li Kalp Yetersizliği
HFpEF	Korunmuş EF'li Kalp Yetersizliği
HFrEF	Düşük EF'li Kalp Yetersizliği

H-ISDN	Hidralazin-Isosorbid Dinitrat
ICD	İmplant Edilen Defibrilatörler
IL-1	İnterlökin 1
INTERMACS	The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (Mekanik destek tedavisi için çok merkezli kayıt çalışması)
IVC	Inferior Vena Kava
iv	İntavenöz
KEF-KY	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
KMR	Kardiyak Manyetik Rezonans
KPET	Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
KY	Kalp Yetersizliği
LAG	Sol Atriyal Genişleme
LBBB	Sol Dal Bloğu
LGE	Geç Gadolinyum Artışı
LV	Sol Ventrikül
LVAD	Sol Ventrikül Destek Cihazı
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MDC	Mekanik Destek Cihazı
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure
MPI	Miyokard Performans İndeksi
MRA	Minerolokortikoid Reseptör Antagonistleri
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MWTD	6 Dk Yürüme Testi Mesafesi
NE	Norepinefrin
NSVT	Nonsustained Ventriküler Taşikardi
NT-proBNP	N-Ucu pro-B Tipi Natriüretik Peptid
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
ODEF-KY	Orta Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

PA	Pulmoner Arter
PABs	Pulmoner Arter Sistolik Basıncı
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PKKB	Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PVO₂	Maksimum Egzersiz Oksijen Tüketimi
PVR	Pulmoner Vasküler Rezistans
RAAS	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
REMATCH	Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Congestive Heart Failure
SağA	Sağ Atriyal
SağV	Sağ Ventrikül
SolVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
SolVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
SPECT	Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
SSS	Sempatik Sinir Sistemi
STE	Speckle Tracking Ekokardiyografi
TAPSE	Triküspit Anüler Plan Sistolik Hareket
TDI	Doku Doppler İnceleme
TEE	Transözofageal Ekokardiyografi
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
VT	Ventriküler Taşikardi
VVI	Velocity Vector Imaging (Hız Vektör Görüntüleme)

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	A; RV'nin trabeküle apikal miyokard girişi ve infundibulum çıkışı, B; Hilal şeklini gösteren kısa eksen, C; Moderatör band (MB) ve triküspit apikal yerleşimi gösteren apikal 4 boşluk görüntüsü, D; RV yüzeyel kas tabakası, SMT, anterior (a) ve posterior (p) kol ile septomarginal trabekülasyon, AS, triküspit kapak anterosüperior, PT, pulmoner trunkus, Ao, Aort, RA, sağ atriyum, LA, sol atriyum	41
2.2.	Sağ ventrikül ve sol ventrikülde ardyük atım-hacmi ilişkisinin karşılaştırması	43
2.3.	Deforme olan bir cismin basitçe şematize edildiği bu örnekte kalp kasında olduğu gibi uzunlamasına kısılma şeklindeki bir deformasyon görülmekte	53
2.4.	Longitudinal, sirkumferensial ve radyal strain	54
2.5.	2D STE metodoloji	55
4.1.	SağV Global LS ve SağV Free W Strain için ROC eğrisi	73
4.2.	SağV Global LS değerlerine göre genel sağkalım	75
4.3.	SağV Free W Strain değerlerine göre genel sağkalım	76

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Korunmuş (KEF-KY), orta düzey (ODEF-KY) ve düşük (DEF-KY) ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin tanımı	4
2.2. New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği fonksiyonel sınıflaması	5
2.3. ACC/AHA kalp yetersizliği evrelemesi	6
2.4. Killip sınıflaması	6
2.5. Kalp yetersizliğinde nörohormonal aktivasyonun temel unsurları	11
2.6. Kalp yetersizliği semptom ve bulguları	15
2.7. Kalp yetersizliğinde Framingham kriterleri	16
2.8. İleri evre kalp yetersizliği güncel tanım	26
2.9. INTERMACS Sınıflandırması	27
4.1. Hasta özellikleri	63
4.2. Hastaların ekokardiyografi bulguları	66
4.3. Hastaların mitral, triküspit ve aort kapak yetersizliği göre dağılımı	67
4.4. Hastaların takip bulguları	68
4.5. Ölüme göre hasta özellikleri	69
4.6. Ölüme göre hastaların ekokardiyografi bulguları	70
4.7. Hastaların mortaliteye göre mitral, triküspit ve aort kapak yetersizliği oranları	71
4.8. Bileşik sonlanma ile ilişkili faktörler	72
4.9. SağV Global LS ve SağV Free W Strain parametrelerinin mortaliteyi tahmin performansı	73
4.10. Hastaların genel sağkalımları ile ilişkili faktörler	74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği, normal dolum basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına), kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kalple ilgili yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir. Kalp yetersizliği, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip, iskemik ve iskemik olmayan kardiyomiyopati, kalp kapak yetersizliği, hipertansiyon, diyabetes mellitus nedenli oluşan kronik bir sendromdur.

Sol ventrikül yapı ve fonksiyonlarında meydana gelen patolojik değişiklikler zaman içinde, sağ ventrikülde yeniden şekillenmeye ve buna bağlı olarak yapı ve fonksiyonlarında bozulma ile sağ ventrikül yetersizliğine neden olurlar. Ortaya çıkan bu durum uzun süre ihmal edilmiştir. Sağ ventrikülün fonksiyonlarındaki bozulmanın kalp hastalarında klinik sonuçlara, hemodinamik parametrelere, genel sonuç üzerine etkisi olmadığı düşünülmüştür. Bunun başlıca nedeni de sağ ventrikül yapı ve fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan görüntüleme yöntemlerinde yaşanan kısıtlılıklardır.

Sağ ventrikülün anatomik konumu ve kompleks yapısı standart ekokardiyografik yöntemlerle yeniden şekillenmenin sağlıklı değerlendirilmesinde kısıtlılıklar oluşturmaktadır. Sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede altın standart tanı yöntemi kardiyak manyetik rezonans görüntüleme olmakla birlikte günlük pratikte rutin kullanımı zordur. Mevcut kısıtlılıklarına rağmen ilgili yöntemlerle yapılan küçük çaplı çalışmalarda, sağ ventrikül yapı ve fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesinin kardiyovasküler sonlanım noktalarının belirleyicisi olduğu ifade edilmiştir.

Çalışmamızda, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği nedeniyle takipte olan ve kompanse olmayan kalp yetersizliği tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda SağV fonksiyonlarının, hastane içi ve taburculuk sonrası erken dönem klinik olaylar ile ilişkisini araştırmayı planladık. SağV fonksiyonları için TAPSE, SağV FAC, doppler akım hızları parametrelerinin yanı sıra benekli izlem ekokardiyografi yöntemi ile SağV serbest duvar ve global uzunlamasına kısalma – kalınlaşma fonksiyonlarının kullanılmasını tercih ettik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği

2.1.1. Tanım

Kalp yetersizliği, kalbin herhangi bir fonksiyonel veya yapısal rahatsızlığından kaynaklanan, vücudun ihtiyaçlarını karşılamak için kanın sistemik dolaşıma yeterince gönderilemediği yaygın karmaşık bir klinik sendromdur. Kalp yetersizliği endokard, miyokard, perikard, kalp kapakçıkları, damarlar veya metabolik bozukluklardan kaynaklanabilir. Kalp yetersizliği olan birçok hasta, sol ventrikül miyokard fonksiyonunda bozulma nedeniyle çeşitli semptomlara sahiptir. Hastalarda genellikle; dispne, yorgunluk, egzersiz tolerans bozukluğu, pulmoner ve periferik ödem ile karakterize sıvı tutulumu görülmektedir (1).

Klinik bulgular başlamadan önce, hastalar KY öncülü olan asemptomatik yapısal ve işlevsel kardiyak anormalliklerle (sistolik ya da diyastolik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu) başvurabilirler. Bu anormalliklerin tanınması önemlidir, çünkü bunlar kötü sonuçlanımlar ile ilişkilidir. Bu aşamada tedaviye başlamak, asemptomatik sistolik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda mortaliteyi azaltabilir. Bu nedenle KY hastalarında prognozun belirlenmesi, hastaların tedavisinin belirlenmesinde ve yönetiminde kritik öneme sahiptir (2).

Kalp yapı veya fonksiyonun anormalliği kalp yetersizliği sendromunun periferdeki organ etkileniminin altta yatan nedeni sık olarak ventriküler miyokard sistolik veya diyastolik fonksiyon bozukluğu (veya her ikisini) içeren kardiyak bir problemdir. Bununla birlikte, neredeyse her kalp bileşeninin (kapakçıklardan perikard, endokard ve iletim sistemine kadar değişen) yapısal anormallikleri kalp yetersizliği sendromuna yol açabilir. Kalbin normal basınçta kanla dolma becerisini bozar. Artan dolum basıncı olmadan kalbin kanla doldurulamaması (genellikle azalmış ventrikül kompliyansı ve azalmış aktif gevşeme nedeniyle veya her ikisi de), periferdeki organlara yeterince kan gönderilememesine neden olur (3). Altta yatan kalple ilgili nedeni göstermek terapötik nedenlerden dolayı önemlidir, çünkü kesin patoloji kullanılan spesifik tedaviyi belirler (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

Kalp yetersizliğini tanımlamak için kullanılan ana parametre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümüne dayanmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu (EF), kalbin her atışta kendine gelen kanın ne kadarını perifere gönderebildiğini gösteren bir parametre olup, iki boyutlu ekokardiyografi veya üç boyutlu ekokardiyografi kullanılarak ölçülebilir. EF, kalp ejeksiyonunun ve dolayısıyla sistolik fonksiyonun bir ölçüsüdür. Bu hemodinamik parametre, kalp yetersizliği sendromlarının modern sınıflamasının da merkezidir (3). LVEF için normal alt sınır %50–55'tir.

$$\% EF = \text{Atım Hacmi} / \text{Diyastol Sonu Hacim} \times 100$$

Kalp yetersizliği, normal EF'li [$EF \geq \%50$, korunmuş EF'li kalp yetersizliği (HFpEF)] olanlardan düşük EF'li [$EF < \%40$, düşük EF'li kalp yetersizliği (HFrEF)] olanlara geniş bir hasta yelpazesi içerir. Sol ventrikül EF'si %40-49 arasında olan hastalar, orta düzey EF'li kalp yetersizliği (HFmrEF) olarak tanımladığımız gri alanı temsil etmektedir (Tablo 2.1) (3). Sol ventrikül EF'sine dayanan KY'li hastaların ayrımı, altta yatan farklı etiyolojiler, demografik özellikler, komorbiditeler ve tedaviye yanıt nedeniyle önemlidir (5).

Düşük EF'li kalp yetersizliğinde morbidite ve mortalite azaltıcı tedavilerin aksine korunmuş EF'li veya orta düzey EF'li kalp yetersizliği bulunan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiş ikna edici bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Bununla birlikte bu hastalar genelde yaşlı olduğundan ve oldukça fazla belirti bulunduğundan ve bu hastaların aynı zamanda yaşam kalitesi düşük olduğundan, tedavinin önemli hedeflerinden birisi de belirtileri gidermek ve iyilik durumunu artırmak olabilir (6).

Tablo 2.1. Korunmuş (KEF-KY), orta düzey (ODEF-KY) ve düşük (DEF-KY) ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin tanımı

Kalp Yetersizliği Tipi		DEF-KY	ODEF-KY	KEF-KY
Kriterler	1	Belirti ve/veya bulgular ^a	Belirti ve/veya bulgular ^a	Belirti ve/veya bulgular ^a
	2	SolVEF <%40	SolVEF %40-49	SolVEF ≥ %50
	3	-	1. Natriüretik peptid düzeylerinde yükselme ^b 2. En az bir ek kriter: a. İlişkili yapısal kalp hastalığı (SolVH ve/veya LAG) b. Diyastolik işlev bozukluğu	1. Natriüretik peptid düzeylerinde yükselme ^b 2. En az bir ek kriter: a. İlişkili yapısal kalp hastalığı (SolVH ve/veya LAG) b. Diyastolik işlev bozukluğu

BNP: B-tipi natriüretik peptid; **DEF-KY:** Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; **KEF-KY:** Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; **KY:** Kalp yetersizliği; **NT-proBNP:** N-ucu pro-B tipi natriüretik peptid; **ODEF-KY:** Orta düzey ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; **LAG:** Sol atriyal genişleme; **SolVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **SolVH:** Sol ventrikül hipertrofisi

^a Bulgular kalp yetersizliği nin erken döneminde(özellikle KEF-KY) ve diüretiklerle tedavi edilen hastalarda bulunmayabilir.

^b BNP>35 pg/ml ve/veya NT-proBNP>125 pg/mL

KEF-KY tanısı koymak, DEF-KY tanısını koymaktan daha zordur. KEF-KY’de sol ventrikül genellikle normal boyutlarda olmakla birlikte, duvar kalınlığında artış ya da dolum basınçlarının artmasına bağlı sol atriyum boyutunda artış mevcuttur. Çoğunda, KEF-KY nedeninin diyastolik fonksiyonun bozukluğu ile ilişkilidir. Diyastolik işlevin iki ana belirleyicisi mevcuttur. Bu belirleyiciler SolV relaksasyonu ve SolV sertliğidir. Bunlardan herhangi birindeki bir patoloji KEF-KY gelişmesine neden olur. Bununla birlikte, DEF-KY olan hastaların çoğunda (sistolik KY olarak adlandırılır) diyastolik fonksiyon bozukluğu da mevcuttur ve KEF-KY olan hastalarda sistolik fonksiyonda hafif anormallikler gösterilmiştir (7).

Güncel KY rehberlerinde EF %40-49 olan hastalar artık ODEF-KY olarak tanımlanmaktadır. ODEFKY olan hastalar büyük ölçüde hafif sistolik fonksiyon

bozukluğuyla beraber diyastolik fonksiyon bozukluğu özellikleri taşır. ODEF-KY'nin ayrı bir grup olarak tanımlanması, bu hasta grubunun altta yatan özelliklerine, patofizyolojisine ve tedavisine yönelik araştırmaları teşvik etmektedir (4).

Farklı KY tiplerini tanımlamak için kullanılan değişik sınıflandırmalar mevcuttur. Bunlardan birisi New York Kalp Cemiyeti (NYHA) işlevsel sınıflamasıdır. KY, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) işlevsel sınıflamasına göre derecelendirilen semptomatik bir sendromdur (Tablo 2.2) (8, 9). Tipik KY belirti ve bulguları görülmeyen hastalar asemptomatik sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Uzun süredir KY olan hastalar kronik KY olarak tanımlanır. Tedavi ile en az bir aydır kontrol altında olan hastalar için kararlı (stabil) terimi kullanılır. Eğer kronik kararlı KY kötüleşirse kompanse olmayan kalp yetersizliği olarak tanımlanır. Bu, akut olarak aniden gelişerek veya subakut tarzda ilerleyerek hastane başvurusu gerektirebilir. Yeni (de novo) KY ise yeni saptanan KY anlamına gelir. Akut KY, ani olarak akut miyokard enfarktüsü sonrası da gelişebilir. Konjestif KY terimi ise konjesyon bulgularının olduğu akut veya kronik KY'yi ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Bu terimlerin çoğu, hastalığın evresine göre aynı hasta için farklı zamanlarda kullanılabilmektedir (4).

Tablo 2.2. New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği fonksiyonel sınıflaması

Sınıf I	Fiziksel aktivite kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik, beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz.
Sınıf II	Hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar
Sınıf III	Belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürememe. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

Kalp yetersizliğinin ilerleyici bir sendrom olduğu göz önüne alınarak önerilen American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) evreleme sisteminde kalp yetersizliği hastalarının gelişimi ve

progresyonu birlikte ele alınmaktadır. Bu evreleme sistemi KY'nin progresif yapısını göstermekle beraber her bir evre için uygun tedavi yaklaşımını da belirler. Evre A'da risk faktörlerini değiştirmeyi, Evre B'de yapısal kalp hastalığını tedavi etmeyi, Evre C ve D'de morbidite ve mortaliteyi azaltmayı amaçlamaktadır (11) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. ACC/AHA kalp yetersizliği evrelemesi

Evre	Tanımlama	Örnek
A	Kalp yetersizliği gelişimi riski yüksek fakat yapısal kalp hastalığı yada semptomu olmayan hastalar	HT, KAH, DM, ARA anamnezi, kardiyotoksik ilaç, alkol kullanımı.
B	Yapısal kalp hastalığı olan fakat KY semptom ve bulguları olmayan hastalar	LVH, LV dilatasyonu, kontraksiyon azalması, asemptomatik kapak hastalığı, geçirilmiş MI
C	Yapısal kalp hastalığı olan ve daha öncesinde veya halen devam eden KY semptomları olan hastalar	LV fonksiyon bozukluğuna bağlı semptomları olan veya tedavi ile asemptomatik olmuş hastalar
D	İleri evre KY	Sık hastaneye yatış gerektiren, nakil bekleyen, devamlı IV destek tedavisine ihtiyaç duyan hastalar

ACCF/AHA: American College of Cardiology Foundation/American Heart Association

Killip sınıflaması akut koroner sendrom sonrası kompanse olmayan KY bulgularının şiddetinin sınıflandırılmasına yöneliktir ve 30 günlük mortalitenin önemli bir belirleyicisidir (Tablo 2.4) (8, 12).

Tablo 2.4. Killip sınıflaması

Killip I	Kalp yetersizliği bulguları olmayan hastalar. Hastaların yaklaşık yarısı bu sınıfta olup, mortalite %6 civarındadır.
Killip II	Ventriküler galo ritmi (S3) ve akciğer bazellerinde yaş raller mevcuttur. %30 hastada görülür ve mortalite %15 civarındadır.
Killip III	Akciğer ödemi. %10-15 hastada görülür ve mortalite %38 civarındadır.
Killip IV	Kardiyojenik şok tablosu. %5-10 sıklıkta görülür, mortalite %80 civarındadır.

2.1.3. Epidemiyoloji

Kalp yetersizliğinin gelişmiş ülkelerdeki prevalansı %1-2 olup, 70 yaş ve üzerinde bu oran ≥ 10 'a çıkmaktadır. Dünyada yaklaşık 26 milyon insanı etkileyen ve erişkinlerin en sık ölüm ve hastaneye yatış nedenlerinden biri olan KY global bir epidemi haline gelmektedir. KY'nin genel prevalansının, kısmen kalp hastalıkları (örneğin miyokard enfarktüsü, kalp kapak hastalığı, aritmiler vb.) için mevcut tedavilerin hastaların daha uzun süre hayatta kalmalarını sağladığı için artmakta olduğu düşünülmektedir (13). En son epidemiyolojik verilere göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzerinde 5,7 milyon KY hastası vardır. Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yeni tanı alan 670.000 KY hastası bulunmaktadır (14).

Avrupa'da genel popülasyonda semptomatik KY prevalansı Amerika Birleşik Devletleri ile benzer olup, %0,4-%2'dir (13). Kalp yetersizliği insidansı 60 yaşın üzerinde artış göstermekte olup erkek cinsiyetteki artış hızı, kadın cinsiyete göre daha fazladır. 85 yaş ve üzerinde ise kadınlarda görülme sıklığı erkek cinsiyete göre daha fazladır (15). Kalp yetersizliği oranları 65-69 yaş aralığında 1000'de 20 iken, 85 yaş üzerinde 1000'de 80'e ulaşmaktadır (16).

KY olan hastaların yaklaşık yarısını KEF-KY oluşturur ve DEF-KY ile dengededir (5). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY prevalansı yaşla birlikte dramatik bir şekilde artmaktadır ve kadınlarda her yaşta erkeklere göre daha fazladır (8). KEF-KY prevalansı, belki de nüfusun yaşlanmasına ve KEF-KY'nin daha fazla tanınmasına bağlı olarak artmaktadır. Bu veriler ayrıca KEF-KY'nin KY sendromunun önemli bir nedeni olduğunu vurgulamaktadır (6).

Ülkemizde 2012 yılında yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey) KY tanısı konulan hastaların prevalansı %2,9 olarak saptanmıştır. Batılı ülkelerde yapılan benzer nüfus çalışmaları ile karşılaştırıldığında, Türkiye'nin bu ülkelere göre daha genç nüfus ortalamasına sahip olmasına karşın ülkemizde KY prevalansının bu ülkelerden anlamlı derece fazla olması dikkat çekmektedir, Türkiye'de kadın ve erkek cinsiyet arasında KY prevalansı benzer bulunmakla birlikte EF < 50 olan KY alt grubunda erkek cinsiyet prevalansının, EF > 50 olan alt grupta da kadın cinsiyet prevalansının daha yüksek olması dikkat çekmektedir (17).

2.1.4. Patogenez

Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda, miyokard hasarı sonrası geriye kalan miyositlerde ve ekstraselüler matrikste adaptif ve maladaptif değişiklikler gözlenir. İndeks olay, miyokard infarktüsünde olduğu gibi ani başlayabilir ya da genetik kardiyomiyopatilerin çoğunda olduğu gibi hemodinamik basınç ve hacim yüklenmesine bağlı olarak kademeli ya da sinsi başlangıçlı olabilir. Bu olayların ortak özelliği hepsinin bir şekilde kalbin pompalama kapasitesini negatif yönde etkilemesidir (18, 19). Tedavi edilmemiş sistolik işlev bozukluğunun karakteristik özelliği, başlangıçta hastada belirtiler olmasa bile, bu değişikliklerin zaman içinde giderek kötüleşmesi, SV genişlemesinde artış ve EF’de düşüştür. Bu olumsuz ilerlemeden iki farklı mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. İlki, miyokard enfarktüsü gibi ilave miyosit ölümüne yol açacak yeni olayların gelişmesidir. Diğer ise nörohormonal ve sitokin sistemlerinin sürekli aktivasyonu gibi, sistemik yanıtlardır. KY’de nörohormonal sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi aktive olur. Bu sistemik yanıtların aktive olmasıyla, yeni miyokard hasarına ek olarak, vasküler yapılar, böbrek, beyin, göz, kas, kemik iliği, akciğer ve karaciğere de zarar verirler ve miyokardın elektriksel stabilitesinin bozulmasının da dahil olduğu KY ile ilişkili pek çok klinik durumdan sorumlu olan patofizyolojik kısır döngüyü oluştururlar. Bu patofizyolojik kısır döngünün engellenmesi, KY’nin etkili tedavilerinden çoğunun temelini oluşturur (18, 19).

Erken dönemde kompensatuar mekanizmaların devreye girmesi ile sol ventrikül fonksiyonu fizyolojik aralıkta tutulur ve fonksiyonel kapasite korunur. Ancak nörohormonal ve sitokin sistemlerinin sürekli aktivasyonu ve sol ventrikül yeniden şekillenmesi (remodelling) semptomatik kalp yetersizliğine ilerlemeye neden olur (20):

Başlıca kompensasyon mekanizmaları şunlardır (20):

1. Frank-Starling mekanizması,
2. Nörohormonal adaptasyon,
3. Ventriküler yeniden şekillenme (remodeling),
4. Sol ventrikül tersine yeniden şekillenmesi.

1. Frank-Starling mekanizması

Frank-Starling yasası kalp dokusu akut olarak hasar gördüğünde atım hacmini korumaya çalışan ve kronik KKY'de kompanseuar rol oynayan intrinsik bir mekanizmadır. Frank-Starling yasası, miyokard liflerinin kasılma öncesi uzunluğu ile kasılmayla oluşan kuvvet arasındaki ilişkiye dayanır. Sarkomerlerin uzunluğu ile kas liflerinin gerginliği arasında bir ilişki vardır. Sarkomerler optimum boyda iken maksimum kasılma sağlanmaktadır. Eğer sarkomerler bu optimal uzunluğa kıyasla birbirlerine daha yakınsa kasılmanın gücünde de azalma olacaktır. Ventriküllerin diyastolik hacmi arttıkça miyokard lifleri daha fazla gerilecektir. Normal fizyolojik aralık dahilinde, miyokard lifleri ne kadar gerilirse, kas liflerindeki gerilim de o kadar büyük olur ve uyarıldığında ventrikül kasılma kuvveti de artar. Frank-Starling yasasında ön yük arttıkça ventriküler atım da artmaktadır. Nörohormonal aktivasyonla beraber kardiyak hasardan dakikalar sonra adaptif bir rol oynar. Kronik süreçte su, sodyum tutulumu ve venokonstrüksiyon, vücudun Frank-Starling mekanizmasını kullanarak ön yük ve sol ventrikül dolum basıncını artırmaya yönelik girişimleri olarak görülebilir. Bu adaptasyonlar, muhtemelen kalp yetersizliği olan hastaların yaşadığı nefes darlığına neden olan anormal olarak yüksek pulmoner kapiller basınç ve arter basınçlarına yol açarlar (21, 22, 23).

2. Nörohormonal aktivasyon

Dolaşımdaki kan hacminin kontrolü önemli olup fizyolojik kardiyovasküler homeostazı korumak için kritik öneme sahiptir. Periferik dolaşımın arteriyel kan hacmindeki değişiklikleri, aort ve karotis sinüsünde bulunan baroreseptörler tarafından algılanır. Sağlıklı bireylerde, "yüksek basınç" karotis sinüs ve aortik arktaki baroreseptörler aracılığıyla ve "düşük basınç" kardiyopulmoner mekanoreseptörleri aracılığıyla algılanıp, kalp ve periferik dolaşımdaki sempatik uyarımı azaltıcı sinyalleri merkezi sinir sistemine iletimini sağlar. Baroreseptörlerin aktivitesi, kalbin pompalama kapasitesindeki değişikliklere ve arteriyel kan miktarına cevaben azalır. Böylece, periferik vazokonstrüksiyon, kontraktilite ve kalp hızını arttıran sempatik uyarımın refleks artışı ve parasempatik

uyarımın azaltılarak ortalama arter basıncı artırılarak kan hacim ve basınç kontrolü sağlanmış olur.

KY'de görülen ortalama arter basıncındaki azalma sempatik sinir sisteminin (SSS) uyarılıp katekolaminlerin salınmasına (norepinefrin ve epinefrin) neden olur. Sempatik sinir sistemi β_1 , β_2 ve α_1 reseptörleri aracılığıyla etki etmektedir. KY hastalarında α_1 reseptörleriyle birlikte hem β_1 hem de β_2 reseptörleri de aktive olur. Bu uyarım ile miyokard toksisitesi, azalmış EF, aritmi ve taşikardiler görülebilmektedir. Periferik damarlardaki β_1 ve α_1 reseptörlerinin aktivasyonu, vazokonstriksiyona, sodyum ve su tutulumuna neden olan renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna yol açarak ortalama arter basıncını arttırmaktadır (25).

KY kompensasyon mekanizması olarak adrenerjik sinir sistemi, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktive olur ve nörohormonların salınımı artar. Böylece vücutta su ve tuz tutulumu artar, periferik arteriyel vazokonstriksiyon olur ve miyokardiyal kontraktilite artar. Aslında nörohormon terimi nöroendokrin sistemden salınan molekülleri tarif etmek için kullanılsa da, bu grupta yer alan norepinefrin (NE) ve anjiyotensin II'nin kalpte de sentezlenerek otokrin ve parakrin etkilerinin olduğu son yıllarda ortaya koyulmuştur (24).

3. Sol ventrikül yeniden şekillenmesi

Kalpdeki kronik hemodinamik stres, yeniden şekillenme (remodeling) olarak bilinen ventrikülün büyüklüğü, şekli, yapısı ve fonksiyonunda değişikliklere neden olur. Basınç yükü, hacim yükü veya kardiyak hasar sonrasında meydana gelebilir. Basınç yükü artışı, duvar kalınlığının artması ile karakterize konsantrik remodeling gelişmesine yol açarken; hacim yükü artışı kardiyak boşluklardaki genişleme ve kalp kitlesinde artış ile karakterize olan egzantrik remodeling gelişmesine neden olur (27, 28). İlk aşamada kardiyak debiyi düzenlemek için yapılan kompensatuar bir mekanizma olmasına rağmen uzun dönemde kalbe olumsuz etkileri vardır. Bu süreçte, kardiyak miyosit ve ekstrasellüler matriks komponentlerin yapı ve volümünde, sol ventrikül geometrisinde değişiklikler gerçekleşir. Miyositlerde eksitasyon-kontraksiyon değişiklikleri, hipertrofi, progresif miyosit kaybı, betaadrenerjik sinyalde desensitizasyon en belirgin değişikliklerdir. Ayrıca tümör

nekroz faktörü (TNF) ve interlekin 1 (IL-1) sikotinlerinin de kardiyak hasara yanıt olarak miyokard tarafından lokal salınımı, yeniden şekillenme sürecinde etkilidir. Hatta, KY hastalarında, proinflatuar sitokin olan TNF artmış seviyeleri advers olaylarla ilişkili bulunmuştur (20).

4. Sol ventrikül tersine yeniden şekillenmesi

Bazı klinik çalışmalar, KY morbiditesi ve mortalitesi üzerine etkili medikal ve cihaz tedavilerinin, SolV hacmi ve kütlesinin azalmasına neden olduğunu ve ventrikülün daha normal olan eliptik şeklini geri aldığını göstermiştir. Bu sürece ‘tersine yeniden şekillenme’ denilmektedir. Mekanizması net anlaşılmamakla birlikte, gen ekspresyonlarındaki değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir (20).

Tablo 2.5. Kalp yetersizliğinde nörohormonal aktivasyonun temel unsurları

Vazokonstriktör/Antinatriüretik Mitojenik Faktörler	Vazodilatör/Natriüretik Antimitojenik Faktörler
Renin- anjiotensin- aldosteron sistemi Sempatik sinir sistemi Arginin-vasopressin Endotelin Sitokinler	Natriüretik peptidler Adrenomedullin Bradikinin Vazodilatör prostaglandinler Dopamin NO

2.1.5. Etiyoloji

Birçok hastada KY’ye neden olabilecek kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan farklı patoloji mevcuttur. Bu farklı patolojilerin tanımlanması, spesifik terapötik fırsatlar sunabileceğinden, tanısal çalışmanın bir parçası olmalıdır. Hipertansiyon ve diyabet, kalp yetersizliği etiyolojisinde pek çok olguda katkıda bulunan etmenler olsa da, koroner arter hastalığı sistolik KY olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir. Kalp kapak hastalıkları da başlangıçta hemodinamik yük artışına ve sonrasında miyokard değişikliklerine yol açarak KY’ye yol açarlar ve KY nedenlerinin yaklaşık %10’unu oluştururlar (4, 18).

KY etiyolojileri:

• **Miyokard hastalıkları**

1- İskemik kalp hastalığı

- o Miyokardda skar oluşumu
- o Miyokard baskılanması (stunning/hibernasyon)
- o Epikardiyal koroner arter hastalığı
- o Anormal koroner mikrosirkülasyon
- o Endotel fonksiyon bozukluğu

2- Toksik hasar

- o Maddenin kötü kullanımı: Alkol, kokain, amfetamin, anabolik steroidler
- o Ağır metal: Bakır, demir, kobalt, kurşun
- o İlaçlar: Sitotoksik ilaçlar, immunmodülatuar ilaçlar, antidepresanlar, antiaritmikler, NSAID, anestetikler
- o Radyasyon

3- İmmün aracılı enflamatuar hasar

- o Enfeksiyöz: Bakteri, spiroketler, mantarlar, protozoalar, parazitler, riketsiyalar, virüsler
- o Nonenfeksiyöz: Lenfositik/dev hücreli miyokardit, otoimmun hastalıklar, hipersensitivite ve eozinofilik miyokarditler

4- İnfiltrasyon

- o Malignansi: Direk infiltrasyon ya da metastaz
- o Malignansi dışı: Amiloidozis, sarkoidoz, hemakromatozis, glikojen depo hastalıkları, lizozomal depo hastalıkları

5- Genetik nedenler: HCM, ARVD, sol ventrikül “non-compaction”, restriktif kardiomyopati, musküler distrofiler, laminopatiler

6- Metabolik nedenler

- o Hormonal: Tiroid hastalıkları, paratiroid hastalıkları, akromegali, GH eksikliği, hiperkortizolemi, Addison hastalığı, Conn hastalığı, diyabet, metabolik sendrom, feokromasitoma
- o Nutrisyonel: Tiamin, L-karnitin, selenyum, demir, fosfat, kalsiyum eksiklikleri, obezite

• Anormal dolum durumları

1- Hipertansiyon

2- Kapak ve miyokardda yapısal defektler

- o Kazanılmış: Mitral, triküspit, aort, pulmoner kapak hastalıkları
- o Genetik: Atrial septal defekt, ventriküler septal defekt

3- Perikardiyal ve endomiyokardiyal patolojiler:

- o Perikardiyal: Konstriktif perikardit, perikardiyal efüzyon
- o Endomiyokardiyal: Hipereosinofilik sendrom, endomiyokardiyal fibrozis, endokardiyal fibroelastozis

4- Yüksek debili durumlar: Ciddi anemi, sepsis, tirotoksikoz, Paget hastalığı, gebelik, arteriovenöz fistüller

5- Volüm yüklenmesi: böbrek yetersizliği, iyatrojenik sıvı fazlalığı.

• Aritmiler

1- Taşıaritmiler: Atriyal, ventriküler aritmiler

2- Bradiaritmiler: Sinüs nod fonksiyon bozukluğu

2.1.6. Belirti ve Bulgular

Erken evrelerde KY tanısının konulması zor olabilmektedir (29, 30). KY'nin pek çok bulgusu, sodyum ve su tutulumundan kaynaklanır, bu yüzden de özgül değildir (Tablo 2.6). Çevresel (periferik) ödemin de başka birçok nedeni vardır ve özellikle özgüllüğü olmayan bir bulgudur, ayrıca diüretik tedavi ile hızla gerileyeceğinden bu tedaviyi almakta olan hastalarda saptanmayabilir. Bu durumda tedavi alan hastaları değerlendirmek daha da güçleşir. Fizik muayene, laboratuvar verileri ve yardımcı testlerin uygulanması da dahil olmak üzere kapsamlı bir değerlendirme kalp yetersizliği yönetim sürecini en üst seviyeye çıkarmak adına çok önemlidir. Hastalarda görülen en yaygın semptomlar sistemik ve pulmoner konjesyonla ilintili olup, dispne ve periferik ödem genellikle tıbbi tedavi ihtiyacının temel nedenidir. ADHERE veri tabanında dispne, hastaların %89 unda görülen bir semptom olarak ortaya çıkarken çoğu hasta hastalığın başlangıç evresinde asemptomatik seyretmektedir (37). Yüksek juguler ven basıncı ve kalp tepe vurusunun yer değiştirmesi gibi daha özgül bulguları tespit etmek daha da zordur ve bu yüzden tekrarlanabilirliği daha azdır (aynı hastayı muayene eden farklı hekimler arasında görüş birliği zayıftır) (31, 32).

Belirti ve bulguların saptanması ve yorumlanması, obez bireylerde, yaşlılarda ve kronik akciğer hastalığı olanlarda özellikle zor olabilir (33, 34). KY olan genç hastalar genellikle yaşlı hastalarla karşılaştırıldığında farklı bir etiyoloji, klinik tablo ve sonuçlara sahiptir (35, 36).

İleri KY hastalarında CO'daki ciddi düşüşe sekonder dokularda hipoperfüzyon bulgularının görülmektedir. Bu hastalarda nabız basıncının daralması, sinüs taşikardisi, terleme ve periferik vazokonstriksiyon kalp yetersizliğinin derecesi hakkında bize bilgi verir. Bu hastalarda doku perfüzyonunun azalması ile beraber soğuk, soluk ve bazen de siyanotik ekstremiteler izlenebilir (38).

Kalp yetersizliğinde yeni tanımlanan bir semptom olan bendopne ise hastanın öne eğilmekle nefes darlığı hissetmesidir. Bendopne tarifleyen kalp yetersizliği hastalarının sağ atriyal, sağ ventrikül sistolik, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller uç basıncının daha yüksek ve pulmoner arter oksijenizasyonunun daha düşük olduğu bulunmuştur (39).

Tablo 2.6. Kalp yetersizliği semptom ve bulguları

Tipik Semptomlar	Spesifik Bulgular
Dispne Ortopne Paroksizmal nokturnal dispne Yorgunluk	Juguler ven basıncında artış Hepatojuguler reflü Üçüncü kalp ses (gallop ritmi) Kalp tepe vurusunun sola kayması
Daha Az Görülen Tipik Semptomlar	Daha Az Görülen Spesifik Bulgular
Nokturnal öksürük Hırıltı Anoreksiya Konfüzyon (yaşlı) Depresyon Palpitasyon Senkop Karın şişliği Baş dönmesi Bendopne (39)	Kilo alma (>2 kg/hafta) Kilo kaybetme (ileri kalp yetersizliği) Periferik ödem (ayak bileği çevresi) Akciğerde raller Plevral efüzyon Kardiyak üfürüm Taşikardi Takipne Cheyne-Stokes solunumu Peritonda asit birikimi

Her başvuruda, semptomlar ve KY belirtileri, özellikle konjesyon belirtileri dikkatle değerlendirilmelidir. Semptom ve belirtiler, hastanın tedaviye yanıtını ve zaman içindeki gelişimini izlemede önemlidir. Tedaviye rağmen semptomların devam etmesi, genellikle ek tedavi ihtiyacını gösterir ve semptomların kötüleşmesi ciddi bir gelişmedir ve acil tıbbi müdahaleyi gerektirebilir (4).

Framingham çalışmasının sonuçlarından çıkarılmış olan KY tanı kriterleri, KY'nin klinik bir tanı olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada iki majör veya bir majör ve iki minör kriterin aynı anda bulunması KY tanısı için kriter olarak kabul edilmiştir. Minör kriterler ise sadece başka bir tıbbi rahatsızlık ile açıklanamadıkları zaman kriter olarak kabul edilmiştir (40). KY için Framingham kriterleri Tablo 2.7'de belirtilmiştir.

Tablo 2.7. Kalp yetersizliğinde Framingham kriterleri

Majör Kriterler	Minör Kriterler
PND Boyun ven distansiyonu Raller Radyografik kardiyomegali Akut pulmoner ödem S3 gallop (üçlü ritim) Cvp >16 cmH ₂ O Hepatojuguler reflü Dolaşım zamanı >25 sn Tedaviye yanıt olarak 5 günde >4,5 kg zayıflama	Bilateral bilek ödemi Gece öksürüğü Efor dispnesi Plevral efüzyon Taşikardi (kalp hızı >120) Hepatomegali Vital kapasite maksimum değerinin 1/3 oranında azalma

2.1.7. Kalp Yetersizliği Hastasında Genel Tanısal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri

2.1.7.1. Laboratuvar tetkikleri

KY tanısı düşünülen hastalarda başlangıç olarak yapılması önerilen testler serum natriüretik peptidlerin ölçümü, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografidir (4). Bu başlangıç tetkikleri ile, KY sendromu ile ilişkili potansiyel geri döndürülebilir ve düzeltilebilir nedenleri tanımak, komorbiditeleri belirlemek, tedavi öncesi ve sırasındaki anormallikleri izlemek, düzeltmek ve hastalığın ağırlığını belirlemek hedeflenir (41).

Yeni başlangıçlı KY ve kronik KY'nin akut dekompanseasyonu olan hastalarda Natriüretik peptitler, elektrolitler, kan üre nitrojen (BUN), serum kreatinin, hepatik enzimler, açlık lipid profili, tiroid hormonları, transferrin saturasyonu, ürik asit, tam kan sayımı ve idrar tahlili yapılmalıdır. Seçilmiş hastalarda hemakromatozis, romatolojik hastalıkları, amiloidoz, feokromositoma gibi hastalıklardan şüphe edildiğinde bunlara yönelik tanısal testler yapılmalıdır (18).

BNP veya BNP'nin N-terminal pro-hormonunun (NT-proBNP) plazma konsantrasyonlarının ölçümü, kalp yetersizliğinin (hem HFrEF hem de HFpEF) teşhisinde mükemmel duyarlılık ve özgüllük göstermektedir (42). BNP, her iki ventrikülde ve daha az oranda atriyumda salgı granülleri olarak depolanan pro-BNP

formundan üretilen, 108-amino asit polipeptit öncüsü olan bir nöro-hormondur. Hacim genişlemesi ve basınç aşırı yüklenmesine cevap olarak, pro-BNP ventriküllere salgılanır ve bir dizi kimyasal işlem sonrasında BNP formuna dönüştürülür. NT-proBNP ve BNP, kalp yetersizliği tedavisinde hem tanı hem de prognostik belirteç olarak klinik olarak oldukça önemlidir. Natriüretik peptitlerin plazma konsantrasyonu, ekokardiyografiye ulaşımın kısıtlı olduğu durumlarda başlangıç tanı testi olarak kullanılabilir. Belirtilen limit değerler akut olmayan KY için; BNP <35 pg/ml ve NT-proBNP <125 pg/ml'dir. Akut başlangıçlı durumlarda ise bu değerler BNP <100 pg/ml ve NT-proBNP <400 pg/ml olarak belirtilmiştir. Güncel kılavuzlarda NP düzeylerinin KY tanısını dışlamada kullanılması önerilmektedir (4). NP düzeyleri belirtilen değerlerin altında ise ekokardiyografi ile değerlendirmeye gerek yoktur. Kalp yetersizliği dışında NP düzeylerini etkileyen diğer durumlardan bazıları ise atriyal fibrilasyon (AF), yaş, renal yetmezlik, obezitedir. Diğer taraftan, obez hastalarda NP düzeyleri orantısız olarak düşük olabilir (34, 43, 44).

Hematolojik patolojiler kalp yetersizliği olan hastaların %40'ında mevcuttur. Düşük hemoglobin düzeyleri daha ciddi KY semptomları, azalmış egzersiz toleransı ve yaşam kalitesi ve artmış mortalite ile ilişkilidir (45). Kalp yetersizliği olan hastalarda özellikle akut dekompanseasyon döneminde sodyum anormallikleri yaygındır ve prognostik önem taşır (46). Demir eksikliği, diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi KY'de de sık karşılaşılan bir sorundur. KY hastaları arasında demir eksikliği hastalığın prognozunu kötüleştiren bir faktördür (47). Yapılan çalışmalar sonucuna göre intavenöz (iv) demir (tercihen ferrik karboksimaltoz) tedavisi, KY hastalarının serum ferritin düzeyleri <100 µg/L ya da ferritin düzeyleri 100 ila 299 µg/L arasında olup da transferrin saturasyonu <%20 olanlarda egzersiz kapasitelerini artırıp hastaneye yatış ihtiyaçlarını azaltmıştır (48, 49, 50).

Hiponatremi, bozulmuş bilişsel ve nöromusküler fonksiyonla ilişkilidir ve hiponatremi tablosu inatçı olduğunda, hastanede uzun kalış süresi ve yüksek mortalite riski için güçlü bir şekilde prognostiktir (51). Diüretik tedavi ve ACE inhibitörleri (ACEi) ya da anjiyotensin reseptör blokerlerini (ARB) içeren kalp yetersizliği tedavileri, kandaki üre azotunu ve kreatinin seviyelerini arttırabilir. Dekompanse KY teşhisi ile hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %60 ila

%70'inde hesaplanan glomerüler filtrasyon hızında azalma, %20 ila %30 arasında ise hastanede kaldıkları süre içerisinde kreatinin seviyelerinde $>0,3$ mg/dl'lik bir artış gözlemlenmiştir (52). Bu durum başlangıçtaki BUN ve serum kreatinininden bağımsız olarak mortalite ön görücüsüdür (53, 54).

Özellikle sağ kalp yetersizliğinin eşlik ettiği durumlarda karaciğer konjesyonuna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülebilir. Ayrıca ciddi KY olan hastalarda miyokard doku hasarını gösteren serum troponin I ve T düzeylerinde de yükselme saptanabilir. Akut dekompanze KY ve ayakta tedavi edilen kompanze olmuş KY hastalarında artan troponin seviyesi, artan ölüm riski ile ilişkilidir (55,56).

2.1.7.2. Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyogram (EKG) rutin değerlendirmenin bir parçasıdır. KY olan hastalarda EKG nadiren normaldir fakat nonspesifik bulgular içerebilir. Akut KY semptomları ile başvuran ve tanı konulan hastalarda normal EKG görülme oranı %2'nin altındadır. Akut olmayan tablo ile karşımıza çıkan hastaların ortalama %13'ü normal EKG ye sahiptir. EKG'nin KY için spesifitesi %89'dur (30, 31).

En sık EKG bulgusu sinüs taşikardisidir. Hastaların %20 ile %30'u atriyal fibrilasyon (AF) ile başvurur. EKG'lerin önemli bir kısmı geniş QRS'li yavaş iletim anormalliği gösterirler; bunların çoğu sol dal bloğuna bağlıdır (30, 31). EKG, daha önce geçirilmiş miyokard enfarktüsüne bağlı patolojik Q dalgaları, kalp boşluklarının dilatasyonu, miyokard hipertrofisi, depo hastalıklarına bağlı ileti defektleri, ventriküler ve supraventriküler aritmiler hakkında bilgi verir. Kalp yetersizliğine neden olan bazı hastalıkların EKG bulguları, tanı sürecinde spesifik patolojiler açısından şüphe etmemizi sağlar. Kardiyak amiloidozda görülen düşük voltaj ve ön yüz göğüs derivasyonlarındaki psödoenfarkt patern, aritmojenik sağ ventrikül (SağV) displazisinde görülen 'epsilon' dalgaları tanı koyma sürecinde önemli bulgulardır. Tedavi şeklinin seçiminde de EKG önemli bir yere sahiptir. Sol dal bloğu (LBBB) ve QRS süresi >130 msn olan hastalarda kardiyak resenkronizasyon terapisi (CRT), EKG verileri baz alınarak uygulanmaktadır (57, 58).

2.1.7.3. Göğüs radyogramı

Kalp yetersizliği tanısında ilk incelenecek yöntemlerden biri olmasına rağmen tek başına özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür. Kardiyak yapılar ve sınırları, pulmoner parankim ve damarsal yapılar, kostofrenik ve kostokardiyak sinusler değerlendirilmesi gereken yapılardır (20).

Standart bir telekardiyografide kardiyotorasik oran 0,5'in üzerinde ise kardiyomegali olarak değerlendirilir. Kardiyomegali, telekardiyografide en sık rastlanan KY bulgusudur. Bunun haricinde pulmoner konjesyon, interlober fissürlerde sıvı birikimi, yalancı (Fantom) tümör, Kerley B çizgileri ve çoğunlukla iki taraflı (ya da izole sağ tarafta) plevral efüzyon görülebilir (33, 59).

2.1.7.4. Ekokardiyografi

Kolayca erişilebilen, invaziv olmayan, hızlı ve güvenli bir yöntemdir. Kalp boşluklarının anatomisi (örn. hacimler, geometri, kütle), ventrikül işlevleri (örn. SolV işlevleri ve duvar hareketleri, SağV işlevleri), pulmoner arter basıncı, perikard, kapak fonksiyonları hakkında bilgi sağlar. Standart yetişkin TTE muayenesi 2D, Mmode ve doppler görüntüleme kombinasyonundan oluşur (20, 59).

Kalp yetersizliğinde ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmeler:

1- İki boyutlu ve "M-Mod" ekokardiyografi:

- Sol ventrikül çapları, volümleri ve ejeksiyon fraksiyonu
- Mitral E dalgasının interventriküler septumdan uzaklığı
- Sol ventrikül kitlesi
- Sol ventrikülün bölgesel fonksiyonlarının değerlendirilmesi
- Duvar hareket skrolama sistemi

2- Doppler ekokardiyografi

3- Kalp atım hacmi ve kalp debisi

- dp/dt
- Miyokard performans indeksi (MPI, "Tei indeksi")
- Renkli doku doppler ekokardiyografi

4- "Strain" ve "strain hız" görüntüleme:

- Doku doppler "strain" ve "strain hız" görüntüleme
- İki boyutlu "strain" görüntüleme
- "Speckle Tracking" (noktasal takip) görüntüleme
- "Velocity Vector Imaging (VVI)" (Hız vektör görüntüleme)

Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde LVEF kullanılır. Ancak LVEF hacim, ön yük, ard yük, kalp hızı ve kapak işlevlerine bağlı olduğu için bir kasılma göstergesi değildir ve atım hacmi (stoke volüm) ile aynı anlama gelmez. Atım hacmi, KEF- KY hastalarında ve SolV konsantrik hipertrofinde azalabilirken, DEF-KY hastalarında SolV genişlemesine bağlı olarak korunabilir. Bu yüzden EF klinik bağlamda yorumlanmalıdır.

Ejeksiyon fraksiyonunu değerlendirmede önerilen ekokardiyografik yöntem modifiye biplan Simpson yöntemidir. Bu yöntem kullanılırken endokard sınırının hassas bir şekilde çizilmesi gerekmektedir, aksi takdirde görüntü kalitesinin yetersiz olduğu durumlarda (endokard sınırının %80'in yeterli olarak görüntülenmesi) yanlış olarak yorumlanabilir. Bu yanlış yorumlamanın önüne geçmek için endokard sınırlarını bir kontrast madde kullanarak işaretleme önerilmektedir (59).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY ve ODEF-KY hastalarında altta yatan patofizyolojik fonksiyon bozukluğun sebebi SolV diyastolik işlev bozukluğu olduğu düşünülmekte olup, bu tip KY'nin tanısında SolV diyastolik işlev bozukluğunun tespiti önemlidir (60).

SolV sistolik ve diyastolik fonksiyonunu değerlendirilmesinde, mitral annulusun septal ve lateral taraflarının hareketinin hızını ölçmede Doku Doppler İnceleme (TDI) kullanılır. Miyokardiyal velositelerin 3 temel komponenti vardır: sistolik dalga (S'), erken diyastolik dalga (e') ve geç diyastolik dalga (a'). Normalde lateral anulus, septal mitral anulustan daha yüksek hızlara sahip olma eğilimindedir (60). Normal bir e' (gerçek zamanlı pulsed TDI ile ölçülen, >8 cm/s septal, >10 cm/s lateral veya >9 cm/s ortalama) KY hastalarında çok nadirdir. E velositesinin (transmitral akım paterninden elde edilen erken E dalgası), e' velositesine oranı, sol atriyal dolma basıncı ve SolV doluş basınçları ile doğrusal bir ilişki göstermektedir. Bu yüzden, SolV diyastolik işlev bozukluğunun ekokardiyografik kanıtı azalmış e'

(e' ortalama 15) veya bu parametrelerin birleşiminden oluşur. E/e' oranının ≥ 15 olduğu olguların büyük çoğunluğu yüksek pulmoner kapiller kama basıncına (PKKB) sahiptir ve bu oranın ≤ 8 olduğu olguların da bu basınçları genellikle düşüktür (63, 64).

Diyastolik fonksiyon bozukluğun 4 evresi vardır. Evre 1 diyastolik fonksiyon bozukluğu da anormal relaksasyon olup dinlenme esnasında minimal semptom veya semptomsuz hastalardır. Evre 2 diyastolik fonksiyon bozukluğu da mitral akım velositelerinde yalancı normalizasyon örneği ve dinlenme esnasında artmış dolum basınçları vardır. Evre 3'te diyastolik fonksiyon bozukluğu restriktif geri dönüşümlü dolum örneği tanımlayıp dinlenme esnasında ciddi artmış dolum basınçları saptanır. Son dönem kalp yetersizliği hastalarında yoğun diürece rağmen ciddi kompliyans bozukluğu olabilir ve ciddi restriktif bulgular saptanabilir. Evre 4 restriktif geri dönüşümsüz dolum örneğiyle karakterizedir. Bu durum daha ciddi klinik ve hemodinamik tabloya sebep olur. Prognoz açısından önemli bir bulgudur (66).

Ekokardiyografi incelemesinin bir diğer parçası, sağ ventrikül (SağV) ve sağ atriyal (SağA) boyutlar, SağV sistolik fonksiyonu ve pulmoner arter basıncı tahmini dahil olmak üzere, SağV yapısının ve fonksiyonunun değerlendirilmesidir. SağV sistolik fonksiyonunu yansıtan parametreler arasında, triküspit anüler plan sistolik hareket (TAPSE; anormal TAPSE $<15-17$ mm SağV sistolik fonksiyon bozukluğunu gösterir) ve doku dopplerden türetilmiş triküspit lateral anüler sistolik hız (s') (s' hız $<9,5$ cm/s SağV sistolik fonksiyon bozukluğunu gösterir) çok önemlidir (67). Sistolik pulmoner arter basıncı, maksimum triküspit regurjitan jetin ve triküspit sistolik gradientin optimal bir kayıttan elde edilmesi ile birlikte, inferior vena kava (IVC) boyutu ve solunumla varyasyonu temelinde RA basıncı tahmini ile elde edilir (66). SağV boyutu geleneksel iki boyutlu ekokardiyografi ile rutin olarak değerlendirilmelidir. Üç boyutlu ekokardiyografide deneyim sahibi olan merkezlerde, SağV hacimlerinin bilinmesi klinik olarak önemli olduğundan, SağV hacimlerinin üç boyutlu ölçümü önerilmektedir (68).

Günümüzde popülerite kazanan ve KY hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem "strain" görüntüleme teknikleridir. KY'nin, standart ekokardiyografi ile henüz saptanamadığı dönemde belirlenebilmesi, geri

dönüşümsüz ventrikül fonksiyon bozukluğunun ve kalp yetersizliğinin engellenmesinde büyük öneme sahiptir. Hız vektör görüntüleme, diğer “strain” görüntüleme yöntemine göre ise daha yeni bir yöntemdir (68).

Kalp yetersizliğinde kullanılan bir diğer yöntem, transözofageal ekokardiyografi (TEE); akustik penceresi yetersiz olan, obez, kronik akciğer hastalığı bulunan ya da mekanik ventilatördeki hastalara uygulanan bir tetkik olup rutinde her hastada kullanılan bir yöntem değildir; bununla birlikte, kapak hastalığı, şüpheli aort diseksiyonu, şüpheli endokardit veya konjenital kalp hastalığı olan ve kardiyoversiyon gerektiren AF hastalarında kavite içi trombüsün dışlanması gibi durumlarda gerekli olabilir (4, 68).

Miyokard iskemisini değerlendirmede, miyokard canlılığı ve kapak hastalığı olan hastaların bir kısmında (dinamik mitral kapak yetersizliği, düşük akımlı-düşük gradientli aort kapak darlığı gibi) egzersiz veya farmakolojik stres ekokardiyografisi kullanılabilir (69,70).

2.1.7.5. Kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme

Kardiyak MR, kardiyak volüm, her iki ventrikül EF ve kitle/kitle indekslerinin hesaplanmasında altın standarttır (71). T1, T2 ve sine görüntüleme özellikleri ve gadolinyum tutulumuna göre kardiyak MR, KY’nin etiyolojisinin anlaşılmasında önemli bir yere sahiptir. Kardiyak MRG, iskemik ve iskemik olmayan-miyokard, skar ve miyokard fibrozisi varlığı ile amiloidoz, sarkoidoz, Chagas hastalığı, Fabry hastalığı, “non-compaction” kardiyomiyopati ve hemokromatozis gibi tanılara spesifik miyokard tutulumunu göstermede oldukça başarılı bir tetkiktir (72, 73). KMR, miyokard fibrozunu T1 haritalaması ile birlikte geç gadolinyum artışı (LGE) kullanarak değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir ve KY etiyolojisinin belirlenmesi için yararlı olabilir (75, 76). Kardiyak MR, glomerüler filtrasyon hızı ($GFR < 30 \text{ mL/dk/1,73m}^2$) olan hastalarda renal fibrozisi tetiklemesi nedeniyle kontrendikedir (74).

2.1.7.6. Kardiyak bilgisayarlı tomografi

Kalp yetersizliği olan hastalarda bilgisayarlı tomografinin (CT) temel kullanım alanı, koroner anatominin invaziv olmayan bir yöntem ile görüntülenmesidir. Ancak, hem kardiyak BT hem de MRI, kalp hızı yüksek hastalarda doğru sonuç vermez. “EKG-gated” kardiyak CT ile kalp boşluklarının boyutları, EF, pulmoner parankimin konjesyon durumu değerlendirilebilir (77, 78).

2.1.7.7. Nükleer görüntüleme

SPECT (Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi) KAH'dan şüphelenildiği durumlarda iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Hem tanısal hem de prognostik bilgi sağlar (79). Aynı şekilde PET (Pozitron emisyon tomografisi) ile iskemi ve canlılık değerlendirilebilir (80).

2.1.7.8. Kardiyopulmoner egzersiz testi

Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) ve 6 dakikalık yürüme testi (6DYT) kalp yetersizliği olan hastaların, prognoz ile ilişkili olan egzersiz kapasitesini ölçer. Kardiyopulmoner egzersiz testi egzersiz toleransının nedenlerinin belirlenmesine, egzersiz kapasitesinin nicelleştirilmesine ve standart stres testinden rutin olarak temin edilemeyen önemli fizyolojik bilgilerin verilmesine izin verir. Kardiyopulmoner egzersiz testi ile oksijen alımı, karbondioksit çıkışı ve dakika ventilasyonu ölçülmektedir (81). Ölçülen bu değerler ile KPET'in standart egzersiz değişkenleri (kalp hızı, kan basıncı, elektrokardiyogram), kardiyak görüntüleme ve egzersiz sırasında invaziv hemodinamik ölçüler birleştiği zaman, organa özgü uyumsuz cevapların türetilmesi için kullanılır (82).

Kalp nakli öncesi rutin değerlendirmenin standart bir parçasıdır (83). Zirve oksijen ihtiyacının 12 ml/kg/dk altında olması ve/veya yaşa göre beklenen egzersiz kapasitesi %50'nin altında olması, 6 dakikalık submaksimal yürüme testinde 300 metrenin altında mesafe alınması kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir (84).

2.1.7.9. Girişimsel tanı yöntemleri

2.1.7.9.1. Koroner anjiyografi

Avrupa Kalp Derneği'nin kalp yetersizliği kılavuzlarına göre medikal tedaviye dirençli angina pectoris, semptomatik ventriküler aritmi veya kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda, yeni tanı kalp yetersizliği ile başvuran hastalarda, eğer hasta koroner revaskülarizasyon için uygunsa koroner anjiyografi düşünülmelidir. İnvasiv olmayan testlerde geri döndürülebilir miyokard iskemisinin kanıtları olan hastalarda, özellikle EF de azalmışsa, anjiyografi düşünülmelidir (85, 86).

2.1.7.9.2. Sağ kalp kateterizasyonu

Sağ kalp kateterizasyonu, sağ atriyum (SağA), SağV, PKKB, pulmoner arter (PA) basıncının değerlendirilmesinde, termodilüsyon veya Fick yöntemiyle kardiyak debi ve volüm hesaplamasında, komplike akut miyokard enfarktüsünde hemodinamik değerlendirmede, şokun ayırıcı tanısında, ciddi sol ventrikül yetersizliğinde tedaviye yön vermede, kalp transplantasyonu öncesi değerlendirmede, perikard hastalıklarının ayırıcı tanısında, intrakardiyak şantların değerlendirilmesinde kullanılır. Ayrıca sağ kalp kateterizasyonu pulmoner hipertansiyon tanısı için altın standart olup prognoz, tedaviye yanıt gibi değerlendirmeleri sağlar. Basınçların direkt olarak elde edilmesi ve akımların da indirekt olarak ölçülmesiyle sağ atriyum basıncı, kardiyak debi, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler rezistans (PVR) gibi prognostik bilgiler elde edilir. Hastaların semptomlarının nedeni konusunda belirsizlik olduğunda (konstriktif ya da restriktif kardiyomiyopati) ve tedaviye karar aşamasında kesin ölçümlerin gerekli olduğu durumlarda (kalp transplantasyonu için hasta seçimi gibi) kateterizasyon önemli yarar sağlar. Sağ kalp kateterizasyonu ayrıca, klinik olarak anlamlı hipotansiyon, sistemik hipoperfüzyon, inotrop tedaviye bağımlılık veya önerilen tedavilerin ayarlanmasına rağmen sürekli olarak şiddetli semptomlarla komplike olan KY olan hastalarda da değerlidir (20).

ESCAPE çalışmasında, ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda tedaviyi yönlendirmek için yapılan pulmoner arter hemodinamik izlemin morbidite veya mortalite yararı gösterilememiştir (87).

2.1.7.9.3. Endomiyokardiyal biyopsi

Miyokard biyopsisi, konvansiyonel yöntemlerle tanı konulamıyorsa, kendine özgü prognozu olan bir hastalıktan şüpheleniliyorsa veya hasta özel bir tedavi rejiminden faydalanabilecekse yapılır. Miyokardit ve infiltratif hastalık (amiloidoz gibi) şüphesi olan hastalarda endomiyokardiyal biyopsi tanıyı doğrulamak için gerekebilir (88).

2.1.8. İleri Evre Kalp Yetersizliği

İleri evre KY, optimal medikal tedaviye, cerrahiye veya cihaz tedavisine rağmen ilerleyici veya dirençli KY semptom ve bulgularının bulunması durumu olarak tanımlanır. Genel olarak NYHA IIb/ IV, sık hastaneye yatış ihtiyacında olan, AHA sınıflandırmasına göre evre D olguları kapsar. Gerçek prevalansı konusunda net veriler olmamakla beraber, kronik KY olgularını kapsayan büyük kayıt çalışmalarından gelen veriler, ileri evre KY prevalansının %5-10 olduğunu göstermektedir (89). Kronik KY’de 1 yıllık mortalitenin %7,2 olduğunu gösterirken, ileri evre KY olgularında 1 yıllık sağkalım %25 olarak bildirilmektedir (93). İleri evre KY olguları her ne kadar KY havuzunun %5-10’unu oluştursa da sık hastane başvuruları ve hastaneye yatış nedeni ile günlük klinik uygulamada söz konusu hasta grubu ile daha çok karşılaşmakta ve tedaviye dirençli olmaları sebebi ile daha çok zaman harcanmaktadır.

İleri evre KY; çeşitli çalışmalarda en sık iki ölçütü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (genellikle <%35) ve fonksiyonel kapasitenin (NYHA III-IV) düşüklüğü ile tanımlanmıştır (90). Avrupa Kardiyoloji Derneğinin bir alt grubu olan Kalp Yetersizliği Birliği (Heart Failure Association – HFA) 2018 yılında bir durum raporu yayınlarak daha önce 2007 yılında tanımlanmış ileri evre KY tanımını güncellemiştir. İleri evre KY olan hastalar, toplam KY popülasyonunun yaklaşık %1 ila %10’unu oluşturur. Daha iyi tedavi ve hayatta kalma oranları nedeniyle ileri evre KY yaygınlığı artmaktadır. Kalp nakli veya uzun süreli mekanik dolaşım destek cihazları gibi gelişmiş tedavilerin uygun şekilde uygulanmasını kolaylaştırmak için ileri evre KY’nin kapsamlı bir tanımı zorunludur (91, 92). Bu rapora göre ileri evre KY tanımlaması Tablo 2.8’de belirtilmiştir.

Tablo 2.8. İleri evre kalp yetersizliği güncel tanım

Güncel Avrupa Kardioloji Derneğinin önerdiği optimal tedavi rejimi almasına rağmen aşağıdaki kriterlerin tümünün varlığı
1- Persistan ve ciddi KY semptomları (NYHA III ya da IV)
2- Düşük LVEF $\leq$ %30, izole sağ ventrikül yetersizliği (örn. ARVD), ameliyat edilemeyen ciddi kapak anormallikleri, konjenital kalp anormallikleri, sürekli yüksek (veya artan) BNP veya NT-proBNP değerlerinin eşlik ettiği ciddi diyastolik fonksiyon bozukluğu veya SolV yapısal bozukluğu ile tanımlanan ciddi kardiyak fonksiyon bozukluğu (ESC KEF-KY kriterlerine göre) gibi tanılardan birine sahip olunması.
3- Yüksek doz diüretik ya da diüretik kombinasyonu ile tedavi gerektiren sistemik ya da pulmoner konjesyon oluşması, düşük debi nedeniyle vazoaktif ya da inotropik ajanlar ile tedavi gerekliliği ya da malign aritmi gibi nedenler yüzünden son 12 ay içinde >1 fazla hastaneye yatış ihtiyacının olması.
4- Kardiyak kökenli olduğu tahmin edilen egzersiz kapasitesinde ciddi bozulma (Egzersiz yapamama veya düşük 6 MWTD <300 metre pVO ₂ <12-14 mL/kg/dk).
± Yukarıdaki kriterlere ek olarak kalp yetersizliğine bağlı kalp dışı organ hasarı (böbrek yetersizliği, karaciğere yetersizliği, kardiyak kaşeksi) ya da tip 2 pulmoner hipertansiyonun eşlik etmesi (Bu kriterin tanıda olma zorunluluğu yoktur).

ARVD; Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi, **BNP;** B Tipi Natriüretik Peptid, **KY;** Kalp Yetersizliği, **LV;** Sol Ventrikül, **LVEF;** Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, **MWTD;** 6 dk Yürüme Testi Mesafesi, **NT-proBNP;** N-Terminal pro B tipi natriüretik peptid, **PVO₂;** Maksimum Egzersiz Oksijen Tüketimi

Avrupa Kardioloji Derneği'nin 2016 yılında yayımladığı kılavuzda kalp transplantasyonuna uygun olan ve tıbbi ve kısa süreli cihaz destek tedavisine rağmen iki ayı aşkın süredir ileri semptomları olan son dönem kalp yetersizliğindeki hastalarda semptomları ve sık hastaneye yatışı azaltarak transplantasyona kadar yaşama olasılığını artırmak amacıyla ventrikül destek cihazı yerleştirilmesi Sınıf 1 düzeyinde tavsiye edilmektedir (4).

Mekanik dolaşım desteği uygulanan hastaların ameliyat öncesi ve sonrası verilerinden bir yol haritası çizmek amacıyla Haziran 2006 yılında "The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support" [Mekanik destek tedavisi için çok merkezli kayıt çalışması (INTERMACS)] data sistemi oluşturulmuştur ve klinisyenler tarafından yeni bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir (91) (Tablo 2.9).

INTERMACS sınıflaması kullanılarak yapılan çalışmalarda Sınıf 1 ve 2'deki hastaların mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bulunmuştur (92, 93).

Tablo 2.9. INTERMACS Sınıflandırması

Düzy	Klinik Durum	NYHA sınıfı	Mekanik Destek Zamanı
Intermacs 1	Şok - preşok	IV	Saatler içinde
Intermacs 2	Genel durumda hızlı bozulma	IV	Günler-hafta
Intermacs 3	İnotropik destek altında stabil hasta	IV	Haftalar
Intermacs 4	İstirahatte semptomatik hasta	Ambulatuvar IV	Haftalar-birkaç ay
Intermacs 5	Egzersiz tolerans bozukluğu	Ambulatuvar IV	Haftalar-aylar
Intermacs 6	Sınırlı egzersiz	IIIB	Aylar
Intermacs 7	İlerlemiş sınıf III semptom	III	

2.1.9. Kalp Yetersizliğinde Prognoz

Morbidite ve mortalite için prognoz tahmini, hastaların, ailelerinin ve klinisyenlerin uygun tedaviye ve zamanlamasına (özellikle mekanik destek tedavisi, transplantasyon gibi) karar vermelerine ve sosyal kaynakların planlanmasına yardımcı olur (4). KY birçok onkolojik hastalıktan daha kötü ve mortal seyretmektedir. KY tanısı alan hastaların %50'sinin 4 yıl içinde hayatını kaybettiği bildirilmektedir (94). Son dönem KY hastalarının prognozları oldukça kötü seyreder. ACC/AHA evrelemesine göre evre D hastaların %50'den fazlası 3 ila 6 ay içinde hayatını kaybetmektedir. KY hastalarının ölümlerinin %90'ından fazlası, ilerleyici kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir (95). Framingham çalışmasının verilerine göre, erkeklerde ortalama sağ kalım 1,7 yıl iken, kadınlarda 3,2 yıldır. Beş yıllık sağkalım ise erkeklerde %25, kadınlarda %38'dir (20). Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında KY prognozu kadınlarda erkeklere göre daha iyidir. Ancak aynı derecede sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olduğunda bile kadınların fonksiyonel kapasitesi erkeklere göre daha düşüktür.

Kalp yetersizliğinde ölümün %90'dan fazla sebebi kardiyovasküler kaynaklıdır. En önde gelen ölüm sebepleri ise kötüleşen KY (dekompansasyon) ve ani kardiyak ölümdür (96). “Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure” (MERIT-HF) çalışmasında NYHA sınıf II olan hastalar daha çok ani ölüm (%64) nedeniyle kaybedilirken, NYHA sınıf IV hastalarında ise

ani ölüm daha azdır (%33) ve hastalar ağırlıklı olarak pompa yetersizliği nedeniyle kaybedilmektedir (97).

Seattle Kalp Yetersizliği Modeli, klinik çalışmalarda KY hastaları arasında sağkalımın öngördüklerini retrospektif olarak araştırmak suretiyle elde edilmiştir. Bu model, kolayca elde edilen demografik, klinik, farmakolojik ve laboratuvar özelliklerinin kullanımı ile 1, 2 ve 3 yıllık sağkalımın doğru bir tahminini sağlar (20). KY’de kötü sağ kalımla ilgili genel klinik belirleyiciler;

- İleri yaş
- NYHA fonksiyonel sınıf artışı
- Ciddi azalmış SolV ejeksiyon fraksiyonu (EF <%25) yaygın kardiyak yeniden şekillenme (LVEDÇ >65 mm) azalmış kardiyak indeks (CI <2,5)
- Eşlik eden diyastolik fonksiyon bozukluğu (restriktif mitral akım ve genişlemiş LA) ve artmış nabız basıncı
- Azalmış sağ ventrikül fonksiyonu
- Atrial fibrilasyon, taşikardi ve azalmış kalp hızı değişkenliği
- Maksimum egzersizle düşük zirve VO_2 (14 ml/kg/dk), egzersize düşük kalp hızı cevabı, artmış periferik kemosensitivite (hipoksiye ventilasyon cevabı), düşük VE/VCO₂
- Yüksek BNP ve NT-proBNP seviyeleri
- Norepinefrin, renin, arginin vazopressin, aldosteron, endotelin-I, TNF, kardiyak troponin T ve I, CRP gibi diğer kardiyak ve nörohormonal belirteçlerde artış
- Anemi
- Düşük doku perfüzyon belirleyicileri
 - o Düşük ortalama arteriyel basınç
 - o Böbrek yetersizliği (kreatin klirensi <60 ml/dk)
 - o Diüretiklere azalmış cevap ve tıbbi tedavi ile hemodinamik ve yapısal düzelmenin (ters yeniden şekillenme) yokluğu
 - o İnatçı konjesyon ve sıvı birikimi bulguları
 - o Serum sodyum <135 mg/dl
- Kardiyak dissenkroni (QRS >130 msn sol dal bloğu)

- Depresyon
- Nokturnal Cheyne-stokes solunumu ve obstrüktif uyku apnesi

2.1.10. Kalp Yetersizliğinde Tedavi

KY hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek (örn. ödem), hastane başvurularını önlemek, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Mortalite ve hastaneye başvurusunda azalmanın her ikisi de, etkili tedavilerin KY'nin ilerlemesini önleme ve azaltma başarısını yansıtmaktadır. Belirtilerin rahatlatılması, yaşam kalitesinin iyileşmesi ve işlevsel kapasitenin artışı hastalar için de azami öneme sahiptir; ancak bunlar pek çok çalışmada birincil sonlanım noktası olarak kabul edilmemiştir (98). Ayrıca KY'nin etkili tedavisi akut ve kronik terapinin arasındaki ayrımın farklılığına bağlıdır (99, 100).

2.1.10.1. İlaç dışı tedaviler

Farmakolojik tedavi başarısında ilerlemeler olmasına rağmen ilaç dışı yaklaşım ilkeleri halen önemini korumaktadır, kalp yetersizliğini stabilize edebilmek, dış faktörleri kontrol edebilme yeteneklerine bağlıdır. Bunlar; hasta ve ailenin eğitimi, kilo izlemi, ideal kilonun korunması, diyet ve egzersizdir. İlaç dışı tedaviler hasta uyumunun düşük olacağı düşüncesiyle bazen gözardı edilmektedir.

Kalp yetersizliğinin tedavisinde ilaç dışı yaklaşımlar (20):

- Hasta eğitimi ve hasta yönetim programları; ilaç uyumunun anlatılması, günlük kilo ve semptom değerlendirilmesi
- Sigaranın bırakılması
- Fazla kiloların verilmesi
- Günlük tuz alımının 2-3 gramı geçmemesi (orta-ileri KY'de <2 gr)
- İleri kalp yetersizliği olan hastalarda günlük sıvı alımı 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılması
- Alkolün azaltılması veya bırakılması
- Hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin kontrolü
- Yapabileceği kadar fiziksel etkinliğe izin verilerek fiziksel kondisyonun korunması ve düzeltilmesi
- Enfeksiyonlara karşı aşılansın (influenza, pnömokok)

- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, sınıf I antiaritmikler, lityum benzeri ilaçlar, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem), trisiklik antidepresanlar ve kortikosteroidlerden kaçınılması

2.1.10.2. Farmakolojik tedavi

Kalp yetersizliği hastaları için farklı ilaç tedavileri ve müdahaleleri olsa da, tedavinin genel hedefleri basittir. Genel olarak, birincil amaç kalp yetersizliği olan tüm hastalar için yaşam kalitesini ve hastalığa bağlı semptomları iyileştirmektir (101). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI), beta blokerler (BB), minerolokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü (ARNI) sakubitril/valsartan, ivabradin, diüretikler, hidralazin-isosorbid dinitrat (H-ISDN) kombinasyonu ve digoksin düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlardır. Bunlar arasında mortalite yararı kanıtlanan ACEI, BB, MRA ve ARNI kılavuzlar tarafından sınıf I endikasyon düzeyinde önerilmektedir (4, 16).

2.1.10.2.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

ACEI'lerin, DEF-KY olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Uzun dönem faydasının mekanizması renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) sisteminin azaltılmasıdır. Ek olarak semptomları, klinik durumu ve egzersiz kapasitesinin iyileştirir. Tüm semptomatik hastalarda kontrendike olmadıkça ve tolere edildiği sürece önerilmektedir. ACEI'leri renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) yeterli inhibisyonunu sağlamak için tolere edilen maksimum doza kadar titre edilmelidir. Ayrıca KY gelişimi, KY nedenli hastaneye yatışı ve ölüm riskini azaltmak için asemptomatik SolV sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da önerilmektedir (103, 104, 105).

İleri evre KY'de ACEI'lerinin klinik yararını tipik olarak yansıtan CONSENSUS çalışmasına ciddi KY bulunan NYHA-IV olgular dahil edilmiş ve günlük 40 mg'a kadar çıkılan enalapril uygulaması, plasebo ile karşılaştırıldığında mortalite 6 ayda %40 ($p<0,002$) ve 1 yılda %31 ($p<0,001$) azalmıştır. İlk 6 ayda mutlak mortalite azalması %14,6 olarak bulunmuştur. Enalapril ile anlamlı semptomatik düzelme sağlanmış ve NYHA sınıfı düzelmiştir. Olguların %49'unun

aynı zamanda vazodilatör tedavi ve >%80 olgunun yüksek doz furosemid (200 mg) kullanıyor olması ileri evre KY olgularında ACEİ kullanımını cesaretlendirmelidir (102).

2.1.10.2.2. Beta bloker tedavi

Beta blokerler, ACEİ ve çoğu durumda diüretik ile tedaviye rağmen semptomatik DEF-KY olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltır (94,95,108). BB'lerin negatif inotropik etkisi zaman zaman kalp yetersizliğinin kötüleşmesine sebebiyet verebilmektedir. Ama ACEİ ve diüretiklerle kalp yetersizliği semptomları stabil hale getirildikten sonra sistolik kalp yetersizliği tedavisinde kullanılabilirler. Beta-blokerler ve ACEİ'nün birbirini tamamlayıcı olduğu ve DEF-KY teşhisi yapıldığı anda birlikte başlanabileceği konusunda görüş birliği vardır fakat ACEİ başlamadan önce bir beta bloker ile tedavinin başlatılmasını destekleyen bir kanıt yoktur (109). BB'lerin faydası doza bağımlı olduğundan dolayı hedef doza ulaşmak gereklidir, fakat düşük dozların dahi yararı gösterilmiş olduğundan hasta hedef dozları tolere etmiyorsa daha düşük dozlar kullanılabilir. Betablokerler, ölüm riskini azaltmak için miyokard enfarktüsü ve asemptomatik SolV sistolik fonksiyon bozukluğu öyküsü olan hastalarda önerilmektedir.

Beta blokerlerin ileri evre KY'de klinik yararına ilişkin en tipik çalışmalardan biri COPENICUS çalışmasıdır. Çalışmada istirahat veya minimal egzersizde dispnesi olan (NYHA IIIb-IV), EF <%25, ACEİ ve diüretik kullanmakta olan 2289 hastalar plasebo ile karşılaştırıldığında 50 mg/gün kadar titre edilen karvedilol ile tüm nedenlere bağlı mortalitede %35 rölatif risk azalması ve %7,1 mutlak risk azalması sağlanmıştır. Ayrıca ölüm veya hastaneye yatışta %24'lük rölatif risk azalması saptanmıştır. İlginç olarak yüksek riskli KY olgularında (LVEF <%15, pulmoner raller, asit, ödem, son 12 ayda >3 hastaneye yatış, inotrop veya intravenöz vazodilatör tedavi ihtiyacı olan olgularda) mortalite yararı hem çok daha fazla bulunmuş hem de 8 hafta gibi kısa dönemde ortaya çıkmıştır (98). COMET çalışmasının verileri klinik durumu kötüleşerek kompanse olmayan KY ile yatırılan olgularda hastane sonrası beta bloker tedavisi kesilen veya dozu azaltılan olgularda mortalitenin dramatik olarak artışa geçtiğini göstermektedir (p<0,01). Bu sonuçlar ileri evre KY olgularında BB tedavinin daha fazla klinik yarar sağladığını ve

durumu kötüleşen olgularda tolere edilebilen optimal dozlarda devamını desteklemektedir (109-112).

2.1.10.2.3. Minerolokortikoid reseptör antagonistleri

Aldosteron reseptör antagonistleri, diüretik etkilerinin yanı sıra KY’de mortalite ve morbiditeyi azaltan ajanlar olarak da görev alır. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) olan spironolakton ve eplerenon, aldosteron ve diğer steroid hormon (kortikosteroidler ve androjenler gibi) reseptörlerine farklı düzeylerde afinite göstererek bloke ederler. ACEI ve BB tedaviye rağmen semptomatik, EF <%35 olan hastalarda mortaliteyi ve hastane yatışlarını azaltması nedeni ile önerilir (113, 114). İleri evre KY’nde MRA’nın klinik yararına ilişkin en tipik çalışma RALES çalışmasıdır. RALES çalışmasına ciddi KY bulunan (son 6 içinde NYHA IV yaşamış ve randomizasyon sırasında NYHA III veya IV olan), EF ≤%35 olan ve ACEI, diüretik, digoksin kullanan 1663 olgu dahil edilmiştir (103). Günlük 50 mg doza kadar uptitre edilebilen spironolakton ile tüm nedenli mortalitede %30 rölatif risk azalması ve %11,4 mutlak risk azalması sağlanmıştır. KY’de kötüleşmeye bağlı hastaneye yatış %35 daha az gerçekleşmiştir. Ek olarak spironolakton ile semptom ve NYHA’da düzelme ortaya çıkmıştır. Sonradan yapılan subgrup analizleri, spironolaktonun böbrek fonksiyonları kötü olan (eGFR <60 ml/dk) veya takipte kötüleşen olgularda çok daha fazla mortalite ve hastaneye yatış yararı sağladığını göstermiştir. “Eplerenone Post-Acut Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study” (EPHESUS) çalışması da akut miyokard infarktüsü sonrası LVEF %40’ın altında olan veya diyabetik olan hastalarda eplerenon tedavisi başlanması sonrası takiplerinde ölümlerde azalma saptanmıştır (115).

2.1.10.2.4. Anjiyotensin reseptör neprilizin inhibitörü

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi ve nötral endopeptidaz sistemine etkili valsartan ve sakubitril kombinasyonudur. Valsartan, anjiyotensin reseptörünü (AT1) bloke ederek, anjiyotensin 2’nin AT1 reseptörüne bağlanarak, olumsuz etkilerinin ortaya çıkmasını engellerken, sakubitril de neprilizin enziminin inhibisyonunu yaparak, natriüretik peptitlerin yıkılmasını önler (116, 117).

PARADIGM-HF çalışmasında ACEİ yerine kullanıldığında ACEİ tedavisine göre kardiyovasküler mortalite veya KY'ye bağlı hastaneye yatışı %20, tek başına kardiyovasküler mortaliteyi %20, tek başına KY hastaneye yatışı %21 ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %16 azalttığı kanıtlanmış bir ajandır. PARADIGM-HF çalışması başlıca NYHA II ve III olguları kapsadığından ileri dönem ciddi KY olgularında sakubitril/valsartanın ACEİ'ye üstünlüğüne ilişkin bir veri olmasa da alt grup analizlerinde EF <%28 olgularda etkinliğinin korunduğu gösterilmiştir (117, 118). Ayrıca düşük dozlarda (hedef dozun %50'si) bile ACEİ'ye göre daha fazla klinik yarar sağladığı rapor edilmiştir (119). Hem progressif KY'ye bağlı ölümleri hem de ani ölümleri anlamlı azalttığına ilişkin sonuçları nedeniyle KY kılavuzlarında ani ölümleri azaltan ilaçlar arasında sınıf IA endikasyonla yer bulmuştur (4). Tüm bu veriler dikkate alındığında ciddi KY tedavisinde yeterli kanıt olmasa da diğer tedavilere yeterli yanıt alınamayan ileri evre KY normotansif KY olgularında semptomatik ve klinik yarar sağlaması amacı ile ACEİ yerine kullanılması düşünülebilir.

2.1.10.2.5. Anjiyotensin reseptör blokerleri

ARB, temel olarak ACE inhibitörünü tolere edemeyen hastalara alternatif olarak önerilir (120). Ancak EF $\leq$ %40 olan, ACE inhibitörü ve beta bloker ile optimal tedaviye rağmen semptomatik seyreden KY hastalarında ARB artık ilk tercih değildir. Bunun nedeni, EMPHASIS-HF çalışmasında, eplerenonun ARB 'üzerine ekleme' tedavilerine göre mortalite ve morbiditede daha büyük bir azalma sağlamasıdır (4, 42).

2.1.10.2.6. İvabradin

İvabradin sinüs düğümündeki If kanallarını inhibe eden bir ilaçtır. Tek bilinen farmakolojik etkisi sinüs ritmindeki hastalarda kalp hızını yavaşlatmasıdır. SHIFT çalışmasına dahil edilen 6685 olgu içinde, EF<%20 ve/veya NYHA IV olan 712 ileri evre KY olgusu ile ilgili analizler, ciddi KY subgrubunda ivabradinle kardiyovasküler ölüm veya KY hastaneye yatış, tek başına KY hastaneye yatış, tek başına ölüm ve KY'ye bağlı ölümlerde sağlanan azalmanın ciddi olmayan KY grubundan farklı olmadığını ve aynı oranda yarar sağladığını desteklemektedir

(121). Bu sonuçlar, ACEI, BB, MRA tedavisine rağmen halen semptomatik, EF <%35, sinüs ritminde ve kalp hızı >70/dk ileri evre KY olgularda ivabradin tedavisini desteklemektedir. Özellikle hipotansiyon nedeni ile BB tedaviyi tolere edemeyen veya daha yüksek dozlara çıkılamayan olgularda kalp hızını kontrol etmek amacı ile alternatif veya BB’i tamamlayıcı olarak ivabradin kullanılabilir. İvabradinin kan basıncı düşürücü etkisi ve böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri bulunmamaktadır (122).

2.1.10.2.7. Diüretikler

Mortaliteyi azalttıklarına ilişkin kanıt olmasa da diüretikler, sistemik ve pulmoner konjesyonu olan semptomatik olguların tedavisinde kullanılan temel ajanlardandır. Diüretikler nefes darlığı ve ödemi rahatlatır ve bu nedenle konjesyon belirti ve bulguları olan hastalarda, EF ne olursa olsun, önerilirler. Cochrane metaanalizi, kronik KY’de, loop ve tiazid diüretiklerinin, plaseboya kıyasla ölüm riskini azalttığını ve KY’yi kötüleştirdiğini, diüretiklerin egzersiz kapasitesini artırdığı göstermiştir (123). Kıvrım (loop) diüretikleri, daha hafif ve uzun süreli bir diürez oluşturan tiazidlere göre daha yoğun ve kısa süreli bir diürez oluştururlar. Kıvrım diüretikleri, genellikle DEF-KY hastalarında tiazidlere göre daha fazla tercih edilirler, ancak bu iki ilaç sinerjistik olarak etki eder ve kombinasyonları dirençli ödemin tedavisinde (sıklıkla geçici bir süreyle) kullanılabilir (4).

Mortaliteyi azalttığına ilişkin kanıt bulunmasa da EVEREST çalışması başta olmak üzere yeni yayınlanan SECRET-CHF ile TACTICS-HF çalışmaları akut dekompanseasyon ile yatan olgularda tolvaptan uygulamasının standart diüretik tedaviye göre daha fazla vücut ağırlığında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Hipotansiyon ve renal fonksiyon bozukluğu açısından diüretiklere göre daha güvenli olup, dirençli konjesyonu olan ileri evre KY olgularında diüretik tedaviyi de içeren standart tedaviye kısa süreli tolvaptan tedavisi eklenebilir (124, 125, 126).

2.1.10.2.8. Digoksin

Klinik pratikte sıklıkla kullanılan ancak mortalite üzerine etkileri gösterilememiş olan bir diğer ilaç grubu ise kardiyak glikozidlerdir. Digoksin DEF-KY olan hastalarda semptomları kontrol etmek için, atriyal fibrilasyonu olan

hastalarda ise ventrikül hızını kontrol etmek için kullanılabilir. DIG çalışmasında digoksin mortalite açısından faydalı olmasa da, KY nedenli hastaneye yatışta anlamlı azalma sağlamıştır. Söz konusu subgrup analiz sonuçları standart tedaviye yanıt alınamayan ileri evre KY olgularında digoksinin tedaviye eklenmesinin klinik yarar sağlayabileceğini desteklemektedir (127, 128). Toksikasyon riski nedeniyle özellikle yaşlılarda, kadınlarda ve renal yetersizliği olan hastalarda dikkatle kullanılmadır.

2.1.10.2.9. Hidralazin-Isosorbid dinitrat

H-ISDN kombinasyonu mortaliteyi ve KY yatışlarını azaltıp, ventriküler fonksiyon, semptom ve egzersiz kapasitesini düzelttiği gösterilmiştir. Siyah ırktan olguların oluşturduğu A-HeFT çalışmasında, diüretik, digoksin, ACEI (ARB), BB ve spironolakton almakta olan NYHA III-IV ve EF düşük KY olgularına H-ISDN eklendiğinde 10 aylık mortalitenin %43 ve hastaneye yatışın %33 azaldığını göstermiştir (129). Son yayınlanan çalışmalar, düşük debili (EF <%17, CI<2,2 L/dk/m²) ileri evre KY hastalarında ACEI/ARB tedavisine eklenen H-ISDN'nin beyaz ırkta da tüm nedenli mortaliteyi %35 ve tüm nedenli mortalite/KY hastaneye yatışı %28 azalttığını ve kardiyak indeks ile sistemik vasküler rezistansta anlamlı düzelme sağladığını göstermiştir (130). Bu sonuçlar, standart tedaviye yanıt alınamayan veya standart ilaçlara kontrendikasyon/tolerans bozukluğu olan ileri evre KY olgularında H-ISDN'nin klinik yararlar sağladığını desteklemektedir.

2.1.10.3. Cerrahi dışı cihaz tedavisi

2.1.10.3.1. İmplant edilen defibrilatörler (ICD)

Kalp yetersizliği olan hastalarda ölümlerin yaklaşık yarısı aniden ve beklenmedik şekilde ortaya çıkar. Ani kalp ölümlerin yarısı kalp hastalığının ilk belirtisi olarak çıkmaktadır. Ani ölümün en önemli sebepleri, özellikle miyokard enfarktüsü sonrası geç dönemde gözlenen uzamış monomorfik ventriküler taşikardiler (VT), kardiyomiyopatide gözlenen VT'ler ve her türlü yapısal kalp hastalığında görülen ventriküler fibrilasyondur (VF). Bu yüzden KY'nde ani ölümün önlemesi önemli hedeflerden biridir (130). Bu nedenle, ventriküler aritmilerden ölüm riskini azaltmada ICD'ler önemli bir role sahiptir (42). Düşük

EF'li hastalarda ICD'lerin değerlendirildiği ilk büyük çalışma MADIT, bu çalışmada daha önce MI geçirmiş, kısa ventriküler taşikardisi (NSVT) olan ve EF %35 veya altında NYHA I, II, III hastalar elektrofizyolojik çalışma ile değerlendirilmişlerdir. İndüklenebilir ve antiaritmiklerle baskılanamayan ventriküler taşikardileri olan hastalar ICD ve konvansiyonel tedavi gruplarına randomize edilmişlerdir. Ortalama 27 aylık takip sonrasında ICD grubunda mortalitenin anlamlı olarak düşüş olduğu saptanmıştır. Bir diğer çalışmada SCD-HeFT çalışmasıdır. Amiodaron tedavisiyle karşılaştırıldığında, ICD'ler kardiyak arrest geçirmiş olanlarda ve semptomatik ventriküler aritmiler geçirmiş hastalarda mortaliteyi azaltır. Bu hastalara işlevsel durumu iyi ve beklenen sağkalım >1 yıl ise sekonder koruma amaçlı ICD implantasyonu önerilir (131-134). Yaşam beklentisi iyi bir fonksiyonel durum içinde en az 1 yıl olan, en az 3 ay optimal medikal tedaviye rağmen EF %35 ya da altında olan NYHA Sınıf II ya da III hastalarda ani ölümü ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmak için primer koruma amaçlı ICD önerilir (iskemik kalp hastaları için Sınıf I, kanıt düzeyi A; iskemik olmayan kardiyomiyopati hastalar için Sınıf I, kanıt düzeyi B önerisiyle). Resenkronizasyon, ventriküler yardımcı cihazlar ya da transplantasyon adayları dışında tedaviye dirençli ağır semptomları olan NYHA Sınıf IV hastalarda ICD önerilmez (Sınıf III, kanıt düzeyi C) (4).

2.1.10.3.2. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT)

Normal pürkinje ağı, sağ ve sol ventrikülün eşzamanlı olarak uyarılmasını sağlayarak EKG'de dar bir QRS kompleksi oluşturur. Sol dal bloğu (LBBB) özellikle kalbin aktivasyon sıralamasının bozulmasına neden olarak ventriküler kasılmanın zamanlamasını ve sıralamasını bozar. Bunun sonucunda eş zamanlı kasılması gereken septum ve lateral duvardan septum erken, lateral duvar ise belirgin olarak geç kasılır. Böylece ventriküler doluş bozulur, sol ventriküler kontraktilite azalır, diyastolik mitral kapak yetersizliği gelişir ve paradoks septal duvar hareketleri olur (135, 136). Normal kalpte bu durum kalp fonksiyonu üzerinde az bir etkiye sahip olsa da, kalbin senkronize atmayı kalp yetersizliği semptomlarını şiddetlendirebilir ve artan mortalite ile ilişkili olabilir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2016 yılında yayınlanan kılavuzlarına göre sinüs ritminde, yeterli medikal tedaviye rağmen NYHA Sınıf II, III ya da ambulator IV olan EF %35 ya da altında olan QRS süresi 150 milisaniye üzerinde ve LBBB olan hastalarda CRT endikasyonu Sınıf I kanıt düzeyi A olarak kabul edilmiştir. QRS süresi 130-149 milisaniye arasında olan hastalarda kanıt düzeyi B olarak belirlenmiştir. Aynı özellikte QRS süresi 150 milisaniye üzerinde olan ancak tipik LBBB bulunmayan hastalarda CRT Sınıf IIa/kanıt düzeyi B olarak endikasyonla yer almaktadır. Bu hastalara benzer ancak QRS süresi 130–149 milisaniye arası olan hastalarda CRT endikasyonu Sınıf IIb kanıt düzeyi B olarak sınıflandırılmıştır. Dar QRS'li hastalarda CRT kontrendike olarak belirlenmiştir (4).

2.1.10.4. Cerrahi tedavi

2.1.10.4.1. Mekanik dolaşım desteği

Medikal tedavi ile stabilize edilemeyen akut ya da kronik KY'de, mekanik destek cihazları (MDC) ventrikülü boşaltmak ve yeterli organ perfüzyonunu sağlamak için kullanılabilir (137). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2016 yılında yayınlanan kılavuzuna göre MDC endikasyonları dört başlık altında toplanmıştır (4):

- o Karar vermeye köprüleme (Bridge to decision making)
- o Transplant adaylığına köprüleme (Bridge to candidacy)
- o Kalp transplantasyonuna kadar köprüleme (Bridge to transplantation/BTT)
- o Uzun dönem tedavi (Destination therapy / DT)

MDC'nın en sık kullanım endikasyonu kalp nakline kadar bekleme amaçlı olmuştur. Özellikle yeterli sayıda donör bulunmayan ülkelerde hemodinamisi stabil olmayan hastayı kalp nakline kadar yaşatabilmek amaçlı MDC kullanılmaktadır. Son yıllarda özellikle Kuzey Amerika'da optimal medikal tedaviye rağmen yakınmaları gerilemeyen ve kalp naklinin kontrendike olduğu hastalarda bu cihazlar “uzun süreli tedavi” olarak kullanıma girmiştir.

MDC'leri kısa ve uzun dönem MDC olarak iki ana grup altında toplayabiliriz. Kısa dönem MDC kardiyojenik şok gibi yüksek risk taşıyan kalp yetersizliği olgularında uygulanan cihazlardır. Vital organ perfüzyonunu sağlayarak sistemik

şok tablosunu engeller, kardiyak doluş basınçlarını düşürerek konjesyon ve pulmoner ödemi giderir, sol ventrikül volüm, duvar stresi, miyokard oksijen tüketimini olumlu etkiler, koroner perfüzyonu düzeltir ve akut koroner sendrom durumunda infarkt alanını sınırlar. İABP, impella, TandemHeart, ECMO bu destek sistemleri arasında sayılabilir (138). Kısa süreli hemodinamik destek sağlarlar. Karar vermeye köprüleme (bridge to decision making) ve iyileşmeye (recovery) köprüleme amaçlı kullanılırlar.

Uzun dönem destek cihazları ise uzun süreli destek sağlayan, cerrahi olarak uygulanan cihazlardır. Nakle köprüleme (BTT), nakil adaylığına köprüleme (BTC) ve uzun dönem tedavi (DT) amaçlı kullanılırlar. Günümüzde pulsatil akım sağlayan cihazlar tercih edilen sistemlerdir. Uzun dönem destek cihazları ile günümüzde bir yıllık sağ kalım %80'e ulaşmıştır. Başarı ve sağ kalım için hasta seçimi büyük önem taşımaktadır (139, 141).

Sol ventrikül destek cihazı (LVAD) uygulamasının medikal tedavi ile karşılaştırıldığı ilk çalışma 2001 yılında yayınlanan REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Congestive Heart Failure) çalışmasında transplantasyona uygun olmayan, ileri evre kalp yetersizliği olan 129 hasta LVAD veya medikal tedaviye randomize edilmişlerdir. LVAD uygulanan hastaların birinci yıl sonundaki sağ kalımı %52 iken, medikal tedavi kolunda sağ kalım %25 bulunmuştur: LVAD tedavisi ile mutlak risk azalması %27'dir (140). Bu mutlak risk azalması bugüne kadar hiçbir ilaç/cihaz tedavisi ile sağlanamamıştır. Ancak LVAD hastalarında izlenen morbidite yüksekti ve buna bağlı korkular cihazların kullanımını sınırlı tutmuştur (130). Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından yayınlanan son kılavuzda nakil bekleyen düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY olan hastalarda semptomların düzeltilmesi, hastaneye yatış riskinin azaltılması ve ölümün önlenmesi için MDC Sınıf IIa/öneri düzeyi C olarak önerilmektedir. Uzun dönem tedavi (DT) olarak MDC uygulaması optimal medikal tedavi altında olan düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan seçilmiş hastalarda ölümü azaltmak amaçlı Sınıf IIa/ öneri düzeyi B olarak önerilmektedir. Aynı kılavuzda MDC tedavisi için refere edilecek hastalar, iki aydan uzun süredir optimal medikal ve cihaz tedavisinde olmasına karşın ciddi semptomlara sahip olup aşağıdakilerden birden fazlasını karşılayanlar olarak tanımlanmıştır (4):

1. LVEF <25 ve uygulanabiliyorsa kardiyopulmoner egzersiz testinde $pVO_2 < 12$ ml/kg/dk,
2. Son 12 ay içinde başka bir nedene bağlı olmaksızın ≥ 3 KY'ye bağlı hastaneye yatış,
3. İntravenöz inotropik tedaviye bağımlı olmak,
4. Artmış doluş basınçları ile beraber bozulmuş perfüzyona bağlı (PAKB ≥ 20 mmHg ve sistolik KB $\leq 85-90$ mmHg ve ya KI ≤ 2 L/dk/m²) olarak gelişen progresif son organ hasarı (karaciğer ve böbrek),
5. İleri sağ kalp yetersizliği ve ciddi triküspit kapak yetersizliğinin olmaması.

2.1.10.4.2. Kalp transplantasyonu

Kalp nakli halen tüm dünyada son dönem kalp yetersizliğinin tedavisinde altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir (142, 143). Tüm girişimsel tedavi (cerrahi veya cihaz) seçenekleri dışlanmış ve optimal medikal tedavi almakta olan hastalar kalp yetersizliğini artıracak tüm nedenler dışlandıktan sonra kalp nakli açısından değerlendirilmelidir.

Herhangi bir tedavi alternatifi olmayan ciddi, son dönem kalp yetersizliği semptomları olup prognozun kötü olduğu; nakil sonrası gerekli olacak olan yoğun tedavi ve takip sürecini devam ettirebilecek özellikte olan; motive, emosyonel olarak stabil ve iyi bilgilendirilmiş hastalarda kalp nakli düşünülebilir. Aktif enfeksiyon varlığı; ciddi, ileri periferik arter veya serebrovasküler hastalık olması; farmakolojik tedavi ile geri döndürülemeyen ciddi pulmoner hipertansiyon; kanser; geri dönüşümsüz böbrek yetersizliği; çoklu organ tutulumu olan sistemik hastalık; nakil öncesi vücut kitle indeksinin >35 kg/m² olması; kötü prognoz ile seyreden diğer komorbiditeler; nakil sonrası tedavi uyumu açısından sorun olacak sosyal destek yokluğu; halen tütün ve/veya alkol kullanımı nakil için kontrendikasyon oluşturur (4, 144). Transplantasyonda temel zorlayıcılar, donör kalplerin kısıtlılığının yanı sıra, sınırlı etkinliğin uzun dönemdeki sonuçları ve immünsupresif tedavinin komplikasyonlarıdır (örn. antikor aracılı rejeksiyon, enfeksiyon, hipertansiyon, böbrek yetersizliği, malignite ve koroner arter vaskülopatisi).

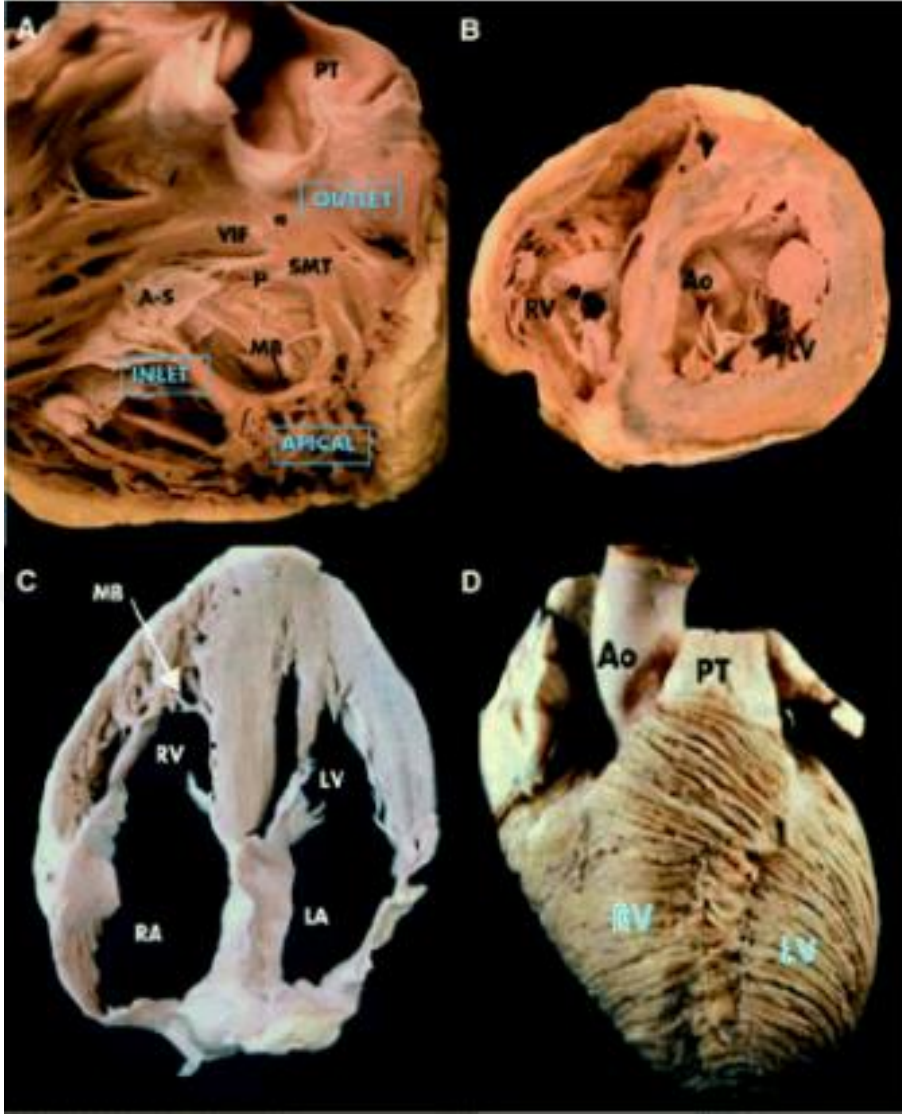
2.2. Sağ Ventrikül

2.2.1. Normal Sağ Ventrikül

Sağ ventrikül (SağV) ilk defa 1616'da Sir William Harvey tarafından tanımlanmış olup, majör fonksiyonunun akciğerleri beslemekten çok kanın akciğerlere iletilmesi olduğunu bildirmiştir (145, 146). Yirminci yüzyılın ilk yarısında, açık perikardiyal köpek modeline dayanarak, kardiyovasküler dolaşım sisteminin SağV kasılma fonksiyonu iyi olmasa da sürdürülebilir olacağı sonucuna varılmıştı (147). Ne yazık ki bu çalışmalar ventriküler etkileşimin karmaşık doğasını hesaba katmayan bir çalışma dizaynına sahipti. 1950-1970 yılları arasında kalp cerrahları sağ kalp hipoplazisini incelerken sağ kalp fonksiyonlarının önemini fark etmeye başlamışlardır. O yıllardan itibaren kalp yetersizliği, sağ ventrikül miyokard enfarktüsü, konjenital kalp hastalığı ve pulmoner hipertansiyonda sağ kalp fonksiyonlarının öneminin ön plana çıkmaya başladığını görmekteyiz. Son zamanlarda ekokardiyografi ve manyetik rezonans görüntülemelerdeki (MRG) gelişmeler sağ ventrikül anatomisi ve fizyolojisi hakkında daha detaylı bilgiler edinmemizi sağlamıştır.

Sağ ventrikül kalpte en öndeki odacık olup sternumun hemen arkasında yer almaktadır. Normal kalp yapısında SağV, triküspit kapak halkası ile pulmoner kapak arasındaki yapıdır. Goor ve Lillehi'nin tanımladığı gibi SağV 3 bölümden oluşmaktadır.

- 1- Triküspit kapak, korda tendinea ve papiller kaslardan oluşan giriş;
 - 2- Trabeküler apikal miyokardiyum
 - 3- Düz miyokardiyal çıkış bölgesine denk gelen infundibulum veya conus
- (148, 149) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. **A;** RV'nin trabeküle apikal miyokard girişi ve infundibulum çıkışı, **B;** Hilal şeklini gösteren kısa eksen, **C;** Moderatör band (MB) ve triküspit apikal yerleşimi gösteren apikal 4 boşluk görüntüsü, **D;** RV yüzeyel kas tabakası, **SMT**, anterior (a) ve posterior (p) kol ile septomarginal trabekülasyon, **AS**, triküspik kapak anterosüperior, **PT**, pulmoner trunkus, **Ao**, Aort, **RA**, sağ atriyum, **LA**, sol atriyum.

SağV'nin anatomik yapısı sol ventriküle (SolV) göre daha karmaşıktır. SolV'nin elipsoid şekline karşılık SağV yandan bakıldığında üçgen, kesitsel bakıldığında hilal şeklinde olup, interventriküler septumun pozisyonundan etkilenir (150). Normal sıvı yükü ve elektriksel aktivite altında septum hem sistol hem de diyastolde SolV'e doğru konkavlaşır (150). Yetişkinlerde SağV'nin hacmi

SolV'nin hacminden büyük olmakla beraber kütleli olarak SolV'nin ancak altıda biri kadardır (151).

Sağ ventrikül genellikle kalbin sağ tarafında olup pulmoner dolaşım ile birleşmesine rağmen, anatomik tanımlama pozisyon ve bağlantı yerinden çok, sahip olduğu yapısı ile tanımlanır. Anatomik SağV'yi, SolV ya da belirsiz ventrikülden ayırt etmede yardımcı olan belirteçler:

- 1- Triküspit kapağın septal yaprakçığının mitral kapak ön yaprakçığına göre daha apikalde olması,
- 2- Moderatör band varlığı,
- 3- Üç adet papiller kas varlığı,
- 4- Triküspit kapağın 3 yaprakçığının olması,
- 5- Kaba trabekülasyon varlığıdır (150, 152).

Sağ ventrikül kasılması, giriş ve trabeküle miyokardın kasılmasıyla başlayıp, infundibulum kasılmasıyla (yaklaşık 25-50 ms aralıklarla) sona eren ardışık bir süreçtir. İnfundubulum kasılma süresi giriş bölgesinin kasılma süresinden bir miktar uzundur (152). SağV üç farklı kasılma mekanizmasına sahiptir.

- 1- Körük etkisi ile serbest duvarın iç hareketi,
- 2- Uzunlamasına kısalmayla triküspit halkanın apekse doğru yaklaşması,
- 3- SolV kasılmasına bağlı SağV serbest duvarının çekilmesi (153).

SağV'nin uzunlamasına kasılması radyal kasılmadan daha etkindir (154). SolV'nin tersine bükme ve dönme hareketi SağV'nin kasılmasına önemli bir katkıda bulunmaz.

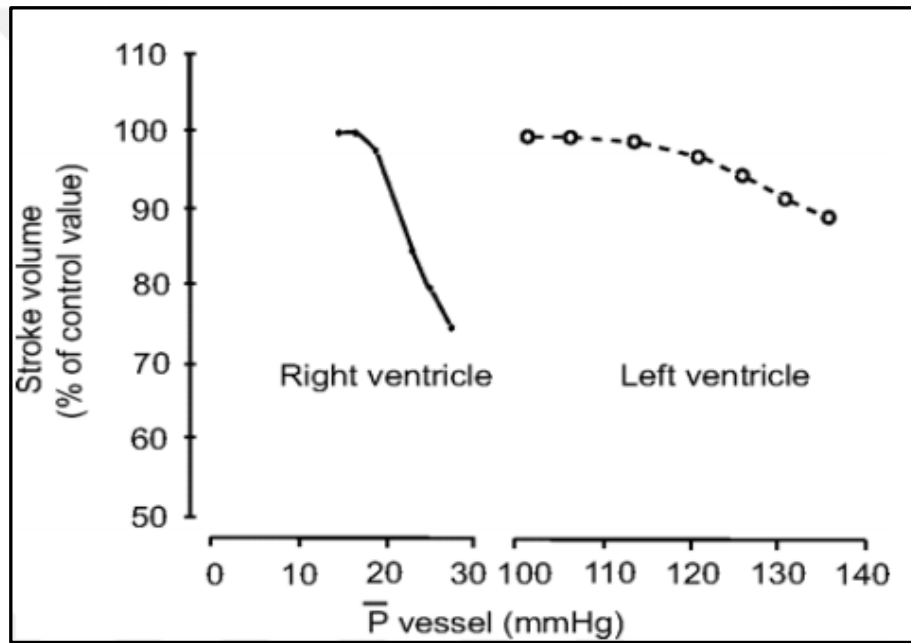
2.2.2. Sağ Ventrikül Hemodinamisi ve Perfüzyonu

Normal şartlar altında SağV düşük empedanslı ve genişleyebilme özelliği fazla olan pulmoner dolaşım ile bağlantılıdır (152). Fizyolojik koşullarda sağ kalp basınçları sol kalp basınçlarına göre oldukça düşüktür (155). SağV'nin izovolemik kasılma süresi daha kısadır, çünkü SağV'nin sistolik basıncı, düşük pulmoner arter diyastolik basıncını hızla geçmektedir.

SağV sistolik fonksiyonu, kontraktile, önyük ve ardyükün bir yansımasıdır. SağV performansı kalp ritmi, ventriküler kasılmanın senkronizasyonu, SağV kuvvet aralığı ilişkisi ve ventriküler karşılıklı bağımlılıktan etkilenir (156,156).

Kardiyak atım hacmini etkiledikleri için valvüler yetmezlik ve şantlar her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (152).

Sağ ventrikül için ardyük, ejeksiyon sırasında yenmesi gereken güç demektir. SolV ile kıyaslandığında SağV, ardyük değişikliklerine göre daha hassastır (Şekil 2.2) (158,159). Genel pratik kullanmada pulmoner vasküler direnç (PVR) ardyükün en sık kullanılan indeksi olmasına rağmen, tam olarak bu işlevi karşılamamaktadır, çünkü ventrikül doğası oldukça karışıktır. İdeal model, pulmoner vasküler empedansın statik ve dinamik bileşenlerinin yanı sıra kapakçık veya intrakaviter dirence sebep olabilecek bileşenleri de hesaba katabilen bir modeldir (152).



Şekil 2.2. Sağ ventrikül ve sol ventrikülde ardyük atım-hacmi ilişkisinin karşılaştırması

Sağ ventrikül beslenmesi koroner arterin baskınlığına göre değişmektedir. Toplumun yaklaşık %80'inde sağ koroner arter baskın olup, SağV'nin büyük bir kısmını sağ koroner arter beslemektedir (152, 160). SağV'nin lateral duvarı sağ koronerin marginal dalları ile beslenirken, posterior ve inferoseptal duvar posterior inen arter (PDA) ile beslenmektedir. SağV'nin anterior ve anteroseptal duvarı sol inen arterin (LAD) dalları ile beslenmektedir. İnfindibulum kısmı conus arter ile beslenmektedir. Conus arteri, vaka serilerinde gösterildiği üzere, yaklaşık %30

oranında ayrı bir ostiyumdan çıkar ve bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından kalbin 4. arteri olarak kabul edilmektedir. Hatta ayrı ostiuma sahip olması proksimal sağ koroner arter tıkanıklığında infundibulum kasılmasının korunması ile açıklanmaktadır (152, 160).

Aşırı hipertrofi veya basınç yüklenmesi olmadığı sürece proksimal sağ koroner arterde hem sistol hem de diyastolde koroner kan akımı devam eder (160). Ancak marginal dalların distalinde koroner kan akımı sadece diyastolde olmaktadır (150). SağV'nin iskemiye göreceli direnci üç mekanizma ile açıklanabilmektedir:

- 1- Daha düşük oksijen tüketimi,
- 2- Geniş çaplı ve gelişmiş kollateral sistemi, özellikle sol inen koroner arterin ilk septal perforatör dalından köken alan moderatör band arteri,
- 3- Oksijen ekstraksiyon yeteneğinin fazla olması (161).

2.2.3. Pulmoner Hipertansiyonda Sağ Ventrikül Fonksiyonları

Sağ ventrikül oldukça trabeküllü ve ince duvarlı yapısı nedeni ile soldan farklıdır. Bu özellikleri nedeni ile daha esnek olan SağV, ardyükünü oluşturan pulmoner vasküler yapının düşük direnç, yüksek kompliyans özelliği nedeni ile sıvı yüklenmesine daha iyi adapte olurken basınç yükünden daha çok etkilenir. Her iki ventrikül aynı septumu ve devam edegelen aynı miyokard liflerini kullanması, aynı perikard sınırlamasına maruz kalması ile bir organın iki parçası gibidir. Her bir parçadaki olumsuzluklar diğer parçayı da etkiler.

Düşük ard yüke karşı çalışan ve kompliyansı yüksek olan SağV kas kitlesi daha ince olduğu için basınç yüklenmesi karşısında duvar stresi daha çok olur ve daha çabuk dilatasyona uğrar. Kısa zamanda PVR artışı duvar stresinde akut artışa neden olarak akut dilatasyon ve SağV'de pompa yetersizliğinde neden olur. Akut pulmoner emboli bunun tipik örneğidir (162, 163). Uzun dönemde tedrici ard yük artışlarına karşı sağ ventrikül adaptif ya da maladaptif olmak üzere iki şekilde adapte olmaya çalışır (164, 165). Erken dönemde SağV ile pulmoner arter arasındaki eşleşmeyi (coupling) sağlamak için 'homeometrik adaptasyon' ile sabit koroner perfüzyonda SağV dilate olmadan mükemmel bir adaptasyon ile kontraksiyon kabiliyetini 5 kat artırabilir (164). SağV konsantrik hipertrofinin

(artmış kitle/hacim oranı) belirgin olduğu ‘adaptif yeniden şekillenme’de sistolik ve diyastolik fonksiyonlar korunmuştur. Eisenmenger sendromunda gelişen PAH buna tipik örnektir. Yüklenmeye karşı sistolik fonksiyonların korunamaması durumunda maladaptif yeniden şekillenme gelişir, artan ard yükü yenmek ve atım volümdeki azalmayı sınırlamak yani SağV -PA eşleşmesini (coupling) sağlamak için zamanla SağV dilate olur, kalp debisinin idamesi SağV’ün dilatasyonu pahasına olur (165). Zamanla metabolik dengenin sağlanamaması, iskemi gelişmesi ile ‘uncoupling’ gerçekleşir, debi düşer ve SağV yetersizliği gelişir (166). Bağ dokusu hastalıklarına bağlı gelişen PAH bu grubun örneğidir (65, 168).

SağV yetersizliği gelişmesinde nöro hormonal aktivasyon, inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması apoptozis, kapiller kaybı, oksidatif stres, metabolik dengenin bozulması sonucunda oluşan fibrozis ve hipertrofi rol oynar (169). Sağ ventrikülde dissenkroni maladaptif fonksiyon bozukluğunun tipik bir sonucudur. PAH hastalarında sol ventrikül erken diyastol fazına girdiği sırada sağ ventrikül serbest duvarı henüz kasılmaya devam etmektedir, bu durum septumun geç sistolik döneminde sola hareketini ve D şekli oluşumuna neden olur (168). SağV’de sistol sonrası kontraksiyonun uzaması pulmoner kapak kapalı iken (diyastolin başında) devam etmesi sağ ventrikül enerjisinin boşa harcanmasına neden olur. Anulus genişlemesi sonrası gelişen triküspit yetersizliği de akım rezervinin azalmasına neden olur. Artmış venöz konjesyon böbrek, intestinal ve karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Uzun süre bu duruma adapte olan sol V, SağV yüklenmesi ortadan kalkınca (örneğin akciğer transplantı sonrası) ön yük artışına karşılık veremeyip yetmezliğe girebilir (169). Sol ventrikülden farklı olarak SağV’de fibrozis yaygın olarak gelişmez, septal bileşke yerlerinde çok daha sınırlı alanda gelişir (170). Bu özellik, transplantasyon gibi ard yük baskısı giderildiğinde sağ ventrikülün kendisini toplamasına neden olur. Bu nedenle akciğer transplantasyonu yapılan PAH hastalarında ayrıca kalp transplantasyonuna çoğu kez gerek kalmaz.

2.2.4. Sol Kalp Yetersizliğinde Sağ Ventrikül Fonksiyonlar

Sağ kalp yetersizliği, sol kalp yetersizliğinde sık rastlanılan bir durumdur. Sol KY'nin doğal seyrinde sol ventrikül fonksiyon bozukluğu pulmoner hipertansiyona ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu gelişmesine neden olur (172). Sol KH'de PAH ve sağ kalp yetersizliği gelişmesi özellikle ileri evre refrakter kalp yetersizliği nde tıbbi ve cerrahi tedaviye yaklaşımı etkilemektedir. İleri yaş gurubunda görülen KEF-KY ve buna bağlı gelişen sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile giderek daha sık karşılaşılmaktadır. Daha nadir izlenmekle birlikte sağ ventrikülün primer olarak tutulduğu kardiyomiyopatiler sağ kalp yetersizliği ile sonuçlanabilir. Başarılı bir tedavi uygulayabilmek için sağ kalp yetersizliğinin altında yatan nedenin ortaya konulması gerekmektedir. Ciddi PH varlığında sağ kalp yetersizliğine yaklaşım için patofizyolojinin anlaşılması önemlidir. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna bağlı SağV fonksiyon bozukluğu birkaç mekanizma ile oluşmaktadır (163):

- Pulmoner ödeme karşı koruyucu mekanizma olarak sol ventrikül yetersizliğine bağlı ard yükün artması, böylece pulmoner venöz ve ardından pulmoner arteriyel basıncın artması,
- Aynı mekanizmanın SağV'yi de etkilemesi,
- Miyokard iskemisi ile her iki ventrikülün etkilenmesi,
- Septal fonksiyon bozukluğuna bağlı ventrikülün etkilenmesi,
- Perikardın sınırları nedeniyle sol ventrikül genişledikçe SağV diyastolik fonksiyonlarının kısıtlanması.

Sağ ventrikül fonksiyonlarını bozan mekanizmalara ters olarak pulmoner hipertansiyon geliştikçe oluşan SağV basınç yükü, sol ventrikül fonksiyonlarını daha da bozar. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu zemininde SağV fonksiyonları bozuldukça ön yük sağlamak için yetersiz kalır. Tüm bu mekanizmalar sonucunda SağV 'ortak son yol' haline gelmektedir. Bu nedenle, SağV fonksiyonları dekompanseasyonun hassas bir göstergesi ve kötü prognoz bulgusu olabilir.

2.2.5. Sağ Kalp Yetersizliğinde Tanı ve Değerlendirme

Akut sağ KY'de öncelikle etiyoloji belirlenmelidir. Altta yatan nedenler:

- Akut sol KY,
- SağV iskemi ve infarktüsü,
- Akut pulmoner ödem,
- Kronik akciğer hastalığı ve hipoksinin alevlenmesi,
- Akut akciğer hasarı ve ARDS,
- Sepsis,
- Kronik pulmoner hipertansiyon,
- Perikardiyal tamponad,
- Aritmiler (SVT, VT),
- Konjenital kalp hastalığı (ASD, Ebstein),
- Kardiyomiyopatiler,
- Kalp cerrahisi, transplantasyon ve SolV destek cihazı implantasyonu sonrası.

Belirti ve bulgular altta yatan etiyolojiye göre değişmektedir. Klinikte çabuk yorulma ve sıvı birikmesi sık görülen iki bulgudur. Egzersiz ile debinin artmaması ve iskelet kaslarında laktat birikmesi nedeniyle gelişen egzersiz kısıtlılığı erken dönemde gelişen en önemli semptomdur. Hastaların %10'unda gelişen supraventriküler aritmiler klinik durumu daha da kötüleştirir (167, 173).

Senkop ilerlemiş hastalıkta görülebilir, kötü prognoz göstergesidir. Uzun dönemde gelişebilen kronik böbrek yetersizliği, hiponatremi, konjestif karaciğer bozuklukları ve siroz gibi komplikasyonlar volüm yükünü daha da artırarak morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkiler. PH hastaları akut sağ kalp yetersizliği ile de gelebilir, bu durumda mortalite %40 gibi yüksek oranlarda olabilir. Ani kardiyak ölüm veya kardiyopulmoner resüsitasyon gerektiren durumlar olabilir. Bu durum ile karşılaşılacak hastaların %45'inin EKG'sinde sinüs bradikardisi, %28'inde elektromekanik disosiyasyon, %15'inde asistoli, %8'inde ventriküler fibrilasyon, %4'ünde diğer aritmiler bildirilmiştir (174, 175).

Kardiyak yapı ve fonksiyonları değerlendirmede ve altta yatan nedenin ortaya konmasında ekokardiyografi klinisyenin en önemli yardımcısıdır. Ekokardiyografi SağV'yi değerlendirmede klinik pratiğimizde en sık kullandığımız tanı yöntemidir.

Berger ve ark.'ları tarafından yapılan ilk çalışmalarda ekokardiyografik değerlendirme ile invaziv değerlendirme arasında korelasyon gösterilmiş olsa da SağV sistolik basınçlar ve ortalama pulmoner arter basıncının sağ kalp kateterizasyonu değerleri ile ekokardiyografik değerleri arasındaki korelasyonunda çelişkiler mevcuttur (176). Ekokardiyografi ile elde edilen SağV ve pulmoner arter basıncı ölçümleri sıklıkla kateterizasyon değerlerinden daha yüksek bulunmaktadır. Ekokardiyografi altın standart olmasa da tarama için çok iyi bir yöntemdir.

Ekokardiyografi ile Sağ ventrikül boyutu, sağ atriyal boyut, SağV sistolik fonksiyonu (FAC, S', TAPSE, SağV indeksli miyokardiyal performans) ve pulmoner arter (PA), pulmoner arter sistolik basıncı (PABs) ile inferior vena kava (IVC) boyutuna göre tahmini sağ atriyal basınç, SağV diyastolik fonksiyonu değerlendirilmelidir (177).

Pulmoner darlık veya sağ ventrikül çıkış yolunda darlık bulunmadığı durumlarda sistolik PAB'nın SağV basıncına eşit olduğu kabul edilir. Tahmini PAB hesabında en güvenilir yöntem triküspit yetersizliği üzerinden yapılan ölçümdür. Sadeleştirilmiş Bernoulli denkleminde triküspit yetersizlik jetinin maksimum hızını kullanılarak transtriküspit gradiyent hesaplamışlar ve transtriküspit gradiyente ortalama sağ atriyal basıncı eklendiklerinde kateterizasyon ile elde edilene çok yakın sağ ventrikül sistolik basınç değerleri elde etmişlerdir (178).

Doppler ekokardiyografi ile pulmoner vasküler rezistansının non-invaziv değerlendirmesi de yapılabilmektedir. Bu da TY hızının SağV çıkış yolu hız-zaman intervaline oranı ile hesaplanır. Hatta bu oranın mortalite ve advers kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (179).

Sağ ventrikülün düzensiz şekilli ve trabeküllü yapısı 2, hatta 3 boyutlu ekokardiyografi ile sınır tespiti ve ölçülerini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle ekokardiyografi ile SağV ejeksiyon fraksiyonu ölçümü önerilmez. Amerikan Eko ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Cemiyetleri yayınladıkları yeni kılavuz ile SağV fonksiyonlarını kalitatif olarak en az 1 parametre ile değerlendirilmesini önermiştir. SağV fonksiyonlarını değerlendirmekte önerilen parametreler TAPSE (mm), SağV S' anulus (cm/sn), Tei indeksi TDI, Tei indeksi PWd, SağV FAC, 3D SağV EF (%), sistemik SağV GLS (%)'dir (180,167).

SağV sistolik fonksiyonunu değerlendirmede triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi (TAPSE) ve triküspit anülüsün longitudinal hızı (SağV S' anulus) kullanılabilecek parametrelerdir. TAPSE, lateral triküspit anulusun sistolik uzunlamasına yer değiştirmesini SağV merkezli SağV görüntüsünden ölçer. Mmod imlecini triküspit lateral annulustan geçirerek ve anulusun diyastol ile sistol sonu arası mesafesini ölçerek ölçülebilir. M mod imlecinin, prob manipülasyonları ile uzunlamasına hareketle iyi hizalanması gerekir. Ölçmenin zamanlamasını standardize etmek ve tekrarlanabilirliği geliştirmek için, renkli doku doppler M modu kullanılabilir (157). TAPSE, SağV longitudinal fonksiyonunu değerlendiren bir parametredir. SağV fonksiyon bozukluğu global ise, korelasyon gösterir. Bölgesel SağV fonksiyon bozukluğu durumunda TAPSE ve SağV EF veya FAC arasındaki korelasyon çok daha düşüktür (181).

Doku Doppler Görüntüleme (TDI) ile ölçülen triküspit lateral annulus sistolik hız (s'), elde edilmesi kolay ve yüksek oranda tekrarlanabilir olan bir başka SağV longitudinal fonksiyonudur. TAPSE <15-17 mm ve SağV S' anulus <10 cm/sn olması SağV sistolik fonksiyon bozukluğunu gösterir. PAH hastalarında triküspit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesinin kateter ile karşılaştırıldığında sağ ventrikül sistolik fonksiyonu ile uyumlu olduğu ve prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (182).

Apikal 4 boşluk görüntülerde sağ ventrikülün diyastol ve sistol sonu alanlarının farkının diyastol sonu alanına oranı ile SağV fraksiyone alan değişimi (FAC) hesaplanabilir. Ekokardiyografide ölçülen SağV fraksiyone alan değişiminin manyetik rezonans görüntülemeye ve radyonüklid incelemede ölçülen SağV EF'si ile uyumlu bulunmuştur. PAH hastalarında SağV fraksiyone alan değişimi normal kontrollere göre belirgin düşük bulunmuştur (183). Sağ ventrikül FAC <29.5–33 SağV sistolik fonksiyon bozukluğu olarak kabul edilir.

Sağ ventrikül normalde SolV'den büyük olduğu için ejeksiyon fraksiyonu SolV'den küçüktür. Kullanılan metodolojiye bağlı olarak SağV EF %40 ila %76 arasındadır. 3D volüm analizi, radyonüklid anjiyografi, kardiyak MR ile daha iyi doğruluk oranı ile ölçülebilmekle beraber, ekokardiyografik olarak SağV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde özellikle doku doppler inceleme ve TAPSE hızlı, non-invaziv, ucuz ve kanıt düzeyi yüksek bir yöntemdir (184, 186). SağV

sistolik fonksiyonlarının kantitatif değeriendirilmesinde kullanışlı bir yöntem olarak kabul görmektedir (185).

2.2.6. Sol Kalp Hastalığına Bağlı Gelişen Sağ Ventrikül Yetersizliğinin Tedavisi

Tedavide esas amaç altta yatan hastalığın giderilmesidir, kapak hastalıklarının cerrahi veya perkütan yollar ile tedavisi, sistolik kalp yetersizliğinin agresif tıbbi tedavisi ve risk faktörlerinin ve presipitan faktörlerin düzeltilmesi esastır. Ciddi pulmoner hipertansiyon ve sağ yetmezlik gelişen hastalarda pulmoner vazodilatör tedavi akciğer ödemi riskini artıracağı için uygulanmamalıdır. Uygulanacak medikal tedavide 3 temel prensip vardır (187, 188). İlk tedavi prensibi venöz konjesyona sebebiyet vermeden kalp debisini koruyarak ön yükün uygun hale getirilmesidir. Sıvı yükünün dengelenmesi çok önemlidir. Volüm yüklenmesi SağV'nün aşırı gerilmesine duvar tansiyonun artmasına, triküspit yetersizliğinin artmasına, ventriküler karşılıklı etkileşimin artarak, sol ventrikül doluşunun daha da azalmasına neden olur.

İkinci tedavi prensibi ise artmış olan ard yükün azaltılarak kalp debisini arttırmaktır. Pulmoner arterial hipertansiyona sekonder gelişen sağ KY en tipik durumdur. Bu durumda pulmoner vasküler direnci düşürmek amacı ile pulmoner vazodilatörler kullanılabilir. Şok ve hipotansiyonda olan hastaya hipotansiyonu derinleştirme riski olsa bile pulmoner vazodilatör tedavi düşünülmelidir. İntravenöz epoprostenol fonksiyonel kapasitesi 4 olan PAH hastalarının tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir. Epoprostenol'u tolere edemeyen hipotansif hastalarda prostosiklin verilebilir. Özellikle postoperatif hastalarda nitrik oksid tedavisi verilebilir.

Üçüncüsü ise ard ve ön yüklerin azaltılmasına rağmen hemodinamik bozukluğu devam eden hastalarda inotropik tedavi ile SağV kontraksiyonunun artırılmasıdır. Sistemik vasküler rezistansı düşük olan hastalarda inotrop tedavinin yanında vazopressör ilaçlar kullanılabilir. Vazokonstriktör olarak norepinefrin seçilmelidir. Bu ajan pulmoner vasküler direnci değiştirmeden ventriküler sistolik etkileşimi düzeltir ve sistemik basıncı düzelterek diyastolik kan basıncı ile RA basıncı arasındaki perfüzyon basıncını artırarak koroner perfüzyonu düzeltir (189).

Dopamin taşikardi yapacağı için ön planda tercih edilmez. Özellikle sol kalp hastalığına bağlı olan sağ KY'de PVR'yi artırmadan pozitif inotrop etki gösteren fosfodiesteraz-III inhibitörleri ve levosimendan tercih edilmesi bazı kaynaklarda önerilmektedir (190,191). PAH'de atriyal septostomi, mekanik destek cihazları (ECMO, RVAD, BİVAD gibi) ve transplantasyon sağ kalp yetersizliğinde kullanılan non-farmakolojik tedavi seçenekleridir.

Özetle SağV yetersizliği farklı nedenler ile meydana gelebilen morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir durumdur. Sağ KY'nin tedavisi önce etiyolojisinin belirlenmesine ve olayı tetikleyen etmenlerin tedavisine dayanmaktadır. MDC'leri ve transplantasyon ileri evre, medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda kritik organ hasarı gelişmeden bir ekip kararı ile verilerek uygulanmalıdır.

2.3. Strain, Strain Rate Görüntüleme ve Speckle Tracking Ekokardiyografi

Doku doppler prensibine dayalı bir kardiyak görüntüleme metodudur. Gerilme, bir nesnenin deformasyon derecesini tanımlarken; gerilim hızı, deformasyonun meydana gelme hızını temsil eder (192). Heimdal ve ark. 1982' de doku doppler metodu ile longitudinal strain ve strain rate ölçümlerini tanımlamışlardır (193). Klasik yöntemlerden olan M-mod, iki boyutlu (2B) ve doppler ekokardiyografi yöntemleriyle elde edilen verilerle, sınırlı bir anatomik ve işlevsel kalp değerlendirilmesi yapılmaktadır. İkincil harmonik görüntüleme ile 2B görüntülerde sağlanan iyileşme, paralel görüntü işleme teknolojisi ile görüntü yenilenme hızında kaydedilen artış ve nihayetinde doku doppler temelli parametrik görüntüleme teknikleri ile kalp kasının hareket ve/veya deformasyon miktarı ve hızı ölçülebilir hale gelmiştir.

Strain ve strain rate ekokardiyografi, doku doppler ekokardiyografideki miyokardiyal komşu segmentlerin translasyon ve gerilmesinden etkilenmediğinden bölgesel miyokardiyal işlevin değerlendirilmesinde daha üstün bir yöntemdir. Aynı zamanda TDI'da görüntülenen bölgedeki miyokardiyal segmentin ölçülen hızı açığa bağımlı olması ve maksimal hızların kesin belirlenmesini zorlaştırması da strain ve strain rate ekokardiyografinin bölgesel duvar hareketlerinin nicel olarak incelenmesinde daha ön planda olmasını sağlamaktadır (194).

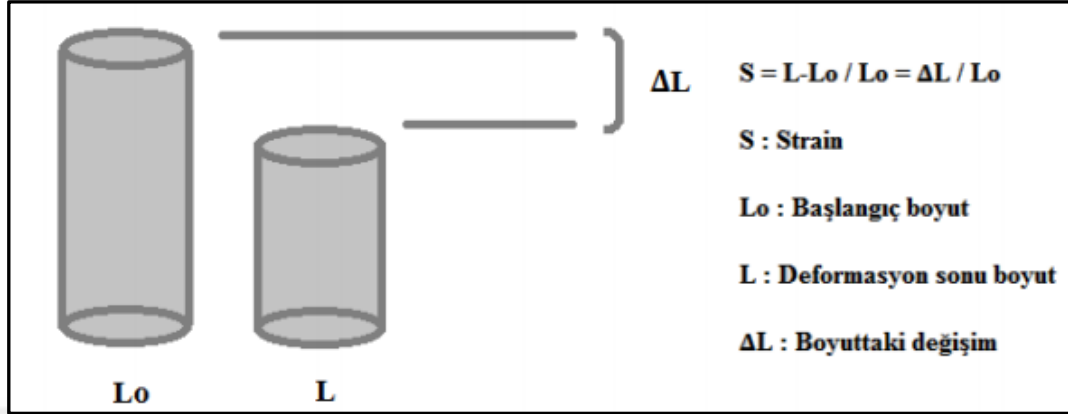
2.3.1. Temel Prensipler ve Teknik

Farklı ekokardiyografik görüntüleme yöntemleri dikkate alındığında hareket ve deformasyon ayrımını yapmak önemlidir. Yer değiştirme ve hız “hareketi”, “strain” ve “strain rate” ise “deformasyonu” gösterir. Hareket genel anlamda bir cismin zaman içerisinde yer değiştirmesidir.

Hareket eden bir cisim deforme olmadığı sürece her bir noktasının hareket hızı aynıdır. Hız kalp dokuları için cm/sn veya m/sn olarak ifade edilir. Renkli doku doppler görüntüleme tekniği ile kan akımına göre daha düşük hızlı fakat yüksek frekanslı kalp kası hareketlerine ait vektör bilgisi (hız ve yön) gri skala 2B görüntüler üzerinde haritalanır. Genellikle kırmızı ve tonları proba yaklaşan, mavi ve tonları probtan uzaklaşan doku hızlarını ifade eder. Normal kasılan SolV’nin uzun eksen boyunca en yüksek doku hızları bazal segmentlerde kaydedilir ve 15-20 cm/sn dolaylarındadır. Bazal segmentlerden apekse doğru hareket hızları azalır ve apeks göreceli olarak sabittir (195). Bu bilgi bizi, aynı siklus içinde bazalden apekse doğru kalp kası segmentlerinin farklı miktarlarda yer değiştirdiği doğal sonucuna götürür. Renkli doku doppler görüntülerinin içerdiği hız ve yön bilgisi kullanılarak kalp siklusunun istenilen bir diliminde (genellikle sistolde) komşu segmentlerin hız-zaman integrali hesaplanarak her segmentin sistol boyunca yer değiştirme miktarları bulunabilir. Farklı yer değiştirme miktarlarının farklı renklerle kodlanması ile de doku yer değiştirme miktarını görüntüleyen teknik (Tissue Tracking) geliştirilmiştir (196).

SolV duvar hareketlerinin komşu segmentlerde farklı hızlarda ve miktarlarda oluşu, SolV’in kasılıp-gevşerken ‘deforme’ olduğunu göstermektedir. Hareket ve deformasyon birbiriyle ilişkili ancak bir o kadar da farklı kavramlardır. Deforme olmadan hareket eden bir cismin her noktasının hızı sabittir. Bir başka deyişle kalp kasında olduğu gibi intakt bir dokunun hareketi sırasında iki ucu arasında bir hız farkı varsa bu doku deforme olarak hareket etmektedir. Günlük dilde “strain” sözcüğü gerilme anlamında kullanılmakla birlikte bir fizik terimi olarak strain; elastik bir cisme uygulanan bir yük neticesi cismin orijinal boyutuna göre meydana gelen göreceli deformasyon miktarı olarak ifade edilir ve $e = (L-L_0)/L_0 = \Delta L/L_0$ formülü ile hesaplanır (197). Bu uzunlamasına deformasyon formülünün de L_0 cismin

başlangıç uzunluğu, L uygulanan yük sonrası oluşan uzunluğu, ΔL ise göreceli deformasyon miktarıdır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Deforme olan bir cismin basitçe şematize edildiği bu örnekte kalp kasında olduğu gibi uzunlamasına kısalma şeklindeki bir deformasyon görülmekte. Eğer $L_0=5$ cm, $L=4$ cm kabul edilirse $\Delta L=1$ cm ve Lagrangian formüle göre -%20 veya -0.20 negatif strain oluşmaktadır. Bununla birlikte bu deformasyon değişik hızlarda olabilir. Ayrıca kalp kasının sıkıştırılmaz olma özelliği (incompressibility) de şekile yansıtılmış olup, dikkatle incelendiğinde kısalmaya kalınlaşmanın eşlik ettiği görülmektedir.

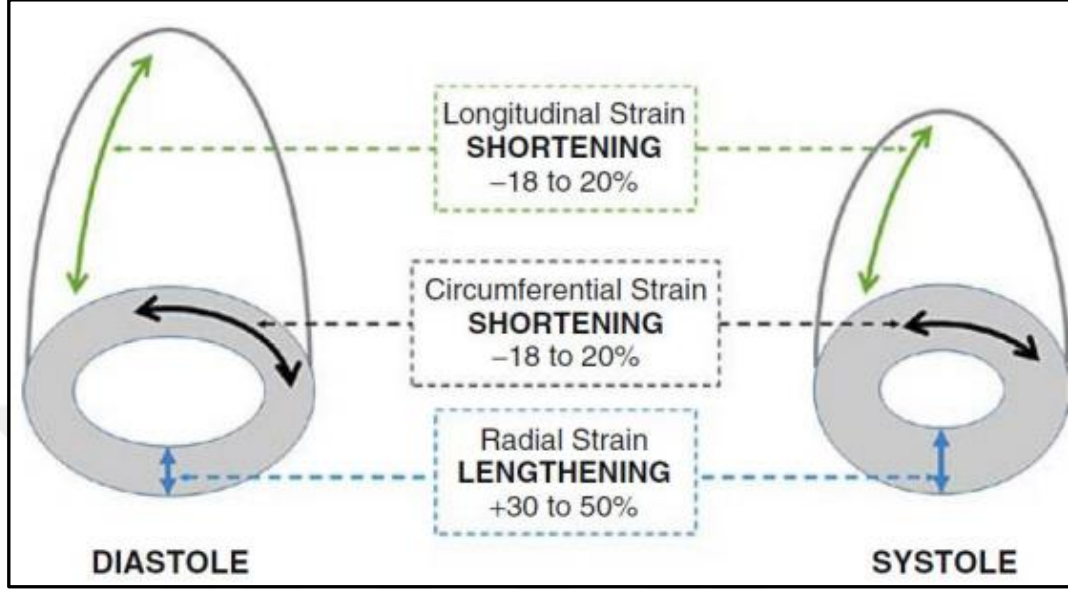
Deformasyon miktarı boyuttan bağımsız bir ölçüt olup birimi % olarak ifade edilir. Pozitif strain değerleri uzama-incelme, negatif strain değerleri kısalma-kalınlaşma şeklinde olan deformasyonu gösterir.

Strain rate (SR), bu deformasyonun (uzunluk değişimi) meydana geldiği hızdır ve 1/saniye (sn^{-1}) olarak ifade edilir. Strain ve strain rate kısaltma ve kısaltma hızına benzer parametreler sağlayarak, bölgesel ve global miyokard fonksiyon fizyolojisinin değerlendirilmesini sağlar (198).

İki cismin deformasyon miktarları, yani strain değerleri eşit olduğu halde; SR değerleri farklı olabilir. Örneğin başlangıç uzunluğu 2 cm olan ve uygulanan yük 1,6 cm'ye kısalan iki cismin de straini negatif ve eşit olup, %-20 olarak hesaplanır. Ancak cisimlerden biri 1 sn'de bu uzunluğa ulaşır, diğeri 2 sn'de ulaşırsa; ilkinde SR 0,20 sn^{-1} , ikincisinde 0,10 sn^{-1} olarak hesaplanır (199).

Miyokard deformasyonu üç boyutlu bir fenomendir Strain ile bu 3 farklı düzlemde (longitudinal, circumferential ve radial) değerlendirilebilmektedir (Şekil

2.4) (200). Daha sonra geliştirilen 3D strain ile aynı anda da değerlendirilebilmektedir.

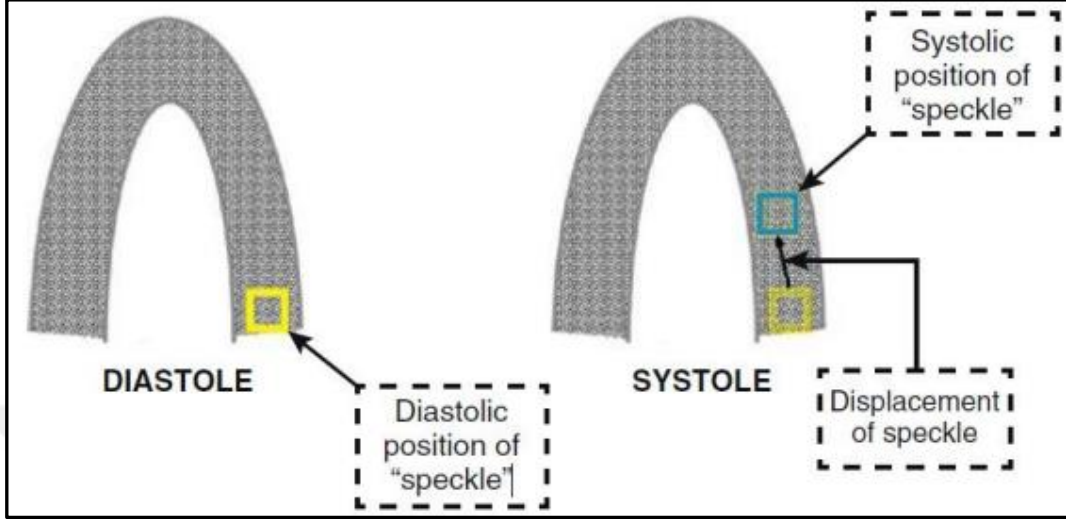


Şekil 2.4. Longitudinal, sirkumferensial ve radyal strain (105)

2.3.2. Strain Görüntüleme İlkeleri

Kalp kasından yansıyan ultrason dalgalarının interferansı 2B gri skala görüntüde her bir bölgesinde diğerinden farklı, rastgele ve düzensiz bir parlaklık (speckle) oluşturur. Bu parlaklıkların rastgele dizilişi aynı zamanda her bir miyokard bölgesi için parmak izi gibi özel görünümünü sağlar. Parlak yansımalar miyokard hareketiyle birlikte hareket ettiği için bir frame'den diğerine geçildiğinde bu parmak izi niteliğindeki parlak yansımalar kısmen şeklini koruyarak farklı bir konuma hareket eder. Böylece, bir frame'den gri skala yansımaları tanımlanmış referans bir bölgenin sonraki frame'de farklı lokasyonları tarayarak en benzer yansıma paterni gösteren bölgeyi bulan bir arama algoritması yardımıyla yeni pozisyonu tespit edilebilir (201). STE metodolojisinde sistem, Speckle-Benek adı verilen miyokard içindeki akustik desenleri izler. Bu benekler takip edilir, beneklerin yer değiştirmesi strain ve strain rate hesaplamak için kullanılır (Şekil 2.5). Bu yöntem nispeten açı bağımsızdır, çünkü doppler prensibine dayanmaz. Sol ventrikül duvarları operatör tarafından belirlendikten sonra benek takibi yazılım

tarafından yapılarak otomatikleştirilebildiğinden, bu teknik yarı otomatik strain ölçüm yöntemidir (202).



Şekil 2.5. 2D STE metodoloji (105)

Strain rate görüntüleme yeterli kalitede olmayan 2B görüntüyü daha iyi hale getirebilecek ve daha doğru algılamamızı sağlayabilecek bir teknik değildir. Aksine, çok iyi kalitede 2B görüntüler gerektirir ve düşük sinyal/gürültü oranı nedeniyle klinik kullanımda zorluklar çıkarma eğiliminde olan bir tekniktir. Bu rastgele gürültü artefaktları hız bilgisine uzaysal türevlerin eklenmesi nedeniyle doku dopplerden daha fazladır. Deformasyonun çok hızlı olduğu izovolemik fazlar, zirve diyastolik ve sistolik SR ölçümlerinin güvenilir olarak yapılabilmesi için yüksek görüntü yenileme hızlarına ulaşmak gereklidir. Özellikle kalp hızının arttığı stres ekokardiyografide strain rate zirve hızlarının aslında olduğundan daha düşük ölçülebileceği unutulmamalıdır.

Speckle tracking ekokardiyografi (STE) ile hesaplanan miyokard deformasyon parametrelerinin, altın standart olarak gösterilen sonomikrometri ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile karşılaştırıldığında, güvenilir olduğu gösterilmiştir (203, 204).

2.3.3. STE'nin Klinik Uygulamadaki Yeri

Strain ve SR, diyabetik veya iskemik olmayan kardiyomiyopati, miyokard iskemisi, arteriyel hipertansiyon ve kalp kapak hastalığı dahil olmak üzere subklinik hastalıkların hassas göstergeleridir. Ayrıca enfarktüs sonrası miyokard hasarının ve revaskülarizasyon sonrası sonucun değerlendirilmesinde de yararlıdır (206-208). Miyokard iskemisi, Peak sistolik strain azalma ile ilişkilidir ve sıklıkla post-sistolik kısalma ile birlikte. Enfarktüs veya şiddetli iskemi sistolik uzama ile ilişkilidir. Strain ve SR'deki bu değişiklikler dinamiktir yani, iskemideki azalma ve kan akışının restorasyonu üzerine hemen normale döner (209-212).

Strain görüntülemenin bir başka önemli uygulaması, miyokardiyal canlılığı değerlendirmek için düşük doz dobutamin stres ekokardiyografisiyle birleşmektir. Dobutamin infüzyonu sonrası strain ve SR'nin artması canlı kasları tanımlamaya yardımcı olur. Postsistolik kısalma, aktif miyokard kasılması varlığında ortaya çıkar ve bu nedenle canlı miyokardı yansıtır. Bununla birlikte, canlılığı belirten tek parametre olarak kullanılmamalıdır, çünkü postsistolik kısalma, transmural nekroz veya skarlı miyokarda da mevcut olabilir (213).

Fonksiyonlardaki minimal değişiklikleri belirleyebilir ve erken evre tanı imkânı sağlar. Global bilgi verebildiği gibi sadece örnek volüm içindeki alan ile ilgili de bilgi verebilmesi hastalıklı alanın lokalizasyonuna imkan sağlar. Deformasyonun belirlenmesine yardımcı olmakla birlikte hâlâ mükemmellikten uzak olması, karmaşık algoritmalar kullanılması ve uzun süren hesaplar ve deneyimli kullanıcı gereksinimi dezavantajları olarak sayılabilir. Birçok terapötik gelişmeler olmasına rağmen kalp yetersizliği belirti ve bulguları ile gelen hastalar hâlâ kötü prognoza sahiptir. Erken evrede tanımlamak ve uygun tedavi stratejileri kullanmak ileri evre KY'ne gidişi yavaşlatabilir, durdurabilir ve hatta geri çevirebilir. Günümüzde amiloidoz, Friedrich ataksisi, SolV hipertrofisi, Fallot tetralojisi, kapak hastalıkları gibi birçok durumda normal EF değerlerinde bozulmuş strain gösterilmiştir. Yine Fabry hastalığı, hipertansif kalp hastalığı, diyabet ve obezite durumlarında tedavi ile subklinik fonksiyon bozukluklarında iyileşme olduğu strain takibi ile gösterilmiştir (205).

Strain ölçümü iskemik kalp hastalıklarının erken evre tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Göğüs ağrısı ile gelen hastalarda efor testi sırasında ölçülen strain bölgesel fonksiyonların kantitatif değerlendirilmesinde prognostik bilgi vermiştir. Kısaca strain klinisyene global ve bölgesel miyokardiyal fonksiyonların kantitatif değerlendirilmesinde önemli bir klinik araç olmaya başlamıştır. Daha objektif ve kantitatif olması, subklinik evrede bilgi vermesi ve iskemik kalp hastalıklarında viyabilite çalışılmasına kadar genişleyen bir spektrumda potansiyel kullanılabilirliği önemli avantajlarıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.02.2000 tarih ve KAEK-152 sayılı onayı doğrultusunda gerçekleştirilmiştir (Ek-1).

Çalışmamıza; Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45 altında olan, 18 yaş üstü en az 3 ay süre ile kalp yetersizliği tedavisi alan ve kompanse olmayan kalp yetersizliği ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde hastaneye yatırılan ve tedavi sonrası stabil olup taburcu olan ekokardiyografik olarak ekojenitesi iyi olan 70 hasta 6 ay boyunca klinik olaylar açısından takip edildi. Hastalara detaylı bilgilendirme yapıldıktan sonra imzalı onamları alındı. Her hastanın detaylı anamnez sonrası demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri, komorbid hastalıkları, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıfı, kullandığı ilaçlar not edildi. Hastalardan yapılacak olan işlemde önce gerekli laboratuvar testleri (hemogram, biyokimya) için antekübital venden kan örnekleme alındı.

Çalışmaya alınan hastaların tedavi ve takip protokollerine karışılmadı ve tedavi esnasında istenilen 2 boyutlu ekokardiyografi tekniğinde standart olarak kullanılan görüntü pencereleri ilgili teknik yapıldığı esnada kayıt altına alındı (çalışmada incelenecek ana temel parametreler SV serbest duvar ve global uzunlamasına kısalma fonksiyonu olup bunun standart ekokardiyografi yöntemi ile belirlenmesi mümkün değildir). Daha sonra alınan kayıtlar bilgisayar ortamında Q-LAB (Philips) adlı benekli izlem ekokardiyografi yöntemi yazılım programında analiz edildi. Hastaların ekokardiyografik olarak sol ventrikül (SolV), sağ ventrikül (SağV) fonksiyonları, tüm kalp boşlukları, tüm kapak fonksiyonları değerlendirildi. Tüm hastaların ekokardiyografi kayıtları hastalara EKG paletleri yerleştirildikten sonra alındı. Parasternal uzun aks, kısa aks midventriküler seviye, apikal; 2 boşluk, 3 boşluk ve 4 boşluk görüntüleri alındı. İki boyutlu, M mode, renkli doppler, CW doppler ve PW doppler kullanılarak hastanın nefes tutması sırasında 3 ardışık atım boyunca görüntüler kaydedildi. Renkli akım TDI görüntüler için renkli doppler frame tarama hızı 100-140 Hz olarak ayarlandı. Papiller adale seviyesi M-mode görüntülerinden sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı

ölçüldü. Apikal; 2 boşluk, 3 boşluk ve 4 boşluk görüntülerinden endokardiyal sınırlar çizilerek ekokardiyografi cihazında bulunan yazılım aracılığıyla Biplane Simpson's metodu kullanılarak hacimler ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde E zirve velositesi, A zirve velositesi, deselerasyon zamanı, e', a' ve S parametreleri kullanıldı. Kayıtların end-sistolik fazında endokardiyal kavite (minimum kavite alanı) tarandı. SağV strain ve FAC hesaplamaları için apikal SağV oryante kayıtlar alındı. Sağ ventrikülün sistol ve diyastol sırasındaki en dar ve en geniş olduğu görüntüler saptandı. Bu görüntülerden endokardiyal sınırlar çizilerek SağV V FAC hesaplandı. SağV strain için SolV GLS analizinde yapıldığı gibi kayıtların end-sistolik fazında endokardiyal kavite tarandı ve global longitudinal strain (GLS) ve SağV serbest duvar strain değerlerini program otomatik olarak alarak oluşturdu. Tüm hastaların datası toplandıktan sonra düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan ve bu sebeple kompanse olmayan kalp yetersizliği tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda SağV fonksiyonlarının (TAPSE, SağV FAC, doku doppler sistolik ve diastolik akım hızı, SağV serbest duvar ve global longitudinal strain) hastane içi ve taburculuk sonrası erken dönem klinik olaylar arasındaki ilişkisinin araştırılması hedeflendi.

Dahil edilme kriterleri:

- LVEF $\leq$ %45
- Yaş $\geq$ 18
- En az 3 ay boyunca kalp yetersizliği medikal tedavisi

Dışlanma kriterleri:

- Orta-ciddi mitral kapak darlığı
- Ciddi aort darlığı, ciddi aort kapak yetersizliği
- Multiorgan yetersizliği
- İnfiltratif, konstriktif ve hipertrofik KMP
- Konjenital kalp hastalığı
- Akut miyokardit
- Gebelik ve gebelik sonrası 3 ay
- Aktif kanser nedeniyle halen tedavi görenler,
- Sepsis

- Son dönem kronik böbrek yetersizliği veya yatışında akut böbrek yetersizliği nedeniyle diyalize giren
- Siroz
- Kor pulmonale, orta-ileri evre KOAH ya da solunum yetersizliği
- Son 6 ay içinde enfarktüs geçirenler veya son 6 ay içerisinde açık kalp cerrahisi geçirenler (kapak veya koroner arter hastalığı nedeni ile)
- Herhangi bir hastalık nedeniyle beklenen yaşam ömrü 1 yıldan kısa olanlar
- Ekojenitesi kötü hastalar

Klinik Olaylar

- Ölüm
- İnme
- Akut böbrek yetersizliği (yatışına göre kreatinin değerinde %50 artış ve/veya hemodiyaliz ihtiyacı)
- Karaciğer yetersizliği (yatışına göre karaciğer enzimlerinde 3 kat ve üzeri artış)
- Yeniden hastaneye yatış
- Hastanede kalış süresi (varsa yoğun bakım yatış süresi varsa entübasyon)

3.1. İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%), normal dağılan sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) ve dağılmayanlar medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun sürekli değişkenlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Mann-Whitney U test, parametrik karşılaştırılmasında Independent t-test kullanılmıştır. Mortalitenin öngörülmesinde hastaları SağV Global LS ve SağV Free W Strain değerlerine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi

yapılmış ve analiz sonuçları Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Parametrelerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile hesaplanmıştır. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle oluşturulmuş ve gruplara göre genel sağkalım sağkalım oranları Log-Rank testi ile karşılaştırılmıştır. Hastalarda bileşik sonlanmayı bağımsız olarak etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Genel sağkalımı etkileyen faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmiştir. Tek değişkenli analizde $p < 0,2$ çıkan değişkenler ile çok değişkenli regresyon modeli kurulmuştur. Elde edilen sonuçlar risk oranları [Hazard ratio (HR)] ve %95'lik güven aralığı ile sunulmuştur. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmış ve 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $60,1 \pm 13,4$ yıl ve %85,7'si (n=60) erkek olan toplam 70 hasta dahil edildi. 22 hastanın (%31,4) etiyolojisi iskemik olmayan ve 48 hastanın (%68,6) etiyolojisi iskemikti. Çalışmamızda KY ile takipli olan hastaların medyan tanı süresi 36 (IQR: 18-60) ay olarak hesaplandı. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi $27,14 \pm 4,73$ kg/m² olarak bulundu. Hastaların ortalama SKB ve DKB değerleri ve medyan kalp hızı sırasıyla; $117,91 \pm 18,68$, $71,03 \pm 12,64$ mmHg ve 76 atım/dk (IQR: 67-90) olarak hesaplandı. Hastaların %57,1'inde diyabet, %58,6'sında hipertansiyon ve %70'inde sigara kullanımı mevcuttu. 69 hasta (%98,6) diüretik, 66 hasta (%94,3) beta bloker, 65 hasta (%92,9) ACE-ARB, 50 hasta (%71,4) statin, 48 hasta (%68,6) MRA ve 40 hasta (%57,1) asetilsalisilik asit kullanmaktaydı. Hastaların %57,2'sinde sinüs ritmi, %37,1'inde atriyal fibrilasyon/flutter ve %5,7'sinde pace ritmi izlendi. Hastaların medyan QRS süresi 112 msn (IQR: 102-134) olarak hesaplandı. 47 hastada (%67,1) Pace-ICD-CRT mevcudiyeti yoktu. Ancak 19 hastada (%27,1) ICD ve 4 hastada (%5,7) CRT mevcuttu. Hastaların %17,1'inin NYHA skoru 1 ve %82,9'unun 2'ydi. Ortalama BUN ve hemoglobin değeri $27,07 \pm 10,63$ ve $12,7 \pm 2,19$ olarak bulundu. Medyan kreatinin değeri 1,05 (IQR: 0,9-1,3) ve GFR değeri 67 ml/dk/m² (IQR: 53-91) idi.

45 hastada (%64,3) bileşik sonlanma gerçekleşirken 25 hastada (%35,7) bileşik sonlanma gözlenmedi. Hastaların bileşik sonlanma varlığına göre genel özellikleri karşılaştırıldığında, bileşik sonlanma olan hastaların yaş ortalamasının ($62,18 \pm 12,44$) olmayanlara göre ($56,36 \pm 14,49$) daha yüksek olduğu görülürken bu fark anlamlı bulunmadı (p=0,082). Bileşik sonlanma gerçekleşen hastalarda medyan tanı süresi 36 ay (IQR: 24-60) ve gerçekleşmeyen hastalarda 24 ay (IQR:12-48) olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı belirlendi (p=0,062). İki grubun cinsiyet (p=0,477) ve etiyoloji (p=0,939) dağılımları istatistiksel açıdan benzerdi. Gruplar arasında boy (p=0,851), kilo (p=0,425), vücut kitle indeksi (p=0,200), SKB (p=0,442), DKB (p=0,774) ve kalp hızı (p=0,568) değerleri bakımından anlamlı fark bulunmadı. Bileşik sonlanma varlığına göre diyabet (p=0,719), hipertansiyon (p=0,405) ve sigara kullanımı (p=0,785) oranları arasındaki fark anlamlı değildi. İki grupta kullanılan ilaçların dağılımı

incelendiğinde, bileşik sonlanma olmayan hastalarda klopidoğrel kullanım oranının (%28) bileşik sonlanma olan hastalara göre (%8,9) daha yüksek olduğu saptandı (p=0,046). Warfarin kullanım oranı bileşik sonlanma olan hastalarda oransal olarak daha yüksek gözlenirse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,084). Bileşik sonlanma olan grupta atriyal fibrilasyon/flutter oranının olmayan gruba göre daha yüksek olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,056). Bileşik sonlanma gerçekleşen hastalarda medyan QRS süresi (p=0,026) anlamlı olarak daha yüksekti. İki grubun Pace-ICD-CRT kullanım oranları istatistiksel olarak benzerdi (p=0,914). Bileşik sonlanma gerçekleşen hastaların %95,6'sının NYHA skoru 2, gerçekleşmeyen hastaların %60'ının NYHA skoru 2 olup aradaki fark anlamlı bulundu (p<0,001). Bileşik sonlanma gözlenen hastalarda ortalama BUN (p=0,049) ve medyan kreatinin (p=0,033) değerleri anlamlı olarak daha yüksek izlendi. Hastaların genel özelliklerine ilişkin bilgiler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n:70)	Bileşik sonlanma		p
		Yok (n:25)	Var (n:45)	
Yaş (yıl)	60,1±13,4	56,36±14,49	62,18±12,44	0,082
Cinsiyet				
Kadın (n, %)	10 (14,3)	5 (20)	5 (11,1)	0,477
Erkek (n, %)	60 (85,7)	20 (80)	40 (88,9)	
Etiyoloji				
İskemik olmayan (n, %)	22 (31,4)	8 (32)	14 (31,1)	0,939
İskemik (n, %)	48 (68,6)	17 (68)	31 (68,9)	
Tanı süresi (ay)	36 (18-60)	24 (12-48)	36 (24-60)	0,062
Boy (cm)	169,14±7,15	169,36±7,46	169,02±7,06	0,851
Kilo (kg)	78,66±14,44	80,52±12,22	77,62±15,57	0,425
Vücut kitle indexi (kg/m ²)	27,14±4,73	28,12±4,43	26,6±4,86	0,200
Sistolik kan basıncı (mmHg)	117,91±18,68	120,24±22,4	116,62±16,4	0,442
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	71,03±12,64	70,44±11,55	71,36±13,33	0,774
Kalp hızı (atım/dk)	76 (67-90)	76 (67-84)	76 (67-90)	0,568
Diyabetes mellitus (n, %)	40 (57,1)	15 (60)	25 (55,6)	0,719
Hipertansiyon (n, %)	41 (58,6)	13 (52)	28 (62,2)	0,405
Sigara (n, %)	49 (70)	17 (68)	32 (71,1)	0,785

Tablo 4.1 (Devam). Hasta özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n:70)	Bileşik sonlanma		p
		Yok (n:25)	Yok (n:25)	
İlaç kullanımı				
Beta Bloker (n, %)	66 (94,3)	23 (92)	43 (95,6)	0,613
ACE-ARB (n, %)	65 (92,9)	25 (100)	40 (88,9)	0,152
MRA (n, %)	48 (68,6)	16 (64)	32 (71,1)	0,539
İvabradin (n, %)	12 (17,1)	6 (24)	6 (13,3)	0,325
Diüretik (n, %)	69 (98,6)	24 (96)	45 (100)	0,357
Statin (n, %)	50 (71,4)	19 (76)	31 (68,9)	0,528
Asetilsalisilik asit (n, %)	40 (57,1)	17 (68)	23 (51,1)	0,171
Klopidogrel (n, %)	11 (15,7)	7 (28)	4 (8,9)	0,046
Tikagrelor (n, %)	3 (4,3)	0 (0)	3 (6,7)	0,548
Warfarin (n, %)	10 (14,3)	1 (4)	9 (20)	0,084
DOAK (n, %)	15 (21,4)	3 (12)	12 (26,7)	0,152
Ritim				
Sinüs ritmi (n, %)	40 (57,2)	19 (76)	21 (46,7)	0,056
Atriyal fibrilasyon/flutter (n, %)	26 (37,1)	5 (20)	21 (46,7)	
Pace ritmi (n, %)	4 (5,7)	1 (4)	3 (6,7)	
QRS süresi (msn)	112 (102-134)	108 (92-120)	118 (106-134)	0,026
Pace-ICD-CRT				
Yok (n, %)	47 (67,1)	18 (72)	29 (64,4)	0,914
ICD (n, %)	19 (27,1)	6 (24)	13 (28,9)	
CRT (n, %)	4 (5,7)	1 (4)	3 (6,7)	
NYHA				
1 (n, %)	12 (17,1)	10 (40)	2 (4,4)	<0,001
2 (n, %)	58 (82,9)	15 (60)	43 (95,6)	
BUN (mg/dl)	27,07±10,63	23,72±8,62	28,93±11,26	0,049
Kreatinin (mg/dl)	1,05 (0,9-1,3)	0,97 (0,88-1,1)	1,1 (0,9-1,36)	0,033
GFR (ml/dk)	67 (53-91)	82 (61-97)	64 (50-85)	0,053
Hemoglobin (g/dl)	12,7±2,19	13,27±2,11	12,39±2,18	0,106

Bulgular ort±SS, medyan (IQR) veya n (%) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test

Hastaların aort kökü ortalaması $29,93 \pm 3,42$ mm sol atrium ortalaması $48,4 \pm 6,84$ mm, LVED ortalaması $64,26 \pm 6,93$ mm, LVES ortalaması $55,31 \pm 7,97$ mm, LVEF ortalaması $\%28,19 \pm 6,85$, TAPSE ortalaması $17,27 \pm 3,22$ mm, SağV FAC ortalaması $\%32,92 \pm 9,15$, SağV Global LS ortalaması $-\%14,25 \pm 4,69$ ve SağV Free W Strain ortalaması $-\%16,74 \pm 5,55$ olarak hesaplandı. Hastaların medyan IVS, PW, Mitral E, Mitral A, Mitral E/A ve sistolik PAB değerleri sırasıyla: 9,5 mm (IQR: 8-11), 10 mm (IQR: 9-10), 1 m/sn (IQR: 0,7-1,2), 0,4 m/sn (IQR: 0-0,8), 1,3 (IQR: 0,75-2) ve 44,5 mmHg (IQR: 39-57) idi. Medyan Mitral Lateral E' değeri 8 cm/sn (IQR: 7-11), Mitral Lateral E/E' değeri 11,4 (IQR: 7,5-15,7), Mitral Lateral A' değeri 5 cm/sn (IQR: 4-6) ve Mitral Lateral S' değeri 6 cm/sn (IQR: 5-7) olarak belirlendi. Medyan Mitral Septal E' değeri 5 cm/sn (IQR: 4-7), Mitral Septal E/E' değeri 17,5 (IQR: 12-25), Mitral Septal A' değeri 4 cm/sn (IQR: 3-5) ve Mitral Septal S' değeri 5 cm/sn (IQR: 5-6) olarak belirlendi. Hastaların medyan triküspit Lateral E' değerinin 10 cm/sn (IQR: 7-14), triküspit Lateral A' değerinin 8 cm/sn (IQR: 6-11) ve triküspit Lateral S' değerinin 10 cm/sn (IQR: 8-12) olduğu saptandı.

Bileşik sonlanma durumuna göre hastaların ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında, bileşik sonlanma olan hastalarda sol atrium çapının daha yüksek olduğu görülürken ($p < 0,001$), Mitral A ($p = 0,026$), Mitral Septal E' ($p = 0,023$), Mitral Septal A' ($p = 0,027$), triküspit Lateral E' ($p = 0,016$), triküspit Lateral A' ($p = 0,026$), triküspit Lateral S' ($p = 0,013$), TAPSE ($p = 0,018$), SağV FAC ($p < 0,001$), SağV Global LS ($p < 0,001$) ve SağV Free W Strain ($p < 0,001$) değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi. Bileşik sonlanma gerçekleşen hastalarda, LVED ve LVES ortalamaları, olmayan hastalara göre daha yüksek olup, bu fark anlamlı değildi ($p = 0,058$ ve $p = 0,052$). Hastaların ekokardiyografi bulgularına ilişkin analiz sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların ekokardiyografi bulguları

Değişkenler	Tüm hastalar (n:70)	Bileşik sonlanma		P
		Yok (n:25)	Var (n:45)	
Aort kökü (mm)	29,93±3,42	29,84±3,67	29,98±3,31	0,873
Sol atrium (mm)	48,4±6,84	44,32±5,9	50,67±6,29	<0,001
LVED (mm)	64,26±6,93	62,16±7,62	65,42±6,3	0,058
LVES (mm)	55,31±7,97	52,84±8,52	56,69±7,39	0,052
IVS (mm)	9,5 (8-11)	9 (8-10)	10 (8-11)	0,624
PW (mm)	10 (9-10)	10 (9-10)	10 (9-10)	0,516
LVEF (%)	28,19±6,85	29,08±7,35	27,69±6,58	0,419
Mitral E (m/sn)	1 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-1,2)	1 (0,7-1,2)	0,767
Mitral A (m/sn)	0,4 (0-0,8)	0,5 (0,4-0,9)	0,4 (0-0,7)	0,026
Mitral E/A	1,3 (0,75-2)	1,3 (0,75-1,66)	1,2 (0,8-2)	0,801
Sistolik PAB (mmHg)	44,5 (39-57)	41 (37-53)	45 (41-58)	0,081
Mitral Lateral E' (cm/sn)	8 (7-11)	8 (7-9)	8 (7-12)	0,252
Mitral Lateral E/E'	11,4 (7,5-15,7)	12 (8,8-15,7)	10 (7,5-15,7)	0,615
Mitral Lateral A' (cm/sn)	5 (4-6)	5 (5-6)	5 (4-6)	0,282
Mitral Lateral S' (cm/sn)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	0,482
Mitral Septal E' (cm/sn)	5 (4-7)	6 (5-9)	5 (4-6)	0,023
Mitral Septal E/E'	17,5 (12-25)	15,5 (10-18,5)	20 (12,8-25)	0,085
Mitral Septal A' (cm/sn)	4 (3-5)	4 (4-6)	4 (3-5)	0,027
Mitral Septal S' (cm/sn)	5 (5-6)	6 (5-7)	5 (5-6)	0,285
Triküspit Lateral E' (cm/sn)	10 (7-14)	13 (9-16)	8 (7-12)	0,016
Triküspit Lateral A' (cm/sn)	8 (6-11)	10 (8-12)	8 (5-10)	0,026
Triküspit Lateral S' (cm/sn)	10 (8-12)	11 (10-12)	10 (8-11)	0,013
TAPSE (mm)	17,27±3,22	18,48±2,83	16,6±3,25	0,018
SağV FAC (%)	32,92±9,15	38,41±9,66	29,87±7,32	<0,001
SağV Global LS (%)	14,25±4,69	17,82±4,02	12,26±3,79	<0,001
SağV Free W Strain (%)	16,74±5,55	21,09±5,17	14,33±4,13	<0,001

Bulgular ort±SS veya medyan (IQR) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test

7 hastada (%10) mitral kapak yetersizliği gözlenmezken, 22 hastada (%31,4) hafif, 40 hastada (%57,2) orta ve 1 hastada (%1,4) ciddi mitral kapak yetersizliği görüldü. Bileşik sonlanma durumu ile mitral kapak yetersizliği arasında anlamlı bir ilişki belirlenmedi (p=0,776).

7 hastada (%10) triküspit kapak yetersizliği olmadığı, 27 hastada (%38,6) hafif, 34 hastada (%48,6) orta ve 2 hastada (%2,8) ciddi triküspit kapak yetersizliği

olduğu tespit edildi. Bileşik sonlanma durumu ile triküspit kapak yetersizliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,862$).

61 hastada (%87,1) aort kapak yetersizliği izlenmezken, 6 hastada (%8,6) hafif ve 3 hastada (%4,3) orta düzeyde aort kapak yetersizliği gözlemlendi. Bileşik sonlanma durumuna göre aort kapak yetersizliği görülme oranları istatistiksel açıdan benzerdi ($p=0,999$). Tablo 4.3'te hastaların mitral, triküspit ve aort kapak yetersizliğine göre dağılımı sunulmuştur.

Tablo 4.3. Hastaların mitral, triküspit ve aort kapak yetersizliği göre dağılımı

Değişkenler	Tüm hastalar (n:70)	Bileşik sonlanma		p
		Yok (n:25)	Var (n:45)	
Mitral kapak yetersizliği				
Yok	7 (10)	3 (12)	4 (8,9)	0,776
Hafif	22 (31,4)	6 (24)	16 (35,6)	
Orta	40 (57,2)	16 (64)	24 (53,3)	
Ciddi	1 (1,4)	0 (0)	1 (2,2)	
Triküspit kapak yetersizliği				
Yok	7 (10)	3 (12)	4 (8,9)	0,862
Hafif	27 (38,6)	10 (40)	17 (37,8)	
Orta	34 (48,6)	12 (48)	22 (48,9)	
Ciddi	2 (2,8)	0 (0)	2 (4,4)	
Aort kapak yetersizliği				
Yok	61 (87,1)	22 (88)	39 (86,7)	0,999
Hafif	6 (8,6)	2 (8)	4 (8,9)	
Orta	3 (4,3)	1 (4)	2 (4,4)	

Bulgular n (%) ile verilmiştir. Fisher's Exact test.

Hastaların medyan ilk olay süresi 53 (IQR: 28-107) gündü. 13 hastada (%18,6) KV ölüm, 45 hastada (%64,3), hastaneye yeniden yatış ve 19 hastada (%27,1) ABY olduğu belirlendi. 15 hastanın (%21,4) vefat ettiği görülürken medyan mortalite süresi 88 (IQR: 38-140) gün olarak hesaplandı. Hastaların medyan toplam, SağV nedeniyle ve SolV nedeniyle yatış sayısı 1 (IQR: 1-2) idi. Hastaların takip bulgularına ilişkin istatistikler Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların takip bulguları

Değişkenler	Tüm hastalar (n:70)
İlk olay süre (gün)	53 (28-107)
KV ölüm	13 (18,6)
Hastaneye yeniden yatış	45 (64,3)
Ölüm	15 (21,4)
Ölüme kadar olan süre (gün)	88 (38-140)
Yatış sayısı	1 (1-2)
SağV yetersizliğine bağlı yatış sayısı	1 (1-2)
SolV yetersizliğine bağlı yatış sayısı	1 (1-2)
ABY	19 (27,1)

Bulgular medyan (IQR) veya n (%) ile verilmiştir.

Vefat eden hastaların yaş ortalaması $68,93 \pm 11,07$ yıl ve yaşayanların $57,69 \pm 13,04$ yıl olup, vefat eden hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,003$). Mortalite ile cinsiyet ($p=0,678$), etiyoloji ($p=0,761$), tanı süresi ($p=0,767$), boy ($p=0,154$), kilo ($p=0,950$), VKİ ($p=0,910$), SKB ($p=0,524$), DKB ($p=0,924$), kalp hızı ($p=0,168$), DM ($p=0,400$), HT ($p=0,473$), sigara kullanımı ($p=0,999$) arasında anlamlı ilişkili bulunmadı. Hastalarda mortalite durumuna göre ilaç kullanım oranları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Mortaliteye göre kardiyak ritim açısından gruplar arasında fark gözlenmezken ($p=0,999$), eks olan hastalarda medyan QRS süresi (124 msn [IQR: 112-166]) olmayanlara göre (110 msn [IQR: 96-132]) anlamlı daha yüksekti ($p=0,029$). Mortaliteye göre Pace-ICD-CRT kullanım oranları açısından anlamlı fark belirlenmedi ($p=0,889$). Vefat eden hastalarda NYHA skoru 2 olan hasta oranının daha yüksek olduğu, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,057$). Eks olan hastaların ortalama BUN değeri ($31,93 \pm 11,12$ mg/dl) olmayanlara göre ($25,75 \pm 10,2$ mg/dl) anlamlı olarak daha yüksek belirlendi ($p=0,045$). Hastaların mortaliteye göre kreatinin ($p=0,276$), GFR ($p=0,093$) ve hemoglobin ($p=0,504$) değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Mortaliteye göre hastaların genel özellikleri Tablo 4.5'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.5. Ölüme göre hasta özellikleri

Değişkenler	Ölüm		P
	Yok (n:55)	Var (n:15)	
Yaş (yıl)	57,69±13,04	68,93±11,07	0,003
Cinsiyet			
Kadın (n, %)	9 (16,4)	1 (6,7)	0,678
Erkek (n, %)	46 (83,6)	14 (93,3)	
Etiyoloji			
İskemik olmayan (n, %)	18 (32,7)	4 (26,7)	0,761
İskemik (n, %)	37 (67,3)	11 (73,3)	
Tanı süresi (Ay)	36 (12-60)	36 (24-76)	0,767
Boy (cm)	169,78±7,37	166,8±5,93	0,154
Kilo (kg)	78,6±14,2	78,87±15,8	0,950
Vücut kitle indexi (kg/m²)	27,11±4,56	27,27±5,51	0,910
Sistolik kan basıncı (mmHg)	117,16±18,34	120,67±20,32	0,524
Diastolik kan basıncı (mmHg)	70,93±11	71,4±17,92	0,924
Kalp hızı (atım/dk)	77,33±15,65	84±19,23	0,168
Diyabetes mellitus (n, %)	30 (54,5)	10 (66,7)	0,400
Hipertansiyon (n, %)	31 (56,4)	10 (66,7)	0,473
Sigara (n, %)	38 (69,1)	11 (73,3)	0,999
İlaç kullanımı (n, %)			
Beta Bloker (n, %)	52 (94,5)	14 (93,3)	0,999
ACE-ARB (n, %)	50 (90,9)	15 (100)	0,577
MRA (n, %)	35 (63,6)	13 (86,7)	0,121
İvabradin (n, %)	10 (18,2)	2 (13,3)	0,999
Diüretik (n, %)	54 (98,2)	15 (100)	0,999
Statin (n, %)	39 (70,9)	11 (73,3)	0,999
Asetilsalisilik Asit (n, %)	31 (56,4)	9 (60)	0,801
Klopidogrel (n, %)	8 (14,5)	3 (20)	0,691
Tikagrelor (n, %)	2 (3,6)	1 (6,7)	0,521
Warfarin (n, %)	7 (12,7)	3 (20)	0,437
DOAK (n, %)	12 (21,8)	3 (20)	0,999
Ritim			
Sinüs ritmi (n, %)	31 (56,4)	9 (60)	0,999
Atriyal fibrilasyon/flutter (n, %)	21 (38,2)	5 (33,3)	
Pace ritmi (n, %)	3 (5,5)	1 (6,7)	
QRS süresi (msn)	110 (96-132)	124 (112-166)	0,029
Pace-ICD-CRT			
Yok	36 (65,5)	11 (73,3)	0,889
ICD	16 (29,1)	3 (20)	
CRT	3 (5,5)	1 (6,7)	
NYHA			
1	12 (21,8)	0 (0)	0,057
2	43 (78,2)	15 (100)	
BUN	25,75±10,2	31,93±11,12	0,045
Kreatinin	1,04 (0,88-1,22)	1,2 (0,9-1,36)	0,276
GFR	74 (54-97)	57 (50-82)	0,093
Hemoglobin	12,8±2,1	12,37±2,51	0,504

Bulgular ort±SS, medyan (IQR) veya n (%) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Mortaliteye göre hastaların ekokardiyografi bulguları değerlendirildiğinde, eks olan hastaların sol atrium çapının daha yüksek olduğu ($p=0,006$), Mitral Lateral E/E' ($p=0,008$), SağV Global LS ($p<0,001$) ve SağV Free W Strain ($p<0,001$) değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi. Eks olan hastaların Mitral E ($p=0,091$) ve EA ($p=0,069$) değerlerinin olmayan hastalara göre daha düşük, Mitral Lateral A' ($p=0,079$) değerlerinin daha yüksek olduğu belirlenirken bu fark anlamlı bulunmadı. Hastaların mortaliteye göre ekokardiyografi bulguları Tablo 4.6'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.6. Ölüme göre hastaların ekokardiyografi bulguları

Değişkenler	Ölüm		p
	Yok (n:55)	Var (n:15)	
Aort kökü (mm)	30 (27-32)	29 (27-32)	0,925
Sol atrium (mm)	47 (44-51)	52 (48-56)	0,006
LVED (mm)	64,11±7,3	64,8±5,53	0,735
LVES (mm)	54,93±8,5	56,73±5,62	0,441
IVS (mm)	9 (8-11)	10 (8-11)	0,805
PW (mm)	10 (9-10)	10 (9-10)	0,934
LVEF (%)	30 (22-34)	25 (22-32)	0,429
Mitral E (m/sn)	1 (0,8-1,2)	0,7 (0,6-1,2)	0,091
Mitral A (m/sn)	0,4 (0-0,7)	0,4 (0-0,8)	0,912
Mitral E/A	1,3 (0,8-2)	1 (0,66-1,3)	0,069
Sistolik PAB (mmHg)	43 (39-57)	48 (37-58)	0,966
Mitral Lateral E' (cm/sn)	8 (7-11)	10 (7-13)	0,124
Mitral Lateral E/E'	12 (8,75-16,2)	7,6 (6,9-11,8)	0,008
Mitral Lateral A' (cm/sn)	5 (4-6)	6 (5-7)	0,079
Mitral Lateral S' (cm/sn)	6 (5-7)	7 (5-8)	0,105
Mitral Septal E' (cm/sn)	5 (4-7)	5 (4-7)	0,994
Mitral Septal E/E'	18 (11,8-25)	17,5 (12-21,6)	0,337
Mitral Septal A' (cm/sn)	4 (3-5)	4 (4-6)	0,440
Mitral Septal S' (cm/sn)	6 (5-6)	5 (5-6)	0,796
Triküspit Lateral E' (cm/sn)	10 (7-14)	10 (7-16)	0,989
Triküspit Lateral A' (cm/sn)	8 (6-11)	8 (5-10)	0,350
Triküspit Lateral S' (cm/sn)	10 (8-12)	9 (8-12)	0,501
TAPSE (mm)	17,51±3,11	16,4±3,54	0,239
SağV FAC (%)	33,67±9,52	30,15±7,24	0,188
SağV Global LS (%)	15,32±4,65	10,31±1,93	<0,001
SağV Free W Strain (%)	17,88±5,63	12,56±2,4	<0,001

Bulgular ort±SS veya medyan (IQR) ile verilmiştir. Independent t-test, Mann-Whitney U test.

Mortaliteye göre mitral kapak yetersizliği ($p=0,443$), triküspit kapak yetersizliği ($p=0,812$) ve aort kapak yetersizliği ($p=0,404$) görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi. Tablo 4.7’de mortaliteye göre hastaların mitral kapak yetersizliği, triküspit kapak yetersizliği ve aort kapak yetersizliği oranları karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.7. Hastaların mortaliteye göre mitral, triküspit ve aort kapak yetersizliği oranları

Değişkenler	Ölüm		p
	Yok (n:55)	Var (n:15)	
Mitral kapak yetersizliği			
Yok	7 (12,7)	0 (0)	0,443
Hafif	18 (32,7)	4 (26,7)	
Orta	29 (52,7)	11 (73,3)	
Ciddi	1 (1,8)	0 (0)	
Triküspit kapak yetersizliği			
Yok	6 (10,9)	1 (6,7)	0,812
Hafif	22 (40)	5 (33,3)	
Orta	25 (45,5)	9 (60)	
Ciddi	2 (3,6)	0 (0)	
Aort kapak yetersizliği			
Yok	46 (83,6)	15 (100)	0,404
Hafif	6 (10,9)	0 (0)	
Orta	3 (5,5)	0 (0)	

Bulgular n (%) ile verilmiştir. Fisher’s Exact test.

Hastalarda bileşik sonlanma ile bağımsız olarak ilişkili faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile Tablo 4.8’de incelenmiştir. Hastaların SağV FAC, SağV Global LS ve SağV Free W Strain değerleri ilişkili olduğu ve birbirinden bağımsız olmadığı için bu değişkenler için ayrı 3 model oluşturulmuştur. Model 1’de bileşik sonlanma ile bağımsız olarak ilişkili faktör olmadığı görülmektedir. Model 2’ye göre artan NYHA (OR: 22,956; %95 GA: 1,21-435,38; $p=0,037$) ve azalan SağV Global LS değerlerinin (OR: 0,66; %95 GA: 0,511-0,852; $p=0,001$) bileşik sonlanma riskini arttırdığı tespit edildi. Model 3’te, azalan SağV Free W Strain (OR: 0,643; %95 GA: 0,492-0,839; $p=0,001$) bileşik sonlanma ile bağımsız olarak ilişkili bulundu.

Tablo 4.8. Bileşik sonlanma ile ilişkili faktörler

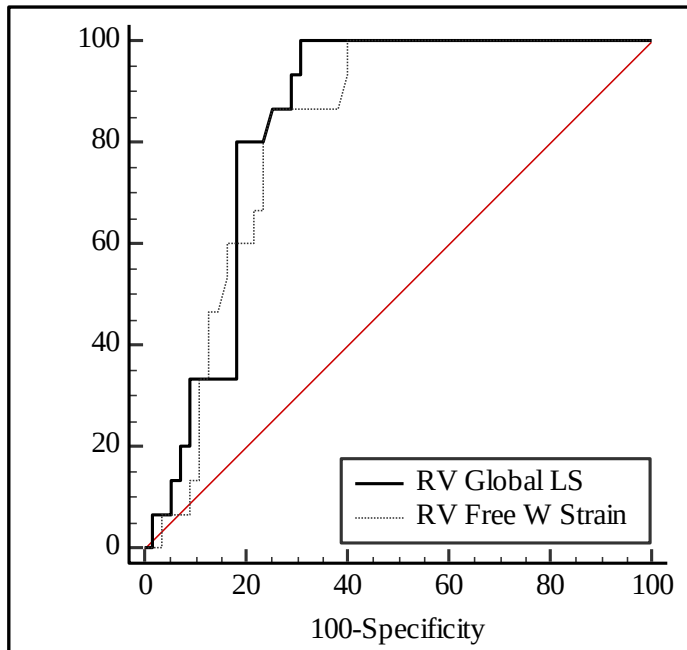
Değişkenler	OR (%95 GA)	p
Model 1		
Yaş (yıl)	1,017 (0,959-1,077)	0,578
Klopidogrel	0,25 (0,034-1,848)	0,174
Atriyal fibrilasyon/flutter	3,189 (0,68-14,95)	0,141
QRS süresi (msn)	1,009 (0,977-1,042)	0,589
NYHA	7,306 (0,709-75,304)	0,095
BUN	1,041 (0,953-1,138)	0,370
Kreatinin	0,462 (0,021-10,146)	0,624
Mitral A	2,283 (0,381-13,665)	0,366
Mitral Septal E'	0,921 (0,67-1,266)	0,612
Triküspit Lateral E'	0,883 (0,743-1,05)	0,159
TAPSE	1,164 (0,855-1,586)	0,335
SağV FAC	0,913 (0,822-1,015)	0,092
Model 2		
Yaş (yıl)	0,971 (0,904-1,043)	0,423
Klopidogrel	0,59 (0,05-6,97)	0,675
Atriyal fibrilasyon/flutter	4,676 (0,732-29,879)	0,103
QRS süresi (msn)	1,003 (0,968-1,04)	0,856
NYHA	22,956 (1,21-435,38)	0,037
BUN	1,067 (0,947-1,201)	0,286
Kreatinin	0,122 (0,002-5,999)	0,290
Mitral A	5,266 (0,622-44,553)	0,127
Mitral Septal E'	0,727 (0,488-1,084)	0,118
Triküspit Lateral E'	0,861 (0,703-1,055)	0,150
TAPSE	1,353 (0,945-1,937)	0,099
SağV Global LS	0,66 (0,511-0,852)	0,001
Model 3		
Yaş (yıl)	0,98 (0,907-1,06)	0,617
Klopidogrel	0,344 (0,029-4,131)	0,400
Atriyal fibrilasyon/flutter	8,023 (0,975-66)	0,053
QRS süresi (msn)	1,003 (0,967-1,041)	0,873
NYHA	10,902 (0,47-252,709)	0,136
BUN	1,092 (0,951-1,253)	0,212
Kreatinin	0,071 (0,001-5,92)	0,241
Mitral A	5,778 (0,69-48,392)	0,106
Mitral Septal E'	0,744 (0,505-1,095)	0,133
Triküspit Lateral E'	0,786 (0,617-1,002)	0,052
TAPSE	1,474 (0,994-2,187)	0,054
SağV Free W Strain	0,643 (0,492-0,839)	0,001

Hastalarda mortalitenin tahmininde SağV Global LS ve SağV Free W Strain parametrelerinin ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapılmış ve Tablo 4.9’da verilmiştir. SağV Global LS (AUC=0,837 [%95 GA: 0,729-0,914]; $p<0,001$) ve SağV Free W Strain (AUC=0,816 [%95 GA: 0,706-0,899]; $p<0,001$) mortaliteyi belirlemede ayırt edici faktör olarak belirlendi. SağV Global LS için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri $\leq 12,7$ (Duyarlılık: %100 ve Seçicilik: %69,09) ve SağV Free W Strain için $\leq 14,6$ (Duyarlılık: %86,67 ve Seçicilik: %74,55) olarak hesaplandı.

Tablo 4.9. SağV Global LS ve SağV Free W Strain parametrelerinin mortaliteyi tahmin performansı

Değişkenler	AUC (%95 GA)	p	Cut-off value	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
SağV Global LS	0,837(0,729-0,914)	<0,001	$\leq 12,7$	100	69,09
SağV Free W Strain	0,816(0,706-0,899)	<0,001	$\leq 14,6$	86,67	74,55

SağV Global LS ve SağV Free W Strain mortaliteyi belirlemede elde edilen AUC değerlerinin istatistiksel açıdan benzer olduğu saptandı (AUC=0,837 ve AUC=0,816; $p=0,468$) (Şekil 4.1).



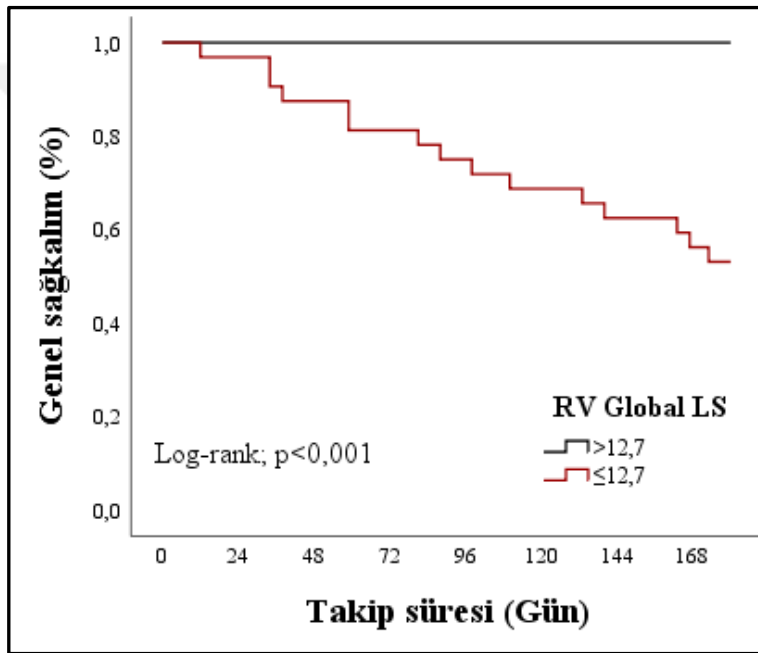
Şekil 4.1. SağV Global LS ve SağV Free W Strain için ROC eğrisi

Hastalarda genel sağkalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.10'da sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda yaş, mitral lateral E/E', SağV Global LS ve SağV Free W Strain değişkenleri genel sağkalım ile ilişkili bulundu. Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. SağV Global LS ile SağV Free W Strain değişkenleri arasında yüksek düzeyde korelasyon olduğu için iki ayrı çok değişkenli model kuruldu. Model 1'de, azalan mitral lateral E/E' (HR:0,827; %95 CI: 0,693-0,988; $p=0,036$) ve azalan SağV Global LS değerlerinin (HR:0,82; %95 CI: 0,702-0,958; $p=0,012$) genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gözlemlendi. Benzer olarak Model 2'de, hastaların mitral lateral E/E' (HR:0,826; %95 CI: 0,695-0,982; $p=0,031$) ve SağV Free V Strain (HR:0,871; %95 CI: 0,76-0,998; $p=0,047$) değerlerindeki azalmanın mortalite riskini arttırdığı saptandı.

Tablo 4.10. Hastaların genel sağkalımları ile ilişkili faktörler

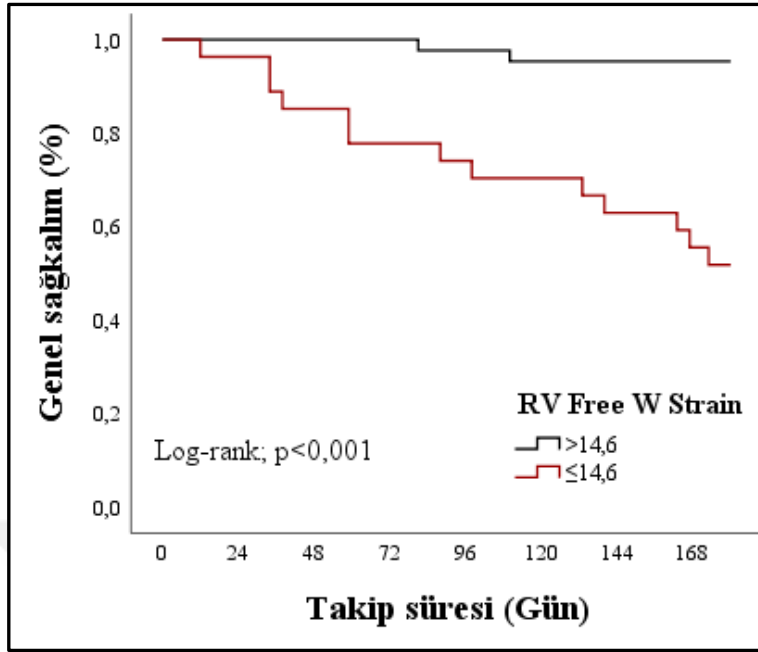
Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli Model 1		Çok değişkenli Model 2	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş	1,075 (1,023-1,13)	0,004	1,047 (0,984-1,115)	0,149	1,048 (0,987-1,112)	0,126
Erkek Cinsiyet	2,396 (0,315-18,227)	0,399				
Etiyoloji						
İskemik olmayan	Referans	-				
İskemik	1,311 (0,418-4,119)	0,642				
DM	1,555 (0,531-4,548)	0,421				
Kalp hızı	1,02 (0,991-1,05)	0,180	1,02 (0,984-1,056)	0,280	1,017 (0,983-1,053)	0,337
QRS süresi	1,015 (0,998-1,031)	0,077	1,009 (0,992-1,027)	0,299	1,009 (0,991-1,027)	0,325
GFR	0,981 (0,959-1,004)	0,098	0,996 (0,965-1,029)	0,827	0,995 (0,964-1,026)	0,736
LVEF	0,967 (0,898-1,042)	0,378				
Mitral Septal E/E'	0,964 (0,908-1,024)	0,235				
Mitral Lateral E/E'	0,856 (0,755-0,971)	0,016	0,827 (0,693-0,988)	0,036	0,826 (0,695-0,982)	0,031
SağV FAC	0,965 (0,908-1,025)	0,246				
SağV Global LS	0,807 (0,716-0,911)	0,001	0,82 (0,702-0,958)	0,012	0,871 (0,76-0,998)	0,047
SağV Free WS	0,841 (0,755-0,937)	0,002				

Hastalarda genel sağkalım oranı %50'nin altına düşmediği için medyan genel sağkalım süresi hesaplanamadı. Hastaların ortalama genel sağkalım süresi 161,2 (%95 GA: 151,14-171,33) gün olarak bulundu. SağV Global LS $\leq 12,7$ olan hastalarda vefat eden hasta olmadığı için genel sağkalım süresi hesaplanamazken SağV Global LS $>12,7$ olanlarda ortalama genel sağkalım süresi 139 (%95 GA: 119,59-158,48) gün bulundu. SağV Global LS $\leq 12,7$ olan grupta genel sağkalım oranlarının SağV Global LS $>12,7$ olan gruba göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (Log-rank= 22,706; $p<0,001$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. SağV Global LS değerlerine göre genel sağkalım

SağV Free W Strain $>14,6$ olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 176,1 (%95 GA: 170,67-179,47) gün, SağV Free W Strain $\leq 14,6$ olanlarda ortalama genel sağkalım süresi 137,7 (%95 GA: 115,75-159,66) gündü. SağV Free W Strain $\leq 14,6$ grubunda genel sağkalım oranları SağV Free W Strain $>14,6$ grubuna göre anlamlı daha düşük bulundu (Log-rank= 19,239; $p<0,001$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. SağV Free W Strain değerlerine göre genel sağkalım

5. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği halen dünyada kardiyovasküler hastalıklar arasında en sık görülen durumlardan biridir ve insidansı artmaya devam etmektedir. Tedavideki tüm gelişmelere rağmen prognozu halen kötü seyirli olan bir hastalıktır ve ölüm oranları çok yüksek düzeylerde seyretmektedir. Fizik muayenede kalp yetersizliğinden şüphelenilen hastalarda ayırıcı tanı amacıyla birçok laboratuvar tetkiki, görüntüleme yöntemi, girişimsel olmayan ve girişimsel tanı yöntemi kullanılmaktadır ve sağlık sistemine büyük yük getirmektedir (214).

Sağ ventrikülün (SağV) fizyolojik önemi her zaman hafife alınmıştır; SağV'nin esas olarak bir kanal olduğu düşünülürken, kontraktıl performansının hemodinamik olarak önemsiz olduğu düşünülmüştür. Aksine SağV kardiyopulmoner hastalık belirti ve semptomları ile başvuran hastaların morbidite ve mortalitesinde önemli bir rol oynar. Sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, medikal tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda kötü prognozun güçlü bir göstergesidir. Sağ ventrikül işlevi, klinik sonlanma noktaları ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve kardiyopulmoner bozukluğu olan hastalarda SağV yapısının ve işlevinin değerlendirilmesi, klinik yönetimin önemli bir bileşenidir (67,147,152).

Sağ ventrikülün karmaşık geometrisi (yandan bakıldığında üçgen ve enine kesitte hilal şeklinde), trabeküllü miyokardiyumun neden olduğu SağV endokardiyal yüzeyinin düzensiz olması, ekokardiyografik görüntüleme pencerelerini sınırlayan retrosternal konumu ve SağV fonksiyonunun belirgin volüm bağımlılığı, standart ekokardiyografik yöntemlerle sağ ventrikülün sağlıklı değerlendirilmesinde kısıtlılıklar oluşturmaktadır (Sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede altın standart tanı yöntemi kardiyak manyetik rezonans görüntüleme olmakla birlikte günlük pratikte rutin kullanımı zordur. Mevcut kısıtlılıklarına rağmen ilgili yöntemlerle yapılan küçük çaplı çalışmalarda sağ ventrikül yapı-fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesinin kardiyovasküler sonlanım noktalarının belirleyicisi olduğu ifade edilmiştir (152, 153, 162, 164). 3D ekokardiyografi, KMR ölçümlerine benzer sonuçlarla SağV hacimlerinin ve ejeksiyon fraksiyonunun doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlarken, 2D benek izleme görüntüleme KMR elde edilenlere benzer sonuçlarla sağ ventrikül mekanik

değişikliklerinin güvenilir bir şekilde değerlendirilmesini sağlar (151). Sağ ventrikül işlevi, kalp yetersizliğinde progresyonunun önemli bir belirleyicisidir. De Groote ve arkadaşları tahmini maksimum oksijen tüketimi yüzdesinin ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun hayatta kalmanın bağımsız öngörücüleri olduğunu göstermiştir (215). Son çalışmalar, bir ventrikülün kasılmasının diğerinin kasılmasına yardımcı olduğunu göstererek sistolik etkileşimin önemini göstermiştir. Sol ventrikül kontraksiyonunun sağ ventrikül sistolik basıncının %20-40'ından sorumlu olduğu ve SağV kontraksiyonunun SolV sistolik basıncının %4-10'una katkıda bulunduğunu göstermiştir (216). Düşük EF KY hastalarının klinik takibinde, SağV fonksiyonunun değerlendirilmesi önemli hale gelmiştir. Ekokardiyografik olarak birinci basamakta TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) ölçülmesi önerilmektedir. SağV işlev bozukluğunun basit, ancak güvenilir bir göstergesidir. Bununla birlikte, TAPSE'nin aslında miyokard kasılmasını ölçememesi ve bölgesel farklılıkları hesaba katmaması gibi kısıtlılıkları vardır (228).

Son 10 yılda deformasyon analizi ve bu analizden türetilmiş parametreler olan strain ve strain hızı miyokardın global ve bölgesel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde büyük ilgi çekmiştir. Günlük uygulamada deformasyon analizi iki şekilde yapılmaktadır. Biri doku doppler görüntüleme, diğeri ise iki boyutlu benek takibi veya hız vektör görüntülemedir (200). Şu anda tercih edilen yöntem miyokardın kasılma ve gevşeme sürecinin izlendiği benek takibidir. Bu yöntemin en önemli avantajı açıdan bağımsız olmasıdır. Doku doppler görüntüleme ile bakılan deformasyon analizinde ufak açı değişiklikleri sonuçlarda önemli farklılığa neden olmaktadır. Bu yöntemin uzaysal çözünürlüğü düşük olduğundan güvenilir görüntülerin elde edilmesi yüksek kare hızları ile (>130 kare/saniye) sağlanmaktadır (218). Teknik zorluklardan dolayı görüntünün kayıt edilmesi ve yorumlanması daha sıkıntılı olan, fazla zaman alan ve deneyim gerektiren bir metoddur (219, 220). İki boyutlu benek takibi yönteminin en büyük avantajı açıdan bağımsız olması ve translasyonel hareketlerden daha az etkilenmesidir. Ayrıca, miyokardın sadece longitudinal değil, sirkumferensiyal ve radyal fonksiyonlarının da belirlenmesine imkan sağlamaktadır. Benek takibi yöntemi, daha kolay uygulanan, bundan dolayı daha az deneyimle bile doğru sonuçlar alınmasına

müsaade eden görüntüleme metodudur. Benekli izlem ekokardiyografi, yüksek frame rate (saniyede 60-90 kare) gerektirmektedir ayrıca tekrarlanabilirliği artırmak ve rastgele görüntüyü azaltmak için ekokardiyografik görüntüler, en az üç kalp atımı alınarak elde edilmelidir (221, 222). SağV'nin SolV'ye kıyasla daha düşük ardyüke maruz kaldığı akılda tutulmalıdır ve anatomik olarak SolV'den farklıdır. Anatomik şeklinden ötürü SağV longitudinal strain hesaplamak kolay bir iş değildir (224, 225). SağV longitudinal strain, kılavuzlarda önerildiği gibi apikal dört boşluktan ölçülür. Bununla birlikte, interventriküler septum her iki ventrikülün bir parçası olması sebebi ile SağV longitudinal strain hesaplanmasını etkilemektedir. En son çalışmalar SağV serbest duvar strain ölçümünün, SağV global longitudinal strainden daha iyi bir şekilde SağV mekanik fonksiyonuna karşılık geldiğini göstermektedir.

Şiddetli sistolik kalp yetersizliği (ejeksiyon fraksiyonu $<25\%$) olan 27 hastayı içeren bir çalışma, SağV free Wall strainin, histolojik analizle saptanan miyokard fibrozisi ile iyi korele olduğunu gösterdi (226). SağV strain özellikle sol kalp yetersizliği, sağ kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, aritmojenik sağ ventrikül displazisi ve kalp kapak hastalıklarında, sol ventrikül destek cihaz implantasyonu düşünülen hastalarda kullanılmalıdır.

Cameli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2D SağV GLS, kalp transplantasyonu için değerlendirilen kalp yetmezlikli hastalarda klinik sonuç için en güçlü prediktör olarak bulunmuştur (227). Aynı şekilde Garcia-Martin ve arkadaşları da 2D SağV GLS'nin kalp yetersizliği gelişiminde TAPSE'den daha güçlü bir prediktör olduğunu göstermiştir (228). Dahası, Vizzardi ve arkadaşları, 2D SağV GLS'nin kardiyak ölüm ve kalp yetersizliği için hastaneye yatışta tek değişken ve kötü prognoz için TAPSE ve SağV FAC'dan daha güçlü bir prediktör olduğunu göstermiştir. SağV GLS'nin bu prognostik üstünlüğü, azalmış SağV strainin ciddi bozulmuş SağV performansını daha doğru yansıttığı gerçeği ile açıklanabilir (229). Yapılan bir çalışmada, sol ventrikül yetersizliği olan hastalarda, sağ ventrikül serbest duvar straini ile egzersiz kapasitesi bağımsız şekilde ilişkili bulunmuştur.

Hasselberg ve arkadaşları, SağV GLS'nin, düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarını içeren bir popülasyonda düşük

fonksiyonel kapasitenin (peak oksijen tüketimi <20 mL/kg/dk) iyi bir öngördürücüsü olduğunu ortaya koydu. Ancak bu çalışmada SolV GLS ve SolV ejeksiyon fraksiyonu daha güçlü öngördürücülerdi. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, yazarlar düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarını ayrı olarak analiz etmemişlerdi (230).

Vizzardi ve arkadaşlarının, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği ile takip edilen 60 hastayı inceledikleri bir çalışmada, SağV GLS'nin kardiyak ölüm veya kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ($p= 0.002$) veya sadece kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ($p <0.001$) ile ilişkili tek değişken olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca SağV GLS'in, TAPSE, SağV FAC, SağV miyokard performans indeksi ve doku doppler pik miyokard velositeden daha güçlü bir öngördürücü olduğunu göstermişlerdir (229). Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde, SağV Global strain ve SağV Free strain değerlerinin anlamlı olduğu görüldü ($p <0.001$).

Guendouz ve arkadaşları, düşük ejeksiyon fraksiyonlu 108 hastayı, kontrol grupla karşılaştırdı ve SağV longitudinal strainin güçlü bir şekilde primer sonlanım noktaları (ölüm, acil kalp transplantasyonu, acil ventriküler destek cihaz implantasyonu veya intravenöz ilaç gerektiren akut kalp yetersizliği için başvuru) ile ilişkili olduğunu gösterdi. Bu ilişki TAPSE, SağV diyastol sonu alanı, doku doppler değişkenleri, SolV diyastol sonu çapı dahil olmak üzere çeşitli klinik ve laboratuvar değişkenlerinden bağımsızdı. Yazarlar, 1 yıllık takipten sonra primer sonlanım noktaları olan ve olmayan hastaları ayırmak için SağV GLS için -21 'lik bir cut-off değeri belirlemiştir (231). Bizim çalışmamızda benzer sonuçlar alınmakla birlikte SağV Global LS için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri $-12,7$ (Duyarlılık: $\%100$ ve Seçicilik: $\%69,09$) ve SağV Free W Strain için $-14,6$ (Duyarlılık: $\%86,67$ ve Seçicilik: $\%74,55$) olarak hesaplandı.

Motoki ve ark. düşük ejeksiyon fraksiyonlu 171 hastayı içeren çalışmalarında, daha kötü SağV strain değerlerinin, azalmış SolV ejeksiyon fraksiyonu, daha kötü SolV diyastolik fonksiyon bozukluğu, sol atriyal hacim indeksi ve SağV sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun standart indeksleri (SağV S', E'/A', sağ atriyal hacim indeksi) ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Ayrıca SağV strainin, uzun vadeli (5 yıl) advers olayları (tüm nedenlere bağlı ölüm, kalp

nakli ve kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatış) ilişkili olduğunu gösterdiler. İlginç bir şekilde, SağV Global Longitudinal Strainin, SağV free Wall strain'den daha iyi advers olay öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdi (231). Bizim çalışmamızda da SağV Free W Strain (OR: 0,665; %95 GA: 0,516-0,857; p=0,002) bileşik sonlanma ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Mortaliteye göre hastaların sağ ventrikül ekokardiyografi bulguları değerlendirildiğinde, eks olan hastaların SağV Global LS (p<0,001) ve SağV Free W Strain (p<0.001) değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi.

Mateli ve ark. ileri evre kalp yetersizliği nedeniyle kalp nakli için sevk edilen 47 hastada eş zamanlı olarak ekokardiyografik inceleme ve sağ kalp kateterizasyonu yapmışlardı. Yazarlar SağV stroke volüm ile TAPSE veya triküspit S' arasında bir ilişki bulamamışlar, ancak SağV free Wall strain ile SağV stroke volüm arasında negatif bir korelasyon saptamışlardı. Ayrıca SağV free Wall strain cut-off değeri <%11.8 ile SağV stroke volüm indeksini öngörmek için iyi bir duyarlılık ve özgüllük (sırasıyla %95 ve %91) göstermiştir. SağV free Wall strain öngördürücü değeri, SağV Global strain, TAPSE ve triküspit S'den daha yüksekti (233). Bizim çalışmamızda da SağV Global LS (AUC=0,837 [%95 GA: 0,729-0,914]; p<0,001) ve SağV Free W Strain (AUC=0,816 [%95 GA: 0,706-0,899]; p<0,001) mortaliteyi belirlemede ayırt edici faktör olarak belirlendi. SağV Global LS için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri ≤12,7 (Duyarlılık: %100 ve Seçicilik: %69,09) ve SağV Free W Strain için ≤14,6 (Duyarlılık: %86,67 ve Seçicilik: %74,55) olarak hesaplandı.

36 ± 26 ay boyunca takip edilen 332 KY hastasını içeren büyük çalışmalardan biri, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde hem SağV Global longitudinal Strain hem de SağV free wall strain tüm nedenlere bağlı ölüm veya kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koydu. Ayrıca SağV Global longitudinal strain ve SağV free wall strain ana klinik ve ekokardiyografik değişkenlerden bağımsız olarak, mortalite ile ilişkiliydi. SağV Global LS ve SağV free wall strain eşik değerleri sırasıyla %-14.0 ve -20.6 olarak hesaplandı (237). Bizim çalışmamızda genel sağkalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi yapıldı. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda yaş, mitral lateral E E', SağV Global LS ve SağV Free W Strain

değişkenleri genel sağkalım ile ilişkili bulundu. Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. SağV Global LS ile SağV Free W Strain değişkenleri arasında yüksek düzeyde korelasyon olduğu için iki ayrı çok değişkenli model kuruldu. Model 1’de, azalan mitral lateral E/E' (HR:0,827; %95 CI: 0,693-0,988; $p=0,036$) ve azalan SağV Global LS değerlerinin (HR:0,82; %95 CI: 0,702-0,958; $p=0,012$) genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği gözlemlendi. Benzer olarak Model 2’de, hastaların mitral lateral E/E' (HR:0,826; %95 CI: 0,695-0,982; $p=0,031$) ve SağV Free Wall Strain (HR:0,871; %95 CI: 0,76-0,998; $p=0,047$) değerlerindeki azalmanın mortalite riskini arttırdığı saptandı.

Dirençli ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda, SağV fonksiyonları LVAD başarısının belirleyicilerindendir. Son dönem KY tedavisinde LVAD kullanımı, sadece kalp transplantasyonuna köprü olarak değil, aynı zamanda transplantasyon adayı olmayan hastalar için de hedef tedavi olarak son zamanlarda daha geniş bir uygulama kazanmıştır. LVAD implantasyonu takiben ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlardan biri, implantasyondan 14 gün sonra inotrop ve/veya nitrik oksit desteği ve/veya sağ taraflı mekanik dolaşım desteği ile kendini gösteren SağV yetersizliğidir. LVAD implantasyonundan önce sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun mevcut olduğu durumlarda, implant sonrası dönemde belirgin postoperatif SağV yetersizliği meydana gelebileceği iyi bilinmektedir.

LVAD implantasyonu sonrası gelişen sağ ventrikül yetersizliği sıklığı farklı hasta popülasyonu ve tanı kriterlerine göre %5 ile %44 arasında değişmektedir. LVAD sonrası gelişen SağV yetersizliği ciddi mortalite ve morbidite nedenidir, uzamış hastane yatışı ve artmış maliyet ile ilişkilidir. LVAD implantasyonu sonrası gelişen SağV yetersizliğini implantasyon öncesi öngörmek uygun tedavi seçimi (biventriküler destek cihazı implantasyonu) için oldukça önemlidir. Bu riski öngörmek için klinik, hemodinamik ve laboratuvar verileri kullanılarak risk skorları geliştirilmiştir (235-239). Fitzpatrick ve ark. tarafından geliştirilen risk skorundaki 6 değişkenden biri SağV SWI’dir. İmplant öncesi düşük SağV SWI birçok çalışmada artmış postimplant sağ ventrikül yetersizliği ile ilişkili bulunmuştur (240). Ayrıca Grant ve ark. SağV free wall strain azalmasının, SolV destek cihazı

implantasyonu yapılan hastalarda SağV yetersizliğinin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. SağV free Wall strain $-9,6$ cut-off değerinin 76 özgüllük ve 68 duyarlılıkla LVAD sonrası SağV yetersizliğinin varlığını öngörmüştür (241). Kato ve arkadaşlarının yaptığı sol ventrikül destek cihazı olan 4428 hastayı içeren geniş bir meta analiz, SağV strainin, SağV yetersizliği olan ve olmayan LVAD olan hastaları başarılı bir şekilde ayırt edebildiğini göstermiştir. Bu hastalarda SağV free Wall strainin, sağ ventrikül yetersizliğinin öngörülmesi üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (242). LVAD implantasyonundan sonra SağV yetersizliğin gelişimini öngörmeye SağV strain, TAPSE, SağV FAC, ve triküspit S'den daha güçlü korelasyon gösterir. Bu nedenle SağV strain, LVAD cihazı olan veya LVAD cihazı planlanan hastaların sınıflandırmasına ilişkin yeni bilgiler sağlayabilir.

Bizim çalışmamızda bileşik sonlanma durumuna göre hastaların Sağ ventrikül ekokardiyografik bulguları karşılaştırıldığında, bileşik sonlanma olan hastalarda Triküspit Lateral E' ($p=0,016$), Triküspit Lateral A' ($p=0,026$), Triküspit Lateral S' ($p=0,013$), TAPSE ($p=0,018$), SağV FAC ($p<0,001$), SağV Global LS ($p<0,001$) ve SağV Free W Strain ($p<0,001$) değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi. Hastaların SağV FAC, SağV Global LS ve SağV Free W Strain değerleri birbiri ile ilişkili olduğu için bu değişkenler için ayrı 3 model oluşturulmuştur. Model 1'de bileşik sonlanma ile ilişkili bağımsız faktör olmadığı görülmektedir. Model 2'ye göre artan NYHA (OR: 22,118; %95 GA: 1,395-350,756; $p=0,028$) ve azalan SağV Global LS değerlerinin (OR: 0,659; %95 GA: 0,508-0,861; $p=0,002$) bileşik sonlanma riskini arttırdığı tespit edildi. Model 3'te, azalan SağV Free W Strain (OR: 0,665; %95 GA: 0,516-0,857; $p=0,002$) bileşik sonlanma ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Hastalarda bileşik sonlanma ile bağımsız olarak ilişkili faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Hastaların SağV FAC, SağV Global LS ve SağV Free W Strain değerleri ilişkili olduğu için bu değişkenler için ayrı 3 model oluşturulmuştur. Model 1'de bileşik sonlanma ile bağımsız olarak ilişkili faktör olmadığı görülmektedir. Model 2'ye göre artan NYHA (OR: 22,118; %95 GA: 1,395-350,756; $p=0,028$) ve azalan SağV Global LS değerlerinin (OR: 0,659; %95 GA: 0,508-0,861; $p=0,002$) bileşik sonlanma riskini arttırdığı tespit edildi. Model 3'te,

azalan SağV Free W Strain (OR: 0,665; %95 GA: 0,516-0,857; p=0,002) bileşik sonlanma ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Mortaliteye göre hastaların sağ ventrikül ekokardiyografi bulguları değerlendirildiğinde, eks olan hastaların SağV Global LS (p<0,001) ve SağV Free W Strain (p<0,001) değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi.

Hastalarda mortalitenin tahmininde SağV Global LS ve SağV Free W Strain parametrelerinin ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapılmıştır. SağV Global LS (AUC=0,837 [%95 GA: 0,729-0,914]; p<0,001) ve SağV Free W Strain (AUC=0,816 [%95 GA: 0,706-0,899]; p<0,001) mortaliteyi belirlemede ayırt edici faktör olarak belirlendi. SağV Global LS için Youden indeksi ile belirlenen optimal cut-off değeri $\leq 12,7$ (Duyarlılık: %100 ve Seçicilik: %69,09) ve SağV Free W Strain için $\leq 14,6$ (Duyarlılık: %86,67 ve Seçicilik: %74,55) olarak hesaplandı.

Hastalarda genel sağkalım oranı %50'nin altına düşmediği için medyan genel sağkalım süresi hesaplanamadı. Hastaların ortalama genel sağkalım süresi 161,2 (%95 GA: 151,14-171,33) gün olarak bulundu. SağV Global LS $\leq 12,7$ olan hastalarda vefat eden hasta olmadığı için genel sağkalım süresi hesaplanamazken SağV Global LS $>12,7$ olanlarda ortalama genel sağkalım süresi 139 (%95 GA: 119,59-158,48) gün bulundu. SağV Global LS $\leq 12,7$ olan grupta genel sağkalım oranlarının SağV Global LS $>12,7$ olan gruba göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (Log-rank= 22,706; p<0,001). SağV Free W Strain $>14,6$ olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 176,1 (%95 GA: 170,67-179,47) gün, SağV Free W Strain $\leq 14,6$ olanlarda ortalama genel sağkalım süresi 137,7 (%95 GA: 115,75-159,66) gündü. SağV Free W Strain $\leq 14,6$ grubunda genel sağkalım oranları SağV Free W Strain $>14,6$ grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (Log-rank= 19,239; p<0,001).

Bizim çalışmamızda, SağV GLS ve SağV fwLS'nin yakından ilişkili olduğunu bulduk. Ayrıca, her iki ölçüm sadece SağV sistolik fonksiyonunu yansıtan parametrelerle değil, aynı zamanda SolV fonksiyonunu yansıtan parametrelerle de korele idi. Bununla birlikte, çok değişkenli analizde SağV GLS ve SağV fwLS'nin ikisi de benzer bir prognostik role sahipti. Her iki parametrenin de TAPSE, triküspit S', FAC gibi diğer geleneksel ekokardiyografik

parametrelerden daha iyi prognostik öngördürücüler olduğu çalışmamızda net olarak gösterilmiştir.

Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamıza alınan hastalarda kalp yetersizliğine eşlik eden, ciddi kalp kapak yetersizliği veya orta-ciddi kalp kapak darlığı yoktu. 7 hastada (%10) mitral kapak yetersizliği gözlenmezken, 22 hastada (%31,4) hafif, 40 hastada (%57,2) orta ve 1 hastada (%1,4) ciddi mitral kapak yetersizliği görüldü. Bileşik sonlanma durumu ile mitral kapak yetersizliği arasında anlamlı bir ilişki belirlenmedi ($p=0,776$). 7 hastada (%10) triküspit kapak yetersizliği olmadığı, 27 hastada (%38,6) hafif, 34 hastada (%48,6) orta ve 2 hastada (%2,8) ciddi triküspit kapak yetersizliği olduğu tespit edildi. Bileşik sonlanma durumu ile triküspit kapak yetersizliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,862$). 61 hastada (%87,1) aort kapak yetersizliği izlenmezken, 6 hastada (%8,6) hafif ve 3 hastada (%4,3) orta düzeyde aort kapak yetersizliği gözlemlendi. Bileşik sonlanma durumuna göre aort kapak yetersizliği görülme oranları istatistiksel açıdan benzerdi ($p=0,999$). Kapak fonksiyon bozukluğu ile olay sıklığı arasında ilişki değerlendirilirken çalışmamızdaki takip süresinin kısa (6 ay) olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Sağ ventrikül parametrelerinin kapak fonksiyon bozukluğunun öngördürücü etkisini ne kadar etkilediği ancak uzun dönem takip çalışmalarının yapılması ile ortaya konabilecektir.

NYHA fonksiyonel kalp yetersizliği sınıflaması mortalitenin bağımsız bir göstergesidir. Özellikle NYHA III-IV olgularda beklenen yaşam süresi birçok kanser türünde beklenen yaşam süresinden çok daha kısadır. NYHA IV kalp yetersizliği olgularının %50'si 1 yıl içinde kaybedilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların %17,1'inin NYHA skoru 1 ve %82,9'unun 2'ydi. Bileşik sonlanma gerçekleşen hastaların %95,6'sının NYHA skoru 2, gerçekleşmeyen hastaların %60'ının NYHA skoru 2 olup aradaki fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). Vefat eden hastalarda NYHA skoru 2 olan hasta oranının daha yüksek olduğu, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,057$).

5.1. Kısıtlılıklar

Çalışmamıza katılan hasta sayısının az olması, hasta takip süresinin kısa olması kısıtlılıklarımızdandır. Çalışmamızda hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında erkek sayısının daha fazla olduğu görülmektedir, bu da çalışmanın cinsiyet açısından kadınları daha az temsil ettiği anlamına gelmektedir.

Strain ekokardiyografi görüntü kalitesine bağımlı olması nedeniyle görüntü kalitesi yetersiz olan hastalarda bu yöntemin kullanımı kısıtlanmaktadır.



6. SONUÇLAR

Sağ ventrikül fonksiyonunun, kalp yetersizliği olan hastalarda ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak hayatta kalmanın önemli bir belirleyicisi olduğu kanıtlanmıştır. SağV strain global ve bölgesel SağV mekaniği hakkında kapsamlı bilgi verir. SağV strain elde edilmesi kolay, yüksek oranda tekrarlanabilir, açıdan bağımsız, volüm yüküne daha az bağımlı ve sadece bir segment hakkında değil tüm miyokard deformitesi hakkında bilgi sağlar. Çalışmalar, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, aritmojenik sağ ventrikül displazisi, konjenital kalp hastalığı, SolV destek cihazı olan hastalar ve kalp kapak hastalıklarında SağV strainin klinik önemini zaten göstermiştir. Bunlar, özellikle SağV fonksiyon bozukluğu veya yetersizliğinden şüphelenilen hastalarda, neden SağV strain değerlendirmesinin her ekokardiyografik muayenenin bir parçası olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda, SağV GLS ve SağV fwLS'nin yakından ilişkili olduğunu bulduk. Ayrıca, her iki ölçüm sadece SağV sistolik fonksiyonunu yansıtan parametrelerle değil, aynı zamanda SolV fonksiyonunu yansıtan parametrelerle de korele idi. Bununla birlikte, çok değişkenli analizde SağV GLS ve SağV fwLS'nin ikisi de benzer bir prognostik role sahipti. Her iki parametrenin de TAPSE, triküspit S', FAC gibi diğer geleneksel ekokardiyografik parametrelerden daha iyi prognostik öngördürücüler olduğu çalışmamızda net olarak gösterilmiştir.

7. ÖZET

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Dekompanse Kalp Yetmezliği Tanısı İle Hospitalize Edilen Hastalarda Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Hastane İçi Ve Taburculuk Sonrası Erken Dönem Klinik Olaylar Arasındaki İlişki

Giriş ve Amaç: Konjestif kalp yetersizliği, aritmi, iskemik kalp hastalığı, ani kardiyak ölüm ve pulmoner hipertansiyonu olan hastaların morbidite ve mortalitesinde sağ ventrikülün (SağV) önemli rol oynadığı bilinmektedir. Sol ventrikül yapı ve fonksiyonlarında meydana gelen patolojik değişiklikler zaman içinde, sağ ventrikülde yeniden şekillenmeye ve buna bağlı olarak yapı ve fonksiyonlarında bozulma ile sağ ventrikül yetersizliğine neden olurlar. Sol ventrikül yetersizliği olan hastalarda SağV fonksiyon bozukluğu, kötü prognozun bağımsız bir öngördürücüsüdür. Bu çalışmada, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği nedeniyle takipte olan ve kalp yetersizliği tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda SağV fonksiyonlarının, hastane içi ve taburculuk sonrası erken dönem klinik olaylar ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45 altında olan, kompanse olmayan kalp yetersizliği ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde hastaneye yatırılan ve tedavi sonrası stabil olup taburcu olan 70 hasta 6 ay boyunca klinik olaylar açısından takip edildi. Çalışmaya 18 yaş üstü ve ekokardiyografi ile değerlendirme sırasında ekojenitesi iyi olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların tedavi ve takip protokollerine karışılmadı ve tedavi esnasında istenilen 2 boyutlu ekokardiyografi tekniğinde standart olarak kullanılan görüntü kayıt altına alındı. Daha sonra alınan kayıtlar bilgisayar ortamında Q-LAB (Philips) adlı benekli izlem ekokardiyografi yöntemi yazılım programında analiz edildi.

Bulgular: 45 hastada (%64,3) bileşik sonlanma gerçekleşirken, 25 hastada (%35,7) bileşik sonlanma gözlenmedi. Hastalarda bileşik sonlanma ile bağımsız olarak ilişkili faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi. Hastaların SağV FAC, SağV Global LS ve SağV Free W Strain değerleri ilişkili

olduğu ve birbirinden bağımsız olmadığı için bu değişkenler için ayrı 3 model oluşturuldu. Model 1’de bileşik sonlanma ile bağımsız olarak ilişkili faktör olmadığı görüldü. Model 2’ye göre artan NYHA (OR: 22,956; %95 GA: 1,21-435,38; p=0,037) ve azalan SağV Global LS değerlerinin (OR: 0,66; %95 GA: 0,511-0,852; p=0,001) bileşik sonlanma riskini arttırdığı tespit edildi. Model 3’te, azalan SağV Free W Strain (OR: 0,643; %95 GA: 0,492-0,839; p=0,001) bileşik sonlanma ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Hastalarda mortalitenin tahmininde SağV Global LS ve SağV Free W Strain parametrelerinin ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapıldı. SağV Global LS (AUC=0,837 [%95 GA: 0,729-0,914]; p<0,001) ve SağV Free W Strain (AUC=0,816 [%95 GA: 0,706-0,899]; p<0,001) mortaliteyi belirlemede ayırt edici faktör olarak belirlendi. SağV Global LS için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri $\leq 12,7$ (Duyarlılık: %100 ve Seçicilik: %69,09) ve SağV Free W Strain için $\leq 14,6$ (Duyarlılık: %86,67 ve Seçicilik: %74,55) olarak hesaplandı.

Sonuç: SağV GLS ve SağV fwLS'nin yakından ilişkili olduğunu bulduk. Ayrıca, her iki ölçüm sadece SağV sistolik fonksiyonunu yansıtan parametrelerle değil, aynı zamanda SolV fonksiyonunu yansıtan parametrelerle de korele idi. Bununla birlikte, çok değişkenli analizde SağV GLS ve SağV fwLS'nin ikisi de benzer bir prognostik role sahipti. Her iki parametrenin de TAPSE, triküspit S', FAC gibi diğer geleneksel ekokardiyografik parametrelerden daha iyi prognostik öngördürücüler olduğu çalışmamızda net olarak gösterildi.

Anahtar kelimeler: Sol Kalp Yetersizliği, Sağ Ventrikül Strain, Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu, Doku Doppler Ekokardiyografi, Longitudinal İki Boyutlu Strain Analizi, Benek Takibi

8. ABSTRACT

The Relationship Between Right Ventricular Functions and Early Clinical Events During Hospitalization and After Discharge in Patients Hospitalized with Diagnosis of Low Ejection Fraction Heart Failure

Background and Aim: It is known that the right ventricle (RV) plays an important role in the morbidity and mortality of patients with congestive heart failure, arrhythmia, ischemic heart disease, sudden cardiac death, and pulmonary hypertension. Pathological changes in the left ventricle structure and functions cause remodeling in the RV. Consequently, structure and functions of RV are deteriorated leading RV failure. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of poor prognosis in the patients with left ventricle failure. In this study, it is aimed to investigate the relationship between RV functions and early clinical events in hospital and after discharge in patients who were followed up for heart failure with a low ejection fraction and were hospitalized with the diagnosis of heart failure.

Materials and Methods: Seventy patients with a left ventricular ejection fraction below 45% who were hospitalized in the Cardiology Department in of Akdeniz University Faculty of Medicine with diagnosis of uncompensated heart failure were enrolled in this study. They were stabilized after medical treatment and discharged. Thereafter, they were followed up for 6 months in terms of clinical events. The patients over 18 years of age, with good echogenicity during echocardiographic evaluation were included to the study. The treatment and follow-up protocols of the patients were not interfered by the authors. Image windows used as standard in the 2D echocardiography technique were recorded while the related technique was being performed. Speckle tracking echocardiography method was analyzed in the software program called Q-LAB (Philips).

Results: Composite adverse events were observed in 45 patients (64.3%), while composite adverse events were not observed in 25 patients (35.7%). Relation

between the independent risk factors and composite adverse events were analyzed with binary logistic regression analysis. Because RV FAC, RV Global LS and RV free W Strain values are related to each other, 3 separate models have been created for these variables. There were no factors independently associated with composite termination in Model 1. In Model 2, increased NYHA (OR: 22.956; 95% CI: 1.21-435.38; $p=0.037$) and decreased RV Global LS values (OR: 0.66; 95% CI: 0.511-0.852; $p=0.001$) were found to increase the risk of combined endpoint. In Model 3, decreased RV Free W Strain (OR: 0.643; 95% CI: 0.492-0.839; $p=0.001$) was independently associated with composite endpoint. ROC analysis was performed to determine the distinctive performance of RV Global LS and RV Free W Strain parameters in the prediction of mortality in patients. RV Global LS (AUC=0.837 [95% CI: 0.729-0.914]; $p<0.001$) and RV Free W Strain (AUC=0.816 [95% CI: 0.706-0.899]; $p<0.001$) were determined as distinguishing factors related with mortality. The optimal cut-off value determined by Youden index was calculated for RV Global LS and was determined as ≤ 12.7 (Sensitivity: 100% and Selectivity: 69.09%) and for RV Free W Strain it was determined as ≤ 14.6 (Sensitivity: 86.67% and Selectivity: 74.55%).

Conclusion: We found that RV GLS and RV fwLS are closely related. Moreover, both measurements were correlated not only with parameters reflecting RV systolic function, but also with parameters reflecting LV function. However, RV GLS and RV fwLS both had similar prognostic role in multivariate analysis. It was clearly demonstrated in our study that both parameters are better prognostic predictors than other traditional echocardiographic parameters such as TAPSE, tricuspid S', RV FAC.

Key Words: Left Heart Failure, Right Ventricle Strain, Diastolic Dysfunction, Tissue Doppler Echocardiography, Longitudinal 2d Strain Analysis, Speckle Tracking

9. KAYNAKLAR

1. Malik A, Brito D, Chhabra L. Congestive Heart Failure (CHF) 2019 [Eriřim Tarihi 3 Haziran 2019]. Eriřim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>
2. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108: 977–982. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.
3. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Heart, Lung & Circulation*. 2018; 27(10): 1123-208.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
5. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* 2014; 2(2): 97–112.
6. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebelt H, Klutting A, et al. Prevalence of Symptomatic Heart Failure with Reduced and with Normal Ejection Fraction in an Elderly General Population–The CARLA Study *PLoS One*. 2013; 8(3): e59225.
7. Marwick TH, Raman SV, Carro I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 429–39.
8. Killip III T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20(4): 457-64.
9. Forrester JS, Diamond GA, Swan H. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977; 39(2): 137-45.
10. Griffin BP, Topol EJ, Nair D, Ashley K. *Manual of cardiovascular medicine*: Lippincott Williams & Wilkins; 2009
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16): 147-239.

12. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003; 290: 2174–81.
13. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93(9): 1137-46.
14. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(12): 1123-33.
15. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Vartiainen E, et al. Sex-specific epidemiology of heart failure risk and mortality in Europe: results from the BiomarcARE Consortium. *JACC: Heart Failure* 2019; 7(3): 204-13.
16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16): e147-e239.
17. Degertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Arch Turkish Soc Cardiol* 2012; 40(4): 298-308.
18. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010; 362: 228–38.
19. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011; 378: 704–12
20. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 11th edition Saunders, 2018.
21. Sandler H, Dodge HT. Left Ventricular Tension and Stress in Man. *Circ Res* 1963; 13: 91–104.
22. Chaui-Berlinck JG, Monteiro LHA. Frank-Starling mechanism and short-term adjustment of cardiac flow. *J Experim Biol* 2017; 220(Pt 23): 4391-8.
23. Kuhtz-Buschbeck JP, Drake-Holland A, Noble MIM, Lohff B, Schaefer J. Rediscovery of Otto Frank's contribution to science. *J Molec Cell Cardiol* 2018; 119: 96-103.
24. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14(1): 30-8.

25. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer KS. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. *Cardiovasc Therapeut* 2009; 27(3): 187-93.
26. Hill JA, Olson EN. Cardiac Plasticity. *N Engl J Med* 2008; 358(13): 1370-80.
27. Mann DL. Left ventricular size and shape: determinants of mechanical signal transduction pathways. *Heart Fail Rev* 2005; 10(2): 95-100.
28. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 2001; 103(16): 2005-9
29. Davie P, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997; 90: 335-9.
30. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011; 124(25): 2865-73.
31. 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* 2014; 16: 772-7.
32. Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM, Grobbee DE, Zuithoff NPA, Lammers JWJ, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005; 331: 1379.
33. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 130-9.
34. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, et al. 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* 2006; 151: 999-1005.
35. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, et al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: the CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1845-54.
36. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2714-21.

37. Adams Jr KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149(2): 209-16.
38. Colucci CS, Gottlieb SS, Yeon SB. Evaluation of the patient with suspected heart failure <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-patient-with-suspected-heart-failure>
39. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 24–31.
40. Katz AM. Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 322: 100-10.
41. Topol Manual of Cardiovascular Medicine 5th Edition, 2020
42. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787-847.
43. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen Solal A, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 824–39.
44. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NTproBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 176: 611–7.
45. Cleland JG, Zhang J, Pellicori P, Dicken B, Dierckx R, Shoaib A, et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiol* 2016; 1(5): 539–47.
46. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev.* 2015; 20(4):493– 503.
47. Tang WHW, Yeo PSD. Epidemiology of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin* 2010; 6(3): 271-8.
48. Wong CC, Ng AC, Kritharides L, Sindone AP. Iron deficiency in heart failure; Looking Beyond Anemia. *Heart Lung Circ* 2016; 25: 209-16.

49. Çavuşoğlu Y, Altay H, Çetiner M, Güvenç TS, Temizhan A, Ural D, et al. Iron deficiency and anemia in heart failure. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017; 45: 1–38.
50. Keskin M, Ural D, Altay S, Argan O, Börklü EB, Kozan Ö. Iron deficiency and hematinic deficiencies in atrial fibrillation: A new insight into comorbidities. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018; 46: 103–10
51. Mohammed AA, van Kimmenade RR, Richards M, Bayes-Genis A, Pinto Y, A Moore S, et al. Hyponatremia, natriuretic peptides and outcomes in acutely decompensated heart failure: results from the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Circ Heart Fail* 2010; 3(3): 354– 61.
52. Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi JL Jr. When cardiac failure, kidney dysfunction and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2014; 42(9): 2109–117.
53. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Velhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35(7): 455–69.
54. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, ADHERE Sci Adv Comm. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293(5): 572–80.
55. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, et al. 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* 2010; 55(19): 2062–76.
56. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: 15–20.
57. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996; 312(7025): 222.
58. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112: 437–45.
59. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by

- echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(1): 1-39
60. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7(2): 79–108.
 61. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32: 670–9.
 62. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Morino P, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28(20): 2539–50.
 63. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 22(2): 107-33.
 64. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527–33.
 65. Hansen A, Haass M, Zugck C, Krueger C, Unnebrink K, Zimmermann R, et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(4): 1049-55.
 66. Temporelli PL, Corra U, Imparato A, Bosimini E, Scapellato F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(7): 1591-7.
 67. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7): 685–713.

68. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25(1): 3-46.
69. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC* 2014; 63(5): 447–56.
70. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009; 30: 278–89.
71. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(15): 1407-24.
72. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Current Heart Failure Reports* 2015; 12(4): 276-83.
73. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Failure* 2013; 15(2): 166-75.
74. Haneder S, Kucharczyk W, Schoenberg SO, Michaely HJ. Safety of magnetic resonance contrast media: a review with special focus on nephrogenic systemic fibrosis. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2015; 24(1): 57-65.
75. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31: 794–805.
76. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 92.
77. Butler J. The emerging role of multi-detector computed tomography in heart failure. *J Cardiac Failure* 2007; 13(3): 215-26.

78. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J Clin Med* 2016; 5(7): 62.
79. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 2011; 4: 416–24.
80. Peix A, Mesquita CT, Paez D, Pereira CC, Felix R, Gutierrez C, et al. Nuclear medicine in the management of patients with heart failure: guidance from an expert panel of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Nucl Med Commun* 2014; 35(8): 818-23.
81. Corra U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Failure* 2014; 16(9): 929-41.
82. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Failure* 2016; 4(8): 607-16.
83. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. *JACC Heart Fail* 2016; 4(8): 607–16.
84. Pinsky DJ, Sciacca RR, Steinberg JS. QT dispersion as a marker of risk patients awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1576.
85. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. *Revista Espanola de Cardiologia (English ed)*. 2015; 68(12): 1125.
86. Jolicœur EM, Dunning A, Castelveccchio S, Dabrowski R, Wacławski MA, Petrie MC, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. *J Am Coll Cardiology* 2015; 66(19): 2092-100.
87. Kahwash R, Leier CV, Miller L. Role of the pulmonary artery catheter in diagnosis and management of heart failure. *Cardiol Clin* 2011; 29(2): 281–8.
88. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. 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 Endorsed by the Heart Failure

- Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(19): 1914-31.
89. Nalbantgil S, Çavuşoğlu Y, Akdeniz B, Altay H, Çelik A, Engin Ç, et al. Guide on advanced heart failure. *Updates Cardiol* 2018; 1(1): 1-79.
 90. Bjork JB, Alton KK, Georgiopoulou VV, Butler J, Kalogeropoulos AP. Defining advanced heart failure: a systematic review of criteria used in clinical trials. *J Cardiac Failure* 2016; 22(7): 569-77.
 91. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Failure* 2018; 20(11): 1505-35.
 92. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(10): 1065-72.
 93. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Failure* 2013; 15(7): 808-17.
 94. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000; 283: 1295–302.
 95. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344(22): 1651-8.
 96. Baig K, Mahon N, McKenna W, Caforio AL, Bonow RO, Francis GS, et al. The Pathophysiology Advanced Heart Failure. *Am Heart J* 1998; 135: 216-30.
 97. Fagerberg B, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *The Lancet* 1999; 353(9169): 2001-7.
 98. Ekman I, Cleland JG, Andersson B, Swedberg K. Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 699-703.
 99. Packer M, Narahara KA, Elkayam U, Sullivan JM, Pearle DL, Massie BM, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure. Principal Investigators of the REFLECT Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(1): 65-72.

100. Cowley AJ, Stainer K, Wynne RD, Rowley JM, Hampton JR. Comparison of the effects of captopril and enoximone in patients with severe heart failure: a placebo controlled double-blind study. *Int J Cardiol* 1989; 24: 311–6.
101. Thibodeau DT. Heart Failure. *Physician Assistant Clinics* 2017; 2(4): 651-70,
102. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–35.
103. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.
104. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450–6.
105. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100(23): 2312–8.
106. Jackson S, Bereznicki L, Peterson G. Under-use of ACE-inhibitor and beta bloker therapies in congestive cardiac failure. *Australian Pharmacist* 2001; 24(12): 936.
107. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JV, Michelson EL, et al, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet* 2003; 362(9386): 759-66.
108. Fagerberg B, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999; 353(9169): 2001-7.
109. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
110. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3): 215–25.
111. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. CIBISIII Investigators. 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* 2005; 112(16): 2426–35
112. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, Dei Cas L et al.; COMET investigators. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 901–9.
 113. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
 114. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
 115. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1309–21.
 116. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015; 35: 823–37.
 117. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
 118. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002744
 119. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, et al. Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Investigators. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1228–34.
 120. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-

- ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362(9386): 772–6.
121. Borer JS, Böhm M, Ford I, Robertson M, Komajda M, Tavazzi L, et al.; SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). *Am J Cardiol* 2014; 113: 497–503.
 122. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–85.
 123. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82: 149–58.
 124. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al, Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319–31.
 125. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, et al.; SECRET of CHF Investigators, Coordinators, and Committee Members. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients with Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1409–19.
 126. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1399–406.
 127. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Eng J Med* 1997; 336: 525-33.
 128. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 551–9.
 129. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, et al.; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2049-57.
 130. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Starling RC, Young JB, et al. Usefulness of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine as add-on therapy in patients

- discharged for advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103(8): 1113-9.
131. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006; 27(17): 2099–140.
 132. Wyse DG, Friedman PL, Epstein AE. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576–83.
 133. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21(24): 2071–8.
 134. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101(11): 1297–302.
 135. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace* 2009;11 Suppl 5: v10–14.
 136. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy is important for all patients with congestive heart failure and ventricular dyssynchrony. *Circulation* 2006; 114: 2692–8.
 137. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation* 2012; 125: 1304–15.
 138. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value

- by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: e7–26.
139. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(12): 1495–504.
 140. Mancini D, Colombo PC. Left Ventricular Assist Devices: A Rapidly Evolving Alternative to Transplant. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2542-55.
 141. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435–43.
 142. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011; 97: 1520–7.
 143. Mehra M, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(9): 1024–42.
 144. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(1): 1–23.
 145. Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*. Frankfurt am Main 1928; 1628.
 146. Goldstein J. The right ventricle: what's right and what's wrong. *Coronary Artery Disease* 2005; 16(1): 1-4.
 147. Lee F. Hemodynamics of the right ventricle in normal and disease states. *Cardiology Clinics* 1992; 10(1): 59-67.
 148. Goor DA, Lillehei CW. *Congenital malformations of the heart*: Grune & Stratton New York; 1975.
 149. Ho S, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart* 2006; 92(suppl 1): i2-i13.
 150. Farb A, Burke A, Virmani R. Anatomy and pathology of the right ventricle (including acquired tricuspid and pulmonic valve disease). *Cardiology Clinics* 1992; 10(1): 1-21.

151. Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham TP. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magnetic Resonance* 1999; 1(1): 7-21.
152. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Current Problems in Cardiology* 1991; 16(10): 658-720.
153. Jiang L, Wieggers S, Weyman A. Right ventricle. Principle and Practice of Echocardiography Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins 1994; 901-21.
154. Petitjean C, Rougon N, Cluzel P. Assessment of myocardial function: a review of quantification methods and results using tagged MRI. *J Cardiovasc Magnetic Resonance* 2005; 7(2): 501-16.
155. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease EBook: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Elsevier Health Sciences; 2011.
156. Dell'Italia LJ. Mechanism of postextrasystolic potentiation in the right ventricle. *Am J Cardiol* 1990; 65(11): 736-41.
157. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1998; 40(4): 289-308.
158. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Resp Critical Care Med* 1994; 150(3): 833-52.
159. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coronary Artery Disease* 2005; 16(1): 13-8.
160. Farrer-Brown G. Vascular pattern of myocardium of right ventricle of human heart. *Br Heart J* 1968; 30(5): 679.
161. Haupt HM, Hutchins GM, Moore GW. Right ventricular infarction: role of the moderator band artery in determining infarct size. *Circulation* 1983; 67(6): 1268-72
162. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008; 117: 1717-31.
163. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006; 114: 1883-91.

164. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 226–41.
165. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 476–87.
166. Taquini AC, Feroso JD, Aramendia P. Behavior of the right ventricle following acute constriction of the pulmonary artery. *Circ Res* 1960; 8: 315–8.
167. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 236–43.
168. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 135: 794–804.
169. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 135: 794–804.
170. Gupta S, Torres F, Bollineni S, Mohanka M, Kaza V. Left Ventricular Dysfunction After Lung Transplantation for Pulmonary Arterial Hypertension. *Transplant Proc* 2015; 47: 2732–6.
171. Sanz J, Dellegrottaglie S, Kariisa M, Sulica R, Poon M, O'Donnell TP, et al. Prevalence and correlates of septal delayed contrast enhancement in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2007; 100: 731-5.
172. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kjoller E, Kober L, TorpPedersen C, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1146–50.
173. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153: 127-32.
174. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, Houston-Harris T, Hemnes AR, Champion HC, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1364-9.

175. Shah SJ, Thenappan T, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2475-83.
176. 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* 1985; 6(2): 359-65.
177. Lawrence G, Rudski, MD, Wyman W. Lai, MD, Jonathan Afilalo, MD, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography- Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography 23(7):685-713; quiz 786-8 · July 2010
178. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-62.
179. Farzaneh-Far R, Na B, Whooley MA, Schiller NB. Usefulness of noninvasive estimate of pulmonary vascular resistance to predict mortality, heart failure and adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2008; 101(6): 762-6.
180. Mark K, Friedberg Andrew N. Redington Editors Right Ventricular Physiology, Adaptation and Failure in Congenital and Acquired Heart Disease Springer International Publishing AG 2018
181. Koestenberger M, Nagel B, Avian A, Ravekes W, Sorantin E, Cvirn G, et al. Systolic right ventricular function in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart disease and tetralogy of Fallot: tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and magnetic resonance imaging data. *Congenit Heart Dis* 2012; 7(3): 250-8.
182. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-41.
183. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation* 1997; 95: 1479-86.

184. Berger HJ, Johnstone DE, Sands JM, Gottschalk A, Zaret BL. Response of right ventricular ejection fraction have upright bicycle exercise in coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60(6): 1292-30.
185. Burgess MI, Bright-Thomas RJ, Ray SG. Echocardiographic evaluation of right ventricular function. *Eur J Echocardiog* 2002; 3: 252-62.
186. Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 41-51.
187. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* 2012; 9: 228–35.
188. Machuca TN, de Perrot M. Mechanical Support for the Failing Right Ventricle in Patients with Precapillary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2015; 132: 526-36.
189. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, et al. Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure. *Circulation* 2017; 136: 314-26.
190. Gustafsson F, Guarracino F, Schwinger RHG. The inodilator levosimendan as a treatment for acute heart failure in various settings. *Eur Heart J Suppl* 2017; 19: C2-C7.
191. The Cleveland Clinic Cardiology Board Review 2nd Edition, 2014
192. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiography* 2000; 1(3): 154-70.
193. Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjærpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiography* 1998; 11(11): 1013-9.
194. Tsutsui H, Uematsu M, Shimizu H, Yamagishi M, Tanaka N, Matsuda H, et al. Comparative usefulness of myocardial velocity gradient in detecting ischemic myocardium by a dobutamine challenge. *J Am Coll Cardiology* 1998; 31(1): 89-93.
195. Wilkenshoff UM, Sovany A, Wigström L, Olstad B, Lindström L, Engvall J, et al. Regional mean systolic myocardial velocity estimation by real-time color Doppler myocardial imaging: a new technique for quantifying regional systolic function. *J Am Soc Echocardiography* 1998; 11(7): 683-92.
196. Pan C, Hoffmann R, Kühl H, Severin E, Franke A, Hanrath P. Tissue tracking allows rapid and accurate visual evaluation of left ventricular function. *Eur J Echocardiography* 2001; 2(3): 197-202.

197. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circulation Research* 1973; 33(2): 233-43.
198. Støylen A, Heimdal A, Bjørnstad K, Wiseth R, Vik-Mo H, Torp H, et al. Strain rate imaging by ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiography* 2000; 13(12): 1053-64.
199. Uematsu M, Miyatake K, Tanaka N, Matsuda H, Sano A, Yamazaki N, et al. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction: detection by a two-dimensional tissue Doppler imaging technique. *J Am Coll Cardiology* 1995; 26(1): 217-23.
200. Bohs LN, Trahey GE. A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1991; 38(3): 280-6.
201. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith H-J, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005; 112(20): 3149-56.
202. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation* 1999; 100(4): 427-36.
203. Sirbu C, Herbots L, D'hooge J, Claus P, Marciniak A, Langeland T, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiography* 2006; 7(3): 199-208.
204. Pathan F, D'elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiography* 2017; 30(1): 59-70. e8.
205. Solomon SD, Wu JC, Gillam LD. *Essential echocardiography: a companion to Braunwald's Heart disease*. 486 p.
206. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003; 107(16): 2120–6.
207. Weidemann F, Jung P, Hoyer C, Broscheit J, Voelker W, Ertl G, et al. Assessment of the contractile reserve in patients with intermediate coronary lesions: A strain rate imaging study validated by invasive myocardial fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2007; 28(12): 1425-32.

208. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijmens B. Strain and strain rate imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(7): 788-802.
209. Hare JL, Brown JK, Marwick TH. Association of Myocardial Strain with Left Ventricular Geometry and Progression of Hypertensive Heart Disease. *Am J Cardiol* 2008; 102(1): 87-91.
210. Marciniak A, Claus P, Sutherland GR, Marciniak M, Karu T, Baltabaeva A, et al. Changes in systolic left ventricular function in isolated mitral regurgitation. A strain rate imaging study. *Eur Heart J* 2007; 28(21): 2627–36.
211. Wong SL, Barriere SL, Kitt MM, Goldberg MR. Multiple-dose pharmacokinetics of intravenous telavancin in healthy male and female subjects. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(4): 780–3.
212. Marciniak A, Sutherland GR, Marciniak M, Claus P, Bijmens B, Jahangiri M. Myocardial deformation abnormalities in patients with aortic regurgitation: A strain rate imaging study. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(1): 112-9.
213. Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(3): 726–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693743>
214. Djousse L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA* 2009; 302(4): 394-400.
215. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nague O, Marchandise X, Ducloux G, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4): 948-54.
216. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 289-308.
217. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, de Man FS, Boonstra A, Heymans MW, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2015; 147(4): 1063-71.
218. Andersen NH, Terkelsen CJ, Sloth E, Poulsen SH. Influence of preload alterations on parameters of systolic left ventricular long-axis function: Doppler tissue study. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(9): 941-7.

219. Bach DS, Armstrong WF, Donovan CL, Muller DW. Quantitative Doppler tissue imaging for assessment of regional myocardial velocities during transient ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 1996; 132(4): 721-5.
220. Kukulski T, Jamal F, Herbots L, D'hooge J, Bijnens B, Hatle L, et al. Identification of acutely ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements. A clinical study in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(5): 810-9.
221. Jamal F, Kukulski T, Sutherland GR, Weidemann F, D'hooge J, Bijnens B, et al. Can changes in systolic longitudinal deformation quantify regional myocardial function after an acute infarction? An ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15(7): 723-30.
222. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(6): 630-3.
223. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005; 112(20): 3149-56.
224. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6(5): 711-21.
225. Peyrou J, Parsai C, Chauvel C, Simon M, Dehant P, Abergel E. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in a population of unselected patients before cardiac surgery: a multiparametric approach is necessary. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 529-39.
226. Lisi M, Cameli M, Righini FM, Malandrino A, Tacchini D, Focardi M, et al. RV longitudinal deformation correlates with myocardial fibrosis in patients with end-stage heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8(5): 514-22.
227. Cameli M, Righini FM, Lisi M, Bennati E, Navarri R, Lunghetti S, et al. Comparison of right versus left ventricular strain analysis as a predictor of outcome in patients with systolic heart failure referred for heart transplantation. *Am J Cardiol* 2013; 112(11): 1778-84.
228. Garcia-Martin A, Moya-Mur JL, Carbonell-San Roman SA, Garcia-Lledo A, Navas-Tejedor P, Muriel A, et al. Four chamber right ventricular longitudinal strain versus right free wall longitudinal strain. Prognostic value in patients with left heart disease. *Cardiol J* 2016; 23(2): 189-94.

229. Vizzardi E, D'Aloia A, Caretta G, Bordonalu T, Bonadei I, Rovetta R, et al. Long-term prognostic value of longitudinal strain of right ventricle in patients with moderate heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55(2): 150-5.
230. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(2): 217-24.
231. Guendouz S, Rappeneau S, Nahum J, Dubois-Rande JL, Gueret P, Monin JL, et al. Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular systolic function in chronic heart failure. *Circ J* 2012; 76(1): 127-36.
232. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Hu B, Kusunose K, Troughton RW, et al. Right ventricular global longitudinal strain provides prognostic value incremental to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(7): 726-32.
233. Cameli M, Bernazzali S, Lisi M, Tsioulpas C, Crocchia MG, Lisi G, et al. Right ventricular longitudinal strain and right ventricular stroke work index in patients with severe heart failure: left ventricular assist device suitability for transplant candidates. *Transplant Proc* 2012; 44(7): 2013-5.
234. Iacoviello M, Citarelli G, Antoncicchi V, Romito R, Monitillo F, Leone M, et al. Right ventricular longitudinal strain measures independently predict chronic heart failure mortality. *Echocardiography* 2016; 33(7): 992-1000.
235. Kavarana MN, Pessin-Minsley MS, Urtecho J, Catanese KA, Flannery M, Oz MC, et al. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *Annals Thorac Surg* 2002; 73(3): 745-50.
236. Schenk S, McCarthy PM, Blackstone EH, Feng J, Starling RC, Navia JL, Zhou L, et al. Duration of inotropic support after left ventricular assist device implantation: Risk factors and impact on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(2): 447-54.
237. Drakos SG, Janicki L, Horne BD, Kfoury AG, Reid BB, Clayson S, et al. Risk Factors Predictive of Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Am J Cardiol* 2010; 105(7): 1030-5.
238. Dang NC, Topkara VK, Mercado M, Kay J, Kruger KH, Aboodi MS, et al. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(1): 1-6.

239. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score: a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(22): 2163-72.
240. Fitzpatrick JR 3rd, Frederick JR, Hsu VM, Kozin ED, O'Hara M Lou, Howell E, et al. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(12): 1286-92.
241. Grant ADM, Smedira NG, Starling RC, Marwick TH. Independent and Incremental Role of Quantitative Right Ventricular Evaluation for the Prediction of Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(6): 521-8.
242. Kato TS, Jiang J, Schulze PC, Jorde U, Uriel N, Kitada S, et al. Serial echocardiography using tissue Doppler and speckle tracking imaging to monitor right ventricular failure before and after left ventricular assist device surgery. *JACC Heart Fail* 2013; 1(3): 216-22.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*