



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

KALP NAKİL KONSEYİNE SUNULAN HASTALARDA
YILLARA GÖRE MORTALİTE DEĞİŞİMİ

Dr. Ravza Betül Akbaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



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

KALP NAKİL KONSEYİNE SUNULAN HASTALARDA
YILLARA GÖRE MORTALİTE DEĞİŞİMİ

Dr. Ravza Betül Akbaş

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Karagöz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji hekimliğine uzman olarak başlamamda çok emeği olan ve hekimliğini her zaman örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr. Nihal ÖZDEMİR'e;

Asistanlık eğitimimde bana yol gösteren ve vizyonuma büyük katkı yapan değerli hocam Prof. Dr. Cihangir KAYMAZ'a;

Tez danışmanım olup bu süreçte akademik yaklaşımı bana öğreten ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ali KARAGÖZ'e;

Eğitimimde bana çok değerli bilgiler kazandıran hocalarım, Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN, Prof. Dr. Cevat KIRMA, Prof. Dr. M. Muhsin TÜRKMEN, Prof. Dr. Selçuk PALA, Prof. Dr. Gökhan ALICI, Prof. Dr. Birol ÖZKAN, Prof. Dr. Ramazan KARGIN, Prof. Dr. M. Yunus EMİROĞLU, Prof. Dr. M. Vefik Yazıcıoğlu, Prof. Dr. Alev KILIÇGEDİK, Prof. Dr. Rezzan Deniz ACAR, Doç. Dr. Regaip ZEHİR, Doç. Dr. Elnur ALİZADE, Doç. Dr. Çetin GEÇMEN, Doç. Dr. Cem DOĞAN ve başhekimimiz Prof. Dr. Mehmet Kaan KIRALI'ye,

Aynı ekipte çalıştığım ve eğitimim süresince birikimlerini her zaman benimle paylaşan, her yönüyle idolüm olan Doç. Dr. Zübeyde BAYRAM'a,

Asistanlık sürecimde özellikle yoğun bakımda çok şey öğrendiğim ve sosyal anlamda da bana her zaman abilik yapan Doç. Dr. Şeyhmus KÜLAHÇIOĞLU'na

Klinikte birlikte çalıştığım ve eğitimimde büyük rolü olan Doç. Dr. Servet İZCİ, Doç. Dr. Fatih YILMAZ, Doç. Dr. S. Çağan EFE, Doç. Dr. Lütfü ÖCAL, Uzm. Dr. İsmail BALABAN, Uzm. Dr. Büşra G. ŞENGÖR, Uzm. Dr. Ferhat KETEN ve ismini yazamadığım kliniğimizdeki diğer tüm doktorlarımıza,

Tüm asistanlık sürecini beraber geçirdiğim değerli eş kıdemlerim Dr. Okan KORUN, Dr. Barkın KÜLTÜRSAY, Uzm. Dr. Sefa SARI ve diğer arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca beni hep destekleyen ve pes etmemeyi öğreten meleğim canım annem Meral ACAR'a, hastaneden yorgun şekilde eve geldiğimde güzel yemek kokuları ile beni karşılayan birtanecik kardeşim Gizem Nur AKBAŞ'a ve dualarıyla bana güç veren sevgili babam Nevzat AKBAŞ'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ravza Betül AKBAŞ

İstanbul -2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KALP YETMEZLİĞİ.....	2
2.1.1. Giriş.....	2
2.1.2. Tanım, Etiyoloji ve Sınıflandırılması.....	2
2.1.3. Patofizyolojisi.....	5
2.1.4. Tanısı.....	7
2.2. İLERİ EVRE KALP YETMEZLİĞİ	8
2.2.1. Tanımı.....	8
2.2.2. Epidemiyoloji	9
2.2.3. İleri Evre Kalp Yetmezliği Yönetimi.....	9
2.2.3.1. Medikal Tedavi	10
2.2.3.1.1. ACE inhibitörleri, ARB'ler ve ARNİ	11
2.2.3.1.2. Beta blokerler.....	12
2.2.3.1.3. SGLT-2 inhibitörleri	12
2.2.3.1.4. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri	13
2.2.3.1.5. Diüretikler.....	13
2.2.3.1.6. İvabradin	14
2.2.3.1.7. Hidralazin-isosorbid dinitrat kombinasyon	14
2.2.3.1.8. Digoksin.....	15
2.2.3.1.9. Soluable Guanilat Siklaz Stimülatörleri	15
2.2.3.2. Cerrahi Dışı Cihaz Tedavileri	15
2.2.3.2.1. ICD tedavisi.....	16

2.2.3.2.2. CRT tedavisi	16
2.2.3.2. Mekanik Destek Cihazlar (MDC	17
2.2.3.2.1. Geçici Mekanik Destek Cihazları	19
2.2.3.2.2. Kalıcı Mekanik Destek Cihazları.....	20
2.2.3.3. Kalp Transplantasyonu	24
2.2.3.4. Palyatif ve Yaşam Sonu Bakım.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
3.1. TÜRÜ VE EVRENİ	27
3.2. DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	27
3.3. KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	27
3.4. HİPOTEZ VE DEĞİŞKENLER	28
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
3.6. ETİK KURUL ONAYI	29
3.7. KISITLILIKLAR	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKÇA	50

KISALTMALAR

ACC	: American college of cardiology
ACEi	: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü
ADH	: Anti-diüretik hormon
AF	: Atrial fibrilasyon
AHA	: American Heart Association
ALT	: Alanin aminotransferaz
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
ARNI	: Anjiotensin reseptör- neprilsin inhibitörü
AST	: Aspartat aminotransferaz
BİVAD	: Biventriküler destek cihazı
BKİ	: Beden kitle indeksi
BNP	: B tpi natriüretik peptid
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BTD	: Bridge to decision
BTR	: Bridge to recovery
BTT	: Bridge to transplantation
CI	: Kardiak indeks
CIF	: Cumulative incidence functon
CO	: Kardiyak output
CRT-D	: Cardiac resynchronization therapy-defibrillator
DEFKY	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
DM	: Diabetes mellitus
DT	: Destination theraphy
ECMO	: Ekstrakorporal membran oksijenatörü
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiology
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HFSA	: Heart Failure Society of America

HGB	: Hemoglobin
HIV	: Human immunodeficiency virüs
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
ICD	: İmplantable cardioverter-defibrillator
INTERMACS	: The İnteragency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
ISHLT	: International Society for Heart and Lung Transplantation
İABP	: İntra-aortik balon pompası
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KEFKY	: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
KY	: Kalp yetmezliği
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LVAD	: Left Ventricular Asist Device
LVEDD	: Left Ventricular End Diastolic Diamater
LVESD	: Left Ventricular End Sistolic Diamater
MRA	: Mineralokortikoid reseptör antagonisti
MRG	: Manyenik rezonans görüntüleme
MVO₂	: Mikst venöz oksijen saturasyonu
My	: Mitral yetersizliği
NT-proBNP	: N-terminal pro B-tip natriüretik peptid
NYHA	: New York Heart Association
OHT	: Ortotropik heart transplantation
Pabmean	: Pulmoner arter ortalama basıncı
Pabs	: Pulmoner arter sistolik basıncı
PAH	: Periferik arter hastalığı
PKWB	: Pulmoner kapiller wedge basıncı
Pvr	: Pulmoner vasküler rezistans
RAS	: Renin anjiyotensin sistemi
RV	: Sağ ventrikül

RVAD	: Right Ventricular Asist Device
SGLT	: Sodyum glukoz ko-transporter
SVH	: Serebrovasküler hastalık
TAH	: Total artificial heart
TİA	: Geçici iskemik atak
TÖE	: Transözefageal ekokardiyografi
Ty	: Triküspit yetersizliği
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
Tx	: Transplantasyon
UNOS	: United Network for Organ Sharing
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VO₂	: Oksijen tüketimi
VYA	: Vücut yüzey alanı
WBC	: Beyaz kan hücresi

TABLÖLAR

Tablo 1: Kalp yetmezliği etyolojileri ve klinik prezentasyonları	3
Tablo 2: Evrelerine göre kalp yetmezliği sınıflaması.....	5
Tablo 3: NYHA fonksiyonel sınıflandırması.....	5
Tablo 4: İleri evre kalp yetmezliği kriterleri	9
Tablo 5: ICD primer koruma endikasyonları	16
Tablo 6: CRT sınıf 1 önerisi	17
Tablo 7: INTERMACS sınıflandırması.....	18
Tablo 8: İleri evre kalp yetmezliğinde LVAD için uygunluk kriterleri	21
Tablo 9: Kalp transplantasyonu endikasyonları ve kontrendikasyonları.....	25
Tablo 10: Demografik özellikler	31
Tablo 11: Hastaların NYHA sınıfına göre karşılaştırılması	32
Tablo 12: Hastaların EKO bulguları.....	33
Tablo 13: Medikal tedavi.....	35
Tablo 14: Kalp nakil konseyinden alınan kararlar.....	36
Tablo 15: LVAD/Tx yapılan hastalar.....	37
Tablo 16: Uzun dönem mortaliteyi tüm gruplarda öngörmek için yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi	38
Tablo 17: Uzun dönem mortaliteyi tüm gruplarda öngörmek için yapılan LVAD/Tx yarışmalı cause spesifik çok değişkenli Cox regresyon Analizi	40
Tablo 18: Uzun dönem mortaliteyi tüm gruplarda öngörmek için yapılan LVAD/Tx yarışmalı Fine-Gray çok değişkenli Cox regresyon Analizi	41

ŞEKİLLER

Şekil 1: DEFKY hastalarının yönetimi	13
Şekil 2: LVAD implante edilmiş hasta örneği (HeartMate 3)	23
Şekil 3: A,B.....	42
Şekil 4: Kalp nakil konseyine sunulma yıllarına göre gruba ayırma.....	43
Şekil 5: Kalp nakil konsey kararına göre gruplara ayırma	43
Şekil 6: Saçılım grafiği: Kırmızı renk: sensör, Yeşil renk:ölüm, mavi renk:LVAD/Tx yapılma	44
Şekil 7: A,B,C,D şekilleri	44

ÖZET

Amaç: İleri evre kalp yetmezliğinin mortalitesi gelişen tedavi seçeneklerine rağmen hala çok yüksek izlenmektedir. Ancak literatürde bu hasta grubunda yapılan çalışma sayısı kalp yetmezliğinin diğer evrelerine göre daha az görülmektedir. Biz bu çalışma ile ileri evre kalp yetmezliği olup kalp nakil konseyinde değerlendirilen hastalarda uzun dönem mortaliteyi belirleyen temel parametreleri değerlendirmeyi amaçlıyoruz.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan çalışmaya 2014-2023 yılları arasında merkezimize kalp nakil konseyi için başvuran toplam 883 hasta alınmıştır. 2014-2016 yılları arası konseye sunulanlar 1. grup, 2017-2018 yıllar arası 2. grup, 2019-2020 yıllar arası 3. grup ve 2021-2023 yılları arası 4. grup olarak belirlenmiştir. Hastaların demografik, laboratuvar, görüntüleme ve mortalite verileri hastane otomasyon sisteminden ve kalp nakil konsey tutanaklarından alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama yaşı $48,9 \pm 11,6$ olarak izlendi. Hastaların büyük çoğunluğunu (%83,7) erkek hasta oluşturmaktadır. Hastaların %50,7'sinde non iskemik etyoloji izlendi. Bu durumlar tüm gruplarda benzerdir. Hastaların NYHA sınıfına bakıldığında 1. ve 2. grupta NYHA sınıf 3 hasta oranı daha fazla iken 3. ve 4. grupta NYHA sınıf 2 hasta oranı daha fazla izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Gruplar ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından benzer görüldü. Hastaların katater bulgularına bakıldığında katater pulmoner arter sistolik basıncı, pulmoner arter ortalama basıncı, pulmoner arter diyastolik basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı açısından tüm gruplar benzer izlendi. Hastaların kardiyak indeks ortalaması $1,8 \pm 0,4$ (lt/dk/m²) bulundu. Gruplar kardiyak indeks açısından benzerdir ($p = 0,084$). Medikal tedaviye baktığımızda ARNİ ve beta bloker kullanımının 4. grupta daha fazla olduğu görüldü ($p < 0,001$). LVAD/Tx yapılan hasta grubu oranının 4. gruba doğru azaldığı izlendi ($p < 0,001$). Tüm gruplarda uzun dönem mortaliteyi değerlendirmek için çok değişkenli Cox regresyon, LVAD/Tx yarışmalı cause spesifik çok değişkenli Cox regresyon ve LVAD/Tx yarışmalı Fine-Gray çok değişkenli Cox regresyon analizi

kullanıldı. Üç ayrı çok değişkenli regresyon analizinin sonucunda da grup 4'ün mortalitesi diğer gruplardan daha düşük bulundu ($p<0,001$). Hastaların kalp nakil konsey kararlarına göre sınıflandırılması ile bakıldığında yarışmalı risk için CIF fonksiyonu ile mortalite hızının konsey karar grupları arasında benzer olduğu izlendi.

Sonuç: Çalışmamızda ileri evre kalp yetmezliği olup kalp nakil konseyine sunulan hastaların mortalitesinde son yıllarda azalma olduğunu gösterdik. Uygun hasta seçim kriterlerinin sağlanması, optimal medikal tedavi yapılması, merkezlerin tecrübesinin artması sayesinde bu azalmanın sağlandığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetmezliği, kalp transplantasyonu, mortalite

ABSTRACT

Aim: Despite the development of treatment options, the mortality rate of advanced-stage heart failure remains significantly high. However, the number of studies conducted on this patient group in the literature is relatively lower compared to other stages of heart failure. With this study, we aim to evaluate the fundamental parameters determining long-term mortality in patients with advanced-stage heart failure who are being assessed by the heart transplant council.

Materials and Methods: A total of 883 patients who applied to our center for the heart transplant council between 2014 and 2023 were included in the retrospectively designed study. Patients were categorized into four groups: Group 1 from 2014 to 2016, Group 2 from 2017 to 2018, Group 3 from 2019 to 2020, and Group 4 from 2021 to 2023. Demographic, laboratory, imaging, and mortality data of the patients were obtained from the hospital automation system and the records of the heart transplant council.

Results: The average age of all patients included in the study was 48.9 ± 11.6 years. The majority of patients (83.7%) were male. Non-ischemic etiology was observed in 50.7% of patients, a distribution consistent across all groups. Upon examination of the NYHA class, Groups 1 and 2 had a higher proportion of NYHA class 3 patients, while Groups 3 and 4 had a higher proportion of NYHA class 2 patients, and this difference was statistically significant ($p < 0.001$). Groups were similar in terms of mean left ventricular ejection fraction. When assessing catheter findings, all groups showed similar values for pulmonary artery systolic pressure, mean pulmonary artery pressure, pulmonary artery diastolic pressure, and pulmonary capillary wedge pressure. The mean cardiac index was 1.8 ± 0.4 (L/min/m²) across all groups, with no significant difference observed among them ($p = 0.084$). In terms of medical treatment, the use of ARNI and beta-blockers was higher in Group 4 ($p < 0.001$). The proportion of patients undergoing LVAD/Tx decreased progressively from Groups 1 to 4 ($p < 0.001$). Multivariable Cox regression analysis, competing cause-specific multivariable Cox regression, and competing Fine-Gray multivariable

Cox regression analyses were undertaken to evaluate long-term mortality in all groups. In all three multivariable regression analyses demonstrated mortality in Group 4 was found to be lower than in the other groups ($p<0.001$). Classification of patients based on heart transplant council decisions revealed similar mortality rates among council decision groups using the CIF function for competitive risk

Conclusion: In our study, we demonstrated that decrease in mortality among patients with advanced-stage heart failure presenting to the heart transplant council in recent years. It is believed that this reduction is attributed to the implementation of appropriate patient selection criteria, administration of optimal medical therapy and increasing experience of medical centers

Key Words: Heart failure, heart transplantation, mortality.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği, medikal ve girişimsel tedavideki gelişmelere rağmen hala tüm dünyada önemli bir mortalite nedenidir ve yaşam süresinin de uzamasıyla birlikte sıklığı giderek artmaktadır. İlk tanı sonrası mortalite %20 iken 5 yıllık mortalite %53'lere kadar yükselmektedir. Kalp yetmezliği spekturumunun son aşamasında ileri evre kalp yetmezliği hastaları bulunmaktadır. Medikal tedaviye dirençli olan ve ilerleyici semptomlarla giden bu hasta grubunda ise 1 yıllık mortalite %25-75 arasında olup 5 yıllık mortalite %80'lere kadar ulaşmaktadır (1).

İleri evre kalp yetmezliği olarak kategorize ettiğimiz hasta grubu; optimal medikal tedaviye rağmen NYHA (New York Heart Association) sınıf 3-4 semptomları olup egzersiz kapasitesinde ciddi kısıtlanması olan, bir yılda birden fazla hastane yatışı gerektiren ve ciddi kardiyak disfonksiyonun olduğu hasta grubunu kapsamaktadır (2). Bu hastaların tanısının konulup tedavi ve takip için kalp yetmezliği merkezlerine yönlendirilmesi oldukça önemlidir. Kalp transplantasyonu bu hastalar için en etkili tedavi seçeneği olmasına rağmen yetersiz organ bağıışı ve artan kalp yetmezliği prevalansı nedeniyle yaygın olarak yapılamamaktadır. Günümüzde mekanik destek cihazları, uygun hasta grubunda nakile köprüleme veya alternatif olarak uygulanmaktadır. Herhangi bir girişimsel tedaviye uygun olmayan hasta grubunda ise medikal takip yapılmakta ve bu hastalara palyatif bakım desteği verilmektedir (3).

Kalp yetmezliği hastalarının EF:%25-40 olan grubunun mortalitesi hakkında daha fazla bilgi sahibi olunmasına rağmen, ileri evre kalp yetmezliği hastalarından nakil adayı olan ve özellikle nakil konseyinde değerlendirilip nakile uygun bulunmayan hasta gruplarının mortalitesi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Son 30 yılda kalp nakil listesinde bekleyen ve nakil olan hastalarda mortalitenin azaldığını gösteren birkaç çalışma olsa da sayıları yetersizdir (4).

Biz bu çalışma ile kalp nakil konseyinde değerlendirilip nakil listesine alınan ve alınmayan hastaların yıllara göre mortalite değişimini değerlendirmeyi ve bu hastalarda uzun dönem mortaliteyi belirleyen temel parametreleri incelemeyi amaçlıyoruz. Ayrıca kalp nakil listesine alınmamanın kötü prognozla ilişkili olup olmadığını değerlendirmeyi hedefliyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETMEZLİĞİ

2.1.1. Giriş

Kalp yetmezliği, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artan bir sıklıkla görülmektedir. Önümüzdeki 15-20 yıl içinde halk sağlığını tehdit eden bir boyuta ulaşması beklenmektedir. Ömür boyu tedavi gerektirmesi, sık sık hastaneye yatış ihtiyacı ve karmaşık ve pahalı cihaz tedavileri uygulanması nedeniyle sağlık ekonomisine yüksek maliyetler getirmektedir. Bu artışın arkasında önemli nedenler bulunmaktadır. Günümüz modern tedavi yöntemleriyle miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalıkları, hipertansiyon ve diyabet nedeniyle ölümler azalabilmekte ve yaşam süresi uzamaktadır. Ancak bu hastaların birçoğunda zamanla kalp yetmezliği gelişmektedir. Başka bir önemli faktör ise toplumların yaşlanmasıdır. İnsanlar yaşlandıkça kalp yetmezliği görülme sıklığı artmaktadır (5).

Kalp yetmezliği insidansının Avrupa'da tüm yaş gruplarında 3/1000 olup yetişkin yaş grubunda 5/1000 olduğu bilinmektedir. Kalp yetmezliği prevalansı ise yetişkinlerde %1-2'dir. Tanı konulmamış hastaların da olduğu düşünüldüğünde gerçek rakamın daha da yüksek olduğu düşünülmektedir (6). Ülkemizde ise KY'nin erişkinde prevalansını saptayan ilk çalışma olan HAPPY çalışmasında KY prevalansı %2,9 olarak bulunmuştur (7).

2.1.2. Tanım, Etiyoloji ve Sınıflandırılması

Kalp yetmezliği (KY) tek bir patolojik tanı değil semptom (nefes darlığı, yorgunluk, pretibial ödem, vs.) ve bulgular (periferik ödem, pulmoner raller, juguler dolgunluk, vs.) ile karakterize kompleks bir klinik sendromdur. Bu sendrom kardiyak dolum basınçlarında artma ve kardiyak debide düşme ile prezente olur.

Kardiyak disfonksiyonun etyolojisinin belirlenmesi kalp yetmezliğinin tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önemlidir ve en sık nedeni miyokardiyal disfonksiyondur. Bunun dışında perikardiyal, endokardiyal, valvüler, ritm ve ileti bozuklukları kalp yetmezliğine neden olabilir (6). Tablo 1'de kalp yetmezliği etyolojileri ve klinik prezentasyonları özetlenmiştir.

Tablo 1: Kalp yetmezliği etyolojileri ve klinik prezentasyonları

ETYOLOJİ	KLİNİK PREZENTASYON
Koroner Arter Hastalıkları	miyokard enfarktüsü, anjina, aritmi
Hipertansiyon	korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, akut pulmoner ödem
Kapak Hastalıkları	primer kapak hastalıkları (aort stenozu vs), sekonder kapak hastalıkları (fonskiyonel yetersizlikler), konjenital kapak hastalıkları
Aritmiler	atrial taşikardi, ventriküler taşikardi
Kardiyomiyopatiler	dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, restriktif kardiyomiyopati, aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi, peripartum kardiyomiyopati
Konjenital Kalp Hastalıkları	konjenital büyük arter transpozisyonları, fallot tetralojisi, ebstein anomalisi
Enfektif nedenler	viral miyokarditler, chagas hastalığı, HIV
İlaç ilişkili nedenler	antrasiklinler, transtuzumab, VEGF inhibitörleri
İnfiltratif nedenler	amiloidoz, sarkoidoz, neoplastik
Depo hastalıkları	Hemokromatozis, fabry hastalığı, glükojen depo hastalıkları
Endomiyokardiyal hastalıklar	radoterapi, karsinoid sendrom
Perikard hastalıkları	kalsifikasyon, infiltratif
Metabolik hastalıklar	endokrin nedenler, nitrüsyonel nedenler (tiamin, vitamin B1 eksikliği)
Nöromusküler hastalıklar	Friedreich ataksisi, musküler distrofiler

Kısaltmalar: HIV: Human immunodeficiency virüs, VEGF: Vascular endothelial growth factor

Kalp yetmezliği; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (EF) ve KY evrelerine göre sınıflandırılabilir (2).

Kalp yetmezliği EF durumuna göre 4 gruba ayrılmıştır:

- 1: Düşük EF, $EF \leq 40$ ile birlikte olan KY (DEFKY)
- 2: Orta Düzey EF, EF %41-49 arasında olan KY (Mildly reduced KY)
- 3: Korunmuş EF, $EF \geq 50$ ve üzerinde olan KY (KEFKY)
- 4: İyileşmiş EF, Öncesinde $EF \leq 40$ olup takiplerde $EF > 40$ olan KY

DEFKY sol ventrikülün bozulmuş kontraktilesi ile birlikte kalp boşluklarının dilatasyonu ve kalp atım hacminde azalma ile sonuçlanmaktadır.

KEFKY'de konjestif KY semptom ve bulgularıyla birlikte artmış natriüretik peptidler ve/veya sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun veya artmış sol ventrikül doluş basınçları ile tutarlı kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anomalilerin kanıtı mevcuttur.

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

İyileşmiş EF'li kalp yetmezliği grubunun önemi; EF normal aralığa gelse bile mevcut kalp yetmezliği medikal tedavisine devam edilmesinin gerekliliğidir.

2022 yılında AHA/ACC/HFSA (American Heart Association / American college of cardiology/ Heart Failure Society of America) yayınladığı klavuzda KY hastalarını evrelerine göre Tablo 1'de gösterildiği gibi sınıflandırmıştır (2).

Tablo 2: Evrelerine göre kalp yetmezliği sınıflaması

Evre A: Kalp Yetmezliği Riski	Evre B: Kalp Yetmezliği Öncesi	Evre C: Semptomatik Kalp Yetmezliği	Evre D: İleri Kalp Yetmezliği
Kalp yetmezliği risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, obezite, aile öyküsü vs) olup kalp yetmezliği semptomları, bulguları ve yapısal kalp hastalığı olmayan hastalar	Kalp yetmezliği semptom ve bulguları olmayıp yapısal kalp hastalığı olanlar veya kalbin dolum basınçlarının arttığını gösteren bulguları olan hastalar	Kalp yetmezliği semptom ve bulguları olan hastalar	Optimal medikal tedaviye rağmen günlük hayatı etkileyen ve sık hastane yatışlarının olduğu kalp yetmezliği semptomu olan hastalar

Evre C ve D hastaların semptomlarının ciddiyetine göre fonksiyonel sınıflandırılması için New York Heart Association (NYHA) sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflama Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 3: NYHA fonksiyonel sınıflandırması

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

2.1.3. Patofizyolojisi

Kalp yetmezliği, kardiyovasküler sistemin kompleks bir bozukluğudur ve çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle karakterizedir. Bu bozukluk, kalbin yetersiz pompalama kapasitesine sahip olmasıyla ilişkilidir ve ileri evrelerinde hem kardiyak debide düşme (hipoperfüzyon) hem de sıvı birikimi (konjesyon) görülebilir.

Kalp yetmezliği patofizyolojisi genellikle şu mekanizmalarla ilişkilendirilir:

Ventriküler Remodeling: Kalp yetmezliğinde, kalbin yapısal bileşenlerinde, özellikle sol ventrikül, zamanla remodeling gelişir. Bu ventrikül duvarının incelmesi, genişlemesi ve hipertrofisi gibi değişiklikleri içerir.

Kontraktilite Azalması: Kalp kasının kontraksiyon g azalır. Bu miyokard hcrelerindeki fonksiyonel bozukluklar veya azalmış kalsiyum hassasiyeti gibi faktrlere bağlı olabilir.

Kardiyak Debide Azalma: Kalbin pompalama kapasitesi düşer ve bu da doku ve organlara yeterli kan ve oksijen sağlanması engeller.

Sıvı Retansiyonu ve Konjesyon: Kalp yetmezliğinde sıvı tutulumu artar ve vcutta konjesyon meydana gelir. Bu genellikle ödem, hepatomegali ve diğer semptomlara yol açar.

Sempatik Sinir Sistemi ve Renin-Angiotensin-Aldosteron Sistemi Aktivasyonu: Sempatik sinir sistemi normalde yksek basınç baroreseptörleri ve kalpteki düşük basınç mekanoreseptörleri tarafından inhibe edilir. Ancak kalp yetmezliği durumunda, sol ventrikül içi basıncın artması ve periferik baroreseptrlerde basınç düşüklüğü bu inhibisyonu ortadan kaldırır ve sempatik sinir sistemi aşırı uyarılır. Erken dnemde kontraktilite artar ve kalp hızı artışıyla kardiyak debi artar; ancak zamanla beta adrenerjik duyarsızlaşma, noradrenalin depolarının azalması, artmış hipertrofi, fibrozis ve miyosit nekrozu nedeniyle debi düşüklüğü kaçınılmaz hale gelir (8,9).

Renal hipoperfüzyon ve uygunsuz sempatik sinir sistemi aktivasyonu, bbreklerde renin salınımını artırır. Bu durumda, renin anjiotensin sistemi aktive olur. Karaciğerde, anjiotensinojen anjiotensin 1e dnştrlr. Anjiotensin 1 daha sonra anjiotensin dnştrc enzim (ACE) tarafından anjiotensin 2ye dnştrlr. Anjiotensin 2, bbrek dzeyinde sodyum ve su tutulumuna, vazokonstriksiyona, anti-diüretik hormon (ADH) salınımına ve aldosteron salınımına yol açar. Aldosteron

salınımı ise sodyum tutulumunu artırarak hipertrofi ve fibrozisi uyarmak suretiyle bu süreci destekler (10,11).

Kalp yetmezliği patofizyolojisi, bu karmaşık etkileşimlerin sonucunda ortaya çıkan oku ve organ hasarıyla ilişkilidir. Bu süreçlerin anlaşılması, kalp yetmezliğinin etkili yönetimi için önemlidir.

2.1.4. Tanısı

Kalp yetmezliği tanısı klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerini kapsayacak şekilde konulur.

Öncelikle hastanın öyküsünde semptomlar (nefes darlığı, ödem, yorgunluk vb.), risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, önceki kalp hastalıkları vb.) ve mevcut ilaç kullanımı detaylı olarak değerlendirilir. Fizik muayenesinde periferik ödem, akciğerlerde ral, jugüler venöz dolgunluk gibi KY bulgularının olup olmadığı kontrol edilir.

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

Ekokardiyografi (EKO), kalp yapısını ve fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan temel görüntüleme yöntemidir. Transtorasik (TTE) veya gerekirse transözofageal (TÖE) olarak yapılabilir. EF'nin düşmesi, sistolik ve diyastolik çapların artması, kapak hastalıkları gibi bulguların eşlik etmesi kalp yetmezliği tanısında ve sınıflandırmasında önemli bilgiler vermektedir. Elektrokardiyografi (EKG) ve holter monitorizasyonu aritmileri değerlendirmek için önemlidir. Gerekirse egzersiz testi, bilgisayarlı tomografi (BT), kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), koroner anjiyografi ve kataterizasyonu gibi diğer görüntüleme ve test yöntemleri kullanılabilir. Spesifik tanıya yönelik gerekirse endomyokardial biyopsi yapılabilir (6).

2.2. İLERİ EVRE KALP YETMEZLİĞİ

2.2.1. Tanımı

Kalp yetmezliği klinik bir yelpaze olarak düşünüldüğünde bu yelpazenin en ileri noktasında ileri evre kalp yetmezliği hastaları bulunmaktadır. Bu hasta grubu medikal tedaviye dirençli hastaları ifade eder ve ilerleyen, kısıtlayıcı semptomlarla giden bir klinik seyrin habercisidir. Tekrarlayan dekompansemanlara bağlı hastane yatışları sıktır. İleri evre KY'ye ilerleme kademeli olabilmekte ve stabil bir kalp yetmezliği hastasının kliniğini bozan nedenin belirlenmesi genellikle zor olmaktadır. Bu dönemi tanımak; özel tedavi seçeneklerine (inotrop, mekanik dolaşım destek tedavileri, kalp nakli vb.) karar verebilmek ve en son aşamada palyatif bakımın düzenlenebilmesi için yapılacak adımları belirleyebilmek için önemlidir (3).

ACC/AHA kılavuzu, ileri evre kalp yetmezliği olarak tanımladığı evre D hastaları; optimal medikal tedaviye rağmen tekrarlayan hastane yatışları olan veya özel tedaviler olmadan eve güvenle gönderilemeyen ve istirahatle belirgin semptomları olan hastalar olarak tanımlamıştır. Bu hasta grubu NYHA sınıf 3-4 arasında yer almaktadır. Diğer taraftan NYHA sınıf 4 hastaların hepsine ileri evre KY hastasıdır demek doğru değildir. Diğer evre kalp yetmezlikleri de akut dekompanseman durumunda NYHA sınıf 4 olarak başvurup tedavi sonrası NYHA sınıf 1-2 ile taburcu olabilmektedir (2,3).

ESC kılavuzu ileri evre kalp yetmezliği hastalarını Tablo 4' te gösterildiği gibi tanımlamıştır.

İleri evre kalp yetmezliği olan hastalar multidisipliner merkezlere yönlendirilmelidir. Klinisyenleri uyarıcı olan ve erken tanıyı sağlamaya çalışan çeşitli risk skorlamaları mevcuttur. "INEEDHELP" kısaltması bu skarlardan yola çıkılarak yapılmıştır ve KY hastasını en hızlı şekilde ileri tedavi seçeneklerine ulaşmasını hedeflemektedir. (I: Intravenöz inotrop, N: NYHA 3B/4 veya devam eden natriüretik peptid yüksekliği, E: End-organ disfonksiyonu, E: EF≤%35, D: Defibrillatör şok, H: >1 Hastane yatışı, E: (Edema) Diüretiklere rağmen ödem, L: (Low) Düşük kan basıncı, yüksek kalp hızı, P: Progresif intolerans optimal medikal tedaviye) (12).

Tablo 4: İleri evre kalp yetmezliği kriterleri

Optimal medikal tedaviye rağmen tüm kriterleri karşılamalıdır:	
1-	Ciddi ve devam eden kalp yetmezliği semptomları (NYHA sınıf 3 veya 4)
2-	Ciddi kardiyak disfonksiyon, tanımlananlardan en az biri: . Sol ventrikül $EF \leq 30\%$. İzole sağ ventrikül yetmezliği . opere edilemeyen ciddi kapak bozuklukları . opere edilemeyen ciddi konjenital anormallikler . persistan yüksek (veya artan) BNP veya NT-proBNP değerleri ve ciddi sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu veya yapısal anomalileri (KEFKY tanı kriterlerine göre)
3-	Yüksek doz diüretik (veya diüretik kombinasyonu) gerektiren sistemik veya pulmoner konjesyon atakları veya inotrop ya da vazoaktif amin gerektiren düşük debi epizotları veya son 12 ayda >1 plansız vizite ya da hastane yatışına neden olan malign aritmiler
4-	Egzersiz kapasitesinde ciddi yetersizlik, egzersizi tolere edememe, düşük 6 dakika yürüme testi (<300 m) veya pik $VO_2 < 12$ ml/kg/dak veya predikte edilen değere göre <50 olması, kardiyak orjinli olduğunun gösterilmesi

Kısaltmalar: VO_2 : Oksijen tüketimi

2.2.2. Epidemiyoloji

İleri evre kalp yetmezliği prevelansı; toplumun yaşlanması, KY hasta sayısının artması ve KY’de daha iyi tedavi seçeneklerinin olup hayatta kalanların sayısının artması gibi nedenlerden dolayı artmaktadır. Epidemiyolojik datalar yetersiz olmakla beraber ileri evre kalp yetmezliğinin oranının tüm kalp yetmezliği hastalarının %1 ile %10’u arasında olduğu düşünülmektedir (13). Ancak prognozu hala kötüdür ve 1 yıllık mortalite oranı %25 ile %75 arasında değişmektedir (6). Yapılan bir çalışmada 5 yıllık mortalitesi %80 olarak bulunmuştur (1).

2.2.3. İleri Evre Kalp Yetmezliği Yönetimi

İleri evre kalp yetmezliği hastalarını diğer kalp yetmezliği hastalarından ayırt etmek zamanlama açısından önem taşımaktadır. Erken tanı, daha geniş tedavi

seçenekleri sunmaktadır. Ancak ileri evre KY tanısı konmadan önce aşağıdaki durumlar mutlaka sorgulanmalıdır:

- Hasta optimal medikal tedaviyi alıyor mu?
- Hasta sıvı ve tuz kısıtlaması, fizik aktivite gibi yaşam tarzı önerilerine uyuyor mu?
- Kardiyotoksik madde ve ajan maruziyeti var mı?
- Uygunsuz ilaç etkileşimi var mı?
- Resenkronizasyon tedavisi açısından değerlendirilmiş mi?
- Klinik gidişatı bozan araya giren bir neden (enfeksiyon, anemi, iskemi, pulmoner emboli, kalp dışı cerrahi vb.) var mı? (14).

Hastalarda reversible bir kardiyomiyopati nedeni olup olmadığı araştırılmalıdır. Örneğin iskemiye bağlı bir yetmezlik durumu varsa revaskülerizasyon seçenekleri değerlendirilmelidir. Kapak fonksiyon bozukluklarına bağlı bir durum varsa perkütan veya cerrahi girişimler açısından iyi değerlendirilmesi gerekir. Tiroid ve sarkoidoz gibi sistemik hastalıkların olup olmadığı sorgulanmalıdır (15).

İleri evre kalp yetmezliği tanısı alan hastalarda kalp nakli altın standart tedavi seçeneği olmasına rağmen; yetersiz organ nakli ve artan kalp yetmezliği prevelansı nedeniyle yaygın olarak yapılamamaktadır. Mekanik destek cihazları uygun hasta grubunda kalp nakline alternatif olarak veya köprüleme olarak uygulanmaktadır. Herhangi bir girişimsel tedaviye uygun olmayan hasta grubunda ise medikal tedavi ile takip yapılmakta ve bu hastalara palyatif bakım desteği verilmektedir (şekil:1) (16). Bu bölümde ileri evre KY hastalarının tedavisinden bahsedilecektir. İlk bölümde ileri evre kalp yetmezliği tanısı konmadan önce gerekli olan ve hastaların alması gereken optimal medikal tedavi seçenekleri özetlenecektir.

2.2.3.1. Medikal Tedavi

Nörohormonal antagonistler kalp yetmezliği tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Bunlar anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACEi), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), anjiyotensin reseptör-nepriysin inhibitörleri (ARNI), beta blokerler, sodyum glukoz co-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2) ve mineralokortikoid/aldosteron reseptör inhibitörleridir (MRA). Kalp yetmezliğinde

medikal tedavinin amacı; semptomları ve hastane yatışlarını azaltmak, sağ kalımı arttırmak, hastalığın ilerlemesini engellemek veya geciktirmektir. Bu ilaçların özellikle DEFKY hasta grubunda mortalite faydası kanıtlanmıştır. İleri evre kalp yetmezliği hastalarında yapılan çalışmalarda (CONSENSUS, CIBIS2, COPERNICUS, RALES) da bu ilaçların klinik faydaları tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (17–20). İleri evre KY hastaları düşük kalp debisi, hipotansiyon, ciddi böbrek fonksiyon bozuklukları gibi nedenlerden dolayı çoğu zaman bu ilaçları tolere edemezler. Her ne kadar bu hastalarda optimal ilaç tedavisini kısıtlayan durumlar olsa da kanıta dayalı ilaç tedavilerinin yüksek riskli KY (NYHA 3-4, renal disfonksiyon) grubunda daha fazla klinik yarar sağladığına ilişkin kanıtlar unutulmamalıdır. Bu ilaçlar arasında son yıllarda tedaviye eklenen SGLT-2 inhibitörlerinin, sistemik kan basıncını düşürmeyip böbrek fonksiyonlarına olumlu etkileri olmasından dolayı daha iyi tolere edilebilir olduğu görülmüştür.

2.2.3.1.1. ACE inhibitörleri, ARB’ler ve ARNI

DEFKY’li hastalarda ACE inhibitörlerinin mortalite ve morbidite azaltıcı etkisi kanıtlanmıştır. Asemptomatik hastalara da önerilmekle birlikte en belirgin etkisi semptomatik hasta grubunda görülmüştür (21). Ventriküler remodelingi azaltıp sol ventrikül çaplarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. ARB’lerin de kardiyovasküler mortaliteyi azalttıkları gösterilmiştir (22). ARB’ler ACE inhibitörlerindeki gibi bradikinin yıkımıyla ilişkileri olmadığı için öksürüğe yol açmazlar. Bu nedenle ACEi’yi tolere edemeyen hastalara önerilmektedirler.

Kalp yetmezliği tedavisinde nispeten yeni olan ARNI’nin; PARADIGM-HF çalışmasında DEFKY’de hastane yatışlarını ve mortaliteyi azaltmada ACEi’lere üstün olduğu gösterilmiştir (23). Aynı zamanda semptomlarda iyileşme, diyabetik hastalarda insülin ihtiyacında azalma, hiperkalemi oranında azalma, diüretik ihtiyacında azalma gibi olumlu etkileri de izlenmiştir. Onaylanmış tek ARNI molekülü neprilsin inhibitörü olan sakubutril ve ARB olan valsartanın birleşiminden oluşmaktadır. Neprilsin bir nötral endopeptidazdır ve natriüretik peptiderin ve endojen vazoaaktif peptidlerin (glukagon, bradikinin, vazoaaktif intestinal peptid vb.) yıkımına yardımcı olur ve bunların düzeylerini azaltır. Neprilsin inhibisyonunun kalp yetmezliğinde amacı; bu peptidlerin azalmasına bağlı gelişen vücutta su ve sodyum

tutulumu, vazokonstriksiyon ve olumsuz remodeling ile sonuçlanan nörohormonal aşırı aktivasyonu engellemektir. ESC 2021 kalp yetmezliği kılavuzunda ARNI tedavisi; tolere edebilen hastalara ACEi veya ARB'den önce başlangıç tedavisi olarak düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır (6).

2.2.3.1.2. Beta blokerler

Beta blokerlerin (karvedilol, metoprolol, nebivolol, bisoprolol) DEFKY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azalttığı kanıtlanmıştır (18,19,24,25). Adrenerjik reseptörlere bağlanarak nörepinefrin, epinefrin gibi hormonların etkilerini kontrol ederler. Klinik olarak stabil, övolumik hastalara; düşük dozdan başlayarak maksimal tolere edilen doza kadar titre edilmesi önerilir. Akut kalp yetmezliği ile başvuran hastalara hemodinami stabil olduktan sonra hastane yatışı sırasında dikkatli bir şekilde başlanabilir (6).

2.2.3.1.3. SGLT-2 inhibitörleri

SGLT-2 inhibitörleri; ilk başlarda Tip 2 diyabet hastalarının tedavisi için kullanılmaktayken klinik çalışmalarda kalp yetmezliği üzerindeki anlamlı faydaları görülüp son kalp yetmezliği kılavuzlarına sınıf 1 önerisi ile girmiştir (26). Glukozun böbrek proksimal tübüllerinden emilimini engellemesinin yanı sıra sodyum atılımını da artırırlar ve böylece sıvı atılımı sağlayıp hem intravasküler hem ekstavasküler volümde azalma sağlarlar. Diüretik ve hemodinamik etkilerinin yanı sıra miyokard metabolizması, iyon taşıyıcıları, fibrozis, adipokinler ve vasküler fonksiyonlar üzerinde de etkileri görülmüştür (27).

DAPA-HF çalışmasında; dapagliflozinin (SGLT-2 inhibitörü) DEFKY hastalarında diyabet öyküsünden bağımsız olarak kardiyovasküler ölümü veya kalp yetersizliğine bağlı kötüleşmeyi placeboya göre azalttığı; fiziksel fonksiyonu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiği görüldü. Aynı zamanda sistolik kan basıncı <110 mmhg olan hastalarda bile güvenli ve tolere edilebilir olması nedeni ile ileri evre KY hastaları için yeni bir bakış açısı açtı. Daha sonra empagliflozin (SGLT-2 inhibitörü) ile yapılan EMPEROR-Reduced çalışmasında da SGLT-2 inhibitörlerinin ileri evre KY hastalarındaki faydaları doğrulandı (28). Bu ilaçların renal fonksiyonlara da olumlu etkisi olduğu, GFR'deki düşüşü yavaşlattığı görüldü.

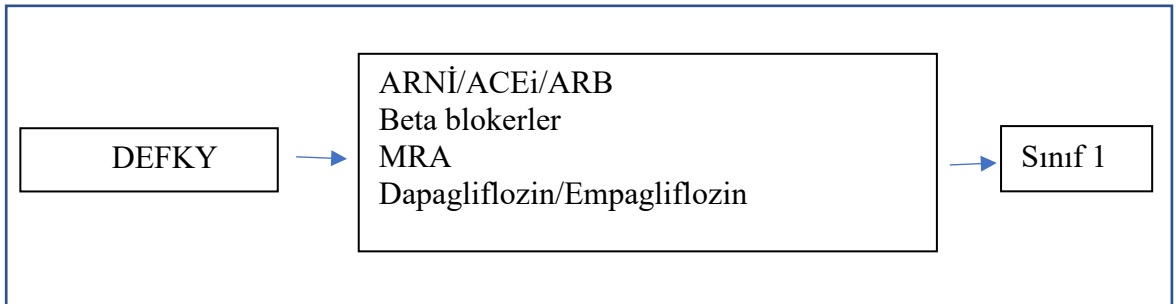
Nörohormonal antagonist kullanımıyla ilişkili olan hipotansiyon, bradikardi, hiperkalemi gibi bulgular SGLT-2 inhibitörleriyle ilişkilendirilmedi. Bu nedenle ileri evre KY hastaları ve kırılğan hastalarda güvenle kullanılabileceği görüldü. DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced çalışmalarında; SGLT-2 inhibitörlerinin DEFKY hasta grubundaki etkileri görüldükten sonra EMPEROR-Preserved ve DELİVER çalışmaları yapıldı. Dapagliflozin ve empagliflozinin, KEFKY ve orta dereceli KY (mildly reduced) gruplarında da kardiyovasküler ölümü azaltıp hastane yatışlarını azalttığı görülerek sınıf 1 öneri ile kalp yetmezliği kılavuzlarına girdiler (2,26).

2.2.3.1.4. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri

MRA'ların (spironolakton ve eplerenon) ACE inhibitörlerine ve beta blokerlere ek olarak DEFKY hastalarında mortaliteyi ve hastane yatışlarını azalttığı kanıtlanmıştır (20,29). Aynı zamanda semptomları da iyileştirdikleri görülmüştür. MRA'lar aldosteron reseptörlerine ve diğer steroid reseptörlerine farklı afinitede bağlanırlar. Eplerenon, aldosteron reseptörlerine spironolaktone göre daha spesifik bağlandığı için jinekomasti yan etkisini daha az yapar.

Şekil 1'de ESC kılavuzuna göre yukarıda anlatılan ilaçların DEFKY hastalarında sınıf önerileri özetlenmiştir.

Şekil 1: DEFKY hastalarının yönetimi



KEFKY ve orta dereceli KY hasta gruplarında dapagliflozin/empagliflozin sınıf 1 önerisinde iken diğer tedaviler sınıf 2b önerisindedir (6,26).

2.2.3.1.5. Diüretikler

Kalp yetmezliği hastalarında EF'den bağımsız olarak konjesyon semptomları mevcut ise loop diüretik kullanımı sınıf 1 öneridedir (6). Ancak diüretiklerin mortalite

ve morbiditeye katkısı ile ilgili çalışma yapılmamıştır. En sık kullanılan diüretikler loop diüretikleri ve tiazid türevi diüretiklerdir. Loop diüretikleri daha hızlı ve daha az diürez sağlarken tiazid türevleri daha yoğun ama daha yavaş diürez sağlarlar. CLOROTIC çalışmasında akut KY ile tedavisi yapılan hastalara loop diüretiğine ek olarak oral hidroklorotiyazid eklenmiştir. Kilo kaybı tiazid alan grupta daha fazla olmakla birlikte bu hastalarda placeboya göre serum kreatini daha fazla artmıştır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (30).

Antidiüretik hormon (ADH) reseptörlerine bağlanarak etki eden tolvaptanın; diğer diüretiklere göre daha güçlü diürez sağlayıp daha hızlı sıvı kaybı ve kilo kaybı yaptığı görülmüştür. EVEREST çalışmasında akut dekompanstasyon durumlarında da kullanılabileceği kanıtlanmıştır (31).

Yakın zamanda sonuçları açıklanan ADVOR çalışmasında akut dekompanzasyonla gelen KY hastalarında intravenöz loop diüretiğine ek olarak günde bir kez intravenöz 500 mg asetazolamid verilmiştir. Asetazolamid grubunda placeboya göre hastane yatışı bir gün kısalmıştır. Ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (32).

2.2.3.1.6. İvabradin

Sinus nodunda If (funny) kanalı blokajı yaparak kalp hızını yavaşlatan ivabradin; $EF \leq 35$ olup optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik hızı ≥ 70 olan sinüs ritmindeki hastalara kardiyovasküler ölümü ve hastane yatışlarını azaltmak için sınıf 2a olarak önerilmektedir. Aynı hasta grubunda beta bloker tedavisi kontrendike ise veya beta blokerler tolere edilemiyorsa da ivabradin verilebilir (sınıf 2a) (33).

2.2.3.1.7. Hidralazin-isosorbid dinitrat kombinasyonu

DEFKY hastalarında standart kullanımına dair kanıt gösterilememiştir. Siyah ırktan oluşan küçük bir grup ileri evre KY hastalarında yapılan çalışmada; ACE inhibitörü, beta bloker, MRA'lara rağmen NYHA 3-4 olan hastaların tedavisine eklenmiş ve mortalitede ve hastane yatışlarında azalma olduğu gösterilmiştir (34). Bu hasta grubunda kullanımı sınıf 2a öneri ile kılavuza girmiştir (6).

2.2.3.1.8. Digoksin

Kullanımı sınırlıdır ve DEFKY’li sinüs ritminde olan hastalar; ARNI/ACEi, beta bloker, MRA’lara rağmen semptomatikse eğer hastane yatışları azaltmak için sınıf 2b öneri ile verilebilir (35).

2.2.3.1.9. Soluable Guanilat Siklaz Stimülatörleri

Vericiguat’ın yapılan VICTORIA çalışmasında kardiyovasküler mortalite ve kalp yetmezliği nedeni yatışları azalttığı ancak tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (36). Optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan DEFKY hastalarına sınıf 2b öneri ile başlanabilir (6).

Yeni ilaçlardan olan kardiyak myozin aktivatör olarak etki eden omecantiv mecarbil; GALACTIC-HF çalışmasında kardiyovasküler mortalitede %8 azalma sağlamakla beraber bu düşüş anlamlı olmadığı için henüz KY’de kullanım endikasyonu alamamıştır (37).

Yukarda anlatılan kalp yetmezliğine spesifik medikal tedavilerin yanında gereken hasta grubunda inotroplar ve vazopressör ilaçlar kullanılmaktadır. Günümüzde kalp nakli veya ventriküler destek cihazına köprü, kardiyojenik şok ve organ disfonksiyonu olan son dönem KY hastalarında kısa süreli inotrop desteği dışında intermittan inotrop uygulaması önerilmemektedir (38).

Aynı zamanda hastaların komorbid durumlarına yönelik tedaviler de düzenlenmelidir. Bunların başında; diyabet, tiroid bozuklukları, obezite, demir eksikliği ve anemi gelmektedir. Demir eksikliği tedavisi hakkında yapılan ve sonuçları yakın zamanda açıklanan IRONMAN çalışmasında; EF≤45 olup serum ferritin konsantrasyonu <100 ng/ml veya transferin saturasyonu <%20 olan KY hastalarında intravenöz ferrik karboksimaltoz veya demir derisomaltoz kullanımının kalp yetmezliği semptomlarını azalttığı ve hayat kalitesini iyileştirdiği görüldü (39) (ESC 2023 kalp yetmezliği kılavuzunda sınıf 1 öneri). Kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarını azaltmada ise sınıf 2a ile önerilmiştir (26).

2.2.3.2. Cerrahi Dışı Cihaz Tedavileri

Bu bölümde ICD (İmplantable Cardioverter-Defibrillator) ve CRT (Cardiac Resynchronization Therapy) tedavilerinden bahsedilecektir.

2.2.3.2.1. ICD tedavisi: Kalp yetmezliği hastalarında en önemli ölüm sebeplerinden biri de ventriküler aritmilere bağlı ölümdür. Ancak KY’de ani ölümü ve ventriküler aritmiyi engeleyecek farmakolojik tedavi yoktur. ICD ile amiodaron karşılaştırıldığında ICD ciddi anlamda üstün gelmiştir (40). ICD’lerin primer ve sekonder amaçlı kullanımında sağ kalım artmış bulunmakla beraber bu çalışmalara NYHA sınıf 4 hasta grubu dahil edilmemiştir. ICD implantasyonu kararı alınırken bilinmelidir ki ICD’ler hastalık progresyonunu yavaşlatmayıp malign aritmileri önleyerek ani kardiyak ölümü engellemektedirler. Tedaviye dirençli, 1 yıldan az yaşam beklentisi olan, resenkronizasyon, mekanik destek cihazı ya da kalp nakli planlanmayan NYHA sınıf 4 hastalara ICD önerilmez (41). Tablo 5’de ESC 2021 kalp yetmezliği kılavuzunda önerilen; primer korumada ICD endikasyonu özetlenmiştir (6).

2.2.3.2.2. CRT tedavisi:

Sol dal bloğu; ileti defekti yaparak kalbin senkronizasyonunu bozar ve efektif kasılmasını engeller. Bu durum kardiyak outputu azaltır. CRT ile sol dal bloğunda disenkron olan kasılma fonksiyonlarının senkron hale gelmesi ve kalbin sistolik fonksiyonlarında iyileşme olması amaçlanır. Uygun hastaya uygulandığında ventriküler remodellingi azalttığı, sekonder mitral yetersizliğini azalttığı ve egzersiz kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir (42). Sağ dal bloğunda da uygun kriterleri sağlıyorsa eğer CRT implantasyonu düşünülebilir. Tablo 6’da ESC 2021 kalp yetmezliği kılavuzundaki CRT sınıf 1 önerisi açıklanmıştır (6).

Tablo 5: ICD primer koruma endikasyonları

Yaşam beklentisi >1 yıl olan, ≥ 3 aydan daha fazla süredir optimal medikal tedavi almasına rağmen $EF \leq \%35$ olan iskemik etyolojide ve semptomatik (NYHA sınıf 2-3) olan KY hastalarında ani ölüm riskini ve tüm nedenlere bağlı ölümü azaltmak için ICD önerilir	Sınıf 1
Yaşam beklentisi >1 yıl olan, ≥ 3 aydan daha fazla süredir optimal medikal tedavi almasına rağmen $EF \leq \%35$ olan noniskemik etyolojide ve semptomatik (NYHA sınıf 2-3) olan KY hastalarında ani ölüm riskini ve tüm nedenlere bağlı ölümü azaltmak için ICD düşünülebilir.	Sınıf 2a

Tablo 6: CRT sınıf 1 önerisi

QRS süresi >150 ms ve sol dal bloğu morfolojisinde, optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik $EF \leq 35\%$ olan KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltmak, semptomları iyileştirmek için CRT önerilir.	Sınıf 1
QRS genişliğinden ve NYHA'dan bağımsız olarak; yüksek dereceli AV bloğu olan DEFKY hastalarında ventriküler pace ihtiyacı var ise RV pace yerine CRT takılması önerilir. Bu öneri AF'li hastalarını da içermektedir.	Sınıf 1

2.2.3.2. Mekanik Destek Cihazlar (MDC)

İleri evre kalp yetmezliği tanısı alan hastaların kalp takımı tarafından değerlendirilip tedavisine karar verilmesi önerilir. Bu hasta grubunda; ileri düzey tedavi seçeneklerine (kalp nakli, mekanik destek cihazları) uygunluğu değerlendirip karar vermek ve zamanlamayı daha iyi belirleyebilmek için INTERMACS (The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) sınıflandırması kullanılır (2). Tablo 7'de INTERMACS sınıflaması özetlenmiştir.

Tablo 7: INTERMACS sınıflandırması

Profil	Tanım	Hemodinamik durum	MDC implantasyon zamanı
1	Kritik kardiyojenik şok “crash and burn”	İnotrop tedavisine rağmen inatçı hipotansiyon ve intraaortik balon pompasına rağmen kritik organ hipoperfüzyonu	Saatler içerisinde
2	İnotrop desteğine rağmen hemodinamik kötüleşme “sliding on inotropes”	İnotrop tedavisi ile kan basıncı korunmakla beraber beslenme, renal fonksiyon bozukluğu, sıvı retansiyonu ya da diğer genel durum bulgularında kötüleşme	Günler içerisinde
3	Stabil fakat inotrop bağımlı “dependent stability”	İlımlı dozlarda inotrop ile hemodinamik stabilitenin sağlandığı ya da pek çok denemeye rağmen geçici destek cihazlarından ayrılamama (hipotansiyon, belirtilerde kötüleşme)	Elektif olarak haftalar, aylar içerisinde
4	İstirahat semptomları “frequent flyer”	İnotrop tedavisinin kesilebildiği ancak özellikle sıvı retansiyonu gibi tekrar kötüleşme göstermesi	Elektif olarak haftalar, aylar içerisinde
5	Egzersiz intoleransı, eve bağımlılık “housebound”	İstirahat semptomları olmayan ancak ciddi egzersiz intoleransı, sıvı retansiyonu ve renal fonksiyon bozukluğu olması	Nutrisyon ve organ fonksiyonlarına bağlı olarak değişken aciliyette
6	Egzersiz kısıtlaması “walking wounded”	Daha az egzersiz intoleransı olan, sıvı yükü olmayan ancak kolay dekompanzasyon olması	Nutrisyon ve organ fonksiyonlarına bağlı olarak değişken aciliyette
7	İleri NYHA 3 semptomları	Şu an ya da yakın zamanda sıvı inbalansı olmayan NYHA 2 veya 3 hastalar	MDC endike değil

Mekanik destek cihazlarını geçici destek cihazları ve kalıcı destek cihazları olarak iki gruba ayırabiliriz. Günümüzde kullanılan geçici destek cihazları; intraaortik balon pompası (İABP), extracorporeal membran oxygenation (ECMO), impella ve Tandem Heart'dır. Kalıcı destek cihazlarında; sol ventrikül destek cihazı (LVAD), biventriküler destek cihazı (BİVAD) ve sağ ventrikül destek cihazı (RVAD) bulunmaktadır.

2.2.3.2.1. Geçici Mekanik Destek Cihazları:

Geçici mekanik destek cihazları; kritik organlara yeterli perfüzyonu sağlamayı, ventrikül ön ve ard yükünü düşürerek diyastol sonu basıncını ve oksijen tüketimini azaltmayı amaçlayan sistemlerdir. İnotrop tedaviye yanıt vermeyen veya ancak yüksek doz inotrop ile hemodinaminin sağlanabildiği tüm kardiyojenik şoktaki hastalar teorik olarak MDC adaydır. Ancak MDC'nin sürekli bir tedavi olmadığı iyileşmeye veya başka bir tedaviye köprü olarak kullanılması gerektiği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle sürvinin kısa olduğu bilinen hasta grubunda mekanik destek cihazları endike değildir ve bu hastalara palyatif destek verilmelidir.

Geçici MDC'ler; INTERMACS 1 veya 2 olan hastalarda hemodinamik stabilizasyonu sağlayıp (kalıcı MDC için kontrendikasyonlar dışlandıktan sonra) VAD ya da kalp nakli için uygun hale getirmek (bridge to decision-BTD/ bridge to bridge-BTB) amacıyla kullanılabilirler. Ayrıca fulminan miyokardit gibi reversible olabilecek bir neden varlığında kardiyak fonksiyonlar düzelene kadar destek amacıyla takılabilirler (bridge to recovery-BTR) (43).

İABP'yle yapılan SHOCK-2 çalışmasında; kardiyojenik şok ile gelen revaskülarizasyon yapılmış akut miyokard enfarktüsli hastalarda İABP'nin medikal tedaviye herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir (44). Bu sonuçlara göre İABP'nin kardiyojenik şoktaki post-miyokard enfarktüsli hastalarda rutin kullanımı önerilmemektedir (ESC 2021 kılavuzunda sınıf 3 kategoridedir) (6).

Diğer MDC'lerin İABP ile kıyaslandığı küçük randomize çalışmalar vardır ancak sonuçlar yetersizdir. İmpellanın İABP ile kıyaslandığı PROTECT-2 çalışmasında MDC'ler ile hemodinamik bulgular daha iyi olmasına rağmen klinik sonlanımda İABP'ye üstünlükleri gösterilememiştir (45). Tandem Heart ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (46). Aynı şekilde veno-arterial

ECMO ile ilgili çalışmalar da yetersizdir. Gözlemsel çalışmalardan yapılan bir meta-analizde; kardiyojenik şokta veya kardiyak arrest olan hastalarda veno-arterial ECMO'nun kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür (47). Veno-arterial ECMO aynı zamanda fulminan miyokardit ve diğer ciddi kardiyojenik şok durumlarında da kullanılabilir (48).

2.2.3.2.2. Kalıcı Mekanik Destek Cihazları:

Sol ventrikül destek cihazı (LVAD); günümüzde en sık kullanılan mekanik destek cihazıdır ve kanı sol ventrikülden alarak (inflow kanül) aortaya (outflow kanül) pompalar. MDC; kanı sağ ventrikülden pulmoner artere pompalamak için kullanıldığında RVAD veya her iki ventriküle de yerleştirildiğinde BİVAD olarak adlandırılır.

LVAD; ileri evre kalp yetmezliği tedavisi için yeni bir umut olmuştur. 2001 yılında yayınlanan REMATCH çalışması LVAD'ın medikal tedavi ile karşılaştırıldığı ilk çalışmadır (49). Bu çalışmada transplantasyona uygun olmayan ileri evre KY olan 129 hasta; LVAD veya medikal tedavi olacak şekilde randomize edilmiştir. LVAD takılan hastaların 1 aylık mortalitesi medikal grup ile benzer gelirken; 1.yıl sonunda LVAD'lıların sağ kalımı %52, medikal grubun sağ kalımı %25 bulunmuştur. LVAD tedavisi ile mutlak risk azalması %27 görülmüştür (50). Bu mutlak risk azalması bugüne kadar başka hiçbir ilaç/cihaz tedavisi ile sağlanamamıştır. 1 aylık mortalitenin benzer olmasının nedeni LVAD takılanlarda 1 yıllık mortalitenin %65'inin ilk 1 ayda meydana gelmiş olmasıdır. Bunun nedeni olarak da LVAD takılan hastaların klinik durumlarının çok kötü olması ve post-operatif komplikasyonlar olarak bildirilmiştir. İleri evre KY hastalarında LVAD için uygunluk kriterleri Tablo 8'de özetlenmiştir (6).

Tablo 8: İleri evre kalp yetmezliğinde LVAD için uygunluk kriterleri

Optimal KY tedavisine rağmen ciddi kalp yetmezliği semptomları olması; ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya ciddi triküspit yetmezliği olmaması, majör bir kontrendikasyonun olmaması, stabil bir psikososyal çevrede olmakla birlikte aşağıdakilerden birinin olması;
1. Sol ventrikül EF<%25 ve egzersiz intoleransı ya da VO₂ <12 ml/kg/dak ve/veya predikte edilenden <%50
2. Son bir yılda tetikleyen bir neden olmaksızın kalp yetmezliğinde kötüleşme nedeniyle ≥3 hastane yatışı
3. İnotropik desteğe bağımlı olma veya mekanik destek cihazına bağımlı olma durumu
4. Perfüzyon azlığı veya sol ventrikül diyastol sonu basınç artışına (Pulmoner kapiller wedge basıncı ≥20 mmHg ve sistolik kan basıncı ≤90 mmhg veya kardiyak indeks ≤ 2 L/dak/m²) bağlı progresif organ disfonksiyonu (böbrek/karaciğer fonksiyonlarında bozulma, Tip 2 Pulmoner Hipertansiyon, kardiyak kaşeksi)

LVAD için major kontrendikasyonlar ESC 2021 Kalp yetmezliği kılavuzunda; uzun dönem oral antikoagülasyon kullanması kontrendike olan, aktif enfeksiyonu olan, ciddi renal disfonksiyonu olan ve ventriküler aritmileri olan hastalar olarak belirtilmiştir (6).

ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) 2023 yılında yayınladığı son kılavuzda majör kontrendikasyonları; irreversible organ yetmezliği olan hastalar, ciddi nöromusküler hastalığı olanlar, aktif malignitesi olup beklenen yaşam süresi <2 yıl olanlar, aktif gebeliği olanlar, psikososyal durumu uygun olmayanlar, aktif alkol veya uyuşturucu kullanımı olanlar, ciddi malnütrisyon bozukluğu olanlar şeklinde belirtmiştir. Daha önceki kılavuzda yer alan >60 yaş göreceli kontrendikasyon ifadesi kaldırılmıştır ve yaş ile ilgili sınırlama konulmamıştır (12).

LVAD için uygun hasta seçimi yapılırken hangi amaçla takılması planlandığı önemlidir. ISHLT son kılavuzunda LVAD'ı; kalp nakline köprüleme (bridge to cardiac transplantation/ BTT) ve ileri evre KY'inde kalıcı tedavi (destination therapy/ DT) olacak şekilde iki major endikasyon olarak önermiştir (sınıf 1 öneri). Aynı zamanda LVAD, hasta transplantasyona uygun hale gelene kadar bridge to candidacy (BTC) amaçlı takılabilir (sınıf 1 öneri). Dilate kardiyomiyopati, miyokardit, miyokard enfarktüsü sonrası gelişen kardiyojenik şok gibi yeterli kalp fonksiyonuna ulaşılabilceği ve nakil ihtiyacı olmayacağı tahmin edilen hastalara bridge to recovery (BTR) amaçlı takılabilir (sınıf 2a öneri) (12).

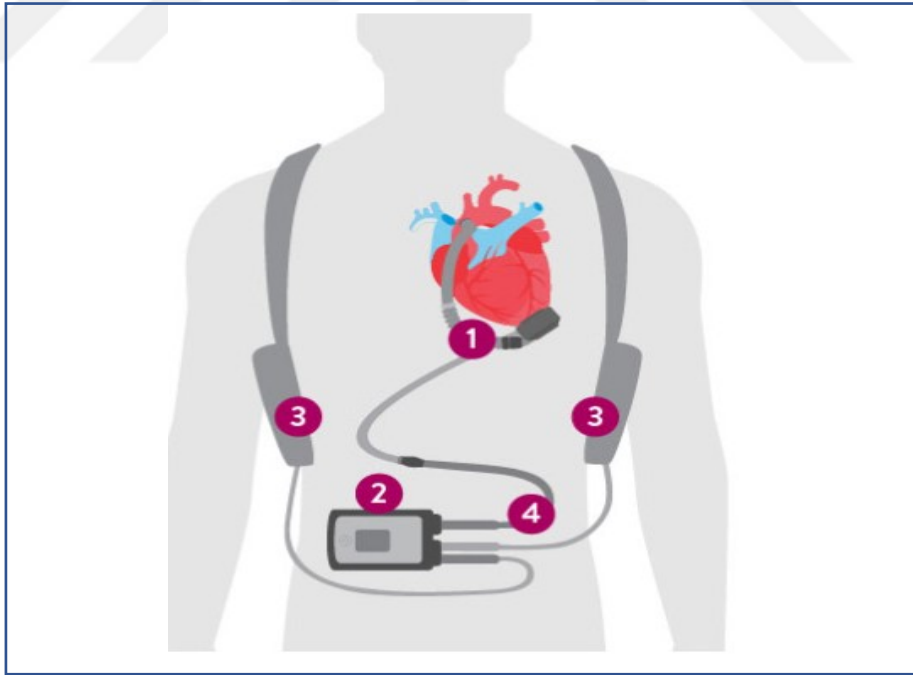
LVAD zamanlamasına karar vermede INTERMACS sınıflandırması önemli bilgiler vermektedir. Kardiyojenik şokta olan INTERMACS 1 hastalara öncelikle geçici MDC takılması ve durumu düzeldikten sonra hastanın kalıcı MDC açısından değerlendirilmesi önerilir. Tedaviden asıl yarar gören grup INTERMACS 2 ve 3 hastalardır. INTERMACS 1'de bir yıllık sağ kalım %76 iken INTERMACS 2 ve 3'te bu oran %80'lere ulaşmaktadır. Yine INTERMACS 4-7 hastalarında sağ kalım %80'nin üzerindedir (51).

INTERMACS 4-7 grubunda yapılan prospektif en kapsamlı veriyi sağlayan çalışma ROADMAP çalışmasıdır (52). Bu çalışmaya INTERMACS 4-7 arasında 200 hasta alınmıştır ve medikal takip grubuyla LVAD grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmanın hem 1 yıllık hem 2 yıllık sonuçlarında LVAD'lı grupta sağ kalım daha iyi bulunmuştur. Daha sonraki analizlerde, INTERMACS 4 grubunda bu fayda gösterilebilirken INTERMACS 5-7 hasta grubunda rutin MDC için kanıtlar yetersiz bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda araştırmacılar INTERMACS 4-7 hasta grubuna MDC'ler hakkında bilgilendirme yapılmasını; bu tedavi ile sağ kalım ve hayat kalitesinin iyi olduğu ancak cihaza bağlı komplikasyonların gelişebileceğinin anlatılmasını ve kararın hastaya bırakılması görüşünü savunmuşlardır.

Modern mekanik dolaşım destek cihazı (kalp-akciğer pompası) ilk kez Gibbon tarafından yapıldı ve 1953 yılında klinik kullanıma girdi. İnsanda ilk sol ventrikül destek cihazı 1963 yılında kullanıldı (53). LVAD teknolojisi birinci jenerasyon pulsatil akım sağlayan cihazlardan üçüncü jenerasyon centrifugal devamlı akım sağlayan cihazlara ilerlemiştir (54). Birinci jenerasyon cihazlarda; büyük ve çoklu hareket parçaları olmasından dolayı enfeksiyon riski ve pompa disfonksiyonu

daha fazlaydı ancak pulsatil akım sağladıkları için pompa trombozu ve gastrointestinal kanama daha azdı. İkinci nesil axial akım sağlayan cihazlar daha küçüktü ancak bunların mekanik yatakları metal içerdiğinden dolayı tromboza yatkınlık oluşturmaktaydı. Edinsel von willebrand faktör eksikliği ve gastrointestinal arteriyovenöz malformasyon insidansında devamlı akıma bağlı bir miktar artışa bağlı olarak kanama riskinde artışa neden olmaktaydılar (55). Üçüncü nesil cihazlar daha da küçük yapıda olup mekanik yatak içermedikleri için bu cihazların tromboza yatkınlıkları azaldı.

2015 yılında sentrifugal akımı olan HeartMate 3 (St Jude Medical) piyasa sunuldu (56). 2022 yılında sonuçları açıklanan MOMENTUM 3 çalışmasında; sentrifugal akım HeartMate 3 ve axial akım HeartMate 2 kıyaslanmıştır. 5 yıllık takip sonunda hayatta kalma istatistiksel olarak anlamlı şekilde HeartMate 3'te daha fazla izlendi. Benzer şekilde olaysız sonlanım da HeartMate 3'te daha iyidi. Cihaz trombozu, stroke, kanama gibi olaylar HeartMate 3'te anlamlı şekilde daha az izlendi (57). Şekil 2'de LVAD implante edilmiş hasta örneği gösterilmiştir.



Şekil 2: LVAD implante edilmiş hasta örneği (HeartMate 3)

1: Pompa, **2:** Kontrol Paneli, **3:**Batarya, **4:** Perkütan hat

Kullanılan diğer LVAD HeartWare (Medtronic) cihazıydı. Fakat 2021 yılında cihaz arızası gelişmesi ve bunun bildirilmesinden sonra Medtronic HeartWare'i piyasadan kaldırdı (58). Günümüzde dünyada ve ülkemizde en sık HeartMate 3 cihazı kullanılmaktadır.

LVAD implante edilmiş hastalarda güncel sağ kalım 1 yıllık %80 ve 2 yıllık %70 olarak bildirilmiştir (59). LVAD implante edilmiş hastalarda kanama, giriş yeri enfeksiyonu, pompa trombozu, inme, sağ kalp yetmezliği ve aritmiler gibi komplikasyonlar olabilmektedir. ELEVATE çalışmasında manyetik levitasyon teknolojisindeki cihazların 2 yıllık sonuçları incelenmiştir. Sağ kalım %74,5, gastrointestinal kanama %9,7, inme %10, pompa trombozu %1,5 olarak saptanmıştır (60).

2.2.3.3. Kalp Transplantasyonu

Kullanılan tüm farmakolojik ilaçlara ve destek cihazlarına rağmen ileri evre kalp yetmezliğinde altın standart tedavi hala kalp transplantasyonudur. İnsanda ilk kalp transplantasyonu (Tx) 1967 yılında Dr. Bernard tarafından uygulanmıştır. Günümüzde transplantasyon tekniğindeki ve immünsüpresif tedavilerdeki gelişmeler sayesinde kalp nakilli hastaların sağ kalımında belirgin artış olmuştur. ISHLT verilerine göre yetişkin kalp nakil alıcılarının ortalama sağ kalımı >12 yıl iken ileri tedavi seçeneklerinin yapılmadığı evre D hastalarının ortalama sağ kalımı <2 yıldır (61). 2011-2013 yılları arasında kalp nakli yapılan yetişkin alıcıların 1,3 ve 5 yıllık sağ kalımları sırasıyla %90,3, %84,7, %79,6 bulunmuştur (62). Kalp nakli aynı zamanda fonksiyonel durumu ve hayat kalitesini iyileştirmektedir. Uygun hasta seçimi ve nakil zamanlaması kritik öneme sahiptir. Tablo 9'da kalp transplantasyonu endikasyonları ve kontrendikasyonları özetlenmiştir.

Kalp nakli sonrası erken dönemde en sık görülen komplikasyonlar primer allograft disfonksiyonu, multiorgan yetmezlik, enfeksiyon ve akut rejeksiyondur. Uzun dönemde sıklıkla izlenen problemler immünsüpresif ilaçların yan etkileri ve sonuçlarıdır. Bunlar hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği, kanser ve osteoporozdur. Hipertansiyondan özellikle kalsinörin inhibitörleri ve kortikosteroidler sorumludur ve hastaların yarısından fazlasında görülür.

Tablo 9: Kalp transplantasyonu endikasyonları ve kontrendikasyonları

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

İleri yaş kalp nakli için mutlak kontrendikasyon değildir. Yaşları <65 olan hastalar yaşam beklentisi açısından daha uygun adaylar olmakla birlikte çoğu program 70 yaşına kadar olan hastaları kabul eder. Karar verirken kronolojik yaş kadar biyolojik yaş da dikkate alınmalıdır. Aktif enfeksiyon, nakil için rölatif

kontrendikasyondur. Aktif enfeksiyonu olan LVAD'li uygun hastalar nakil için değerlendirilebilirler (6).

2.2.3.4. Palyatif ve Yaşam Sonu Bakım

Kalp yetmezliği, bakımı ve yönetimi zor bir klinik sendromdur. Tedavisindeki gelişmelere rağmen önemli sayıda hasta ileri evre KY safhasına geçmektedir. İleri evrede, şiddetlenen semptomlar ve hastane yatışlarının artması hasta ve yakınlarında psikososyal strese neden olmaktadır. İşte bu aşamada semptomları azaltmak, hasta ve hasta yakınının stresini azaltmak ve hastalığın diğer problemleriyle mücadele etmek için palyatif ve yaşam sonu bakım desteği devreye girmektedir.

Palyatif bakım desteği, bir hastanın ve ailesinin yaşam kalitesini ölene kadar mümkün olduğunca iyileştirmeye veya sürdürmeye odaklanır. KY ve diğer komorbiditelerden kaynaklanan semptomlar (dispne ve ağrı dahil) sık değerlendirilmeli ve semptom giderici tedavi uygulanmalıdır. Örneğin ağrı durumunda farmakolojik olmayan tedavilerin yanına opioid, oksikodon, fentanil gibi ilaçlar eklenmesi güvenlidir ve tercih edilebilir (63). Hasta ve ailesi ihtiyaçları ölçüsünde psikolojik desteğe erişebilmelidir. İleri evre hastalarda mortalitenin yüksek olduğu göz önünde bulundurularak kalbi durduğunda resüsitasyon yapıp yapılmayacağı hakkında hasta ve hasta yakınları ile birlikte önceden mutlaka değerlendirilme yapılmalıdır. Var olan ICD'nin veya uzun dönem MDC'nin inaktive edilmesi düşünülebilir. Bu kararlar multidisipliner bir takım kararı ile alınmalıdır. Alınan kararlar belgelenmeli, düzenli olarak gözden geçirilmeli, hastanın bakımına dahil herkese rutin olarak iletilmelidir (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. TÜRÜ VE EVRENİ

Tez çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmıştır. Ocak 2014 ile Kasım 2023 tarihleri arasında ileri evre kalp yetmezliği tanısı ile S.B.Ü. Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesinde yatışı, takibi, tedavisi yapılan ve kalp nakil konseyine sunulan hastalar çalışmamızın evrenini oluşturmaktadır. Hastalar yıllara göre; 2014-2016 yılları arası 1. grup, 2017-2018 yılları arası 2. grup, 2019-2020 yılları arası 3. grup ve 2021- 2023 yılları arası 4. grup olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun 883 hasta alınmıştır.

3.2. DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmaya 2014-2023 tarihleri arasında hastanemize başvuran, kalp nakil konseyine sunulan 18 yaş üstü ileri evre kalp yetmezliği hastaları dahil edilmiştir.

Bilinen veya yeni tanı konulan kanser hastaları ve çoklu nakil alıcıları (kalp ile birlikte böbrek, akciğer vb.) dışlanmıştır. 18 yaş altı hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.3. KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Hastaların sosyodemografik özellikleri, boy ve kilo bilgileri, laboratuvar verileri, kalp kateterizasyonu değerleri, kullanılan tedavi yöntemleri hastane bilgi sistemi (Fonet HBYS) ve kalp nakil konsey sunumları ile konsey karar tutanaklarına bakılarak kaydedilmiştir. Hastaların başvuru şikayetleri New York Kalp Cemiyeti'nin yapmış olduğu sınıflama ile sınıflandırılmıştır.

Hastaların ekokardiyografik bulguları hastanemizde yapılan ekokardiyografi raporlarından ve hastane görüntüleme sistemindeki kayıtlardan elde edilmiştir. Hastanemizde kalp nakil konseyine sunulan hastalara ekokardiyografi, IE 33 cihazı (Philips Medical System; Bothell, WA, ABD), 3.5-MHz veya M5s ultrason probu ile ya da Vivid E95 ultrason cihazı (General Electric Vingmed Ultrasound, Milwaukee, Wisconsin) ile yapılmaktadır.

Hastanemizde takipli hastalara kalp kateterizasyonu femoral arter ve femoral ven aracılığıyla uygulanmaktadır. Kardiyak output Fick yöntemine göre hesaplanmaktadır.

3.4. HİPOTEZ VE DEĞİŞKENLER

H0 hipotezi: Kalp nakil konseyine sunulan hastaların farklı yıllarda başvurusunun mortalite üzerine etkisi yoktur.

H1 hipotezi: Kalp nakil konseyine sunulan hastaların farklı yıllarda başvurusunun mortalite üzerine etkisi vardır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastaların klinik, laboratuvar, görüntüleme ve katater özellikleri başvuru yıllarına göre; 2014-2016 yılları arası 1. grup, 2017-2018 yılları arası 2. grup, 2019-2020 yılları arası 3. grup ve 2021- 2023 yılları arası 4. grup olacak şekilde ayrılmıştır.

Sürekli değişkenler sırasıyla ortalama $\pm$ standart deviasyon veya ortanca ve çeyrekler arası aralıklarla değerleri belirlenerek özetlendi. Sayısal verilerin arasındaki farkların istatistiksel önemi ANOVA testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayımlar (yüzdelere) kullanılarak özetlendi ve gruplar arasındaki farklar χ^2 yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

Genel kohortta LVAD/TX olmadan ölüm insidansını tahmin etmek için CIF eğrileri kullanıldı. Hastaların başvuru yıllarına göre kohort bölündükten sonra kümülatif ölüm insidansı incelendi Tüm nedenlere bağlı ölümlerle değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendiren 3 regresyon modelini geliştirmek için tüm kohort kullanıldı. Bunlardan ilki, subdistribution hazard fonksiyonunu modelleyen Fine-Gray bir modeldi; ikincisi, öncesinde bir LVAD/TX (yani, nedene özgü bir tehlike regresyon modeli) yoksa hastaların ölüm anında sansürlendiği bir Cox modeliydi.

Potansiyel prediktörler seçimi literatüre ve uzman görüşüne göre belirlendi. Çok değişkenli konvansiyonel, Fine-Gray ve Cause spesifik Cox regresyon modellerinin tamamında aynı prediktörler kullanıldı.

İki yönlü p değeri <0.05 önemli olarak kabul edildi. İstatistiksel analiz R version 4.2 programı kullanılarak yapıldı.

Çalışma verileri:

Birincil sonuç: Kalp nakil konseyine sunulmuş hastaların yıllara göre mortalite değişim trendidir.

İkincil sonuç: Kalp nakil konseyine sunulan hastalardan kalp nakil listesine giren ve girmeyenlerin farkıdır.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmanın etik kurul onayı S.B.Ü Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 30/05/2023 tarihli ve 2023/09/695 karar sayılı olarak alınmıştır.

3.7. KISITLILIKLAR

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

4. BULGULAR

Çalışmaya kalp nakil konseyine sunulan toplam 883 hasta alındı. Hastalar 2014-2023 tarihleri arasında yıllara göre dört gruba ayrıldı. 2014-2016 yılları arası konseye sunulanlar 1. grup, 2017-2018 yıllar arası 2. grup, 2019-2020 yıllar arası 3. grup ve 2021-2023 yılları arası 4. grup olarak belirlendi. 1. grupta 213 hasta, 2. grupta 235 hasta, 3. grupta 259 hasta, 4. grupta 176 hasta çalışmaya dahil edildi. Kalp nakil konseyinden alınan kararlar şu şekilde listelendi: 1. karar kalp nakil bekleme listesine alınma kararı, 2. karar hem LVAD takılma hem de kalp nakil bekleme listesine alınma kararı (bridge to transplantation-BTT amaçlı), 3. karar sadece medikal tedavi ile takip kararı ve 4. karar LVAD takılma kararı (destination therapy/ DT amaçlı). Tablo 10'da hastaların demografik özellikleri verilmiştir.

Hastaların takip süresi (LVAD/Tx olsun ya da olmasın) ölüme kadar veya ölüm olmayanlarda 11/11/2023 tarihine kadar alındığında; ortalama 1150 ± 842 gün olarak izlendi. 1. gruptaki hastaların takip süresi en uzun (1559 ± 1134) görülürken en kısa takip süresi 4. grupta (536 ± 301) görüldü. Dört grup arasında takip süresinde anlamlı farklılık izlendi. ($p < 0,001$). Hastaların takip süresi LVAD/Tx yapılarına kadar veya LVAD/Tx olmadan ölüme kadar veya ölüm olmayanlarda 11/11/2023 tarihine kadar alındığında; ortalama 981 ± 848 gün olarak izlendi. 1. gruptaki hastaların takip süresi en uzun (1261 ± 1170) görülürken en kısa takip süresi 4. grupta (535 ± 302) görüldü ($p < 0,001$).

Kalp nakil konseyine sunulan hastaların toplam 448'inin (%50,7) etyolojisinin noniskemik olduğu görülürken 435'inin (%49,3) iskemik etolojide olduğu görüldü. Gruplar arasında noniskemik-iskemik etyoloji açısından fark izlenmedi ($p = 0,091$). Çalışmaya alınan hastaların toplam 136'sında (%15,4) koroner bypass operasyonu öyküsü izlendi. Gruplar arasında koroner bypass olanların oranı benzerdir ($p = 0,342$).

Tablo 10: Demografik özellikler

Değişkenler	1.grup (n=213)	2.grup (n=235)	3.grup (n=259)	4.grup (n=176)	Tüm hastalar (n=883)	p değeri
Yaş (yıl)	48,3 (±10,9)	49,0 (±10,4)	48,4 (±12,0)	50,5 (±13,1)	48,9 (±11,6)	0,207
Cinsiyet (Erkek) (n,%)	189 (%88,7)	205 (%87,2)	205 (%79,2)	140 (%79,5)	739 (%83,7)	0,007
BKİ (ortalama)	25,9 (±4,6)	26,9 (±5,0)	27,1 (±5,3)	26,2 (±4,4)	26,6 (±4,9)	0,021
VYA (ortalama)	1,9 (±0,2)	1,9 (±0,2)	1,9 (±0,2)	1,9 (±0,2)	1,9 (±0,2)	0,55
HT (n,%)	33 (%15,5)	63 (%26,8)	94 (%36,3)	63 (%35,8)	253 (%28,7)	<0,001
HL (n,%)	18 (%8,5)	5 (%2,1)	54 (20,8)	50 (%28,4)	127 (%14,4)	<0,001
DM (n,%)	30 (%14,1)	72 (%30,6)	72 (%27,8)	39 (%22,2)	213 (%24,1)	<0,001
AF (n,%)	42 (%19,7)	37 (%15,7)	53 (%20,5)	26 (%14,8)	158 (%17,9)	0,314
SVH (n,%)	5 (%2,3)	8 (%3,4)	9 (%3,5)	10 (%5,7)	32 (%3,6)	0,365
PAH (n,%)	4 (%1,9)	3 (%1,3)	2 (%0,8)	1 (%0,6)	10 (%1,1)	0,591
Sigara (n,%)	68 (%31,9)	128 (%54,5)	120 (%46,3)	104 (%59,1)	420 (%47,6)	<0,001

Kısaltmalar: AF: Atrial fibrilasyon, BKİ: Beden kitle indeksi, DM: Diabetes mellitus, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon, PAH: Periferik arter hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, VYA: Vücut yüzey alanı

Hastaların toplam 270'inde (%30,6) İCD takılma öyküsü olduğu görüldü. 1. gruptaki hastaların 70'inde (%32,9), 2. gruptaki hastaların 92'sinde (%39,1), 3. gruptaki hastaların 79'unda (%30,5), 4. gruptaki hastaların 29'unda (%16,5) ICD olduğu izlendi. 4. grupta ICD takılma oranı diğer gruplara göre daha düşük görüldü ($p<0,001$).

Hastaların toplam 49'unda (%5,5) CRT takılma öyküsü olduğu görüldü. Dört grup arasında CRT takılma oranı en yüksek olan grup 2. grup olarak izlenirken CRT takılma oranı en az olan grup 4. grup olarak görüldü ($p<0,001$).

Çalışmaya alınan hastaların kalp nakil konseyine sunulduğu dönemdeki fizik muayenesinde batında asit saptanan hastaların sayısı toplamda 88 (%9,9) olarak bulundu. Gruplar batında asit saptanması açısından benzerdir.

Çalışmaya alınan hastaların NYHA sınıflarına göre karşılaştırılması tablo 11’de gösterilmiştir. Tüm grupların ortalamasına bakıldığında NYHA sınıf 3 hasta oranı daha fazla izlenmiştir. 1. ve 2. grupta da NYHA sınıf 3 hasta oranı daha fazla iken 3. ve 4. grupta NYHA sınıf 2 hasta oranı daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Tablo 11: Hastaların NYHA sınıfına göre karşılaştırılması

NYHA sınıfı	1.grup (n=213)	2.grup (n=235)	3.grup (n=259)	4.grup (n=176)	Tüm hastalar (n=883)	p değeri <0,001
2 (n,%)	63 (%29,6)	73 (%31,1)	128 (%49,4)	92 (%52,3)	356 (%40)	
3 (n,%)	125 (%58,7)	134 (%57)	116 (%44,8)	75 (%42,6)	450 (%51)	
4 (n,%)	25 (%11,7)	28 (%11,9)	15 (%5,8)	9 (%5,1)	77 (%8,7)	

Kısaltmalar: NYHA: New York Heart Association

Çalışmaya alınan hastaların kan parametreleri incelendiğinde; lökosit sayısının ortalama 8411 ± 2506 (hücre/mm³) olduğu görüldü. Birinci, üçüncü ve dördüncü grubun lökosit sayısı benzer iken ikinci grubun lökosit sayısı (8023 ± 2040 (hücre/mm³)) en düşük izlendi ($p=0,02$). Hastaların ortalama hemoglobin değeri $13,0\pm2,1$ (g/dl) olarak izlendi. İlk üç grubun hemoglobin değeri benzer iken dördüncü grubun hemoglobin değeri diğer gruplardan daha düşük ($12,6\pm2,2$ (g/dl)) izlendi ($p=0,01$).

Hastaların ortalama kreatin değeri $1,1\pm0,7$ (mg/dl), ortalama albümin değeri $4,0\pm0,5$ (g/dl), ortalama proBNP değeri 3926 ± 5831 (pg/ml) olarak izlendi. Gruplar kreatin, albumin ve proBNP değeri açısından benzerdir. Hastaların ortalama billurubin değeri $1,3\pm1,0$ mg/dl olarak izlendi. Billirubin değeri 1. ve 2. grupta $1,4\pm1,1$ (mg/dl) izlenir iken 3. ve 4.grupta sırasıyla $1,2\pm0,9$ (mg/dl) ve $1,1\pm0,9$

(mg/dl) izlendi (p=0,01). Hastaların ortalama sodyum değeri $136\pm3,9$ görüldü. Sodyum değeri en küçük 1. grupta ($135\pm4,2$) izlendi (p<0,01).

Kalp nakil konseyine sunulan hastaların ekokardiyografi bulgularına bakıldığında ortalama sol ventrikül sistol sonu çapı ve sol atriyum çapı 1. grupta en geniş ölçülürken; en küçük ortalama sol ventrikül sistol sonu çapı ve sol atriyum çapı 4. grupta görüldü (p=0,001 ve p=0,008). Gruplar ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından benzer görüldü. Birinci, ikinci ve üçüncü grupta ileri derece mitral yetmezliği ve triküspit yetmezliği sıklığı daha yüksek iken dördüncü grupta ileri derece mitral yetmezliği ve triküspit yetmezliği sıklığı daha az izlendi (p<0,001, p=0,006). 3. ve 4. grupta ortalama TAPSE daha yüksek bulunur iken 1. ve 2. grupta ortalama TAPSE daha düşük izlendi (p=0,001). Tablo 12’de EKO bulguları verilmiştir.

Tablo 12: Hastaların EKO bulguları

EKO bulguları	1.grup (n=213)	2.grup (n=235)	3.grup (n=259)	4.grup (n=176)	Tüm hastalar (n=883)	p değeri
LVEF (%)	20 ($\pm6,0$)	21,5 ($\pm5,9$)	21,8 ($\pm7,0$)	22,1 ($\pm6,4$)	21,6 ($\pm6,4$)	0,249
La (cm)	4,8 ($\pm0,8$)	4,6 ($\pm0,6$)	4,7 ($\pm0,6$)	4,5 ($\pm0,6$)	4,7 ($\pm0,6$)	0,001
LVESD (cm)	6,1 ($\pm1,1$)	5,9 ($\pm1,0$)	5,9 ($\pm1,1$)	5,7 ($\pm1,0$)	5,9 ($\pm1,1$)	0,008
LVEDD (cm)	6,9 ($\pm1,0$)	6,7 ($\pm0,9$)	6,7 ($\pm1,0$)	6,5 ($\pm1,0$)	6,7 ($\pm1,1$)	<0,001
İleri My (n,%)	59 (%27,7)	62 (%26,4)	61 (%23,6)	20 (%11,4)	202 (%22,9)	<0,001
İleri Ty (n,%)	54 (%25,4)	55 (%23,4)	57(%22)	22 (%12,5)	188 (%21,3)	0,006
TAPSE (cm)	1,5 ($\pm0,4$)	1,5 ($\pm0,5$)	1,6 ($\pm0,4$)	1,6 ($\pm0,5$)	1,5 ($\pm0,4$)	0,001
ePabs (mmhg)	51,7 ($\pm18,7$)	52,7 ($\pm19,2$)	51,9 ($\pm18,7$)	50,7 ($\pm17,3$)	51,8 ($\pm18,6$)	0,762

Kısaltmalar: LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon fraksiyonu, EKO: Ekokardiyografi, ePabs: Ekokardiyografik pulmoner arter sistolik basıncı, La: Sol atritum, LVEDD: Left ventricular end diastolic diameter, LVESD: Left ventricular end sistolic diameter, My: Mitral yetmezliği, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, Ty: Triküspit yetmezliği

Kalp nakil konseyine sunulan hastaların katater bulgularına bakıldığında katater pulmoner arter sistolik basıncı, katater pulmoner arter ortalama basıncı ve katater pulmoner arter diyastolik basıncı tüm gruplarda benzer izlendi. Tüm hastaların katater basınçları ortalaması: Pulmoner arter sistolik basıncı: $50,8 \pm 18,4$ (mmhg); pulmoner arter ortalama basıncı $33,5 \pm 12,5$ (mmhg); pulmoner arter diyastolik basıncı $23,0 \pm 10$ (mmhg) olarak izlendi. Hastaların pulmoner kapiller wedge basıncı ortalaması $22,8 \pm 7,9$ (mmhg) olarak görüldü. Gruplar pulmoner kapiller wedge basıncı açısından benzerdir ($p=0,367$). Hastaların pulmoner vasküler direnç ortalaması $3,3 \pm 2,8$ (WU) olarak bulundu. 1. ve 2. grubun pulmoner vasküler direnç ortalaması daha yüksek (sırasıyla $3,8 \pm 3,2$ WU; $3,5 \pm 3,1$ WU) iken 3. ve 4. grubun pulmoner vasküler direnci ortalaması daha düşük (sırasıyla $3,0 \pm 2,3$ WU; $3,2 \pm 2,5$ WU) bulundu ($p=0,009$). Hastaların kardiyak indeks ortalaması $1,8 \pm 0,4$ (lt/dk/m²) bulundu. Gruplar kardiyak indeks açısından benzerdir ($p=0,084$).

Çalışmaya alınan hastaların medikal tedavilerine bakıldığında birinci ve dördüncü grupta beta bloker alan hasta oranının daha yüksek olduğu görülürken ikinci ve üçüncü grupta betabloker alan hasta oranının daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). ARNİ kullanım oranının 3. ve 4. grupta belirgin arttığı görülürken 1. ve 2. grupta ARNİ kullanım oranının daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). Gruplar ACEİ/ARB kullanımı açısından benzerdir ($p=0,321$) ancak dördüncü grupta oran olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Birinci grubun furosemid kullanım oranı en düşük (%82,2) izlenirken üçüncü grubun furosemid kullanımı oranı en yüksek (%92,3) izlendi ($p=0,009$). İnotrop tedavisi alan hasta oranının ve amiodaron kullanım oranının 4. gruba doğru giderek azaldığı görüldü ($p<0,001$). Spironolakton ve antikoagülan kullanımı açısından gruplar benzerdir. Digoksin ve coralan kullanım oranının birinci gruptan dördüncü gruba doğru azaldığı görülmüştür ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Tablo 13’de medikal tedavi bulguları verilmiştir.

Tablo 13: Medikal tedavi

Medikal tedavi	1.grup (n=213)	2.grup (n=235)	3.grup (n=259)	4.grup (n=176)	Tüm hastalar (n=883)	p değeri
BB (n,%)	195 (%91,5)	185 (%78,7)	219 (%84,6)	164 (%93,2)	763 (%86,4)	<0,001
ARNİ (n,%)	1 (%0,5)	8 (%3,5)	36 (%14)	30 (%17)	76 (%8,6)	<0,001
ACEİ/ARB (n,%)	118 (%55,4)	126 (%53,6)	133 (%51,4)	106 (%60,2)	483 (%54,7)	0,312
Spironolakton (n,%)	173 (%81,2)	183 (%77,9)	200 (%77,2)	145 (%82,4)	701 (%79,4)	0,479
Furosemid (n,%)	175 (%82,2)	205 (%87,2)	239 (%92,3)	157 (%89,2)	776 (%87,9)	0,009
Digoksin (n,%)	81 (%38)	84 (%35,7)	53 (%20,59)	15 (%8,5)	233 (%26,4)	<0,001
İvabradin (n,%)	82 (%38,5)	63 (%26,8)	52 (20,1)	27 (%15,3)	224 (%25,4)	<0,001
Amiodaron (n,%)	49 (%23)	25 (%10,6)	33 (%12,7)	16 (%9,1)	123 (%13,9)	<0,001
İnotrop (n,%)	51 (%26,4)	24 (%10,8)	16 (%6,2)	5 (%2,9)	99 (%11,2)	<0,001
Antikoagülan (n,%)	47 (%24)	66 (%29,6)	78 (%30,6)	53 (%30,5)	254 (%28,8)	0,404

Kısaltmalar: BB: Beta bloker, ACEİ: Anjiyotensin converting enzim inhibitörleri, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri, ARNİ: Anjiyotensin reseptör-neprilsin inhibitörleri

Tablo 14’te kalp nakil konseyinden alınan karar bulguları verilmiştir. Konseyden alınan kararları dört karar olacak şekilde listeledik:

1. Kalp nakil bekleme listesine alınma kararı
2. Hem LVAD takılma hem de kalp nakil bekleme listesine alınma kararı (bridge to transplantation-BTT amaçlı)
3. Medikal tedavi ile takip kararı

4. LVAD takılma kararı (destination therapy/ DT amaçlı

Kalp nakil konseyinden alınan kararlarda dört grup arasında arasında anlamlı farklılık izlendi ($p<0,001$).

Tablo 14: Kalp nakil konseyinden alınan kararlar

KARAR	1.grup (n=213)	2.grup (n=235)	3.grup (n=259)	4.grup (n=176)	Tüm hastalar (n=883)	p değeri: <0,001
Bekleme kararı (1) (n,%)	26 (%12,2)	36 (%15,3)	32 (%12,4)	13 (%7,4)	107 (%12,1)	
LVAD+Bekleme kararı (2) (n,%)	87 (%40,8)	104 (%44,3)	150 (%57,9)	39 (%22,2)	380 (%43)	
Medikal kararı (3) (n,%)	68 (%31,9)	76 (%32,3)	40 (%15,4)	96 (%54,5)	280 (%31,7)	
LVAD kararı (4) (n,%)	32 (%15)	19 (%8,1)	37 (%14,3)	28 (%15,9)	116 (%13,1)	

Kısaltmalar: LVAD: Left ventricular asist device

Kalp nakil konseyinden çıkan karar sonrası LVAD takılan hastaların oranında ve konseyden çıkan karar sonrası kalp transplantasyonu yapılan hastaların oranında 4 grup arasında anlamlı farklılık izlendi ($p<0,001$). Tablo 15’de bulgular verilmiştir.

Çalışmamıza alınan kalp nakil konseyine sunulan hastalar mortalite açısından değerlendirildiğinde toplam 392’sinin (%44,4) hayatını kaybettiği görüldü. 1. gruba alınan hastaların 138’inin (%64,8), 2. gruba alınan hastaların 125’inin (%53,2), 3. gruba alınan hastaların 106’sının (%40,9), 4. gruba alınan hastaların 23’ünün (%13,1) hayatını kaybettiği görüldü. 4 grup arasında arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,001$).

Tablo 15: LVAD/Tx yapılan hastalar

	1.grup (n=213)	2.grup (n=235)	3.grup (n=259)	4.grup (n=176)	Tüm hastalar (n=883)	p değeri
LVAD takılan (n,%)	58 (%27,2)	51 (%21,7)	44 (%16,8)	14 (%8)	167 (%19)	<0,001
Kalp nakli yapılan (n,%)	29 (%13,6)	21 (%8,9)	18 (%7,2)	2 (%0,6)	70 (%8)	<0,001

Kısaltmalar: LVAD: Left ventricular asist device

Tüm gruplarda uzun dönem mortaliteyi değerlendirmek için yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde; hastaların kalp nakil konseyine başvuru yılının uzun dönem mortalite için değerlendirilmesi yapıldığında grup 2 ve 3'ün grup 1 ile benzer olduğu (p:0,67, 0,49 sırası ile) ancak grup 4'te mortalitede azalma olduğu izlendi (HR:0,48 (CI:95 0,30, 0,76), p:0,002). Hastaların konseye başvuru anında verilen kararlar karar 1 referans olacak şekilde analiz edildiğinde; uzun dönem mortalitenin karar 2 ve karar 4'te benzer olduğu (p: 0,12, 0,93 sırası ile) ancak karar 3'de mortalitenin azalma ile ilişkili olduğu izlendi (HR:0.65 (CI:95 0,45, 0,92), p:0.017). NYHA sınıf 2 referans alındığında başvuru anında NYHA sınıf 3 ve 4 olmanın uzun dönem mortalite ile ilişkili olduğu görüldü (HR:1,60 (CI:95 1,26, 2,04), p:<0.001; HR:2,15 (CI:95 1,50, 3,08), p:<0,001). Hasta yaşında artışın da mortalite ile ilişkili olduğu görüldü (HR:1,01 (CI:95 1,001, 1,02), p:0,03). Ayrıca düşük albümin düzeyi uzun dönem mortalite ile ilişkili iken (HR:0.76 (CI:95 0.61, 0.94), p:0.01) iskemik/non iskemik KKY olma, kardiyak index, LVEF, TAPSE, hemoglobin değeri, sodyum değeri, logBNP değeri uzun dönem mortalite ile ilişkili bulunmadı (Tablo 16).

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

Değişkenler	HR	95% Cİ Alt-Üst Sınır	p değeri
Grup 2vs1	0,94	0,73-1,22	0,67
Grup 3vs1	0,90	0,68-1,20	0,49
Grup 4vs1	0,48	0,30-0,76	0,002
Konsey kararı 2vs1	0,77	0,55-1,07	0,12
Konsey kararı 3vs1	0,65	0,45-0,92	0,017
Konsey kararı 4vs1	0,98	0,65-1,4	0,93
NYHA sınıf 3vs2	1,60	1,26-2,04	0,001
NYHA sınıf 4vs2	2,1	1,5-3,08	<0,001
Yaş	1,01	1,00-1,02	0,035
KKY tipi	1,16	0,93-1,44	0,17
Kardiyak indeks	0,83	0,63-1,08	0,18
LVEF	0,99	0,96-1,01	0,46
TAPSE	0,78	0,61-1,01	0,06
Hg	0,95	0,89-1,00	0,08
Albümin	0,76	0,61-0,94	0,01
Sodyum	0,98	0,95-1,01	0,25
LogBNP	1,3	1,07-1,65	0,01

Kısaltmalar: CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio, Hg: Hemoglobin, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, LogBNP: Logarithmic brain natriüretik peptide, LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon fraksiyonu, NYHA: New York Heart Association, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion

Multivariable yarışmalı risk neden spesifik Cox regresyon analizi ile; kalp nakil konseyine başvuru yılına göre grubu, konseyden alınan kararın grubu, yaş, NYHA sınıfı, kardiyak indeks, LVEF, TAPSE, albümin değeri, hemoglobin değeri, sodyum değeri, logBNP değeri ve KKY tipi (iskemik/noniskemik) değerlendirildi. Değişkenler içinde hastanın konseye başvuru yılına göre ölüm LVAD/Tx ile yarışmalı risk ile değerlendirildiğinde ve mortalite için grup 1 referans alındığında

grup 2 ve 3 ile ilişkili bulunmadı. Sadece grup 4'te mortalitede azalma ile ilişkili bulundu (HR:0,38 (CI:95 0,22, 0,66), $p<0.001$). Ancak kalp nakil konseyinden alınan kararlar uzun dönem mortalite için LVAD/Tx ile yarışmalı risk olacak şekilde regresyon analizi ile bakıldığında mortalite ile ilişkili bulunmadı. Yarışmalı risk ile değerlendirildiğinde başvuru anında NYHA sınıf 3 ve 4 olmanın NYHA sınıf 2'ye göre uzun dönem mortalite ile ilişkili olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,02$). Yaşta her bir yıl artışı ölüm için LVAD/Tx ile yarışmalı risk için değerlendirildiğinde mortalite ile ilişkili bulundu (HR:1,01 (CI:95 1,00, 1,03), $p=0,02$). Aynı şekilde albümin düzeyindeki azalma, sodyum değerindeki azalma ve logBNP düzeyindeki artma artmış mortalite ile ilişkili bulundu (sırasıyla $p=0,02$, $p=0,03$, $p=0,02$). İskemik/non iskemik KKY olma, kardiyak index, LVEF, TAPSE, hemoglobin değerleri ise uzun dönem mortalite için LVAD/Tx ile yarışmalı risk olacak şekilde analiz edildiğinde mortalite ile ilişkili bulunmadı (Tablo 17).

Multivariable yarışmalı risk Fine-Gray Cox regresyon analizi ile; kalp nakil konseyine başvuru yılına göre grubu, konseyden alınan kararın grubu, yaş, NYHA sınıfı, kardiyak indeks, LVEF, TAPSE, albümin değeri, hemoglobin değeri, sodyum değeri, logBNP değeri ve KKY tipi (iskemik/noniskemik) değerlendirildi. Değişkenler içinde hastanın konseye başvuru yılına göre ölüm LVAD/Tx ile Fine-Gray yarışmalı risk ile değerlendirildiğinde ve mortalite için grup 1 referans alındığında grup 4 de azalmış mortalite ile ilişkili bulunurken (HR:0,19 (CI:95 0,11, 0,35), $p<0.001$) grup 2 ve 3'de grup 1'e göre ilişki bulunmadı. Hastaların konseye başvuru anında verilen kararlar karar 1 referans olacak şekilde Fine-Gray yarışmalı risk ile analiz edildiğinde; uzun dönem mortalitenin karar 3'de benzer olduğu ($p=0,25$) ancak karar 2 ve 4'te mortalitenin azalma ile ilişkili olduğu izlendi ($p<0,001$). NYHA sınıf 2 referans alınarak Fine-Gray yarışmalı risk ile analiz edildiğinde başvuru anında NYHA sınıf 3 ve 4 olmanın uzun dönem mortalite ile ilişkili olduğu görüldü ($p<0,001$). LVAD/Tx ile Fine-Gray metodu yarışmalı risk ile değerlendirildiğinde yaş, KKY tipi, kardiyak indeks, LVEF, TAPSE, hemoglobin değeri, albümin değeri ve sodyum değeri mortalite ile ilişkili bulunmaz iken logBNP değerindeki yükseklik mortalite artışı ile ilişkili bulundu (HR:1,4 (CI:95 1,06, 1,85), $p=0,02$). Tablo 18'de bulgular verilmiştir.

Tablo 17: Uzun dönem mortaliteyi tüm gruplarda öngörmek için yapılan LVAD/Tx yarışmalı cause spesifik çok değişkenli Cox regresyon analizi

Değişkenler	HR	95% CI Alt-Üst Sınır	p değeri
Grup 2vs1	0,95	0,68-1,25	0,61
Grup 3vs1	0,84	0,59-1,18	0,32
Grup 4vs1	0,38	0,22-0,66	<0,001
Konsey kararı 2vs1	0,78	0,53-1,44	0,22
Konsey kararı 3vs1	0,68	0,46-1,01	0,05
Konsey kararı 4vs1	0,76	0,46-1,27	0,31
NYHA sınıf 3vs2	1,70	1,26-2,28	<0,001
NYHA sınıf 4vs2	2,57	1,65-4,01	0,02
Yaş	1,01	1,00-1,03	0,02
KKY tipi	1,22	0,93-1,60	0,15
Kardiyak indeks	0,90	0,66-1,23	0,50
LVEF	0,98	0,96-1,01	0,30
TAPSE	0,84	0,62-1,14	0,30
Hg	0,94	0,88-1,01	0,07
Albümin	0,74	0,57-0,97	0,02
Sodyum	0,96	0,93-1,00	0,03
LogBNP	1,38	1,05-1,81	0,02

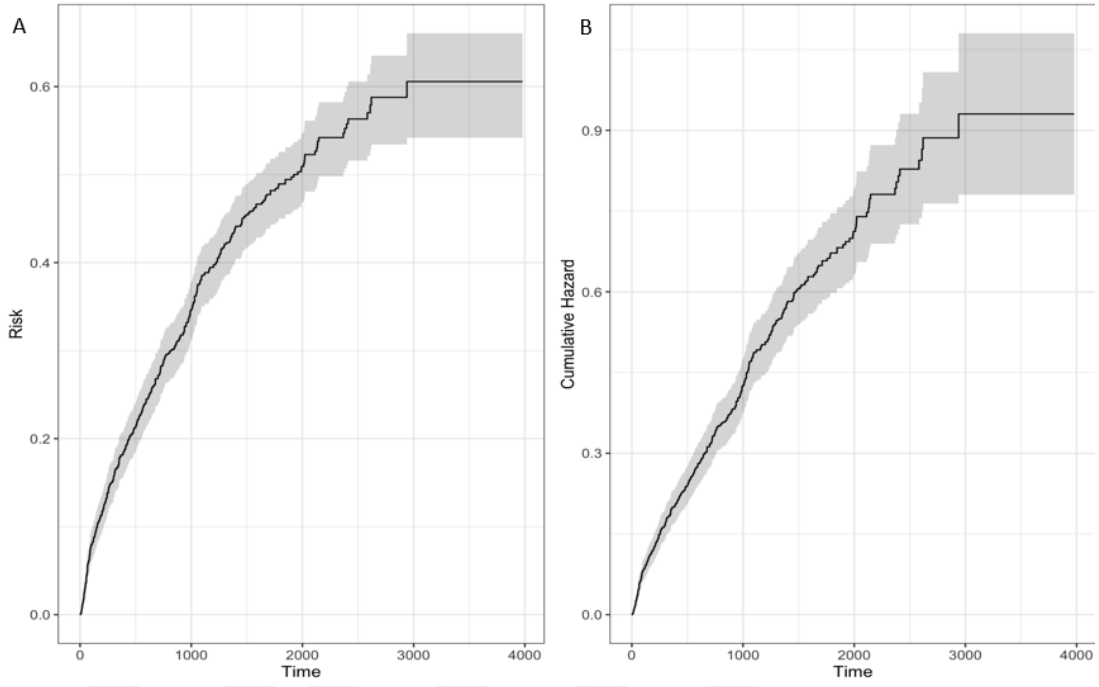
Kısaltmalar: CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio, Hg: Hemoglobin, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, LogBNP: Logarithmic brain natriüretik peptide, LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon fraksiyonu, NYHA: New York Heart Association, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion

Tablo 18: Uzun dönem mortaliteyi tüm gruplarda öngörmek için yapılan LVAD/Tx yarışmalı Fine-Gray çok değişkenli Cox regresyon analizi

Değişkenler	HR	95% CI Alt-Üst Sınır	p değeri
Grup 2vs1	0,91	0,67-1,24	0,56
Grup 3vs1	0,88	0,62-1,24	0,48
Grup 4vs1	0,19	0,11-0,35	<0,001
Konsey kararı 2vs1	0,52	0,35-0,76	<0,001
Konsey kararı 3vs1	0,80	0,55-1,17	0,25
Konsey kararı 4vs1	0,42	0,24-0,73	<0,001
NYHA sınıf 3vs2	1,74	1,30-2,32	<0,001
NYHA sınıf 4vs2	2,07	1,29-3,32	<0,001
Yaş	1,02	1,00-1,03	0,01
KKY tipi	1,09	0,83-1,43	0,55
Kardiyak indeks	1,02	0,75-1,40	0,89
LVEF	0,99	0,96-1,02	0,67
TAPSE	0,81	0,59-1,12	0,20
Hg	0,96	0,89-1,04	0,29
Albümin	0,91	0,69-1,19	0,49
Sodyum	0,98	0,95-1,01	0,21
LogBNP	1,40	1,06-1,85	0,02

Kısaltmalar: CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio, Hg: Hemoglobin, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, LogBNP: Logarithmic brain natriüretik peptide, LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon fraksiyonu, NYHA: New York Heart Association, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion

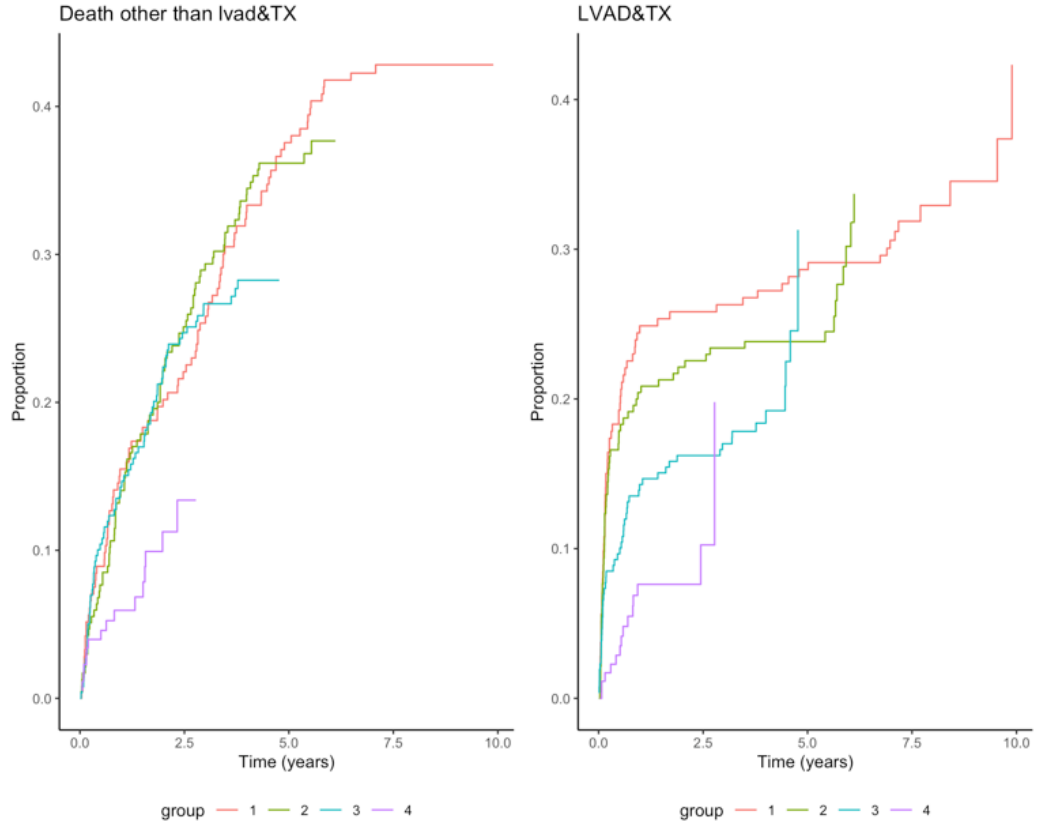
Şekil 3A'da kümülatif insidans fonksiyonunda (CIF) görüleceği üzere 3600 günde olay oranı %60 ulaşmaktadır. Ancak kümülatif hazarda göre (Şekil 3B) değerlendirme yapıldığında ise olay oranı daha fazla (%90) çıkmaktadır.



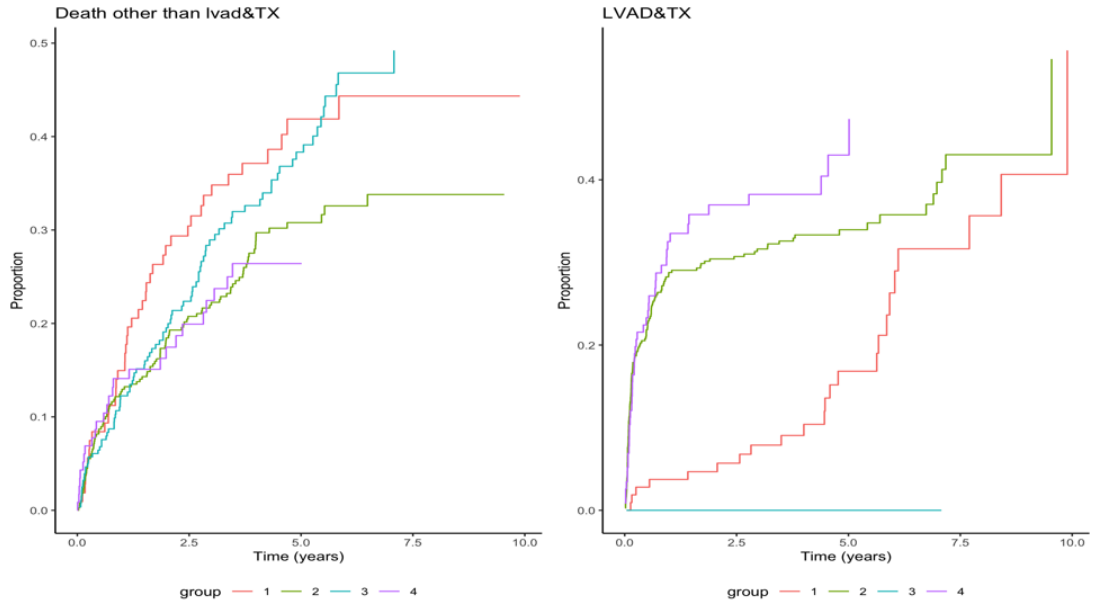
Şekil 3: A,B

Kalp nakil konseyine sunulan hastaların yıllara göre sınıflaması (dört grup olacak şekilde) ile bakıldığında, yarışmalı risk için CIF fonksiyonu ile mortalite hızı grup 4'te belirgin olarak daha az izlendi ($p<0.001$). Ayrıca LVAD/Tx'e gidişin grup 4'te daha yavaş olduğu görüldü (Şekil 4).

Hastaların kalp nakil konsey kararlarına göre sınıflaması ile bakıldığında yarışmalı risk için CIF fonksiyonu ile mortalite hızının gruplar arasında benzer olduğu izlendi ($p<0,001$). Ayrıca LVAD/Tx'e gidişin karar 1 grubunda daha yavaş olduğu izlendi (Şekil 5)

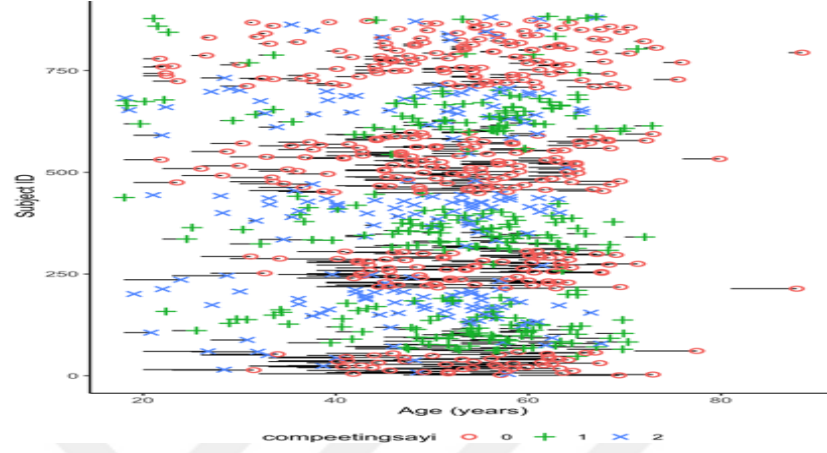


Şekil 4: Kalp nakil konseyine sunulma yıllarına göre kümülatif olay oranı



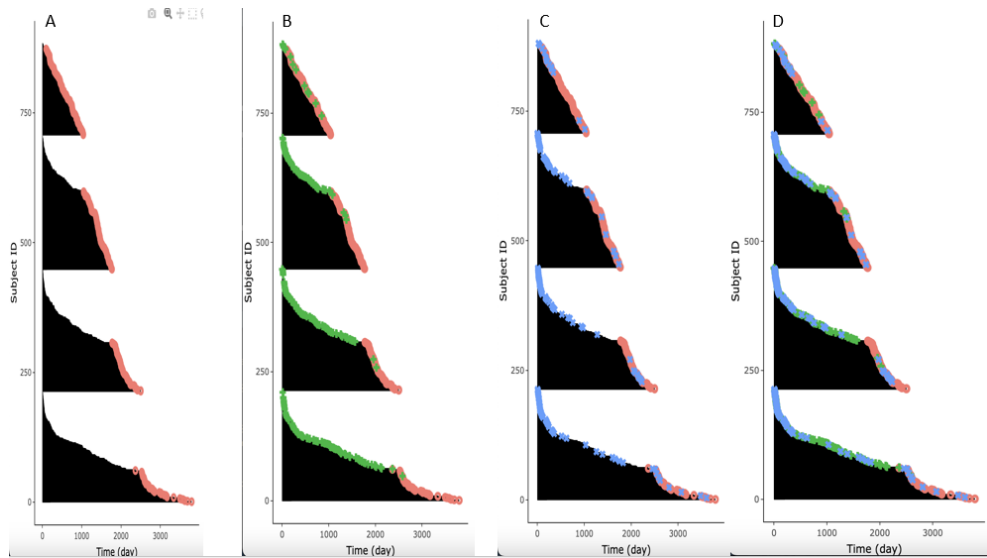
Şekil 5: Kalp nakil konsey kararına göre kümülatif olay oranı

Şekil 6’da saçılım grafiği ile (x düzleminde yaş, y düzleminde ise dört grup hastanın tamamı olacak şekilde); takip süresinin bitimi ile mortalitenin oluş zamanı ve LVAD/Tx’e gidişinin zamanı gösterilmiştir.



Şekil 6: Saçılım grafiği: Kırmızı renk:sensör, Yeşi renk:ölüm, mavi renk:LVAD/Tx yapılma

Şekil 7’e bakıldığında 7A’da her hastanın takip süresinin bitimi, 7B’de ise takip süresinin bitimi ile LVAD/TX’e gitmeden yarışmalı mortalitesinin zamanı görülmektedir. 7C’de her hastanın takip süresinin bitimi ile LVAD/Tx e gidişinin zamanı görülmekte ve 7D’de ise her hastanın takip süresinin bitimi ile mortalitenin ve LVAD/Tx’e gidişinin zamanı görülmektedir.



Şekil 7: A,B,C,D şekilleri

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışma ile kalp nakil konseyine sunulan hastaların yıllara göre mortalite değişimini incelemeyi amaçladık. İleri evre kalp yetmezliği, kalp yetmeliği spektrumunun son noktasıdır ve yüksek mortaliteye sahiptir. 5 yıllık mortalitesi yaklaşık %80'dir. Kalp yetmezliği medikal tedavisindeki gelişmeler, etkin tedavi seçeneklerinin artması, komorbiditelerin daha iyi yönetimi ve farkındalığın artması ile her geçen gün ileri evre kalp yetmezliği hasta sayısı artmaktadır (3).

İleri evre kalp yetmezliği tanısı alan hastaların tedavisi multidisipliner merkezler tarafından yapılmalıdır. Hastanemiz bu konuda Türkiye'deki refere merkezlerden biridir. Merkezimizde ileri evre kalp yetmezliği hastaları, kalp nakil konsey birimi tarafından değerlendirilmektedir ve hastaların tedavi ve takibi alınan karara göre yapılmaktadır.

UNOS (United Network for Organ Sharing) datalarından yapılan bir analizde kalp nakil listesinde bekleyen toplam 95323 hastanın yıllara göre mortalitesi değerlendirilmiştir. Hastalar 1987-2017 tarihleri arası dörder yıl olacak şekilde gruplara ayrılmıştır. Bekleme listesindeki hayatta kalma oranının, LVAD durumuna göre hayatta kalma oranının ve zayıf fonksiyonel duruma rağmen hayatta kalma oranının yıllar arttıkça mortalitesinin azaldığı izlenmiştir. Bekleme listesine daha yaşlı ve klinik durumu daha kötü hasta adaylar eklenmesine rağmen hayatta kalmanın son yıllara doğru arttığı görülmüştür (4). Bizim çalışmamız da bu sonucu destekler şekilde sonuçlandı. 2014-2023 tarihleri arasında merkezimizde kalp nakil konseyine sunulan toplam 883 hasta yıllara göre dört grup olacak şekilde sınıflandırıldı. Tüm gruplarda uzun dönem mortaliteyi değerlendirmek için çok değişkenli Cox regresyon, LVAD/Tx yarışmalı cause spesifik çok değişkenli Cox regresyon ve LVAD/Tx yarışmalı Fine-Gray çok değişkenli Cox regresyon analizi kullanıldı. Üç regresyon analizinin sonucunda da grup 4'ün mortalitesi diğer gruplardan daha düşük bulundu. Ayrıca LVAD/Tx'e gidişin zamanlaması açısından grup 4'ün daha yavaş olduğu görüldü. Suk Ho Sohn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LVAD sonrası kalp nakli için optimal zamanlama değerlendirilmiştir. En kötü mortalitenin LVAD sonrası ilk bir ayda nakile giden hastalarda olduğu görülmüştür. Ancak 1-2 yıl uzamış LVAD tedavisinden sonra nakile giden hastalarda

da nakil sonrası dönemde primer graft disfonksiyonunda artış, erken ve gec mortalitede artış olduğu izlenmiştir (64). LVAD/TX zamanlaması açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında çalışmamızda ortalama yaş 48,9 olarak bulundu ve hastaların %83,7'si erkek olarak izlendi. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında bu bulgulara benzer sonuçlar izlendi (65,66). Benzer şekilde çalışmamızdaki non iskemik etyoloji oranı (%50,7) diğer çalışmalarla benzer görüldü (67). Çalışmamızda yapılan regresyon analizlerinde yaştaki artışın mortalite ile ilişkili olduğu görülürken iskemik/noniskemik etyolojinin mortalitede anlamlı ilişkisi bulunmadı.

Hastaların komorbiditelerine bakıldığında hipertansiyon oranı %28,7, diyabet oranı %24,1, sigara kullanımı oranı %47,6 izlendi. Literatürdeki verilerle uyumlu görüldü (65–67).

İleri evre kalp yetmezliğinde semptomatik durumun ciddiyetinin mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (68). Çalışmamızdaki hastaları NYHA sınıfına göre değerlendirdiğimizde NYHA 3 ve 4'te mortalitenin daha yüksek olduğu gösterildi ($p<0,001$).

Çalışmamızda kalp nakil konseyinden alınan kararlar, LVAD/Tx yarışmalı cause spesifik çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde mortalite için ilişkili izlenmemiştir. Ancak LVAD/Tx yarışmalı Fine-Gray çok değişkenli Cox regresyon analizinde bakıldığında sadece kalp nakil listesinde olanlara göre BTT amaçlı LVAD kararı+ kalp nakil listesine alınan hasta grubunda ve DT amaçlı LVAD kararı alınan hasta grubunda mortalite daha az izlenmiştir ($p<0,001$). Kalp nakil listesinde olma ile medikal tedavi kararı arasında mortalitede ilişki izlenmemiştir ($p=0,25$).

Syed Shahyan Bakhtiyar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; hem kalp nakli bekleme listesindeki hastaların hem de nakil yapılmış olan hastaların yıllara göre mortalitesinin gittikçe azaldığı görülmüştür. Bu çalışmada hatta medikal takibi devam eden bekleme listesindeki hastaların mortalite azalmasının, nakil yapılmış hastalardaki mortalite azalmasından bile daha hızlı olduğu görülmüştür (4). Bizim çalışmamızda da buna benzer bulgular izlenmiş olup bu konuda daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.

Yıllara göre mortalitenin azalmasının nedenlerine bakılacak olursa nedenlerden birinin uygun optimal medikal tedavinin verilmesi olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda 2021-2023 tarihleri arasındaki hastaları aldığımız son grupta, ARNİ ve beta bloker kullanım oranının belirgin artmış olduğunu izledik. Spironolakton kullanımı ise istatistiksel anlamlı çıkmamasına rağmen oran olarak son grupta diğer gruplardan fazla izlendi. SGLT-2 inhibitörü kullanımının son kılavuzlara henüz yeni girmesi nedeni ile hastalarımızda kullanımını değerlendiremedik. Klinik çalışmalarda görülen faydası göz önüne alındığında yapılacak sonraki çalışmalarda mortaliteye katkısının değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Mortalitenin azalmasındaki diğer bir faktörün uygun hasta seçim kriterlerinin uygulanması olduğunu düşünüyoruz. Güncellenen kılavuzlarla birlikte kalp nakil konseyinden alınan kararlar literatüre uygun olarak yapılmış ve merkezimize başvuran hastaların mortalitesinde azalma izlenmiştir. Ancak hala bazı seçimlerde literatürde yeterince bilgi bulunmamaktadır. Arman Kilic ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 2018 yılındaki kalp nakil politikasındaki değişimin bekleme listesindeki hastaların survisine etkisine bakmıştır. Bu amaçla hastaları 2015-2018 ve 2018-2020 olacak şekilde iki gruba ayırmıştır. Toplam 15631 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada bekleme listesindeki hastalarda iyileşmeye rağmen post transplant 1 yıl sonraki sürvide azalma görülmüştür. Hasta seçim kriterlerine bakıldığında 2018 yılından sonra olan kararlarda kalp nakil alıcılarında daha yüksek mekanik ventilatör desteği, daha yüksek İABP takılı olduğu ve daha yüksek yoğun bakım yatışı olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonunda yazarlar politikadaki değişikliklerin tekrar değerlendirilmesini önermiştir (67). Hasta seçiminde ve kararın alınmasında uygun algoritmaların yapılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Son yıllardaki mortalitenin azalmasına kalp nakil birimimizin artan tecrübesi de katkı sağlamıştır. İşlem komplikasyonlarının azalması ve cerrahi teknikteki başarılar sayesinde sonuçlar daha yüz güldürücü olmuştur. Aynı zamanda LVAD teknolojisindeki gelişmeler sayesinde özellikle cihaz trombüs oranlarının azalması işlem başarısını arttırmıştır. 2004 yılına kadar kullanılan pulsatil LVAD cihazlarının yerini sentrifugal devamlı akım sağlayan cihazların alması önemli bir faktördür. Yaklaşık 59 çalışmanın izlendiği bir derlemede de bu sonuç desteklenir şekilde

çıkıştır (69). Çalışmamızda LVAD cihaz özellikleri sınıflandırılmamakla birlikte hastanemizdeki cihaz seçimi teknolojik değişikliklerle ilişkili olabilir. Bu değişimin etkisi için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Çalışmamızda ileri evre kalp yetmezliği olup kalp nakil konseyine sunulan hastaların mortalitesinde son yıllarda azalma olduğunu gösterdik. Güncellenen kılavuzlar sayesinde uygun hasta seçim kriterlerinin sağlanması, optimal medikal tedavi ve hasta takibinin yapılması, merkezlerin tecrübesinin artması ve mekanik destek cihazlarındaki teknolojik gelişmeler bunun nedeni olabilir. İleri evre kalp yetmezliği hastalarının yönetimi için çok merkezli ve daha uzun soluklu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, vd. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. Ekim 2008;27(10):1065-72.
2. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines | Circulation [İnternet]. [a.yer 28 Mart 2024]. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000001063>
3. AbouEzzeddine OF, Redfield MM. Who Has Advanced Heart Failure? Definition and Epidemiology. Congest Heart Fail Greenwich Conn. 2011;17(4):10.1111/j.1751-7133.2011.00246.x.
4. Bakhtiyar SS, Godfrey EL, Ahmed S, Lamba H, Morgan J, Loor G, vd. Survival on the Heart Transplant Waiting List. JAMA Cardiol. 01 Kasım 2020;5(11):1227-35.
5. Sanderson JE, Mayosi B, Yusuf S, Reddy S, Hu S, Chen Z, vd. Global burden of cardiovascular disease. Heart. Ekim 2007;93(10):1175.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, vd. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 21 Eylül 2021;42(36):3599-726.
7. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, vd. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir. Haziran 2012;40(4):298-308.
8. Braunwald E. Heart Failure. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education 2015.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200.
10. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2021. - Google'da Ara [İnternet]. [a.yer 30 Mart 2024].
11. Brenner BM, Rector FC. The Kidney. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012.
12. Saeed D, Feldman D, Banayosy AE, Birks E, Blume E, Cowger J, vd. The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A

- 10- Year Update. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. Temmuz 2023;42(7):e1-222.
13. Tomasoni D, Vishram-Nielsen JKK, Pagnesi M, Adamo M, Lombardi CM, Gustafsson F, vd. Advanced heart failure: guideline-directed medical therapy, diuretics, inotropes, and palliative care. ESC Heart Fail. 30 Mart 2022;9(3):1507-23.
14. Yılmaz MB. Future of Advanced Heart Failure and Mechanical Support Devices: Cardiology-Cardiovascular Surgery Consensus Report. Turk Kardiyol Dernegi Arsivi-Arch Turk Soc Cardiol [İnternet]. 2016 [a.yer 30 Mart 2024]; Erişim adresi: <https://archivestsc.com/jvi.aspx?un=TKDA-34662>
15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, vd. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 08 Ağustos 2017;70(6):776-803.
16. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. JACC Heart Fail. 01 Temmuz 2020;8(7):523-36.
17. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 04 Haziran 1987;316(23):1429-35.
18. M P, Aj C, Mb F, Ha K, H K, P M, vd. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 01 Mayıs 2001;344(22):1651-8.
19. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet Lond Engl. 02 Ocak 1999;353(9146):9-13.
20. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, vd. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 02 Eylül 1999;341(10):709-17.
21. Habal MV, Garan AR. Long-term management of end-stage heart failure. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. Haziran 2017;31(2):153-66.
22. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, vd. 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 Lond Engl. 06 Eylül 2003;362(9386):772-6.
23. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, vd. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 11 Eylül 2014;371(11):993-1004.
24. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, vd. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA. 08 Mart 2000;283(10):1295-302.

25. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, vd. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. Şubat 2005;26(3):215-25.
26. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | *European Heart Journal* | Oxford Academic [İnternet]. [a.yer 23 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3627/7246292?login=false>
27. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, vd. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21 Kasım 2019;381(21):1995-2008.
28. Packer M, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, vd. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail*. Ekim 2019;21(10):1270-8.
29. Zannad Faiez, McMurray John J.V., Krum Henry, van Veldhuisen Dirk J., Swedberg Karl, Shi Harry, vd. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
30. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Martel M, Conde-Martel A, vd. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J*. 01 Şubat 2023;44(5):411-21.
31. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, vd. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 28 Mart 2007;297(12):1319-31.
32. Mullens W, Dauw J, Martens P, Meekers E, Nijst P, Verbrugge FH, vd. Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload trial (ADVOR): baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. Eylül 2022;24(9):1601-10.
33. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, vd. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet Lond Engl*. 11 Eylül 2010;376(9744):875-85.
34. Felker GM. The African-American heart failure trial: a new look at old drugs. *Future Cardiol*. Mayıs 2005;1(3):311-3.
35. Hobbs RE. Digoxin's effect on mortality and hospitalization in heart failure: implications of the DIG study. Digitalis Investigation Group. *Cleve Clin J Med*. Mayıs 1997;64(5):234-7.
36. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, vd. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 14 Mayıs 2020;382(20):1883-93.

37. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, vd. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 14 Ocak 2021;384(2):105-16.
38. Nalbantgil S. İleri evre kalp yetersizliği rehberi. *Updat Cardiol* [İnternet]. 2018 [a.yer 03 Nisan 2024];1(1). Erişim adresi: <http://updatesincardiology.com/jvi.aspx?un=TKDUC-43153>
39. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, vd. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Lond Engl*. 17 Aralık 2022;400(10369):2199-209.
40. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 27 Kasım 1997;337(22):1576-83.
41. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, Whinnett ZI, Mayet J, Linde C, vd. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? *Eur Heart J*. 07 Temmuz 2015;36(26):1676-88.
42. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, vd. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 01 Ekim 2009;361(14):1329-38.
43. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodríguez JL, González-Costello J, Segovia-Cubero J, vd. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail*. Ocak 2018;20(1):178-86.
44. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann FJ, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, vd. Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Long-Term 6-Year Outcome of the Randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation*. 15 Ocak 2019;139(3):395-403.
45. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JPS, Dixon S, Massaro J, vd. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation*. 02 Ekim 2012;126(14):1717-27.
46. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW, TandemHeart Investigators Group. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J*. Eylül 2006;152(3):469.e1-8.
47. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjauw KD, Engström AE, Lagrand WK, vd. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. Aralık 2016;42(12):1922-34.
48. Combes A, Price S, Slutsky AS, Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet Lond Engl*. 18 Temmuz 2020;396(10245):199-212.

49. Rose Eric A., Gelijns Annetine C., Moskowitz Alan J., Heitjan Daniel F., Stevenson Lynne W., Dembitsky Walter, vd. Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1435-43.
50. Mancini D, Colombo PC. Left Ventricular Assist Devices: A Rapidly Evolving Alternative to Transplant. *J Am Coll Cardiol.* 16 Haziran 2015;65(23):2542-55.
51. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, vd. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* Aralık 2015;34(12):1495-504.
52. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, vd. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. *JACC Heart Fail.* Temmuz 2017;5(7):518-27.
53. Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 02 Haziran 2009;119(21):2844-53.
54. Kamdar F, Boyle A, Liao K, Colvin-adams M, Joyce L, John R. Effects of centrifugal, axial, and pulsatile left ventricular assist device support on end-organ function in heart failure patients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* Nisan 2009;28(4):352-9.
55. Fitzpatrick JR, Frederick JR, Hiesinger W, Hsu VM, McCormick RC, Kozin ED, vd. Early planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared with delayed conversion of a left ventricular assist device to a biventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Nisan 2009;137(4):971-7.
56. Continuous-flow left ventricular assist device: Current knowledge, complications, and future directions - PMC [İnternet]. [a.yer 04 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9007493/>
57. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, Cowger JA, Hall S, Salerno CT, vd. Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. *JAMA.* 27 Eylül 2022;328(12):1233-42.
58. Salerno CT, Hayward C, Hall S, Goldstein D, Saeed D, Schmitto J, vd. HVAD to HeartMate 3 left ventricular assist device exchange: Best practices recommendations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Haziran 2022;163(6):2120-2127.e5.
59. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Villela MA, vd. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* Ocak 2018;7(1):3-11.
60. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, vd. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J.* 14 Ekim 2020;41(39):3801-9.
61. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, vd. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung

Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. Ekim 2019;38(10):1056-66.

62. Colvin M, Smith JM, Hadley N, Skeans MA, Uccellini K, Goff R, vd. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. Ocak 2020;20 Suppl s1:340-426.
63. Blinderman CD, Billings JA. Comfort Care for Patients Dying in the Hospital. *N Engl J Med*. 24 Aralık 2015;373(26):2549-61.
64. Sohn SH, Kang Y, Hwang HY, Chee HK. Optimal timing of heart transplantation in patients with an implantable left ventricular assist device. *Korean J Transplant*. 30 Haziran 2023;37(2):79-84.
65. Hsich EM, Thuita L, McNamara DM, Rogers JG, Valapour M, Goldberg LR, vd. Variables of importance in the Scientific Registry of Transplant Recipients database predictive of heart transplant waitlist mortality. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. Temmuz 2019;19(7):2067-76.
66. Blackstone EH, Rajeswaran J, Cruz VB, Hsich EM, Koprivanac M, Smedira NG, vd. Continuously Updated Estimation of Heart Transplant Waitlist Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 07 Ağustos 2018;72(6):650-9.
67. Kilic A, Mathier MA, Hickey GW, Sultan I, Morell VO, Mulukutla SR, vd. Evolving Trends in Adult Heart Transplant With the 2018 Heart Allocation Policy Change. *JAMA Cardiol*. 01 Şubat 2021;6(2):159-67.
68. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, vd. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. Ekim 2017;36(10):1080-6.
69. Pal N, Gay SH, Boland CG, Lim AC. Heart Transplantation After Ventricular Assist Device Therapy: Benefits, Risks, and Outcomes. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. Mart 2020;24(1):9-23.