



**T.C.  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KARTAL KOŞUYOLU  
SAğLIKUYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KARDİYOLOJİ KLİNİğİ**

**KALP NAKLİ ADAYI OLACAK SON DÖNEM KALP  
YETERSİZLİğİ OLAN HASTALARDA İLERİ DERECE  
FONKSİYONEL MİTRAL YETERSİZLİğİNİN  
SAğ VENTRİKÜL FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

**Dr. Büşra GÜVENDİ ŞENGÖR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2018**



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KARTAL KOŞUYOLU  
SAĞLIKUYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**KALP NAKLİ ADAYI OLACAK SON DÖNEM KALP  
YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA İLERİ DERECE  
FONKSİYONEL MİTRAL YETERSİZLİĞİNİN  
SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

**Dr. Büşra GÜVENDİ ŞENGÖR**

**Tez Danışmanı:  
Prof. Dr. Nihal ÖZDEMİR  
Uzm. Dr. Cem DOĞAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2018**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve tecrübesinden faydalandığım başta klinik şefim ve tez danışmanım **Prof. Dr. Nihal ÖZDEMİR** olmak üzere, çok değerli hocalarım **Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN**, **Prof. Dr. Cihangir KAYMAZ**, **Prof. Dr. Cevat KIRMA** ve **Doç. Dr. İ. Akın İZGİ**'ye;

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez sürecinde desteklerini esirgemeyen grup üyelerimiz **Doç.Dr. Rezzan Deniz ACAR**, **Uzm. Dr. Cem DOĞAN**, **Uzm. Dr. Zübeyde BAYRAM**'a;

Ekokardiyografi laboratuvarını evimiz gibi hissettiren, kardiyoloji eğitimime büyük katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen **Doç. Dr. Gökhan KAHVECİ**'ye;

Hem tıp alanında eğitimimde hem de sosyal hayatımda önemli bir yere sahip olan, iş ahlakı ve tecrübelerini örnek aldığım, her daim desteklerini hissettiğim değerli ablalarım **Doç. Dr. Alev KILIÇGEDİK** ve **Uzm. Dr. Ruken Bengi BAKAL**'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli abilerim **Uzm. Dr. Fatih YILMAZ**, **Uzm. Dr. Özgür Yaşar AKBAL**, **Doç. Dr. Çetin GEÇMEN**, **Uzm. Dr. Serdar FİDAN**'a;

Asistanlık süresince tecrübelerinden faydalandığım kıdemlilerime;

Asistanlık hayatımız boyunca beraber nöbet tuttuğumuz, iyi günleri ve kötü günleri paylaştığımız başta Koşuyolu kızları olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Acil, servis, yoğun bakım, ekokardiyografi ve katater laboratuvarı çalışanlarına;

Uzun ve zorlu eğitimim boyunca üzerimde çok büyük emekleri olan tüm öğretmenlerime;

Yaşamıma ayrı bir anlam katan, destekçim, meslektaşım ve eşim **Mehmet ŞENGÖR**'e;

Hayatımın her döneminde en büyük destekçilerim olan, hayatlarını abime ve bana adayan fedakâr anne ve babam **Fatma** ve **Mehmet GÜVENDİ**'ye;

Bugünümüzü borçlu olduğumuz ulu önderimiz **Mustafa Kemal ATATÜRK**'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

|                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                              | ii   |
| KISALTMALAR .....                                           | vi   |
| TABLolar.....                                               | viii |
| ÖZET .....                                                  | ix   |
| ABSTRACT .....                                              | xi   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                      | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                      | 2    |
| 2.1. KALP YETERSİZLİĞİ .....                                | 2    |
| 2.1.1. Tanım.....                                           | 2    |
| 2.1.2. Terminoloji .....                                    | 2    |
| 2.1.3. Epidemiyoloji .....                                  | 4    |
| 2.1.4. Patogenez.....                                       | 5    |
| 2.1.5. Sınıflandırma .....                                  | 6    |
| 2.1.6. Etiyoloji .....                                      | 8    |
| 2.1.7. Belirti ve bulgular .....                            | 9    |
| 2.1.8. Tanısal değerlendirme .....                          | 11   |
| 2.1.8.1. Laboratuvar tetkikleri.....                        | 11   |
| 2.1.8.2. Elektrokardiyografi (EKG) .....                    | 12   |
| 2.1.8.3. Göğüs radyogramı .....                             | 12   |
| 2.1.8.4. Ekokardiyografi.....                               | 12   |
| 2.1.8.5. Kardiyak manyetik rezonans ( KMR) görüntüleme..... | 15   |
| 2.1.8.6. Nükleer görüntüleme.....                           | 15   |
| 2.1.8.7. Kardiyopulmoner egzersiz testi.....                | 16   |
| 2.1.8.8. Girişimsel tanı yöntemleri.....                    | 16   |
| 2.1.8.8.1. Koroner anjiyografi .....                        | 16   |
| 2.1.8.8.2. Sağ kalp kateterizasyonu .....                   | 16   |
| 2.1.8.8.3. Endomiyokardiyal biyopsi .....                   | 17   |
| 2.1.9. Kalp yetmezliğinde prognoz.....                      | 17   |
| 2.1.10. İleri evre kalp yetersizliği .....                  | 19   |
| 2.1.10.1. Tanım .....                                       | 19   |
| 2.1.10.2. INTERMACS sınıflaması .....                       | 22   |
| 2.1.11. Kalp yetersizliğinde tedavi .....                   | 24   |
| 2.1.11.1. İlaç dışı tedaviler .....                         | 24   |
| 2.1.11.2. Farmakolojik tedavi .....                         | 25   |

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.11.2.2. Beta bloker tedavi.....                                                     | 26 |
| 2.1.11.2.3. Minerolokortikoid reseptör antagonistleri.....                              | 26 |
| 2.1.11.3. Cerrahi dışı cihaz tedavisi .....                                             | 29 |
| 2.1.11.3.1. İmplant edilen defibrilatörler (ICD) .....                                  | 29 |
| 2.1.11.3.2. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) .....                              | 30 |
| 2.1.11.4. Cerrahi tedavi .....                                                          | 30 |
| 2.1.11.4.1. Mekanik dolaşım desteği.....                                                | 30 |
| 2.1.11.4.2. Kalp transplantasyonu .....                                                 | 32 |
| 2.2. SAĞ VENTRİKÜL .....                                                                | 32 |
| 2.2.1. Normal sağ ventrikül .....                                                       | 33 |
| 2.2.2. Pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikül fonksiyonları .....                       | 33 |
| 2.2.3. Sol kalp yetersizliğinde sağ ventrikül fonksiyonları .....                       | 35 |
| 2.2.4. Sağ kalp yetmezliğinde tanı ve değerlendirme.....                                | 35 |
| 2.2.4.1. Ekokardiyografi ile değerlendirme.....                                         | 36 |
| 2.2.4.2. Sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirme.....                                | 38 |
| 2.2.5. Sol kalp hastalığına bağlı gelişen sağ ventrikül yetmezliğinin<br>tedavisi ..... | 42 |
| 2.2.6. Sol ventrikül destek cihaz uygulamalarında sağ ventrikül<br>Fonksiyonları.....   | 43 |
| 2.3. MİTRAL KAPAK HASTALIĞI.....                                                        | 45 |
| 2.3.1. Mitral kapak aparatı.....                                                        | 45 |
| 2.3.2. Mitral darlık .....                                                              | 46 |
| 2.3.3. Mitral yetmezlik .....                                                           | 46 |
| 2.3.3.1. Etiyoloji ve patofizyoloji.....                                                | 46 |
| 2.3.3.2. Organik(primer) mitral yetersizliği .....                                      | 47 |
| 2.3.3.3. Fonksiyonel(sekonder) mitral yetersizliği.....                                 | 47 |
| 2.3.3.3.1. Belirti ve bulgular.....                                                     | 48 |
| 2.3.3.3.2. Tanısal değerlendirme ve prognoz .....                                       | 48 |
| 2.3.3.3.3. Tedavi.....                                                                  | 49 |
| 2.3.3.3.3.1. Medikal tedavi.....                                                        | 49 |
| 2.3.3.3.3.2. Perkutan tedavi.....                                                       | 50 |
| 2.3.3.3.3.3. Cerrahi tedavi .....                                                       | 50 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                                | 52 |
| 3.1. İSTATİKSEL ANALİZ.....                                                             | 53 |
| 4. BULGULAR .....                                                                       | 54 |

|                         |    |
|-------------------------|----|
| 5. TARTIŞMA.....        | 61 |
| 6. SONUÇ .....          | 64 |
| 6.1. SINIRLAMALAR ..... | 64 |
| 7. KAYNAKLAR.....       | 65 |



## KISALTMALAR

|                  |                                                                |
|------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>ACEİ</b>      | : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü                    |
| <b>ARB</b>       | : Anjiyotensin reseptör blokeri                                |
| <b>ARNİ</b>      | : Anjiotensin reseptör neprilisin inhibitörü                   |
| <b>BNP</b>       | : Brain natriüretik peptid                                     |
| <b>CI</b>        | : Confidence interval – Güvenlik aralığı                       |
| <b>CI</b>        | : Kardiyak indeks                                              |
| <b>CO</b>        | : Kardiyak output – Kalp debisi                                |
| <b>DEF-KY</b>    | : Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği                |
| <b>EF</b>        | : Ejeksiyon fraksiyonu                                         |
| <b>EROA</b>      | : Efektif regürjitan orifis alanı                              |
| <b>FMY</b>       | : Fonksiyonel mitral yetersizliği                              |
| <b>INTERMACS</b> | : Mekanik Dolaşım Destek Cihazları Kurumlararası Kayıt Sistemi |
| <b>ISHLT</b>     | : Uluslararası Kalp Akciğer Transplantasyon Derneği            |
| <b>KAH</b>       | : Koroner arter hastalığı                                      |
| <b>KEF-KY</b>    | : Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği             |
| <b>KY</b>        | : Kalp yetersizliği                                            |
| <b>LVAD</b>      | : Sol ventrikül destek cihazı (left ventricular assist device) |
| <b>LVEF</b>      | : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu                           |
| <b>MDC</b>       | : Mekanik destek cihazı (mechanical circulatory support)       |
| <b>MRA</b>       | : Mineralokortikoid reseptör antagonisti                       |
| <b>MY</b>        | : Mitral yetersizliği                                          |
| <b>NYHA</b>      | : New York Kalp Cemiyeti                                       |
| <b>NT-proBNP</b> | : N terminal pro brain natriüretik peptid                      |
| <b>OR</b>        | : Odds ratio- risk oranı                                       |
| <b>PAB</b>       | : Pulmoner arter basıncı                                       |
| <b>PaC</b>       | : Pulmoner arteriyel kapasitans                                |
| <b>PaE</b>       | : Pulmoner arteriyel elastans                                  |
| <b>PAH</b>       | : Pulmoner arterial hipertansiyon                              |
| <b>PAKB</b>      | : Pulmoner kapiller kama basıncı                               |
| <b>PVR</b>       | : Pulmoner vasküler direnç                                     |
| <b>RV</b>        | : Regürjitan volüm                                             |
| <b>RWSWI</b>     | : Sağ ventrikül stroke work indeksi                            |

|              |                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------|
| <b>saĝa</b>  | : Saĝ atrium                                    |
| <b>saĝV</b>  | : Saĝ ventrikül                                 |
| <b>solA</b>  | : Sol atrium                                    |
| <b>solV</b>  | : Solventrikül                                  |
| <b>SV</b>    | : Stroke volüm – Atım hacmi                     |
| <b>SVI</b>   | : Stroke volüm indeksi                          |
| <b>TAPSE</b> | : Triküspit anüler plan sistolik yer deĝiřtirme |
| <b>TY</b>    | : Triküspit yetersizliĝi                        |
| <b>VO2</b>   | : Pik O2 tüketim                                |



## TABLÖLAR

|                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> Korunmuş (KEF-KY), orta düzey (ODEF-KY) ve düşük (DEF-KY) ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin tanımı .....                              | 3  |
| <b>Tablo 2:</b> Kalp yetersizliğinde ACC/AHA Sınıflaması ve NYHA Sınıflaması.....                                                                              | 7  |
| <b>Tablo 3:</b> Kalp yetersizliği belirti ve bulguları .....                                                                                                   | 10 |
| <b>Tablo 4:</b> Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması ..... | 55 |
| <b>Tablo 5:</b> Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastaların ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması .....                          | 56 |
| <b>Tablo 6:</b> Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastaların kalp kataterizasyon bulgularının karşılaştırılması.....                       | 57 |
| <b>Tablo 7:</b> TAPSE ile değerlendirilen sağ ventrikül disfonksiyonu için tek ve çok değişkenli analiz.....                                                   | 58 |
| <b>Tablo 8:</b> RVSWI ile değerlendirilen sağ ventrikül disfonksiyonu için tek ve çok değişkenli analiz.....                                                   | 59 |
| <b>Tablo 9:</b> Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastalarda üç katmanlı Tapse analizi.....                                                | 60 |
| <b>Tablo 10:</b> Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastalarda üç katmanlı RVSWI analizi .....                                              | 60 |

## ÖZET

**Amaç:** Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği(FMY), sol kalp yetersizliği olan hastalarda sol ventrikül dolum basıncı ve pulmoner arter basınçlarını artıran ilave bir faktördür. Ancak ciddi FMY'nin özellikle ileri evre kalp yetersizliğinde sağ ventrikül(sağV) fonksiyonu üzerindeki etkisi iyi bilinmemektedir. İleri evre kalp yetersizliğinde sağV fonksiyonu prognostik öneme sahiptir ve sağV fonksiyonları invaziv ve non-invaziv parametreler ile değerlendirilebilmektedir. Çalışmamızda kalp nakli adaylarında ciddi FMY'nin triküspit anüler plan sistolik yer değiştirme(TAPSE) ve sağ ventrikül stroke work indeksi(RVSWI) gibi sağ ventrikül fonksiyonlarını yansıtan parametreler üzerindeki etkisini araştırma amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza Ocak 2015 ile Ocak 2017 arasında kalp transplantasyonu için yönlendirilen son dönem kalp yetersizliği olan 282 hasta(EF < % 25 ve 18-70 yaş) dahil edildi. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı ve tüm hastaların tıbbi geçmişi, demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri, komorbid hastalıkları, New York Kalp Derneği fonksiyonel sınıfı, Mekanik Dolaşım Destek Cihazları Kurumlararası Kayıt Sistemi(INTERMACS) derecesi, ekokardiyografik incelemesi ve sağ kalp kataterizasyonu hemodinamik verileri alındı. Toplam 282 hasta(250 erkek, 32 kadın), ciddi ve ciddi olmayan FMY olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Şiddetli FMY, EROA  $\geq 20$  mm<sup>2</sup> ve RV  $\geq 30$  ml olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Seksen altı hastada ciddi FMY varken, 198 hastada ciddi olmayan FMY mevcuttu. Gruplar arasında sol ventrikül EF(LVEF), NYHA fonksiyonel sınıfı, INTERMACS derecesi ve kalp yetmezliği süresi açısından fark bulunmadı( $p > 0.05$ ). Ciddi FMY'nde ciddi olmayan FMY'ne kıyasla kalp debisi(CO), kardiyak indeks(CI), atım hacmi(SV), atım hacmi indeksi(SVI) ve sol ventrikül stroke work indeksi(LVSWI) daha düşüktü. Sistemik vasküler direnç(SVR) gruplar arasında benzerdi. Ciddi FMY'de pulmoner arter sistolik basıncı(PABs), pulmoner arter ortalama basıncı(PABm), pulmoner arter diyastolik basıncı(PABd) ve pulmoner arter kama basıncı(PAKB) ciddi olmayan FMY'ne göre daha yüksekti. Ciddi FMY olan hastalarda daha yüksek pulmoner vasküler direnç(PVR) ve pulmoner arter elastans(PaE) varken daha düşük pulmoner arter kapasitans(PaC) saptandı. RVSWI ve TAPSE gruplar arasında benzerdi.

**Sonuç:** Ciddi FMY olan hastalarda, RVSWI ve TAPSE ile değerlendirilen sağV fonksiyonlarında değişim olmaksızın; PVR, PaC ve PaE ile değerlendirilen pulmoner

ard yük artmaktadır. Sağ ventrikül adaptif yeniden şekillenmesi bu durumda etkili olabilir. Ciddi FMY ileri kalp yetersizliğinde sağV ard yükünü artırarak olumsuz sonuçlarla ilişkili olabilir.

**Anahtar kelimeler:** ileri evre kalp yetersizliği, fonksiyonel mitral yetersizliği, sağ ventrikül fonksiyonları, sağ ventrikül stroke work indeksi, triküspit anüler plan sistolik yer değiştirme



## ABSTRACT

**Aim:** A severe functional mitral regurgitation(FMR) had additive factor for left ventricular filling pressure and pulmonary arterial pressures in patients with left ventricular heart failure. But effect of severe FMR on RV function especially in advanced heart failure was not well-known. Right ventricular function has prognostic value in advanced heart failure and RV functions can be evaluated with invasive and non-invasive parameters. We aimed to investigate effect of severe FMR on the parameters that reflect right ventricular functions such as tricuspid annular plane systolic excursion(TAPSE) and right ventricular stroke work index(RVSWI) in heart transplant candidate patients.

**Materials and methods:** A total of 282 patients with end stage heart failure referred for heart transplantation were consecutively enrolled in the study between January 2015 and January 2017 (EF< %25 and ages 18-70 years). The files of patients were searched retrospectively and all patients' medical history, demographic characteristics, cardiovascular risk factors, comorbid illnesses, New York Heart Association(NYHA) functional class, The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support(INTERMACS) grades, echocardiographic evaluations and right heart catheterization performed were detected. A total of 282 patients(250 males, 32 females) were divided into two groups; namely; those with severe and non-severe FMR. The severe FMR was defined as effective regurgitation area  $\geq 20$  mm<sup>2</sup> and regurgitation volume  $\geq 30$  ml.

**Results:** Eighty six patients had severe FMR and 198 patients had non-severe FMR. There was no difference in terms of LVEF, NYHA and INTERMACS grades and heart failure duration among to groups( $p>0.05$ ). The cardiac output(CO), cardiac index(CI), stroke volum(SV), stroke volum index(SVI ) and left ventricular stroke work index(LVSWI) were lower in severe FMR compared to non-severe FMR. The systemic vascular resistance(SVR) was similar among to groups. The pulmonary arterial systolic pressure(PAPs), pulmonary arterial mean pressure(PAPm), pulmonary arterial diastolic pressure(PAPd), pulmonary artery wedge pressure(PAWP) were higher in patients with severe FMR than those with non-severe FMR. The patients with severe FMR had higher PVR and PAE value and lower PAC than patients with non-severe FMR. The RVSWI and TAPSE were similar among to groups.

**Conclusion:** The patients with severe FMR had higher pulmonary afterload assessed by PVR, PAC, and PAE without increase in right ventricular work assessed by RVSWI and Tapse. Adaptive remodeling of the right ventricle had effect on this finding. Severe FMR may be associated with adverse outcomes in advanced heart failure by increasing right ventricular afterload.

**Key words:** advanced heart failure, functional mitral regurgitation, right ventricular function, right ventricular stroke work index, tricuspid annular plane systolic excursion



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği, herhangi bir yapısal veya fonksiyonel hastalık sonucu ventrikül dolumunun ya da ejeksiyon yeteneğinin bozulduğu karmaşık bir klinik sendromdur. Son yıllarda tedavideki yüz güldürücü gelişmelere rağmen mortalitesi hâlâ yüksek ve prognozu kötüdür. Ejeksiyon fraksiyonunun azalması, kalp yetersizliğinde mortalitenin güçlü ön görücülerindendir. Ancak, kalp yetersizliği evresi ilerledikçe ejeksiyon fraksiyonunun prognostik değeri azalmaktadır, hatta kalp nakli için hasta seçiminin sadece sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna dayanarak yapılması yeterli değildir. Özellikle ileri evre kalp yetersizliğinde, nakil ve ventrikül destek cihazı tedavilerinde sağ ventrikül fonksiyonları önemli, bağımsız bir prognostik faktördür. Sağ ventrikül fonksiyonları, TAPSE gibi noninvaziv ekokardiyografik parametrelerle değerlendirilebileceği gibi, sağ ventrikül stroke work indeksi gibi invaziv hemodinamik kataterizasyon parametreleriyle de değerlendirilebilir.

Fonksiyonel mitral yetersizliği, mitral kapak yapısal olarak normal olduğu halde miyokard hastalığına bağlı olarak gelişen mitral yetersizliğidir. Çalışmamız, nakil adayı ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda sık görülen ve bağımsız prognostik faktörlerden olan ciddi fonksiyonel mitral yetersizliğinin sağ ventrikül fonksiyonlarına etkisini araştırmayı amaçlamıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

#### 2.1.1. Tanım

Kalp yetersizliği, kalpteki yapısal ve/veya işlevsel bozukluk sonucu kalp debisinde azalma ve/veya dinlenme ya da efor sırasında kalp basınçlarında yükselme oluşturan, hastalarda tipik belirti(nefes darlığı, ayak bileğinde şişlik ve yorgunluk gibi) ve bazen de bulguların(artmış juguler venöz basınç, akciğerde krepitasyon ve periferik ödem gibi) görülebildiği klinik bir sendromdur(1).

Mevcut kalp yetersizliği(KY) tanımı kendini klinik bulguların aşık hale geldiği aşamalarla sınırlamaktadır. Klinik bulgular başlamadan önce, hastalar KY prekürsörü olan asemptomatik yapısal ve işlevsel kardiyak anormalliklerle(sistolik ya da diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu) başvurabilirler. Bu prekürsörlerin tanınması önemlidir çünkü bunlar kötü sonlanımlar ile ilişkilidir. Öncül aşamasında tedaviye başlamak, asemptomatik sistolik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda mortaliteyi azaltabilir(2).

Altta yatan kardiyak nedeni göstermek KY tanısında önemlidir. Bu genellikle sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyona neden olan miyokardiyal hastalıktır. Bununla beraber kapaklar, endokard, perikard, ritm ve ileti sistemindeki anormallikler de KY'ye neden olabilir. Altta yatan kardiyak probelmin tanımlanması terapötik nedenlerden dolayı önemlidir, çünkü kesin patoloji kullanılan spesifik tedaviyi belirler(kapak hastalıklarında kapak tamiri ya da replasmanı, düşük EF'li kalp KY'de spesifik farmakolojik tedavi, taşikardiyomiyopatide kalp hızının azaltılması vb.)(1).

#### 2.1.2. Terminoloji

Kalp yetersizliğini tanımlamak için kullanılan ana terminoloji tarihseldir ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(EF) ölçümüne dayanmaktadır. Kalp yetersizliği, normal EF'li( $EF \geq 50$ , korunmuş EF'li kalp yetersizliği(HFpEF) ) olanlardan düşük EF'li( $EF < 40$ , düşük EF'li kalp yetersizliği (HFrEF) ) olanlara geniş bir hasta yelpazesi içerir. Sol ventrikül EF'si 40-49 arasında olan hastalar, şimdilerde orta düzey EF'li kalp yetersizliği(HFmrEF) olarak tanımladığımız gri alanı temsil etmektedir(Tablo-1)(1). Sol ventrikül EF'sine dayanan KY'li hastaların ayrımı, altta yatan farklı etiyolojiler, demografik özellikler, komorbiditeler ve tedaviye yanıt nedeniyle önemlidir(3).

Düşük EF'li kalp yetersizliğinde morbidite ve mortalite azaltıcı tedavilerin aksine korunmuş EF'li kalp yetersizliğinde şimdiye kadar sonuçların iyileştirilmesinde etkili olduğu gösterilen farmakolojik tedavi yoktur(4).

**Tablo 1:** Korunmuş (KEF-KY), orta düzey (ODEF-KY) ve düşük (DEF-KY) ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin tanımı

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

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

<sup>a</sup>Bulgular kalp yetmezliğinin erken döneminde(özellikle KEF-KY) ve diüretiklerle tedavi edilen hastalarda bulunmayabilir.

<sup>b</sup>BNP>35 pg/ml ve/veya NT-proBNP>125 pg/mL.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY tanısı koymak, DEF-KY tanısını koymaktan daha zordur. KEF-KY'de sol ventrikül dilate genellikle dilate değildir, bunun yerine sol ventrikül duvar kalınlığında artış ya da dolum basınçlarının artmasına bağlı sol atriyum boyutunda artış mevcuttur. Çoğunda, KY nedeninin sol ventrikül dolumunun ve emme kapasitesinin bozulmasına bağlı gelişen diyastolik işlev bozukluğu(bu nedenle 'diyastolik KY' terimi doğmuştur) olduğu kabul edilir. Bununla birlikte, DEF-KY olan hastaların çoğunda (sistolik KY olarak adlandırılır) diyastolik disfonksiyon da mevcuttur ve KEF-KY olan hastalarda sistolik fonksiyonda hafif anormallikler gösterilmiştir. Bu yüzden korunmuş ya da azalmış sistolik işlev terimi yerine korunmuş ya da azalmış EF terimi tercih edilmektedir(5).

Önceki KY rehberlerinde KEF-KY ile DEF-KY arasında gri alan mevcuttu(6). EF %40-49 olan bu hastalar artık ODEF-KY olarak tanımlanmaktadır. ODEF-KY olan

hastalar büyük ölçüde hafif sistolik disfonksiyonla beraber diyastolik disfonksiyon özellikleri taşır. ODEF-KY'nin ayrı bir grup olarak tanımlanması, bu hasta grubunun altta yatan özelliklerine, patofizyolojisine ve tedavisine yönelik araştırmaları teşvik etmektedir(1).

Farklı KY tiplerini tanımlamak için kullanılan terimler şaşırtıcı olabilmektedir. KY, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) işlevsel sınıflamasına göre derecelendirilen semptomatik bir sendromdur. Tipik KY belirti ve bulgularını hasta hiç sergilememişse asemptomatik sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bir süredir KY olan hastalar ise kronik KY olarak tanımlanır. Tedavi ile en az bir aydır kontrol altında olan hastalar için kararlı stabil terimi kullanılır. Eğer kronik kararlı KY kötüleşirse dekompanse kalp yetersizliği olarak tanımlanır. Bu, akut olarak aniden gelişerek veya subakut tarzda ilerleyerek hastane başvurusu gerektirebilir. Yeni(de novo) KY ise yine ani olarak akut miyokard enfarktüsü sonrası da gelişebilir. Konjestif KY terimi ise konjesyon bulgularının olduğu akut veya KY'yi ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Bu terimlerin çoğu veya tümü, hastalığın evresine göre aynı hasta için farklı zamanlarda kullanılabilmektedir(1).

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Kalp yetersizliğinin global insidans ve prevalans oranları, KY nedeni ile hastane yatışlarının ve ölümlerin artması, KY hastalarının bakım ve tedavi maliyetleri nedeni ile salgın boyutuna ulaşmıştır. KY'nin genel prevalansının, kısmen kalp hastalıkları (örneğin miyokardiyal enfarktüsü, kapak kalp hastalığı, aritmiler vb.) için mevcut tedavilerin hastaların daha uzun süre hayatta kalmalarını sağladığı için artmakta olduğu düşünülmektedir. Dünya çapında, KY neredeyse 23 milyon insanı etkilemektedir. ABD'nde en yeni epidemiyolojik veriler, 5.7 milyon Amerikalının KY olduğunu ve 2030 yılına kadarki prevalansın mevcut tahminlerden % 25 fazla olacağını öne sürmektedir(7). Genel Avrupa popülasyonunda semptomatik KY'nin tahmini prevalansı ABD'ndekine benzer ve % 0,4 ile % 2 arasında değişmektedir(8). Türkiye'de ise HAPPY çalışmasının verilerine göre KY prevalansı %2,9 saptanmıştır(9).

Kalp yetersizliği prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ve 65 yaşın üstündeki kişilerin % 4 ile % 8'ini etkilemektedir. KY'nin göreceli insidansı tüm yaş grupları içinde erkeklere göre daha düşük olmasına rağmen, kadınlar daha uzun yaşam

beklentileri nedeni ile KY vakalarının en az yarısını oluşturmaktadır. KY olan hastaların yaklaşık yarısını KEF-KY oluşturur ve DEF-KY ile dengededir(10).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY prevalansı yaşla birlikte dramatik bir şekilde artmaktadır ve kadınlarda her yaşta erkeklere göre daha fazladır(1). KEF-KY prevalansı, belki de nüfusun yaşlanmasına ve KEF-KY'nin daha fazla tanınmasına bağlı olarak artmaktadır. Bu veriler ayrıca KEF-KY'nin KY sendromunun önemli bir nedeni olduğunu vurgulamaktadır(11). HAPPY çalışmasında ise Türkiye’de kadın ve erkek cinsiyet arasında KY prevalansı benzer bulunmakla birlikte EF <%50 olan KY alt grubunda erkek cinsiyet prevalansının, EF >%50 olan alt grupta da kadın cinsiyet prevalansının daha yüksek olması dikkat çekmektedir(9).

#### **2.1.4. Patogenezi**

Kalp yetersizliği indeks bir olaydan sonra başlayan ilerleyici bir bozukluk olarak kalp kasına zarar verir ve sonuç olarak miyosit kaybıyla sonuçlanabilir ya da miyokardın kuvvet üretme yeteneğini bozarak kalbin normal kasılmasına engel olur. Bu indeks olay, miyokard infarktüsünde olduğu gibi ani başlayabilir ya da genetik kardiyomiyopatilerin çoğunda olduğu gibi hemodinamik basınç ve hacim yüklenmesine bağlı olarak kademeli ya da sinsi başlangıçlı olabilir. Bu olayların ortak özelliği hepsinin bir şekilde kalbin pompalama kapasitesini azaltmasıdır. Çoğu durumda hastalar asemptomatik kalır. Bu hastaların asemptomatik olmasının mekanizması net anlaşılamamakla birlikte kompensatuar mekanizmaların devreye girmesi ile sol ventrikül fonksiyonu fizyolojik aralıkta tutulur ve fonksiyonel kapasite korunur. Ancak nörohumoral ve sitokin sistemlerinin sürekli aktivasyonu ve sol ventrikül yeniden şekillenmesi(remodelling) semptomatik kalp yetmezliğine ilerlemeye neden olur(11):

1.Nörohumoral aktivasyon: Giderek artan bilimsel ve klinik kanıtlar, kalp yetmezliğinin kalp ve dolaşım sistemi üzerine zararlı etkileri olan biyolojik aktif moleküllerin aşırı salgılanması sonucu ilerlediğini gösterir(12). KY kompensasyon mekanizması olarak adrenerjik sinir sistemi, renin anjiyotensin aldosteron sistemi(RAAS) aktive olur ve nörohormonların salınımı artar. Böylece vücutta su ve tuz tutulumu artar, periferik arteriyel vazokonstriksiyon olur ve miyokardiyal kontraktilite artar. Aslında nörohormon terimi nöroendokrin sistemden salınan molekülleri tarif etmek için kullanılsa da, bu grupta yer alan norepinefrin(NE) ve

anjyotensin II'nin kalpte de sentezlenerek otokrin ve parakrin etkilerinin olduğu son yıllarda ortaya koyulmuştur.

2.Sol ventrikül yeniden şekillenmesi: Nörohormonal kavram, başarısız kalpte hastalığın ilerlemesinin birçok yönünü açıklasa da, artan klinik kanıtlar mevcut nörohormonal modellerin bu progresyonun temelini tam olarak açıklayamadığını düşündürmektedir. Nörohormonal antagonistlerin stabilize olmasına ve bazı durumlarda KY'de hastalık sürecinin bazı yönlerini tersine çevirmesine rağmen, hastaların büyük çoğunluğunda, daha yavaş bir oranda olsa da ilerlemesi bunu desteklemektedir(11). Progresif sol ventrikül yeniden şekillenmesi, sol ventrikül performansının zamanla bozulmasıyla direkt ilişkili mekanizmadır(13). Bu süreçte, kardiyak miyosit ve ekstrasellüler matriks komponentlerin yapı ve volümünde, sol ventrikül geometrisinde değişiklikler gerçekleşir. Miyositlerde eksitasyon-kontraksiyon değişiklikleri, hipertrofi, progresif miyosit kaybı, beta-adrenerjik sinyalde desensitizasyon en belirgin değişikliklerdir. Ayrıca tümör nekroz faktörü(TNF) ve interlökin 1(IL-1) sikotinlerinin de kardiyak hasara yanıt olarak miyokard tarafından lokal salınımı, yeniden şekillenme sürecinde etkilidir. Hatta, KY hastalarında, proinflatuar sitokin olan TNF artmış seviyeleri adverse olaylarla ilişkili bulunmuştur(14).

3.Sol ventrikül tersine yeniden şekillenmesi: Klinik çalışmalar, KY morbiditesini ve mortalitesini azaltan medikal ve cihaz tedavilerinin, solV hacmi ve kütlesinin azalmasına neden olduğunu ve ventrikülün daha normal olan eliptik şeklini geri aldığını göstermiştir. Bu sürece 'tersine yeniden şekillenme' denilmektedir. Mekanizması tam olarak çözülememiş olsa da çeşitli çalışmalarda gen ekspresyonları üzerindeki değişikliklerle bunun gerçekleştiği düşünülmektedir(11).

### **2.1.5. Sınıflandırma**

Kalp yetersizliği olan hastalar semptomlarına ve hastalığın evresine göre sınıflandırılır. Amerikan Kalp Cemiyeti/Amerikan Kalp Derneği(ACC/AHA)'nin kalp yetersizliğini evreleme yaklaşımı hastalığın gelişim ve ilerlemesinin önemini vurgulamaya yönelikken(15), New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflaması, KY olanlarda egzersiz toleransına odaklanmaktadır(Tablo-2). Daha sübjektif olmasına rağmen NYHA sınıflaması sıklıkla kullanılır(16). Her iki sistemin birlikte kullanılması klinisyen iletişimi ve hasta prognozunu değerlendirme açısından yarar sağlar. Killip sınıflaması akut koroner sendrom sonrası dekompanse KY

bulgularının şiddetinin sınıflandırılmasına yöneliktir ve 30 günlük mortalitenin önemli bir belirleyicisidir(17).

**Tablo 2:** Kalp yetersizliğinde ACC/AHA Sınıflaması ve NYHA Sınıflaması

| ACC/AHA Sınıflaması                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NYHA Sınıflaması |                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                       | Kalp yetersizliği gelişmesi yönünden riskli olan hastalardır. Bu hastalarda kalp yetersizliğinin bulgu ve semptomları yoktur. Ventriküllerde ve kapaklarda yapısal veya fonksiyonel bozukluklar yoktur. Örneğin; sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus.                                                                                                                          |                  |                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                       | Yapısal kalp hastalığı gelişen hastalardır. Bu hastalarda kalp yetersizliği gelişme ihtimali yüksektir. Kalp yetersizliğinin bulgu ve semptomları yoktur. Örneğin; sol ventrikül hipertrofisi, büyük dilate ventriküller, kapak hastalığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü.                                                                                                                                    | I                | Kalp hastalığı olan ama fiziksel aktivite kısıtlaması olmayan hastalardır. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz.                                                                |
| Altta yatan kalp hastalığı nedeniyle hâli hazırda ya da önceden kalp yetersizliği semptomları olması. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | I                | Kalp hastalığı olan ama fiziksel aktivite kısıtlaması olmayan hastalardır. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz.                                                                |
|                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | II               | Kalp hastalığı olan ve fiziksel aktiviteleri hafif kısıtlı hastalardır. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.                                 |
|                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | III              | Kardiyak hastalığı olan ve bu hastalığın fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılığa neden olduğu hastalardır. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar. |
|                                                                                                       | İleri düzey tedavilere rağmen kalp yetersizliğinin belirgin semptomları olan hastalardır. Bu hastalar özel müdahale gerektirirler. Örneğin; hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, devamlı hastane bakımı gerektiren, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, semptomların rahatlaması için evde devamlı intravenöz ilaç tedavisi alan hastalar veya mekanik dolaşım için destek cihazı uygulanan hastalar. | IV               | Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdüremez. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.                                                               |

### 2.1.6. Etiyoloji

Kalp yetersizliği nedenleri için kararlaştırılan tek bir sınıflandırma sistemi yoktur. Birçok hastada KY'ye neden olabilecek kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan farklı patoloji mevcuttur. Bu farklı patolojilerin tanımlanması, spesifik terapötik fırsatlar sunabileceğinden, tanısal çalışmanın bir parçası olmalıdır(1). KY etiyolojileri:

- Miyokard hastalıkları

- 1- İskemik kalp hastalığı

- o Miyokardiyal skar
- o Miyokardiyal stunning/hibernasyon
- o Epikardiyal koroner arter hastalığı
- o Anormal koroner mikrosirkülasyon
- o Endoteliyal disfonksiyon

- 2- Toksik hasar

- o Madde kullanımı: alkol, kokain, amfetamin
- o Ağır metal: bakır, demir, kobalt
- o İlaçlar: antrasiklinler, trastuzumab, antidepresanlar, NSAİD
- o Radyasyon

- 2- İmmunolojik ve inflamatuvar hasar

- o Enfeksiyöz: bakteri, mantar, parazit (chagas), virüs (HIV/AIDS)
- o Nonenfeksiyöz: lenfositik miyokardit, otoimmün hastalıklar, hipersensitivite ve eozinofilik miyokardit

- 3- İnfiltrasyon

- o Malignansi: direk infiltrasyon ya da metastaz
- o Malignansi dışı: hemokromatozis, amiloidozis, sarkoidozis,

Pompe hastalığı, Fabry hastalığı

- o Genetik nedenler: HCM, ARVD, sol ventrikül non compaction, restriktif kardiyomiyopati

- o Metabolik nedenler

✓ Hormonal: Tiroid paratiroid hastalıkları, büyüme hormonu eksikliği, Addison hastalığı, diyabetes mellitus

- ✓ Nutrisyonel: Tiamin eksikliği, karnitin, demir, selenyum eksikliği

- Anormal dolum durumları
  - 1- Hipertansiyon
  - 2- Kapak ve miyokardiyal yapısal defektler
  - Kazanılmış: mitral, triküspit, aort , pulmoner kapak hastalıkları .:
  - Genetik: atrial septal defekt, ventriküler septal defekt
  - 3- Perikardiyal ve endokardiyal patolojiler: perikardiyal efüzyon, konstruktif perikardit; FMF, endokardiyal fibroelastoz
  - 4- Yüksek debili durumlar: anemi, tirotoksikoz, gebelik, sepsis, arteriovenöz fistül
  - 5-Volüm yüklenmesi: böbrek yetmezliği
- Aritmiler
  - 1- Taşıaritmiler : atrial ventriküler aritmi
  - 2- Bradiaritmiler : sinüs nod disfonksiyonu, ileti anormallikleri

#### **2.1.7. Belirti ve bulgular**

KY tanısı, özellikle erken evrelerde, zor olabilmektedir(18-22). Semptomlar genellikle spesifik değildir ve bu nedenle KY ve diğer problemler arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmaz. KY'nin pek çok bulgusu, sodyum ve su tutulumundan kaynaklanır, bu yüzden de özgül değildir(Tablo-3). Çevresel (periferik) ödemin de başka birçok nedeni vardır ve özellikle özgüllüğü olmayan bir bulgudur ayrıca diüretik tedavi ile hızla gerileyeceğinden bu tedaviyi almakta olan hastalarda saptanmayabilir. Bu durumda tedavi alan hastaları değerlendirmek daha da güçleşir. Yüksek juguler ven basıncı ve kalp tepe vurusunun yer değiştirmesi gibi daha özgül bulguları tespit etmek daha da zordur ve bu yüzden tekrarlanabilirliği daha azdır (aynı hastayı muayene eden farklı hekimler arasında görüş birliği zayıftır)(23-25).

Belirti ve bulguların saptanması ve yorumlanması, obez bireylerde, yaşlılarda ve kronik akciğer hastalığı olanlarda özellikle zor olabilir(26,27). KY olan genç hastalar genellikle yaşlı hastalarla karşılaştırıldığında farklı bir etiyoloji, klinik tablo ve sonuçlara sahiptir(28,29).

**Tablo 3: Kalp yetersizliği belirti ve bulguları**

| Belirtiler                                                                                                                                                                                            | Bulgular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipik                                                                                                                                                                                                 | Daha özgül                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nefes darlığı<br>Ortopne<br>Paroksizmal nokturnal dispne<br>Egzersiz toleransında azalma<br>Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması<br>Ayak bileği ödemi                  | Juguler venöz dolgunluk artışı<br>Hepatojuguler reflü<br>Üçüncü kalp sesi (S3 gallop ritmi)<br>Apikal vurunun sola kayması                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Daha az tipik                                                                                                                                                                                         | Daha az özgül                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Gece gelen öksürük<br>Hışıltı (wheezing)<br>Şişkinlik hissi<br>İştahsızlık<br>Konfüzyon (özellikle yaşlılarda)<br>Depresyon<br>Çarpıntı<br>Senkop<br>Bendopne(öne eğilmekle nefes darlığı olması)(30) | Kilo artışı (>2kg/hafta)<br>Kilo kaybı (ileri evrede)<br>Kaşeksi<br>Kalp seslerinde üfürüm<br>Periferik ödem<br>Akciğer krepitasyonu<br>Akciğerlerde havalanma azlığı ve akciğer bazallerinde perküsyonda matite alınması<br>Taşikardi<br>Düzensiz nabız<br>Takipne<br>Cheyne stokes solunumu<br>Hepatomegali<br>Asit<br>Soğuk ekstremiteler<br>Oligüri<br>Daralmış nabız basıncı |

Her hastadan detaylı bir anamnez alınmalıdır. Potansiyel kardiyak hasar sebebi taşımayan hastalarda kalp genellikle olası değilken, miyokard infarktüsü öyküsü olan hastalarda uygun bulgu ve belirtiler varlığında kalp yetersizliği yüksek olasılıklıdır(18-21). Her başvuruda, semptomlar ve KY belirtileri, özellikle konjesyon belirtileri dikkatle değerlendirilmelidir. Semptom ve belirtiler, hastanın tedaviye yanıtını ve zaman içindeki gelişimini izlemede önemlidir. Tedaviye rağmen semptomların devam etmesi, genellikle ek tedavi ihtiyacını gösterir ve semptomların kötüleşmesi ciddi bir gelişmedir ve acil tıbbi müdahaleyi gerektirebilir(1).

## 2.1.8. Tanısal Değerlendirme

### 2.1.8.1. Laboratuvar tetkikleri

Klinik olarak, KY sendromu ile ilişkili potansiyel geri döndürülebilir ve düzeltilebilir nedenleri tanımak, komorbiditeleri belirlemek, tedavi öncesi ve sırasındaki anormallikleri izlemek ve düzenlemek ve hastalığın ağırlığını belirlemek için değerlendirilir(31). Yeni başlangıçlı KY'li ve kronik KY'nin akut dekompanseasyonu olan hastalarda elektrolitler, kan üre nitrojen (BUN), serum kreatinin, hepatik enzimler, açlık lipit profili, tiroid hormonları, transferrin satürasyonu, ürik asit, tam kan sayımı ve idrar tahlili yapılmalıdır. Natriüretik peptitler, teşhis için olduğu kadar, prognoz için de son derece yararlı olabilir. Seçilmiş hastalarda hemakromatozis, romatolojik hastalıkları, amiloidoz, feokromositoma gibi hastalıklardan şüphe edildiğinde bunlara yönelik tanısal testler yapılmalıdır(11). Hematolojik anormallikler kalp yetersizliği olan hastalarda siktir ve neredeyse %40'ında mevcuttur. Düşük hemoglobin düzeyleri daha ciddi KY semptomları, azalmış egzersiz toleransı ve yaşam kalitesi ve artmış mortalite ile ilişkilidir(32). Kalp yetersizliği olan hastalarda özellikle akut dekompanseasyon döneminde sodyum anormallikleri yaygındır ve prognostik önem taşır(33). Hiponatremi, bozulmuş bilişsel ve nöromüsküler fonksiyonla ilişkilidir ve mevcut ve inatçı olduğunda, uzun hastanede kalış süresi ve yüksek mortalite riski için güçlü bir şekilde prognostiktir(34). Böbrek fonksiyon bozukluğu KY hastalarında sık görülür ve renal konjesyon, yetersiz kardiyak output veya komorbid durumdan kaynaklanır(35). Akut dekompanse KY nedeni ile hastane yatışı olan hastalarda, kayıtlar % 60 ila % 70 oranında azaltılmış glomerüler filtrasyon oranı olduğunu gösterir(36). Bu durum başlangıçtaki BUN ve serum kreatinininden bağımsız olarak mortalite ön görücüsüdür(37).

Natriüretik peptitlerin plazma konsantrasyonu, ekokardiyografiye ulaşımın kısıtlı olduğu durumlarda, özellikle akut olmayan ortamda başlangıç tanı testi olarak kullanılabilir. Yükselmiş NP'ler, daha fazla kardiyak incelemeye ihtiyaç duyanları tanımlarken, cut off değerinin altı kardiyak disfonksiyonun dışlanması için ekokardiyografi gerektirmez. Normal plazma NP konsantrasyonları olan hastalarda KY olası değildir. Akut olmayan biçimde karşımıza çıkan hastalarda uygun dışlayıcı değeri NT-proBNP için 125 pg/mL ve BNP için 35 pg/mL'dir. Akut başlangıçlı veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama değeri, NT-proBNP için 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL, mid-regional atriyal(veya A tipi) natriüretik peptidin(MR-proANP) 120 pg/mL'dir. Akut olmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin KY

tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür(38-43). Tanı değerleri, DEF-KY ve KEF-KY için benzerdir; ortalama olarak, KEF-KY için değerler DEF-KY için olduğundan daha düşüktür(44). KY'de tanısal faydasını zayıflatabilecek yüksek NP'lerin kardiyovasküler ve non-kardiyovasküler nedenleri vardır. Bunlar arasında AF, yaş ve böbrek yetmezliği NP ölçümlerinin yorumlanmasını engelleyen en önemli faktörlerdir(45). Diğer taraftan, obez hastalarda NP düzeyleri orantısız olarak düşük olabilir(46).

#### **2.1.8.2. Elektrokardiyografi (EKG)**

Elektrokardiyografi (EKG) KY şüphesi olan hastanın ilk değerlendirmesinin standart bir parçasıdır(11). KY olan hastalarda EKG nadiren normaldir fakat nonspesifik bulgular içerebilir (22,23,47,48). EKG'de bazı anormallikler KY etiyojisi(miyokard infarktüsü) hakkında bilgi verebileceği gibi tedavi için de yol gösterici olabilir(AF'de antikoagülasyon, bradikardi için pacemaker, QRS genişliğine göre CRT gibi). İntraventriküler ileti gecikmeleri, QRS süresi ve QT süresi prognozla ilişkili EKG bulgularıdır.

Holter monitorizasyonu sıklıkla gizli aritmilerin saptanmasında ve aritmi yükünün belirlenmesinde yararlıdır(31).

#### **2.1.8.3. Göğüs radyogramı**

Görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemelere rağmen, göğüs radyogramı, değerlendirmenin yararlı bir bileşeni olmaya devam etmektedir(11). Özellikle akut dönemde pulmoner venöz konjesyonu ve ödemin saptanmasında sıklıkla kullanılır. Kardiyomegali önemli bir bulgu olmasına rağmen ciddi sol ventrikül disfonksiyonunda her zaman kardiyomegali görülmez(48,49). Ayrıca mevcut şikayetlere sebep olabilecek pulmoner nedenlerin saptanmasında da yardımcıdır.

#### **2.1.8.4. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi, kardiyak anatomi (örn. hacimler, geometri, kütle) ve işlevler (örn. solV işlevleri ve duvar hareketleri, sağV işlevleri, pulmoner arter basıncı, perikard) ile ilgili bilgiler sağlamaktadır. Standart yetişkin TTE muayenesi 2D, M-mode ve Doppler görüntüleme kombinasyonundan oluşur(11).

Kalp yetersizliğinde ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmeler:

İki boyutlu ve "M-Mod" ekokardiyografi:

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

Doppler ekokardiyografi:

Kalp Atım hacmi ve kalp debisi

- Dp/dt
- Miyokard performans indeksi (MPI, "Tei indeksi")
- Renkli doku Doppler ekokardiyografi

"Strain" ve "strain hız" görüntüleme:

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

Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde LVEF, hacimlere, ön yüke, ard yüke, kalp hızına ve kapak işlevlerine bağlı olduğu için bir kasılma göstergesi değildir ve atım hacmi ile aynı anlama gelmez. Atım hacmi, KEF-KY hastalarında ve solV konsantrik hipertrofisinde azalabilirken, DEF-KY hastalarında solV genişlemesine bağlı olarak korunabilir. EF belirgin mitral yetersizliği olan hastalarda korunabilir (ve atım hacmi azalır). Bu yüzden EF klinik bağlamda yorumlanmalıdır.

Ejeksiyon fraksiyonunu değerlendirmede önerilen ekokardiyografik yöntem modifiye biplan Simpson yöntemidir. Ancak, bu yöntem endokard sınırının hassas bir şekilde çizilmesine bağlı olduğu için, görüntü kalitesinin yetersiz olduğu durumlarda (endokard sınırının <80'inin yeterli olarak görüntülenmesi) endokard sınırlarını belirlemek için bir kontrast madde kullanımı önerilmektedir(50). Doğrusal boyutlardan EF hesaplama yöntemleri, olan Teichholz ve Quinones yöntemleri özellikle bölgesel solV işlev bozukluğu olan hastalarda hatalı sonuçlanabilir; aynı

durum solV sistolik işlevlerini değerlendirmede kullanılan bir diğer teknik olan fraksiyonel kısalma için de geçerlidir. Bu yöntemler ve görsel EF değerlendirmesi (eye balling) önerilmemektedir (51).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY ve ODEF-KY hastalarında altta yatan patofizyolojik bozukluğun solV diyastolik işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir ve bu yüzden bu tip KY'nin tanısında solV diyastolik işlev bozukluğunun teşhisi esastır(52,53). Doku Doppler görüntülerden elde edilen ve mitral anülüsünden ölçülen erken diyastolik miyokardiyal hızlar ( $e'$ ) miyokardiyal relaksasyonun değerlendirilmesini sağlar. Normal bir  $e'$  (gerçek zamanlı pulsed TDI ile ölçülen,  $>8$  cm/s septal,  $>10$  cm/s lateral veya  $>9$  cm/s ortalama) KY hastalarında çok nadirdir.  $E/e'$  oranı, solV doluş basınçları ile ilişkilidir. Bu yüzden, solV diyastolik işlev bozukluğunun ekokardiyografik kanıtı azalmış  $e'$  ( $e'$  ortalama  $<9$  cm/s) veya artmış  $E/e'$  oranı ( $>15$ ) veya bu parametrelerin birleşiminden oluşur. En az iki anormal ölçüm ve/veya AF varlığı tanı olasılığını kuvvetlendirir(54,55). Diyastolik disfonksiyonun 4 evresi vardır. Evre 1 diyastolik disfonksiyonda anormal relaksasyon olup dinlenme esnasında minimal semptom veya semptomsuz hastalardır. Evre 2 diyastolik disfonksiyonda mitral akım velositelerinde yalancı normalizasyon örneği ve dinlenme esnasında artmış dolum basınçları vardır. Evre 3'te diyastolik disfonksiyon restriktif geri dönüşümlü dolum örneği tanımlayıp dinlenme esnasında ciddi artmış dolum basınçları saptanır. Son dönem kalp yetersizliği hastalarında yoğun diürece rağmen ciddi kompliyans bozukluğu olabilir ve ciddi restriktif bulgular saptanabilir. Evre 4 restriktif geri dönüşümsüz dolum örneğiyle karakterizedir. Bu durum daha ciddi klinik ve hemodinamik tabloya sebep olur. Prognoz açısından önemli bir bulgudur(56,57).

Ekokardiyografi incelemesinin zorunlu bir ögesi, sağ ventrikül(sağV) ve sağ atriyal (sağA) boyutlar, sistolik fonksiyonu ve pulmoner arter basıncı tahmini dahil olmak üzere, sağV yapısının ve fonksiyonunun değerlendirilmesidir. SağV sistolik fonksiyonunu yansıtan parametreler arasında, triküspid anüler plan sistolik hareket(TAPSE; anormal TAPSE  $<15-17$  mm SağV sistolik disfonksiyonunu gösterir) ve doku dopplerden türetilmiş triküspit lateral anüler sistolik hız ( $s'$ ) ( $s'$  hız  $<9,5$  cm/s sağV sistolik disfonksiyonunu gösterir) çok önemlidir(50,58). Sistolik pulmoner arter basıncı, maksimal triküspit regurjitan jetin ve triküspit sistolik gradiyentin optimal bir kayıttan elde edilmesi ile birlikte, inferior vena kava (IVC) boyutu ve solunumla varyasyonu temelinde sağA basıncı tahmini ile elde edilir(59). SağV boyutu, çoklu akustik pencereler kullanılarak geleneksel iki boyutlu ekokardiyografi ile rutin olarak

değerlendirilmelidir. Üç boyutlu ekokardiyografide deneyim sahibi olan laboratuvarlarda, SağV hacimlerinin bilinmesi klinik olarak önemli olduğunda, SağV hacimlerinin üç boyutlu ölçümü önerilmektedir(60).

Günümüzde KY hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem "strain" görüntüleme teknikleridir. Hem bölgesel kalp fonksiyonlarının hem de subklinik ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesinde bu yöntem ön plana çıkmaktadır. KY'nin, standart ekokardiyografi ile henüz saptanamadığı dönemde belirlenebilmesi, geri dönüşümsüz ventrikül disfonksiyonunun ve kalp yetersizliğinin engellenmesinde büyük öneme sahiptir (61). Hız vektör görüntüleme, diğer "strain" görüntüleme yöntemine göre ise daha yeni bir yöntemdir.

Kalp yetersizliğinin rutin tanısal değerlendirmesinde transözofageal ekokardiyografi (TEE) gerekli değildir; bununla birlikte, kapak hastalığı, şüpheli aort diseksiyonu, şüpheli endokardit veya konjenital kalp hastalığı olan ve kardiyoversiyon gerektiren AF hastalarında intrakaviter trombusun dışlanması gibi durumlarda gerekli olabilir(1).

İndüklenebilir iske mi değerlendirilmede, miyokard canlılığı ve kapak hastalığı olan hastaların bir kısmında (dinamik mitral yetersizliği, düşük akımlı-düşük gradientli aort darlığı gibi) egzersiz veya farmakolojik stres ekokardiyografisi kullanılabilir(62,63).

#### **2.1.8.5. Kardiyak manyetik rezonans ( KMR) görüntüleme**

Kardiyak MR, hem sol hem de sağ ventriküllerin hacimleri, kütlesi ve EF ölçümleri için altın standart olarak kabul edilmektedir. Non-diagnostik ekokardiyografik çalışmalarda (özellikle sağ kalbin görüntülenmesi için) en iyi alternatif kardiyak görüntüleme yöntemidir ve karmaşık konjenital kalp hastalıkları olan hastalarda tercih edilen yöntemdir(64-66)KMR, miyokard fibrozunu T1 haritalaması ile birlikte geç gadolinyum artışı (LGE) kullanarak değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir ve KY etiyolojisinin belirlenmesi için yararlı olabilir(64,67).

#### **2.1.8.6. Nükleer görüntüleme**

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi [single-photon emission computed tomography (SPECT)], KAH'dan şüphelenildiği durumlarda iske mi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanışlı olabilir ve tanısal olduğu kadar prognostik bilgi de

sağlar(68). Pozitron emisyon tomografi (PET) (tek başına veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile birlikte) iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanılabilir(69).

#### **2.1.8.7. Kardiyopulmoner egzersiz testi**

Egzersiz intoleransı KY'nin temel semptomudur. Buna rağmen, egzersiz toleransının kantifikasyonu zordur; NYHA kriterleri veya 6 dakikalık yürüme testi gibi standart yaklaşımlar, sübjektif ve işlevsel kapasiteye duyarlı olmayan ölçümlerdir. Daha kesin bilgiye ihtiyaç duyulduğunda, kardiyopulmoner egzersiz testi sıklıkla kullanılır çünkü egzersiz toleransının nedenlerinin belirlenmesine, egzersiz kapasitesinin nicelleştirilmesine ve standart stres testinden rutin olarak temin edilemeyen önemli fizyolojik bilgilerin verilmesine izin verir. Kalp nakli öncesi rutin değerlendirmenin standart bir parçasıdır(70). Zirve oksijen ihtiyacı 12 ml/kg/dak altında olan ve/ya da yaşa göre beklenen egzersiz kapasitesi % 50'nin altında olan, 6 dakikalık submaksimal yürüme testinde 300 metrenin altında mesafe alınması kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir(71).

#### **2.1.8.8. Girişimsel tanı yöntemleri**

##### **2.1.8.8.1. Koroner anjiyografi**

Medikal tedaviye dirençli angina pectoris, semptomatik ventriküler aritmi veya kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda, eğer hasta koroner revaskülarizasyon için uygunsa koroner anjiyografi düşünülmelidir. İnvaziv olmayan testlerde geri döndürülebilir miyokard iskemisinin kanıtları olan hastalarda, özellikle EF de azalmışsa, anjiyografi düşünülmelidir(72).

##### **2.1.8.8.2. Sağ kalp kateterizasyonu**

Sağ kalp kateterizasyonu, hemodinami ve dolum basınçlarının kesin olarak değerlendirilmesini sağlar. Bu nedenle, hastanın semptomlarının nedeni konusunda belirsizlik olduğunda (konstruktif ya da restriktif kardiyomiyopati) ve tedaviye karar aşamasında kesin ölçümlerin gerekli olduğu durumlarda(kalp transplantasyonu için hasta seçimi gibi) kataterizasyon önerimli yarar sağlar. Sağ kalp kateterizasyonu ayrıca, klinik olarak anlamlı hipotansiyon, sistemik hipoperfüzyon, inotrop tedaviye bağımlılık veya önerilen tedavilerin ayarlanmasına rağmen sürekli olarak şiddetli semptomlarla komplike olan KY olan hastalarda da değerlidir(11).

Ancak ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda tedaviyi yönlendirmek için yapılan pulmoner arter hemodinamik izleminin araştırıldığı ESCAPE çalışmasında hemodinamik izlemin morbidite veya mortalite yararı gösterilememiştir(73).

#### **2.1.8.8.3. Endomiyokardiyal biyopsi**

Miyokard biyopsisi, kendine özgü prognozu olan bir hastalıktan şüpheleniliyorsa veya hasta özel bir tedavi rejiminden faydalanabilecekse ve tanı konvansiyonel yöntemlerle yapılamıyorsa yapılır. Miyokardit ve infiltratif hastalık (amiloidoz gibi) şüphesi olan hastalarda endomiyokardiyal biyopsi tanıyı doğrulamak için gerekebilir(74). Biyopsi sonucu elde edilen bilgilerin tanı, tedavi ve prognostik yararları, prosedürün risklerine karşı tartılmalıdır.

#### **2.1.9. Kalp yetmezliğinde prognoz**

Morbidite ve mortalite için prognoz tahmini, hastaların, ailelerinin ve klinisyenlerin uygun tedaviye ve zamanlamasına(özellikle mekanik destek tedavisi, transplantasyon gibi) karar vermelerine yardımcı olur, sosyal hizmetlerin ve kaynakların planlanmasına yardımcı olur(1).

Bazı yeni çalışmalar, KY hastalarının mortalitesinin düzeldiğini öne sürse de, genel mortalite oranı mesane, meme, rahim ve prostat dahil olmak üzere birçok kanser için olduğundan daha yüksek seyretmektedir(75). KY hastalarında 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık %50 civarındadır. NYHA sınıf IV hastalarda yıllık mortalite %30-50 oranındadır. Framingham çalışmasının verilerine göre, erkeklerde ortalama sağ kalım 1,7 yıl iken, kadınlarda 3,2 yıldır. Beş yıllık sağkalım ise erkeklerde %25, kadınlarda %38'dir(11). Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında KY prognozu kadınlarda erkeklere göre daha iyidir. Ancak aynı derecede sol ventrikül disfonksiyonu olduğunda bile kadınların fonksiyonel kapasitesi erkeklere göre daha düşüktür.

Kalp yetersizliğinde ölümün %90'dan fazla sebebi kardiyovasküler kaynaklıdır. En önde gelen ölüm sebepleri ise kötüleşen KY(dekompansasyon) ve ani kardiyak ölümdür(76). "Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure"(MERIT-HF) çalışmasında NYHA sınıf II olan hastalar daha çok ani ölüm(%64) nedeniyle kaybedilirken, NYHA sınıf IV hastalarında ise ani ölüm daha azdır(%33) ve hastalar ağırlıklı olarak pompa yetersizliği nedeniyle kaybedilmektedir (77). Ancak son yıllarda epidemiyolojik çalışmaların verileri

göstermektedir ki; KY'ye bağlı mortalite aslında ilaç ve cihaz tedavisi çalışmalarında elde edilen mortalite değerlerinden daha yüksektir. Bunun sebebi de çalışmalardaki hasta seçimlerinin daha genç hastalar olması ve klinik olarak daha yakın takip ediliyor olmasıdır(11).

Kalp yetersizliğinde pek çoğu yaş, etiyoloji, NYHA sınıfı, EF, önemli eşlik eden hastalıklar (böbrek işlev bozukluğu, diyabet, anemi, hiperürisemi) ve plazma natriüretik peptit konsantrasyonları gibi kolayca ulaşılabilen verilerden elde edilse de, birçok değişken prognostik bilgi sağlayabilir(78,79). Seattle Kalp Yetmezliği Modeli, klinik çalışmalarda KY hastaları arasında sağkalımın öngörücülerini retrospektif olarak araştırmak suretiyle elde edilmiştir. Bu model, kolayca elde edilen demografik, klinik, farmakolojik ve laboratuvar özelliklerinin kullanımı ile 1, 2 ve 3 yıllık sağkalımın doğru bir tahminini sağlar(11). KY'de kötü sağ kalımla ilgili genel klinik belirleyiciler;

- İleri yaş
- NYHA fonksiyonel sınıf artışı
- Ciddi azalmış solV ejeksiyon fraksiyonu( $EF < \%25$ ), yaygın kardiyak yeniden şekillenme( $LVED\check{C} > 65$  mm), azalmış kardiyak indeks( $CI < 2,5$ )
- Eşlik eden diyastolik disfonksiyon(restriktif mitral akım ve genişlemiş solA) ve artmış nabız basıncı
- Azalmış sağ ventrikül fonksiyonu
- Atrial fibrilasyon, taşikardi ve azalmış kalp hızı değişkenliği
- Maksimum egzersizle düşük zirve  $VO_2(14$  ml/kg/dk), egzersize düşük kalp hızı cevabı artmış periferik kemosenitivite(hipoksiye ventilasyon cevabı), düşük  $VE/VCO_2$
- Yüksek BNP ve NT-proBNP seviyeleri
- Norepinefrin, renin, arginin vazopressin, aldosteron, endotelin-I, TNF, kardiyak troponin T ve I, CRP gibi diğer kardiyak ve nörohumoral belirteçlerde artış
- Anemi
- Düşük doku perfüzyon belirleyicileri
  - o Düşük ortalama arteriyel basınç
  - o Böbrek yetmezliği(kreatin klirensi $<60$  ml/dk)

- o Diüretiklere azalmış cevap ve tıbbi tedavi ile hemodinamik ve yapısal düzelmenin (ters yeniden şekillenme) yokluğu
- o İnatçı konjesyon ve sıvı birikimi bulguları
- o Serum sodyum < 135 mg/dl
- Kardiyak dissenkroni (QRS > 130 ms, sol dal bloğu)
- Depresyon
- Nokturnal Cheyne-stokes solunumu ve obstruktif uyku apnesi

#### **2.1.10. İleri evre kalp yetersizliği**

Kalp yetersizliği ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın belli bir aşamasından sonra hayatta kalan hastalar “ileri evre” hastalığa geçiş yaparlar(80). Gerçek prevalansı konusunda net veriler olmamakla beraber, kronik KY olgularını kapsayan büyük kayıt çalışmalarından gelen veriler, ileri evre KY prevalansının %5–10 olduğunu göstermektedir(81). Yeni yayınlanan EURObservational Research Programme Heart Failure Pilot Survey (82) sonuçları kronik KY’nde 1 yıllık mortalitenin %7.2 olduğunu gösterirken, ileri evre KY olgularında 1 yıllık sağkalım %25 olarak bildirilmektedir(83). İleri evre KY olguları her ne kadar KY hasta havuzunun %5–10’unu oluştursa da sık hastane başvuruları ve hospitalizasyon nedeniyle günlük klinik uygulamada söz konusu hasta grubu ile daha çok karşılaşmakta ve tedaviye dirençli olmaları nedeniyle daha çok zaman harcanmaktadır. Bu nedenle seçilmiş olguların KY uzman ve KY merkezlerine gönderilmesi, KY takımları tarafından hastaların ileri tedavi seçenekleri açısından değerlendirilerek takibe alınması, gereken olgularda CRT, ICD, mekanik destek cihazı ile kalp transplantasyonu seçeneklerinin değerlendirilmesi ve evde bakım hizmetlerinin sunulması büyük önem arz etmektedir(84).

##### **2.1.10.1. Tanım**

İleri evre KY; optimal tıbbi tedavi, cihaz tedavisi veya cerrahi girişimlere rağmen hastaların hafif efor ve/veya istirahat sırasında dahi yakınmalarının ve KY bulgularının devam ettiği, tekrarlayan hastane yatışları, inotropik tedavi gereksinimi, mekanik destek cihazlarının yerleştirilmesi veya kalp nakli gibi hastalığın yönetiminde birçok önemli kararın alınmasının gerektiği ve birçok hasta için sağkalımın önemli ölçüde kısaldığı bir dönemdir. ACCF-AHA sınıflamasına göre “evre D KY” veya “dirençli KY” olarak tanımlanan bu dönemin dikkatle yönetilmesi gerektiği için, ileri evre KY hastalarının erken dönemde belirlenmesi, uygun şekilde sınıflandırılması ve

KY'de ilerleme olup olmadığının izlenmesi yaşamsal önem taşır(7). Terminolojiler arasında kesin bir fark olmamakla birlikte, “son dönem KY” tanımı, ileri evre KY'ne göre efor kapasitesi ve yaşam kalitesinin daha düşük olduğu, klinik belirti ve bulgularının nispeten geri dönüşümsüz şekilde bozulduğu, mortalite riskinin arttığı, geleneksel tedavi yöntemleri ile iyileşmenin sağlanamadığı ve palyatif tedavilerin ya da ventrikül destek sistemleri veya kalp naklinin gerekli olduğu bir dönem olarak kabul edilebilir(85). İleri evre KY; çeşitli çalışmalarda en sık iki ölçütte, LVEF'nin(genellikle  $<35\%$ ) ve fonksiyonel kapasitenin (NYHA III-IV) düşüklüğü ile tanımlanmıştır(86). Fonksiyonel kapasite ileri evre KY'nin önemli bir belirleyicisi olsa da, ileri evre KY ile NYHA sınıf IV kavramı ile aynı değildir(87). İdeal ileri evre KY tanımında, sürecin geri dönüşümlülüğü, pik oksijen kullanımı veya 6 dakika yürüme zamanı gibi hastanın fonksiyonel kapasitesini objektif olarak gösteren tetkikler, tekrarlayan hastane yatışlarının sayısı ve inotropik tedavi gereksinimi gibi ölçütler dikkate alınmalıdır(80,88,89). Avrupa Kardiyoloji Derneğinin bir alt grubu olan Kalp Yetersizliği Birliği(Heart Failure Association – HFA) 2007 yılında bir durum raporu yayınlayarak ilerlemiş KY'yi nesnel ölçütlerle tanımlamaya çalışmıştır(90):

1. İstirahat veya hafif egzersiz ile (NYHA sınıf III veya IV) ortaya çıkan nefes darlığı ve/veya yorulma gibi şiddetli KY belirtileri
2. Sıvı tutulumu(pulmoner ve/veya sistemik konjesyon, periferik ödem) atakları ve/veya istirahatte azalmış kalp debisi(periferik hipoperfüzyon)
3. Şiddetli kardiyak işlev bozukluğunun aşağıdakilerden en az birisi ile nesnel kanıtı:
  - a. SolV ejeksiyon fraksiyonu  $<30\%$
  - b. Doppler ekokardiyografide yalancı normal veya restriktif tipte mitral akım paterni
  - c. Yüksek sol ventrikül doluş basınçları (pulmoner arter kateterizasyonunda ortalama pulmoner kapiler tıkalı basıncının  $>16$  mm Hg ve/veya ortalama sağ atriyum basıncının  $>12$  mm Hg olması)
  - d. Kalp dışı nedenlerin yokluğunda yüksek NP plazma seviyeleri
4. Aşağıdakilerden biri ile gösterilen ciddi fonksiyonel kapasite bozulması:
  - a. Egzersiz yapamama
  - b. (Kadınlarda ve/veya 75 yaşın üzerindeki hastalarda) 6 dakikalık yürüme mesafesinin  $\leq 300$  m

- c. Tepe VO<sub>2</sub>'nin <12–14 mL/kg/dakika olması
5. Son 6 ay içerisinde  $\geq 1$  KY nedenli hastane yatışı
6. Tedaviyi diüretikler, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri ve beta-blokerler gibi kılavuzlara uygun ilaçlar ve gerekirse kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile optimal hale getirme girişimlerine rağmen, yukarıdaki durumların devam etmesi.

Bu gruptaki hastalar her ne kadar son dönem, ileri evre ya da yanıtız KY terimleri ile ifade edilse de yine burada en önemli nokta hastalığın tedaviye dirençli hale geldiğinin ve kaçınılmaz ilerleyici bir faza girdiğinin saptanmasıdır. Öncelikle hastanın durumunu kötüleştiren, tedavi ile geri döndürülebilecek bir durumun araya girip girmediği mutlaka araştırılmalıdır: Hastanın tolere edebildiği ölçüde, kılavuzlara uygun tıbbi tedaviyi alıp almadığı, yaşam tarzı önerilerine (sıvı ve tuz kısıtlaması, fizik aktivite v.b.) uyup uymadığı, kardiyotoksik madde ve ajanlara maruz kalıp kalmadığı, uygunsuz ilaç etkileşimin olup olmadığı, resenkronizasyon tedavisi açısından değerlendirilip değerlendirilmediği, hastalığın gidişini olumsuz etkileyebilecek araya giren bir neden (enfeksiyon, anemi, pulmoner emboli, iskemi, iskemik mitral yetersizliği, kalp dışı operasyon vb) olup olmaması gibi(80).

İleri evre KY'nin oldukça dinamik değışkenlik gösterdiği ve hastanın klinik özelliklerine göre KY ciddiyetinde gerileme veya ilerleme gözlenebileceği unutulmamalıdır. Hastalarının KY belirti ve bulgularının ilerlediğini anlamak için aşağıdaki klinik olaylara ve bulgulara dikkat etmek yararlı olacaktır(91):

- Öykü: Günlük yaşam aktivitelerini uygulayamayan, 12 ay içerisinde  $\geq 2$  kez hastane yatışı veya planlanmamış viziti(örneğin acil ünitesi veya kliniğe) olan, tekrarlayan dirençli ventriküler taşitartimiler, sık ICD şokları gelişen ve sistolik kan basıncı sıklıkla 90 mm Hg'nın altına düşen ve kardiyak kaşeksi gözlenen hastalar.

- Fonksiyonel kapasite: İlerleyici/ısrarcı NYHA sınıf III-IV semptomlar, giyinme veya banyo sırasında dinlenme gerektirecek şiddetli nefes darlığı, solunum sıkıntısı veya yorgunluk nedeniyle düz yolda 1 blok(~80–120 m) yürüyememe, zirve VO<sub>2</sub> <14 mL/kg/dk veya öngörülenin <%50 olması, 6 dakika yürüme zamanının <300 m olması.

- Biyokimyasal tetkikler: İleriyici böbrek veya karaciğer bozukluğu gibi uç organ hasarı, kötüleşen böbrek yetersizliği ile ilişkili diüretik direnci, ısrarcı hiponatremi(serum sodyumu <134 mEq/L).

- Ekokardiyografi: Kötüleşen sağ ventrikül işlevleri ve ikincil pulmoner hipertansiyon.

- Tedavi değişiklikleri: Son zamanlarda hacim durumunu korumak için diüretik dozunu arttırma, çoğunlukla günlük furosemid eşdeğer dozunu >160 mg/güne yükseltme ve/veya ilave metolazon tedavisinin kullanımına gerek duyma; semptomların rahatlatılması veya uç-organ işlevlerinin korunması için intravenöz inotropik tedavi gereksinimi; renin-anjiyotensin aldosteron inhibisyonu veya beta bloker tedaviyi alamamaya neden olacak dolaşım veya böbrek işlevleri bozukluğu.

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

#### **2.1.10.2. INTERMACS sınıflaması**

Günümüzde ‘hangi ileri evre KY hastasına mekanik destek cihazı veya kalp nakli tedavisi gereklidir’ sorusuna yanıt verebilecek en uygun sınıflama INTERMACS sınıflamasıdır. XXI. yy’ın ilk dekadında Amerika’da Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ileri KY tedavisinde kullanımı onaylanmış mekanik destek cihazları takılan hastaların ulusal bir kayıt sisteminde birleştirilmesi gereği duyulmuş ve Haziran 2006’da Mekanik Dolaşım Destek Cihazları Kurumlararası Kayıt sistemi(The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support - INTERMACS) oluşturulmuştur. Mekanik destek cihazlarının hangi hastalarda seçilmesi gerektiği, geliştirilen cihazlara yönelik düzenlemeler ve KY’ye ilişkin tedavilerin desteklenmesini amaçlayan bu kayıt sistemi, ileri evre KY hastalarını daha uygun şekilde sınıflayabilecek 7 hasta profili belirlemiştir(84):

INTERMACS 1 – Kardiyojenik şok: Artan katekolamin dozlarına veya mekanik dolaşım desteğine rağmen kan basıncı yaşamı tehdit edecek derecede düşüktür. Kritik organ perfüzyon bozukluğu ile seyreden bu hastalarda kötüleşen asidoz ve giderek artan laktat düzeyleri gözlenir. Ciddi ventriküler aritmiler gelişebilir. İnotropik ve mekanik destek cihazları ile tedavi gerektiren bu hastalar en kritik hasta grubu olup, kardiyopulmoner resüsitasyon gerektirebilirler.

INTERMACS 2 – Giderek kötüleşme: Kan basıncı intravenöz inotropiklerle korunmakla birlikte böbrek işlevleri, beslenme durumu ve konjesyon bulgularında kötüleşme mevcuttur. Dirençli volüm yüklenmesi olan hastalar da, perfüzyon bozukluğu belirtileri varsa, taşikardi, iskemi veya başka bir nedenle inotrop ajan

kullanamıyorlarsa bu grupta kabul edilebilirler. Geçici dolaşım destek cihazı gerektirebilirler.

INTERMACS 3 – Stabil ama inotrop bağımlı: Bu hastalar düşük dozda veya aralıklı IV inotroplarla klinik olarak stabil seyrederler. Ancak; hipotansiyon, kötüleşen belirtiler ve ilerleyici böbrek yetersizliği nedeni ile inotrop tedavi kesilemez. Profil 3 hastalarında beslenme, böbrek işlevleri, sıvı dengesi yakından izlenmeli ve INTERMACS 2. grup hastalarından ayırt edilmeye çalışılmalıdır. INTERMACS 3 profilindeki hastalar, eğer uygun koşullar sağlanırsa, evde de tedavi edilebilirler, ancak sık hastane yatışı, bazen geçici dolaşım destek cihazı gerektirebilirler. INTERMACS 4 – İstirahatte yakınmalar: Bu hastalarda IV inotroplar aralıklı olarak kesilebilir. Ancak, evde oral tedavi altında iken kötüleşen belirtiler ve sıvı toplaması(ortopne, asit, ödem vb.) nedeni ile sıklıkla hastaneye başvurulur. Giyinme ve yıkanma gibi günlük özbakım aktivitelerini yerine getirememesi bu hasta profilinin özelliğidir. Günlük aktiviteler sırasında nefes darlığı, ortopne, gastrointestinal yakınmalar(bulantı, iştah kaybı, karında rahatsızlık hissi) olabilir. Bu hastalar daha yoğun tedavi yöntemlerinin gereği konusunda değerlendirilmelidir.

INTERMACS 5 – Egzersiz intoleransı: Hastalar fizik aktiviteyi nerede ise tamamen kesmiş ama istirahatte yakınmasızdırlar. Genellikle evde ve eve bağımlı yaşarlar. Belirgin konjesyon bulguları olmasa da, sıklıkla hafif derecede sıvı tutulumu ve bir miktar böbrek işlev bozukluğu mevcuttur.

INTERMACS 6 – Egzersiz kısıtlaması: İstirahat sırasında fizik aktivitede sorun yaşamazlar ve konjesyon bulguları yoktur. Ev dışında da belirli aktiviteleri (komşuya gitme, restoranta gitme, vb.) yapabilir, ancak birkaç dakikada yorulurlar.

INTERMACS 7 – İleri evre KY: Hafif fizik egzersiz ile semptomları başlayan, sıvı dengesi yakın zamanda veya tekrarlayıcı şekilde bozulma göstermemiş hastalardır.

INTERMACS sisteminin hasta tanımlama özelliklerini geliştirmek üzere, 2009 yılında üç klinik durum (1)geçici dolaşım desteği, (2)aritmi ve (3)sık hastaneye başvuru(frequent flyer – sık gelen misafirler) bilgileri ek düzenleyici etmenler olarak sınıflamaya katılmıştır(93). Geçici dolaşım desteği; mekanik destek cihazları takılmadan önceki dönemde intraaortik balon pompası, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu veya geçici ventriküler(sağ veya sol ventrikül) dolaşım desteği sağlanan profil 1-3'teki hastalarda kullanılır. Aritmi değiştiricisi, herhangi bir profile uygulanabilir ve tekrarlayan ventriküler taşiaritmileri olan hastaları kapsar. Son olarak, “sık gelen misafirler” değiştiricisi, evde inotrop tedavi alan profil 3'teki hastalar ve 4.-

7. profildeki hastalar için geçerlidir. “Sık gelen misafir” kavramı, kalp yetersizliği nedeni ile sık hastaneye başvuran (üç ayda  $\geq 2$  acil ünitesi/ hastane ziyareti veya 6 ay içinde 3 vizit), IV diüretik, inotrop ve/veya ultrafiltrasyon da dahil olmak üzere KY yönetimi için girişim gerektiren hastayı belirtir.

#### **2.1.11. Kalp yetersizliğinde tedavi**

Tanı konmuş KY hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek(örn. ödem), hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı arttırmaktır. Klinik çalışmaların odak noktası önceleri mortalite iken, KY ile ilişkili hastane yatışlarını önlemenin de hastalar ve sağlık sistemleri için önemli olduğu fark edilmiştir(93). Mortalite ve hastaneye başvuru hızlarındaki azalmanın her ikisi de, etkili tedavilerin KY’nin ilerleyici kötüleşmesini önleme veya azaltma başarısını yansıtmaktadır. Bu durum, sıklıkla solV’de tersine yeniden şekillenme ve dolaşan natriüretik peptit konsantrasyonlarında azalma ile beraberdir(94,95). Belirtilerin rahatlatılması, yaşam kalitesinin iyileşmesi ve işlevsel kapasitenin artışı hastalar için de azami öneme sahiptir; ancak bunlar pek çok çalışmada birincil sonlanım noktası olarak kabul edilmemiştir(96). Bu, kısmen ölçümlerinin zor olması, kısmen de önceki çalışmalarda bu sonlanım noktalarını iyileştiren tedavilerden bazılarının sağkalımı azalttığıının gösterilmesi ile ilişkilidir(97,98).

##### **2.1.11.1. İlaç dışı tedaviler**

Son yıllarda KY tedavisindeki ilaçla tedavi ve girişimsel yaklaşımlarda kaydedilen önemli gelişmelere karşın ilaç dışı yaklaşım ilkeleri halen önemini korumaktadır. Yaklaşım ilkeleri başlıca; hasta ve ailenin eğitimi, kilo izlemi, ideal kilonun korunması, diyet ve egzersizdir. Bu ilaç dışı yaklaşımlar bazen hasta uyumunun düşük olacağı düşüncesiyle gözardı edilebilmektedir. Ancak unutulmaması gereken bir nokta, bu yaklaşımlara uyumu düşük olan hastaların ilaç tedavisine de uyumlarının düşük olacağıdır.

Kalp yetersizliğinin tedavisinde ilaç dışı yaklaşımlar(11):

- Sigaranın bırakılması
- Fazla kiloların verilmesi
- Hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin kontrolü
- Alkolün azaltılması ve bırakılması

- Günlük tuz alımının 2-3 gramı geçmemesi(orta-ileri KY'de<2 gr)
- Yapabileceği kadar fiziksel etkinliğe izin verilerek fiziksel kondüsyonun korunması ve düzeltilmesi
- Enfeksiyonlara karşı aşılanmak(influenza, pnömokok)
- İleri kalp yetersizliği olan hastalarda günlük sıvı alımı 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılması
- Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, sınıf I antiaritmikler, lityum benzeri ilaçlar, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem), trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidlerden kaçınılması

#### **2.1.11.2. Farmakolojik tedavi**

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACEİ), beta blokerler(BB), minerolokortikoid reseptör antagonistleri(MRA), anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü(ARNI) sakubitril/valsartan, ivabradin, diüretikler, hidralazin-isosorbid dinitrathidralazin(H-İSDN) kombinasyonu ve digoksin düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği(DEF-KY) tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlardır. Bunlar arasında mortalite yararı kanıtlanan ACEİ, BB, MRA ve ARNI kılavuzlar tarafından sınıf I endikasyon düzeyinde önerilmektedir(1,8)

##### **2.1.11.2.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri**

ACEİ'lerin, DEF-KY olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (99-102). Tüm semptomatik hastalarda kontrendike olmadıkça ve tolere edildiği sürece önerilmektedir. ACEİ'leri renin – anjiyotensin - aldosteron sisteminin (RAAS) yeterli inhibisyonunu sağlamak için tolere edilen maksimum doza kadar titre edilmelidir. Ayrıca KY gelişimi, KY hospitalizasyonu ve ölüm riskini azaltmak için asemptomatik solV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda da önerilmektedir.

İleri evre KY'de ACEİ'lerinin klinik yararını tipik olarak yansıtan CONSENSUS çalışmasına ciddi KY bulunan NYHA IV olgular dahil edilmiş ve günlük 40 mg'a kadar çıkılan enalapril uygulaması plasebo ile karşılaştırıldığında mortalite 6 ayda %40(p<0.002) ve 1 yılda %31 (p<0.001) azalmıştır(99). İlk 6 ayda mutlak mortalite azalması %14.6 olarak bulunmuştur. Enalapril ile anlamlı semptomatik düzelme sağlanmış ve NYHA sınıfı düzelmiştir.

#### **2.1.11.2.2. Beta bloker tedavi**

Beta blokerler, ACEİ ve çoğu durumda diüretik ile tedaviye rağmen semptomatik DEF-KY olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltır(77,103-106). Beta-blokerler ve ACEİ'nün birbirini tamamlayıcı olduğu ve DEF-KY teşhisi yapıldığı anda birlikte başlanabileceği konusunda görüş birliği vardır fakat ACEİ başlamadan önce bir beta bloker ile tedavinin başlatılmasını destekleyen bir kanıt yoktur(107). Beta blokerler, düşük dozda klinik olarak stabil olan hastalarda başlatılmalı ve tedricen tolere edilen maksimum doza kadar titre edilmelidir. Beta-blokerler, ölüm riskini azaltmak için miyokard enfarktüsü ve asemptomatik solV sistolik disfonksiyon öyküsü olan hastalarda önerilmektedir.

Beta blokerlerin ileri evre KY'de klinik yararına ilişkin en tipik çalışmalardan biri COPERNICUS çalışmasıdır. Çalışmada istirahat veya minimal egzersizde dispnesi olan(NYHA IIb-IV), EF <%25, ACEİ ve diüretik kullanmakta olan 2289 hastalar plasebo ile karşılaştırıldığında 50 mg/gün kadar titre edilen karvedilol ile tüm nedenlere bağlı mortalitede %35 rölatif risk azalması ve %7.1 mutlak risk azalması sağlanmıştır. Ayrıca ölüm veya rehospitalizasyonda %24'lük rölatif risk azalması saptanmıştır. İlginç olarak yüksek riskli KY olgularında (LVEF <%15, pulmoner raller, asit, ödem, son 12 ayda >3 hospitalizasyon, inotrop veya intravenöz vazodilatör tedavi ihtiyacı olan olgularda) mortalite yararı hem çok daha fazla bulunmuş hem de 8 hafta gibi kısa dönemde ortaya çıkmıştır(104). COMET çalışmasının verileri klinik durumu kötüleşerek dekompanse KY ile yatırılan olgularda hastane sonrası beta bloker tedavisi kesilen veya dozu azaltılan olgularda mortalitenin dramatik olarak artışa geçtiğini göstermektedir(108).

#### **2.1.11.2.3. Minerolokortikoid reseptör antagonistleri**

Spironolakton ve eplerenon, aldosteron ve diğer kortikosteroidleri bağlayan reseptörleri bloke eder ve en uygun şekilde MRA olarak tanımlanırlar. ACEİ ve BB tedaviye rağmen semptomatik, EF<%35 olan hastalarda mortaliteyi ve hastane yatışlarını azaltması nedeni ile önerilir(109,110). İleri evre KY'nde MRA'nın klinik yararına ilişkin en tipik çalışma RALES çalışmasıdır. RALES çalışmasına ciddi KY bulunan(son 6 içinde NYHA IV yaşamış ve randomizasyon sırasında NYHA III veya IV olan), EF ≤%35 olan ve ACEİ, diüretik, digoksin kullanan 1663 olgu dahil edilmiştir(109). Günlük 50 mg doza kadar uptitre edilebilen spironolakton ile tüm nedenli mortalitede %30 rölatif risk azalması ve %11.4 mutlak risk azalması

sağlanmıştır. KY’de kötüleşmeye bağlı hospitalizasyon %35 daha az gerçekleşmiştir. Ek olarak spironolakton ile semptom ve NYHA’da düzelme ortaya çıkmıştır. “Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study” (EPHESUS) çalışması da akut miyokard infarktüsü sonrası LVEF %40’ın altında olan veya diyabetik olan hastalarda eplerenon tedavisi başlanması sonrası takiplerinde ölümlerde azalma saptanmıştır(110).

#### **2.1.11.2.4. Anjiyotensin reseptör neprilizin inhibitörü**

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi ve nötral endopeptidaz sistemine etkili valsartan ve sakubitril kombinasyonudur. Valsartan, anjiyotensin reseptörünü(AT1) bloke ederek, anjiyotensin 2’nin AT1 reseptörüne bağlanarak, olumsuz etkilerinin ortaya çıkmasını engellerken, sakubitril de neprilizin enziminin inhibisyonunu yaparak, natriüretik peptitlerin yıkılmasını önler(111,112). PARADIGM HF çalışmasında ACEİ yerine kullanıldığında ACEİ tedavisine göre kardiyovasküler mortalite veya KY’ye bağlı hospitalizasyonu %20, tek başına kardiyovasküler mortaliteyi %20, tek başına KY hospitalizasyonu %21 ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %16 azalttığı kanıtlanmış bir ajandır. PARADIGM HF çalışması başlıca NYHA II ve III olguları kapsadığından ileri dönem ciddi KY olgularında sakubitril/valsartanın ACEİ’ye üstünlüğüne ilişkin bir veri olmasa da alt grup analizlerinde EF <%28 olgularda etkinliğinin korunduğu gösterilmiştir(113,114). Ayrıca düşük dozlarda (hedef dozun %50’si) bile ACEİ’ye göre daha fazla klinik yarar sağladığı rapor edilmiştir(115). Hem progressif KY’ye bağlı ölümleri hem de ani ölümleri anlamlı azalttığına ilişkin sonuçları nedeniyle KY kılavuzlarında ani ölümleri azaltan ilaçlar arasında sınıf IA endikasyonla yer bulmuştur(1).

#### **2.1.11.2.5. Anjiyotensin reseptör blokerleri**

ARB, temel olarak ACE inhibitörünü tolere edemeyen hastalara alternatif olarak önerilir(116). Ancak EF  $\leq$  %40 olan, ACE inhibitörü ve beta bloker ile optimal tedaviye rağmen semptomatik seyreden KY hastalarında ARB artık ilk tercih değildir. Bunun nedeni, EMPHASIS-HF çalışmasında, eplerenonun ARB ‘üzerine ekleme’ tedavilerine göre mortalite ve morbiditede daha büyük bir azalma sağlamasıdır(6).

#### **2.1.11.2.6. İvabradin**

İvabradin sinüs düğümündeki If kanallarını inhibe eden bir ilaçtır. Tek bilinen farmakolojik etkisi sinüs ritmindeki hastalarda kalp hızını yavaşlatmasıdır. SHIFT çalışmasına dahil edilen 6685 olgu içinde, EF <%20 ve/veya NYHA IV olan 712 ciddi KY olgusu ile ilgili analizler, ciddi KY subgrubunda ivabradinle kardiyovasküler ölüm veya KY hospitalizasyon, tek başına KY hospitalizasyon, tek başına ölüm ve KY'ye bağlı ölümlerde sağlanan azalmanın ciddi olmayan KY grubundan farklı olmadığını ve aynı oranda yarar sağladığını desteklemektedir(117). Bu sonuçlar, ACEİ, BB, MRA tedavisine rağmen halen semptomatik, EF <%35, sinüs ritminde ve kalp hızı >70/dk ileri evre KY olgularda ivabradin tedavisini desteklemektedir.

#### **2.1.11.2.7. Diüretikler**

Kalp yetersizliği olan hastalarda, ACE inhibitörleri, beta blokerler ve MRA'dan (ve diğer tedavilerden) farklı olarak, diüretiklerin mortalite ve morbiditeye etkileri araştırılmamıştır. Ancak, diüretikler nefes darlığı ve ödemi rahatlatır ve bu nedenle konjesyon belirti ve bulguları olan hastalarda, EF ne olursa olsun, önerilirler. Cochrane metaanalizi, kronik KY'de, loop ve tiazid diüretiklerinin, plaseboya kıyasla ölüm riskini azalttığını ve KY'yi kötüleştirdiğini, diüretiklerin egzersiz kapasitesini artırdığı göstermiştir(118). Kıvrım (loop) diüretikleri, daha hafif ve uzun süreli bir diürez oluşturan tiazidlere göre daha yoğun ve kısa süreli bir diürez oluştururlar. Kıvrım diüretikleri, genellikle DEF-KY hastalarında tiazidlere göre daha fazla tercih edilirler, ancak bu iki ilaç sinerjistik olarak etki eder ve kombinasyonları dirençli ödemin tedavisinde (sıklıkla geçici bir süreyle) kullanılabilir(1).

Mortaliteyi azalttığına ilişkin kanıt bulunmasa da EVEREST çalışması başta olmak üzere yeni yayınlanan SECRET-CHF ile TACTICS-HF çalışmaları akut dekompanseasyon ile yatan olgularda tolaptan uygulamasının standart diüretik tedaviye göre daha fazla vücut ağırlığında azalmaya neden olduğunu göstermiştir(119,120,121).

#### **2.1.11.2.7. Digoksin**

Kalp glikozitleri KY'de atriyal fibrilasyon varlığında ventrikül hızını yavaşlatmak için kullanılabilir(122). Son yıllarda DIG çalışmasında yer alan yüksek riskli KY olgularında yapılan alt grup analizleri, digoksinin NYHA III-IV olgularda, EF <%25 olanlarda ve kardiyotorasik oranı >%55 olan olgu gruplarında KY

hospitalizasyon veya KY'ye bağı mortaliteyi anlamlı azalttığını gösterdi(123). Söz konusu subgrup analiz sonuçları standart tedaviye yanıt alınamayan ileri evre KY olgularında digoksinin tedaviye eklenmesinin klinik yarar sağlayabileceğini desteklemektedir

#### **2.1.11.2.8. Hidralazin-İsosorbid dinitrat**

Klinik çalışmalar, H-İSDN kombinasyonunun mortaliteyi ve KY yatışlarını azalttığı, ventriküler fonksiyon, semptom ve egzersiz kapasitesini düzelttiğini desteklemektedir. Siyah ırktan olguların oluşturduğu A-HeFT çalışmasında, diüretik, digoksin, ACEİ (ARB), BB ve spironolakton almakta olan NYHA III-IV ve EF düşük KY olgularına H-İSDN eklendiğinde 10 aylık mortalitenin %43 ve hospitalizasyonun %33 azaldığını göstermiştir(124).Son yayınlanan çalışmalar, düşük debili (EF <%17, CI <2.2 L/dk/m<sup>2</sup>) ileri evre KY hastalarında ACEİ/ARB tedavisine eklenen H-İSDN'nin beyaz ırkta da tüm nedenli mortaliteyi %35 ve tüm nedenli mortalite/KY hospitalizasyonu %28 azalttığını ve kardiyak indeks ile sistemik vasküler rezistansda anlamlı düzelme sağladığını göstermiştir(125). Bu sonuçlar, standart tedaviye yanıt alınamayan veya standart ilaçlara kontrendikasyon/intoleransı olan ileri evre KY olgularında H-İSDN'nin klinik yararlar sağladığını desteklemektedir.

#### **2.1.11.3. Cerrahi dışı cihaz tedavisi**

##### **2.1.11.3.1. İmplant edilen defibrilatörler (ICD)**

Kalp yetersizliği olan hastalarda, özellikle daha hafif belirtileri olanlarda, ölümlerin yaklaşık yarısı aniden ve beklenmedik şekilde ortaya çıkar; çoğu olmasa da, önemli bir kısmı ventriküler aritmilerle ilişkilidir(diğerleri bradikardi, asistoli). Bu yüzden KY'nde ani ölümün önlemesi önemli hedeflerden biridir(126). Bu nedenle, ventriküler aritmilerden ölüm riskini azaltmada ICD'ler önemli bir role sahiptir(6). Amiodaron tedavisiyle karşılaştırıldığında, ICD'ler kardiyak arrest geçirmiş olanlarda ve semptomatik ventriküler aritmiler geçirmiş hastalarda mortaliteyi azaltır. Bu hastalara işlevsel durumu iyi ve beklenen sağkalım >1 yıl ise sekonder koruma amaçlı ICD implantasyonu önerilir(127,128,129).Yaşam beklentisi iyi bir fonksiyonel durum içinde en az 1 yıl olan, en az 3 ay optimal medikal tedaviye rağmen EF %35 ya da altında olan NYHA Sınıf II ya da III hastalarda ani ölümü ve tüm nedenlere bağı mortaliteyi azaltmak için primer koruma amaçlı ICD önerilir(İskemik kalp hastaları için sınıf I, kanıt düzeyi A; iskemik olmayan kardiyomiyopati hastalar için sınıf I,

kanıt düzeyi B önerisiyle). Resenkronizasyon, ventriküler yardımcı cihazlar ya da transplantasyon adayları dışında tedaviye dirençli ağır semptomları olan NYHA sınıf IV hastalarda ICD önerilmez (sınıf III, kanıt düzeyi C)(1).

#### **2.1.11.3.2. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT)**

Sol dal bloğu(LBBB) özellikle kalbin aktivasyon sıralamasının bozulmasına neden olarak ventriküler kasılmanın zamanlamasını ve sıralamasını bozar. Bunun sonucunda eş zamanlı kasılması gereken septum ve lateral duvardan septum erken, lateral duvar ise belirgin olarak geç kasılır. Böylece ventriküler doluş bozulur, sol ventriküler kontraktilite azalır, diyastolik mitral yetersizliği gelişir ve paradoks septal duvar hareketleri olur(130,131). Kardiyak resenkronizasyon tedavisi(CRT), sol ventrikülün geç aktive olan kısımlarının daha erken uyarılmasını ve atriyoventriküler ileti zamanlamasının optimizasyonu ile kalbin sistolik fonksiyonlarını arttırmayı hedefleyen bir tedavi yöntemidir(84). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2016 yılında yayınlanan kılavuzlarına göre sinüs ritminde, yeterli medikal tedaviye rağmen NYHA Sınıf II, III ya da ambulator IV olan EF %35 ya da altında olan QRS süresi 150 milisaniye üzerinde ve LBBB olan hastalarda CRT endikasyonu Sınıf I kanıt düzeyi A olarak kabul edilmiştir. QRS süresi 130-149 milisaniye arasında olan hastalarda kanıt düzeyi B olarak belirlenmiştir. Aynı özellikte QRS süresi 150 milisaniye üzerinde olan ancak tipik LBBB bulunmayan hastalarda CRT sınıf IIa/kanıt düzeyi B olarak endikasyonla yer almaktadır. Bu hastalara benzer ancak QRS süresi 130–149 milisaniye arası olan hastalarda CRT endikasyonu sınıf IIb kanıt düzeyi B olarak sınıflandırılmıştır. Dar QRS'li hastalarda CRT kontrendike olarak belirlenmiştir(1).

#### **2.1.11.4. Cerrahi tedavi**

##### **2.1.11.4.1. Mekanik dolaşım desteği**

Medikal tedavi ile stabilize edilemeyen akut ya da kronik KY'de, mekanik destek cihazları(MDC) ventrikülü boşaltmak ve yeterli organ perfüzyonunu sağlamak için kullanılabilir(132). Son yayınlanan Kuzey Amerika ve Avrupa kılavuzlarında MDC endikasyonları dört başlık altında toplanmıştır(1,7):

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

MDC'nın en sık kullanım endikasyonu kalp nakline kadar bekleme amaçlı olmuştur. Özellikle yeterli sayıda donör bulunmayan ülkelerde hemodinamisi stabil olmayan hastayı kalp nakline kadar yaşatabilmek amaçlı MDC kullanılmaktadır.

MDC'leri kısa ve uzun dönem MDC olarak iki ana grup altında toplayabiliriz. Kısa dönem MDC kardiyojenik şok gibi yüksek risk taşıyan kalp yetersizliği olgularında uygulanan cihazlardır. Vital organ perfüzyonunu sağlayarak sistemik şok tablosunu engeller, kardiyak doluş basınçlarını düşürerek konjesyon ve pulmoner ödemi giderir, sol ventrikül volüm, duvar stresi, miyokart oksijen tüketimini olumlu etkiler, koroner perfüzyonu düzeltir ve akut koroner sendrom durumunda infarkt alanını sınırlar(133). İABP, impella, TandemHeart, ECMO bu destek sistemleri arasında sayılabilir. Kısa süreli hemodinamik destek sağlarlar. Karar vermeye köprüleme (bridge to decision making) ve iyileşmeye (recovery) köprüleme amaçlı kullanılırlar. Uzun dönem destek cihazları ise uzun süreli destek sağlayan, cerrahi olarak uygulanan cihazlardır. Nakile köprüleme (BTT), nakil adaylığına köprüleme (BTC), ve uzun dönem tedavi (DT) amaçlı kullanılırlar. Günümüzde pulsatil akım sağlayan cihazlar tercih edilen sistemlerdir. Uzun dönem destek cihazları ile günümüzde bir yıllık sağ kalım %80'e ulaşmıştır(134). Sol ventrikül destek cihazı(LVAD) uygulamasının medikal tedavi ile karşılaştırıldığı ilk çalışma 2001 yılında yayınlanan REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Congestive Heart Failure) çalışmasında transplantasyona uygun olmayan, ileri evre kalp yetersizliği olan 129 hasta LVAD veya medikal tedaviye randomize edilmişlerdir. LVAD uygulanan hastaların birinci yıl sonundaki sağ kalımı %52 iken medikal tedavi kolunda sağ kalım %25 bulunmuştur: LVAD tedavisi ile mutlak risk azalması %27'dir(135). Bu mutlak risk azalması bugüne kadar hiçbir ilaç/cihaz tedavisi ile sağlanamamıştır. Başarı ve sağ kalım için hasta seçimi büyük önem taşımaktadır(136). Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından yayınlanan son kılavuzda nakil bekleyen düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY olan hastalarda semptomların düzeltilmesi, hospitalizasyon riskinin azaltılması ve ölümün önlenmesi için MDC sınıf IIa/ öneri düzeyi C olarak önerilmektedir. Uzun dönem tedavi (DT) olarak MDC uygulaması optimal medikal tedavi altında olan düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan seçilmiş hastalarda ölümü azaltmak amaçlı sınıf IIa/ öneri düzeyi B olarak önerilmektedir. Aynı kılavuzda MDC tedavisi için refere edilecek hastalar, iki aydan uzun süredir optimal medikal ve cihaz tedavisinde

olmasına karşın ciddi semptomlara sahip olup aşağıdakilerden birden fazlasını karşılayanlar olarak tanımlanmıştır(1):

1. LVEF<%25 ve uygulanabiliyorsa kardiyopulmoner egzersiz testinde  $pVO_2 < 12$  mL/kg/dk
2. Son 12 ay içinde başka bir nedene bağlı olmaksızın  $\geq 3$  KY'ye bağlı hospitalizasyon
3. İntravenöz inotropik tedaviye bağımlı olmak
4. Artmış doluş basınçları ile beraber bozulmuş perfüzyona bağlı (PAKB  $\geq 20$  mm Hg ve sistolik KB  $\leq 85-90$  mm Hg ve ya KI  $\leq 2$  L/dk/m<sup>2</sup>) olarak gelişen progresif son organ hasarı (karaciğer ve böbrek)
5. İleri sağ kalp yetersizliği ve ciddi triküspid yetersizliğinin olmaması.

#### **2.1.11.4.2. Kalp transplantasyonu**

Kalp nakli, ileri evre kalp yetersizliğinde altın standart tedavi yöntemidir (137,138). Herhangi bir tedavi alternatifi olmayan ciddi, son dönem kalp yetersizliği semptomları olup prognozun kötü olduğu; nakil sonrası gerekli olacak olan yoğun tedavi ve takip sürecini devam ettirebilecek özellikte olan; motive, emosyonel olarak stabil ve iyi bilgilendirilmiş hastalarda kalp nakli düşünülebilir. Aktif enfeksiyon varlığı; ciddi, ileri periferik arter veya serebrovasküler hastalık olması; farmakolojik tedavi ile geri döndürülemeyen ciddi pulmoner hipertansiyon; kanser; geri dönüşümsüz böbrek yetersizliği; çoklu organ tutulumu olan sistemik hastalık; nakil öncesi vücut kitle indeksinin  $>35$  kg/m<sup>2</sup> olması; kötü prognoz ile seyreden diğer komorbiditeler; nakil sonrası tedavi uyumu açısından sorun olacak sosyal destek yokluğu; halen tütün ve ya alkol kullanımı nakil için konrendikasyon oluşturur(1,139).

Transplantasyonda temel zorlayıcılar, donör kalplerin kısıtlılığının yanı sıra, sınırlı etkinliğin uzun dönemdeki sonuçları ve immüsupresif tedavinin komplikasyonlarıdır (örn. antikor aracılı rejeksiyon, enfeksiyon, hipertansiyon, böbrek yetersizliği, malignite ve koroner arter vaskülopatisi).

#### **2.2. SAĞ VENTRİKÜL**

Sağ ventrikülün sağlık ve hastalıktaki rolü ile ilgili bilgi, tarihsel olarak sol ventrikülün gerisinde kalmıştır. Daha az kaslı, tek bir organa kan pompalama görevi olan ve miyokart iskemisi, kardiyomiyopati veya valvülopat gibi epidemik hastalıklardan sol ventriküle göre daha az etkilenen sağ ventrikül genellikle bir seyirci

olarak düşünölmüştür. Ancak sağV fonksiyonunun çeşitli hastalıkların(kor pulmonale, pulmoner ve triküspit kapak hastalıkları gibi) progresyonu ve sonlanımlarındaki yeri aydınlandıkça önemi de artmıştır(140).

### **2.2.1. Normal sağ ventriköl**

1616 yılında, Sir William Harvey sağV fonksiyonlarının önemini bilimsel eserinde tanımlayan ilk kişidir. De Motu Cordis: “Bu nedenle denilebilir ki; sağ ventrikölün varlığının nedeni akciğerleri beslemek değil, kanın akciğerlere taşınmasıdır”(141,142). Takip eden yıllar boyunca, sol ventriköl fizyolojisine vurgu yapılmış ve sağ ventriköl çalışmaların gölgesinde kalmıştır. Yirminci yüzyılın ilk yarısında, sağV fonksiyonu ile ilgili çalışmalar, insan dolaşımının sağV fonksiyonları olmadan da uygun şekilde işleyebileceği hipoteziyle ilgili olan meraktan doğmuştur(143).

SağV, sol ventriköl ile aynı miktarda atım volumünü daha düşük dirence sahip olan pulmoner vasküler yatağa pompalamaktadır. Bu nedenle LaPlace kanunu gereği duvar yapısı daha ince ve esnektir. SolV’nin tersine burkulma ve rotasyonel hareket kontraksiyonda önemli rol oynamaz, serbest duvardaki longitudinal lifler bazalden apekse kasılarak kontraksiyonun önemli bir kısmını gerçekleştirir. Geometrik olarak karmaşık bir yapısı vardır, krista supraventrikularis ile ayrılan inlet (sinüs) ve outlet (konus) kısmından oluşmaktadır(140). Triküspid kapağın septal yaprakçığı mitral kapağın anterior yaprakçığına göre daha apikal hatta yer alması, moderator bant varlığı, triküspid kapağın üç yaprakçıklı ve septal papiller bağlantılı yapısı, kaba trabekülasyonların varlığı ile sol ventrikölden morfolojik olarak ayrılır(144,145). Sol ventriköl ile mevcut farklılıklarına rağmen her iki ventrikölün aynı septumu ve devam edegelen aynı miyokart liflerini kullanması, aynı perikardın sınırlamasına maruz kalması ile bir organın iki parçası gibidir. Her bir parçadaki olumsuzluklar diğer parçayı da etkiler(140).

### **2.2.2. Pulmoner hipertansiyonda sağ ventriköl fonksiyonları**

Düşük ard yüke karşı çalışan ve kompliyansı yüksek olan sağV kas kitlesi daha ince olduğu için basınç yüklenmesi karşısında duvar stresi daha çok olur ve daha çabuk dilatasyona uğrar. Kısa zamanda PVR artışı duvar stresinde akut artışa neden olarak akut dilatasyon ve sağV’de pompa yetmezliğinde neden olur. Akut pulmoner emboli bunun tipik örneğidir(146,147). Uzun dönemde tedrici ard yük artışlarına karşı

sağ ventrikül adaptif ya da maladaptif olmak üzere iki şekilde adapte olmaya çalışır(148,149). Erken dönemde sağV ile pulmoner arter arasındaki eşleşmeyi(coupling) sağlamak için 'homeometrik adaptasyon' ile sabit koroner perfüzyonda sağV dilate olmadan mükemmel bir adaptasyon ile kontraksiyon kabiliyetini 5 kat artırabilir(148). SağV konsantrik hipertrofinin (artmış kitle/hacim oranı) belirgin olduğu 'adaptif yeniden şekillenme'de sistolik ve diyastolik fonksiyonlar korunmuştur. Eisenmenger sendromunda gelişen PAH buna tipik örnektir. Yüklenmeye karşı sistolik fonksiyonların korunamaması durumunda maladaptif yeniden şekillenme gelişir, artan ard yükü yenmek ve atım volümdeki azalmayı sınırlamak yani sağV-PA eşleşmesini (coupling) sağlamak için zamanla sağV dilate olur kalp debisinin idamesi sağV'ün dilatasyonu pahasına olur(149). Zamanla metabolik dengenin sağlanamaması, iskemi gelişmesi ile 'uncoupling' gerçekleşir, debi düşer ve sağV yetmezliği gelişir(150). Bağ dokusu hastalıklarına bağlı gelişen PAH bu grubun örneğidir(59,151).

SağV yetmezliği gelişmesinde nörohumoral aktivasyon, inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması, apoptozis, kapiller kaybı, oksidatif stres, metabolik dengenin bozulması ile fibrozis ve hipertrofi gelişir(152). Sağ ventrikülde dissenkroni maladaptif disfonksiyonun tipik bir sonucudur, PAH hastalarında sol ventrikül erken diyastol fazına girdiği sırada sağ ventrikül serbest duvarı henüz kasılmaya devam etmektedir, bu durum septumun geç sistolik döneminde sola hareketini ve D şekli oluşumuna neden olur(151). SağV'de sistol sonrası kontraksiyonun uzaması pulmoner kapak kapalı iken(diyastolin başında) devam etmesisağ ventrikül enerjisinin boşa harcanmasına neden olur. Anulus genişlemesi sonrası gelişen triksüpit yetmezliği de akım rezervinin azalmasına neden olur. Artmış venöz konjesyon böbrek, intestinal ve karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Uzun süre bu duruma adapte olan sol V, sağV yüklenmesi ortadan kalkınca(örneğin akciğer transplantı sonrası) ön yük artışına karşılık veremeyip yetmezliğe girebilir(153). Sol ventrikülden farklı olarak SağV'de fibrozis yaygın olarak gelişmez, septal bileşke yerlerinde çok daha sınırlı alanda gelişir(154). Bu özellik, transplantasyon gibi ard yük baskısı giderildiğinde sağ ventrikülün kendisini toplamasına neden olur. Bu nedenle akciğer transplantasyonu yapılan PAH hastalarında ayrıca kalp transplantasyonuna ilaveten çoğu kez gerek kalmaz.

### 2.2.3. Sol kalp yetersizliğinde sağ ventrikül fonksiyonları

Sağ kalp yetersizliği sol kalp yetersizliğinde sık rastlanılan bir durumdur. Sol KY'nin doğal seyrinde sol ventrikül disfonksiyonu pulmoner hipertansiyona ve sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesine neden olur(155). Sol KH'de PAH ve sağ kalp yetersizliği gelişmesi özellikle ileri evre refrakter kalp yetmezliğinde tıbbi ve cerrahi tedaviye yaklaşımı etkilemektedir. İleri yaş gurubunda görülen KEF-KY ve buna bağlı gelişen sağ ventrikül disfonksiyonu ile giderek daha sık karşılaşılmaktadır. Sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı sağV disfonksiyonu birkaç mekanizma ile oluşmaktadır(147):

- Pulmoner ödeme karşı koruyucu mekanizma olarak sol ventrikül yetersizliğine bağlı ard yükün artması, böylece pulmoner venöz ve ardından pulmoner arteriyel basıncın artması

- Aynı mekanizma sağV'yi de etkilemesi

- Miyokard iskemisi ile her iki ventrikülün etkilenmesi

- Septal disfonksiyona bağlı ventriküler etkilenmesi

- Perikardın sınırları nedeniyle sol ventrikül genişledikçe sağV diyastolik fonksiyonlarının kısıtlanması

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

### 2.2.4. Sağ kalp yetmezliğinde tanı ve değerlendirme

Akut sağ KY'de öncelikle etiyoloji belirlenmelidir. Akut sol KY, sağV iskemi ve infarktüsü, akut pulmoner ödem, kronik akciğer hastalığı ve hipoksinin alevlenmesi, akut akciğer hasarı ve ARDS, sepsis, kronik pulmoner hipertansiyon, perikardiyal tamponand, aritmiler(SVT, VT), konjenital kalp hastalığı(ASD, Ebstein),kardiyomiyopatiler sağ kalp yetersizliğine neden olabileceği gibi kalp cerrahisi, transplantasyon ve solV destek cihazı implantasyonu sonrası da sağ yetmezlik gelişebilir.

Belirti ve bulgular altta yatan etiyolojiye göre değişmektedir. Klinikte çabuk yorulma ve sıvı birikmesi sık görülen iki bulgudur. Egzersiz ile debinin artmaması ve

iskelet kaslarında laktat birikmesi nedeniyle gelişen egzersiz kısıtlılığı erken dönemde gelişen en önemli semptomdur. Hastaların %10'unda gelişen supraventriküler aritmiler klinik durumu daha da kötüleştirir(151,156). Senkop ilerlemiş hastalıkta görülebilir, kötü prognoz göstergesidir. Uzun dönemde gelişebilen kronik böbrek yetmezliği, hiponatremi, konjestif karaciğer bozuklukları ve siroz gibi komplikasyonlar volüm yükünü daha da artırarak morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkiler(157,158).

#### **2.2.4.1. Ekokardiyografi ile değerlendirme**

Kardiyak yapı ve fonksiyonları değerlendirmede ve altta yatan nedenin ortaya konmasında ekokardiyografi klinisyenin en önemli yardımcısıdır. Ekokardiyografi sağV'yi değerlendirmede klinik pratiğimizde en sık kullandığımız tanı yöntemidir. Berger ve ark.'ları tarafından yapılan ilk çalışmalarda ekokardiyografik değerlendirme ile invaziv değerlendirme arasında korelasyon gösterilmiş olsa da sağV sistolik basınçlar ve ortalama pulmoner arter basıncının sağ kalp kateterizasyonu değerleri ile ekokardiyografik değerleri arasındaki korelasyonunda çelişkiler mevcuttur(159). Ekokardiyografi ile elde edilen sağV ve pulmoner arter basıncı ölçümleri sıklıkla kateterizasyon değerlerinden daha yüksek bulunmaktadır. Ekokardiyografi altın standart olmasa da tarama için çok iyi bir yöntemdir.

Sağ kalp, birden fazla akustik pencere kullanarak nitel ve nicel parametrelerle değerlendirilmelidir. Sağ ventrikül boyutu, sağ atriyal boyut, sağV sistolik fonksiyonu(FAC, S' ,TAPSE, sağV indeksli miyokardiyal performans) ve pulmoner arter(PA) ,pulmoner arter sistolik basıncı(PABs) ile inferior vena kava(IVC) boyutuna göre tahmini sağ atriyal basınç, sağV diyastolik fonksiyonu değerlendirilmelidir(160).

Pulmoner darlık veya sağ ventrikül çıkış yolunda darlık bulunmadığı durumlarda sistolik PAB'ının sağV basıncına eşit olduğu kabul edilir. Tahmini PAB hesabında en güvenilir yöntem triküspit yetersizliği üzerinden yapılan ölçümdür. Triküspit yetersizliği(TY) jetinin Doppler ekokardiyografik inceleme ile kaydedilmesi ilk defa 1984 yılında Yock ve Popp tarafından klinik olarak sağ kalp yetersizliği bulunan 62 hastalık bir seride gösterilmiştir(161).

Sadeleştirilmiş Bernoulli denkleminde triküspit yetersizlik jetinin maksimum hızını kullanarak transtriküspit gradiyent hesaplamışlar ve transtriküspit gradiyente ortalama sağ atriyal basıncı eklendiklerinde kateterizasyon ile elde edilene çok yakın sağ ventrikül sistolik basınç değerleri elde etmişlerdir.

Doppler ekokardiyografi ile pulmoner vasküler rezistansının non-invaziv değerlendirmesi de yapılabilmektedir. Bu da TY hızının sağV çıkış yolu hız-zaman intervaline oranı ile hesaplanır. Hatta bu oranın mortalite ve advers kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir(162).

Sağ ventrikülün düzensiz şekilli ve trabeküllü yapısı 2 hatta 3 boyutlu ekokardiyografi ile sınır tespiti ve ölçülerini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle ekokardiyografi ile sağV ejeksiyon fraksiyonu ölçümü önerilmez. Amerikan Eko ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Cemiyetleri yayınladıkları yeni kılavuz ile sağV fonksiyonlarını kalitatif olarak en az 1 parametre ile değerlendirilmesini önermiştir. SağV fonksiyonlarını değerlendirmekte önerilen parametreler TAPSE(mm), sağV S' anulus(cm/sn), Tei indeksi TDI, Tei indeksi PWd, sağV FAC, 3D sağV EF (%), sistemik sağV GLS (%)'dir(50,151). SağV sistolik fonksiyonunu değerlendirmede triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi(TAPSE) ve triküspit anülüsün longitudinal hızı (sağV S' anulus) kullanılabilecek parametrelerdir. TAPSE, lateral triküspit annulusun sistolik uzunlamasına yer değiştirmesini sağV merkezli sağV görüntüsünden ölçer. M-mod imlecini triküspid lateral annulustan geçirerek ve anulusun diyastol ile sistol sonu arası mesafesini ölçerek ölçülebilir. M mod imlecinin, prob manüplasyonları ile uzunlamasına hareketle iyi hizalanması gerekir. Ölçmenin zamanlamasını standardize etmek ve tekrarlanabilirliği geliştirmek için, renkli doku Doppler M modu kullanılabilir(163). TAPSE, sağV longitudinal fonksiyonunu değerlendiren bir parametredir. SağV disfonksiyonu global ise, korelasyon gösterir. Bölgesel sağV disfonksiyonu durumunda TAPSE ve sağV EF veya FAC arasındaki korelasyon çok daha düşüktür(164).

Doku Doppler görüntüleme(TDI) ile ölçülen triküspid lateral annulus sistolik hız (s'), elde edilmesi kolay ve yüksek oranda tekrarlanabilir olan bir başka sağV longitudinal fonksiyonudur. TAPSE <14-16 mm ve sağV S' anulus < 10 cm/sn olması sağV sistolik disfonksiyonunu gösterir. PAH hastalarında triküspit anülüsün sistolde apikale yer değiştirmesinin kateter ile karşılaştırıldığında sağ ventrikül sistolik fonksiyonu ile uyumlu olduğu ve prognostik önemi olduğu gösterilmiştir(165).

Apikal 4 boşluk görüntülerde sağ ventrikülün diyastol ve sistol sonu alanlarının farkının diyastol sonu alanına oranı ile sağV fraksiyone alan değişimi(FAC) hesaplanabilir; ancak sağV fonksiyonu ard yük ve transseptal basınç farkından oldukça etkilendiği için alan değişimi rutin olarak kullanılmaz. Ekokardiyografide ölçülen

sağV fraksiyone alan değişiminin manyetik rezonans görüntülemeye ve radyonüklid incelemeye ölçülen sağV EF'si ile uyumlu bulunmuştur. PAH hastalarında sağV fraksiyone alan değişimi normal kontrollere göre belirgin düşük bulunmuştur(166). Sağ ventrikül FAC < % 29.5–33 sağV sistolik disfonksiyonu olarak kabul edilir.

Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi(Tei indeksi) apikal 4 boşluk görüntüde triküspit yetersizlik akımı süresinden(veya transtriküspit Doppler trasesinde diyastolik akımın bitiminden bir sonraki diyastolik akım başlangıcına kadar geçen süreden) parasternal kısa aks görüntüden “pulsed wave” Doppler ile sağV çıkış yolu akım örneğinden elde edilen ejeksiyon süresi çıkarılıp kalan değer ejeksiyon süresine bölünmesi ile bulunur. Ayrıca triküspit anülüs doku Doppler trasesinden yararlanılarak da sağV miyokardiyal performans indeksi hesaplanabilir. Sistolik disfonksiyonda izovolumetrik kontraksiyon süresinde uzama ve ejeksiyon süresinde kısaltmaya bağlı; diyastolik disfonksiyonda ise izovolumetrik relaksasyon zamanında uzamaya bağlı olarak miyokard performans indeksi artar. PAH hastalarında, sağV miyokard performans indeksinde artış saptanır ve bu artışın kötü prognoz ve olumsuz olayları öngörmede yararlı bir prediktör olduğu bildirilmiştir(167).

Sağ ventrikül EF'sinin normal kabul edilen değeri %40-76 arasındır. 3D volüm analizi, radyonüklid anjiyografi, kardiyak MR ile daha iyi doğruluk oranı ile ölçülebilmekle beraber, ekokardiyografik olarak sağV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde özellikle doku Doppler inceleme ve Tapse hızlı, non-invaziv, ucuz ve kanıt düzeyi yüksek bir yöntemdir(168,169). SağV sistolik fonksiyonlarının kantitatif değerlendirilmesinde kullanışlı bir yöntem olarak kabul görmektedir(170).

#### **2.2.4.2. Kalp kataterizasyonu ile değerlendirme**

Sağ kalp kateterizasyonu, hemodinamik değerlendirmede merkezi unsurlardan biridir. Basınç dalga formlarının doğru şekilde kaydedilmesi ve bu dalga formlarından elde edilen fizyolojik verilerin doğru bir şekilde yorumlanması, kalp kateterizasyonunun ana hedefleridir. Bir basınç dalgası, kalp kasının kontraksiyonu ile oluşturulan döngüsel kuvvettir, genliği ve süresi, çeşitli mekanik ve fizyolojik parametrelerden etkilenir(11).

Sağ kalp kateterizasyonu antegrad olarak inferior veya superior vena kavadan yapılabilir. Perkutan giriş ise femoral, subklavian, juguler veya antekubital ven yoluyla(11). Kateter ile vena kavadan sağ atriya ve triküspid kapak seviyesine

gelindikten sonra direkt olarak sağV içine girilir. Daha sonra kateter ucu superiora doğru saat yönünde çevrilmesiyle yönlendirilerek sağV çıkış yolundan sağV'ye girilir.

Sağ kalp kateterizasyonu ile sağA, sağV, pulmoner kapiller kama basıncı, pulmoner arter değerlendirilmesi, termodilüsyon yöntemiyle kardiyak debi, stroke work indeksi ve volüm hesaplaması, kalp içi şant taraması analizleri yapılabilir. Ayrıca sağ kalp kateterizasyonu pulmoner hipertansiyon tanısı için altın standart olup prognoz, tedaviye yanıt gibi değerlendirmeleri sağlar. Artmış PVR ve geri dönüşümsüz PAH, sağ kalp yetersizliği ve nakil sonrası mortalite için önemli risk faktörlerindendir. Bu nedenle Uluslararası Kalp Akciğer Transplantasyon Derneği(ISHLT) rehberleri kalp nakli adaylarına 3 ayda bir sağ kalp kateterizasyonu önerir(139).

Kardiyak kateterizasyonun hemodinamik değerlendirmesi; basınç değerlendirilmesi, akım ölçümleri ve vasküler rezistans değerlendirilmesidir.

- Bir damardaki akım, damar boyunca basınç farkı ve vasküler rezistans ile ölçülür. Ohm kuralı;

$$\text{Akım} = \text{Basınç farkı} / \text{Rezistans}$$

- Basınç değerlendirilmesinde; basınç dalgaları, mekanik ve fizyolojik parametrelerden etkilenen kalp kası kontraksiyonları ile oluşur. Mekanik faktörler; kalp kası kontraksiyon gücü, perikard, akciğer ve damarlardır. Fizyolojik faktörler ise kalp hızı ve respiratuar siklustur. Kardiyak siklusun iyi anlaşılması hemodinamik bilgilerin daha doğru değerlendirilmesini sağlar.

Kardiyak debi değerlendirilmesinde en sık kullanılan iki yöntem Fick ve termodilüsyon yöntemleridir(11):

a)Termodilüsyon yöntemi;

Kateterin proksimal ucundan verilen salin veya dekstroz, kateterin distal ucuna doğru ilerlerken sıvıda oluşan sıcaklık değişiminin ölçümü prensibine dayanır. Sıcaklık değişimi zaman değişkeni çizilir. Grafikte indikatör maddenin ilk dolaşım grafiğinde eğrinin altında kalan alan ve süresi kaydedilir ve kardiyak debi hesaplanır. Termodilüsyon yönteminin birçok avantajı vardır. Birincisi hızla sonuç alınır. İkincisi, arter ucundan kan geri alınır ve resirkülasyondan etkilenmez. Ancak dezavantajlarından biri ciddi triküspid yetersizliğinde hatalı sonuçlar olabilir. Diğer

dezavantajı ise düşük debi durumlarında (özellikle <2,5lt/dk olduğunda) termodilüsyon yöntemiyle kardiyak debi olduğundan fazla ölçülebilir.

b) Fick metodu;

Fick prensibine göre oksijenin harcanma hızı, kan akım hızıyla eritrositler tarafından oksijenin alınma hızının çarpımı elde edilir.

Kardiyak debi= O<sub>2</sub> harcanması (ml/dk) / (arteryovenöz O<sub>2</sub> farkı (vol%) x 1,36 x Hgb x 10)

c) Anjiyografik kardiyak debi;

Anjiyografik olarak atım volümü, sistol sonu ve diyastol sonu volümlerin ölçümüyle yapılır. Diyastol sonu volüm, sol ventrikülün maksimum volümü olup sistolden hemen önceki volümdür. Sistol sonu volüm ise kardiyak siklustaki en düşük volümdür.

Atım volümü = Diyastol sonu volüm –sistol sonu volüm

Kardiyak debi = Atım volümü x kalp hızı

Ancak valvüler yetersizlik ve atriyal fibrilasyon durumlarında doğru değerlendirme sağlamaz. Ciddi mitral ve aort yetersizliğinin eşlik ettiği stenotik kapak hastalıklarında ise Fick ve termodilüsyon yöntemine göre daha doğru sonuçlar verir.

- Vasküler rezistansın değerlendirilmesi;

Vasküler rezistans ölçümleri kan akımının hidrolik prensibine dayanır. Bir vasküler segmentin iki ucundaki basınç farkının o segmentteki kan akımına oranıyla elde edilir. Vasküler rezistans(R) birimi mutlak ünite (dyne-sec/sn<sup>2</sup>) ya da Wood ünitesi olarak tanımlanır.

Rezistans = Ortalama basınç farkı (dyne/cm<sup>2</sup>) / ortalama akım (cm<sup>3</sup>/sn)

Pulmoner vasküler rezistans(PVR), sağ ventrikül ard yükünü yansıtır. KY'de artmış sol ventrikül dolum basınçları, pulmoner arterde yeniden şekillenme sürecini başlatır(171). Bu da kliniğe pulmoner basınçların artması ve PVR artışı olarak yansır. PVR'nin tanısal değeri CO ile ilişkisinden dolayı sınırlıdır. Düşük CO durumlarında olduğundan yüksek hesaplanabilir(172). Bu nedenle PVR, PAH tanımının bir parçası olsa da diğer parametrelerle desteklenmelidir.

$PVR = 80 \times (PABm - PAWB) / CO$

Pulmoner arter elastans(PaE) ve pulmoner arter kapasitans(PaC); sağV ard yükünü yansıtan yeni hemodinamik parametrelerdir. PaE'nin yüksek olması,PaC'nin düşük olması ard yükün arttığını düşündürür(172,173).

$PaE = (PABm - PAWB) / SV$

$$PaC = SV / (PABs - PABd)$$

PaC, pulmoner dolaşımın tamamında kanın pulsallitesini ve bunun dalga formuna yansımalarını yansıtır(172). PaC'nin, idiyopatik PAH'de mortalitenin güçlü ve bağımsız bir prediktörü olduğu; ileri evre kalp yetersizliğinde sağV ard yükü, kötü prognoz ve tedaviye yanıt ile ilişkili olduğu son çalışmalarda görülmüştür(174,175).

Sağ kalp kateterizasyonu yüksek kalp dolum basınçlarının tanısında altın standart olarak kabul edilir. Medikal tedavide ilerlemelere rağmen, persistan volüm yüklenmesi ve KY kötü prognoza sahiptir. Dinlenme sırasında hemodinamik ölçümler, özellikle pulmoner kapiller kama basıncı ve pulmoner kapiller kama basıncındaki değişim prognozla yakından ilişkilidir(176).

Pulmoner hipertansiyon ve eşlik eden sağV disfonksiyonu EF'den bağımsız olarak KY hastalarında görülmektedir. Pulmoner arter basınçları ekokardiyografide Doppler ile değerlendirilebilse de kesin tanı ve tedavi planlaması için invaziv değerlendirme gereklidir(177). PAB ve sağV fonksiyonlarının hemodinamik verilerinin birlikte değerlendirilmesi KY hastalarında prognoz açısından önemli bilgiler sağlar. Ancak klinik pratikte PAB yükselmesine rağmen sağV fonksiyonlarının korunmuş olduğu da görülmektedir. Hatta, PAH gelişmiş ancak sağV fonksiyonları korunmuş olan hastalarda prognoz, normal PAB'a sahip hastalarla benzerdir. Klinik pratikte PAB normal olan KY hastalarında sağV fonksiyonlarının değerlendirilmesi prognoz açısından ek bilgi sağlamazken, özellikle PAB yüksek olan hastalar optimal medikal tedavi alıyor olsalar bile, prognoz ve septomatik durumun iyi değerlendirmesi için sağV performansı belirlenmelidir(178,179,180). Etiyolojik açıdan primer dilate veya iskemik kardiyomiyopati olması, PAB ve sağV fonksiyonlarının prognoza etkisinde fark oluşturmamaktadır(180). Bunun sebebi, sağV disfonksiyonunun ortak patofizyolojisini oluşturan ard yük uyumsuzluğudur.

Bozulmuş sağV kontraktilesini gösteren hemodinamik parametreler düşük PAB, yüksek santral venöz basınç ve düşük sağV stroke work indeksi(RVSWI) değerleridir. Çeşitli çalışmalarda düşük RVSWI olan hastalarda sağV yetersizliği nedeniyle sağ ventrikül destek cihazı (RVAD) gerekliliği arasında ilişki bulunmuştur (181). Bu nedenle RVSWI değeri sağV kontraktile göstergesi olup, sağV yetersizliği ve 14 günden fazla inotrop ihtiyacı insidansı ile ilişkilidir(182). RVSWI, invaziv bir hemodinamik parametre olarak, özellikle medikal tedavi dışı yaklaşımlardan sol ventrikül destek cihazı (LVAD) uygulaması sonrası sağV yetersizliği preoperatif öngördürücü risk faktörleri araştırmalarında yer almıştır. Ölçümü;

RV SWI= (Ortalama pulmoner arter basıncı -ortalama sağ atriyum basıncı) x  
strok volüm indeksi x 0,0136

Stroke volüm indeksi = Kardiyak indeks / kalp hızı

Normal : 5-10 gxm/m2/atım

### 2.2.5. Sol kalp hastalığına bağlı gelişen sağ ventrikül yetmezliğinin tedavisi

Sağ ventrikül yetersizliğinin tedavide esas amaç altta yatan hastalığın giderilmesidir. Ciddi pulmoner hipertansiyon ve sağ yetmezlik gelişen hastalarda pulmoner vazodilatör tedavi akciğer ödemi riskini artıracağı için uygulanmamalıdır. Uygulanacak medikal tedavide 3 temel prensip vardır(183,184). İlk tedavi prensibi venöz konjesyona sebebiyet vermeden kalp debisini koruyarak ön yükün uygun hale getirilmesidir. Sıvı yükünün dengelenmesi çok önemlidir. İkinci tedavi prensibi ise artmış olan ard yükün azaltılarak kalp debisini arttırmaktır. Pulmoner arterial hipertansiyona sekonder gelişen sağ KY en tipik durumdur. Bu durumda pulmoner vasküler direnci düşürmek amacı ile pulmoner vazodilatörler kullanılabilir. Şok ve hipotansiyonda olan hastaya hipotansiyonu derinleştirme riski olsa bile pulmoner vazodilatör tedavi düşünülmelidir. İntravenöz epoprostenol fonksiyonel kapasitesi 4 olan PAH hastalarının tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir. Epopsotenol'u tolere edemeyen hipotansif hastalarda prostosiklin verilebilir. Özellikle postoperatif hastalarda nitrik oksid tedavisi verilebilir. Üçüncüsü ise ard ve ön yüklerin azaltılmasına rağmen hemodinamik bozukluğu devam eden hastalarda inotropik tedavi ile sağV kontraksiyonunun arttırılmasıdır. Sistemik vasküler rezistansı düşük olan hastalarda inotrop tedavinin yanında vazopressör ilaçlar kullanılabilir. Vazokonstriktör olarak norepinefrin seçilmelidir. Bu ajan pulmoner vasküler direnci değiştirmeden ventriküler sistolik etkileşimi düzeltir ve sistemik basıncı düzelterek diyastolik kan basıncı ile sağA basıncı arasındaki perfüzyon basıncını artırarak koroner perfüzyonu düzeltir(184). Özellikle sol kalp hastalığına bağlı olan sağ KY'de PVR'yi arttırmadan pozitif inotrop etki gösteren fosfodiesteraz-III inhibitörleri ve levosimendan tercih edilmesi bazı kaynaklarda önerilmektedir(185,186). PAH'de atriyal septostomi, mekanik destek cihazları(ECMO, RVAD, BİVAD gibi) ve transplantasyon sağ kalp yetersizliğinde kullanılan non-farmakolojik tedavi seçenekleridir.

Özetle sağV yetmezliği farklı nedenler ile meydana gelebilen morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir durumdur. Sağ KY'nin tedavisi önce etiyolojisinin belirlenmesine ve olayı tetikleyen etmenlerin tedavisine dayanmaktadır. MDC'leri ve

transplantasyon ileri evre, medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda kritik organ hasarı gelişmeden bir ekip kararı ile verilerek uygulanmalıdır.

#### **2.2.6. Sol ventrikül destek cihaz uygulamalarında sağ ventrikül fonksiyonları**

Sol ventrikül destek cihazlarının(sol VDC) ileri kalp yetmezliği olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır(187). Faydalarına rağmen, sol VDC 'leri bir dizi yan etki ile ilişkilidir. Bunlardan biri erken postoperatif dönemde ortaya çıkan özellikle yaygın ve mortal bir komplikasyon olabilen sağV yetmezliğidir. SağV pulmoner dolaşımdaki sol ventrikül dekompresyonundan faydalansa da, major kardiyak cerrahi ile ilişkili komplikasyonlara ek olarak, sol VDC kaynaklı hemodinamik değişikliklere karşı savunmasız kalır. Sol VDC'nin sağV üzerindeki en önemli etkisi afterload azalması ve bu sayede sağ ventrikül debisinin artmasıdır. Ancak, sol VDC takılan hastaların %20-50'sinde sağV disfonksiyonu gelişmektedir(188,189,190). Sol VDC takılması sonrasında sağ VDC gereksinim olması endikasyonu %11 olarak bildirilmektedir(191). Sol VDC implantasyonundan sonra artan venöz dönüş daha önce maskelenmiş olan sağV disfonksiyonunu aşık hale getirebilir(189). Ayrıca sol VDC implantasyonu sonrası sol ventrikül boşalır, interventriküler septum sola kayar ve sağV kontraksiyonları septum desteğini yitirir. SağV disfonksiyonu, sol VDC ön yükünü azaltacağı için son derece tehlikelidir. Her ne kadar sağlıklı, yüksek derecede uyumlu bir sağV, ön yükteki artışları tolere edebilse de, temel sağV disfonksiyonu ve önemli TY gibi faktörler, sağV'nin kompensasyon yeteneğini bozabilir. Bu sol VDC-spesifik faktörler ile birlikte, kardiyak cerrahinin olağan komplikasyonları da sağV disfonksiyonuna neden olabilir. Örneğin, sağV dağılımındaki miyokardiyal iskemi, anterior konumu nedeniyle tercihen sağ koroner arteri etkileyen intraoperatif hava embolisinden kaynaklanabilir. SağV yetersizliğinin bir başka potansiyel nedeni, desteklenmeyen sağV'yi orantısız şekilde etkileyebilen sürekli taşiaritmidir.

SağV disfonksiyonunun implantasyondan önce öngörülebilmesi biventriküler destek ihtiyacı olan bir grup hastanın belirlenmesine olanak sağlar. Sağ yetmezlik için INTERMACS kriterleri, artmış santral venöz basıncın (CVP) ve venöz konjesyonun klinik bulgularının belgelenmesini gerektirir. INTERMACS, hastanın cihaz implantasyonundan sonraki 7 günden daha kısa süre inotrop, inhale nitrik oksit veya intravenöz pulmoner vazodilatatörlere gereksinim duyması halinde, erken sağV yetersizliğini hafif olarak sınıflandırırken, 7-14 gün boyunca bu tür tedaviler

gerektiğinde orta derece olarak sınıflandırır. CVP 16 mmHg'den büyükse ve hastanın bu tedavilere sol VDC implantasyonundan 14 gün sonra gereksinimi devam ediyorsa erken ciddi olarak sınıflandırır. SağV MDC(RVAD) gerektirmesi veya ölüm nedeninin primer sağV olması durumunda ciddi ve akut kabul eder(192).

Sol VDC yerleştirildikten sonra bildirilen sağ yetmezlik insidansı, büyük oranda, her çalışmada sağ yetmezliğin nasıl tanımlandığına, çalışma kohortunun komorbiditelerine, kullanılan sol VDC tipine ve tedavi eden klinisyenlere sunulan tıbbi tedavilere göre değişmektedir. HeartMate II ile transplantasyona köprü amacıyla yapılan, 484 hastalı, çok merkezli çalışmada sağ yetmezlik insidansı % 20 bulunmuştur(193). Önceki çalışmalarla tutarlı olarak, yazarlar sağ yetmezlik gelişen hastalarda sonuçların daha kötü olduğunu bulmuşlardır. Daha küçük, tek merkezli yapılan bir çalışmada ise düşük sağ yetmezlik insidansı(40 hastadan 2) saptanmıştır(194). Araştırmacılar, bu modern kohortlarda sağ yetmezlik insidansının devamlı akımlı cihazlarla daha düşük olması, bu yeni cihazların sağ ventrikül üzerindeki daha olumlu hemodinamik etkisi, daha iyi hasta seçimi, iyi preoperatif ve postoperatif yönetim dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin birleşimiyle ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. Geç sağ kalp yetersizliği olguların %8'inde görülen bir durumdur ve postimplant dönemde uzamış inotrop ihtiyacı, geçici veya kalıcı sağ kalp destek cihazı ihtiyacıyla ortaya çıkan erken dönem yetmezlikten farklıdır. Genellikle ödem, triküspit yetmezliğinde artış ve hepatik konjesyon bulgularıyla kendini belli eder. Tekrar hastane yatış sayılarını arttırır, hayat kalitesini ve sağ kalımı olumsuz etkiler(195). Cihaz yönetimi, pulmoner vazodilatörler ve refrakter olgularda kalp nakli tedavi seçenekleridir.

Sol VDC'li hastalarda sağ yetmezlik ile ilişkili mortalite ve morbidite göz önüne alındığında, araştırmacılar gelişmesi için klinik, hemodinamik, biyokimyasal ve ekokardiyografik risk faktörlerini tanımlamayı amaçlamıştır. SağV yetmezliğinin klinik belirleyicileri ilk olarak Ochiai ve arkadaşları tarafından büyük bir kohortta tanımlanmıştır(181). Araştırmacılar, 23 hastada yapılan postoperatif sağ VDC yerleşimi için risk faktörlerinin kadın cinsiyeti, noniskemik kardiyomiyopati ve LVAD öncesi dolaşım desteği(İABP, mekanik ventilasyon, inotrop tedavi alma gibi) olduğunu belirtmişlerdir. Hemodinamik olarak, Ochiai ve ark.'ları artmış PAB'ın değil düşük RVSWI'nın sağ VDC yerleşimi için bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır(181). Kormos ve ark.'ları ise artmış SVB(santral venöz basınç)/PAKB oranının(> 0.63), sağ yetmezliği tek başına artmış SVB'den daha fazla öngördüğünü

göstermişti. Ayrıca düşük RVSWI'nın sağ yetersizlikle ilişkili olduğunu bulmuşlardır(193). Postoperatif sağ yetmezliğin biyokimyasal belirteçleri, artmış kan üre nitrojeni ve kreatinin, yüksek SVB'yi düşündüren artmış bilirubin ve transaminaz düzeyleridir(193,196). Sol VDC implantasyonundan sonra sağ yetmezlik riski olan hastaları belirlemede preoperatif transtorasik ekokardiyografinin yararı birkaç küçük kohortta incelenmiştir. Otuz üç hastadan oluşan bir çalışmada, TAPSE'nin azalmasının postoperatif sağ yetmezliği öngördüğü, Tei indeksi, sağV fraksiyonel alan değişimi ve sağA boyutun prediktif olmadığı saptanmıştır(197). Elli beş hastadan oluşan bir çalışmada sağ yetmezliğin üç öngörücüsü tanımlanmıştır: azalmış sağV fraksiyonel alan değişimi, yüksek tahmini sağA basınç ve düşük sol atriyal hacim indeksi; TAPSE ise bu çalışmada öngörücü değildir(198). Bu çalışmaların farklı bulgularının; küçük örnek büyüklükleri, değişken sağ yetmezlik tanımları ve hasta popülasyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Sağ yetmezlik, erken postoperatif dönemde görülen yaygın ve morbid bir komplikasyondur. Birçok demografik, biyokimyasal, hemodinamik ve ekokardiyografik tanımlanmış öngörücüsü olmasına rağmen, hiçbir hastada bu istenmeyen etkiler tamamen önlenemez. Giderek artan hasta bir hasta popülasyonunda sol VDC'nin kullanımı ile, klinisyenlerin, bu komplikasyonu önlemeye ve geliştiğinde erken klinik ve hemodinamik belirtileri tespit etmeye çaba göstermesi kritik öneme sahiptir. Ayrıca, klinisyenler, mevcut olan ilaç ve gelişmiş mekanik destek tedavilere bu sürecin zamanında ve etkili bir şekilde yönetilmesi için aşina olmalıdır(199).

## **2.3. MİTRAL KAPAK HASTALIĞI**

### **2.3.1. Mitral kapak aparatı**

Mitral kapak aparatı; ön ve arka yaprakçıklar, mitral anulus, korda tendinea ve papiller kaslardan oluşur. Mitral kapak aparatının normal fonksiyonunda sistolde iki yaprakçık birleşir ve koaptasyon zonunu oluşturur. Mitral anulusun ön tarafı fibröz iskeletle kalbe bağlandığından dilatasyona yatkınlığı posterior anulustan azdır. Ön arka yaprakçıkların koaptasyon çizgisi kapak orifisinin posterior 1/3'üne yerleşimlidir. Mitral kapak yaprakçıkları korda tendinealar vasıtası ile sol ventrikülün parçası olan papiller kaslara bağlanır. Papiller kaslar anterolateral ve posteromedial yerleşimidir(31).

### **2.3.2. Mitral darlık**

Mitral darlık(MD) sıklıkla valvülerdir, daha nadir olarak subvalvüler birleşenlerin füzyonu sonucu oluşur(31). Mitral darlığının başlıca nedeni olan romatizmal ateş endüstrileşmiş ülkelerde büyük ölçüde azalmıştır, buna rağmen dünya genelinde MD hâlâ önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir(200). Dejeneratif mitral kapak hastalığı daha çok yaşlı hastalarda karşımıza çıkmaktadır(201). Perkütan mitral komissurotomi(PMK) romatizmal MD tedavisinde anlamlı bir etki yaratmıştır.

### **2.3.3. Mitral yetmezlik**

#### **2.3.3.1. Etiyoloji ve Patofizyoloji**

Mitral yetersizliği, Avrupa’da cerrahi gerektiren ikinci en sık kapak hastalığıdır(202). Mitral kapak aparatı mitral yaprakçıkları, korda tendinea, papiller kasları ve mitral anulusu içerir ve bu yapıların herhangi birinin anormallikleri MY’ye neden olabilir(203-206). MY'nin başlıca nedenleri arasında miksomatöz dejenerasyon (mitral kapak prolapsusu [MVP] ve rüptüre mitral korda), romatizmal kalp hastalığı, enfektif endokardit, hipertrofik kardiyomiyopati, anuler kalsifikasyon, dilate kardiyomiyopati (DKMP) ve iskemik kalp hastalığı yer alır. MY'nin daha az görülen nedenleri arasında kollajen vasküler hastalıklar, travma, hipereozinofilik sendrom, karsinoid ve bazı ilaçlara maruziyet yer alır(11).

Regürjitan mitral orifis aort kapağa paralel olduğu için, MY olan hastalarda ventriküler boşalmaya direnç azalır. Fakat regürjitan hacminin önemli bir kısmı aort kapak açılmadan ve kapanmadan önce sol atriya çıkar. MY regürjitan volümü, regürjitan orifisin anlık büyüklüğüne ve sol ventrikül ile sol atriya arasındaki basınç gradientinin kombinasyonuna bağlıdır(207). Sol atriya dönen regürjitan hacim, solV diyastol sonu hacimde artışa neden olur. SolV buna karşı kompensasyonu Frank-Starling mekanizması ile yapar; artan sarkomer uzunluğu (ön yük), solV kontraksiyonunu(inotropi) artırır. Bu artan solV doluş basıncı pahasına oluşur ve pulmoner konjesyon semptomlarına neden olabilir. Kanın sol atriya sistemik dolaşıma olduğu gibi gitmesinden dolayı sol ventrikül duvar stresi(ard yük) azalır. Artmış inotropi ve azalmış ard yük solV’nin tam boşalmasına ve hiperdinamik fonksiyonlarına yol açar. İleri doğru kardiyak debi azalır, çünkü kanın çoğu sol atriya yönlendirilmiştir. Akut dönemdeki hemodinamik bozukluk tolere edilirse, hasta kronik döneme ilerler. Kronik dönemde solV egzantrik hipertrofisi ve dilatasyonu görülür. Kontraktil disfonksiyon yıllar içinde sinsi gelişebilir(208).

Mitral yetersizliğinin birçok potansiyel nedeni, Carpentier tarafından önerilen yaprakçık hareketi anormalliğine göre geniş bir şekilde kategorize edilebilir çünkü bu mekanizmalar cerrahi düzeltme için stratejiler önermektedir(204). Tip I'de yaprakçık hareketi normaldir, tip II'de artmıştır, ve tip III'de kısıtlanmıştır(IIIa'da kısıtlı açılma ve IIIb'de kısıtlı kapanma). Genel olarak, tip II ve IIIa genellikle kapak yaprakçıklarının birincil bozukluklarından kaynaklanırken, I ve IIIb tipleri nispeten normal yaprakçıklara sahiptir, bunlarda solV ve anulus yeniden şekillenmesine ikincil MY olmaktadır.

Klinik amaçlar için, MY, mitral yaprakçıkların intrinsik hastalığının neden olduğu primer (organik veya dejeneratif) ve sol ventrikül ve/veya mitral annulus hastalıklarının neden olduğu sekonder(fonksiyonel) olarak sınıflandırılır. İskemik MY ise miyokard infarktüsü geçirenlerde bölgesel ventriküler işlev bozukluğunun neden olduğu sekonder MY alt kümesidir. Primer ve sekonder MY, farklı patofizyolojileri, sonuçları ve yönetimi olan iki farklı hastalık durumudur(11).

#### **2.3.3.3.2. Organik(Primer) mitral yetersizliği**

Birincil MY, intrensek lezyonların mitral kapak aygıtının bir ya da daha fazla parçasını etkilediği tüm etiyolojileri kapsar. Romatizmal ateş insidansının azalması ve sanayileşmiş ülkelerde yaşam süresinin uzaması, etiyolojik dağılımı giderek değiştirmiş ve dejeneratif( flail leaflet, prolapsus) MY en yaygın MY tipi haline gelmiştir(209,210).Endokardit de önemli nedenlerden biridir(211).

#### **2.3.3.3.3. Fonksiyonel(Sekonder) mitral yetersizliği**

Fonksiyonel MY(FMY) olarak da adlandırılan ikincil MY'de kapak yaprakçıkları ve kordalar yapısal olarak normaldir. MY, KAH veya idiyopatik dilate kardiyomiyopatiye bağlı solV genişlemesi ve yeniden biçimlenmesi sonucu subvalvüler aygıtın geometrisinin bozulması sonucu oluşur. KAH'a bağlı gelişen MY, iskemik MY olarak da adlandırılır; ancak, miyokard iskemisinin devam ettiği anlamını taşımaz. Dolayısıyla, FMY birincil kapak hastalığı değil, solV işlev bozukluğuna(kasılma gücünde azalma ve/veya solV dissenkronisi) bağlı kapanma kuvvetinde azalma ve 'tethering'(papiller kasların apikal ve lateral yönde yer değiştirmesi, anüler dilatasyon) sonucu oluşan bir durumdur(212,213).

Çok sayıda çalışma, KY olanlarda sekonder MY'nin, MY olmayanlara göre daha yüksek hemodinamik bozulma ve ölüm riski teşkil ettiğini göstermiştir(214,215).

Bir kez oluştuktan sonra sonra FMY'nin, solV disfonksiyonunun ilerlemesine katkıda bulunup bulunmadığı ve gözlemlenen kötü sonuçlarda nedensel bir rol oynayıp oynamadığı veya MY bulunmasa bile kötü sonuç için bir belirteç olup olmadığı hala net değildir. Dolayısıyla, sekonder MY'nin cerrahi veya cihaz müdahalesi için bir hedef olup olmaması belirsizliğini korumaktadır.

#### **2.3.3.3.1. Belirti ve bulgular**

Sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili FMY olan hastalar sıklıkla KY semptomları ile karşımıza çıkarlar, ancak çoğu asemptomatiktir (en azından MY ile ilgili), fizik muayene veya ekokardiyografide tesadüfen MY saptanmıştır. AF yaygındır(11).

Apikal S3 sık rastlanan bir bulgudur. Kronik FMY'de üfürüm sıklıkla yumuşaktır ve şiddeti MY'nin ciddiyetiyle ilgili değildir. İskemik MY dinamik bir durumdur ve şiddeti yüklenme koşullarındaki değişikliklere bağlı olarak değişebilir: hipertansiyon, tıbbi tedavi veya egzersiz. MY'nin dinamik bileşeni egzersiz ekokardiyografi ile değerlendirilebilir. İskemik MY'deki dinamik değişiklikler ve bunların sonucunda akciğer damarlarındaki basıncın artması nedeniyle akut akciğer ödemi gelişebilir(216).

#### **2.3.3.3.2. Tanı ve prognoz**

Ekokardiyografi, solV genişlemesinin ve sistolik disfonksiyonun derecesinin, MY'nin varlığının ve ciddiyetinin ve FMY'den sorumlu mekanizmaların belirlenmesinde önemlidir(217,218).

Sekonder MY'de ciddi MY tanımlamak için prognozla ilişkisi nedeniyle primer MY'ye göre daha düşük eşikler önerilmiştir: etkin regurjitan orifis alanı (EROA) için 20 mm<sup>2</sup> ve regurgitant hacmi için 30 ml(219). Bununla birlikte, prognozun, solV disfonksiyonu ile karşılaştırıldığında MY'den bağımsız olarak etkilenip etkilenmediği belirsizdir. Şimdiye kadar, FMY'nin azaltılmasının sağkalım yararı sağladığı doğrulanmamıştır.

Sekonder MY dinamik bir durumdur; egzersiz sırasında MY'nin ekokardiyografik ölçümü, dinamik özellikler ile ilgili prognostik bilgi sağlayabilir. Miyokardiyal viabilite testi, revaskülarizasyon için aday olan iskemik ikincil MY olan hastalarda yararlı olabilir(220).

Kardiyak MR, segment ve papiller kas disfonksiyonu ile ilişkili olarak, solV yeniden şekillenme ve kontraktıl disfonksiyonun ciddiyetinin yanı sıra miyokardiyal fibrozis paterninin değerlendirilmesinde yararlıdır(203,221).

Kronik iskemik MY olan hastaların prognozu kötüdür. Şiddetli KAH ve solV işlev bozukluğunun varlığı prognostik önem taşır. MY'nin prognozu nasıl kötüleştirdiği belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte MY'nin şiddeti arttıkça prognoz kötüleşmektedir(219). İskemik olmayan nedenle oluşan FMY olan hastaların doğal seyriyle ilgili bilgiler iskemik MY'ye göre daha kısıtlıdır(222). Bazı çalışmalarda ciddi MY ile kötü prognoz arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

#### **2.3.3.3.3. Tedavi**

Sekonder MY ile ilgili sınırlı veriler, tedavi önerileri için daha düşük bir kanıt düzeyi ile sonuçlanmaktadır. Bu da tedavi aşamasında kalp ekibinin önemini artırmaktadır. Ekipte kalp yetmezliği ve elektrofizyoloji uzmanları da yer almalıdır(220).

#### **2.3.3.3.1. Medikal tedavi**

Optimal medikal tedavi zorunludur. FMY olan tüm hastalarda tedavinin ilk basamağı olmalı ve KY kılavuzları ile aynı doğrultuda düzenlenmelidir(1). Medikal tedavi, ACE inhibitörleri ve beta blokerleri içermeli ve KY varlığında bir aldosterone antagonisti eklenmelidir. Sıvı yüklenmesi durumunda bir diüretik gereklidir. Nitratlar, büyük bir dinamik bileşen sonucu ortaya çıkan akut nefes darlığının tedavisinde yararlı olabilir.

Resenkronizasyon tedavisine ilişkin endikasyonlar ilgili kılavuzlarla uyumlu olmalıdır(1). Yanıt alınan hastalarda, KRT papiller kasların resenkronizasyonunu ve kapanma kuvvetini arttırarak hızlı bir şekilde MY'nin şiddetini azaltabilir(223). SolV'deki tersine yeniden şekillenmeyle ilişkili olarak 'tethering' gücünde azalma sonucunda MY'de ve dinamik bileşeninde ek bir azalma görülebilir. Geleneksel KY tedavisinin optimizasyonundan sonra semptomlar devam ederse, mitral kapak müdahalesi seçenekleri değerlendirilmelidir.

#### **2.3.3.3.2. Perkutan tedavi**

Perkutan mitral kapak onarımı, kardiyak kataterizasyon sırasında yerleştirilen cihazlar yardımıyla mitral kapak yaprakçıklarının koaptasyonunun sağlandığı giderek gelişmekte olan katater temelli yöntemdir. Mitral yaprakçıklar merkezi klip yardımıyla yaklaştırılarak çift orifisli kapak elde edilebilir(MitraClip) ya da esneyen bir halka(Carillon) koroner sinüse yerleştirilip sıkıştırılarak mitral anulus alanı etkili bir şekilde azaltılabilir(31).

Sekonder MY için perkutan kenardan kenara onarım düşük riskli bir seçenektir, ancak MY'ni azaltmadaki etkinliği cerrahiden daha düşüktür(224). Semptomları, fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini artırabilir ve solV tersine yeniden şekillenmesini indükleyebilir(225). Cerrahiye benzer şekilde, güncel kılavuzlara göre 'optimal' medikal tedaviye kıyasla sağ kalım yararı henüz kanıtlanmamıştır(1).

Günümüzde Mitra-FR çalışmasının sonuçlarına göre şiddetli FMY olan hastalar arasında KY için 1 yıllık ölüm veya plansız hastaneye yatış oranı, medikal tedaviye ek olarak perkutan mitral kapak onarımı yapılan hastalar ile tek başına medikal tedavi alan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir(226). COAPT çalışmasında ise, KY ve orta-ileri veya ileri FMY olan hastalarda maksimal medikal tedaviye ek olarak perkutan mitral kapak onarımı yapılan hastalarda tek başına medikal tedavi alan hastalara göre 24 aylık takipte hastane yatışlarında ve tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı azalma olmuştur(227). İki çalışma arasındaki büyük farkın öncelikle ciddi MY kriterlerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

#### **2.3.3.3.3. Cerrahi tedavi**

Revaskülarizasyon uygulanan KAH olan hastalarda, genel anestezi regürjitasyonun şiddetini önemli ölçüde azaltabileceğinden, ameliyattan önce tedaviye(veya tedavi edilmemesine) dair değerlendirme ve karar alınmalıdır. MY şiddeti intraoperatif olarak değerlendirilecekse, akut volüm yüklemesi yapılarak ard yükün artırılması daha doğru değerlendirmeye yardımcı olur(220).

Optimal cerrahi yaklaşım tartışmalıdır(228). Cerrahi girişim endike olduğunda, düşük cerrahi risk taşıyan küçük, rijit halka anüloplastisi yöntemiyle kapak onarımı yapılması yönünde bir eğilim varken, rezidüel veya tekrarlayan mitral yetersizliği için ekokardiyografik risk faktörleri olan hastalarda kapak replasmanı düşünülmelidir.

Geriye dönük çalışmalarla yapılan yakın zamanlı bir meta-analiz, replasmana göre kapak onarımı sonrası daha iyi kısa ve uzun dönem sağkalım olduğunu göstermiştir(229). İkincil MY’de cerrahi endikasyonlar, önemli operasyonel mortalite, yüksek oranda tekrarlayan MY ve kanıtlanmış sağkalım yararının olmaması nedeniyle, eşlik eden revaskülarizasyon bir seçenek olmadığında özellikle kısıtlayıcıdır(230,231).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, kalp nakli adayı olan ve nakil öncesi 01/01/15 ve 01/01/17 tarihleri arasında rutin laboratuvar tetkikleri, detaylı ekokardiyografi ve sağ kalp kataterizasyonu yapılmış olan 282 hasta dahil edildi. Kardiyoloji ana bilim dalı arşivindeki dosyalar geriye dönük tarandı, ileri evre KY tanısı olan ve kardiyoloji-kalp ve damar cerrahisi nakil konseyinde değerlendirilmiş olan hastalar geriye dönük tespit edildi. Çalışma kriterlerine uygun hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri, komorbid hastalıkları, NYHA fonksiyonel sınıfı, INTERMACS derecesi, ekokardiyografi ve kalp kataterizasyonu bulguları alındı. Risk faktörleri ile kronik obstruktif akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık gibi komorbid hastalıkları nakil konseyindeki sunumlardan elde edildi. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı. Hastaların ekokardiyografik olarak solV fonksiyonları, sol boşlukların çapı, sağ kalp ve kapak fonksiyonları değerlendirildi. Hastaların bilgilendirme sonrası imzalı onamları alındıktan sonra femoral ven yoluyla kalp kataterizasyonu yapıldı. Sağ atriyum, sağ ventrikül basıncı, pulmoner arter basıncı, transpulmoner gradiyent, pulmoner arter kama basıncı, kardiyak debi, kardiyak indeksi, pulmoner vasküler rezistans ve sistemik vasküler rezistans, stroke volüm, LVSWI (sol ventrikül stroke work indeksi), RVSWI(sağ ventrikül stroke work indeksi), PaE( pulmoner arter elastans ), PaC( pulmoner arter kapasitans) ölçümleri alındı. Fick metoduna göre kardiyak debi hesaplandıktan sonra LVSWI, RVSWI, PAE ve PAC hesaplamaları yapıldı.

Hastalarda FMY ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Hastalar ciddi FMY(EROA  $\geq 20$  mm<sup>2</sup> ve RV  $\geq 30$  ml) bulunan ve MY'si olmayan, hafif ya da orta mitral yetersizliği bulunanlar olarak iki gruba ayrıldı. SağV fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla ekokardiyografik olarak TAPSE, kataterizasyon bulgusu olarak RVSWI alındı.

Dahil edilme kriterleri :

- Son dönem KY olan ve ISHLT kriterlerine göre belirlenmiş kalp nakli için aday olan hastalar
- Yaş  $\geq 18$ ,  $< 70$
- LVEF  $\leq$  %25

Dışlanma kriterleri :

- Primer mitral kapak patolojisi olan hastalar
- Kapak operasyonu geçirenler
- Ciddi aort yetersizliği
- Yaş  $\geq 70$
- Multiorgan yetersizliği;
- İnfiltratif, konstruktif ve hipertrofik KMP
- Konjenital kalp hastalığı
- Orta-ileri evre KOAH ya da solunum yetersizliği
- Kreatinin  $\geq 2.5$  mg/dl
- Aktif malignansi (5 yıldan kısa remisyon dahil)
- BMI  $>35$  kg/m<sup>2</sup>
- Aktif sigara kullanımı
- Alkol ve ilaç bağımlılığı
- Medikal uyumsuzluk
- Ciddi psikiyatrik hastalık
- Retinopatisi olan diyabetes mellitus

### 3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca ile birlikte çeyrekler arası aralıklar [IQR] olarak, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde olarak sunuldu. Hastalar ileri FMY olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki farkı karşılatırmada sürekli değişkenler için Student t-testi veya Wilcoxon rank-sum testleri, kategorik değişkenler için ise Fisher's exact testi kullanıldı. Verileri analiz etmek için çok değişkenli lineer regresyon modelleri kullanıldı. Sonlanım noktası olarak kabul ettiğimiz sağV disfonksiyonunu değerlendirmek için TAPSE ve RVSWI kullanıldı. Bu iki parametredeki bozulma üzerinden değerlendirdiğimiz sağV disfonksiyonuna ileri FMY'nin etkisini belirlemek için çok değişkenli analizde oluşturduğumuz modele alınacak aday değişkenler klinik ve biyolojik açıdan plausible olmaları ve daha önceki klinik sağV disfonksiyonu ile ilişkili olmalarına göre belirlendi. Daha sonra PABs, PABm, PABd, PVR, LVEF, KY süresi covariate olarak alındı. P değeri 0.05'ten küçük ise anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 21.0 kullanılarak yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Çalışmaya ileri evre kalp yetersizliği olan 282 hasta alındı. Çalışmaya katılanların 250(%88.7)' si erkek, 32(%11.3)'si kadın olup, 84(%29.8)' ünün ciddi FMY'si,198 (%70.2)' inin ciddi olmayan FMY'si mevcuttu. Ciddi FMY'de ortalama yaş  $45.7 \pm 11.5$  iken, ciddi olmayan FMY'de ortalama yaş  $46.5 \pm 10.0$  olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(  $p=0.53$ ). KY süreleri, ciddi FMY'de ortalama  $4.3 \pm 4.0$  ay, ciddi olmayan FMY'de ortalama  $4.4 \pm 4.0$  ay olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(  $p=0.88$ ). Hastaların büyük bölümü NYHA sınıf III-IV, INTERMACS 5-6 olup iki grup arasında NYHA ve INTERMACS alt gurpları açısından da anlamlı fark saptanmadı( $p=0.47$ ,  $p=0.25$ ). Ciddi FMY'de serebrovasküler hastalık geçiren hasta bulunmazken, ciddi olmayan FMY grubunda 10(%5.1) hasta olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark izlendi( $p=0.03$ ). Laboratuvar bulgularında ise ciddi FMY'de hemoglobin, ciddi olmayan FMY'de ise albümin anlamlı derece düşük izlenirken( $p=0.01$ ,  $p=0.01$ ), üre, kreatin ve sodyum düzeyinde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Hastaların diğer demografik verileri ve laboratuvar bulguları tablo-4'te görölmektedir.

**Tablo 4:** Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

| Demografik özellikler ve laboratuvar bulguları | Ciddi olmayan FMY | Ciddi FMY       | p değeri |
|------------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|
| Yaş (yıl $\pm$ SE)                             | 46.5 $\pm$ 10.0   | 45.7 $\pm$ 11.5 | 0.58     |
| Erkek ( n,%)                                   | 174 (87.9)        | 76 (90.5)       | 0.53     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> $\pm$ SE)               | 27.3 $\pm$ 19.2   | 26.1 $\pm$ 5.3  | 1.3      |
| Hipertansiyon (n,%)                            | 62 (31.3)         | 18 (21.4)       | 0.09     |
| Diabetes mellitus (n, %)                       | 51 (25.8)         | 17 (20.2)       | 0.32     |
| Hiperlipidemi (n,%)                            | 54 (27.3)         | 22 (26.2)       | 0.85     |
| Obezite (n,%)                                  | 33 (16.7)         | 18 (21.4)       | 0.34     |
| Sigara (n,%)                                   | 94 (47.5)         | 37 (44)         | 0.59     |
| Önceki PCI (n,%)                               | 66 (33.3)         | 25 (29.8)       | 0.55     |
| Önceki CABG(n,%)                               | 33 (16.7)         | 13 (15.5)       | 0.80     |
| Serebrovasküler hastalık (n,%)                 | 10 (5.1)          | 0 (0)           | 0.03     |
| KOAH (n,%)                                     | 10 (5.1)          | 4 (4.8)         | 0.91     |
| Periferik vasküler hastalık (n,%)              | 11 (5.6)          | 2 (2.4)         | 0.24     |
| Atrial fibrilasyon (n, %)                      | 32 (16.2)         | 8 (9.5)         | 0.14     |
| KY süresi (ay $\pm$ SE)                        | 4.4 $\pm$ 4.0     | 4.3 $\pm$ 4.0   | 0.88     |
| KY etiyojisi                                   |                   |                 |          |
| İskemik (n,%)                                  | 97 (49.2)         | 37 (44.0)       | 0.45     |
| Noniskemik (n,%)                               | 99 (50)           | 47 (56)         |          |
| ICD (n,%)                                      | 84 (42.4)         | 27 (32.2)       | 0.10     |
| CRT (n,%)                                      | 14 (7.1)          | 6 (7.2)         | 0.96     |
| NYHA - I                                       | 6 (3)             | 3 (3.6)         | 0.47     |
| II                                             | 43 (21.7)         | 16 (19)         |          |
| III                                            | 71 (35.9)         | 29 (34.5)       |          |
| IV                                             | 57 (28.8)         | 23 (27.4)       |          |
| INTERMACS - 1                                  | 6 (3)             | 2 (2.4)         | 0.25     |
| 2                                              | 5 (2.5)           | 4 (4.8)         |          |
| 3                                              | 11 (5.6)          | 6 (7.1)         |          |
| 4                                              | 26 (13.1)         | 13 (15.5)       |          |
| 5                                              | 50 (25.3)         | 22 (26.2)       |          |
| 6                                              | 65 (32.8)         | 25 (29.8)       |          |
| 7                                              | 35 (17.7)         | 12 (19.3)       |          |
| Hemoglobin (g/dl $\pm$ SE)                     | 13.2 $\pm$ 2.2    | 12.2 $\pm$ 1.8  | 0.01     |
| Üre (mg/dl $\pm$ SE )                          | 50.0 $\pm$ 28.6   | 52.0 $\pm$ 32.7 | 0.65     |
| Kreatinin (mg/dl $\pm$ SE)                     | 1.16 $\pm$ 0.7    | 1.37 $\pm$ 1.1  | 0.30     |
| Sodyum (mEq/l $\pm$ SE)                        | 136.1 $\pm$ 4.0   | 135.0 $\pm$ 4.7 | 0.06     |
| Albumin (mg/dl $\pm$ SE)                       | 3.89 $\pm$ 0.6    | 3.98 $\pm$ 0.6  | 0.01     |
| Bilirubin (mg/dl $\pm$ SE)                     | 1.66 $\pm$ 1.5    | 1.35 $\pm$ 1.5  | 0.84     |

BMI: Beden kitle indeksi; CABG: Koroner arter bypass greft; CRT: Kardiyak resenkronizasyon  
ICD: İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör; KY: Kalp yetersizliği; KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı; PCI: Perkutan koroner girişim

#### 4.2. Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastaların ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

Ciddi FMY’de EF  $20.0 \pm 3.9$ , ciddi olmayan FMY’de EF  $20.4 \pm 4.2$  olup iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi( $p=0.44$ ). Sol ventrikül diyastol ve sistol çapı, sol atriyum ve mitral kapak E/e’ ciddi FMY’de anlamlı derece yüksek saptandı( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ , $p=0.01$ ). Ciddi FMY’de mitral kapak EROA ve RV anlamlı derece yüksek saptandı(  $p<0.01$ ). Sağ kalp sistolik fonksiyonlarının göstergesi olan TAPSE ve ST’de iki grup arasında anlamlı fark izlenmezken( $p=0.57$ , $p=0.91$ ), PABs ve PVR ciddi FMY’de anlamlı derece yüksek saptandı( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ). Ciddi FMY’de 28(%30.1) hastada ileri triküspit yetersizliği görülürken ciddi olmayan FMY’de 40(%20.4) hastada saptanmış olup istatistiksel anlamlı saptandı( $p=0.01$ ). Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastaların ekokardiyografi bulguları tablo-5’te görülmektedir.

**Tablo 5:** Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastaların ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

| Ekokardiyografi bulguları          | Ciddi olmayan FMY | Ciddi FMY       | p değeri |
|------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|
| LVEF (% $\pm$ SE)                  | $20.4 \pm 4.2$    | $20.0 \pm 3.9$  | 0.44     |
| LVEDÇ(cm $\pm$ SE)                 | $6.6 \pm 0.9$     | $7.2 \pm 0.9$   | <0.01    |
| LVESÇ (cm $\pm$ SE)                | $5.7 \pm 1.0$     | $6.3 \pm 0.9$   | <0.01    |
| LA (cm $\pm$ SE)                   | $4.6 \pm 0.7$     | $5.1 \pm 0.8$   | <0.01    |
| MV DT ( msn )                      | $122.7 \pm 43$    | $114 \pm 30.6$  | 0.13     |
| MV E/e’ ( $\pm$ SE)                | $14.7 \pm 5.0$    | $16.8 \pm 5.8$  | 0.01     |
| MV EROA (mm <sup>2</sup> $\pm$ SE) | $0.16 \pm 0.4$    | $0.34 \pm 0.11$ | <0.01    |
| MV RV (ml $\pm$ SE)                | $19.8 \pm 5.0$    | $42.1 \pm 15.1$ | <0.01    |
| Ciddi triküspit yetersizliği (n,%) | 40 (20.4)         | 28 (30.1)       | 0.01     |
| PABs (mmHg $\pm$ SE)               | $43.5 \pm 16.0$   | $52.0 \pm 13.0$ | <0.01    |
| PVR (Wood units $\pm$ SE)          | $3.9 \pm 1.8$     | $4.1 \pm 1.9$   | <0.01    |
| TAPSE ( cm $\pm$ SE)               | $1.47 \pm 0.5$    | $1.61 \pm 0.5$  | 0.57     |
| ST (cm/sn $\pm$ SE)                | $9.4 \pm 2.7$     | $9.3 \pm 2.1$   | 0.91     |
| Pletore(n, %)                      | 45 (26.6)         | 19 (23.8)       | 0.68     |

EROA: Efektif regurjitan orifis alanı; ; LA: Sol atriyum; LVEDÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı; MV DT: Mitral kapak deselerasyon zamanı RV: Regurjitan volüm; PABs: Pulmoner arter sistolik basıncı; PVR: Pulmoner vasküler rezistans

#### 4.3. Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastaların kalp kataterizasyon bulgularının karşılaştırılması

Ciddi FMY’de CO, CI, SV, SVI, LVSWI ve PAKB ciddi olmayan FMY’ye göre anlamlı derece düşük izlenirken, SVR’de anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.04, p=0.04, p=0.01, p<0.01, p<0.01, p=0.04, p=0.81$ ). SağV fonksiyonlarının göstergesi olan RVSWI’da iki grup arasında anlamlı fark izlenmezken ( $p=0.44$ ), pulmoner ard yükü yansıtan PVR ve PaE ciddi FMY’de anlamlı derece yüksek ( $p=0.02, p<0.01$ ), PaC anlamlı derece düşük saptandı ( $p<0.01$ ). Ciddi FMY’de PABs, PABm, PABd sırasıyla  $57.5 \pm 15.6, 37.4 \pm 10.3, 25.3 \pm 8.7$  olup ciddi olmayan FMY’ye göre anlamlı derece yüksek saptandı ( $p=0.01, p<0.01, p<0.01$ ). Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastaların kalp kataterizasyon bulguları tablo-6’da görülmektedir.

**Tablo 6:** Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastaların kalp kataterizasyon bulgularının karşılaştırılması

| Kalp kataterizasyon bulguları             | Ciddi olmayan FMY | Ciddi FMY       | p değeri |
|-------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|
| CO (lt/dk $\pm$ SE)                       | $3.42 \pm 1.0$    | $3.23 \pm 0.9$  | 0.04     |
| CI (lt/dk/m <sup>2</sup> $\pm$ SE)        | $1.86 \pm 0.5$    | $1.71 \pm 0.4$  | 0.04     |
| SV (ml/atım $\pm$ SE)                     | $42.7 \pm 15.4$   | $37.7 \pm 10$   | 0.01     |
| SVI (ml/atım/m <sup>2</sup> $\pm$ SE)     | $22.9 \pm 8.9$    | $19.9 \pm 5.2$  | <0.01    |
| LVSWI (gxm/m <sup>2</sup> /atım $\pm$ SE) | $16.6 \pm 11.2$   | $12.5 \pm 6.6$  | <0.01    |
| SVR (WU $\pm$ SE)                         | $21.8 \pm 7.7$    | $22.0 \pm 8.9$  | 0.81     |
| PABs (mmHg)                               | $50.3. \pm 17.6$  | $57.5 \pm 15.6$ | 0.01     |
| PABm (mmHg $\pm$ SE)                      | $31.9 \pm 11.2$   | $37.4 \pm 0.3$  | <0.01    |
| PABd (mmHg $\pm$ SE)                      | $21.2 \pm 9.1$    | $25.3 \pm 8.7$  | <0.01    |
| TPG (mmHg $\pm$ SE)                       | $10.2 \pm 7.4$    | $13.5 \pm 7.8$  | 0.01     |
| PAKB (mmHg $\pm$ SE)                      | $21.8 \pm 7.4$    | $24.6 \pm 7.3$  | 0.04     |
| RAB (mmHg $\pm$ SE)                       | $11.1 \pm 6.5$    | $12.1 \pm 5.8$  | 0.19     |
| PVR (WU $\pm$ SE)                         | $3.3 \pm 2.9$     | $4.4 \pm 2.6$   | 0.02     |
| RVSWI (gxm/m <sup>2</sup> /atım)          | $9.8 \pm 3.7$     | $10.1 \pm 3.3$  | 0.44     |
| PaC ( $\pm$ SE)                           | $1.8 \pm 1.0$     | $1.3 \pm 0.7$   | <0.01    |
| PaELASTANS ( $\pm$ SE)                    | $1.28 \pm 0.6$    | $1.7 \pm 0.7$   | <0.01    |

CI: Kardiyak indeks; CO: Kardiyak output; LVSWI: Sol ventrikül stroke work indeksi; PaC: Pulmoner arter kapasitans; PaE: Pulmoner arter elastans; PABd: Pulmoner arter diyastolik basıncı; PABm: Pulmoner arter ortalama basıncı; PABs: Pulmoner arter sistolik basıncı; PAKB: Pulmoner arter kama basıncı; PVR: Pulmoner vasküler rezistans; RAB: Sağ atriyal basınç; RVSWI: Sağ ventrikül stroke work indeksi; SV: Stroke volüm; SVI: Stroke volüm indeksi; SVR: Sistemik vasküler rezistans; TPG: Transpulmoner gradient

#### 4.4. Sağ ventrikül disfonksiyonu için tek ve çok değişkenli analiz

Sonlanım noktamız olan sağV disfonksiyonunu değerlendirmek için iki parametre ve cut off belirledik. TAPSE <1.5 ve RVSWI<5 sağV disfonksiyon varlığı kabul edildi. Buna göre sağV disfonksiyon belirteçlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde PABs, PABm, PABd, PVR, LVEF ve kalp yetmezliği süresi beraber değişken olarak alındı.

##### 4.4.1. TAPSE ile değerlendirilen sağ ventrikül disfonksiyonu için tek ve çok değişkenli analiz

TAPSE ile belirlenen sağV disfonksiyonu için tek değişkenli lojistik regresyon analizinde sadece FMY anlamlı değişken iken(OR:0.58;%95 CI 0.34-0.97; p=0.04), çok değişkenli analizde bu değişkenin de anlamlı etkisi görülemedi. TAPSE ile değerlendirilen sağV disfonksiyonu için tek ve çok değişkenli analiz tablo-7'de görülmektedir.

**Tablo 7:** TAPSE ile değerlendirilen sağ ventrikül disfonksiyonu için tek ve çok değişkenli analiz

| Değişken                              | Tek değişkenli |                   |          | Çok değişkenli |                   |          |
|---------------------------------------|----------------|-------------------|----------|----------------|-------------------|----------|
|                                       | Odds oranı     | %95 güven aralığı | p değeri | Odds oranı     | %95 güven aralığı | p değeri |
| Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği | 0,58           | 0,34 – 0,97       | 0,04     | 0,61           | 0,35 – 1,04       | 0,07     |
| PABs (mmHg)                           | 0,99           | 0,98 – 1,00       | 0,42     | 1,00           | 0,97-1,04         | 0,77     |
| PABm (mmHg)                           | 0,99           | 0,98 – 1,00       | 0,23     | 0,96           | 0,89 – 1,02       | 0,20     |
| PABd (mmHg)                           | 0,99           | 0,97 – 1,02       | 0,47     | 1,01           | 0,96 – 1,06       | 0,74     |
| PVR (WU)                              | 1,03           | 0,94 – 1,11       | 0,56     | 1,12           | 0,98 – 1,27       | 0,073    |
| LVEF (%)                              | 0,98           | 0,92 – 1,03       | 0,41     | 0,98           | 0,92 – 1,04       | 0,40     |
| Kalp yetmezliği süresi (ay)           | 1,04           | 0,98 – 1,10       | 0,26     | 1,04           | 0,96 – 1,09       | 0,47     |

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; PABd: Pulmoner arter diyastolik basıncı; PABm: Pulmoner arter ortalama basıncı; PABs: Pulmoner arter sistolik basıncı; PVR: Pulmoner vasküler direnç

#### 4.4. 2. RVSWI ile değerlendirilen sağ ventrikül disfonksiyonu için tek ve çok değişkenli analiz

RVSWI ile belirlenen sağV disfonksiyonu için tek değişkenli lojistik regresyon analizinde PABs(OR:0.77 ;%95 CI 0.67-0.88; p<0.001), PABm(OR:0.74; %95 CI 0.63-0.85; p<0.001) ve PABd (OR:0.67; %95 CI 0.55-0.83; p<0.001) anlamlı değişkenler iken, çok değişkenli analizde hiçbir değişkenin istatistiksel anlamlı olarak RVSWI'ni etkilemediği görüldü. RVSWI ile değerlendirilen sağV disfonksiyonu için tek ve çok değişkenli analiz tablo-8'de görülmektedir.

**Tablo 8:** RVSWI ile değerlendirilen sağ ventrikül disfonksiyonu için tek ve çok değişkenli analiz

| Değişken                              | Tek değişkenli |                   |          | Çok değişkenli |                   |          |
|---------------------------------------|----------------|-------------------|----------|----------------|-------------------|----------|
|                                       | Odds oranı     | %95 güven aralığı | P değeri | Odds oranı     | %95 güven aralığı | P değeri |
| Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği | 0,58           | 0,12-2,80         | 0,50     | 1,46           | 0,18 -11,76       | 0,72     |
| PABs (mmHg)                           | 0,77           | 0,67-0,88         | <0,001   | 0,817          | 0,63 -1,06        | 0,13     |
| PABm (mmHg)                           | 0,74           | 0,63-0,85         | <0,001   | 1,06           | 0,68 -1,65        | 0,8      |
| PABd (mmHg)                           | 0,67           | 0,55-0,83         | <0,001   | 0,76           | 0,51 -1,14        | 0,19     |
| PVR (WU)                              | 0,38           | 0,20 -0,75        | 0,005    | 1,43           | 0,53 -3,87        | 0,48     |
| LVEF (%)                              | 1,08           | 0,91-1,28         | 0,36     | 0,99           | 0,78 -1,28        | 0,99     |
| Kalp yetmezliği süresi (ay)           | 0,98           | 0,83-1,16         | 0,84     | 0,94           | 0,72 -1,23        | 0,67     |

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; PABd: Pulmoner arter diyastolik basıncı; PABm: Pulmoner arter ortalama basıncı; PABs: Pulmoner arter sistolik basıncı; PVR: Pulmoner vasküler direnç

#### 4.6. Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastalarda üç katmanlı Tapse analizi

Önceki çalışmalar ışığında TAPSE için üç değer aralığı belirlendi. Ciddi FMY ve TAPSE <1.5 cm 40(%44.4) hasta, TAPSE 1.5-2.0 cm olan 37(%41.1) hasta, TAPSE >2.0 cm olan 13(14.4) hasta bulunmakta olup ciddi olmayan FMY ile TAPSE grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p=0.61). Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastalarda üç katmanlı Tapse analizi tablo-9'da görülmektedir.

**Tablo 9:** Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastalarda üç katmanlı Tapse analizi

|                       | Ciddi olmayan<br>FMY | Ciddi<br>FMY | p değeri |
|-----------------------|----------------------|--------------|----------|
| Tapse <1,5 cm(n,%)    | 93(48.9)             | 40(44.4)     | 0.61     |
| Tapse 1,5-2,0 cm(n,%) | 67(35.3)             | 37(41.1)     |          |
| Tapse > 2,0 cm(n,%)   | 30(15.8)             | 13(14.4)     |          |

#### 4.7. Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastalarda üç katmanlı RVSWI analizi

Önceki çalışmalar ışığında RVSWI için üç değer aralığı belirlendi. Ciddi FMY ve RVSWI<5 olan 14(%20.3) hasta, RVSWI 5-10 olan 41(%59.4) hasta, RVSWI >10 olan 14(20.3) hasta bulunmakta olup ciddi olmayan FMY ile RVSWI grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p=0.27). Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastalarda üç katmanlı RVSWI analizi tablo-10'da görülmektedir.

**Tablo 10:** Ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve olmayan hastalarda üç katmanlı RVSWI analizi

|                                  | Ciddi olmayan<br>FMY | Ciddi FMY | p değeri |
|----------------------------------|----------------------|-----------|----------|
| RVSWI<5<br>(gxm/m2/atım)(n,%)    | 35(26.1)             | 14(20.3)  | 0.27     |
| RVSWI 5-10<br>(gxm/m2/atım)(n,%) | 78(58.2)             | 41(59.4)  |          |
| RVSWI >10<br>(gxm/m2/atım)(n,%)  | 21(15.7)             | 14(20.3)  |          |

## 5. TARTIŞMA

Tüm KY hasta havuzunun %5-10'unu oluşturan ileri evre kalp yetersizliğinde altın standart tedavi kalp naklidir(6,81). Bu hasta grubunda, pulmoner hipertansiyon nakil sonrası sağV yetersizliğinin ve nakil sırasında hiperakut greft yetersizliğinin önemli bir prediktörüdür(232,233). Bu nedenle PVR>5 WU veya TPG>15 mm Hg artmış mortalite ile ilişkili olup kalp nakli için kontrendikasyon kabul edilir(234). Geri dönüşümlü süreçte çoğu hastada sol ventrikül MDC ile sol ventrikül boşaltılarak pulmoner basınçlar azaltılabilirken, geri dönüşümsüz süreç başladığında bu mümkün olmaz(235,236). İleri evre KY olan hastalarda bu nedenle sağV fonksiyonları son yıllarda giderek artan bir araştırma konusu olmuştur. Çalışmamızda ileri evre KY hastalarında mitral anuler dilatasyon nedeni ile sık görülen ve önemli bir komorbid durum olan FMY'nin sağ kalp fonksiyonlarına etkisini araştırdık. Ciddi FMY olan hastalarda ciddi olmayan FMY olan hastalara göre PAB, PVR, PaE yüksekken( $p=0.01$ , $p=0.02$ , $p<0.01$ ), PaC anlamlı derece düşük saptandı( $p<0.01$ ). İki grup arasında sağ kalp sistolik fonksiyonunu yansıtan TAPSE ve RVSWI açısından anlamlı fark izlemedik( $p=0.57$ , $p=0.44$ ).

Rossi ve ark.'ları, iskemik ve noniskemik dilate KMP'li 1256 hasta içeren çalışmada kantitatif tanımlanan FMY'nin KY hastalarında sol ventrikül fonksiyonundan bağımsız olarak sonlanımlarla kuvvetli ilişkisi olduğunu göstermişlerdir(215). Ciddi FMY'nin pulmoner basınçları artırarak ileri evre KY'de dipsne, egzersiz intoleransı ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir(215,222,237,238). KY olan hastalarda dinleme ve egzersiz sırasında PAB'ı değerlendiren Tumminello ve arkadaşları, KY olan hastalarda istirahatte sol atriyal volüm, mitral deformasyon (tenting alanı) ve mitral EROA'yı pulmoner basınç ile korele saptarken, egzersiz sırasında dinamik MY ve sınırlı kasılma rezervi pulmoner basınç ile korele bulmuştur. Bu hastalarda egzersiz sırasında PAB artışının esas olarak dinamik MY'ye bağlı olduğu gösterilmiştir(239).

Cappola ve ark.'ları, PABm, ortalama sistemik basınç ve PVR'nin mortalitenin en güçlü belirleyicileri olduğunu öne sürmüştür:  $PVR \geq 3$  WU iken mortalite oranları neredeyse ikiye katlanmıştır(240). Çalışmamızda PABm  $37.4 \pm 10.3$  mm Hg, PVR  $4.4 \pm 2.6$  WU olup her iki parametrede de ciddi FMY olan hastalarda anlamlı

yükseklik saptandı( $p<0.01$ ,  $p=0.02$ ). Bu sonuç da kalp nakli adaylarında ciddi FMY'nin PAB ve PVR üzerine olumsuz etkisini göstermektedir.

Nishikawa ve ark.'ları, ileri evre KY'de ciddi FMY olan hastalarda PVR 2.3 WU iken restriktif mitral anuloplasti sonrası 1.7 WU olup anlamlı derecede azaldığını gösterdiler(241). Ejeksiyon fraksiyonu  $<35\%$  ve ciddi FMY olan 40 hastalık bir çalışmada mitral kapak tamir ya da replasman cerrahisi sonrası EF ve NYHA sınıfında anlamlı iyileşme izlerken, PABs ve PAKB'de anlamlı azalma saptamış olup düşük EF'li seçilmiş hastalarda sekonder MY cerrahisinin kalp transplantasyonuna alternatif olabileceğini belirtmişlerdir(242). Geis ve ark.'ları, ileri evre KY hasta grubunda yaptığı retrospektif çalışmada MitraClip tedavisi ile PAB ve PVR'de azalma, NYHA fonksiyonel sınıfında iyileşme olduğunu belirtmişlerdir. Nakil bekleyen hastalarda MitraClip tedavisinin 'nakile köprü' olarak kullanılmasının faydalı olabileceğini göstermişlerdir(243).

Artmış pulmoner basınçların neden olduğu pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi yansıtan bir çok hemodinamik parametre üzerinde çalışılmıştır. Bunlardan ilk tanımlanan PVR'nin kalp debisi ile ilişkisi tanısız değerini sınırlamıştır. Düşük kalp debisi durumlarında olduğundan yüksek saptanabilmesi nedeni ile yeni parametreler geliştirilmiştir. SağV ard yükünün direnç komponentini PVR yansıtırken, dinamik komponentini PaC yansıtır(172). Dragu ve ark.'ları, PaC'nin KY'de güçlü bir bağımsız hemodinamik belirteç olduğunu ve reaktif PAH ile ilişkili artan mortaliteye katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir(171). Ayrıca çeşitli çalışmalar, PVR ve PaC'nin beraber değerlendirilmesinin her iki parametrenin ayrı değerlendirilmesine göre sağV ard yükünü değerlendirmede daha iyi olduğunu göstermiştir(244,245). Amin ve ark.'ları, PVR'ye ek olarak, PaE hesaplanmasının, sağ ventrikül ard yük değişimlerini daha erken ve kesin tanımda yararlı olabileceğini belirtmişlerdir(173). Çalışmamızda sağV ard yükünü yansıtan PaC ciddi FMY'de anlamlı düşük saptanırken, PaE anlamlı derece yüksek saptandı( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ).

Çalışmamızda ciddi FMY olan hastalarda sağV ard yükünün anlamlı şekilde yükseldiği saptandı ancak sağ ventrikül fonksiyonlarını gösteren TAPSE ve RVSWI'da anlamlı değişiklik izlenmedi( $p=0.57$ ,  $p=0.44$ ). Bu durumun, uzun dönemde tedrici ard yük artışlarına karşı sağV'nin adaptif yeniden şekillenmesine bağlı olduğunu düşünüldü çünkü ard yük artışına bağlı erken dönemde sağV pulmoner arter ile arasındaki eşleşmeyi (coupling) sağlamak için 'homeometrik adaptasyon' ile sabit koroner perfüzyonda dilate olmadan mükemmel bir adaptasyon ile kontraksiyon

kabiliyetini 5 kat artırabilir. SağV konsantrik hipertrofisinin belirgin olduğu bu ‘adaptif yeniden şekillenme’de sistolik ve diyastolik fonksiyonlar korunmuştur(148).

Ciddi FMY olan grupta PAKB anlamlı yüksek iken CO, CI, SV, SVI, LVSWI’nın anlamlı düşük olduğunu saptandı. Bu durumun primer nedeninin ileri evre KY mi yoksa ciddi MY mi olduğu ayırt edilemedi.



## 6. SONUÇ

Bu çalışma, kalp nakli adayları olan ileri evre KY hastalarında ciddi FMY'nin sağV ard yükünü anlamlı ölçüde artırdığını ancak sağ fonksiyonları etkilemediğini göstermiştir. Ard yük artışı sadece PVR ile değil, yeni hemodinamik parametreler olan PaC ve PaE ile kombine edilerek değerlendirilmiştir.  $PVR > 5$  WU'nun kalp nakli için kontrendikasyon oluşturduğu düşünüldüğünde, ileri FMY'nin PVR üzerindeki etkisi bu hasta grubunda özellikle önem arz etmektedir. Medikal tedavi ve sol ventrikül destek cihazı gibi nakil öncesi sağ ventrikül ard yükünü azaltıcı tedavilerin yetersiz kaldığı hastalarda ileri MY'ye yönelik tedavi düşünülmelidir. Kalp nakli adayları hastalarda ciddi FMY'ye yönelik tedavinin sağV'ye nasıl etki edeceği ve nakile köprü işlevi ile ilgili daha ileri büyük çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 6.1. SINIRLAMALAR

1. Çalışmamızda ileri derece MY, EROA ve RV gibi kantitatif ölçümlerle değerlendirildi fakat görsel olarak hafif-orta derece MY olan her hastada bu kantitatif ölçümler yapılamadı.
2. Kalp nakli adayları olan hastalarda FMY'nin LVAD, nakil, mortalite gibi klinik sonuçlarını araştırılmadı.
3. Takipli bir çalışma olmaması nedeni ile MY'nin süresi ve sürenin sonuca etkisi belirlenemedi.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
2. Wang TJ . Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977–982. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
3. Butler J , Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* 2014;2:97–112.
4. Daniel Tiller, Martin Russ, Karin Halina Greiser, et al. Prevalence of Symptomatic Heart Failure with Reduced and with Normal Ejection Fraction in an Elderly General Population–The CARLA Study *PLoS One*. 2013; 8(3): e59225.
5. Marwick TH, Raman SV, Carrio I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429–439.
6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803–869.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240–e327.
8. Yancy CW ,Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an 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*. 2016;68(13):1476–1488.

9. Değertekin M, Erol C, Ergene O, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012 Jun;40(4):298-308.
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFS 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. *Circulation.* 2017;Apr 28.
11. Braunwald's Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine, 11th edition Saunders, 2018.
12. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction, *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:30.
13. Mann DL: Left ventricular size and shape: determinants of mechanical signal transduction pathways. *Heart Fail Rev.* 2005;10:95.
14. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2005.
15. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Committee to Revise the 1995 Guidelines for the evaluation and Management of Heart Failure.
16. Criteria committee, New York Heart Association, inc. Diseases of the blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis, 6th edition. Boston: Little, Brown; 1964
17. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457–464.
18. Davie P, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335–339.
19. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1–207, iii.
20. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518–527.

21. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95–107.
22. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865–2873.
23. Van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772–777.
24. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJ, et al. Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 2015;17:187–195.
25. Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM, Grobbee DE, Zuithoff NPA, Lammers J-WJ, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.
26. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–139.
27. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999–1005.
28. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, et al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: the CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1845–1854.
29. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J* 2014;35:2714–2721.
30. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2014;2:24–31.
31. Topol Manual Of Cardiovascular Medicine 4th Edition, 2014.

32. Cleland JG, Zhang J, Pellicori P, et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiol.* 2016;1(5):539–547.
33. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev.* 2015; 20(4):493–503.
34. Mohammed AA, van Kimmenade RR, Richards M, et al. Hyponatremia, natriuretic peptides and outcomes in acutely decompensated heart failure: results from the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Circ Heart Fail.* 2010;3(3):354–361.
35. Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi JL Jr. When cardiac failure, kidney dysfunction and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit Care Med.* 2014;42(9):2109–2117.
36. Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(7):455–469.
37. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;293(5):572–580.
38. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327-333.
39. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349–1353.
40. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97: 959–963.
41. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729–734.
42. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11:S15–S20.

43. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062–2076.
44. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910.
45. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824–839.
46. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999–1005.
47. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222.
48. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;112:437–445.
49. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–139.
50. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–270.
51. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
52. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670–679.
53. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.

54. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.
55. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527–1533.
56. Hansen A, Haass M, Zugck C, et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1049-1055.
57. Temporelli PL, Corra U, Imparato A, et al. Bosimini E, Scapellato F, Giannuzzi P: Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31:1591-1597.
58. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
59. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015;37:ehv317.
60. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:3–46.
61. Elisabeth Kraigher-Krainer, Amil M. Shah, Deepak K. Gupta, et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction *JACC* Vol. 63, No. 5, 2014 February 11, 2014:447–56.
62. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278–289.

63. Garnier F, Eicher J-C, Jazayeri S, Bertaux G, Bouchot O, Aho L-S, Wolf J-E, Laurent G. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2014;16:648–654.
64. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2015;12:276–283.
65. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents. *Circulation* 2010;121:2462–2508.
66. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:794–805.
67. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:92.
68. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;4:416–424.
69. Peix A, Mesquita CT, Paez D, Pereira CC, et al. Nuclear medicine in the management of patients with heart failure: guidance from an expert panel of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Nucl Med Commun* 2014;35:818–823.
70. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(8):607–616.
71. Pinsky DJ, Sciacca RR, Steinberg JS . QT dispersion as a marker of risk patients awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29: 1576
72. Jolicœur EM , Dunning A, Castelveccchio S, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2092–2100.

73. Kahwash R, Leier CV, Miller L. Role of the pulmonary artery catheter in diagnosis and management of heart failure. *Cardiol Clin*. 2011;29(2):281–288.
74. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076–3093.
75. Kannel WB: Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000; 5:167.
76. Baig K, Mahon N, McKenna W. The Pathophysiology Advanced Heart Failure *AmHeart J*. 1998;135:216-30.
77. Fagerberg B, et al. "Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure". *The Lancet*. 1999. 353(9169):2001-7.
78. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, Wikstrand J, et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2009;11:281–291.
79. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:86–96.
80. Yılmaz MB, Akar AR, Ekmekçi A, Nalbantgil S, Sade LE, Eren M, et al. Future of advanced heart failure and mechanical support devices: A Cardiology-Cardiovascular Surgery Consensus Report. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016;44:175–88.
81. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of “Stage D” heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *Am Heart J* 2008;155:339–47.
82. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–17.

83. Lee LM, Karon JM, Selik R, Neal JJ, Fleming PL. Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997. *JAMA* 2001;285:1308–15.
84. Nalbantgil S, Çavuşoğlu Y, Akdeniz B, Altay H, et al. Guide on advanced heart failure Updates *Cardiol* 2018;1(1):1-79.
85. Whellan DJ, Goodlin SJ, Dickinson MG, et al.; Quality of Care Committee, Heart Failure Society of America. End-of-life care in patients with heart failure. *J Card Fail* 2014;20:121–34.
86. Bjork JB, Alton KK, Georgiopoulou VV, Butler J, Kalogeropoulos AP. Defining Advanced Heart Failure: A Systematic Review of Criteria Used in Clinical Trials. *J Card Fail* 2016;22:569–77.
87. Udelson JE, Stevenson LW. The Future of Heart Failure Diagnosis, Therapy, and Management. *Circulation* 2016;133:2671–86.
88. Fishbein DP, Hellkamp AS, Mark DB, Walsh MN, Poole JE, Anderson J, et al.; SCD-HeFT Investigators. Use of the 6-min walk distance to identify variations in treatment benefits from implantable cardioverter-defibrillator and amiodarone: results from the SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2560–8.
89. Lin AH, Chin JC, Sicignano NM, Evans AM. Repeat Hospitalizations Predict Mortality in Patients With Heart Failure. *Mil Med* 2017;182:e1932–e1937.
90. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007;9:684–94.
91. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al.; Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* 2015;21:519–34.
92. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535–41.
93. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371.

94. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:997–1003.
95. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:970–975.
96. Ekman I, Cleland JG, Andersson B, Swedberg K. Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:699–703.
97. Packer M, Narahara KA, Elkayam U, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure. Principal Investigators of the REFLECT Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:65–72.
98. Cowley AJ, Stainer K, Wynne RD, Rowley JM, Hampton JR. Comparison of the effects of captopril and enoximone in patients with severe heart failure: a placebo controlled double-blind study. *Int J Cardiol* 1989;24:311–316.
99. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
100. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
101. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1450–1456.
102. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312–2318.
103. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295–1302.
104. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.

105. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
106. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
107. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426–2435.
108. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, Dei Cas L et al.; COMET investigators. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail* 2007;9:901–9.
109. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
110. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
111. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–1321.
112. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:823–837.
113. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
114. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and

- Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002744.
115. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, et al.; Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Investigators. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1228–1234.
  116. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–776.
  117. Borer JS, Böhm M, Ford I, Robertson M, Komajda M, Tavazzi L, et al.; SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). *Am J Cardiol* 2014;113:497–503.
  118. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.
  119. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al.; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319–31.
  120. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, et al.; SECRET of CHF Investigators, Coordinators, and Committee Members. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1409–1419.
  121. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1399–1406.
  122. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525–533.

123. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:551–9.
124. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, et al.; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–57.
125. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Starling RC, Young JB, et al. Usefulness of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine as add-on therapy in patients discharged for advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2009;103:1113–9.
126. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27:2099–2140.
127. Wyse DG, Friedman PL, Epstein AE. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576–1583.
128. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071–2078.
129. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O’Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297–1302.

130. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace* 2009;11 Suppl 5:v10–14.
131. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy is important for all patients with congestive heart failure and ventricular dyssynchrony. *Circulation* 2006;114:2692–8.
132. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation* 2012;125:1304–1315.
133. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:e7–26.
134. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1495–504.
135. Mancini D, Colombo PC. Left Ventricular Assist Devices: A Rapidly Evolving Alternative to Transplant. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2542– 55.
136. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435–43.
137. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, Kalra PR, McDonagh T, Rogers CA, Swan L, Parameshwar J, Thomas HL, Williams SG. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011;97:1520–1527.
138. Mehra M, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024–1042.

139. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1–23.
140. Norbert F. Voelkel, MD; Robert A. Quaife, MD; Leslie A. Leinwand, PhD; et al. ‘Right Ventricular Function and Failure’ Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure *Circulation* 2006 Oct;114(17):1883-91
141. Harvey W. *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*. 1628.
142. Goldstein J. The right ventricle: what’s right and what’s wrong. *Coron Artery Dis*. 2005;16:1–3.
143. Lee FA. Hemodynamics of the right ventricle in normal and disease states. *Cardiol Clin*. 1992;10:59–67.
144. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;92(suppl 1):i2–i13.
145. Farb A, Burke AP, Virmani R. Anatomy and pathology of the right ventricle (including acquired tricuspid and pulmonic valve disease). *Cardiol Clin*. 1992;10:1–21.
146. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717–31.
147. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006;114:1883–91.
148. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226–41.
149. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2014;23:476–87.

150. Taquini AC, Feroso JD, Aramendia P. Behavior of the right ventricle following acute constriction of the pulmonary artery. *Circ Res* 1960;8:315–8.
151. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:236–43.
152. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of righthet failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009;135:794–804.
153. Gupta S, Torres F, Bollineni S, Mohanka M, Kaza V. Left Ventricular Dysfunction After Lung Transplantation for Pulmonary Arterial Hypertension. *Transplant Proc* 2015;47:2732–6.
154. Sanz J, Dellegrottaglie S, Kariisa M, Sulica R, Poon M, O'Donnell TP, et al. Prevalence and correlates of septal delayed contrast enhancement in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2007;100:731–5.
155. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kjoller E, Kober L, TorpPedersen C, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:1146–50.
156. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127– 32.
157. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, Houston-Harris T, Hemnes AR, Champion HC, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1364–9.
158. Shah SJ, Thenappan T, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;117:2475–83.
159. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 359–365.
160. Lawrence G, Rudski, MD, Wyman W. Lai, MD, Jonathan Afilalo, MD, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography- Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography 23(7):685-713; quiz 786-8 · July 2010.

161. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-62.
162. Farzaneh-Far R, Na B, Whooley MA, et al. Usefulness of noninvasive estimate of pulmonary vascular resistance to predict mortality, heart failure and adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 2008;101:762–766.
163. Mark K, Friedberg Andrew N. Redington Editors Right Ventricular Physiology, Adaptation and Failure in Congenital and Acquired Heart Disease Springer International Publishing AG 2018.
164. Koestenberger M, Nagel B, Avian A, Ravekes W, Sorantin E, Cvirn G, et al. Systolic right ventricular function in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart disease and tetralogy of Fallot: tricuspid annular plane systolic excursion(TAPSE) and magnetic resonance imaging data. *Congenit Heart Dis.* 2012;7(3):250–8.
165. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-41.
166. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation* 1997; 95: 1479-86.
167. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157-61.
168. Berger HJ, Johnstone DE, Sands JM, et al. Response of right ventricular ejection fraction have upright bicycle exercise in coronary artery disease. *Circulation* 1979;60:1292–300.
169. Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:41–51.

170. Burgess MI, Bright-Thomas RJ, Ray SG. Echocardiographic evaluation of right ventricular function. *Eur J Echocardiog* 2002;3:252-62.
171. Robert Dragu, Shmuel Rispler, Manhal Habib, Haitham Sholy, Haim Hammerman, Nazzareno Galie, and Doron Aronson Pulmonary arterial capacitance in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension *European Journal of Heart Failure* (2015) 17,74–80.
172. Emmanuelle Berthelot, Fabrice Bauer, Jean-Christophe Eicher, et al. Pulmonary hypertension in chronic heart failure: definitions, advances, and unanswered issues *ESC Heart Failure* 2018; 5: 755–763.
173. Ahmad Amin, MD; Sepideh Taghavi, MD; Maryam Esmaeilzadeh, MD; et al. Pulmonary arterial elastance for estimating right ventricular afterload in systolic heart failure. *Congest Heart Fail* 2011 Nov-Dec (6): 288-93.
174. Srijoy Mahapatra, Rick A. Nishimura, Paul Sorajja, et al. Relationship of Pulmonary Arterial Capacitance and Mortality in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension *JACC*, Vol 47, No 4, February 2006.
175. Dupont M, Mullens W, Skouri HN, Abrahams Z, Wu Y, Taylor DO, Starling RC, Tang WH. Prognostic role of pulmonary arterial capacitance in advanced heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012 Nov;5(6):778-85.
176. Craig, M., & Pereira, N. L. (2006). Right heart catheterization and risk stratification in advanced heart failure. *Current Heart Failure Reports*, 3(3), 143-152. <https://doi.org/10.1007/s11897-006-0014-x>.
177. McGoon M, Guttermann D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1 Suppl):14S–34S.
178. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, et al. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25: 1143–1153.
179. Baker BJ, Wilen MM, Boyd CM, et al. Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol*. 1984;54:596–599.
180. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:183–188.

181. Ochiai Y, McCarthy P.M, Smedira N.G, et al. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation*.2002;106((12)(suppl 1)):1198–1202.
182. Schenk S, McCarthy P.M, Blackstone E. H, et al. Duration of inotropic support after left ventricular assist device implantation: risk factors and impact on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131((2)):447–454.
183. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:228–35.
184. Machuca TN, de Perrot M. Mechanical Support for the Failing Right Ventricle in Patients With Precapillary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2015;132:526-36.
185. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, et al. Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure. *Circulation* 2017;136:314–26.
186. Gustafsson F, Guarracino F, Schwinger RHG. The inodilator levosimendan as a treatment for acute heart failure in various settings. *Eur Heart J Suppl* 2017;19:C2-C7.
187. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1435–43.
188. Nakatani S, Thomas JD, Savage RM, et al. Prediction of right ventricular dysfunction after left ventricular assist device implantation. *Circulation* 1996;94:216-21.
189. Kavanara MN, Melissa SPM, Jacqueline U, et al. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: A continuing problem. *Ann Thorac Surg* 2002;73:745-50.
190. Piccione W Jr. Left ventricular assist device implantation. Short and long-term surgical complications. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:89-94.
191. Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, et al. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2181-4.
192. INTERMACS Executive Committee. INTERMACS adverse event definitions: adult and pediatric patients. <http://www.uab.edu/medicine/intermacs/appendices-4-0/appendix-a-4-0>. Accessed 17 Nov 2016.

193. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(5):1316–24.
194. Lee S, Kamdar F, Madlon-Kay R, et al. Effects of the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device on right ventricular function. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(2):209–15.
195. Rich JD, Gosev I, Patel CB, Joseph S, Katz JN, Eckman PM, et al; Evolving Mechanical Support Research Group (EMERG) Investigators. The incidence, risk factors, and outcomes associated with late right-sided heart failure in patients supported with an axial-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:50–8.
196. Santamore WP, Gray LA Jr. Left ventricular contributions to right ventricular systolic function during LVAD support. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(1):350–6.
197. Puwanant S, Hamilton KK, Klodell CT, et al. Tricuspid annular motion as a predictor of severe right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(10):1102–7.
198. Raina A, Seetha Rammohan HR, Gertz ZM, Rame JE, Woo YJ, Kirkpatrick JN. Postoperative right ventricular failure after left ventricular assist device placement is predicted by preoperative echocardiographic structural, hemodynamic, and functional parameters. *J Card Fail.* 2013;19(1):16–24.
199. Jeffrey A. Morgan, Andrew B, Civitello O.H. Frazier Editors Mechanical Circulatory Support for Advanced Heart Failure - Springer International Publishing AG 2018.
200. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-1243.
201. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-694.
202. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral annulus calcification. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1934–1941.
203. De Bonis M, Al-Attar N, Antunes M, et al. Surgical and interventional management of mitral valve regurgitation: a position statement from the European

- Society of Cardiology Working Groups on Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2016;37:133–139.
204. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography. Developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:303–371.
  205. Castillo JG, Adams DH. Mitral valve repair and replacement. Otto CM, Bonow RO. *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Saunders: Philadelphia; 2013:326–340.
  206. Thavendiranathan P, Phelan D, Thomas JD, et al. Quantitative assessment of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.*2012;60:1470–1483.
  207. McCarthy KP, Ring L, Rana BS. Anatomy of the mitral valve: understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:i3–i9.
  208. Nishimura RA, Schaff HV. Mitral regurgitation: timing of surgery. Otto CM, Bonow RO. *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Saunders: Philadelphia; 2013:310–325.
  209. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJ, et al. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14:69– 76.
  210. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-1243. 2.
  211. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-1011.
  212. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.
  213. Vahanian A, Iung B, Pierard L, et al. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, m2nd Edition. Malden/Oxford/Victoria: Blackwell Publishing Ltd; 2009:625-670.

214. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:307-332.
215. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial. *Circulation*.2012;125:2639–2648. 60.
216. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure: a quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97:1675–1680.
217. Pie´rard LA, Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2004;351:1627-1634.
218. Foster E, Rao RK. Secondary mitral regurgitation. Otto CM, Bonow RO. *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders: Philadelphia; 2013:295–309.
219. Hung JW. Ischemic(functional) mitral regurgitation. *Cardiol Clin*. 2013;31:231–236.
220. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759–1764.
221. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;Aug 26.
222. Chinitz JS, Chen D, Goyal P, et al. Mitral apparatus assessment by delayed enhancement CMR: relative impact of infarct distribution on mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:220–234.
223. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with leftventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91;538543.

224. Van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, Borleffs CJW, van Rijnsoever EPM, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation* 2011;124:912-919.
225. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen WR, Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Feldman T, EVEREST II Investigators. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:317–328.
226. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1052–1061.
227. Jean-François Obadia, M.D., David Messika-Zeitoun, M.D., Guillaume Leurent, M.D., et al., for the MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. August 27, 2018 DOI: 10.1056/NEJMoa1805374.
228. Gregg W. Stone, M.D., JoAnn Lindenfeld, M.D., William T. Abraham, M.D., et al., for the COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. September 23, 2018 DOI: 10.1056/NEJMoa1806640.
229. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;370:23–32.
230. Vassileva CM, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:295-303.
231. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, Blackstone EH, Lytle BW. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2191–2201.
232. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:381–387.
233. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, Schechter D, Reddy PS, Denys BG, Armitage JM, Hardesty RL, Griffith BP. Preoperative pulmonary hemodynamics and early

- mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J* 1993; 126: 896–904.
234. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 627–634.
  235. Lindelöw B, Andersson B, Waagstein F, Bergh CH. High and low pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates. A 5-year follow-up after heart transplantation shows continuous reduction in resistance and no difference in complication rate. *Eur Heart J* 1999; 20: 148-156.
  236. Zimpfer D, Zrunek P, Sandner S, Schima H, Grimm M, Zuckermann A, Wolner E, Wieselthaler G. Post-transplant survival after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 698–702.
  237. Etz CD, Welp HA, Tjan TDT, Hoffmeier A, Weigang E, Scheld HH, Schmid C. Medically refractory pulmonary hypertension: treatment with nonpulsatile left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1697–1705.
  238. Patel JB, Borgeson DD, Barnes ME, Rihal CS, Daly RC, Redfield MM. Mitral regurgitation in patients with advanced systolic heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 285–291.
  239. Capodanno D, Adamo M, Barbanti M, et al, GRASP-IT Investigators. Predictors of clinical outcomes after edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. *Am Heart J* 2015; 170: 187–195.
  240. Gabriele Tumminello, Patrizio Lancellotti, Mathieu Lempereur, Vincent D’Orio, and Luc A. Pierard Determinants of pulmonary artery hypertension at rest and during exercise in patients with heart failure *European Heart Journal* (2007) 28, 569–574 doi:10.1093/eurheartj/ehl561.
  241. Cappola TP, Felker GM, Kao WH, Hare JM, Baughman KL and Kasper EK. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk. *Circulation*. 2002;105:1663-8.
  242. Nishigawa K and Tanemoto K. Restrictive mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation in patients with end-stage cardiomyopathy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011;75:538-9.

243. Andreas Rukosujew, Stefan Klotz, Henryk Welp, et al. Surgery of secondary mitral insufficiency in patients with impaired left ventricular function J Cardiothorac Surg. 2009; 4: 36.
244. Nicolas A. Geis, Sven T. Pleger, Raffi Bekeredjian, et al. Haemodynamic effects of percutaneous mitral valve edge-to-edge repair in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation ESC Heart Failure 2018; 5: 893–902.
245. Wang Z, Chesler NC. Pulmonary vascular wall stiffness: An important contributor to the increased right ventricular afterload with pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2011;1:212–223.
246. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. Am J.