

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**AKUT DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ İLE BAŞVURAN CİDDİ
KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA TABURCULUK SONRASI
1-YILLIK MORTALİTEYİ ÖNGÖRDÜREN YENİ RİSK SKOR MODELİ**

Dr.Kurtuluş KARAÜZÜM

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli-2015

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ İLE BAŞVURAN CİDDİ
KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA TABURCULUK SONRASI
1-YILLIK MORTALİTEYİ ÖNGÖRDÜREN YENİ RİSK SKOR MODELİ**

Dr.Kurtuluş KARAÜZÜM

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Dilek URAL

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ayşen AĞIR AĞAÇDİKEN

Kocaeli-2015

Etik Kurul Onay Tarihi: 30/12/2014 Proje No: 2014/352

TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez çalışması süresince danışmanlığımı yürüten, kıymetli fikirleri ve engin tecrübeleri ile yoluma ışık tutan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Dilek Ural'a teşekkürlerimi sunarım.

Hastaların tedavi ve izleminde önemli katkıları olan Prof. Dr. Güliz Kozdağ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma rahat ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, gerekli bilimsel zeminin aktarılmasının yanı sıra tecrübeleri ve kıymetli fikirleri ile desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ertan Ural, Prof. Dr. Ahmet Vural, Prof. Dr. Ayşen Ağır, Doç. Dr. Göksel Kahraman, Doç. Dr. Tayfun Şahin, Doç. Dr. Teoman Kılıç, Doç. Dr. Ulaş Bildirici ve Doç. Dr. Umut Çelikyurt'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm anabilim dalı çalışanlarına ve tezime kıymetli katkıları olan Doç. Dr. Canan Baydemir'e teşekkür ederim. Yalnızca akademik hayatta değil dostluğuyla da her zaman yanımda olan sevgili Doç. Dr. Umut Çelikyurt'a tekrar teşekkür ederim.

Bu tezin her aşamasında birlikte çalıştığım, benden desteğini, sabrını ve yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Uzm. Dr. İrem Yılmaz'a teşekkür ederim.

Varlığımın her anında koşulsuz sevgiyle yanımda olan, hayatımın her aşamasında koşulsuz desteğini esirgemeyen canım aileme minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR SAYFASI	1
İÇİNDEKİLER	2
ŞEKİLLER DİZİNİ	5
TABLolar DİZİNİ	5
1-AMAÇ ve KAPSAM.....	6
2-GENEL BİLGİLER	7
2.1 Kalp yetersizliğinin tanımı ve epidemiyolojisi	7
2.2 Kalp yetersizliğinde prognoz ve risk modelleri	8
3. HASTALAR VE YÖNTEM	13
3.1 Hastalar	13
3.2 Yöntem.....	13
3.2.1 Verilerin elde edilmesi ve değişkenler	13
3.2.2 İstatistiksel analiz ve risk modelinin oluşturulması.....	14
4. BULGULAR.....	15
4.1 Hasta grubunun özellikleri	15
4.2 Mortalite Öngördürücüleri.....	18
4.3 Risk skor modeli	20
5. TARTIŞMA.....	25
5.1 Kalp yetersizliğinde mortalitenin öngördürücüleri	25
5.2 Risk modeli ve klinik önemi.....	30
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	34
7. SON SÖZ	35
8. ÖZET	36
10. ABSTRACT.....	38
11. KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC/AHA : American College of Cardiology / American Heart Association

ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ADKY : Akut dekompanse kalp yetersizliği

AF : Atriyal fibrilasyon

AKY: Akut kalp yetersizliği

ARB : Anjiyotensin reseptör blokeri

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

DKMP: Dilate kardiyomyopati

DM : Diabetes mellitus

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyografi

ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği

hGFH : Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı

HT : Hipertansiyon

İKD : İntrakardiyak defibrilatör

İV : İntravenöz

KAH : Koroner arter hastalığı

KBH :Kronik böbrek hastalığı

KEF-KY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

KMP : Kardiyomiyopati

KMR: Kardiyak manyetik rezonans

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hasalığı

KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

KVH : Kardiyovasküler hastalık

KKY: Kronik kalp yetersizliği

KPR: Kardiyopulmoner resusitasyon

KY : Kalp yetersizliği

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

ME : Miyokart enfarktüsü

NYHA : New York Heart Association

PAH: Periferik arter hastalığı

RAS : Renin anjiyotensin aldesteron sistemi

SağVEF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

SoVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

SVH: Serebrovasküler hastalık

VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Figür 1 Risk gruplarında Kaplan-Meier sağkalım analizi.....	22
Figür 2 Risk gruplarına göre tahmini ve gerçek sağkalım	23

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kalp yetersizliğinde kullanımı önerilen risk modelleri.....	10
Tablo 2. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri.....	16
Tablo 3. Hasta grubunda 1-yıllık mortalitenin tek değişkenli öngördürücüleri ve ROC analizleri	19
Tablo 4. Hasta grubunda 1-yıllık mortalitenin çok değişkenli öngördürücüleri.....	20
Tablo 5. Geliştirilen yeni risk modeli.....	21
Tablo 6. ADHERE, EFFECT, ESCAPE, SHFM ve yeni risk SKOR modelinde 1-yıllık mortaliteyi öngördürmek için ROC analizleri.....	24

1-AMAÇ ve KAPSAM

Günümüzde akut koroner sendrom (AKS) hastalarında revaskülarizasyon olanaklarının yaygınlaşması, tıbbi tedavi seçeneklerinin gelişmesi, yandaş hastalıkların mortalitesinin azalması ve beklenen yaşam süresinin uzamasıyla beraber kalp yetersizliği (KY) sıklığı artmaktadır (1). Tedavi seçeneklerinin gelişmesine rağmen KY nedeni hastaneye yatış ve mortalite oranları halen yüksek seyretmektedir. KY tanısı alan tüm hastaların yaklaşık yarısı 5 yıl içerisinde, ileri evre KY olgularının yarısından fazlası ise bir yıl içerisinde kaybedilmektedir (2). KY hastalarında risk sınıflaması; hasta yönetimi ve uygun tedavi seçeneklerinin zamanında uygulanması açısından hayati öneme sahiptir. Özellikle yüksek riskli hastaların belirlenerek daha yakın takip edilmeleri, gereği halinde yoğun bakım ünitelerinde tedaviye devam edilmesi, ve agresif girişimsel tedavi seçeneklerinin zamanında gündeme getirilmesi büyük önem taşımaktadır.

KY hastalarında yapılmış çeşitli çalışmalarda mortaliteyi öngördüren bir çok parametre gösterilmiştir (3). Bu öngördürücüler hastaların demografik özelliklerinin, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik incelemelerinin, laboratuvar tetkiklerinin ve klinik değerlendirmelerinin analizi sonucu elde edilen veriler aracılığıyla saptanmıştır (3). Çalışmalarda bu öngördürücülerden oluşan çeşitli mortalite risk skor modelleri geliştirilmiştir. AHA/ACC 2013 Kalp Yetersizliği Tedavi Kılavuzunda prognostik değerlendirme için risk modellerine yer verilmiş ve kullanımı sınıf IIa endikasyonla önerilmiştir (4). Ancak bu risk modelleri detaylı incelendiğinde kullanımlarında bazı kısıtlılıklar olduğu görülmektedir. Örneğin; Heart Failure Survival Score (HFSS) modeli nispeten eski olduğu için güncel optimal tıbbi tedavi ve cihaz tedavilerinin kullanımını değerlendirmemiştir; bazı modellerin geliştirildiği kohortlarda ciddi KY hastası az sayıdadır; bazı modeller ise randomize klinik çalışmaların veya kayıt çalışmalarının hasta grubunu kullandığı için ‘gerçek dünya’ günlük pratiğini yansıtamayabilmektedir (5,6).

Çalışmamızda; akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY) nedeni ile hastanede yatarak tedavi alan ciddi KY hastalarının yatışı sırasında elde edilen ekokardiyografik, klinik, demografik ve laboratuvar verileri aracılığıyla taburculuk sonrası 1-yıllık mortaliteyi öngördüren bütünleyici bir risk skor modeli oluşturmayı planladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 Kalp yetersizliğinin tanımı ve epidemiyolojisi

KY, kalbin yapısal ve/veya işlevsel bozukluğuna bağlı olarak, periferik dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak kanı pompalayamaması ya da yüksek dolum basınçları pahasına pompalayabilmesi sonucu oluşan konjesyon ve buna bağlı belirtilerin ortaya çıktığı bir klinik sendromdur (7). Akut kalp yetersizliğinin (AKY) evrensel bir tanımı olmamakla beraber bu terim hastane yatışını gerektiren, nispeten ani ve hızlı başlayan şiddetli belirtileri tarif eder (8). AKY, yeni tanı KY'nin ilk belirtisi olarak (de novo) ya da kronik zeminde dekompensasyon şeklinde karşımıza çıkabilir. AKY günümüzde 65 yaş üstü erişkinlerde hastane yatışlarının en sık nedenini oluşturmaktadır (9).

Gelişmiş ülkelerde KY sıklığı genel toplumda %0,4 ile %2 arasında değişmekle beraber 70 yaş üzeri bireylerde %10'u geçmektedir (1). KY, tüm dünyada yaklaşık 23 milyon insanı etkilemektedir (10). Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) KY görülme yaşının ortalama 74 olduğunu bildirmekte ve yaşlanan nüfus ile KY sıklığında artış olacağını öngörmektedir (11). Daha genç yaşlarda erkeklerde koroner arter hastalığı (KAH) görülme sıklığının fazla olmasıyla paralel olarak KY görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. Ancak yaş ilerledikçe cinsiyetler arasındaki fark ortadan kalkmakta ve KY sıklığı benzer hale gelmektedir (12).

2.2 Kalp yetersizliğinde prognoz ve risk modelleri

Toplumda beklenen yaşam süresinin uzaması, AKS hastalarında revaskülarizasyon olanaklarının yaygınlaşması, tıbbi tedavi olanaklarının gelişmesiyle sağkalımın artması ve diğer yandaş hastalıkların mortalitesinin azalması sonucu KY sıklığı giderek artmaktadır (1). KY, tedavi olanaklarının gelişmesine rağmen halen morbidite ve mortalite oranları yüksek olan bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir. KY tanısı alan tüm hastaların yarısı 5 yıl içerisinde ve ilerlemiş KY hastalarının yarısından fazlası ise 1 yıl içerisinde ölmektedir (2). KY nedeni ile hastaneye yatırılan hastaların %40'ı 1 yıl içinde ölmekte ya da tekrar hastaneye yatmaktadır (13,14). AKY hastane yatışlarının %5'ini oluşturmaktadır ve hastanede yatan hastaların %10'unda KY vardır (15). KY, ABD'de başta hastane yatış maliyetleri olmak üzere ulusal sağlık harcamalarının yaklaşık %2'sinden sorumludur (16).

Geçmiş çalışmalarda KY hastalarında çeşitli mortalite öngördürücüleri tanımlanmıştır (3). Bu öngördürücüler arasında ileri yaş, iskemik etiyoloji, kötü fonksiyonel kapasite ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SoVEF), hipotansiyon, QRS süresinde uzama, azalmış maksimal oksijen tüketimi (VO₂max) ile hiponatremi, yüksek serum troponin ve natriüretik peptid düzeyleri gibi laboratuvar testleri başı çekmektedir (3,17). Bu risk faktörlerinden her biri büyük hasta grupları için değerlendirildiğinde istatistiksel olarak mortalite ile yakın ilişki göstermesine rağmen her bir hastanın bireysel sağkalımını öngördürmedeki geçerlilikleri sınırlıdır (18).

Mortalite öngördürücülerinin bilinmesi klinisyene hasta yönetiminde karar verme sürecinde ölüm riski düşük ya da yüksek olan hastaları ayırt etme imkanı sağlar. Düşük riskli hastalar hastaneden erken taburcu edilebilecekken, yüksek riskli hastalar yoğun bakım ya da özelleşmiş bakım ünitelerinden daha fazla yarar görecektir (19). Etkin risk sınıflaması; yakın takip, erken yoğun bakım tedavisi ve sol ventrikül destek cihazı ya da kalp naklini içeren agresif yüksek riskli girişimler gibi tedavi kaynaklarının doğru yönetimini etkileyecektir (20). Bu nedenle; KY'de karar verme süreci ve etkin hasta yönetimi için hastaların risk statüsünün belirlenmesi büyük önem taşır. Mortaliteyi öngördürücü çeşitli risk modelleri tanımlanmıştır.

AHA/ACC 2103 Kalp Yetersizliği Tedavi Kılavuzunda prognostik değerlendirme amacıyla sınıf IIa endikasyonla kullanımı önerilen risk modellerinden bazıları şunlardır: Seattle Kalp Yetersizliği Modeli [Seattle Heart Failure Model (SHFM)] (21), Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği Ulusal Kayıt alışması [Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)] (22), Konjestif Kalp Yetersizliği ve Pulmoner Arter Kateterizasyonunun Etkinliği [Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE)] (23), Etkin Kardiyak Tedavi için Gelişmiş Geribildirim alışması [Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment study (EFFECT)] (24). Bu risk modellerinde yer alan öngördürücüler ve modellerin ayırt edici güçleri (geçerlilikleri) Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1 Kalp yetersizliğinde kullanımı önerilen risk modelleri

Risk Skor Modeli	Çalışma Grubu (n=hasta sayısı)	Kullanılan parametreler	Sonlanım	Geçerlilik
SHFM	KKY (n=1125)	Yaş, cinsiyet, NYHA sınıf, SoVEF, iskemik etiyoloji, sistolik kan basıncı, kolesterol düzeyi, ACE-İ veya ARB kullanması, betabloker kullanması, aldosteron antagonisti kullanması, statin kullanması, sodyum, hemoglobin, lenfosit yüzdesi, diüretik dozu, ürik asit, KRT-P/KRT-D ya da İKD olması.	1-,2- ve 3-yıllık mortalite	c-indeksi: 0,73
ADHERE	AKY (n=33046)	Kan üre azotu (BUN), sistolik kan basıncı ve kreatinin.	Hastane içi mortalite	c-indeksi: 0,75
EFFECT	AKY (n=2624)	Yaş, solunum sayısı, sistolik kan basıncı, BUN, sodyum, serebrovasküler hastalık, demans, KOAH, siroz, kanser ve anemi.	30-günlük ve 1-yıllık mortalite	c-indeksi: 0,77
ESCAPE	AKY (n=433)	Yaş, BUN, 6-dk yürüme mesafesi, sodyum, KPR veya mekanik ventilasyon öyküsü, diüretik dozu, betabloker kullanamama ve taburculuk BNP düzeyi .	6-aylık mortalite	c-indeksi: 0,76

SHFM; dünya genelinde en yaygın kullanılan risk skor modelidir (21). Bu model, KY hastalarında kolay elde edilebilen klinik durum, tıbbi tedavi ve cihaz tedavisi ve laboratuvar verileri aracılığıyla 1-, 2-, 3- yıllık sağkalımı öngörmek için geliştirilmiştir (21). Bu model 1125 kronik kalp yetersizliği (KKY) hastasından oluşan bir kohorttan elde edilmiştir. Modelin oluşturulmasında çok değişkenli Cox regresyon analizi kullanılmıştır ve farklı 5 KY kohortunda (toplam 9942 hasta) SHFM'nin geçerliliği prospektif olarak doğrulanmıştır (21).

ADHERE; AKY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda hastane içi mortaliteyi öngörmek için yatak başı kolayca kullanılabilen bir risk skorlama modelidir (22). Bu risk modeli 33046 hastadan oluşan KY kohortundan geliştirilmiştir ve 32209 hastadan oluşan farklı bir hasta grubunda modelin geçerliliği gösterilmiştir. Modelin oluşturulmasında sınıflandırma ve regresyon ağacı analizi kullanılmıştır (22). Bu risk modelinde hastalar, vital bulguları ve laboratuvar verileri aracılığıyla hastane içi mortalite için düşük, orta ve yüksek risk gruplarına sınıflandırılmaktadır (22).

ESCAPE; hasta yönetiminde daha etkin triyaj yapılabilmesi için taburculuk sırasında yüksek riskli KY hastalarını tanımlamak amacıyla oluşturulan bir risk modelidir (23). Model 6 aylık mortalite riskini öngörmek amacıyla Cox oransal hazard metodu kullanılarak tek değişkenli öngördürücüler arasından elde edilmiştir (23). Model 423 hastayı içeren kohorttan oluşturulmuş olup FIRST (Floran International Randomized Survival Trial) çalışmasına ait hasta grubunda geçerliliği doğrulanmıştır (23).

EFFECT; 2624 hastadan oluşan bir AKY kohortundan elde edilmiştir ve 1407 hastadan oluşan başka bir AKY kohortunda geçerliliği doğrulanmıştır (24). Model çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılarak oluşturulmuştur. Bu risk modeli 30-günlük ve 1-yıllık mortalite riskini öngörmeyi amaçlar (24).

Farklı kohortlardaki KY hastalarında prognozu değerlendirmek için yukarıda bahsedilen mortalite risk modelleri tanımlanmıştır. Ancak daha önce geliştirilen bu risk modellerinde çeşitli kısıtlılıklar mevcuttur. Mevcut güncel risk modellerinin pek çoğu randomize klinik çalışmalar veya kayıt çalışmalarında yer alan hasta

gruplarından elde edilen bilgilerle geliştirildiğinden ‘gerçek dünya’ günlük pratiğini yansıtamayabilirler (6). Prognostik KY modellerine katılan hastaların yalnızca küçük bir kısmı ambulatuvar kohortlardandır ve özelleşmiş KY kliniğinde tedavi alan KY hastaları ile ilgili çok az bilgi vardır (18). Örneğin; SHFM modelindeki 11,000 hastanın yalnızca %10’u bir kardiyoloji ya da özelleşmiş KY kliniğinde tedavi almıştır (21). Dahası, yeni tedavi ve yöntemler eski modellerde yer almamaktadır ve bu yüzden kullanımları kısıtlıdır. Diğer bir örnek; ACE inhibitörleri ve intrakardiyak defibrillatör (İKD) cihazı gibi prognozu etkileyen tedaviler HFSS modelinde değerlendirilmemiştir (5). Ek olarak, bazı risk skor modellerinin kohortlarında yeterli sayıda ileri evre düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) hastası bulunmamaktadır ki bu durum modellerin kullanımlarını kısıtlamaktadır (6).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Mayıs 2005-Ocak 2013 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde ADKY nedeniyle yatarak tedavi almış ve verilerine ulaşılabilen 1250 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. SoVEF %45'in altında ve NYHA sınıf III-IV belirtileri olan, kalp dışı son dönem hastalığı olmayan ve kardiyak cerrahi planlanmamış 670 hasta (%65 erkek; ortalama yaşları 64±11) çalışmaya dahil edildi.

Çalışma protokolü için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Birimi Etik Kurulu onayı alınmıştır. (Karar no: 2014/352).

3.2 Yöntem

3.2.1 Verilerin elde edilmesi ve değişkenler

Güncel literatür ışığında klinik önemi olan ve hastaneye yatışı sırasında kolayca elde edilebilen veriler seçildi. Olası aday değişkenler; başvuru sırasındaki klinik durum (örn. vital bulgular, fizik muayene bulguları) ve ilk 48 saat içerisinde elde edilmiş laboratuvar verileri, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik özellikler, tıbbi tedavi ve cihaz tedavisi öyküsü ile yandaş hastalıklardır.

Hastaların başvuru sırasındaki kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı ve fonksiyonel kapasitesi vital bulgular olarak kaydedildi. Fizik muayene sonucu elde edilen ortopne, juguler venöz dolgunluk, hepatomegali, pretibial ödem bulguları değerlendirmeye alındı. Hastaların detaylı kardiyovasküler özgeçmişleri (koroner arter hastalığı öyküsü, geçirilmiş kardiyak cerrahi, tıbbi tedavi ve cihaz tedavisi statüsü) ile eşlik eden hastalık (diyabet, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, kanser, demans, kronik karaciğer hastalığı) bilgileri kaydedildi. Hastaların ilk 48 saat içerisinde çalışılmış olan laboratuvar tetkikleri (kan üre azotu, serum kreatinin, hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı, serum sodyum ve potasyumu, pro-BNP, AST, ALT, bilirubinler, total protein, albumin, TSH, serbest T3, serbest T4, C-reaktif protein, lipid profili, hemoglobin, hematokrit, trombosit ve beyaz küre sayısı) değerlendirildi. Standart 12-derivasyonlu elektrokardiyogramdan (EKG) elde edilen ritm, QRS süresi, dal bloğu

varlığı ve tipine ilişkin veriler analiz edildi. Transtorasik ekokardiyografiden (EKO) elde edilmiş olan SoVEF, sağ ventrikül EF (SağVEF), kalp odacıklarının çapları, kapak işlevleri, diyastolik işlevler ve mitral dolum paterni ilgili veriler değerlendirmeye alındı.

3.2.2 İstatistiksel analiz ve risk modelinin oluşturulması

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket program ile yapıldı. Numerik değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyenler ise ortanca (median) ile yanında minimum ve maksimum değerler veya çeyrekler arası genişlik [Inter quartile range (IQR)] olarak ve kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle değerlendirildi ve normal dağılıma sahip numerik değişkenler için iki ortalamalı t testi, normal dağılıma sahip olmayan numerik değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler ise Fisher's Exact Kikare analizi ile değerlendirildi.

Tek değişkenli analizde olası aday değişkenler arasından 1-yıllık mortalite ile ilişkili öngördürücüler saptandı ($p \leq 0,05$). Bu öngördürücülerin her birine ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi uygulanarak eğri altında kalan alanları (Area under ROC curve-AUC) değerlendirildi ve c-indeksleri (concordance index) belirlendi. Risk sınıflama modeli oluşturmak için c-indeksi $>0,60$ olan öngördürücülere çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı ve öngördürücülerin rölatif riskleri adım adım seçme (stepwise) metodu kullanılarak hesaplandı. Risk modelindeki puanlama, öngördürücülerin her birine uygulanan Kikare testinden elde edilen odds oranı (odds ratio; OR) kullanılarak (kesirli sayılar tam sayıya yuvarlanmıştır) yapıldı. Modelin ayırt edici gücü ROC analizinde c-indeksi ile değerlendirildi. Modelimizle karşılaştırmak amacıyla; aynı hasta grubunda güncel KY tedavi kılavuzlarında prognostik değerlendirme amacıyla kullanımı önerilen risk modellerinin (SHFM, ADHERE, ESCAPE ve EFFECT) ayırt ettirici güçleri ROC analizi ve c-indeksleri aracılığıyla değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1 Hasta grubunun özellikleri

ADKY nedeniyle hastanede yatarak tedavi almış 670 hasta (%65 erkek, ortalama yaş 64 ± 11) çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama takip süresi 56 ± 33 (ortanca; 54) aydı. Hastaların tamamının SoVEF < 45 ve fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf III-IV idi. Hasta grubunun yarısından fazlasında KY nedeni iskemik kalp hastalığı idi. Hastaların 289'unda (%43) hipertansiyon, 270'inde (%40,3) diabetes mellitus (DM), 88'inde (%13,1) periferik arter hastalığı (PAH), 111'inde (%16,6) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), 120'sinde (%17,9) serebrovasküler hastalık (SVH) öyküsü ve 179'unda (%26,7) atriyal fibrilasyon (AF) vardı. Hastaların bazal sol ventrikül diyastol sonu çapları 61 ± 7 mm, sol atriyum çapları 47 ± 6 mm, SoVEF 26 ± 8 ve SağVEF 47 ± 12 idi. Uzun dönem tedavide hastaların % 84'ü kıvrım diüretigi, % 83'ü aspirin, % 71'i ACE inhibitörü, % 72'si betabloker, % 49'u aldosteron antagonisti, %32'si nitrat, % 21'i digoksin ve %20'si ARB kullanmaktaydı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-2: Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri

Hasta sayısı (n=670)	
Yaş, ort±SS, yıl	64±11
Kadın cinsiyet, n (yüzde)	231 (%34,5)
Sigara, n (yüzde)	364 (%54,3)
İskemik etyoloji, n (yüzde)	431 (64,3)
Klinik semptomlar	
Ortopne, n (yüzde)	377 (%56,3)
Pretibial ödem, n (yüzde)	509 (%76)
Hepatomegali, n (yüzde)	184 (%27,5)
Juguler venöz dolgunluk, n (yüzde)	474 (%70,7)
NHYA-4 fonksiyonel kapasite, n (yüzde)	48 (% 7,2)
Vital bulgular, ort±SS	
Sistolik KB (mmHg)	123±11
Diastolik KB (mmHg)	74±11
Nabız basıncı (mmHg)	48±13
Kalp hızı (vuru/dk)	82±18
Solunum sayısı (soluk/dk)	26±5
Laboratuvar değerleri, ort±SS	
Kan üre azotu, mg/dl	31±17
Kreatinin, mg/dl	1,4±0,8
Sodyum, mEq/L	137±4,8
Potasyum, mEq/L	4,3±0,6
Hemoglobin, g/dl	12,5±1,8
Hematokrit, %	37±6
Lenfosit, %	21±9
Ürik asit, mg/dl	7,8±2,2
BNP, pg/ml	2036±3030
QRS süresi, ms	108±25

Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri (Devamı)	
Ekokardiyografi, ort±SS	
Sol ventrikül EF (%)	26±8
Sağ ventrikül EF (%)	47±12
Sol atriyum çapı (mm)	47±6
Sol ventrikül diyastol sonu çap (mm)	61±7
E/é oranı	15±6
Tıbbi öykü	
Atriyal fibrilasyon, n (yüzde)	179 (%26,7)
Diyabet, n (yüzde)	270 (%40,3)
Hipertansiyon, n (yüzde)	289 (%43)
Periferik arter hastalığı, n (yüzde)	88 (%13,1)
KOAH/astım, n (yüzde)	111 (%16,6)
Geçirilmiş SVH, n (yüzde)	120 (%17,9)
Demans, n (yüzde)	30 (%4,5)
Kanser, n (yüzde)	10 (%1,5)
Karaciğer hastalığı, n (yüzde)	12 (%1,8)
Uzun dönem ilaç kullanımı	
ACE inhibitörü, n (yüzde)	482 (%71)
ARB, n (yüzde)	140 (%20)
Aspirin, n (yüzde)	557 (%83)
Klopidogrel, n (yüzde)	103 (%15)
Varfarin, n (yüzde)	208 (%31)
Betabloker, n (yüzde)	486 (%72)
Tiazid, n (yüzde)	370 (%55)
Digoksin, n (yüzde)	141 (%21)
Spirinolakton, n (yüzde)	325 (%49)
Kıvrım diüretik, n (yüzde)	562 (%84)
Statin, n (yüzde)	368 (%55)
Nitrat, n (yüzde)	216 (%32)

4.2 Mortalite Öngördürücüleri

Olası tüm aday değişkenlerle yapılan tek değişkenli analizde 1-yıllık mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı ($p \leq 0,05$) ilişkisi bulunan öngördürücüler belirlendi. Yaş, NYHA sınıf IV fonksiyonel kapasite, hepatomegali, sağ KY, betabloker alamama, kardiyopulmoner resusitasyon (KPR) ya da invaziv/non-invaziv mekanik ventilatör kullanımı öyküsü, taşipne, hiponatremi, CRP yüksekliği, albumin düşüklüğü, T3 düşüklüğü, SoVEF, SağVEF, E/e' oranı, diyastolik disfonksiyon, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve sağ ventrikül genişlemesi tek değişkenli analizde 1-yıllık mortalite ile ilişkili bulundu (Tablo-3). Tek değişkenli analiz sonucu elde edilen bu mortalite öngördürücülerinin her birine ROC analizi yapılarak c-indeksleri belirlendi (Tablo-3). Hasta grubumuzda tek değişkenli analizde cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), KY etiyojisi ya da yandaş hastalıklar ile 1-yıllık mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo-3 Hasta grubunda 1-yıllık mortalitenin tek değişkenli öngördürücüleri ve ROC analizleri

Değişken	Anlamlılık (p-değeri)	Geçerlilik (AUC/c-istatistik)
Yaş	P=0.012	c-indeksi: 0.61
Fonksiyonel kapasite (NYHA sınıf IV)	P<0.0001	c-indksi: 0.63
Hepatomegali varlığı	P<0.0001	c-indeksi: 0.62
Sağ KY mevcudiyeti	P=0.007	c-indeksi: 0.59
Beta-bloker alamama	P=0.002	c-indeksi: 0.61
KPR yada invaziv veya non-invaziv mekanik ventilatör kullanımı öyküsü	P<0.0001	c-indeksi: 0.64
Solunum sayısı (≥25 soluk/dk)	P<0.0001	c-indeksi: 0.69
Sodyum (<136mEg/l)	P=0.04	c-indeksi: 0.58
CRP yüksekliği (>0.65 mg/l)	P=0.011	c-indeksi: 0.61
Albumin (≤3.2 mg/dl)	P=0.001	c-indeksi: 0.64
T3 düşüklüğü (<2.3)	P=0.011	c-indeksi: 0.61
SoVEF (≤ %20)	P=0.001	c-indeksi: 0.64
SağVEF (≤%40)	P<0.001	c-indeksi: 0.62
E/e' oranı (>15)	P=0.002	c-indeksi: 0.63
Diyastolik disfonksiyon	P<0.001	c-indeksi: 0.63
Kronik böbrek hastalığı (CKD-EPI≤60ml/dk/1.73m2)	P=0.006	c-indeksi: 0.61
Sağ ventrikül genişlemesi	P=0.05	c-indeksi: 0.59

ROC analizinde c-indeksi >0,60 olan öngördürücülere çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı (Tablo-4) ve adım adım seçme yöntemiyle rölatif riskleri hesaplandı. Sağ ventrikül genişlemesi, hiponatremi ve sağ KY varlığı; tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı öngördürücüler olmasına rağmen ROC analizinde c-indekslerinin <0,60 olması nedeniyle risk modelinin ayırt edici (geçerlilik) gücünü koruması amacıyla çok değişkenli lojistik regresyonda değerlendirilmeye alınmadı.

Tablo-4 Hasta grubunda 1-yıllık mortalitenin çok değişkenli öngördürücüleri

Değişken	1-yıllık mortalite için anlamlılık (p-değeri)	OR (95% CI)
Yaş	P=0.023	1.034 (1,008-1,065)
Fonksiyonel kapasite (NHYA-4)	P<0.001	0.147 (0,070-0,308)
Betabloker kullanamama	P=0.018	2.109 (1,136-3,914)
Solunum sayısı (≥ 25 soluk/dk)	P=0.09	1.072 (0,930-1,010)
Hepatomegali varlığı	P=0.013	0.452 (0,242-0,844)
KPR yada invaziv/non-invaziv mekanik ventilatör kullanımı öyküsü	P=0.002	0.361 (0,187-0,695)
SoVEF (≤ 20)	P=0.13	0.969 (0,930-1,010)
SağVEF (≤ 40)	P=0.90	0.999 (0,968-1,031)
E/e' oranı (> 15)	P=0.49	0.971 (0,891-1,058)
Albumin düzeyi (≤ 3.2 mg/dl)	P=0.52	0.827 (0,459-1,492)
T3 düşüklüğü (< 2.3 pg/ml)	P=0.31	0.787 (0,495-1,251)
Diyastolik disfonksiyon	P=0.19	0.713 (0,198-2,171)
CRP düzeyi (> 0.65 mg/l)	P=0.37	1.030 (0,965-1,098)
CKD-EPI (≤ 60 ml/dk/1.73m ²)	P=0.21	0.991 (0,976-1,008)

4.3 Risk skor modeli

Risk skor modeli oluşturmak için, tek değişkenli analizden elde edilen ve ROC analizinde c-indeksi $> 0,60$ olan öngördürücülere çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı ve bu öngördürücülerin rölatif riskleri adım adım seçme (stepwise) metodu kullanılarak hesaplandı. Risk modelinin puanlandırılması öngördürücülerin her birine uygulanan Kikare testinden elde edilen odds oranı (odds ratio; OR) kullanılarak (kesirli sayılar tam sayıya yuvarlanmıştır) yapıldı (Tablo-5).

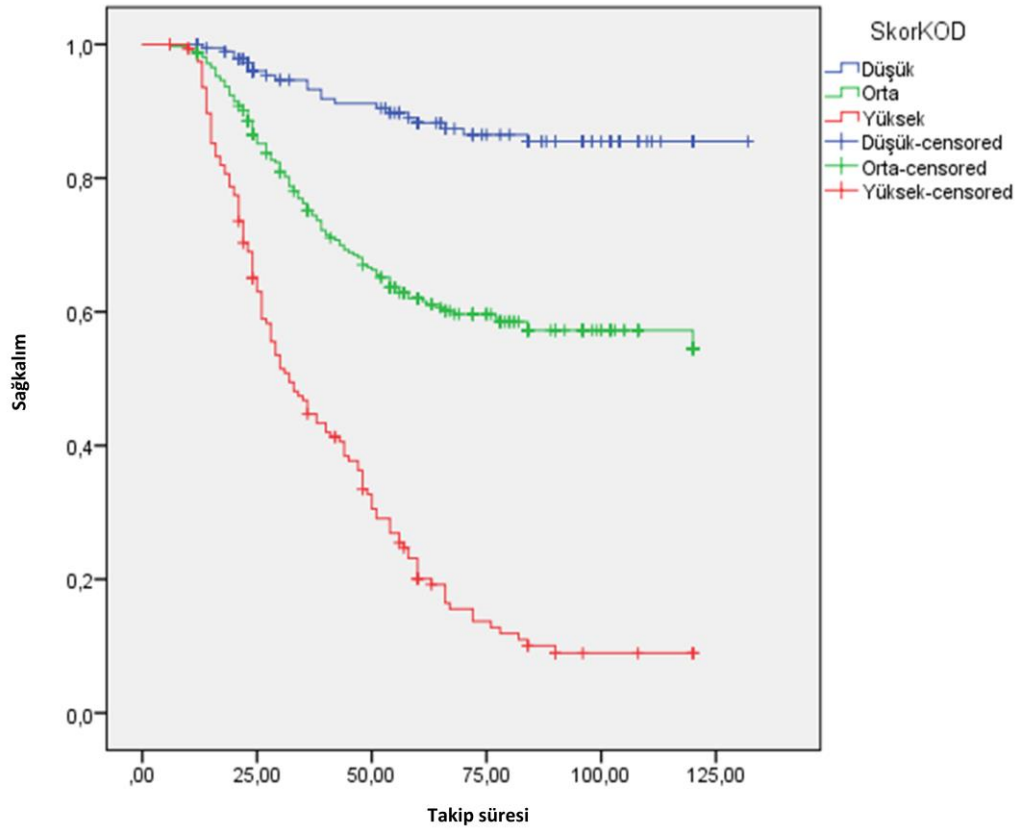
Tablo-5 Geliştirilen yeni risk skor modeli

Kriter	Puan
Yaş	<55 ise 1 puan 55-65 ise 2 puan >65 ise 3 puan
Fonksiyonel kapasite	NHYA-3 ise 1 puan NHYA-4 ise 3 puan
KPR yada invaziv/non-invaziv mekanik ventilatör kullanımı öyküsü	Varsa 2 puan
Solunum sayısı (soluk/dk)	25-29 arasında ise 1 puan ≥ 30 ise 2 puan
Hepatomegali varlığı	Varsa 2 puan
Sol ventrikül EF (%)	≤%20 ise 2 puan >% 20 ise 1 puan
E/e' oranı	> 15 ise 1.5 puan
Betabloker kullanımı	Alabiliyor ise 1 puan Alamıyor ise 2 puan
Diyastolik disfonksiyon	Relaksasyon bozukluğu ise 1 puan Psödonormal patern ise 1.5 puan Restriktif patern ise 3 puan
T3 düzeyi < 2.3 pg/ml ise	1.5 Puan
CRP düzeyi (mg/l)	>0.65 ise 2 puan ≤ 0.65 ise 1 puan
CKD-EPI düzeyi (ml/dk/1.73m ²)	>30 ve ≤ 60 arasında ise 1.5 puan ≤ 30 ise 2 puan
Sağ ventrikül EF (%)	≤ %40 ise 1 puan
Albumin düzeyi ≤ 3.2 mg/dl ise	1.5 puan
Düşük risk: ≤11,5 puan Orta risk: 11,5-17 puan Yüksek risk: ≥17 puan	

Yeni geliştirilen risk skor modeline göre kohorttaki hastaların tamamının puanı hesaplandı. Hastaların ortalama skor puanları 14±4 idi. Risk sınıflaması hastaların skor puanlarının yüzdelik dilimine göre yapıldı; ilk % 25 lik dilim düşük risk (≤11,5 puan), %25-75 dilimi orta risk (11,5-17 puan arası) ve %75'lik dilimin üstü yüksek risk (≥17 puan) olarak kategorize edildi. Modele göre hesaplanan skor puanının yüksekliğinin prognostik önemi olduğu belirlendi. Risk skorunun sınıflandırılması 1-yıllık mortalite riskini derecelendirme olanağı sağladı. 1-yıllık

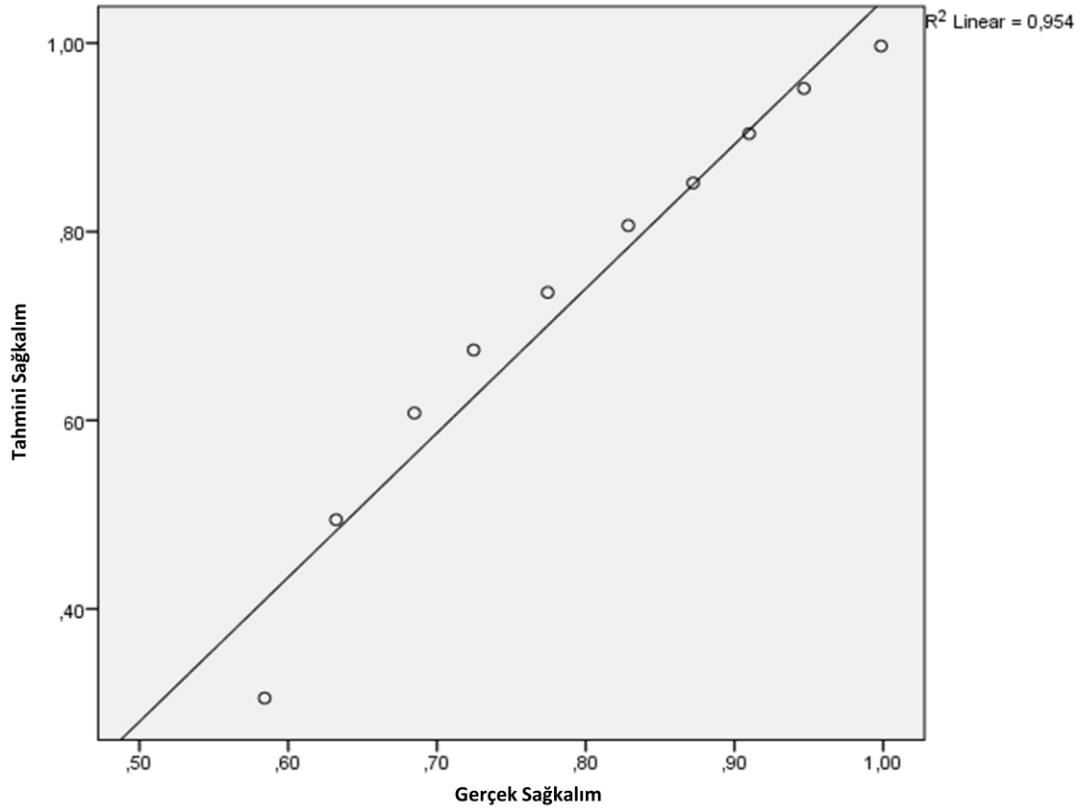
mortalite oranlarının; düşük riskli grupta %4, orta riskli grupta %38 ve yüksek riskli grupta %57 olduğu saptandı. 1-yıllık mortalite risk skorunun takip süresince tüm zaman noktalarında geçerli ve tutarlı olduğu Kaplan-Meier analizi ile gösterildi (risk grupları arası $p < 0,001$) (Figür1).

Figür1 Risk gruplarında Kaplan-Meier sağkalım analizi



Modelin güvenilirliğinin göstergesi olan risk skor gruplarına göre tahmini ve gerçek sağkalım arasındaki korelasyon Figür2’de gösterildi. Model farklı risk gruplarındaki hastalarda 1-yıllık mortaliteyi öngördürmede çok iyi performans gösterdi ($r=0,954$).

Figür2 Risk gruplarına göre tahmini ve gerçek sağkalım



ROC analizinde, oluşturduğumuz risk skor modelinin 1-yıllık mortalite öngördürmede ayırt edici gücü olan c-indeksi: 0,77 olarak saptandı. Güncel KY kılavuzlarında prognostik bilgi tayini amacıyla kullanımı önerilen SHFM, ADHERE, EFFECT ve ESCAPE modelleri de aynı hasta grubuna uygulandı. ROC analizinde c-indeksleri sırasıyla SHFM modeli için 0,70; ESCAPE modeli için 0,70; ADHERE modeli için 0,51 ve EFFECT modeli için 0,66 olarak bulundu (Tablo-6).

Tablo-6 ADHERE, EFFECT, ESCAPE, SHFM ve yeni risk SKOR modelinde 1-yıllık mortaliteyi öngördürmek için ROC analizleri

Risk Modeli	c-indeksi (ROC analizi)	95%CI
ADHERE	0,510	0,467-0,544
EFFECT	0,664	0,627-0,700
ESCAPE	0,700	0,662-0,733
SHFM	0,700	0,660-0,731
SKOR	0,770	0,734-0,799

Geliştirilen yeni risk modelinin hasta kohortumuzda ayırt edici gücü oldukça iyi (c-indeksi: 0,77) ve diğer modellerden (SHFM, ADHERE, ESCAPE ve EFFECT) daha üstündür.

5. TARTIŞMA

5.1 Kalp yetersizliğinde mortalitenin öngördürücüleri

Çalışmamızda, tek değişkenli analizde yaş, NYHA sınıf IV fonksiyonel kapasite, hepatomegali, sağ KY, betabloker alamama, KPR ya da invaziv/non-invaziv mekanik ventilator kullanımı öyküsü, taşipne, hiponatremi, CRP yüksekliği, albumin düşüklüğü, T3 düşüklüğü, SoVEF, SağVEF, E/e' oranı, diyastolik disfonksiyon, böbrek yetersizliği ve sağ ventrikül genişlemesi 1-yıllık mortalite ile ilişkili bulundu ($p \leq 0,05$). Cinsiyet, VKİ, KY etiyolojisi ya da yandaş hastalıklar ile 1-yıllık mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Tek değişkenli analiz sonucu istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanan öngördürücülerin her birine ROC analizi yapıldı ve c-indeksi $> 0,60$ olanlara çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Sağ ventrikül genişlemesi, hiponatremi ve sağ KY varlığı tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen ROC analizinde c-indekslerinin $< 0,60$ olması nedeniyle risk modelinin ayırt edici gücünü koruması amacıyla lojistik regresyonda değerlendirilmeye alınmadı.

İleri yaş; yandaş hastalık sıklığının ve sayısının artması, tıbbi tedavinin yeterince tolere edilememesi, tedavi yan etkilerinin daha sık görülmesi ve yaşlıların daha kırılgan yapıda olmaları nedenleriyle KY hastalarında mortalitenin güçlü öngördürücülerindendir (18). CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) çalışması kohortunda yaş en güçlü üç mortalite öngördürücüsünden biridir (25). Sık kullanılan güncel risk skor modellerinden ESCAPE, EFFECT ve SHFM'de de yaş güçlü bir mortalite öngördürücüsü olarak yer almaktadır (21,23,24).

Fonksiyonel kapasite; KY'de hastalık progresyonunun en önemli non-invaziv göstergelerindendir (26). KY sürecinde fonksiyonel kapasitenin kötüleşmesi patofizyolojik olarak düşük kardiyak debi ve azalmış doku perfüzyonu ile ilişkilidir. Dolayısıyla KY hastalarında fonksiyonel kapasite sınıfı arttıkça mortalite de artmaktadır (26,27,28). Modelimizde NYHA sınıf IV fonksiyonel kapasite mortalitenin güçlü öngördürücülerindendir.

Hepatomegali; KY'nin akut dekompanseasyon evresinde sağ kalp işlev bozukluğu bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır (29). KY s¼recinde sol kalp işlev bozukluğuna, sağ kalp işlev bozukluğunun eşlik etmesi hastalığın ileri evreye ulaştığının habercisidir. Hepatomegali, Framingham KY tanı kriterlerinden birisi olmasına rağmen g¼ncel risk skor modellerinde olası mortalite ¼ng¼rd¼r¼c¼leri arasında yer almamaktadır (21,22,23,24,30). Çalışmamızda, hepatomegali diğer modellerden farklı olarak mortalitenin g¼çlü bir ¼ng¼rd¼r¼c¼s¼ olmuştur ($p=0,013$).

Risk modelimizde hastanın betabloker tedavisi alamaması 1-yıllık mortalitenin bir diğer g¼çlü ¼ng¼rd¼r¼c¼s¼d¼r ($p=0,018$). Benzer şekilde ESCAPE risk modelinde de betabloker tedavisi alamama modelin bağımsız ¼ng¼rd¼r¼c¼lerinden biridir (23). Betablokerlerin, tersine kardiyak yeniden şekillenme, n¼rohumoral inhibisyon ve antiaritmik etkileri çok iyi bilinmektedir ve bu etkileri sayesinde KY hastalarında belirtileri iyileştirmekte, hastaneye yatışları ve mortaliteyi azaltmaktadır (31,32). Bazı KY hastaları, d¼ř¼k kan basıncı ve negatif inotropik etkisinin KY kliniğini k¼t¼leřtirmesinden dolayı betabloker tedavisini alamamaktadırlar ki bu durumlar genellikle KY'nin ileri evresi ile ilişkilidir (33). Yukarıda belirtildiği üzere, gerek betabloker tedavinin KY üzerindeki olumlu etkilerinden yoksun kalınması, gerekse alınamaması ya da tolere edilememesinde altta yatan asıl neden olan ilerlemiş KY kliniği mortalitenin ¼ng¼rd¼r¼c¼s¼ olmasını açıklamaktadır. KY'de mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış diğer tedavi olan RAS blokerleri hasta grubumuzda 1-yıllık mortaliteyi ¼ng¼rd¼r¼mede istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,687$). Hastaların %91'i ACE-İ/ARB tedavisi almaktaydı; bunun kliniğimizin optimal medikal tedaviyi verme gayretini ve başarısını g¼sterdiđini d¼ř¼nmekteyiz. Hastaların bu tedaviyi çok y¼ksek oranda alması, tedavinin mortaliteyi ¼ng¼rd¼r¼mede istatistiksel anlamlılığa ulaşmasını engellemiş olabilir.

KPR ya da invaziv/non-invaziv mekanik ventilator kullanımı ¼yk¼s¼ ESCAPE risk modelinde olduğu gibi çalışmamızda da 1-yıllık mortalitenin çok g¼çlü ¼ng¼rd¼r¼c¼lerinden biri olarak saptandı ($p=0.002$). KPR ya da invaziv mekanik ventilasyon kullanımının KY s¼recinde ileri evre ve artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (34). Ayrıca, non-invaziv mekanik ventilat¼rlerin ¼zellikle

AKY tedavisi sürecinde kullanımının faydalı olabileceği belirtilse de kullanım ihtiyacının olması kötü sonuçlarla ilişkilidir (35).

Solunum sayısı, KY hastalarında özellikle AKY kliniğinin akciğer üzerinde yarattığı akut ve kronik yüke ikincil olarak düzenlenebilmektedir. Hastalarda akciğer konjesyonunda ve/veya kalp içi dolum basınçlarında aşırı artışla paralel solunum sayısı da artmaktadır. Nitekim, daha önceki bazı çalışmalarda ve EFFECT risk modelinde olduğu gibi modelimizde de solunum sayısının artması mortalitenin öngördürücülerindedir (24,36,37).

SoVEF'nin KY prognozunu etkileyen en önemli unsurlardan biri olduğu uzun süredir çok iyi bilinmektedir (38). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda geçmiş bilgilerin aksine, DEF-KY ile korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) morbidite ve mortalite oranlarının benzer olduğu bildirildi (39). DEF-KY ve KEF-KY hasta gruplarını benzer oranlarda içeren bazı güncel risk modellerinde, mortalitenin bağımsız güçlü bir öngördürücüsü olduğu bilindiği halde SoVEF'nin yer almaması ya da istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması bu durumla açıklanabilir. Fakat kohortumuzun tamamı DEF-KY (SoVEF <%45) hasta grubundan oluştuğu için hastalar SoVEF'lerine göre kategorize edilerek değerlendirildiğinde SoVEF'nin ≤%20 olması 1-yıllık mortalite öngördürücüsü olarak saptandı. KY'de ilerleyici EF azalması; kardiyak yeniden şekillenme, azalmış kardiyak debi ile doku perfüzyonu ve hastalık progresyonu ile ilişkilidir. Bu, KY sürecinde özellikle DEF-KY hasta grubunda azalmış SoVEF'si olanlarda artmış morbidite ve mortalite oranlarını açıklayabilmektedir.

Sağ kalp işlev bozukluğu; KY'de pulmoner venöz hipertansiyon ve triküspid yetersizliğine, idiyopatik DKMP'de biventriküler yetmezliğe, geçirilmiş miyokarditte biventriküler tutulumu ya da geçirilmiş miyokart enfarktüsünde sağ ventrikül etkilenmesine bağlı olarak gelişebilmektedir (40). Önceki bir çalışmada, iskemik kardiyomiyopatisi ve SoVEF %18±8 olan ve takip eden 2 yıl içerisinde hayatını kaybeden hastaların sağ kalanlara göre daha kötü sağ ventrikül EF'ye (radyonüklid ventrikülografi ile %24±10) sahip oldukları gösterilmiştir (41). Bu bağlamda sol ventrikül işlev bozukluğuna, sağ ventrikül işlev bozukluğunun eklenmesi veya eşlik etmesi hastalık progresyonunu göstermektedir ki bu durum kötü

sonlanımlarla ilişkilidir (42). Modelimizde sağ ventrikül işlev bozukluğu (SağVEF \leq %40) 1-yıllık mortalitenin bağımsız öngördürücülerinden biri olarak saptandı. Güncel risk modellerinde bu mortalite öngördürücüsü yer almamasına rağmen, kohortumuzdaki tüm hastalar DEF-KY olduğundan sağ ventrikül işlev bozukluğunun eşlik etmesi ya da hastalık seyrinde gelişmesi artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur.

Mitral erken doluş hızının mitral anulus doku doppler hızına oranı (E/e') kalp içi doluş basınçları hakkında bilgi veren en önemli non-invaziv değerlendirmelerdendir (43). Önceki çalışmalarda E/e' oranı >15 olmasının artmış kalp içi doluş basınçlarını gösterdiği bildirilmiştir (44,45). Çalışmamızda da E/e' oranının >15 olması 1-yıllık mortalitenin öngördürücülerinden birisidir. Daha önceki risk modellerinde E/e' oranı değerlendirilmemiş olup mortalite öngördürücülerini arasında yer almamaktadır.

DEF-KY olgularının büyük çoğunluğuna diyastolik işlev bozukluğu eşlik etmektedir (46). Sistolik işlev bozukluğuna, diyastolik işlev bozukluğunun eşlik etmesi azalmış kardiyak debi ve artmış kalp içi doluş basınçları ile ilişkilidir (47). Diyastolik işlev bozukluğunun ağırlık derecesi ile bunlar arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur. Literatürde KY'de diyastolik işlev bozukluğunun (özellikle de restriktif patern) kötü sonlanımlarla ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur (47). Risk skor modelimizde, diyastolik işlev bozukluğu -derecesiyle paralel olarak- 1-yıllık mortalitenin öngördürücülerini arasında saptandı.

İnflamasyonun KY'nin progresyonunda ve kötüleşmesinde anahtar rolü oynadığına ilişkin artan bilgiler ışığında bir akut faz reaktanı olan CRP, KY prognozuyla ilişkili bulunmuştur (48). KY hastalarında yüksek CRP düzeyleri gözlenir (49). İmmun cevabın aktivasyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sistemde düzenleyici etkilerle KY'de rol oynar (50). CRP miyokart hücrelerinde apoptozise dolayısıyla ventriküler hasar ya da işlev bozukluğuna neden olabilir (51). Bu nedenlerle KY'de CRP yalnızca kronik sistemik inflamasyonun göstergesi olmayıp aynı zamanda KY ile doğrudan ilişkili olabilir. Çalışmamızda CRP düzeyinin >0,65 mg/L olması 1-yıllık mortalitenin öngördürücülerinden olduğu görülmüştür.

Serum albumin düzeylerinin düşük olması inflamasyon, beslenme bozukluğu ve plazma hacminde artış gibi hastalığı alevlendiren ve şiddetlendiren durumları yansıttığından KY'de artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (52). Risk skor modelimizde düşük serum albumin düzeyi 1-yıllık mortalitenin öngördürücülerindedir.

Tiroid ile ilişkili olmayan hastalıklarda da düşük triiodotiroksin (T3) ve normal tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri ile ortaya çıkan tiroid metabolizma bozukluklarının görülebildiği bilinmektedir (53). Yoğun bakım ünitelerinde tedavi alan hastalarda düşük tiroksin (T4) düzeyleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur (54). Kozdag ve ark. yaptığı çalışmada düşük serbest T3 düzeylerinin KY hastalarında azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55). Michele A ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada AKY nedeniyle hastanede tedavi alan hastalarda azalmış T3 düzeyleri artmış mortalite ile ilişkili bulunmuş ve hiçbir hastada T4 düzeyinde anormallik izlenmemiştir (56). Bu durum, KY'de görülen tiroid metabolizma bozukluğunun patogenezinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu destekler niteliktedir. Patogenezde T4'den T3'e dönüşümü sağlayan 5-deiodinaz enzim aktivasyonunun karaciğer konjesyonuna ikincil olarak azalması üzerinde durulmaktadır (56). Çalışmamızda serbest T3 düzeylerinin düşük olmasının 1-yıllık mortalitenin öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.

KY sürecinde böbrek işlev bozukluğunun gelişmesi ya da eşlik etmesi, hastalığın hemodinamik olarak progresyonunu –kardiyorenal sendrom-göstermektedir (57,58). Damman ve ark. yaptığı meta analizde böbrek işlev bozukluğu KY hastalarının kısa ve orta zamanlı takiplerinde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (59). Diğer yandan, Cowie ve ark. yaptığı çalışmada AKY ile başvuran hastalarda böbrek işlev bozukluğu ile hastane yatışının uzaması arasında ilişki saptanırken, tekrarlayan hastane yatışı ve mortalite arasında ilişki gözlenmemiştir (60). Risk modelimizde orta-ileri derecede kronik böbrek işlev bozukluğu (CKD-EPI \leq 60ml/dk/1,73m²) 1-yıllık mortalite öngördürücüsü olarak yer almaktadır.

Daha önceki bazı çalışmalarda mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olarak saptanan iskemik etiyoloji risk modelimizde istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,538) (61). Tartışmalı yayınları olan 'obezite paradoksu' -KY hastalarında

artmış vücut kitle indeksinin olumlu sonuçlarıyla ilişkisi- hasta grubumuzda gözlenmedi (62).

Analizimizi yaparken risk modeli ihtiyacını karşılayacak, kullanımı ve ulaşımı kolay değişkenlere odaklanıldı. Kardiyopulmoner egzersiz testinde VO₂max tüketimi gibi yüksek maliyetli ve ulaşımı zor testleri analizimize dahil edemedi. Risk modelimizde yer alan öngördürücülerin tamamı KY hastasında rutin bakılan ve ulaşımı kolay olan testlerdir.

5.2 Risk modeli ve klinik önemi

Güncel risk modellerinin çeşitli nedenlerden dolayı kullanım kısıtlılıkları mevcuttur. Örneğin, nispeten eski sayılabilecek HFSS modelinde ACE inhibitörleri ve İKD implantasyonu gibi mortaliteyi azalttığı bilinen tedavi modaliteleri değerlendirilmemiştir (5). Yine bazı modellerin geliştirildiği hasta kohortlarında ciddi KY'li hasta sayısı azdır (6). Prognostik KY modellerine katılan hastaların yalnızca küçük bir kısmı ambulatuar hastalardır ve özelleşmiş KY kliniğinde tedavi alan KY hastaları ile ilgili çok az bilgi vardır (18). Örneğin; SHFM modelinde 11,000 hastanın yalnızca %10'u bir kardiyoloji ya da özelleşmiş KY kliniğinde tedavi almıştır (21). Diğer yandan bu risk modellerinin çoğu, randomize klinik çalışmalardan ya da kayıt çalışmalarındaki hasta gruplarından geliştirilmiştir ki bu durum 'gerçek dünya' günlük pratiğini yansıtmayabilir (6). Ayrıca bazı modellerde VO₂max gibi maliyetli, uygulaması ve ulaşımı zor olan öngördürücülerin yer alması modelin kolay ve ulaşılabilir kullanımını kısıtlamaktadır. Bu risk modelleri genellikle laboratuvar veya fizyolojik değerlendirme verileri aracılığıyla geliştirilmiş olmakla beraber demografik, ekokardiyografik ve klinik özelliklerin eksikliği hissedilmektedir. Çalışmamızda ADKY nedeniyle hastanede yatırarak tedavi alan DEF-KY hastalarında; ulaşılabilirliği ve kullanılabilirliği kolay, yatak başı uygulanabilecek, hastanın klinik, laboratuvar, demografik ve ekokardiyografik verilerinin değerlendirildiği taburculuk sonrası 1-yıllık mortaliteyi öngördüren bütüncü bir risk modeli geliştirdik.

Risk modelimizde laboratuvar tetkiklerinden, ekokardiyografik, klinik ve demografik özelliklerden oluşan 14 bağımsız mortalite öngördürücüsü yer

almaktadır. Modelimize göre hastalar düşük riskli (skor puanı $\leq 11,5$ puan), orta riskli (skor puanı 11,5-17 puan arasında) ve yüksek riskli (skor puanı ≥ 17 puan) olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmaktadır. 1-yıllık mortalite oranı; düşük riskli grupta %4, orta riskli grupta %38 ve yüksek riskli grupta %57 olarak bulundu. Modelimiz özellikle düşük ve yüksek riskli hastaları iyi bir şekilde ayırt etmektedir. Risk modelimizin ROC analizinde ayırt edebilme gücü oldukça iyiydi (c-indeksi: 0,77). Dünya genelinde yaygın olarak kullanılan ve güncel KY kılavuzlarında prognostik değerlendirme amacıyla kullanımı önerilen SHFM, ADHERE, ESCAPE ve EFFECT risk modellerini hasta kohortumuza uygulayarak kendi modelimizle karşılaştırdık. ROC analizinde ayırt edici ya da geçerlilik gücü; SHFM modelinde c-indeksi: 0,70; ADHERE modelinde c-indeksi: 0,51; EFFECT modelinde c-indeksi: 0,66 ve ESCAPE modelinde c-indeksi: 0,70 olarak bulundu. Bu veriler ışığında geliştirdiğimiz yeni risk modeli, kohortumuzda 1-yıllık mortaliteyi öngördürmede AKY'de kullanımı önerilen ADHERE, ESCAPE ile EFFECT ve KKY'de kullanımı önerilen SHFM modellerinden daha güçlüdür. Dolayısıyla risk modellerinin kendi kohortları dışında hatta farklı uluslardan hasta gruplarında geçerliliklerinin doğrulanması çok önemlidir ve mümkünse yeni bir risk modeli geliştirirken çok merkezden katılımlı farklı ulus ve topluluklardan oluşan hasta kohortları kullanılmalıdır. ADHERE risk modelinin akut dekompanse DEF-KY hastalarından oluşan kohortumuzda ayırt edici gücünün çok zayıf (c-indeksi; 0,51) kalması dikkat çekmektedir. Bu durum, ADHERE modelindeki hastaların %44'ünün SoVEF \geq %40 olması ile açıklanabilir. Dolayısıyla ADHERE modelindeki 3 parametre olan kan üre azotu, kreatinin ve sistolik kan basıncının akut dekompanse DEF-KY'li hasta grubunda mortalite öngördürücülüklerinin yeterliliği tartışılabilir. Modelimizde risk gruplarına göre tahmini ve gerçek sağkalım arasındaki korelasyon çok iyidir ki bu da risk modelimizin gücünü desteklemektedir (Figür2). Modelimize göre sınıflandırılan risk gruplarının Kaplan-Meier sağkalım analizinde takip süresince tüm zaman noktalarında iyi bir tutarlılık sergilediği görülmektedir (Figür1).

AKY tedavisindeki gelişmelere rağmen, hastalar taburculuk sonrası özellikle erken dönemde tekrar hastaneye yatış ve mortalite yönünden ciddi risk taşımaktadır (23). Çalışmalarda bu riskin değerlendirilmesi ve belirlenmesi ile ilgili çeşitli risk modelleri tanımlanmıştır (21,22,23,24). KY hastalarının büyük bir kısmı özelleşmiş

KY merkezlerinde hafif-orta belirtilerle klinik olarak stabil bir şekilde ambulatuar olarak takip edilmektedir (63). Ancak, klinisyenin mortalite için yüksek riskli hastaları taburculuk sonrası yakın takibe alması, agresif cihaz tedavilerini (örn. sol ventrikül destek cihazı) zamanında kullanması ve hastayı; kliniğinin kalp naklini etkileyecek düzeyde bozulmasından önce kalp nakline yönlendirmesi KY tedavi yönetiminin en önemli unsurlarındandır (63). Bu nedenle özellikle yüksek riskli KY hastaların risk modelleri yardımıyla en doğru ve tutarlı şekilde belirlenmesi büyük önem taşır.

Güncel Amerikan ve Avrupa KY tedavi ve cihaz tedavisi kılavuzlarında İKD ve kardiyak resenkronizasyon tedavisine (KRT) aday olan hastalarda beklenen yaşam süresinin en az 1 yıl olması gerektiği koşulu vurgulanmaktadır (2,4). Ancak bu kılavuzlarda KY hastalarında prognostik değerlendirme amacıyla risk modellerinin kullanım önerisi dışında yaşam süresi ile ilgili objektif bir değerlendirme metodu veya bilgisi yer almamaktadır. Bu noktada risk modellerinin önemi artmakta ve klinisyenin tecrübesi devreye girmektedir. Fakat KY hastalarının bireyselleştirilerek değerlendirilmesi gerektiğinden klinisyenin tecrübelerine dayanarak yorum yapması öznel ve yanıltıcı olabilmektedir. SHFM ve EFFECT modelleri KY hastalarında 1-yıllık mortaliteyi öngördürebilmektedir (21,24). Ancak her iki modelin de İKD ve KRT cihaz tedavilerinin endike olduğu DEF-KY hasta grubuna özgün olmadığı bilinmektedir (21,24). Dolayısıyla bu iki risk modeli yardımıyla hastaların sağkalımı hakkında bilgi edinmek adına 1-yıllık mortalite riski değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır. Çalışmamızda, risk modelini geliştirdiğimiz kohort SolVEF <%45 ve fonksiyonel kapasiteleri NHYA sınıf III-IV hastalardan oluşmaktadır. Bu yüzden cihaz tedavilerinin endike olduğu DEF-KY hasta grubunda hastaların 1-yıllık mortalite öngörüsünü geliştirdiğimiz yeni risk modeliyle değerlendirerek daha doğru ve tutarlı yorumlar elde edilebilir.

Tartışılması gereken diğer bir konu ise; 1-yıllık mortalite riski yüksek olan hastalara tıbbi tedavi dışında hangi ileri tedavi modalitesinin uygulanarak faydalı olunacağıdır. Literatürde son dönem KY hastalarında İKD ve KRT cihaz tedavilerinin faydaları üzerine tartışmalı yayınlar bulunmaktadır (64,65,66). Son dönem KY hastalarının büyük çoğunluğunda ölüm nedeninin aritmilerden ziyade

pompa yetersizliği olduğu bildirilmiştir (67). Bu yzden; risk modelimize gşe yksek riskli gruptaki hastaların 1-yıllık mortalite oranları çok yksek (%57) olup seçilmiş hastalarda İKD ve KRT cihaz tedavilerinden ziyade sol ventrikul destek cihazları veya kalp nakli gibi agresif girişimler öncelikli olarak akla gelebilir. Ancak bu tartışmalı görüşü destelemek için öncelikle modelimizin gerek ulusal gerekse uluslararası farklı KY kohortlarında geçerliliğinin doğrulanması ve son dönem KY hastalarında cihaz tedavisi ile ilgili prospektif randomize kontrollü klinik çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç olarak; ciddi DEF-KY hasta grubuna özgün geliştirdiğimiz yeni bütünleyici risk skor modeli ile risk sınıflaması yapılarak uygun tedavilerin ihtiyacı olan hastalara zamanında yönlendirilmesi sağlanacaktır. Diğer yandan modelimiz sayesinde ciddi KY hastaları ve hasta yakınları geleceğe dair daha gerçekçi beklentilere sahip olacaktır ve bu hastalarda terapötik amaçlar daha doğru tanımlanacaktır.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olduğundan sonuçlarımız tıbbi kayıtların doğruluğuna bağlıdır. Hastanın tedaviye uyumu, farklı tıbbi yaklaşımlar ve tedavi tercihleri bu gibi risk modellerinde her zaman tam olarak yansıtılamayabilir. Risk modeli DEF-KY hasta grubuna özgün olduğundan KEF-KY’de kullanımı belirsizdir. Çalışma tek merkezde yapılmıştır ve diğer ülke ve topluluklara genellenmesi için gelecek çalışmalar gerekmektedir. Risk modelinin farklı KY hasta topluluklarında geçerliliği gösterilmelidir ve KY hastalarında prognostik risk modellerinin kullanımının olası yararlarını araştırmak için prospektif randomize kontrollü klinik çalışmalar gerekmektedir.

7. SON SÖZ

Bu risk skor modeli, AKY ile başvuran ciddi DEF-KY hastalarında taburculuk sonrası 1-yıllık mortaliteyi öngörmek için geliştirilmiştir. Bu bütünlüycü modelde kolay ulaşılabilen laboratuvar, ekokardiyografik, klinik ve demografik verilerin analizinden elde edilen öngördürücüler yer almaktadır. Modelimizin ayırt edici gücü oldukça iyidir (c-indeksi: 0,77) ve modelimiz 1-yıllık mortaliteyi öngörmekte aynı kohorta uygulanan güncel KY tedavi kılavuzlarında KY hastalarında prognostik değerlendirme amacıyla kullanımı önerilen diğer risk modellerinden (SHFM, ADHERE, ESCAPE ve EFFECT) daha başarılıdır. Modele göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak 3 grupta sınıflandırılabilir. Modelimiz düşük ve yüksek riskli hastaları çok iyi belirlemektedir. Bu, klinisyene tedavi ve hastalık yönetimi karar sürecinde ışık tutacaktır. Modelin risk triajında kullanılması ciddi DEF-KY hastalarının alacağı bakım ve tedaviyi daha iyi hale getirecektir.

8. ÖZET

Kalp yetersizliği (KY) hastalarında risk sınıflaması; optimal hastalık yönetimi ve cihaz tedavisi veya kalp nakli gibi tedaviler için uygun adayların belirlenmesi açısından büyük önem taşır. Ancak güncel risk sınıflama modellerinin mortaliteyi öngördürmede başarıları orta düzeydedir ve c-indeksleri 0,66 dolaylarındadır. Çalışmamızda akut kalp yetersizliği (AKY) nedeni ile hastanede yatarak tedavi alan ciddi DEF-KY hastalarının yatışı sırasında elde edilen ekokardiyografi, klinik, demografi ve laboratuvar verileri aracılığıyla taburculuk sonrası 1-yıllık mortaliteyi öngördüren bütüncü bir risk skor modeli oluşturmayı amaçladık.

AKY nedeniyle hastanede yatarak tedavi almış SoVEF $<45\%$ ve fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf III-IV olan 670 hasta (231 kadın, ortalama yaş 64 ± 11) ortalama 56 ± 33 ay takip edildi. Hastaların başvuru sırasındaki klinik durum ve ilk 48 saat içerisinde elde edilmiş laboratuvar verileri, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik özellikleri, tedavi öyküsü ile yandaş hastalıkları değerlendirildi. Yaş, NYHA sınıf IV fonksiyonel kapasite, hepatomegali, sağ KY, betabloker alamama, kardiyopulmoner resusitasyon (KPR) ya da invaziv/non-invaziv mekanik ventilatör kullanımı öyküsü, taşipne, hiponatremi, CRP yüksekliği, albumin düşüklüğü, T3 düşüklüğü, SoVEF, SağVEF, E/e' oranı, diyastolik disfonksiyon, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve sağ ventrikül genişlemesi tek değişkenli analizde 1-yıllık mortalite ile ilişkili bulundu. Tek değişkenli analiz sonucu elde edilen bu öngördürücülerin her birine ROC analizi yapılarak c-indeksleri belirlendi. Risk modeli oluşturmak için ROC analizinde c-indeksi $>0,60$ olan öngördürücülere çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı ve bu öngördürücülerin rölatif riskleri adım adım seçme (stepwise) metodu kullanılarak hesaplandı. Risk modelindeki puanlama, öngördürücülerin her birine uygulanan Kikare testinden elde edilen odds oranı (odds ratio; OR) kullanılarak oluşturuldu. Risk sınıflaması, hastaların skor puanlarının yüzdelik dilimine göre yapıldı; ilk 25 lik dilim düşük risk ($\leq 11,5$ puan), $25-75$ dilimi orta risk ($11,5-17$ puan arası), 75 'lik dilimin üstü yüksek risk (≥ 17 puan) olarak kategorize edildi. Modelimize göre 1-yıllık mortalite oranları; düşük riskli grupta 4% , orta riskli grupta 38% ve yüksek riskli grupta 57% olarak saptandı. 1-yıllık mortalite risk skorunun takip süresince tüm zaman noktalarında geçerli ve tutarlı olduğu Kaplan-Meier analizi ile gösterildi (risk grupları arası $p < 0,001$).

Modelin güvenilirliğinin göstergesi olan risk skor gruplarına göre tahmini ve gerçek sağkalım arasında anlamlı korelasyon izlendi ($r=0,954$). ROC analizinde, modelin c-indeksi 0,77 (95% CI 0.71-0.84, $p<0.001$) olarak saptandı.

Bu risk skor modeli, AKY ile başvuran ciddi DEF-KY hastalarında, kolay elde edilebilen klinik, laboratuvar, ekokardiyografik ve demografik veriler aracılığıyla taburculuk sonrası 1-yıllık mortaliteyi öngördüren ayırt etme gücü yüksek bütünleyici bir modeldir. Modelin risk triajında kullanılması ciddi KY hastalarının alacağı bakım ve tedaviyi daha iyi hale getirmesi beklenmektedir. Risk modelinin geçerliliğinin farklı KY hasta topluluklarında gösterilmesi ve KY hastalarında prognostik risk modellerinin kullanımının olası yararlarının prospektif randomize kontrollü çalışmalarla araştırılması gelecek çalışmaların konusu olacaktır.

10. ABSTRACT

A holistic model to predict 1-year mortality of HF-rEF patients from data acquired during admission for acute heart failure

Introduction: Prognostic risk stratification in heart failure is important for optimal disease management and selecting appropriate candidates for device therapy or heart transplantation. However, current risk prediction models are only moderately successful and have C-statistics around 0.66 for predicting mortality. The aim of this study was to establish a 1-year mortality prediction model by integrating data obtained from bedside evaluation, laboratory biomarkers and echocardiographic examination in HF-rEF patients admitted with acute decompensation.

Methods and Results: The study group consisted of 670 acutely decompensated HF-rEF patients (65% male, mean age 65 ± 11 years) followed for a mean 56 ± 33 months. Using data obtained during hospitalization, 19 parameters were identified to be related with 1-year mortality. Among them, 14 variables with a C-index >0.60 (age, NYHA functional class IV, history of cardiopulmonary resuscitation or non-invasive/invasive mechanical ventilatory support, resting respiratory rate, hepatomegaly, CKD-EPI, albumin, triiodothyronine, CRP, left and right ventricular EF, E/E', restrictive filling pattern and inability to use beta-blockers) were evaluated with logistic regression analysis and their relative risks were calculated in a step-wise method to build a continuous points-based risk stratification model. Global risk of 1-year mortality was calculated by the sum of the points of each variables. In ROC analysis, the C-statistics of the final model was 0.77 (95%CI 0.71-0.84, $p<0.001$) for predicting 1-year mortality.

CONCLUSIONS: A holistic model combining clinical, laboratory and echocardiographic findings as the sum of continuous points is superior to risk models using solely clinical and/or laboratory data or dichotomous variables and may improve risk stratification in HF-rEF patients.

11. KAYNAKLAR

1-Murdoch DR, Love MP, Robb SD, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829-1835.

2-Mc Murray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012;33:1187-1847.

3-Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29:2388–2442.

4-Clyde W. Yancy, MD, MSc, FACC, FAHA; Mariell Jessup, MD, FACC, FAHA; Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC, FAHA; et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239.

5-Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95:2660-2667.

6-Goldraich L, Beck-da-Silva L, Clausell N. Are scores useful in advanced heart failure? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7:985–997.

7-Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996-3007.

- 8- Felker GM, Adams KF Jr, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiade M. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J.* 2003;145(2 suppl):S18-S25.
- 9- Metra M, Mentz RJ, Chiswell K, Bloomfield DM, Cleland JG, Cotter G, Davison BA, Dittrich HC, Fiuzat M, Givertz MM, Lazzarini V, Mansoor GA, Massie BM, Ponikowski P, Teerlink JR, Voors AA, O'Connor CM. Acute heart failure in elderly patients: worse outcomes and differential utility of standard prognostic variables. Insights from the PROTECT trial. *Eur J Heart Fail.* 2015 Jan;17(1):109-18.
- 10- Anh L. Bui, Tamara B. Horwich, and Gregg C. Fonarow. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Jan; 8(1): 30–41.
- 11- Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Kritchevsky SB, Psaty BM, Smith NL, Newman AB, Rodondi N, Satterfield S, Bauer DC, Bibbins-Domingo K, Smith AL, Wilson PW, Vasan RS, Harris TB, Butler J. Epidemiology of incident heart failure in a contemporary elderly cohort: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med.* 2009 Apr 13;169(7):708-15.
- 12-Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010 Feb 23;121(7):948-54.
- 13-Macintyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. *Circulation.* 2000;102:1126-1131.
- 14-Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community. *Circulation.* 1998;98:2282-2289.

- 15- Vahanian A, Camm J, Caterina RD, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C ve ark. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2008 ESC Kılavuzu.2008. p.41-89.
- 16-Cowie MR, Wood DA, Coast AJ, et al. Survival of patients with a new a diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505-510.
- 17-Amir O, Paz H, Ammar R, et al. Usefulness and predictive value of circulating NT-proBNP levels to stratify patients for referral and priority treatment in a specialized outpatient heart failure center. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:109–112.
- 18-Zafirir B, Goren Y, Paz H, Wolff R, Salman N, Merhavi D, Lavi I, Lewis BS, Amir O. Risk score model for predicting mortality in advanced heart failure patients followed in a heart failure clinic. *Congest Heart Fail.* 2012 Sep-Oct;18(5):254-61.
- 19-Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA.* 2003 Nov 19;290(19):2581-7.
- 20-Fonarrow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J.* 2008;155:200–207.
- 21-Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle heart failure model. Prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113: 1424–1433.
- 22-Fonarrow GC, Adams KF, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. Classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;293:572–580.
- 23-O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, Tasissa G, Califf RM, Fiuzat M, Rogers JG, Leier CV, Stevenson LW. Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 2;55(9):872-8.

- 24- Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure. Derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290:2581–2587.
- 25-Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:65–75.
- 26-The Criteria Committee of the New York Heart Association (1994). *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. (9th ed.). Boston: Little, Brown & Co. pp. 253–256.
- 27-Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, Woodward M, Patel A, McMurray J, MacMahon S. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail*. 2014 Oct;2(5):440-6.
- 28-Kaminsky LA, Tuttle MS. Functional assessment of heart failure patients. *Heart Fail Clin*. 2015 Jan;11(1):29-36. doi: 10.1016/j.hfc.2014.08.002. Epub 2014 Sep 23. PubMed PMID: 25432472.
- 29-Goncalvesová E. [Liver in heart failure]. *Vnitr Lek*. 2014 Apr;60(4):298-303. Czech. PubMed PMID: 24985988.
- 30-McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971 Dec 23;285(26):1441-6.
- 31- Gheorghide M, Colucci WS, Swedberg K. Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation*. 2003 Apr 1;107(12):1570-5. PubMed PMID: 12668487.
- 32- Klapholz M. Beta-blocker use for the stages of heart failure. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:718–729.
- 33-Leibundgut G, Brunner-La Rocca HP. End-stage chronic heart failure. *Swiss Med Wkly*. 2007 Feb 24;137(7-8):107-13. Review. PubMed PMID: 17370148.

34-Di Bari M, Chiarlone M, Fumagalli S, Boncinelli L, Tarantini F, Ungar A, Marini M, Masotti G, Marchionni N. Cardiopulmonary resuscitation of older, in-hospital patients: immediate efficacy and long-term outcome. *Crit Care Med*. 2000 Jul;28(7):2320-5. PubMed PMID: 10921559.

35-Pladeck T, Hader C, Von Orde A, Rasche K, Wiechmann HW. Non-invasive ventilation: comparison of effectiveness, safety, and management in acute heart failure syndromes and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 2):539-49. PubMed PMID: 18204168.

36-Chin MH, Goldman L. Correlates of early hospital readmission or death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1997 Jun 15;79(12):1640-4. PubMed PMID: 9202355.

37-Konstam MA, Dracup K, Baker DW, Bottorff MB, Brooks NH, Dacey RA, Dunbar SB, Jackson AB, Jessup M, Johnson JC, et al. Heart failure: evaluation and care of patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail*. 1995 Mar;1(2):183-7. PubMed PMID: 9420649.

38-Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol*. 1988 Jul 11;62(2):25A-30A. PubMed PMID: 3389302.

39-Hummel SL, Kitzman DW. Update on heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2013 Dec;7(6):495-502. PubMed PMID: 24860638; PubMed Central PMCID: PMC4028705.

40-Norbert F. Voelkel, MD; Robert A. Quaife, MD; Leslie A. Leinwand, PhD; Robyn J. Barst, MD; Michael D. McGoon, MD; Daniel R. Meldrum, MD; Jocelyn Dupuis, MD, PhD; Carlin S. Long, MD; Lewis J. Rubin, MD; Frank W. Smart, MD; Yuichiro J. Suzuki, PhD; Mark Gladwin, MD; Elizabeth M. Denholm, PhD; Dorothy B. Gail, PhD. 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;114:1883-1891.

- 41-Polak JF, Holman L, Wynne J, Colucci WS. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1983; 2: 217–224.
- 42-Shah PK, Maddahi J, Staniloff HM, Ellrodt AG, Pichler M, Swan HJ, Berman DS. Variable spectrum and prognostic implications of left and right ventricular ejection fractions in patients with and without clinical heart failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1986; 58: 387–393.
- 43-Jae-Hyeong Park, MD, and Thomas H. Marwick, MD. Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2011 Dec; 19(4): 169–173. Published online 2011 Dec 27.
- 44-Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102:1788–1794.
- 45-Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quiñones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation.* 1998;98:1644–1650.
- 46-LeWinter MM, Meyer M. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure with a preserved ejection fraction: If it's not one thing it's another. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 1112–1115.
- 47-Jeong EM, Dudley SC Jr. Diastolic dysfunction. *Circ J.* 2015 Feb 25;79(3):470-7. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0064. Epub 2015 Feb 5. PubMed PMID: 25746522.
- 48-Huynh K, Van Tassell B, Chow SL. Predicting therapeutic response in patients with heart failure: the story of C-reactive protein. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015 Feb;13(2):153-61.
- 49-Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, Cassani G, Visioli O: Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995, 92:1479–1486. 39.

50-MacGowan GA, Mann DL, Kormos RL, Feldman AM, Murali S: Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol* 1997, 79:1128–1131.

51-Clark DJ, Cleman MW, Pfau SE, Rollins SA, Ramahi TM, Mayer C, Caulin-Glaser T, Daher E, Kosiborod M, Bell L, Setaro JF: Serum complement activation in congestive heart failure. *Am Heart J* 2001, 141:684–690.

52-Richard J. Jabbour; Syed Husain; Nabeela Zaman; Nay Aung; Darlington Okonko. Multicenter validation of the adverse prognostic implications of declining serum albumin levels over time in chronic heart failure . *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13s1):E1002-E1002.

53-Chopra 14. Euthyroid sick syndrome: abnormalities in circulating thyroid hormones and thyroid house physiology in nonthyroid illness. *Medical Grand Rounds* 1982;1:201-12.

54-Slag MF. Morley JE. Elson MK, Crowson TW. Nuttall FQ, Shafer RB. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 1981;245:43-5.

55-Kozdag G, Ertas G, Kilic T, Acar E, Sahin T, Ural D. Triiodothyronine and brain natriuretic peptide: similar long-term prognostic values for chronic heart failure. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(5):538-46.

56-Michele A. Hamilton, MD^b; Lynne Warner Stevenson, MD, FACC^{b,a}; Michael Luu, MD^b; Julie A. Walden, MN^b. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(1):91-95.

57-Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136-41.

58-Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: what is clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003; 9:13-25.

59-Damman K, Tang WH, Felker GM, Lasso J, Zannad F, Krum H, McMurray JJ. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 11;63(9):853-71.

60-Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B; POSH Investigators. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J*. 2006 May;27(10):1216-22. Epub 2006 Apr 19. PubMed PMID: 16624834.

61-Zafir B, Paz H, Wolff R, et al. Mortality rates and modes of death in heart failure patients with reduced versus preserved systolic function. *Eur J Intern Med*. 2011;22:53–56.

62-Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;156:13–22.

63-Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):e154-235. Epub 2005 Sep 13. PubMed PMID: 16160202.

64-Fröhlich GM, Holzmeister J, Hübler M, Hübler S, Wolfrum M, Enseleit F, Seifert B, Hürlimann D, Lehmkuhl HB, Noll G, Steffel J, Falk V, Lüscher TF, Hetzer R, Ruschitzka F. Prophylactic implantable cardioverter defibrillator treatment in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation. *Heart*. 2013 Aug;99(16):1158-65. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304185. Epub 2013 Jun 27. PubMed PMID: 23813845.

65-Pettit SJ, Browne S, Hogg KJ, Connelly DT, Gardner RS, May CR, Macleod U, Mair FS. ICDs in end-stage heart failure. *BMJ Support Palliat Care*. 2012 Jun;2(2):94-7. doi: 10.1136/bmjspcare-2011-000176. PubMed PMID: 24654046.

66-Kelley AS, Reid MC, Miller DH, Fins JJ, Lachs MS. Implantable cardioverter-defibrillator deactivation at the end of life: a physician survey. *Am Heart J*. 2009 Apr;157(4):702-8.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2008.12.011. Epub 2009 Feb 23. PubMed PMID: 19332199.

67-D'Ambrosio G, Filippi A, Battaglia A, De Maria R, Cricelli C. [Patients with heart failure in the last year of their life: the primary care perspective]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014 Oct;15(10):569-76.

