

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KALP YETERSİZLİĞİ BULUNAN OLGULARDA
KALP-ORGAN ETKİLEŞİMLERİ**

Dr. Mehmet Eren ALTINBAŞ

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2017

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KALP YETERSİZLİĞİ BULUNAN OLGULARDA
KALP-ORGAN ETKİLEŞİMLERİ

Dr. Mehmet Eren ALTINBAŞ

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU

ESKİŞEHİR
2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehmet Eren ALTINBAŞ'a ait "Kalp Yetersizliği Bulunan Olgularda Kalp-Organ Etkileşimleri" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye

Doç.Dr. Taner ULUS
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Ersel ONRAT
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun / /
tarih ve / / Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE
Rektör Yardımcısı
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yakından ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, büyük emeği geçen hocalarım Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR'a, Prof. Dr. Necmi ATA'ya, Prof. Dr. Bülent GÖRENEK'e, Prof. Dr. Alparslan BİRDANE'ye, Doç. Dr.Taner ULUS'a, Yrd. Doç. Dr. Muhammet DURAL'a, Yrd. Doç. Dr. Kadir Uğur MERT'e, tezimin hazırlanmasında desteği, deneyimleri ve bilgisiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOğLU'na teşekkür ederim.

ÖZET

Altınbaş, M.E. Kalp Yetersizliği Bulunan Olgularda Kalp-organ Etkileşimleri, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. Kalp yetersizliğinde çeşitli nedenlere bağlı olarak diğer organlarla başlıca miyokardiyal, hepatik, renal, serebral, miyeloid ve tiroidal etkileşimler meydana gelmekte ve bunun sonucunda bu organlarda disfonksiyon gelişmektedir. Çalışmada bu konu ele alınarak miyokardiyal, hepatik, renal, miyeloid ve tiroidal hasar göstergelerine göre organ disfonksiyonu gelişen olguların klinik karakteristiklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Organ disfonksiyonu gelişimi açısından klinik belirleyicilerin ortaya konulması çalışmanın primer sonlanım noktasıdır. Çalışmada 18 yaş üstü, EF %40'ın altında kalp yetersizliği tanısı almış 302 erkek(%67.7), 144 kadın(%32.3) olmak üzere toplam 446 hastanın klinik ve laboratuvar verileri prospektif ve retrospektif olarak dosyalarındaki mevcut bilgilerden kaydedildi. 265 hastada(%59.56) anemi, 55 hastada(%13.22) miyokard hasarı, 30 hastada(%6.7) karaciğer etkileşimi, 152 hastada(%49.2) ciddi böbrek yetersizliği, 64 hastada(%14.7) tiroid disfonksiyonu, 105 hastada(%33.65) ciddi böbrek yetersizliği ve anemi, 30 hastada(%7) miyokard hasarı ve anemi, 38 hastada(%8.8) miyokard hasarı ve ciddi böbrek yetersizliği saptandı. CA125 düzeyi anemi, ciddi böbrek yetersizliği ve her ikisinin birlikteliğinde yüksek saptandı. hsCRP düzeyi anemi, böbrek yetersizliği, karaciğer etkileşimi, TSH yüksekliği, anemi+ciddi böbrek yetersizliği, anemi+miyokard hasarı, ciddi böbrek yetersizliği+miyokard hasarı durumlarında yüksek saptandı. NT-proBNP düzeyi ise anemi, ciddi böbrek yetersizliği, miyokard hasarı, karaciğer etkileşimi, anemi+ciddi böbrek yetersizliği, anemi+miyokard hasarı, ciddi böbrek yetersizliği+miyokard hasarı durumlarında yüksek saptandı. Kalp yetersizliği hastalarında çoklu biyobelirteç paneli yaklaşımı ile organ disfonksiyonlarının tanısı, ciddiyetinin saptanması, tedavi ve izlemleri bakımından daha verimli sonuçlar elde edilerek prognoz iyileştirilebilir ve kalp yetersizliği tedavisi her hasta için kişiselleştirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği, kalp-organ etkileşimleri, biyobelirteçler

ABSTRACT

Altınbaş, M.E. Heart-organ Interactions in Cases with Heart Failure, Medical Faculty of Eskişehir Osmangazi University, Department of Cardiology, Medical Speciality Thesis, Eskişehir, 2017. Depending on various reasons, interactions with other organs - mainly, myocardial, hepatic, renal, cerebral, myeloid, and thyroidal occur in the course of heart failure hence dysfunction develops in these organs. In this study, it was aimed to determine the clinical characteristics of cases with organ dysfunction according to myocardial, hepatic, renal, myeloid and thyroidal damage indicators. The primary end-point of the study is to put forth the clinical determinants of dysfunction development in these organs. Clinical and laboratory data of 302 male(67.7%) and 144 female(32.3%), totally 446, patients diagnosed with heart failure who were 18 years and older and with LVEF \leq 40% were recorded prospectively and retrospectively from their hospital files in the study. 265 patients(59.56%) had anemia, 55 patients(13.22%) had myocardial injury, 30 patients(6.7%) had liver interaction, 152 patients(49.2%) had severe kidney failure, 64 patients(14.7%) had thyroidal dysfunction, 105 patients(33.65%) had severe kidney failure with anemia, 30 patients(7%) had myocardial injury with anemia, 38 patients(8.8%) had myocardial injury with severe kidney failure. CA125 levels were higher in anemia, severe kidney failure and their concomitance. hsCRP levels were higher in anemia, severe kidney failure, liver interaction, elevation of TSH, severe kidney failure with anemia, myocardial injury with anemia, and myocardial injury with severe kidney failure. NT-proBNP levels were higher in anemia, severe kidney failure, myocardial injury, liver interaction, severe kidney failure with anemia, myocardial injury with anemia, and myocardial injury with severe kidney failure. The multi-marker panel approach in heart failure patients may improve the prognosis by obtaining more efficient results in terms of diagnosis, severity, treatment and follow-up of organ dysfunctions. Hence heart failure treatment for this setting may be personalized for each patient.

Keywords: heart failure, heart-organ interactions, biomarkers.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kalp Yetersizliğin Epidemiyolojisi	4
2.2 Kalp Yetersizliği Ciddiyetinin Sınıflaması	5
2.3. Kalp Yetersizliğinin Prevalansı	6
2.4. Kalp Yetersizliği İnsidansı	7
2.5. Kalp Yetersizliği İçin Predispozan Durumlar	8
2.6. Patofizyoloji	9
2.7. Tedavinin Hedefleri	11
2.7.1. Hipertansiyon	11
2.7.2. Renovasküler Hastalık	12
2.7.3 İskemik Kalp Hastalığı	12
2.7.4. Kapak Hastalıkları	13

	Sayfa
2.8. Farmakolojik Tedavi	13
2.8.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	13
2.8.2. Beta-Blokerler	13
2.8.3. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri	14
2.8.4. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri	14
2.8.5. Digoksin	14
2.8.6. Diüretikler	14
2.8.7. Anjiyotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü	15
2.8.8. I _f -Kanal İnhibitörleri	15
2.8. Dilate Kardiyomiyopati	16
2.9.1. İskemik Kardiyomiyopati	16
2.9.2. Stresle Tetiklenmiş Kardiyomiyopati	17
2.9.3. İnfektif Kardiyomiyopati	17
2.9.4. Dilate Kardiyomiyopatinin Genetik Nedenleri	17
2.9.5. Toksik Kardiyomiyopati	18
2.9.6. Peripartum Kardiyomiyopati	18
2.9.7. Taşikardi İlişkili Kardiyomiyopati	19
2.9.8. Otoimmün Etiyoloji	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	23

	Sayfa
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACC	Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti
ACE	anjyotensin-I dönüştürücü enzim
ACEİ	anjyotensin-I dönüştürücü enzim inhibitörü
AF	atriyal fibrilasyon
AHA	Amerikan Kalp Birliği
AICD	otomatik intrakardiyak defibrilatör
ALP	alkalen fosfataz
ALT	alanin aminotransferaz
AMI	akut miyokard enfarktüsü
ANP	atrial natriüretik peptid
ARB	anjyotensin-II reseptör blokeri
ARNI	anjyotensin reseptör neprilisin inhibitörü
AST	aspartat aminotransferaz
AT	anjyotensin
BNP	beyin natriüretik peptid
BUN	kan üre azotu
CA125	karbonhidrat antijen 125
CABG	koroner arter bypass greftleme
CRP	C-reaktif protein
CK-MB	kreatinin kinaz kas beyin
DEF-KY	düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
EF	ejeksiyon fraksiyonu
eGFR	tahmini glomerüler filtrasyon hızı
GGT	gama glutamil transferaz
HDL	yüksek dansiteli lipoprotein
Hgb	hemoglobin
hsCRP	yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
Htc	hemotokrit
JVD	juguler venöz dolgunluk

KMP	kardiyomiyopati
KRT	kardiyak resenkronizasyon tedavisi
KY	kalp yetersizliği
LA	sol atrium
LDL	düşük dansiteli lipoprotein
LVEF	sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVIDD	sol ventrikül diyastolik iç çap
LVIDS	sol ventrikül sistolik iç çap
MI	miyokard enfarktüsü
MRA	mineralokortikoid reseptör antagonisti
NSTEMI	ST segment elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü
NT-proBNP	N-terminal proBNP
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
ODEF-KY	orta değer ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
PLT	trombosit
PND	paroksizmal noktürnal dispne
PTCA	perkütan translüminal koroner anjiyoplasti
RA	sağ atrum
RAAS	renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RV	sağ ventrikül
sPAB	sistolik pulmoner arter basıncı
SV	sol ventrikül
TnT	troponin T
TSH	tiroid stimulan hormon
WBC	lökosit

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
3.1. Beckman Coulter ve Cobas 6000 cihazlarında tam kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerin referans aralıkları	21
4.1. Hastaların genel demografik özellikleri	26
4.2. Hastaların koroner arter hastalığı risk faktörleri	26
4.3. Hastaların laboratuvar verileri	27
4.4. Hastaların ekokardiyografi verileri	28
4.5. Anemi ile CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	28
4.6. Miyokardial hasar ile CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	29
4.7. Karaciğer etkileşimi ile CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	29
4.8. Böbrek disfonksiyonu ile CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	30
4.9. TSH düzeyi yüksek olanlarda CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	30
4.10. Karaciğer etkileşimi ile lineer ilişkili hsCRP ve NT-proBNP değerlerinin korelasyon analizi	31
4.11. Anemi ve böbrek yetersizliğinde lineer ilişkili CA125, hsCRP ve NT-proBNP değerlerinin korelasyon analizi	31
4.12. Miyokard hasarı ile lineer ilişkili NT-proBNP değerlerinin korelasyon analizi	32
4.13. Böbrek disfonksiyonu+anemi durumuyla CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	32
4.14. Miyokard hasarı+anemi durumuyla CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	33
4.15. Böbrek disfonksiyonu+miyokard hasarı durumuyla CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması	33

1.GİRİŞ

Kalp yetersizliği, kalbin sistemik perfüzyonu ve vücudun metabolik ihtiyacını karşılayamadığı veya yükselmiş ventrikül dolum basıncı pahasına karşıladığı, çeşitli yapısal ve fonksiyonel kardiyovasküler hastalıklar sonucu ortaya çıkan, tipik semptomlarla karakterize(nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk) ve belirtilerin(artmış juguler venöz basınç, pulmoner krepitasyon ve periferik ödem) eşlik edebildiği klinik sendromdur. Kalp yetersizliği büyük ölçüde klinik ve yatakbaşı tanıdır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidansı giderek artmaktadır ve hastane yatışlarının en sık nedenlerinden birisidir. Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde 5,2 milyon kalp yetersizliği hastası olduğu saptanmıştır. Dünya genelinde ise bu rakamın 23 milyonu bulunduğu tahmin edilmektedir (1). Kalp yetersizliği akut veya kronik olabilir. Akut kelimesi şiddetten ziyade zamanın bir göstergesidir (2). Akut miyokard enfarktüsü, çok hızlı bir taşiaritmi, infektif endokardit seyrinde ortaya çıkan akut kapak yetmezliği akut kalp yetersizliğine neden olabilir. Sıklıkla sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği ayrımı yapılır (3). Diyastolik kalp yetersizliği olan hastalar, kalp yetersizliğinin belirti ve/veya bulgularına sahiptir, ancak ejeksiyon fraksiyonu $>40-50$ 'dir (4). Güncel klinik yaklaşım da düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği(DEF-KY, HFrEF, $EF < 40$), orta değer ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği(ODEF-KY, HFmrEF, $EF 40-50$), korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği(KEF-KY, HFpEF, $EF > 50$) olarak sınıflandırmadır. ODEF-KY hastalarında muhtemel hafif sistolik disfonksiyon vardır ve diyastolik disfonksiyon özelliklerini taşırlar(5). Kalp yetersizliği sağ kalp yetersizliği yada sol kalp yetersizliği şeklinde de olabilir. Sağ kalp yetersizliğinde, sağ ventrikülün kanı pulmoner arterlere atmasında problem vardır veya kan sağ atriyum ve sistemik venlerde göllenmektedir. Sol kalp yetersizliğinde, sol ventrikülün kanı aortaya atmasında yetersizlik vardır veya kan sol atriyum ve pulmoner venlerde göllenmekte, pulmoner konjesyon bulgularına yol açmaktadır (6).

Kalp yetersizliği hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı arttırmaktır. Klinik çalışmaların odak noktası önceleri mortalite iken, KY ile ilişkili hastane yatışlarını önlemenin de hastalık ve sağlık sistemleri için önemli olduğu farkedilmiştir (7) .

Mortalite ve hastaneye başvuru oranlarındaki azalmanın her ikisi de, etkili tedavilerin KY'nin ilerleyici kötüleşmesini önleme veya azaltma başarısını yansıtmaktadır(8). Bu durum sıklıkla sol ventrikülde tersine yeniden şekillenme ve dolaşan natriüretik peptit konsantrasyonlarında azalma ile beraberdir (9,10). 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 (11). Bu, kısmen ölçümlerin zor olması, kısmen de önceki çalışmalarda bu sonlanım noktalarını iyileştiren tedavilerden bazılarının sağkalımı azalttığına gösterilmesi ile ilişkilidir (12,13). DEF-KY hastalarında üç nörohumoral antagonist -bir ACEİ(veya ARB), bir beta-bloker ve bir mineralokortikoid reseptör antogonisti- sistolik KY seyrinin değiştirilmesinde temel teşkil eder ve her hastada verilmesi en azından düşünülmelidir. Bunlar sıklıkla konjesyon belirti ve bulgularını rahatlatmak için verilen bir diüretik ile bir arada kullanılmaktadır(14).

Özellikle dilate kardiyomyopatiye kalp yetersizliğinin altında yatan mekanizmalarında genetik, otoimmün ve viral enfeksiyonlar yer almaktadır. Dilate KMP'li olgularda kontraktıl proteinler, mitokondrial proteinler, kardiyak beta-1 ve muskarinik reseptörler gibi çeşitli kardiyak proteinlere karşı gelişmiş otoantikolar tespit edilmektedir. Bu nedenle kardiyak otoantikoların uzaklaştırılması dilate KMP'li olgularda ventriküler hemodinamiyi düzeltebilir. Otoimmün hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılan immunoabsorbsiyon dolaşımdaki otoantikoları temizleyebilen bir yöntemdir ve dilate KMP'li olguların bir bölümünde tedavi seçeneği olma özelliğine sahiptir. Sınırlı sayıda hasta grupları içeren yeni çalışmalar, dilate KMP'de immunoabsorbsiyonla otoantikoların uzaklaştırılmasının , kardiyak fonksiyonlar ile yaşam kalitesini düzelttiğini ve miyokardiyal inflamasyonu azalttığını göstermektedir. İmmunoabsorbsiyon tedavisi dilate KMP tedavisinde umut verici yeni bir tedavi seçeneği olsa da, mortalite ve morbidite üzerine etkisini ortaya koyacak büyük çaplı, randomize, prospektif, çok merkezli çalışmalardan elde edilecek verilere ihtiyaç vardır (15).

Non-kardiyovasküler patolojileri olan hastaların(örn: anemi, pulmoner, renal veya hepatik hastalık) kalp yetersizliğine benzer veya eşdeğer semptomları olabılır ve herbiri kalp yetersizliği sendromunu karmaşıklştırabilir veya kötüleştirebilir.

Kalp yetersizliğinde çeşitli nedenlere bağlı olarak diğer organlarla etkileşim meydana gelmekte ve bunun sonucunda bu organlarda disfonksiyon gelişmektedir. Başlıca miyokardiyal, hepatik, renal, serebral, miyeloid ve tiroidal etkileşimler ortaya çıkmakta ve kalp yetersizliğine sekonder olarak organ işlevlerinde disfonksiyonlar gelişmektedir. Bu durum kalp yetersizliğini kötüleştirmekte ve hastaların klinik seyirlerini ağırlaştırmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Kalp yetersizliği, normal dolum basıncına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına) kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, yapısal ve işlevsel kardiyak bozukluklar şeklinde tanımlanabilir. Klinik olarak kalp yetersizliği kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.

2.1. Kalp Yetersizliğinin Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde KY'ye rastlanmakta, KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde $\geq 10\%$ 'a kadar yükselmektedir. KY'nin pek çok nedeni vardır ve nedenler dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler gösterir. KY hastalarının en az yarısında EF düşüktür (DEF-KY). DEF-KY, patofizyoloji ve tedavi stratejileri açısından en iyi anlaşılan KY tipi olup, birçok kılavuzun da odak noktasını oluşturmaktadır. Hipertansiyon ve diyabet olasılıkla pek çok olguda katkıda bulunan etmenler olsa da, koroner arter hastalığı, sistolik KY olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir. Sistolik KY'nin geçirilmiş viral enfeksiyonlar (teşhis edilebilmiş veya edilememiş), alkolün kötüye kullanımı, kemoterapi (örn. doksorubisin veya trastuzumab) ve 'idiyopatik' dilate kardiyomyopati (sebebi bilinmemesine rağmen bazı olgularda genetik temelli olabilir) gibi başka pek çok sebebi vardır. KEF-KY, DEF-KY'ye göre daha farklı etiyolojik ve epidemiyolojik görünüş sergilemektedir. KEF-KY'li hastalar, DEF-KY hastalarına göre daha yaşlı, sıklıkla kadın cinsiyette ve genellikle daha obez hastalardır. Bu grup hastada koroner kalp hastalığına daha az, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyona (AF) ise daha sık rastlanmaktadır. KEF-KY hastalarının prognozu DEF-KY hastalarına göre daha iyidir (aşağı bakınız).SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda, miyokart hasarı (örn. miyokart enfarktüsü) sonrası geriye kalan miyositlerde ve ekstraselüler matrikste maladaptif değişiklikler gözlenir. Ventrikülde genişleme ile patolojik yeniden şekillenme (remodeling) ve kasılmanın azalması (düşük EF bu durumun ölçütlerinden biridir) bu değişikliklerin sonuçlarıdır. Tedavi edilmemiş sistolik işlev bozukluğunun karakteristik özelliği, başlangıçta

hastada belirtiler olmasa bile, bu değişikliklerin zaman içinde giderek kötüleşmesi, SV genişlemesinde artış ve EF'de düşüştür. Bu olumsuz ilerlemeden iki farklı mekanizmanın sorumlu olduğu düşünölmektedir. İlki, ilave miyosit ölümüne yol açacak yeni olayların gelişmesidir (örn. tekrarlayan miyokart enfarktüsü). Diğeri ise, sistolik işlevlerdeki azalmanın tetiklediği, özellikle nörohümorale aktivasyon gibi, sistemik yanıtlardır. (16)

KY'de aktive olan iki anahtar nörohümorale sistem, renin-angiotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemidir. Bu sistemik yanıtlar, yeni miyokart hasarına ek olarak, kan damarları, böbrekler, kaslar, kemik iliği, akciğer ve karaciğere de zarar verirler ve miyokardın elektriksel stabilitesinin bozulmasının da dahil olduğu KY ile ilişkili pek çok klinik durumdan sorumlu olan patofizyolojik kısır döngüyü oluştururlar. Bu iki anahtar sürecin engellenmesi, KY'nin etkili tedavilerinden çoğunun temelini oluşturur. Klinik olarak, sözü edilen değişiklikler yaşam kalitesini ve işlevsel kapasiteyi kötüleşiren, hastane başvurusunu gerektiren dekompanseasyon ataklarına yol açan (çoğunlukla tekrarlayıcı ve maliyeti yüksektir) ve genellikle pompa yetersizliği veya ventriköl aritmiler nedeniyle erken ölümlere sebep olan belirtilerin gelişimi ve zaman içerisinde kötüleşmesi ile ilişkilidir. KY hastalarının sınırlı kardiyak rezervi, aynı zamanda, atriyumların kasılmasına, sol ventrikölün eşzamanlı (senkron) olarak kasılmasına ve sağ ile sol ventriköl arasında normal bir ilişkinin varlığına bağlıdır. Bunlardan herhangi birini etkileyen olaylar [örn. AF gelişimi, sol dal bloğu gibi ileti bozuklukları veya anemi gibi kalbe ek hemodinamik yük bindiren durumlar] akut dekompanseasyona neden olabilmektedir. Tedavide modern çağın başladığı 1990'lı yıllardan evvel, hastaların %60-70'i tanı konulduktan sonra 5 yıl içinde ölmekte ve pek çok ölkede kötüleşen belirtilerle hastane başvuruları, epidemiler halinde, sık ve tekrarlayıcı nitelikte seyretmekteydi. Etkili tedaviler bu iki sonucu da iyileştirmiş, son yıllarda hastaneye yatışlarda %30–50 oranında, mortalitede ise daha küçük ama anlamlı oranda göreceli bir azalma sağlanmıştı. (16)

2.2. Kalp Yetersizliği Ciddiyetinin Sınıflaması

En sık kullanılan sınıflama sistemi New York Kalp Cemiyeti (NYHA) tarafından geliştirilen ve KY'nin fonksiyonel kapasite üzerine etkisini ölçen sınıflamadır. Sınıflama sistemi KY semptomlarının ortaya çıkması için gereken efor

derecesine göre hastaları dört fonksiyonel sınıfta inceler. Sınıf I- Kalp hastalığı olan ancak fiziksel aktivitede kısıtlama olmayan hastalar. Sıradan fiziksel aktivite halsizlik veya dispne gibi kalp yetersizliği semptomlarına neden olmaz. Sınıf II- Kalp hastalığı olan ve fiziksel aktivitede hafif kısıtlama olan hastalar. Kalp yetersizliği semptomları sıradan fiziksel aktivite sırasında ortaya çıksa da, istirahatte olmaz. Sınıf III- Kalp hastalığı olan ve fiziksel aktivitede ciddi kısıtlama olan hastalar. Kalp yetersizliği semptomları sıradan fiziksel aktiviteden daha az işyükünde ortaya çıkar, ancak istirahatte semptom yoktur. Sınıf IV- Kalp hastalığı olan ve herhangi bir fiziksel aktivite sırasında rahatsız olan hastalar. Semptomlar istirahat sırasında bile olur. ACC/AHA kılavuzlarına göre kalp yetersizliği gelişiminde dört evre vardır.

Evre A- Kalp yetersizliği gelişimi açısından yüksek riskli olan ancak yapısal kalp hastalığı veya KY semptomu olmayan hastalar.

Evre B- Yapısal kalp hastalığı olan ancak KY semptom ve bulguları olmayan hastalar.

Evre C- Yapısal kalp hastalığı olan ve daha öncesinde veya halen devam eden KY semptomları olan hastalar. Bu evrede olan hastaların NYHA'ya göre fonksiyonel sınıflaması farklı olabilir.

Evre D- Özel girişim gerektiren dirençli KY. Bu evreye NYHA'ya göre fonksiyonel sınıf IV ve dirençli KY hastaları dahildir.

Bu evreleme sistemi KY'nin progresif doğasını göstermekle beraber her bir evre için uygun tedavi yaklaşımını da belirler (17).

2.3. Kalp Yetersizliğinin Prevalansı

Nüfusun yaşlanması ve modern tedavi yöntemleri ile kalp hastalarının yaşam süresinin uzaması kalp yetersizliği prevalansının artmasına neden olmuştur. Tedavide ilerlemelere rağmen kalp yetersizliği hastalarında ölüm oranı kabul edilemeyecek kadar yüksektir (18). Kalp yetersizliğinin insidansını, prevalansını ve prognozunu gösteren toplum tabanlı değerlendirmelerin eksikliği nedeniyle problemin boyutu kesin olarak değerlendirilememektedir (19,20). Kalp yetersizliğinin varlığını göstermek için belirti ve bulgulara dayalı en az altı kalp yetersizliği skorlama metodu geliştirilmiştir. Kalp yetersizliğinin klinik tanı kriterlerine genel olarak hikaye, fizik muayene ve akciğer radyografisi dahildir (21-23). Dünya genelinde kalp yetersizliği

prevalansı ve insidansı epidemik düzeylere ulaşmaktadır. Kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon, ölümlerde ve kalp yetersizliği hastalarının bakımına bağlı harcamalarda artış buna kanıt olarak gösterilebilir. Dünya genelinde KY yaklaşık 23 milyon insanı etkilemiştir. En son epidemiyolojik verilere göre ABD de 20 yaş ve üzerinde 5,1 milyon kalp yetersizliği hastası vardır. 2030 yılında ise ABD de KY prevalansında %25 artış olacağı tahmin edilmektedir (24). Avrupada genel popülasyonda semptomatik kalp yetersizliği prevalansı ABD ile benzer olup %0,4-%2 dir(25). KY prevalansı yaşla beraber katlanarak artış gösterir. Kalp yetersizliği 65 yaş üzerinde olan insanların %4-8'ni etkilmektedir. Tüm yaş gruplarında kalp yetersizliği insidansının kadınlarda erkeklere göre düşük olmasına rağmen, uzun yaşam beklentisinden dolayı kadınlar kalp yetersizliği vakalarının en az yarısını oluşturmaktadır. 80 yaş ve üzerinde kalp yetersizliğinin genel prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (24). ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında siyahilerde, özellikle de siyahi erkeklerde yaşa göre kalp yetersizliği insidansı en yüksek bulunmuştur. Siyahilerde kalp yetersizliği insidansının yüksek olması bu popülasyonda aterosklerotik risk faktörlerinin daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir (26). MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) kalp yetersizliği gelişme riskinin siyahilerde en yüksek olduğunu göstermiştir (24). Avrupa ve Kuzey Amerikada 40 yaşında ömür boyu kalp yetersizliği gelişme riski %20 dir. Mevcut tedaviler miyokard enfarktüsü, kapak hastalığı ve aritmisi olan hastaların daha uzun yaşamalarına olanak sağladığı için kalp yetersizliği genel prevalansında artış görüleceği düşünülmektedir. Popülasyon bazlı çalışmaların eksikliğinden dolayı gelişmekte olan ülkelerde kalp yetmezliği prevalansı ve gelişme riski ile ilgili bilgiler çok azdır (27)

2.4. Kalp Yetersizliğinin İnsidansı

KY insidansı da prevalans gibi yaşla birlikte artış göstermektedir(28,29). Framingham Kalp Çalışmasında her ardışık on yılda KY insidansı yaklaşık ikiye katlanmıştır. Yıllık insidans erkeklerde 35-64 yaş arasında 2/1000'den 65-94 yaş arasında 12/1000'e yükselmiştir. İleri yaşlarda artmış risk azalmış yaşam beklentisi ile dengelendiğinden 40 yaş üzerinde ömür boyu KY gelişme olasılığı %20'dir (29).

2.5. Kalp Yetersizliği İçin Predispozan Durumlar

1970'li yıllarda Avrupa ve ABD'de hipertansiyon, koroner arter hastalığı özellikle de miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliğinin primer nedenleri idi (30). Koroner arter hastalığı ve diyabet daha yüksek oranda kalp yetersizliğinden sorumlu iken tanı ve tedavideki gelişmelerden dolayı hipertansiyon ve kapak hastalıkları kalp yetersizliğinden daha az sorumlu hale gelmiştir (31-33). Framingham çalışmasında, 40 yıldan uzun süreli takipte, kalp yetersizliğinin nedeni olarak koroner arter hastalığının prevalansı, erkeklerde her 10 yıl için %41 kadınlarda %25 artmıştır. Kalp yetersizliği nedeni olarak diyabet prevalansı her 10 yıl için %20 artmıştır (31). Klinik alışmalar koroner arter hastalığı prevalansının daha yüksek olduğunu (%60-65) ne surmektedir. Ancak bu çalışmalara hipertansiyon, diyabet ve diyastolik disfonksiyonu olanlar alınmadığından hastalar seçilmiş grubu temsil ediyordu (34). İşkemik kardiyomiyopati, batı ülkelerinde sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğinin en sık nedenidir. İşkemik kardiyomiyopati tanısı, daha öncesinde miyokard enfarktüsü geçiren, hiberne miyokardı olan veya koroner anjiyografide ciddi koroner arter hastalığı saptanan olgularda kalp yetersizliği varlığında konur.

Hipertansiyonun tüm evrelerinde kalp yetersizliği riski artmıştır. Framingham Kalp alışması verilerine göre, 40 yaş üzerinde yaşam boyu kalp yetersizliği gelişme riski, kan basıncı >160/100 mmHg olan hastalarda kan basıncı <140/90 mmHg olanlara göre iki kat yüksek görülmüştür (29). Kalp yetersizliği gelişme riski kan basıncının artması ile birlikte artış göstermektedir. Kan basıncında orta derecede artış bile uzun dönemde risk artışına katkıda bulunmaktadır (30). Koroner arter hastalığı, diyabet, sol ventrikül hipertrofisi veya kapak hastalığının hipertansiyona eşlik etmesi kalp yetersizliği riskini artırmaktadır (30). rnek olarak Framingham çalışmasında kalp yetersizliği gelişen hipertansif hastaların- %52 erkek, %34 kadın- daha öncesinde kalp yetersizliği riskini 5-6 kat artıran miyokard enfarktüsü geçirdiği görülmüştür. Anjina, miyokard enfarktüsü kadar olmasa da kalp yetersizliği riskini yükseltir. Diyabet, sol ventrikül hipertrofisi ve kapak hastalığı hipertansif hastalarda riski 2-3 kat yükseltir (30).

Post-MI: Önceden olan hipertansiyonun miyokard enfarktüsü sonrası erken yeniden şekillenme üzerine büyük etkisi olmakla beraber kalp yetersizliği riskini de artırır. Bu hastaların %40'ının hipertansif olduğu 1093 hastalık bir seride

gösterilmiştir (35). Bu serinin sonuçlarına göre hipertansif hastalarda miyokard enfarktüsü sonrası erken yeniden şekillenme olasılığı normotansif hastalara göre daha yüksektir. Ayrıca, hospitalizasyon sırasında hipertansif hastalarda kalp yetersizliği insidansı önemli derecede yüksek bulunmuştur. Ortalama iki yıllık takipte özellikle 65 yaş üzeri hipertansif hastalarda hastaneye yatış gerektiren kalp yetersizliği insidansının önemli derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.

2.6. Patofizyoloji

Nörohumoral adaptasyon: Sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve antidiüretik hormon kalp yetersizliğine cevap olarak aktive olan esas nörohumoral sistemlerdir. Bu hormonal değişiklikler sistolik ve diyastolik kalp yetersizliğinin her ikisinde de görülür (36-38).

Sempatik sinir sistemi: Kardiyak debide düşüşe ilk yanıtlardan biri adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin salınımında artış ve geri alımında azalma ile sonuçlanan sempatik sinir sistemi aktivasyonudur. Normalde norepinefrin salınımını inhibe eden periferik alfa-2 adrenoreseptör fonksiyonunun down-regulasyonu da kalp yetersizliğinde sempatik sinir sistemi aktivasyonuna katkıda bulunur (39). Kalp yetersizliğinin başlangıcında katekolaminle tetiklenmiş artmış ventrikül kontraktilitesi ve kalp hızı özellikle egzersiz sırasında kardiyak debiyi korur. Ancak ventrikül fonksiyonunun progresif olarak bozulması ile bu mekanizma yetersiz kalır (40). Sempatik aktivite artışı başlangıçta kalbin önyükünü artırmakla kan basıncının normal kalmasını sağlayan sistemik ve pulmoner vazokonstriksiyona ve artmış venöz tonusa neden olur. Renal vazokonstriksiyon (norepinefrin ve anjiyotensin II aracılığı ile) primer olarak efferent arteriolde olur. Bu da azalmış böbrek kan akımına rağmen glomeruler filtrasyonun korunmasını sağlar. Norepinefrin ve anjiyotensin II, proksimal tübülde sodyum reabsorpsiyonuna yol açarak kalp yetersizliği için karakteristik olan sodyum retansiyonuna sebep olur. Sempatik aktivasyon, kardiyak disfonksiyonun ciddiyeti ile korelasyon gösteren plazma norepinefrin düzeyinin artışına neden olur (41). Sempatik aktivitede kronik artış, kardiyak beta-adrenerjik reseptör sıklığında azalma ve down-regulasyonu ile reseptörleri fizyolojik olaylarla ilişkilendiren sinyal kaskadının desensitizasyonuna sebep olur. Bu da zayıflamış kronotropik ve inotropik yanıtı neden olur. Ayrıca, kronik olarak artmış beta-adrenerjik reseptör stimülasyonu, fetal protein izoformu re-ekspresyonu ve apoptoz

veya nekrozla kardiyomiyosit kaybına yol açarak progresif miyokardiyal disfonksiyona katkıda bulunur ve moleküler ve hücresele düzeyde anomalilere neden olur (42).

Renin anjiyotensin sistemi: Kalp yetersizliğinde renal renin salınımı stimülasyonu yapan mekanizmalar (afferent glomerüler arterlerde azalmış gerilme, makula densada azalmış klorid konsantrasyonu, artmış beta-1 adrenerjik aktivite) aktive olmuştur. Bundan başka anjiyotensin II'nin böbrek, damarlar, böbreküstü bezi ve beyin gibi çeşitli dokularda sentezlendiğini gösteren kanıtlar vardır. Bu nedenle plazma renin aktivitesinin veya anjiyotensin II konsantrasyonunun ölçülmesi doku anjiyotensin II aktivitesini olduğundan az gösterir. Örnek olarak stabil kronik kalp yetersizliği hastalarında düşük debi durumuna ve böbrek sodyum tutulumuna rağmen plazma renin aktivitesi normaldir (43). Kalp yetersizliğinin deneysel modellerinde bu durumda intrarenal renin-anjiyotensin aktivitesinde artış olabileceği öne sürülmektedir (44). Karşılaştırma yapmak gerekirse plazma renin aktivitesi yeni başlangıçlı veya ciddi semptomatik kalp yetersizliği hastalarında önemli derecede artmıştır (36,38,43). Anjiyotensin II renal sodyum geri emilimini artırarak, sistemik ve renal vazokonstriksiyon yaparak norepinefrin ile benzer etkiler gösterir. Anjiyotensin II miyosit ve diğer hücreleri direkt etkileyerek miyosit hipertrofisi, fetal protein izoformlarının re-ekspresyonuna neden olur, miyosit apoptozu ve interstisyel matrikste değişiklikler yaparak patolojik yeniden şekillenmeyi tetikler.

Antidiüretik hormon: Kalp yetersizliğinde düşük kardiyak debi, aortik baroreseptörler ve karotid sinus stimülasyonu yaparak antidiüretik hormon salınımına ve susuzluk stimülasyonuna neden olur. Artmış ADH düzeyi vasküler düz kaslarda bulunan V1a reseptörlerini stimüle ederek artmış sistemik damar direncine ve böbreklerde toplayıcı tubullerde olan V2 reseptörleri aracılığıyla artmış su tutulumuna neden olur. Azalmış su atılımı ve susuzluk nedeniyle artmış su alımı kombinasyonu plazma sodyum konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Hiponatreminin şiddeti ile kalp yetersizliğinin şiddeti arasında korelasyon mevcuttur. Bu nedenle hiponatreminin derecesi kalp yetersizliğinde yaşam beklentisinin önemli prediktörüdür.

Atriyal natriüretik peptit (ANP) ve beyin natriüretik peptit (BNP): ANP artmış gerilime cevap olarak primer olarak atriyumdan salınır. Kalp yetersizliğinde

ANP salınımı artmıştır. Plazma ANP düzeyi hastalığın erken döneminde artış gösterir ve bu nedenle de asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun tanısında kullanılır. Kronik ve ileri evre kalp yetersizliğinde artmış ventrikül dolum basıncına cevap olarak ventrikül hücreleri de ANP ve BNP salgılar. Bu peptitlerin düzeyleri (özellikle plazma BNP) kalp yetersizliğinin tanısında ve tedavisini yönlendirmede kullanışlıdır.

2.7. Tedavinin Hedefleri

Kalp yetersizliğinde tedavinin temel hedefleri semptomlarda klinik iyileşme, mortalite ve hastaneye yatışlarda azalma, fonksiyonel kapasitede artış ve hayat kalitesinde düzelmedir(5,17). Klinik hedefleri ise hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, durdurmak veya geri çevirmek, konjesyonu kontrol altına almak, natriüretik peptid düzeylerini azaltmak, pik oksijen tüketimini arttırmak, altı dakika yürüme testi mesafesinde artış, sistolik ve diyastolik ventrikül hacimlerinde azalma sağlamaktır(45).

Kalp yetersizliğinin yönetimine; altta yatan etiyolojinin, katkıda bulunan faktörlerin ve semptomların ciddiyetinin dikkatli değerlendirilmesi ile başlanır. Daha sonra, altta yatan ve eşlik eden kardiyovasküler hastalıkları hedef alan tedavi rejimleri ile devam edilir.

2.7.1. Hipertansiyon

Birçok hastada hipertansiyon kalp yetersizliğinin primer nedenidir. Öte yandan, kalp yetersizliği olan bir hastada hipertansiyon, ventrikül üzerinde artmış hemodinamik yüke neden olur. Tedavinin hedefi, kan basıncı kontrolü sağlayarak ve sol ventrikül ardyükünü azaltarak kardiyak fonksiyonları iyileştirmek ve patolojik yeniden şekillenmenin progresyonunu azaltmaktır. Kalp yetersizliği hastalarında yaşam beklentisini iyileştirdiği için beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ve aldosteron antagonistleri tercih edilen antihipertansif ajanlardır. Beta-blokerler iskemik kalp hastalarında anjinanın rahatlamasına ve atriyal fibrilasyon olanlarda hız kontrolü sağlanmasına olanak sağlar. Beta-blokerler kardiyak dekompanseasyon riskini minimize etmek için düşük dozlarda başlanmalıdır. Bu ilaçları tolere edemeyen veya bu ilaçlara rağmen hipertansif seyreden hastalara loop diüretikler, nitratlar, bazı vazoselektif kalsiyum kanal blokerleri ve hidralazin başlanabilir (46).

2.7.2. Renovasküler Hastalık

Genellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş ve renovasküler hipertansiyonu olan bazı hastalarda, açıklanamayan kalp yetersizliği dekompanseasyonu ve ani akciğer ödemi meydana gelebilir. Ani akciğer ödemi, bilateral renal arter stenozu olanlarda tek taraflı stenozu olanlara göre daha yaygın görülür (47,48). Bilateral renal arter stenozu ve ani akciğer ödemi kombinasyonu Pickering sendromu olarak bilinmektedir (48,49). Bu sendrom bulunan hastalarda akut dekompanseasyonun tedavisi, kan basıncı kontrolü ve bazı durumlarda diürezin sağlanmasıdır. Ancak övolemik veya dehidrate olan hastalarda renal yetmezliğe neden olacağı için diürezden kaçınılmalı ve önyükü azaltan nitratlar tercih edilmelidir. Bu durum için revaskülarizasyonun etkinliğini gösteren veriler birkaç gözlemsel veri ile sınırlıdır. Bilateral renal arter stenozu ve ani akciğer ödemi nedeniyle revaskülarizasyon yapılan 87 olgunun analizinde %81 olguda renal fonksiyonlarda iyileşme görülmüş, %92 olguda ise takipte ani akciğer ödemi görülmemiştir (49). 2005 Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti/Amerikan Kalp Birliği periferik arter hastalığı kılavuzu hemodinamik açıdan anlamlı renal arter stenozu ve tekrarlayan, açıklanamayan kalp yetersizliği ve ani açıklanamayan akciğer ödemi olan hastalarda revaskülarizasyon önermektedir (50).

2.7.3. İskemik Kalp Hastalığı

Koroner ateroskleroz ABD’de kardiyomiyopatinin en sık nedeni olup, kalp yetersizliği olan hastaların %50-75’ni içerir. Bunun dışında, koroner ateroskleroz başka nedenlere bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda da görülebilir (51). İskemik kalp hastalığı olanlarda geçirilmiş miyokard enfarktüsüne bağlı sol ventrikül disfonksiyonu ve yeniden şekillenme veya kronik ancak potansiyel olarak geri dönüşümlü iskemik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliği gelişebilir (52,53). İskemik kalp hastalığı olan bütün hastalar antianjinal ve risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik tedavi almalıdır. Miyokardiyal revaskülarizasyon disfonksiyonel ancak canlı miyokardı olan seçilmiş hastalarda semptomatik durumu, egzersiz kapasitesini ve prognozu iyileştirebilir (53). Tekrarlayan akut sol ventrikül disfonksiyonu ve ani akciğer ödemi olan hastalarda revaskülarizasyon düşünülmelidir.

2.7.4. Kapak Hastalıkları

Kapak hastalığı, hastaların %10-12'sinde kalp yetersizliğinin primer nedenidir (54). Ayrıca, kalp yetersizliğinde sekonder kapak disfonksiyonu görülür. Örnek olarak ciddi dilate kardiyomyopatiye etiolojiden bağımsız olarak her zaman mitral ve triküspit kapak yetmezlikleri görülür (55). Kapak hastalığı primer veya sekonder olmasından bağımsız olarak ventrikül üzerinde hemodinamik yüke neden olarak kardiyak fonksiyonlarda daha da bozulmaya neden olur. Kapak hastalığının cerrahi tedavisi semptomların ve kardiyak fonksiyonların iyileşmesini sağlayabilir.

2.8. Farmakolojik tedavi

2.8.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ACE inhibitörleri orta veya ciddi KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda yaşam beklentisini iyileştirir (56-60). Bu nedenle tüm semptomatik ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olanlara ACEİ başlanmalıdır. Tedaviye düşük dozlarla başlanması hipotansiyon ve azotemi olasılığını azaltır (61). Eğer başlangıç tedavi tolere edilirse 1-2 haftalık aralıklarla hedef doza kadar arttırılmalıdır. Tedavi başladıktan veya doz değiştirildikten 1-2 hafta sonra periyodik olarak böbrek fonksiyonlarını ve plazma potasyum düzeyini değerlendirmek için kan örneği alınmalıdır.

2.8.2. Beta-Blokerler

Karvedilol, metoprolol süksinat ve bisoprolol NYHA sınıf II-III ve olasılıkla sınıf IV KY hastalarında yaşam beklentisini iyileştirir (62-66). İntrinsik semptomimetik aktivitesi olan beta-blokerlerden (pindolol ve asebutolol) kaçınılmalıdır (67). KY hastalarında yapılan beta-bloker çalışmaları ACEİ kullanan hastalarda yapılmıştır. Bu nedenle yaşam beklentisinde iyileşme ACE inhibitörleri etkisine ek olarak ortaya çıkmaktadır (68,69). Kalp hızının <60/dk olması, semptomatik hipotansiyon, periferik hipoperfüzyon bulguları, ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok, astım öyküsü ve iskemiye neden olan periferik arter hastalığı beta-bloker kullanımı için rölatif kontrendikasyonlardır. Tedavi en düşük dozda başlanmalı ve hedef doza ulaşana veya semptomlarda azalma olana kadar doz iki hafta aralıklarla iki defa arttırılmalıdır (67). Semptomlarda iyileşme doz bağımlı olduğu için hedef doza ulaşılmaya çalışılmalıdır. Klinik çalışmalarda hedef doza ulaşılan hasta oranı yaşlı ve komorbid hastalıkları daha fazla olanlarda genel

popülasyona göre daha fazladır. Optimal olmasa dahi yüksek dozların tolere edilemediği durumlarda düşük dozların da faydası olduğu için kullanılmalıdır (70).

2.8.3. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

Spironolakton ve eplerenon mineralokortikoid reseptörlerine bağlanarak KY hastalarında yaşam süresini uzatır (71-73). 2013 ACC/AHA KY kılavuzu, NYHA sınıf II-IV ve sol ventrikül EF<35 olan, böbrek fonksiyonları yakın takip edilebilecek ve plazma potasyum düzeyi normal olan KY hastalarına aldosteron antagonisti başlanmasını önerir (74). Spironolaktonun endokrin yan etkileri androjen ve progesteron reseptörlerine nonselektif bağlanması sonucu oluşur. Eplerenonun mineralokortikoid reseptörlerine spesifitesi daha yüksek olduğu için endokrin yan etkileri de daha azdır. Tedavi başlandıktan 1-2 hafta sonra ve daha sonra periyodik olarak kreatinin ve potasyum değerlerinin ölçülmesi önemlidir. Renal fonksiyonları bozuk olan hastalar hiperpotasemi açısından risklidirler. İleri yaş, ciddi KY, diabetes mellitus, bazal plazma potasyum yüksekliği, spironolakton dozunun >50 mg/gün olması, nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımı hayatı tehdit eden hiperpotasemi gelişimi ile ilişkili faktörlerden bazılarıdır.

2.8.4. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

2013 ACC/AHA kılavuzu ARB'lerin ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda veya ACE inhibitörlerine alternatif olarak kullanılmasını önerir (75). ACEİ/ARB kombinasyonu yalnızca beta-bloker kullanan ve MRA'yı tolere edemeyen, semptomatik DEF-KY hastaları ile kısıtlanmalıdır ve sıkı denetim altında kullanılmalıdır.

2.8.5. Digoksin

Digoksin, sistolik disfonksiyonu ve KY olan hastalarda semptomları, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ise ventrikül hızını kontrol altına almak için kullanılır. DIG çalışmasında digoksin mortalite açısından faydalı olmasa da, KY nedenli hospitalizasyonda anlamlı azalma sağlamıştır (76). Digoksin akut dekompanse kalp yetersizliğinin tedavisinde endike değildir.

2.8.6. Diüretikler

Kalp yetersizliğinin birçok klinik dışavurumu vasküler ve ekstrasvasküler alanda uygunsuz hacim genişlemesine neden olan aşırı sodyum ve su tutulumu sonucunda ortaya çıkar. Dijital ve düşük doz ACE inhibitörleri idrarda sodyum

atılımını arttırsa da, az sayıda artmış hacim yükü olan KY hastası diüretik kullanmadan sodyum dengesini koruyabilir. Diüretik yerine ACEİ kullanma girişimlerinin pulmoner ödeme ve periferik konjesyona neden olduğu görülmüştür. Klinik çalışmalarda kısa dönemde uygulanan diüretik tedavisi juguler venöz basınçta, pulmoner konjesyonda, periferik ödemde ve vücut ağırlığında azalmaya neden olmuştur. Tüm bunlar tedavi başladıktan günler sonra görülmüştür. Orta dönem takipte diüretiklerin KY hastalarında kardiyak fonksiyonlarda, semptomlarda ve egzersiz toleransında iyileşmeye neden olduğu görülmüştür (77). Bugüne kadar KY hastalarında diüretik tedaviyle ilgili uzun dönem çalışmalar olmadığı için, bu ilaçların KY'de mortalite ve morbidite üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Klinik çalışmaların retrospektif analizleri diüretik kullanımının klinik sonuçlarda kötüleşmeyle ilişkili olduğunu gösterse de, meta-analizler diüretik tedavisinin mortalitede önemli azalma sağladığını öne sürmektedir (77,78).

2.8.7. Anjiyotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi(RAAS) ve nötral endopeptidaz sistemine etki eden yeni bir sınıf tedavi ajanı geliştirilmiş[anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü(ARNI)], bu sınıfın ilk ajanı olarak LCZ696, valsartan ve sakubitri biraraya getiren molekül piyasaya sürülmüştür. Neprilisin inhibisyonu sayesinde nötral peptidler, bradikinin ve diğer peptidlerin yıkımı yavaşlamaktadır. Dolaşımdaki yüksek ANP ve BNP fizyolojik etkilerini NP reseptörlerine bağlanıp cGMP üretimini arttırarak gerçekleştirirler. Böylelikle diürez, natriürez, miyokardiyal relaksasyon ve anti-remodelingi arttırırlar. ANP ve BNP ayrıca renin ve aldosteron salınımını da inhibe ederler. Selektif AT-1 reseptör blokajı vazokonstriksiyon, sodyum ve su tutulumu ve miyokard hipertrofini azaltır(79,80). PARADIGM-HF çalışmasında DEF-KY hastalarında sakubitril/valsartan ile enalapril karşılaştırılmış, sakubitril/valsartan verilen grupta kötüleşen kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarında, kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı azalma gözlenmiştir(81). Bir ACEİ veya ARB'nin sakubitril/valsartan ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

2.8.8. I_f -kanal inhibitörleri

İvabradin sinus nodunda I_f kanallarını inhibe ederek kalp hızını yavaşlatır. Semptomatik DEF-KY veya EF≤%35 olan, sinus ritminde ve kalp hızı≥70/dk. olan

ve son 12 ayda kalp yetersizliğine bağlı yatışı olan, kanıta dayalı dozda(veya maksimum tolere edilen dozda) bir beta-bloker, bir ACEİ veya ARB ve bir MRA alan hastalarda mortalite veya kalp yetersizliğine bağlı yatıştan oluşan birleşik sonlanım noktasında azalma saptanmıştır(82).

2.9. Dilate Kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati, ventriküler dilatasyon ve sistolik disfonksiyon ile seyreden ilerleyici miyokard hastalığıdır. Ciddi kalp yetersizliğinin en önemli ve sık rastlanan nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Kalp yetersizliği tedavisinde beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (veya alternatif olarak anjiyotensin reseptör blokerleri), aldosteron blokerleri, diüretikler ve digoksin ile sağlanan ilerlemelere ve seçilmiş olgulara uygulanan biventriküler pacemaker ile sağlanan kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) yanında kardiyoverter defibrilatör gibi cihaz tedavilerine karşın mortalite ve morbidite halen çok yüksektir. (83, 89). Modern tedavi yöntemlerine karşın mortalite ve morbiditenin halen çok yüksek olmasının en önemli nedenlerinden biri, altta yatan primer nedene yönelik tedaviden ziyade bugünkü tedavi yöntemlerinin oldukça heterojen hasta popülasyonunda daha çok nörohormonal mekanizmaların düzenlenmesi üzerine kurulu olmasıdır. Tüm bu nedenlerle kalp yetersizliğinde alternatif tedavi arayışları devam etmektedir.

Çeşitli bozukluklar dilate kardiyomiyopatiye neden olabilir. Vakaların çoğunda herhangi bir etiyolojik neden bulunamamakta ve idiopatik dilate kardiyomiyopati olarak varsayılmaktadır. Yapılan bir taramada, açıklanamayan kardiyomiyopatisi olan 1230 hastada çeşitli nedenlerin göreceli sıklığı, idiopatik %50, miyokardit %9, iskemik kalp hastalığı %7, infiltratif hastalıklar %5, peripartum kardiyomiyopati %4, hipertansiyon %4, insan immün yetmezlik virüsü %4, bağ dokusu hastalıkları %3, madde kullanımı %3, doksorubisin %1, başka nedenler %10 olarak bulunmuştur (90).

2.9.1. İskemik Kardiyomiyopati

Koroner ateroskleroz ABD’de kalp yetersizliğinin en sık nedenidir (%50-75). ‘İskemik kardiyomiyopati’ terimi, iskemik miyokardiyal disfonksiyon için kullanılsa da (özellikle de Kuzey Amerika’da), 2006 Amerikan Kalp Birliği ve 2007 Avrupa Kardiyoloji Derneği’nin kardiyomiyopati sınıflandırma sistemi tarafından

desteklenmemiştir. İskemik kardiyomiyopatisi olan hastaların çoğunun bilinen koroner arter hastalığı vardır. Ancak açıklanamayan olguların %7'sinden bilinmeyen koroner arter hastalığının sorumlu olduğu gösterilmiştir (90). Bu gözlemler ve hiberne miyokardiyumun fonksiyonlarının geri dönüşümlü olması, etiyojisi bilinmeyen olgularda koroner anjiyografi yapılması gerekçesini oluşturmaktadır.

2.9.2. Stresle Tetiklenmiş Kardiyomiyopati

Geçici apikal balonlaşma, Takotsubo kardiyomiyopatisi ve kırılmış kalp sendromu olarak da bilinmektedir. Tipik olarak yoğun fizyolojik stresle tetiklenir ve daha çok postmenopozal kadınlarda olur. Ekokardiyografide veya sol ventrikülografide görülen apikal balonlaşma karakteristik bulgusudur. Sık hemodinamik bozulma, hatta kardiyojenik şoka rağmen hastaların çoğu 1-4 hafta içinde tam olarak iyileşir.

2.9.3. İnfektif Kardiyomiyopati

Viral Kardiyomiyopati: Viral enfeksiyon miyokarditin en sık nedenidir ve dilate kardiyomiyopati gelişimine de katkısı vardır. Miyokardiyumu etkileyen virüslere parvovirus B19, insan herpesvirus 9, adenovirus, ekovirus, sitomegalovirus ve insan immünyetmezlik virüsü örnek gösterilebilir. Enfeksiyonun erken evresinde ilk immün yanıt viremiyi sınırlar ve miyokardit oluşumuna karşı korur. Ancak bu immün yanıt yeterli olmazsa virus vücuttan tam elimine edilemez. Bu halde virüs reseptör aracılığı ile kardiyomiyosit içine girerek direkt sitotoksik etkiyle veya persistan viral genom fragmanlarının tetiklediği ters otoimmün yanıtla hasara neden olabilir (91-93).

2.9.4. Dilate Kardiyomiyopatinin Genetik Nedenleri.

İdiopatik dilate kardiyomiyopati hastaların %50'sinde hastalığın ailesel olduğu tahmin edilmektedir. Aile öyküsü ve hasta yakınlarının detaylı fizik muayenesi dışında ailesel ve ailesel olmayan hastalığı ayırt edecek klinik veya histolojik kriter yoktur. Kalıtım genellikle otozom dominant olup, otozom resessif, X'le ilişkili ve mitokondriyal kalıtımda da gösterilmiştir.

Kalıtımsal Sendromlar. Dilate kardiyomiyopati çeşitli nöromusküler hastalıkların, kalıtımsal hemokromatozların, kalıtımsal sideroblastik anemi ve talaseminin sık görülen ve önemli bir parçasıdır.

Hipertrofik Kardiyomiyopati. Bu hastaların az bir kısmında uzun dönemde dilate kardiyomiyopatinin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerine benzer şekilde miyokard duvar kalınlığında incelme, sistolik performansta azalma ve ventrikül çaplarında artış olur (94).

2.9.5. Toksik Kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati çeşitli toksik ajanların direkt etkisi sonucunda gelişebilir.

Alkol-Patogenez ve yatkınlık yaratan faktörler tam olarak aydınlatılmasa da aşırı alkol tüketimi miyokard disfonksiyonuna yol açabilir. Alkolün serbest oksijen radikalleri üzerinden ve protein sentezinde defekte neden olarak kardiyomiyositlere toksik etki ettiğine inanılmaktadır. Alkolik dilate kardiyomiyopati gelişme riski günlük ortalama alkol alımı ve alım süresi ile ilişkilidir. Kişisel yatkınlık da önemli bir faktördür. Tipik bulgu, düşük ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül dilatasyonudur. Erken dönemde tanı aldığında alkolün bırakılması ile kardiyak fonksiyonlarda dramatik iyileşme görülür.

Kokain- Kokain kullanımı kardiyomiyopati ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu ilişki tam anlaşılammıştır. Genç hastalarda açıklanamayan kardiyomegali ve kalp yetersizliği kokain kullanımı olsalığını düşündürmelidir. Olası mekanizmalar direkt toksik etki, kokainle tetiklenmiş hiperadrenerjik durum ve parenteral kullananlarda enfektif kardiyomiyopati olabilir.

İlaçlar- Bir grup ilaç kardiyomiyopati gelişimi ile ilişkili bulunmuştur ve ilacın kesilmesinin kardiyak fonksiyonların iyileşmesiyle sonuçlandığı görülmüştür. Antrasiklin, trastuzumab ve siklofosfamid kardiyak toksisite ile ilişkili bulunmuştur. Trastuzumab meme kanserinin tedavisinde kullanılan c-erbB-2 reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. C-erbB-2 reseptörünün kardiyak gelişmede ve kardiyoproteksiyonda önemli rol oynaması nedeniyle bu ilacın kardiyotoksik olma olasılığı vardır (95).

2.9.6. Peripartum Kardiyomiyopati

Geç gebelik ve erken postpartum dönemde oluşan dilate kardiyomiyopatinin seyrek nedenlerindedir. Tanı diğer kardiyomiyopati nedenlerinin dışlanması ile konur (96).

2.9.7. Taşikardi İle İlişkili Kardiyomiyopati

Ventrikül hızı 130-200/dk olan atriyal fibrilasyon, atriyoventriküler nodal reentran taşikardi ve preeksitasyon sendromunda kardiyomiyopati geliştiği bildirilmiştir (97-100). Taşikardi hızı ile sol ventrikül disfonksiyonu arasında korelasyon mevcuttur (101). Mekanizma tam açık olmasa da azalmış miyokard kontraktilitesi, miyokard yapısında bozulma ve kalsiyum duyarlılığında azalma olduğu (102,103) ve uygun tedavi ile miyokard disfonksiyonunun tam olarak iyileştiği görülmüştür (101).

Sarkoidoz- Kardiyak sarkoidozun klinik manifestasyonu granülomatöz iltihabın yerleşim ve yayılımına bağlıdır. Reversible dilate kardiyomiyopatiye ek olarak, ileti bozuklukları, atriyal ve ventrikular aritmiler, perikardit, papiller kas tutulumuna bağlı kapak disfonksiyonu ile prezente olabilir.

2.9.8. Otoimmün Etiyoloji

Otoimmün mekanizma dilate kardiyomiyopati olgularının önemli bir bölümünde altta yatan etiyolojik neden olarak bulunmaktadır. Otoimmün süreç miyosit hasarına yol açan nedenleri ortaya çıkarır. Örneğin viral enfeksiyon sonrası viral proteinlerle kardiyak moleküllerin benzerliği sözkonusu ise bu durum aynı zamanda kardiyak proteinleri hedef alan otoantikörlerin oluşumuna yol açar (101).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kalp yetersizliğinde çeşitli nedenlere bağlı olarak diğer organlarla etkileşim meydana gelmekte ve bunun sonucunda bu organlarda disfonksiyon gelişmektedir. Başlıca miyokardiyal, hepatik, renal, serebral, miyeloid ve tiroidal etkileşimler ortaya çıkmakta ve kalp yetersizliğine sekonder olarak organ işlevlerinde disfonksiyonlar gelişmektedir. Bu durum kalp yetersizliğini kötüleştirmekte ve hastaların klinik seyirlerini ağırlaştırmaktadır.

Çalışmada bu konu ele alınarak miyokardiyal, hepatik, renal, miyeloid ve tiroidal hasar göstergelerine göre organ disfonksiyonu gelişen olguların klinik karakteristiklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. 25 Eylül 2014 tarih ve 04 sayılı Etik Kurul onayı alınarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi'nde tek merkezli olarak Kardiyoloji Kliniği veya Yoğun Bakıma yatan hastalar yatan hasta olarak, Kardiyoloji Polikliniğine ayaktan başvuran hastalar poliklinik hastası olarak çalışmaya alındı.

Çalışmada yaklaşık iki yıllık süreçte 18 yaş üstü, EF %40'ın altında kalp yetersizliği tanısı almış 446 hastanın klinik verileri ve laboratuvar verileri prospektif ve retrospektif olarak dosyalarındaki mevcut bilgilerden kaydedildi. Hastaların klinik karakteristikleri olarak kalp yetersizliği etiyojileri, koroner arter hastalığı risk faktörleri, medikal tedavileri, cerrahi olmayan cihaz tedavileri, komorbid durumları, semptom ve bulguları, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi verileri, altı dakika yürüme testi mesafesi kaydedildi. EF değeri olarak iki boyutlu ekokardiyografi ile apikal dört oda ve apikal iki oda görüntülerinin ortalaması alınarak modifiye Simpson yöntemiyle elde edilen değer kabul edildi. Organ disfonksiyonlarını gösterecek veri olarak laboratuvar bulguları kaydedildi.

Renal disfonksiyon olarak eGFR ve kreatinin değeri kriter alındı, eGFR değeri Cockcroft-Gault formülü ile hesaplandı. Kalp yetersizliğine bağlı olarak miyokardiyal hasarı olan hastalar olarak TnT ve CK-MB değerlerinden her ikisi yüksek olan[(TnT>0.014 ng/ml ve CK-MB>4.94 ng/ml, (kadınlarda >2.88 ng/ml)]hastalar analiz edildi. Karaciğer etkileşimi olarak AST>40 U/L ve ALT>41 U/L birlikteliği ele alındı. Anemi olarak erkeklerde Hgb<13.5 g/dl, kadınlarda Hgb<12 g/dl olması kabul edildi. Tiroid disfonksiyonu olarak TSH değeri 0.27-4.2

μ U/ml arasında olmayan hastalar ele alındı. Tam kan sayımı Beckman Coulter cihazında, biyokimyasal parametreler ise Cobas 6000 cihazında çalışıldı(Tablo 3.1)

Organ disfonksiyonu gelişimi açısından klinik belirleyicilerin ortaya konulması çalışmanın primer sonlanım noktası olarak ele alındı. Araştırma tanımlayıcı nitelikte olup gözlemsel tasarımla yürütüldü.

Tablo 3.1 Beckman Coulter ve Cobas 6000 cihazlarında tam kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerin referans aralıkları

Parametre adı	Birim	Referans Aralığı
Sodyum	mEq/L	135-150
Potasyum	mEq/L	3.5-5.5
Kreatinin	mg/dl	0.7-1.2
BUN(kan üre azotu)	mg/dl	6-20
Glukoz	mg/dl	70-110
hsCRP	mg/L	<3.8
CA125	U/ml	0-35
NT-proBNP	pg/ml	0-450
TnT(troponin T)	ng/ml	0-0.014
CK-MB(kreatinin kinaz-kas beyin)	ng/ml	0-2.88(*0-4.94)
Miyogloblin	ng/ml	28-72(*25-58)
T-kolesterol	mg/dl	0-200
HDL-kolesterol	mg/dl	35-55(*45-65)
LDL-kolesterol	mg/dl	0-100
Trigliserid	mg/dl	0-200
Albümin	g/dl	3.5-5.2
T-protein	g/dl	6-8.5
AST	U/L	0-40
ALT	U/L	0-41
GGT(gama-glutamil transferaz)	U/L	8-61
ALP(alkalen fosfataz)	U/L	40-130
Total bilirubin	mg/dl	0-1.1
Direkt bilirubin	mg/dl	0-0.2
Ürik asit	mg/dl	3.4-7(*2.4-5.7)
Hgb(hemoglobin)	g/dl	13.5-15.5(*12-14)
Htc(hematokrit)	%	39.5-50.3
WBC(lökosit)	/ μ l	4300-10300
PLT(trombosit)	/ μ l	156000-373000
sT3	pg/ml	2.7-4.3
sT4	ng/ml	0.93-1.7
TSH(tiroid stimulan hormon)	μ U/ml	0.27-4.2

*kadınlar için normal kabul edilen referans aralığı

Verilerin analizi IBM SPSS 21 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Nicel veriler ort +/- std sapma kategorik veriler ise frekans ve % olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Kikare testi kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Veriler normal dağılıma uygunluk göstermediği için grup sayısı 2 olan değişkenlerle karşılaştırma yapıldığında Mann Whitney U Testi, Grup sayısı 2'den fazla olan değişkenlerle karşılaştırma yapıldığında Kruskal Wallis Testinden yararlanılmıştır. Yaklaşık aralıklı ya da aralıklı ölçeklerle elde edilmiş, normal dağılım göstermeyen ve aralarında doğrusal bağıntı bulunması şart olmayan değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Ayrıca sıralı ya da yaklaşık aralıklı skordardan oluşan değişkenler arasındaki ilişki Kendall Tau b katsayısı ile analiz edilmiştir. P değeri <0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 18 yaş üstü, EF %40'ın altında kalp yetersizliği tanısı almış 302 erkek(%67.7), 144 kadın(%32.3) olmak üzere toplam 446 hasta dahil edildi. Yaşları 21-98 yaş arasında(ort. 67.05) değişmekteydi. Yatan hasta sayısı 418(%93.7), poliklinik hastası sayısı 28(%6.3) idi. Hastaların boyları 143-187 cm arasında(ort. 166.61 cm), kiloları 36-102 kg arasında(ort. 74.73 kg), vücut kitle indeksleri 14.2-48.48 arasında(ort. 26.96) saptandı(Tablo 4.1).

Koroner arter hastalığı olanların sayısı 306(%68.6), koroner arter hastalığı olmayanların sayısı 140(%31.4) olarak kaydedildi. 97'sinde(%21.7) anterior MI, 70'inde(%15.7) inferior MI, 15'inde(%3.4) lateral MI, 5'inde(%1.1) posterior MI, 1'inde(%0.2) sağ ventrikül MI, 60'ında(%13.5) NSTEMI öyküsü mevcuttu. Revaskülarizasyon yöntemi olarak 36'sında(%8.1) PTCA, 172'sinde(%38.6) stentleme, 133'ünde(%29.8) CABG yöntemi kullanılmıştı. 94 hastada(%21.1) kapak hastalığı olup 73'ünde(%16.4) mitral kapak, 55'inde(%12.3) aort kapak, 9'unda(%2) triküspid kapak, 1'inde(%0.2) pulmoner kapak hastalığı mevcuttu. Miyokardit öyküsü olan hasta sayısı 2(%0.4) olarak saptandı.

Koroner arter hastalığı risk faktörü olarak 411 hastada(%92.2) ileri yaş, 409 hastada(%91.7) erkek cinsiyet ya da postmenopoz kadın, 187 hastada(%41.9) diyabetes mellitus, 268 hastada(%60.1) hipertansiyon, 120 hastada(%26.9) hiperlipidemi, 109 hastada(%24.4) sigara kullanımı, 155 hastada(%34.8) heredite, 91 hastada(%20.4) obezite görüldü(Tablo 4.2). Diyabetes mellitus tanılı hastalardan 39'u(%20.9) diyetle kontrol altında, 97'si(%51.9) insülin kullanan, 107'si(%57.2) oral antidiyabetik kullanan, 6'sı(%3.2) yeni tanı alan diyabetes mellitus hastalarından oluşmaktaydı. İnsülin ve oral antidiyabetik bakımından 65'i(%34.7) sadece insülin kullanan, 75'i(%40.1) sadece oral antidiyabetik kullanan, 32'si(%17.1) her ikisini kullanan hastalardı. 25 hastada(%5.6) alkol kullanım öyküsü mevcuttu.

Cerrahi olmayan cihaz tedavisi olarak toplamda 75 hastada(%16.8) AICD(otomatik intrakardiyak defibrilatör), 16 hastada(%3.6) KRT, 18 hastada(%4) kalıcı pacemaker mevcuttu. LVAD(sol ventrikül destek cihazı) bulunan hasta yoktu.

Komorbid durum olarak 132 hastada(%29.6) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 18 hastada(%4) kronik karaciğer hastalığı, 160 hastada(%35.9) kronik böbrek yetersizliği mevcuttu. 101 hastada(%22.6) AF, 71 hastada(%15.9) anemi

saptandı. Maligniteler, tedavi altında ötiroid durumdaki hipo/hipertiroidili az sayıdaki hastalar “diğer komorbid durumlar” olarak not edildi.

Semptom ve bulgular bakımından 390 hastada(%87.4) dispne, 157 hastada(%35.2) anjina, 168 hastada(%37.7) palpasyon, 96 hastada(%21.5) JVD(juguler venöz dolgunluk), 221 hastada(%49.6) ortopne, 182 hastada(%40.8) PND(paroksizmal noktürnal dispne), 178 hastada(%39.9) baş dönmesi, 225 hastada(%50.4) pretibial ödem, 81 hastada(%18.2) assit, 99 hastada(%22.2) plevral effüzyon, 118 hastada(%26.5) pulmoner ödem, 52 hastada(%11.7) S3, 17 hastada(%3.8) S4, 241 hastada(%54) pulmoner ral, 62 hastada(%13.9) ronküs, 185 hastada(%41.5) sistolik üfürüm, 8 hastada(%1.8) diyastolik üfürüm, 48 hastada(%10.8) periferik hipoperfüzyon bulguları saptandı. Altı dakika yürüme testi mesafeleri 42-540 m. arasında(ort. 248.45 m) değişmekteydi.

Elektrokardiyografide 312 hasta(%70) sinus ritminde, 110 hasta(%24.7) atrial fibrilasyon/flutter, 7 hasta(%1.6) diğer aritmiler, 15 hasta(%3.4) pacemaker ritminde saptandı. 91 hastada(%20.4) sol dal bloğu, 31 hastada(%7) sağ dal bloğu, 34 hastada(%7.6) sol ventrikül hipertrofisi, 13 hastada(%2.9) sol anterior hemiblok, 10 hastada(%2.2) sol posterior hemiblok, 46 hastada(%10.3) ST segment elevasyonu, 40 hastada(%9) ST segment depresyonu, 188 hastada(%42.2) T inversiyonu, 169 hastada(%37.9) patolojik Q/QS saptandı.

QTc değerleri 0.30-0.61 sn arasında(ort. 0.42), QRS süreleri 0.04-0.20 sn. arasında(ort. 0.09) değişmekteydi.

Medikal tedavileri açısından 306 hastada(%68.6) ACEİ/ARB, 418 hastada(%93.7) beta-bloker, 205 hastada(%46) MRA, 57 hastada(%12.8) ivabradin, 109 hastada(%24.4) oral nitrat, 76 hastada(%17) iv nitrat, 94 hastada(%21.1) digoksin, 98 hastada(%22) trimetazidin, 172 hastada(%38.6) oral furosemid, 198 hastada(%44.4) iv furosemid, 172 hastada(%38.6) tiazid, 302 hastada(%67.7) ASA, 160 hastada(%35.9) P2Y₁₂ inhibitörleri, 34 hastada(%7.6) amiodaron, 23 hastada(%5.2) iv dopamin, 11 hastada(%2.5) levosimendan, 17 hastada(%3.8) iv dobutamin, 4 hastada(%0.9) iv noradrenalin, 90 hastada(%20.2) warfarin, 12 hastada(%2.7) heparin, 84 hastada(%18.8) enoksaparin, 269 hastada(%60.3) proton pompa inhibitörleri, 174 hastada(%39) statin, 2 hastada(%0.4) fibrat, 37 hastada(%8.3) kalsiyum kanal blokerleri kullanımı not edildi.

ACEİ kullananların 203'ü(%81.9) ramipril, 5'i(%2) silazapril, 21'i(%8.5) perindopril, 1'i(%0.4) fosinopril, 1'i(%0.4) enalapril, 9'u(%3.6) trandolapril, 6'sı(%2.4) kaptopril, 2'si(%0.8) zofenopril olarak dağılım gösteriyordu. ARB kullananlarda dağılım 13'ü(%22.8) kandesartan, 29'u(%50.9) valsartan, 3'ü(%5.3) irbesartan, 3'ü(%5.3) losartan, 3'ü(%5.3) telmisartan, 6'sı(%10.5) diğer olarak gözlendi. Beta-bloker kullananların 155'i(%37.1) karvedilol, 221'i(%52.9) metoprolol, 24'ü(%5.7) bisoprolol, 18'i(%4.3) nebivolol olarak dağılım gösteriyordu. P2Y₁₂ inhibitörleri ise 148 hastada(%92.5) klopidogrel, 4 hastada(%2.5) prasugrel, 8 hastada(%5) tikagrelor olarak not edildi. Statinler ise 156'sı(%89.7) atorvastatin, 16'sı(%9.2) rosuvastatin, 1'i(%0.6) simvastatin, 1'i(%0.6) pravastatin olarak dağılım gösterdi.

Ekokardiyografi verileri olarak EF %8-40(ort. %25.41), LVİDD(sol ventrikül diyastolik iç çap) 33-78 mm(ort. 56.43 mm), LVİDS(sol ventrikül sistolik iç çap) 21-69 mm(ort. 45.28 mm), LA(sol atrium) 29-75 mm(ort. 45.29 mm), RA(sağ atrium) 26-70 mm(ort. 45.32 mm), RV(sağ ventrikül) 30-63 mm(ort. 41.86 mm), septum 7-22 mm(ort. 10.36 mm), arka duvar 7-17 mm(ort. 10.23 mm), sPAB(sistolik pulmoner arter basıncı) 20-105 mmHg arasında(ort. 49.35 mmHg) not edildi(Tablo 4.3). 226 hastada(%50.7) segmental kasılma kusuru saptandı. Mitral kapak hastalığı olan 93(%20.9) hastanın 68'i(%73.1) dejeneratif, 5'i(%5.4) romatizmal, 20'si(%21.5) protez kapak olarak saptandı. 394 hastada(%88.3) mitral yetersizlik görüldü. 110'u(%27.9) ciddi, 52'si(%13.2) orta-ciddi, 90'ı(%22.8) orta, 49'u(%12.4) hafif-orta, 93'ü(%23.6) hafif derecedeydi. 2 hastada hafif, 1 hastada ciddi mitral darlık saptandı. Aort kapak hastalığı olan 102(%22.9) hastanın 91'i(%89.2) dejeneratif, 4'ü(%3.9) romatizmal, 7'si(%6.9) protez kapak olarak saptandı. 161 hastada(%36.1) aort yetersizliği görüldü. 4'ü(%2.5) ciddi, 8'i(%5) orta-ciddi, 24'ü(%14.9) orta, 20'si(%12.4) hafif-orta, 105'i(%65.2) hafif derecedeydi. 20 hastada(%4.5) aort darlığı görülürken 1'i(%5) ciddi, 1'i(%5) orta-ciddi, 2'si(%10) orta, 2'si(%10) hafif-orta, 14'ü(%70) hafif derecedeydi. 11 hastada(%2.5) triküspid kapak hastalığı mevcut olup 338 hastada(%75.8) triküspid yetersizliği görüldü. 86'sı(%25.4) ciddi derecedeydi.

Laboratuvar verileri olarak sodyum 110-153 mEq/L(ort. 138.2 mEq/L), potasyum 2.93-5.98 mEq/L(ort. 4.52 mEq/L), kreatinin 0.27-6.34 mg/dl(ort. 1.41

mg/dl), BUN(kan üre azotu) 8.2-119.6 mg/dl(ort. 32.04 mg/dl), eGFR 9.64-152.44 ml/dk(ort. 62.92 ml/dk), glukoz 39-514 mg/dl(ort. 133.83 mg/dl), hsCRP 0.32-220 mg/dl(ort. 27.44), CA125 4.68-839.6 U/ml(ort. 86.2 U/ml), NT-proBNP 47.5-35000 pg/ml(ort. 7667 pg/ml), TnT 0.003-10 ng/ml(ort. 0.221 ng/ml), CK-MB 0.42-245.9 ng/ml(ort. 3.82 ng/ml), miyogloblin 21-8636 ng/ml(ort. 132 ng/ml), T-kolesterol 54-289 mg-dl(ort. 156.82 mg/dl), HDL-kolesterol 10-96 mg/dl(ort. 37.05 mg/dl), LDL-kolesterol 22-234 mg/dl(ort. 101 mg/dl), trigliserid 34-937 mg/dl(ort. 129.54 mg/dl), albümin 1.8-5.5 g/dl(ort. 3.72 g/dl), T-protein 4.15-8.52 g/dl(ort. 6.57 g/dl), AST 6-994 U/L(ort. 28.32), ALT 2-2055 U/L(ort. 32.95), GGT(gama-glutamyl transferaz) 4.4-388 U/L(ort. 51.57 U/L), ALP(alkalen fosfataz) 32-461 U/L(ort. 94.81), total bilirubin 0.17-8.05 mg/dl(ort. 0.85), direkt bilirubin 0.01-5.37 mg/dl(ort. 0.37 mg/dl), ürik asit 1.9-18.3 mg/dl(ort. 7.47 mg/dl), Hgb 7.1-18.5 g/dl(ort. 12.43), Htc %21.5-57.4(ort. %38.37), lökosit 4000-32200/ μ l(ort. 8625/ μ l), trombosit 25000-756000/ μ l(ort. 223489/ μ l), sT3 0.88-7.28 pg/ml(ort. 2.46 pg/ml), sT4 0.09-3.67 ng/dl(ort. 1.36 ng/dl), TSH(tiroid stimulan hormon) 0.005-52.59 μ U/ml(ort. 2.26 μ U/ml) arasında değişmekteydi(Tablo 4.4).

Tablo 4.1. Hastaların genel demografik özellikleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Deviasyon
Yaş	446	21,00	98,00	67,05	12,13851
Boy	434	143,00	187,00	166,61	8,26862
Kilo	437	36,00	132,00	74,73	15,48819
BMI	432	14,20	48,48	26,96	5,35121

Tablo 4.2. Hastaların koroner arter hastalığı risk faktörleri

Risk faktörü	N	%
İleri yaş	411	92.2
Erkek cinsiyet veya postmenopoz kadın	409	91.7
Hipertansiyon	187	41.9
Diyabetes mellitus	267	60.1
Hiperlipidemi	120	26.9
Sigara kullanımı	109	24.4
Hereditate	155	34.8
Obezite	91	20.4

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar verileri

	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Deviasyon
Sodyum	446	110	153	138,25	4,728
Potasyum	446	2,93	5,98	4,5236	0,54628
Kreatinin	446	0,27	6,34	1,4174	0,88778
BUN	446	8,20	119,60	32,0410	17,28837
eGFR	431	9,64	348,61	62,9207	32,47944
Glukoz	445	39,00	514,00	133,8328	71,49514
hsCRP	391	0,32	220,00	27,4424	39,19597
CA125	353	4,68	839,60	86,2031	125,50847
NT-proBNP	411	47,6	35000,0	7667,033	9876,0114
TnT	425	0,003	10,000	0,22101	0,864595
CK-MB	416	0,42	245,90	3,8238	15,46725
Miyoglobin	408	21,00	8636,00	132,0775	618,85812
T-kolesterol	423	54	289	156,82	42,011
HDL-kolesterol	411	10	96	37,05	12,973
LDL-kolesterol	437	22	234	101,00	35,941
Trigliserid	424	34	938	129,54	73,486
Albümin	434	1,80	5,50	3,7231	0,59625
Total protein	433	4,15	8,52	6,5784	0,74591
AST	446	6	994	28,32	54,756
ALT	445	2	2055	32,95	115,584
GGT	410	4,4	388,0	51,575	55,9167
ALP	412	32	461	94,81	48,685
Total bilirubin	431	0,17	8,05	0,8574	0,78102
Direkt bilirubin	427	0,01	5,37	0,3709	0,49119
Ürik asit	417	1,90	18,30	7,4740	2,61588
Hgb	445	7,10	18,50	12,4308	2,03107
Htc	445	21,5	57,4	38,374	6,0043
WBC	445	4	32200	8625,57	3408,004
PLT	444	25000	756000	223489,19	81240,328
sT3	425	0,88	7,28	2,4620	0,64901
sT4	433	0,09	3,67	1,3615	0,32971
TSH	435	0,005	52,590	2,26616	3,178283

Tablo 4.4. Hastaların ekokardiyografi verileri

	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Deviasyon
EF	446	8,00	40,00	25,4137	7,94814
LVIDS	411	21,00	69,00	45,2859	8,80101
LVIDD	430	33,00	78,00	56,4337	7,64622
LA	439	29,00	75,00	45,2938	6,68999
RV	312	30,00	63,00	41,8686	6,08081
RA	313	26,00	70,00	45,3291	7,19667
IVS	430	7,00	22,00	10,3663	1,92733
PW	429	7,00	17,00	10,2347	1,64555
SPAB	332	20,00	105,00	49,3584	16,04980

Anemisi olan hastalar erkeklerde Hgb<13.5 g/dl, kadınlarda<12 g/dl olarak alındı. Hgb değeri çalışılan 445 hastanın 180'i(%40.44) anemi olmayan, 265'i(%59.56) anemi olan gruba alındı. Anemi olan hasta grubu ile anemi olmayan hasta grubu CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeyleri açısından değerlendirildi ve üç değerinde de anemi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı(sırasıyla p<0.000, p<0.000, p<0.000)(Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Anemi ile CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması

	CA125	hsCRP	NT-proBNP
Anemi olmayan	63.37±8.46 ¹	18.13±2.50 ²	3066±377 ³
Anemi	99.35±9.67 ¹	35.34±3.35 ²	9227±761 ³
P değeri	<0.000	<0.000	<0.000

¹: CA125 için birim U/ml

²: hsCRP için birim mg/L

³: NT-proBNP için birim pg/ml

Kalp yetersizliğine bağlı olarak miyokardiyal hasarı olan hastalar olarak TnT ve CK-MB değerlerinden her ikisi yüksek olan[(TnT>0.014 ng/ml ve CK-MB>4.94 ng/ml, (kadınlarda >2.88 ng/ml)] 55 hasta(%13.22)miyokardiyal disfonksiyon grubuna alındı. Her iki değeri yüksek olmayan 361 hasta(%86.78) miyokardiyal disfonksiyonu olmayanlar grubuna alındı. Her iki değeri monitörize edilen toplam 416 hasta vardı. Miyokardiyal disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeyleri açısından değerlendirildi ve yalnızca NT-proBNP

değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı(sırasıyla p=0.29, p=0.24, p<0.000)(Tablo 4.6)

Tablo 4.6 Miyokardiyal hasar ile CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması

	CA125	hsCRP	NT-proBNP
Miyokard hasarı olan	59.24±11.94 ¹	39.09±9.09 ²	10507±1950 ³
Miyokard hasarı olmayan	87.54±7.39 ¹	26.67±2.23 ²	6057±485 ³
P değeri	=0.29	=0.24	<0.000

¹: CA125 için birim U/ml

²: hsCRP için birim mg/L

³: NT-proBNP için birim pg/ml

Karaciğer etkileşimi olarak AST>40 U/L ve ALT>41 U/L birlikteliği ele alındı. 30 hasta(%6.7) bu gruba dahil edilebildi ve 415 hastada(%93.3) her iki değer birlikte yüksekliği gözlenmedi. Karaciğer etkileşimi olan ve olmayan iki grup CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeyleri açısından karşılaştırıldı. CA125 değerlerinde korelasyon saptanmazken hsCRP ve NT-proBNP değerleri karaciğer etkileşimi olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı(sırasıyla p=0.69, p=0.021, p=0.045)(Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Karaciğer etkileşimi ile CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması

	CA125	hsCRP	NT-proBNP
Karaciğer etkileşimi olan	112.46±33.68 ¹	59.08±17.51 ²	11743±2756 ³
Karaciğer etkileşimi olmayan	81.88±6.73 ¹	26.07±2.1 ²	6214±485 ³
P değeri	=0.69	=0.021	=0.045

¹: CA125 için birim U/ml

²: hsCRP için birim mg/L

³: NT-proBNP için birim pg/ml

Böbrek yetersizliği olan hastalar öncelikle eGFR düzeyleri >60 ml/dk/1.73 m² olan 157 hasta(%50.8) ve <60 ml/dk/1.73 m² olan 152 hasta(%49.2) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve ciddi böbrek disfonksiyonu olanlar ve olmayanlar olarak analiz edildi. İki grup arasında CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeyleri açısından karşılaştırma yapıldı ve üç değer de böbrek yetersizliği ciddi olanlarda istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı(sırasıyla $p=0.002$, $p<0.000$, $p<0.000$)(Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Böbrek disfonksiyonu ile CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması

	CA125	hsCRP	NT-proBNP
eGFR>60 ml/dk/1.73 m ²	72.81±10.57 ¹	17.76±2.23 ²	3048±352 ³
eGFR<60 ml/dk/1.73 m ²	80.90±7.67 ¹	38.47±3.90 ²	9190±795 ³
P değeri	=0.002	<0.000	<0.000

¹: CA125 için birim U/ml

²: hsCRP için birim mg/L

³: NT-proBNP için birim pg/ml

Tiroid disfonksiyonu olarak TSH değeri 0.27-4.2 μ U/ml arasında olmayan hastalar ele alındı. TSH değeri çalışılan 435 hastadan bu aralıkta 371 hasta(%85.3) saptandı. 20 hastada(%4.6) TSH değeri <0.27 ve 44 hastada(%10.1) TSH değeri >4.2 μ U/ml saptandı. Üç grupta yapılan analizlerde TSH>4.2 μ U/ml olan grupta hsCRP değeri anlamlı olarak yüksek saptandı. CA125 ve NT-proBNP değerleri bakımından ilişki gözlenmedi(sırasıyla $p=0.027$, $p=0.36$, $p=0.34$).

Tablo 4.9. TSH değeri yüksek olanlarda CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması

	CA125	hsCRP	NT-proBNP
TSH<0.27 ^a	44.84±10.67 ¹	29.83±12.59 ²	7805±2728 ³
0.27≤TSH≤4.2 ^a	82.62±7.06 ¹	25.29±2.18 ²	6289±513 ³
4.2<TSH ^a	111.83±27.07 ¹	48.36±9.97 ²	7830±1707 ³
P değeri(4.2<TSH için)	=0.36	=0.027	=0.34

¹: CA125 için birim U/ml

²: hsCRP için birim mg/L

³: NT-proBNP için birim pg/ml

^a: TSH için birim μ U/ml

Birbiriyle lineer ilişkili değerler arasında korelasyon analizi yapıldı(Tablo 4.9-4.10-4.11).

Tablo 4.10 Karaciğer etkileşimi ile lineer ilişkili hsCRP ve NT-proBNP değerlerinin korelasyon analizi

		Karaciğer etkileşimi	hsCRP	NT-proBNP
Karaciğer etkileşimi	Korelasyon katsayısı	1,000	,117*	,099*
	p(iki uçlu)	.	,021	,045
	N	445	391	410
hsCRP	Korelasyon katsayısı	,117*	1,000	,354**
	p(iki uçlu)	,021	.	,000
	N	391	391	369
NT-proBNP	Korelasyon katsayısı	,099*	,354**	1,000
	p(iki uçlu)	,045	,000	.
	N	410	369	411

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı(iki uçlu)

** . Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı(iki uçlu)

Tablo 4.11. Anemi ve böbrek yetersizliğinde lineer ilişkili CA125, hsCRP ve NT-proBNP değerlerinin korelasyon analizi

		hsCRP	NT-proBNP	CA125	eGFR	Hgb
hsCRP	Korelasyon katsayısı	1,000	,354**	,225**	-,253**	-,358**
	p(iki uçlu)	.	,000	,000	,000	,000
	N	391	369	338	378	390
NT-proBNP	Korelasyon katsayısı	,354**	1,000	,538**	-,558**	-,503**
	p(iki uçlu)	,000	.	,000	,000	,000
	N	369	411	333	396	410
CA125	Korelasyon katsayısı	,225**	,538**	1,000	-,172**	-,270**
	p(iki uçlu)	,000	,000	.	,001	,000
	N	338	333	353	340	352
eGFR	Korelasyon katsayısı	-,253**	-,558**	-,172**	1,000	,399**
	p(iki uçlu)	,000	,000	,001	.	,000
	N	378	396	340	431	430
Hgb	Korelasyon katsayısı	-,358**	-,503**	-,270**	,399**	1,000
	p(iki uçlu)	,000	,000	,000	,000	.
	N	390	410	352	430	445

** . Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı(iki uçlu)

Tablo 4.12 Miyokard hasarı ile lineer ilişkili NT-proBNP değerlerinin korelasyon analizi

		NT-proBNP	Miyokard hasarı
NT-proBNP	Korelasyon katsayısı	1,000	-,184**
	p(iki uçlu)	.	,000
	N	411	393
Miyokard hasarı	Korelasyon katsayısı	-,184**	1,000
	p(iki uçlu)	,000	.
	N	393	416

** . Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı(iki uçlu)

Kalp yetersizliği olan hastalar içerisinde beraberinde çift organ disfonksiyonu olanlar da CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeyleri bakımından analiz edildi. Karaciğer etkileşimi olduğu kabul edilen hasta sayısı az olması nedeniyle bu hastalar diğer organ disfonksiyonları ile ikili olarak ele alınmadı.

Hem ciddi böbrek disfonksiyonu(eGFR<60 ml/dk/1.73 m²) hem de anemisi olan 105 hasta(%33.65) CA125, hsCRP ve NT-proBNP değerleri monitörize edilmiş diğer 207 hasta(%66.35) ile karşılaştırıldı. Böbrek disfonksiyonu+anemi grubunda üç değer de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı(sırasıyla p<0.000, p<0.000, p<0.000).

Tablo 4.13. Böbrek disfonksiyonu+anemi durumuyla CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması

	CA125	hsCRP	NT-proBNP
Böbrek disfonksiyonu+anemi	92.28±9.7 ¹	44.58±4.88 ²	11505±1051 ³
Diğer	76.41±8.48 ¹	19.45±2.18 ²	3477±335 ³
P değeri	<0.000	<0.000	<0.000

¹: CA125 için birim U/ml

²: hsCRP için birim mg/L

³: NT-proBNP için birim pg/ml

Hem miyokard hasarı hem de anemisi olan 30 hasta(%7) CA125, hsCRP ve NT-proBNP değerleri monitörize edilmiş diğer 398 hasta(%93) ile karşılaştırıldı. CA125 değerleri ile korelasyon saptanmazken hsCRP ve NT-proBNP değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı(sırasıyla p=0.24, p=0.005, p<0.000).

Tablo 4.14. Miyokard hasarı+anemi durumuyla CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması

	CA125	hsCRP	NT-proBNP
Miyokard hasarı+anemi	46.18±12.34 ¹	57.83±15.58 ²	15143±3085 ³
Diğer	85.71±6.95 ¹	26.04±2.13 ²	5995±466 ³
P değeri	=0.24	=0.005	<0.000

¹: CA125 için birim U/ml

²: hsCRP için birim mg/L

³: NT-proBNP için birim pg/ml

Hem ciddi böbrek disfonksiyonu(eGFR<60 ml/dk/1.73 m²) hem de miyokard hasarı olan 38 hasta(%8.8) CA125, hsCRP ve NT-proBNP değerleri monitörize edilmiş diğer 389 hasta(%91.2) ile karşılaştırıldı. CA125 değerleri ile korelasyon saptanmazken hsCRP ve NT-proBNP değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı(sırasıyla p=0.549, p=0.038, p<0.000).

Tablo 4.15. Böbrek disfonksiyonu+miyokard hasarı durumuyla CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin karşılaştırılması

	CA125	hsCRP	NT-proBNP
Böbrek disfonksiyonu+ miyokard hasarı	50.96±10.95 ¹	56.44±13.98 ²	13681±2650 ³
Diğer	85.88±7.10 ¹	25.92±2.13 ²	5911±465 ³
P değeri	=0.549	=0.038	<0.000

¹: CA125 için birim U/ml

²: hsCRP için birim mg/L

³: NT-proBNP için birim pg/ml

5. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği ve böbrek yetersizliği sıklıkla birarada bulunur ve risk faktörlerinin birçoğu ortaktır(diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi) ve birbirleriyle etkileşerek prognozu kötüleştirirler(104-105). Kronik böbrek yetersizliği genel olarak eGFR<60 ml/dk/1.73 m² ve/veya albüminüri olarak tanımlanır. eGFR<30 ml/dk/1.73 m² saptanan ciddi böbrek yetersizlikli hastalar sistematik olarak randomize klinik çalışmalardan hariç tutulduğu için bu hastalarda kanıta dayalı tedavi yetersizdir. Çeşitli nedenlere bağlı renal fonksiyonlarda meydana gelen ilave bozukluklar(serum kreatinin düzeyinde >0.3 mg/dl ve/veya >%25 artış, eGFR'de >%20 azalma) sık görülür ve kronik böbrek yetersizliğinin gelişimini ve ilerlemesini hızlandırır. Ancak akut kalp yetersizliklerinde görülen ve uygun dekonjesyon, diürez ve hemokonsantrasyon ile gerileyen kreatinin artışlarının her zaman bu durumla ilişkili olmadığı gösterilmiştir(106). Serum kreatinin düzeyinde aşırı artış kalp yetersizliği hastalarında göreceli olarak nadirdir ve bu durum muhtemelen diüretiklerin diğer nefrotoksik ajanlarla kombinasyonu ile gerçekleşir(kontrast ajan, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, gentamisin, trimetoprim, ACEİ/ARB vs.). Kalp yetersizliği hastalarında özellikle RAAS inhibitör tedavilerin başlangıcı ve doz artırımında renal fonksiyonlarda bozulma yaygın görülür. Ancak bu durumda görülen eGFR düşüşleri genellikle az miktardadır ve muhtemelen tedavinin faydaları devam ettiği için eGFR düşüşü belirgin olmadığı sürece tedavinin kesilmesini gerektirmez.

Kalp yetersizliği bulunan koroner ve periferik arter hastalarında böbrek yetersizliği açısından belirgin risk artışı yoktur ancak kontrast ajan kullanımına bağlı risk altındadırlar.

Çalışmamızda eGFR ile CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeyleri açısından karşılaştırma yapıldı ve üç değerinde böbrek yetersizliği ciddi olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı(sırasıyla p=0.002, p<0.000, p<0.000)(Tablo 4.8).

Çolak ve ark. yapmış oldukları çalışmada kalp yetersizliği olan ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptadılar(107). Mc Cullough ve ark. da benzer sonuçları elde ettiler(108). Kouris ve ark. kalp yetersizliği olan 77 erkek hastada CA125 ile renal fonksiyon

bozukluğu arasında zayıf bir korelasyon saptadılar. Özellikle pulmoner ve periferik konjesyon bulguları olan ve NYHA sınıfı yüksek olan hastalarda daha yüksek saptandı(109). Menzin ve ark. kalp yetersizliği olmayan ve hemodiyalize alınan 25 erkek hastada CA125 düzeylerini araştırdılar ve BUN ve kreatinin düzeyleri ile ilişkili olmadığını saptadılar(110). Yine benzer bir çalışmada Yu X ve ark. kalp yetersizliği olmayan ve hemodiyalize alınan böbrek yetersizlikli 37 erkek hastada CA125 düzeyleri ile renal fonksiyonlar arasında ilişki saptamadı(111). Kumar ve ark. yapmış oldukları çalışmada kronik böbrek yetersizlikli hastalarda hsCRP düzeylerinin eGFR ile negatif korelasyonu olduğunu saptadılar(112). Windram ve ark. yüksek hsCRP düzeyleri ile renal disfonksiyonu ilişkili saptadılar(113).

Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi kalp yetersizliğinde de demir eksikliğinin sık olduğu, anemiye neden olduğu, anemi olmaksızın da kas-iskelet disfonksiyonuna yol açabileceği bildirilmiştir(114). Kalp yetersizliğinde kötü prognozla ilişkilidir(115-116). Anemisi olan ve olmayan, demir eksikliği görülen kalp yetersizliği hastalarında özellikle intravenöz demir iki randomize klinik çalışmada ele alınmıştır(117-118). FAIR-HF çalışmasında hem anemik, hem de anemik olmayan kalp yetersizliği hastalarında intravenöz ferrik karboksimaltoz ile altı ay içerisinde hayat kalitesi ve NYHA sınıfında düzelme saptanmıştır(117). CONFIRM-HF çalışmasında da egzersiz kapasitesinde artış saptanmıştır(118). Özellikle yatan hastalarda, ileri yaş, bayan ve böbrek bozukluğu olan kalp yetersizliği hastalarında anemi daha sık görülmüş ve miyokardiyal yeniden şekillenme, inflamasyon ve volüm yüklenmesiyle ilişkili bulunmuştur(119). Anemi kalp yetersizliği hastalarında semptomlarda artış, fonksiyonel kapasitede azalma, hastane yatışlarında artış, sağkalımda azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda aneminin etiyolojisinin araştırılması önerilir.

Bizim çalışmamızda da anemi bulunan kalp yetersizliği hastalarında CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeyleri Hgb düşüklüğü ile orantılı olarak yüksek saptandı(Tablo 4.5).

Anemili hastalarda azalmış oksijen taşıma kapasitesine eşlik eden doku hipoksisinin ve periferik vazodilatasyonun kardiyorenal kompensatuvar mekanizmaları aktive ederek NT-proBNP'nin salınımında artmaya yol açabileceği ileri sürülmektedir(120).

C-reaktif protein (CRP) sitokinlere (IL6,7,8) yanıt olarak karaciğerde üretilir. Klinik pratikte inflamasyonu saptamada en uygun belirteçtir. CRP akut faz reaktanı olup 24-48 saat içerisinde seviyesini 100 kat arttırabilir. Buna ek olarak inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar ve neoplastik hastalıkların nonspesifik belirteci olan CRP, ateroskleroz gelişimindeki inflamatuvar süreçte anahtar rol oynar (121). Geleneksel CRP ölçümü poliklonal antibody kullanılarak yapılır ve düşük seviyesi 3 mg/L'dir. Bu seviye ateroskleroz gibi subklinik inflamasyon ile ilişkili olan durumları saptamada yetersizdir (121). Yüksek sensitif CRP (hsCRP) metodu 0,1–0,2 mg/L seviyelerindeki CRP'yi ölçebilecek sensitivitede geliştirilmiştir. Daha önceki çalışmalarda hsCRP akut Mİ, akut dekompanse kalp yetmezliği ve stabil kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve morbidite ile ilişkili saptanmıştır (122). Pek çok çalışmada akut myokard enfarktüsü(AMI) ve stabil koroner arter hastalığı olan kişilerde kısa ve uzun dönemde kalp yetmezliğinin gelişmesini öngörmede hsCRP'nin değeri araştırılmıştır. İlk çalışma Pietila ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır. Akut myokard enfarktüsü olan 188 hastada 2 yıllık takipte AMI sonrası ilk günlerde daha yüksek hs-CRP konsantrasyonu olanların artmış ölüm ve kalp yetmezliği olma riski olduğu görülmüştür(123). Kalp yetmezliğinde istenmeyen etkileri öngörmede hsCRP'nin en iyi sınır değeri için kesin bir fikir birliği yoktur. Fakat büyük çalışmalarda bu değer 5-10 mg/l alınmıştır.

Over başta olmak üzere birçok serozal malignite ile ilişkisi araştırılan CA125 düzeylerinin kalp yetersizliğinde artışı serozal yüzeylerde sıvı artışı ve inflamasyon(perikardiyal effüzyon, plevral effüzyon, assit) ve dekompanse klinik ile ilişkilendirilmiştir(124-126).

Dikerdem D. yapmış olduğu bir çalışmada Serum NT-proBNP ≥ 5362 pg/mL olan hastalarda anemi görülme sıklığını 3.5 kat artmış saptadı(OR 3.49, %95 CI: 1.78-7.21, p değeri:0.001)(127). Nas S.T. de Hgb değeri ile NT-proBNP değeri arasında negatif bir korelasyon saptadı(128,119,120). Doğan S. kalp yetersizliği olan 83 hastayı dahil ederek yapmış olduğu bir çalışmada Hgb ile eGFR arasında pozitif korelasyon, yine Hgb ile NT-proBNP arasında negatif korelasyon saptadı(129). Dede H. 90 hastalık bir çalışmada kalp yetersizliği olan hastalarda hsCRP ve NT-proBNP üzerine çalıştı ve Hgb ile hsCRP arasında negatif bir korelasyon saptadı(p=0.021). Üre yüksekliği ile her iki değer arasında pozitif korelasyon saptandı(130). Windram

ve ark. yüksek hsCRP düzeyleri ile anemi arasında korelasyon saptadı(113). Karaca ve ark. non-iskemik dilate kardiyomiyopatili hastalarda yapmış oldukları çalışmada CA125 ile Hgb arasında anlamlı ilişki saptamadı(131). Ordu ve ark. kalp yetersizliği hastalarında Hgb ile CA125 arasında negatif korelasyon saptadı(132).

Kalp yetersizliğinin ilerlemesi ventriküler yeniden şekillenme ve miyofibriler yıkımın devamı ile ilişkilidir. Miyokardiyal hasar ve bunun sonucunda kardiyak marker düzeylerinde yüksek seyir ile karakterizedir. ADHERE çalışmasında akut kalp yetersizliği olup kardiyak marker yüksekliği olan hastalar düşük kan basıncı, düşük EF ve yüksek mortalite ile ilişkili bulundu(133). Miyokardiyal hasar ile seyreden kalp yetersizliği hastalarında hastane yatışları sıklığı, mortalite ve morbidite daha yüksek olmaktadır.

Çalışmamızda miyokardiyal hasarı gösteren TnT ve CK-MB yüksekliği olan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin de arttığını, ancak hsCRP ve CA125 düzeylerinin korelasyonu olmadığını saptadık(Tablo 4.6).

Ordu ve ark. CK-MB yüksekliği ile CA125 arasında hafif bir korelasyon saptadı($p=0.037$) (132). Tamara B ve ark. kalp yetersizliği hastalarında TnT yüksekliği ile NT-proBNP yüksekliğini ilişkili buldular(134). Setsuta K ve ark. da benzer bulgular elde ettiler(135). Troponin yüksekliği ile seyreden ve hsCRP yüksekliği olan akut koroner sendromlar ve akut dekompanse kalp yetersizliğinde mortalitenin yüksek olduğu saptandı(136-138). Risk sınıflaması için kalp yetersizliğinde çoklu biyobelirteç kullanımı ile Seattle Heart Failure Model(SHFM) klinik risk skorlaması yapılarak kalp yetersizliğinde prognozu belirlemeyi amaçlayan çalışmalar yapıldı(139-140).

Kalp yetersizliğinin seyrinde karaciğerde çeşitli etkileşimler meydana gelebilir. Özellikle sağ kalp yetersizliği olan hastalarda karaciğer enzim yüksekliği, direkt ve indirekt bilirubin artışı, akut kalp yetersizliğinde hipotansiyonla gelişen şok karaciğeri(kardiyojenik iskemik hepatit), köprüleşme nekrozu, fibrozis, kardiyak siroz, koagülasyon bozuklukları, ilaç intoksikasyonlarına yatkınlık şeklinde seyredebilir. Tek bir parametre ale alınarak karaciğer disfonksiyonunun olduğuna kesin kanaat getirilemez ancak biz çalışmamızda karaciğer enzim yüksekliğini karaciğer etkileşimi olarak kabul ederek organ disfonksiyonlarını ve prognozu öngördürücü biyobelirteçler üzerinde analiz yaptık. CA125 değerlerinde korelasyon

saptanmazken hsCRP ve NT-proBNP değerleri karaciğer etkileşimi olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı(sırasıyla $p=0.69$, $p=0.021$, $p=0.045$)(Tablo 4.7).

Kouris ve ark. karaciğer enzim yüksekliği ile CA125 arasında ilişki olmadığını saptadı(109). D'aloia ve ark. da benzer sonuçlar saptadılar(141). Szyguła-Jurkiewicz ve ark. kalp yetersizliği olan ve kalp transplantasyonu için değerlendirilen hastalarda son evre karaciğer hastalığı varlığında hsCRP ve NT-proBNP değerlerinin mortalite belirteci olduğunu saptadılar(142). Benzer sonuçlara ulaşılan başka çalışmaları da yapıldı(143-144)

Czarnywojtek ve ark. hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda hsCRP ile TSH ve tiroid otoantikörleri arasında ilişki saptadılar(145).

Kalp yetersizliği ile KBY arasında, anemi oluşumu açısından bir kısır döngü mevcuttur. KY, renal fonksiyonları bozarak EPO üretimini azaltır. EPO azalması, anemi oluşumuna katkıda bulunur. Bu döngüye kardiyorenal anemi sendromu adı verilir. Bu kısır döngüden kurtulmanın tek yolu, yoğun KY ve anemi tedavisidir. Renal fonksiyonların bozulmasını yavaşlatmak, kardiyak fonksiyonları düzelterek renal kan akımını ve eGFR'yi artırır. Özellikle anemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu birlikteliğinin, kalp yetersizliğinde mortaliteye katkılarının katlandığı dikkate alındığında, Hgb düşüklüğünün etkin biçimde düzeltilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır (146).

Bizim çalışmamızda kalp yetersizliği olan hastalarda anemi ve böbrek yetersizliği birlikteliğinde de CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeylerinin arttığını saptadık. Miyokardiyal hasar olan hastalarda yalnızca NT-proBNP artışı anlamlı iken anemi veya böbrek yetersizliğinden biri eklendiğinde hsCRP düzeyi de ılımlı olarak artmış saptandı.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kalp yetersizliğinde kullanılabilir çok sayıda biyobelirtecin bir arada kullanımı ile hastalığın seyri, prognozu, çok sayıda organ disfonksiyonunun birlikteliği tanısı ve tedavisine gidilebilir. Organ disfonksiyonu sayısı ve ciddiyeti arttıkça ilişkili biyobelirteçlerin düzeyleri daha da artmakta ve buna paralel olarak artan biyobelirteç sayısı da fazlalaşmaktadır. Hangi biyobelirteçlerin artacağı da organ disfonksiyonlarının tipine ve ilgili patofizyolojik süreçlere göre değişmektedir. CA125 artışı serozal yüzeylerde sıvı artışı ve dekompanse klinik ile ilişkilendirilmiştir. hsCRP düzeyleri daha çok inflamatuvar süreçle seyreden organ disfonksiyonlarında artmış saptanırken NT-proBNP düzeyleri de volüm yükü fazlalığı, miyokardiyal yeniden şekillenme ve miyokard hasarına ikincil olarak birçok organ disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Böbrek disfonksiyonu görülen kalp yetersizliği hastalarında NT-proBNP ve hsCRP düzeyleri belirgin yüksek görülürken CA125 düzeyleri bu hastalarda ılımlı olarak artmaktadır ve muhtemelen konjesyon semptom ve bulguları olan hastalarda görülmektedir.

Aneminin eşlik ettiği kalp yetersizliği hastalarında konjesyon, inflamasyon ve miyokardiyal yeniden şekillenme olması nedeniyle birçok biyobelirteç yüksek saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda da CA125, hsCRP ve NT-proBNP düzeyleri Hgb düşüklüğü ile orantılı olarak yüksek saptandı.

Miyokardiyal hasarın eşlik ettiği hastalarda kalp yetersizliği kliniği akselerasyon kazanmaktadır ve miyokardiyal yeniden şekillenmeden ekokardiyografik değişikliklere uzanan birçok patofizyolojik süreç gelişmektedir. Bu hastalarda NT-proBNP düzeylerini yükselmiş saptadık.

Tiroid disfonksiyonu görülen kalp yetersizliği hastalarında özellikle hipotiroidi görülen hastalarda bir inflamatuvar marker olan hsCRP yüksek saptandı. Muhtemelen çalışmaya alınan hipertiroidili hasta sayısı yetersiz olması nedeniyle bu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı biyobelirteç yükseklikleri gözlenmedi.

Karaciğer etkileşimi gözlenen hastalarda hsCRP ve NT-proBNP düzeyleri yüksek saptandı. Bu durum da etkileşimin patofizyolojik süreçleri ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda da organ disfonksiyonlarının sayısı fazla olan hastalarda daha çok biyobelirteç artmış saptandı. Hastaların diğer klinik verileri de analiz

edilerek hangi organ disfonksiyonlarının hangi klinik karakterlerle ilişkili olduğu saptanabilir ve kalp yetersizliği olan olgularda kalp-organ etkileşimleri hakkında daha ayrıntılı bilgi sahibi olunarak tanı ve tedavide daha bilimsel bir yaklaşım izlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Wayne Rosamond ve ark. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2007 update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2007; 1-43.
2. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of ESC and endorsed by the European Society of intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10(10):933-89.
3. Aurigemma GP ve Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Eng J Med.* 2004; 351(11): 1097-105.
4. Hatle L. How to diagnose diastolic heart failure o consensus statement. *Eur Heart J.* 2007;28(20): 2421-3.
5. Ponikowski P ve ark. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC; *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200
6. McKenzie J. Diseases of heart 3rd ed. Oxford: Oxford Medical Publications, 1913: 26.
7. Stewart S ve ark. The curent cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J heart Fail* 2002;4: 361-71.
8. Çavuşoğlu Y, Zoghi M, Eren M, Bozçalı E, Kozdağ G, Şentürk T, Alicik G, Soylu K, Sarı İ, Berilgen R, Temizhan A, Gencer E, Orhan AL, Polat V, Aydın Kaderli A, Aktoz M, Zengin H, Aksoy M, Selçuk MT, Ergene O, Soran Ö; Hit-PoinT Investigators; Post-discharge heart failure monitoring program in Turkey: Hit-PoinT; *Anatol J Cardiol.* 2016 Jul 26. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6812. [Epub ahead of print]

9. Masson S ve ark. 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.
10. Wong M ve ark. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 970-5.
11. Ekman I ve ark. Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:699-703.
12. Packer M ve ark. 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.
13. Cowley AJ ve ark. Comparison of the effects of captopril ad enoximone in patients with severe heart failure: a placebo controlled double-blind study. *Int J Cardiol* 1989;24: 311-6.
14. John J.V ve ark. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33: 1787-847.
15. Çavuşoğlu Y. Review: İmmunadsorption: A New Therapeutic Approach in Dilated Cardiomyopathy. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2011; 4-4.
16. Braunwald kalp hastalıkları , Zipes ve ark.
17. Yancy CW ve ark. 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: 147-239.
18. Ho KK ve ark. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6A-13A.
19. Cowie MR ve ark. The epidemiology of heart failure. *Euro Heart J* 1997; 18: 208-25.
20. Hoes AW ve ark. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. *Eur Heart J* 199; 19 Suppl L: L2-9.

21. Mosterd A ve ark. Classification of heart failure in population based research: an assesment of six heart failure scores. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 491-502.
22. Roger VL. The heart failure epidemic. *İnt J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1807-30.
23. Ural D, Çavuşoğlu Y, Eren M, Karaüzüm K, Temizhan A, Yılmaz MB, Zoghi M, Ramassubu K, Bozkurt B ; Diagnosis and management of acute heart failure; *Anatol J Cardiol.* 2015 Nov;15(11):860-89.
24. Go AS ve ark. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: 143-52.
25. McMurray JJ ve ark. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl P: P9-16.
26. Loehr LR ve ark. heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Community Study). *Am J Cardiol* 2008;101: 1016-22.
27. Mendez GF ve Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: A review of the literature. *Int J Cardiol* 2001 80: 213-9.
28. Bleumink GS ve ark. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-9.
29. Lloyd-Jones DM ve ark. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068-72.
30. Levy D ve ark. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275: 1557-62.
31. Kannel WB ve ark. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994;72: S3-9.
32. He J ve ark. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161: 996-1002.
33. Gheorghiade M ve Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998;97: 282-9.

34. Massie BM ve Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997;133: 703-12.
35. Richards AM ve ark. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1182-8.
36. Francis GS ve ark. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984;101: 370-7.
37. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987;31: 1402-15.
38. Benedict CR ve ark. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;23: 1410-20.
39. Aggarwal A ve ark. Evidence for functional presynaptic alpha-2 adrenoreceptors and their downregulation in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 1246-51.
40. Bhargava V ve ark. Loss of adrenergic control of the force-frequency relation in heart failure secondary to idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81: 1130-7.
41. Cohn JN ve ark. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984;311:819-23.
42. Communal C ve ark. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of beta-adrenergic pathway. *Circulation* 1998;98: 1329-34.
43. Dzau VJ ve ark. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981;63: 645-51.
44. Newton GE ve Parker JD. Acute effects of beta-1-selective and nonselective beta-adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. *Circulation* 1996;94: 353-8.

45. Çavuşoğlu Y, Altay H, Ekmekçi A, Eren M, Küçükkoğlu MS, Nalbantgil S, Sarı İ, Selçuk T, Temizhan A, Ural D, Weinstein JM, Yeşilbursa D, Yılmaz MB, Zoghi M, Aydoğdu S, Kutlu M, Özer N, Şahin M, Tokgözoğlu L; Practical approaches for the treatment of chronic heart failure: Frequently asked questions, overlooked points and controversial issues in current clinical practice; *Anatol J Cardiol*. 2015 Oct;15 Suppl 2:1-60.
46. Cohn JN ve ark. Effect of calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96: 856-63.
47. Pickering TG ve ark. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularisation. *Lancet* 1988;2: 551-2.
48. Messerli FH ve ark. Flash pulmonary edema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J* 2011;32: 2231-5.
49. Pelta A ve ark. Flash pulmonary edema in patients with renal artery stenosis-the Pickering syndrome. *Blood Press* 2011;20: 15-9.
50. Hirsch AT ve ark. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113: e463.
51. Bortman G ve ark. Discrepancy between pre and post-transplant diagnosis of end-stage dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74: 921-4.

52. Marwick TH ve ark. The viable myocardium: epidemiology, detection and clinical implications. *Lancet* 1998;351: 815-9.
53. Allman KC ve ark. Myocardial viability testing and impact of revascularisation on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Cardiol* 2002;39: 1151-8.
54. Jessup M ve Brozena S. Heart Failure. *N Eng J Med* 2003; 348: 2007-18.
55. Koelling TM ve ark. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002;144: 524-9.
56. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med* 1992;327: 685-91.
57. Cohn JN ve ark. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of congestive heart failure. *N Eng J Med* 1991;325: 303-10.
58. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results on the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Eng J Med* 1987;316: 1429-35.
59. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med* 1991;325: 293-302.
60. Flather MD ve ark. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355: 1575-81.
61. Kostis JB ve ark. Tolerability of enalapril initiation by patients with left ventricular dysfunction: results of the medication challenge phase of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *Am Heart J* 1994;128: 358-64.
62. Brophy JM ve ark. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134: 550-60.

63. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353: 2001-7.
64. Packer M ve ark. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Eng J Med* 1996;334:1349-55.
65. Goldstein S ve ark. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 932-8.
66. Packer M ve ark. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001;344: 1651-8.
67. Eichhorn EJ ve Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79: 794-8
68. Exner DV ve ark. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 916-23.
69. Cleland JG ve ark. The evidence for beta blockers in heart failure. *BMJ* 1999;318: 824-5.
70. Wikstrand J ve ark. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 491-8.
71. Zannad F ve ark. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Eng J Med* 2011;364: 11-21.
72. Pitt B ve ark. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* 1999;341: 709-17.

73. Pitt B ve ark. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 425-31.
74. Dąbrowski R ve Szwed H. Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation. *Cardiol J* 2012; 19: 223–9.
75. Yancy CW ve ark. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128: 1810-52.
76. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Eng J Med* 1997;336: 525-33.
77. Faris R ve ark. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* (1): 2006; CD003838.
78. Domanski M ve ark. Diuretic use, progressive heart failure and death in patients in the DIG study. *J Card Fail* 2006;12: 327-32.
79. 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.
80. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013;34:886–893.
81. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
82. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.

83. Roger VL ve ark. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2011 update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(4): e18-e209.
84. Jessup M ve ark. writing on behalf of the 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult Writing Committee. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1343-82.
85. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Increasing the awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. *Eur J Heart Fail* 1999;1: 139-44.
86. Nieminen MS ve ark. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 2005;26(4): 384-416.
87. Dickstein K ve ark. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29(19): 2388-442.
88. Cleland JG ve ark. Cardiac Resynchronization – Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Eng J Med* 2005;352(15): 1539-49.
89. Bardy GH ve ark. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Eng J Med* 2005;352(3): 225-37.

90. Felker GM ve ark. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2000;342:1077-84.
91. Cohen IS ve ark. Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immun deficiency syndrome. *N Eng J Med* 1986;315:628-30.
92. Barbaro G ve ark. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. Gruppo Italiano per lo Studio Cardilogico dei Pazienti Affetti da AIDS. *N Eng J Med* 1998;339: 1093-9.
93. Lipshultz SE ve ark. Left ventricular structure and function in children infected with human immunodeficiency virus: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2) Study Group. *Circulation* 1998;97: 1246-56.
94. Biagini E ve ark. Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic implications in pediatric and adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 1543-50.
95. Lee KF ve ark. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 199;378: 394-8.
96. Sliwa K ve ark. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12: 767-78.
97. Grogan M ve ark. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69: 1570-3.
98. Corey WA ve ark. Regression of a dilated cardiomyopathy after radiofrequency ablation of incessant supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1993;126: 1469-73.
99. Packer DL ve ark. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57: 563-70.

100. Gilette PC ve ark. Chronic supraventricular tachycardia. A curable cause of congestive cardiomyopathy. *JAMA* 1985;253: 391-2.
101. Fishberger SB ve ark. Myocardial mechanics before and after ablation of chronic tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19: 42-9.
102. Spinale FG, Holzgrefe HH, Mukherjee R, et al. LV and myocyte structure and function after early recovery from tachycardia induced cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1995;268:H836-47.
103. Perreault CL, Shannon RP, Komamura K, et al. Abnormalities in intracellular calcium regulation and contractile function in myocardium from dogs with pacing induced heart failure. *J Clin Invest* 1992;89:932-8.
104. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455–469.
105. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J* 2014;35:416–418.
106. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;36: 1437–1444
107. Ayfer Çolak, Serap Çuhadar, Burcu Gölcük, Yalçın Gölcük, Öner Özdoğan, Işıl Çoker; Effect of renal failure on N-terminal Pro-Brain natriuretic peptide in patients admitted to emergency department with acute dyspnea; *Anatol J Cardiol.* 2014; 14(6); 519-524
108. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:571–579

109. Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, Goranitou GS, Sifaki MD, Grassos HE, Kalkandi EM, Babalis DK; The significance of CA125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters; *Eur J Heart Fail.* 2005 Mar 2;7(2):199-203
110. Menzin AW, Kobrin S, Pollak E, Goodman DB, Rubin SC; The effect of renal function on serum levels of CA 125; *Gynecol Oncol.* 1995 Sep;58(3):375-7
111. Yu X, Xu X, Ye Z; Effect of renal function and hemodialysis on the serum tumor markers in patients with chronic kidney disease; *Front Med China.* 2007 Jul;1(3):308-11
112. Sumanth kumar, Shobharani.B; Comparative Study of hsCRP in Chronic Kidney Disease; *IOSR Journal Of Pharmacy* Volume 5, Issue 7 (July 2015), PP. 08-12
113. Jonathan D. Windram, BSc (Hons), MBChB, MRCP; Puan H. Loh, MBChB, MedSci (Hons), MRCP; Alan S. Rigby, MSc, CSTAT; Ian Hanning, BSc (Hons), MSc, FRCPath; Andrew L. Clark, MA, MD, MRCP; John G.F. Cleland, MD, FRCP, FESC, FACC; Relationship of High-Sensitivity C-Reactive Protein to Prognosis and Other Prognostic Markers in Outpatients With Heart Failure; *Am Heart J.* 2007;153(6):1048-1055.
114. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013;34:816–826.
115. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oles'kowska-Florek W, Zymlin'ski R, Biegus J, Siwołowski P, Banasiak W, Anker SD, Filippatos G, Cleland JGF, Ponikowski P. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:2468–2476
116. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, Macdougall IC, Weiss G, McMurray JJV, Anker SD, Gheorghiade

- M, Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:827–834.
117. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–2448.
118. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657–668.
119. O’Meara E, Rouleau JL, White M, Roy K, Blondeau L, Ducharme A, Neagoe P-E, Sirois MG, Lavoie J, Racine N, Liszkowski M, Madore F, Tardif J-C, de Denus S, ANCHOR Investigators. Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left ventricular remodeling processes. *Circ Heart Fail* 2014;7:773–781.
120. Willis MS, Lee ES, Grenache DG. Effect of anemia on plasma concentrations of NT-proBNP. *Clin chim acta* 2005; 358: 175-81.
121. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
122. Villacorta H, Masetto AC, Mesquita ET. C-reactive protein: an inflammatory marker with prognostic value in patients with decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(5): 585-9.
123. Pietalla K.O, Harmoinen A.P, Jokinitty J, et a Serum C-Reactive Protein Concentration In Acute Myocardial Infarction And Its Relationship To Mortality During 24 Months Of Follow-Up In Patients Under Trombolytic Treatment. *Eur Heart* 1996; 17:1349
124. Varol E, Ozaydin M, Dogan A, Kosar F; Tumour marker levels in patients with chronic heart failure; *Eur J Heart Fail*. 2005 Aug;7(5):840-3.

125. Nu'ñez J, Sanchis J, Bodı' V, Fonarow GC, Nu'ñez E, Bertomeu-Gonza'lez V, Miñana G, Consuegra L, Bosch MJ, Carratala' A, Chorro FJ, Lla'cer A (2010) Improvement in risk stratification with the combination of the tumor marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 31:1752–1763
126. Topatan B, Basaran A (2010) CA125 and heart failure: de'ja' vu or "still to be seen". *Int J Cardiol* 145:626–629
127. Dikerdem D. Rutin laboratuvar parametreleri, ilaç tedavileri ve cinsiyetin akut kalp yetmezliğinde görülen anemi ile ilişkisi, *Tıpta Uzmanlık Tezi; İstanbul 2011.*
128. Nas S.T. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda kalp yetersizliği tanısında ve tedaviye yanıtın izleminde serum NT-proBNP düzeyinin klinik önemi; *Tıpta Uzmanlık Tezi; Malatya 2010.*
129. Doğan S. Kronik kalp yetersizliğinde görülen anemide hepsidin molekülünün rolü ve eritrosit dağılım genişliği artışı ile ilişkisi; *Tıpta Uzmanlık Tezi; Bursa 2013.*
130. Dede H. Kalp yetmezliği olan hastalarda plasma proBNP ve hsCRP düzeyinin ekokardiyografi bulguları ile karşılaştırılması; *Tıpta Uzmanlık Tezi; İstanbul 2009.*
131. Oguz Karaca, Gamze B. Guler, Ekrem Guler, H. Murat Gunes, Elnur Alizade, Hicaz Z. Agus, Gokhan Gol, Gokhan Kahveci, Ozlem Esen, A. Metin Esen, Muhsin Turkmen; Serum Carbohydrate Antigen 125 Levels in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Useful Biomarker for Prognosis and Functional Mitral Regurgitation; *Congestive Heart Failure* Volume 18 Issue 3 May/June 2012 Pages 144–150
132. Serkan Ordu, MD, Hakan Ozhan, MD, Recai Alemdar, MD, Mesut Aydin, MD, Onur Caglar, MD, Hatice Yuksel, MD, and Hayati Kandis, MD; Carbohydrate Antigen-125 and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels; *Tex Heart Inst J.* 2012; 39(1): 30–35

133. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, Wu AH; ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure; *N Engl J Med*. 2008 May 15;358(20):2117-26
134. Tamara B. Horwich, MD; Jignesh Patel, MD; W. Robb MacLellan, MD; Gregg C. Fonarow, MD; Cardiac Troponin I Is Associated With Impaired Hemodynamics, Progressive Left Ventricular Dysfunction, and Increased Mortality Rates in Advanced Heart Failure; *Circulation*. 2003;108:833-838.
135. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T; Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure; *Am J Med*. 2002 Dec 15;113(9):717-22
136. Trygve Brügger-Andersen, Volker Pönitz, Harry Staines, David Pritchard, Heidi Grundt and Dennis WT Nilsen; B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients: a prognostic study; *BMC Cardiovasc Disord* 2008; 8: 34
137. Ricardo León de la Fuente, Patrycja A Naesgaard, Stein Tore Nilsen, Leik Woie, Torbjørn Aarsland, Patricio Gallo, Heidi Grundt, Harry Staines, and Dennis WT Nilsen; B-type natriuretic peptide and high sensitive C-reactive protein predict 2-year all cause mortality in chest pain patients: a prospective observational study from Salta, Argentina; *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11: 57
138. Park JJ , Choi DJ , Yoon CH , Oh IY , Jeon ES , Kim JJ , Cho MC , Chae SC , Ryu KH , Yoo BS , Kang SM , Oh BH , KorHF Registry; Prognostic value of C-reactive protein as an inflammatory and N-terminal probrain natriuretic peptide as a neurohumoral marker in acute heart failure (from the Korean Heart Failure registry); *The American Journal of Cardiology* [2014, 113(3):511-517
139. Bonnie Ky, MD, MSCE,1,2 Benjamin French, PhD,1,2 Wayne C. Levy, MD,3 Nancy K. Sweitzer, MD, PhD,4 James C. Fang, MD,5 Alan H.B. Wu, PhD,6 Lee R. Goldberg, MD, MPH,1 Mariell Jessup, MD,1 and Thomas P. Cappola,

- MD, ScM1; Multiple Biomarkers for Risk Prediction in Chronic Heart Failure; *Circ Heart Fail.* 2012 Mar 1; 5(2): 183–190.
140. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2148–2159.
141. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(10):1805–11
142. B. Szyguła-Jurkiewiczza, P. Nadziakiewiczzb , M. Zakliczynskic , W. Szczurekd, J. Chraponskie , M. Zembalac , and M. Gasior; Predictive Value of Hepatic and Renal Dysfunction Based on the Models for End-Stage Liver Disease in Patients With Heart Failure Evaluated for Heart Transplant; *Transplantation Proceedings*, 48, 1756-1760 (2016)
143. Masson S, Latini R. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;101:56A-60A
144. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1712-9.
145. Agata Czarnywojtek, Maciej Owecki, Małgorzata Zgorzalewicz-Stachowiak, Kosma Woliński, Ewelina Szczepanek-Parulska, Bartłomiej Budny, Ewa Florek, Joanna Waligórska-Stachura, Izabela Miechowicz, Maciej Bączyk, Nadia Sawicka, Sumit Dhir, and Marek Ruchała; The Role of Serum C-Reactive Protein Measured by High-Sensitive Method in Thyroid Disease; *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014; 62(6): 501–509.
146. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic hearth failure. *Circulation* 2003; 107: 294-9.

