



T.C.  
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Akut Dekompense Kalp Yetersizliği ile Hastanemize  
Başvuran Hastaların Bir Yıllık Takibinde Kardiyovasküler  
Mortaliteyi Gösteren Belirteçler**

**İÇ HASTALIKLARI  
UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Pınar SOYSAL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yard. Doç. Dr. Mehmet Ali ÇIKRIKÇIOĞLU**

**İSTANBUL**

(2011)

## TEŞEKKÜR

*İç Hastalıkları uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren tıbbi bilgisi ve hastaya yaklaşımına hayranlık duyduğum, mesleğindeki tecrübelerini her zaman bizlerle cömertçe paylaşan, bizlerin kendine güvenen ve mesleğini zevkle yapan hekimler olarak yetişmemizi sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Tufan TÜKEK'e;*

*Tezimi yapmamda bana verdiği sonsuz destek ve emekten dolayı tez danışmanım Yard. Doç. Dr. M. Ali Çıkrıkçıoğlu'na;*

*Uzmanlık eğitiminin ancak son yılında bilgilerinden faydalanabildiğim Prof. Dr. Reha ERKOÇ, Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU, Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK, Prof. Dr. Kürşad TÜRKDOĞAN, Doç. Dr. Ahmet Danalıoğlu, Doç. Dr. Ahmet Turan IŞIK, Doç. Dr. Orhan KOCAMAN'a;*

*Vakıf Gureba E.A.H'de, kendileriyle birlikte çalışmaktan dolayı kendimi çok şanslı hissettiğim Uz. Dr. İsmet BAHTİYAR ve Uz. Dr. Mustafa ÇAKIRCA'ya;*

*Asistanlık eğitimim boyunca hep yanımda olup bana destek olan, tüm bilgilerini benimle paylaşan-yol gösteren, ne yaparsam yapayım bendeki haklarını asla ödeyemeyeceğim ve kendilerine hep borçlu kalacağım iki kıdemli (öz) ağabeyime: Dr. Osman KARA ve Dr. İlker CORDAN'a binlerce kere teşekkür ederim.*

*Geçen dört senede yolumun kesiştiği tüm yol arkadaşlarıma,*

*Ve tabii ki,*

*Hayattaki en değerli hazinem olan canım aileme –özellikle annem Sakine SOYSAL'a-bana güç ve sonsuz yaşama sevinci verdikleri için teşekkür ederim.*

Dr. Pınar SOYSAL

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>II</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>IV</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>VI</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>VII</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>2</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>3</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. KALP YETERSİZLİĞİ .....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji .....	5
2.1.3. Tanımlayıcı Terimler.....	5
2.1.3.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği .....	5
2.1.3.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği.....	6
2.1.3.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği .....	7
2.1.4. Etiyoloji .....	7
2.1.5. Patofizyoloji.....	9
2.1.6. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması .....	11
2.1.7. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri .....	13
2.1.7.1. Öykü ve Fizik Muayene .....	13
2.1.7.2. Elektrokardiyografi .....	15

### III

2.1.7.3. Telekardiyografi .....	16
2.1.7.4. Laboratuvar Testleri .....	16
2.1.7.5. Ekokardiyografi.....	17
2.1.7.6. Radyonüklit Anjiyografi.....	18
2.1.7.7. Egzersiz Testi .....	18
2.1.7.8. Holter Elektrokardiyografi .....	19
2.1.7.9. Girişimsel Tanı Yöntemleri.....	19
2.1.8. Kalp Yetersizliğinde Tedavi .....	20
2.1.8.1. Kalp Yetersizliğinde İlaç Dışı Tedavi .....	20
2.1.8.2. Kalp Yetersizliğinde İlaçla Tedavi.....	21
2.1.8.3. Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi.....	24
2.1.9. Kalp Yetersizliğinde Prognoz.....	25
2.1.9.1. Egzersiz/Fonksiyonel Özellikler .....	25
2.1.9.2. Demografik Özellikler.....	26
2.1.9.3. Ventrikül Fonksiyonu ve Hemodinamik Parametreler.....	27
2.1.9.4. Nörohormonal Parametreler .....	28
2.1.9.5. Elektrofizyolojik Özellikler.....	30
2.1.9.6. Tedavi ile İlişkili Özellikler .....	30
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>32</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>45</b>
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>49</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>50</b>

**KISALTMALAR**

<b>ABY</b>	: Akut böbrek yetersizliği
<b>ACEİ</b>	: Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri
<b>ADKY</b>	: Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği
<b>AF</b>	: Atriyal Fibrilasyon
<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>ANP</b>	: Atriyal Natriüretik Peptid
<b>AMİ</b>	: Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>AV</b>	: Atriyoventriküler
<b>AKY</b>	: Akut Kalp Yetersizliği
<b>ACC/ESC</b>	: Amerikan Kardiyoloji Koleji/ Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
<b>ARB</b>	: Anjiotensin reseptör blokerleri
<b>ASA</b>	: Asetil salisilik asit
<b>BNP</b>	: Brain Natriüretik Peptid
<b>CABG</b>	: Koroner arter bypass greft
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>DD</b>	: D-Dimer
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>EF</b>	: Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>HRV</b>	: Heart Rate Variability
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>KEF</b>	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu

<b>KŞ</b>	: Kardiyojenik Şok
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KMP</b>	: Kardiyomiyopati
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetersizliği
<b>KY</b>	: Kalp Yetersizliği
<b>KKY</b>	: Kronik Kalp Yetersizliği
<b>KTO</b>	: Kardiyotorasik Oran
<b>Mİ</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>MDS</b>	: Miyelodisplastik Sendrom
<b>MCV</b>	: Mean Corpuscular Volume
<b>MPV</b>	: Mean Platelet Volume
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
<b>NSTYMİ</b>	: ST Yükselmez Miyokard İnfarktüsü
<b>NT-proBNP</b>	: N-Terminal proBrain Natriüretik Peptid
<b>NYHA</b>	: New York Kalp Cemiyeti
<b>PTCA</b>	: Perkütan Transkoroner Anjiyografi
<b>RAAS</b>	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
<b>RDV</b>	: Eritrosit Dağılım Hacmi
<b>SKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı
<b>STYMİ</b>	: ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
<b>SVEF</b>	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>SFB</b>	: Sistolik Fonksiyon Bozukluğu
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Şekil 1:</b> Kalp yetersizliğinde kalp dışı adaptasyon mekanizmaları .....	10
<b>Şekil 2:</b> Kalp yetersizliği tanısı kılavuzlarda belirtildiği gibi uygun bir algoritma ile özetlenmektedir .....	15
<b>Şekil 3:</b> Ölen ve sağ kalan hastalarda EF düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği .....	42
<b>Şekil 4:</b> Ölen ve sağ kalan hastalarda VKİ düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği .....	42
<b>Şekil 5:</b> Ölen ve sağ kalan hastalarda albümin düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği. ....	43
<b>Şekil 6:</b> Ölen ve sağ kalan hastalarda serbest T3 düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.....	43
<b>Şekil 7:</b> Ölen ve sağ kalan hastalarda hiponatremi varlığının dağılım özelliği. ....	44
<b>Şekil 8:</b> Ölen ve sağ kalan hastalarda eosinofil düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği. ....	44



**TABLolar DİZİNİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 1:</b> New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması .....	11
<b>Tablo 2:</b> ACC kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi .....	12
<b>Tablo 3:</b> Kalp yetersizliğine benzer belirti veren hastalıklar .....	13
<b>Tablo 4:</b> Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular .....	14
<b>Tablo 5:</b> Kalp yetersizliği evresinin mortalite ile ilişkisi .....	26
<b>Tablo 6:</b> Prognostik değeri olan demografik parametreler .....	26
<b>Tablo 7:</b> Prognostik değeri olan ventriküler ve hemodinamik parametreler .....	28
<b>Tablo 8:</b> Prognostik değeri olan nörohormanal parametreler .....	29
<b>Tablo 9:</b> Prognostik değeri olan elektrofizyolojik parametreler .....	30
<b>Tablo 10:</b> Prognostik değeri olan tedavi ile ilişkili özellikler .....	31
<b>Tablo 11:</b> Sağkalan ve ölen akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarının klinik özellikleri .....	38
<b>Tablo 12:</b> Sağ kalan ve ölen akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarının demografik laboratuvar özellikleri .....	40
<b>Tablo 13:</b> Sağ kalan ve ölen ADKY hastalarında laboratuvar sonuçları .....	41

## ÖZET

### AKUT DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ İLE HASTANEMİZE BAŞVURAN HASTALARIN BİR YILLIK TAKİBİNDE KARDİYOVASKÜLER MORTALİTEYİ GÖSTEREN BELİRTEÇLER

**Amaç:** Akut dekompanse kalp yetmezliğinde mortaliteyi gösteren birçok hemogram ve biyokimyasal parametrelerin varlığı bilinmektedir. Çalışmamızda mortaliteyi en iyi gösteren belirteçleri bulmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Akut dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatan 176 hasta (85'i kadın) altta yatan kalp hastalığı sebebine bakılmaksızın çalışmaya alındı. Lökosit ve diferansiyel lökosit sayısını etkileyebilecek ilaç kullanımı ve komorbiditeler dışlandı. Hemogram, ProBNP, D-Dimer, kardiyak troponinler hastaneye başvurusunda; kapsamlı biyokimya, sensitif C reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, üre testleri başvurusunda veya ertesi sabah yapıldı. Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Bir sene sonundaki kardiyovasküler ölümler tespit edildi.

**Bulgular:** WBC, mutlak nötrofil sayısı bir yıl içinde ölen hastalar grubunda anlamlı olarak yüksek ( $p= 0.001$  ve  $p<0.001$ , sırasıyla) mutlak lenfosit ve mutlak eosinofil sayısı anlamlı olarak düşüktü ( $p= 0.021$  ve  $p<0.001$ , sırasıyla). Monosit sayısı açısından 2 grup benzerdi. Bundan başka VKİ, ferritin, ürik asit, FT3, D-dimer, Pro-BNP, EF, albümin, sistolik disfonksiyon, mitral kapak rejürjitasyon, hipotansiyon, hiponatremi, akut böbrek yetersizliği ölen hastalara ve sağ kalan hastalar arasında anlamlı olarak farklıydı. 18 bağımsız değişkenle yapılan logistik regresyon analizi sonucunda düşük VKİ, düşük albümin, düşük EF, hiponatremi, düşük mutlak eosinofil sayısı, düşük FT3 toplu olarak kardiyovasküler nedenli ölümlerin % 81.8 inden sorumluydu. Mutlak eosinofil sayısı  $\leq 20/mm^3$  olan hastaların ölüm oranı Eos sayısı  $>20/mm^3$  olan hastaların 4,8 katı idi (OR 4.8, % 95 CI: 2.12-10.86,  $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda akut dekompanse kalp yetersizliğinde prognozla ilişkili altı değer diğerlerine göre daha anlamlı saptandı: Düşük EF, düşük VKİ, hipoalbüminemi, serbest T3, hiponatremi, eosinopeni. Eosinopeninin artmış sempato-adrenarjik aktivite artışına bağlı olduğu düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Kalp yetersizliği, mortalite, eosinofil

## SUMMARY

### THE ONE YEAR DETERMINANTS OF PATIENTS WHICH SHOW THE CARDIOVASCULAR MORTALITY, WHO WERE HOSPITALIZED FOR ACUTE DECOMPENSE HEART FAILURE

**Aim:** The presence of many blood count and biochemical parameters are known to show mortality in acute decompensated heart failure. In our study, we aimed to find the best markers showing mortality.

**Method:** 176 patients hospitalized due to ADHF were enrolled. Treatment modalities and comorbidities influencing leukocyte counts were excluded. Hemogram, ProBNP, D-Dimer, cardiac troponins, biochemistry, sensitive C-reactive protein, urinalysis and echocardiography were obtained. Cardiovascular deaths at the end of the first year were determined.

**Results:** WBC and absolute neutrophil count were significantly higher and absolute lymphocyte and absolute eosinophil counts were significantly lower in the deceased patients than patients survived. Groups were similar in terms of monocyte counts. BMI, ferritin, uric acid, free T3 (FT3), D-dimer, ProBNP, ejection fraction (EF), albumin, systolic dysfunction, mitral regurgitation, hypotension, hyponatremia, acute renal failure were significantly different among dead and surviving patients. Logistic regression analysis employing these variables showed that low BMI, low albumin, low EF, hyponatremia, low absolute eosinophil count, and low FT3 as a whole were responsible from the 81.8% of cardiovascular deaths. Death rate among patients with an absolute eosinophil count of  $\leq 20/\text{mm}^3$  was 4.8 fold higher than the patients with an absolute eosinophil of  $>20/\text{mm}^3$ .

**Conclusion:** In our study, in ADHF, six levels associated with prognosis were worth significantly more than others: the EF Low, low BMI, hypoalbuminemia, free T3, hyponatremia, eosinopeni. Eosinopenin is thought to be due to increased sympatho-adrenarjik aktivty

**Key words:** heart failure, mortality, eosynophyle

## 1. GİRİŞ

Kalp yetersizliği ( KY ), kalpteki herhangi bir anormalliğin oluşturduğu hemodinamik, renal ve nörohormonal cevaplar ile tanımlanan klinik bir sendromdur. Son 50 yılda birçok KY tanımı yapılmıştır (1). Bu karmaşık sendromda tanımlar; hemodinamik özellikler, oksijen tüketimi veya egzersiz kapasitesi gibi birden çok özelliği vurgulamaktadırlar. Son yıllarda yapılan tanımlarda ise tanı koymak için hem KY semptomlarının, hem de sıvı tutulumuna işaret eden fiziksel bulguların varlığının gerekliliği vurgulanmaktadır ( 2,3,4,5 ). Bu sendrom, tüm dünyada sık görülen ve sıklığı her geçen gün artan, kötü prognoza sahip bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Kronik KY olan hastaların tedavisindeki ilerlemelere rağmen, akut kalp yetersizliği (AKY) ile başvuran hastaların toplam mortalitesi halen yüksek seyretmektedir (6). Akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY) hastalarındaki prognozla ilişkili olan faktörlerin kapsamlı olmayan listesinde yaş, cinsiyet, etnik köken, komorbidite, NYHA sınıflaması, efor kapasitesi, kötü yaşam kalitesi, düşük vücut ağırlığı, sol dal bloğu, atriyal fibrilasyon, sürekli olmayan-sürekli olan ventriküler taşikardi, PR ve QRS süresindeki uzama, baskılanmış baroreseptör duyarlılığı, KY nedeniyle hastaneye yatırılma öyküsü, hiponatremi, hipokalemi, serum kreatinini ve kan üre azotu düzeyindeki artış, yüksek serum beyin natriüretik peptid (BNP), düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), diyastolik fonksiyon, hemogram parametrelerinden hemoglobin düşüklüğü, artmış WBC, azalmış lenfosit parametreleri yer almaktadır ( 7 ).

Pek çok tahmin edilebilir değişkenin yukarıdaki listesinde, klinik amaçlar için kullanılacak hangi prognostik değişkenlerin seçileceğini belirlemek oldukça karmaşıktır. Bu durum Jay Cohn tarafından ‘Yoksulluk, zengin çeşitliliğin arasındadır’ sözleriyle tanımlanmıştır ( 8 ). Prognostik derecelendirme, amaç ile ilişkili olarak değişkenlik göstermeli ve tedavi kararı alınırken yararlı olmalıdır.

Çalışmamızda, ADKY nedeniyle hastanemize başvuran ve iç hastalıkları kliniğinde tedavi edilen hastaların bir yıllık takibinde prognozu en iyi gösteren belirteçleri bulmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

#### 2.1.1. Tanım

Kalp yetersizliği ventriküllere kanın dolumu veya pompalanmasında bozuklukla karakterize yapısal veya fonksiyonel nedenlere bağlı oluşan kompleks klinik bir sendromdur ( 3 ). KY'nin semptomları ( nefes darlığı, halsizlik vs. ) ve bulguları ( ödem vs. ) bu sendroma özgül değildir ve bu nedenle klinik tanının konulması zor olabilir. Tanının kesinleştirilebilmesi için aşağıdaki özelliklerin bulunması gerekmektedir:

I- Kalp Yetersizliği semptomları ( tipik olarak dinlenme sırasında ya da eforla nefes darlığı ve yorgunluk veya ayak bileklerinde şişme ).

II- Kalp fonksiyon bozukluğuna ( sistolik ve/veya diyastolik ) ait objektif kanıtlar ( tercihen ekokardiyografi bulguları ya da atriyal veya ventriküler 'distresi' yansıtan nörohormonal aktivasyon kanıtı, örneğin kan natriüretik peptik konsantrasyonundaki yükselme ).

III- Tanının şüpheli olduğu vakalarda KY tedavisine cevap alınması ( I. ve II. kriterlerin tüm olgularda karşılanması gerekmektedir ) ( 2 ).

Akut kalp yetersizliğinin evrensel olarak kabul edilen bir tanımı olmamakla beraber, bu terim hastaneye yatışı gerektirecek görece ani ve hızlı başlayan şiddetli semptomları tarif eder. Kalp fonksiyonunun ani bozulması; iskemiye, sistolik veya diyastolik fonksiyon bozukluğuna, kalp kapak hastalığına, ön yük ya da ard yük artışına, ciddi ritm bozukluğuna veya perikard hastalıklarına ikincil olarak ortaya çıkabilir. Semptomlar, kalbe bağlı sebeplerle akciğer interstisyel aralığına ve alveollerine hızla sıvı toplanması sonucu gelişmektedir. Sıklıkla hayatı tehdit eder ve acil tedavi gerektirir. AKY, yeni tanı kalp yetersizliğinin ilk belirtisi olarak ( yeni gelişen kalp yetersizliği ) veya KKY zemininde gelişen akut dekompanse KY şeklinde karşımıza çıkabilir.

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kalp kapak hastalılarının tanı ve tedavisinde gelişmeler olması nedeniyle bu hastalıklara bağlı ölümler azalırken, uzun dönemde kalp yetersizliği sıklığında artış gözlenmektedir. Kalp yetersizliği genel olarak toplumda % 0,4 ile % 2 arasında değişen sıklıkta görülmekte ve dünya çapında yaklaşık 20 milyon insanı etkilemektedir ( 2 ). Framingham kalp çalışması verileri, kalp yetersizliğinin yaşla birlikte arttığını göstermektedir ( 9 ). Avrupa Kardiyoloji Birliği ( ESC ) kalp yetersizliğinin ortalama görülme yaşının 74 olduğunu ve yaşlanan nüfus ile kalp yetersizliği sıklığında artış olacağını belirtmektedir ( 2 ). Kalp yetersizliği tedavisindeki ilerlemelere rağmen, mortalite ve morbidite oranları halen yüksektir. Kalp yetersizliği tanısı alan tüm hastaların % 65' i 5 yıl içerisinde ve ilerlemiş kalp yetersizliği olanların yarısından fazlası bir yıl içerisinde kaybedilmektedir ( 10 ). Kalp yetersizliği nedeniyle yapılan tıbbi harcamalar şaşırtıcı derecede yüksektir ve toplam sağlık harcamalarının % 1-2'sini oluşturmaktadır ( 2,10,11 ).

### 2.1.3. Tanımlayıcı Terimler

#### 2.1.3.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Akut kalp yetersizliği, yeni başlayan nefes darlığı veya kronik kalp yetersizliğinin dekompanse olması ile tanımlanmaktadır. Hastalar periferik hipoperfüzyonla beraber pulmoner veya periferik ödem tablosu içindedirler. Akut kalp yetersizliğinin klinik formları aşağıda ayrıca sınıflandırılmıştır.

2008 tarihli ESC KY kılavuzunda AKY gelişen hastalar altı klinik gruba bölünmüştür ( 6 ). Bunlar:

#### 1. KKY Akut Dekompansasyonu:

Kronik kalp yetersizliği tanısı bilinen ve çoğu zaman tedavi almakta olan hastalarda KY semptomlarının ağırlaşması, sistemik ve pulmoner konjesyon bulgularının ortaya çıkmasıyla karakterizedir.

## **2. Hipertansif Kalp Yetersizliği:**

Yüksek kan basıncına KY semptom ve bulguları eşlik eder. Genellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonları normaldir. Hastalarda taşikardi ve soğuk terleme gibi sempatik tonus artışı bulguları vardır.

## **3. Pulmoner Ödem**

Hastalarda ciddi nefes darlığı, takipne ve ortopne mevcuttur. Fizik muayenede dinlemekle akciğerlerde apikal alanlara kadar raller tespit edilir. Oksijen saturasyonu genellikle azalmıştır ( <%90 ).

## **4. Kardiyojenik şok:**

Ön yükün ve ciddi ritm bozukluklarının düzeltilmesine rağmen dokularda hipoperfüzyon bulgularının görülmesi ile ilgili bir klinik durumdur. Sistolik kan basıncında azalma ( <90 mm Hg ), ortalama arter basıncında 30 mm-Hg' dan fazla düşüş, idrar çıkışının azalması veya durmasıyla ( <0,5ml/kg/saat ) ayırt edilir.

## **5. İzole Sağ Kalp Yetersizliği:**

Akciğerlerde konjesyon bulguları olmaksızın periferik ödem, hepatomegali ve/veya boyun venöz basınç artışı ile ayırdedilen düşük debili bir sendromdur.

## **6. Akut Koroner Sendrom ve Akut Kalp Yetersizliği:**

AKY gelişen hastaların çoğu akut koroner sendrom ( AKS ) klinik tablosu ile başvurmaktadır.

### **2.1.3.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği**

Sistolik kalp yetersizliği kalbin sistolik işlevinin azalması, dolaşımdaki konjesyon ve nöroendokrin sistemlerin progresif aktivasyonu ile beraberdir. Gelişmiş ülkelerde KY'nin en sık nedeni iskemik kalp hastalığıdır. Sistolik KY olan hastalarda çoğunlukla diyastolik işlev bozukluğu da bulunmaktadır ( 9 ). Diyastolik KY tanısı, sıklıkla KY belirti ve bulguları olmasına rağmen istirahat halinde SV sistolik işlevi korunmuş hastalarda düşünölmelidir. Bu nedenle bazı hastalarda KY tanısında diyastolik işlev EF' den daha önemli olabilmektedir. İzole diyastolik KY' nin nedenleri arasında, başlıca sol ventrikül

hipertrofisi ile giden sistemik hipertansiyon, hipertrofik kardiyomiyopati ve normal ejeksiyon fraksiyonlu aort darlığı sayılabilir.

### **2.1.3.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği**

Sol ve sağ kalp yetersizliği tanımlamaları hastalarda mevcut olan konjestif bulguların pulmoner veya sistemik venlerde oluşuna göre kullanılmaktadır ( 2 ). Pulmoner konjesyon belirtilerinin daha belirgin olduğu hastaların etiyojilerinde genellikle miyokart enfarktüsü, hipertansiyon, aort veya mitral kapak hastalıkları bulunur. Sol KY seyrinde zamanla sağ KY' nin de ortaya çıkmasıyla sıvı birikimi yaygınlaşır ve ayak bileği ödemi, konjestif hepatomegali, asit ve plevra sıvısı oluşur.

### **2.1.4. Etiyoloji**

Kalp yetersizliği etiyojisinde rol oynayan birçok majör etmen, kalpte hasar oluşturarak kritik miktardaki miyokard hücrelerinin işlevinde veya yapısında değişikliğe veya kaybına yol açarak, KY kliniğinin ortaya çıkmasına neden olur. KY' ye neden olan başlıca etiyojik faktörler perikardiyal, miyokardiyal, endokardiyal, valvüler, vasküler, akiz ve konjenital hastalıklardır. KY'nin etiyojisi ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalığı ve hipertansiyon, az gelişmiş ülkelerde ise romatizmal kapak hastalığı, enfeksiyonlar ve beslenme bozuklukları en sık rastlanan nedenler arasında sayılabilir ( 12 ). Avrupa' da 75 yaş altında KY' nin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır ( 13 ). KY etiyojisinde rol oynayan hastalıklar şunlardır.

#### **A- İntrinsik miyokard hastalıkları**

- 1- İskemik kalp hastalığı
- 2- Miyokardit
- 3- Kardiyomiyopati
- 4- İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz)



**B- Kalbin iş yükü artışı****1- Basınç yükü artışı**

- a- Sistemik hipertansiyon
- b- Pulmoner hipertansiyon
- c- Aort veya pulmoner kapak darlıkları
- d- Aort koarktasyonu
- e- Hipertrofik kardiyomiyopati

**2- Hacim yükü artışı**

- a- Mitral veya aort kapak yetersizliği
- b- Triküspit yetersizliği
- c- Konjenital sol-sağ şant (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriozus)

**3- Yüksek debili kalp yetersizliği**

- a- Tirotoksikoz
- b- Ağır kansızlık
- c- Gebelik
- d- Arteriyovenöz fistül
- e- Beriberi
- f- Paget hastalığı

**C- Ventrikül doluşunun engellenmesi**

1- Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı

2- Miyokart ve perikart kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kalp tamponadı

**D- İyatrojenik miyokart hasarının gelişmesi**

1- İlaçlar: Adriamisin, disopiramid

2- Mediastinal radyoterapi

**E- Aritmiler**

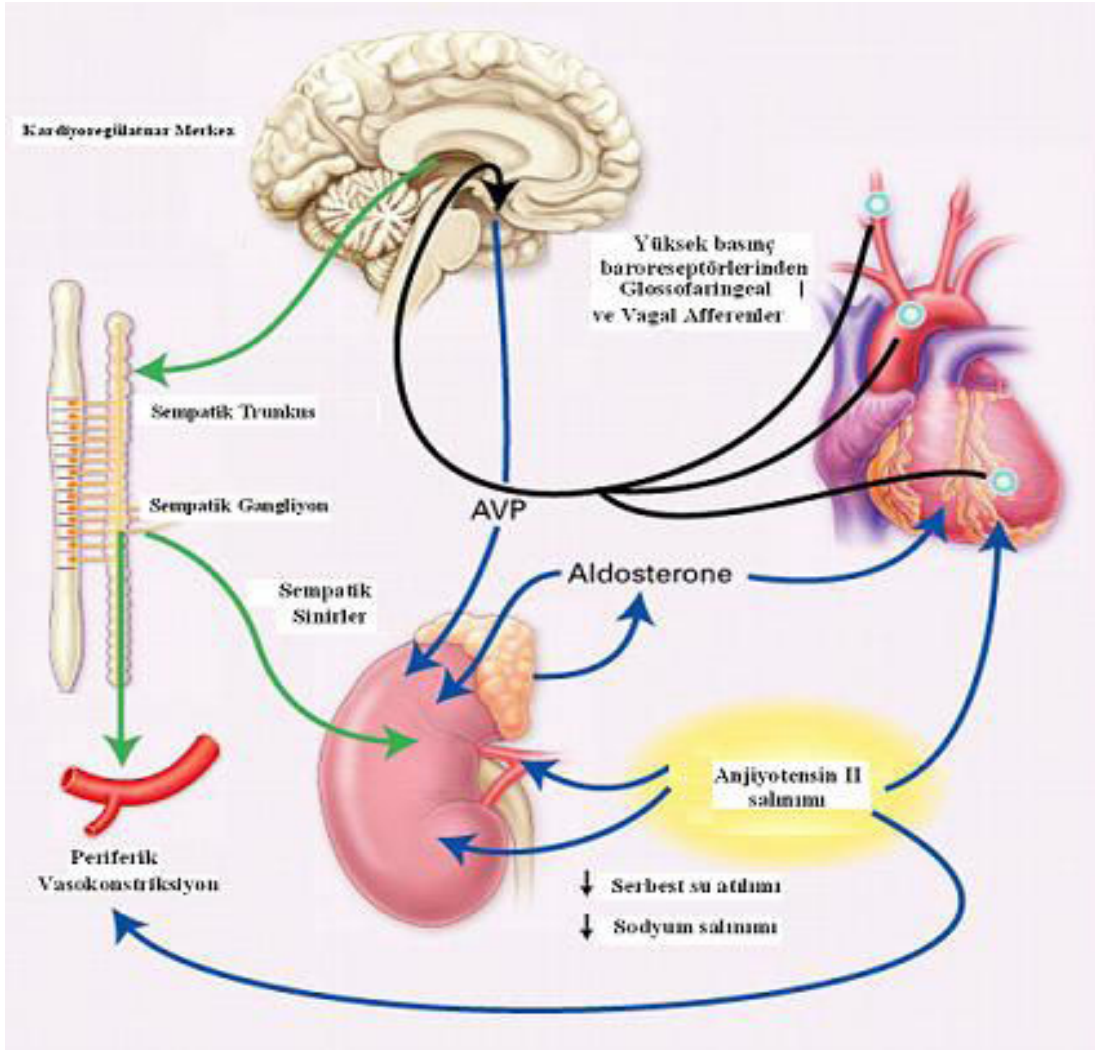
### 2.1.5. Patofizyoloji

Kalp yetersizliği patogenezi genel olarak geçerli ve tüm klinik tabloları kapsayan bir mekanizma ile açıklamak kolay değildir. En sık rastlanan kalp yetersizliği Őekli miyokardın kasılma bozukluğu nedeni ile meydana gelen pompa yetersizliği durumudur. Bununla beraber kalbin gevŐeme ve geniŐleyebilme yetersizliği, kapaklar ve diğer kalp yapılarının yapısal ve fonksiyonel bozuklukları, vasküler ve endokrin hastalıklar kalp yetersizliği nedeni olabilirler. Hangi nedenle meydana gelirse gelsin, mevcut kalp yetersizliği kardiyak ve ekstra kardiyak kompanzasyon mekanizmaları ile düzeltilmeye çalıŐılır.

Kardiyak adaptasyon mekanizmaları SV atım volümünü normal sınırlar içinde tutmaya yöneliktir. Miyokard akut n yük ve ard yk artışına Frank-Starling mekanizması ile kontraktilitesini artıtarak yanıt verir ( 14 ). Kronik basınc yüklenmesi önce hipertrofi ile kompanse edilir. Ardından dilatasyon eklendiğinde dekompanzasyon baŐlar. Kronik volüm yüklenmesinde ise ventrikül dilatasyonu meydana gelir ve ilerleyen dönemde basınc yükü eklenerek ventrikül hipertrofiye uğrar. BaŐlangıçta ventrikül performansını artıran bu fizyopatolojik süreç zamanla kardiyak performansta azalma ve kalp yetersizliği belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur.

Miyokard performansı ve EF' deki progresif azalma ile sistol ve diyastol sonu volümde artış meydana gelir. Ventrikül volümlerindeki artış ise ventrikülün koniden küresel bir geometriye gidiŐine neden olur ve bu ventriküler remodeling (yeniden Őekillenme) olarak isimlendirilir. Ventrikül dilatasyonu ile birlikte remodeling papiller kasların pozisyonunda değişiklik, atriyoventriküler halkada genişleme ve kapak yetersizliklerinde artıŐa neden olarak kötü prognoz ve kardiyak performansta ileri derecede azalmaya neden olur ( 15 ). Akut miyokard infarktüsü sonrası remodeling infarkt alanından baŐlar. Günler ve aylar içinde infarkt bölgesinde başlayan incelme ve dilatasyon zamanla tüm ventrikülde gözlenir. Hipertansif hastalarda remodeling ise, korunmuş SV fonksiyonu ve SV kavitesi ile beraber kalınlaŐmıŐ ventrikül duvarları ( konsantrik SV hipertrofisi ) ile karşımıza çıkmaktadır ( 16 ).

Kalp dışı adaptasyon mekanizmaları intravasküler volüm ve vasküler direnci deđiŐtirir ve sempato-adrenal sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ( RAAS ), natriüretik peptidler, arginin vasopresin, prostoglandinler, nitrik oksit ve sitokinler gibi birçok farklı mekanizma ile etkili olurlar ( Şekil 1 ) ( 17, 18 ).



**Şekil 1:** Kalp yetersizliğinde kalp dışı adaptasyon mekanizmaları

Sol ventrikül, karotis sinüs ve arkus aortadaki yüksek basınç baro reseptörleri beyin kardiyoregülatuar merkezine afferent uyarı iletmekte ve efferent yollarla sempatik sinir sistemini aktive etmektedir. Sempatik sistem uyarısı ile periferik vazokonstriksiyon meydana gelmekte ayrıca renal sempatik sistem uyarısı ile renin ve anjiyotensin II salınımı olmaktadır. Bu ise RAAS' ı aktive etmektedir. Ayrıca supraoptik ve paraventricüler nükleusun sempatik sistemle uyarılması ile arginin vasopresin salgılanması artmaktadır. Anjiyotensin II vazokonstriksiyona ve adrenal bezden aldosteron sekresyonuna neden olur. Aldosteron da tübüler sodyum reabsorpsiyonuna ve kalp miyositlerinde remodelinge neden olmaktadır.

### 2.1.6. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması

Kalp yetersizliğinin prognozu hakkında bilgi veren ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede kullanılan NYHA sınıflandırması hastanın öyküsüne göre belirlenen bir sınıflandırmadır. Buna göre hastalar semptom oluşana kadar yapabildikleri efor düzeyine göre grup I'den grup IV'e kadar olan sınıflara ayrılır. NYHA sınıflarına uygun özgül aktivite çizelgesi yapılabilmektedir ( 19 ).

**Tablo 1:** New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması

	<i>TANIM</i>	<i>TERMİNOLOJİ</i>
<i>SINIF 1</i>	Kardiyak hastalığı olan ancak fiziksel aktivitesi kısıtlanmayan hastalar	Asemptomatik ventrikül disfonksiyonu
<i>SINIF 2</i>	Kardiyak hastalığı olan ve fiziksel aktivitenin hafif kısıtlanmaya neden olduğu hastalar	Hafif kalp yetersizliği
<i>SINIF 3</i>	Kardiyak hastalığı olan ve fiziksel aktivitenin belirgin kısıtlanmaya neden olduğu hastalar	Orta derecede kalp yetersizliği
<i>SINIF 4</i>	Kardiyak hastalığın fiziksel aktiviteyi tamamen engellediği hastalar	Ağır kalp yetersizliği

Amerikan Kalp Birliği ( AHA/ACC ) NYHA sınıflamasını da içine alacak şekilde yeni bir sınıflandırma tanımlamıştır. Bu yeni sınıflama büyük ölçüde hastaların kliniğine dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini spesifik hasta alt gruplarına odaklanmış biçimde yönlendirmesine izin vermektedir ( Tablo 2 ). Hastalar genelde bu sınıflamada ileriye doğru gidiş gösteriyor gibi olsalar da bazen D' den C' ye gerileme görülebilir ( 20 ).

**Tablo 2:** ACC kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi

<b>EVRE</b>	<b>TANIM</b>	<b>ÖRNEK</b>
<b>A</b>	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen kalp yetersizliği gelişimi için yüksek riskli olan hastalar	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı
<b>B</b>	Kalp yetersizliği gelişimi için yüksek risk taşıyıp yapısal anormallik gelişen ancak kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon, hipokontraktilite ve eski miyokard infarktüsü
<b>C</b>	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya halen kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Nefes darlığı veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için tedavi alan hastalar
<b>D</b>	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen dinlenme sırasında bile kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar

Kalp yetersizliği tanısı alan hastaların üçte ikisinde SV dilatasyonu ve sistolik fonksiyon bozukluğu ( EF < % 40 ) bulunmaktadır. Ayrıca hastaların % 60' ında NYHA sınıflandırmasına göre ikinci ve üçüncü basamak semptomlar mevcuttur. Farmakolojik tedavinin yararlarına rağmen kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık % 20'sinde orta-ileri derecede semptomlar devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite % 50'ye kadar ulaşmaktadır ( 20 ).

### 2.1.7. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri

Kalp yetersizliği tanısının yanında alta yatan kardiyak hastalık, hastalığın ciddiyeti, etiyojisi, yatkınlaştıran ve şiddetlendiren etmenler, tedaviyi etkileyebilecek eşlik eden diğer hastalıklar ve hastalığın prognozunun da değerlendirilmesine gereksinim vardır. KY' yi maskeleyecek diğer hastalıkların dışlanması önemlidir ( Tablo.3 ).

**Tablo 3:** Kalp yetersizliğine benzer belirti veren hastalıklar

Obezite	Pulmoner emboli
Hepatik hastalıklar	İlacı bağlı sıvı retansiyonu (NSAİİ)
Hipoalbuminemi	Depresyon ve anksiyete
Tiroid Hastalıkları	Ciddi kansızlık
Renal hastalıklar	Alt ekstremite venöz yetersizliği
Akciğer Hastalıkları	İlacı bağlı ayak bileği ödemi

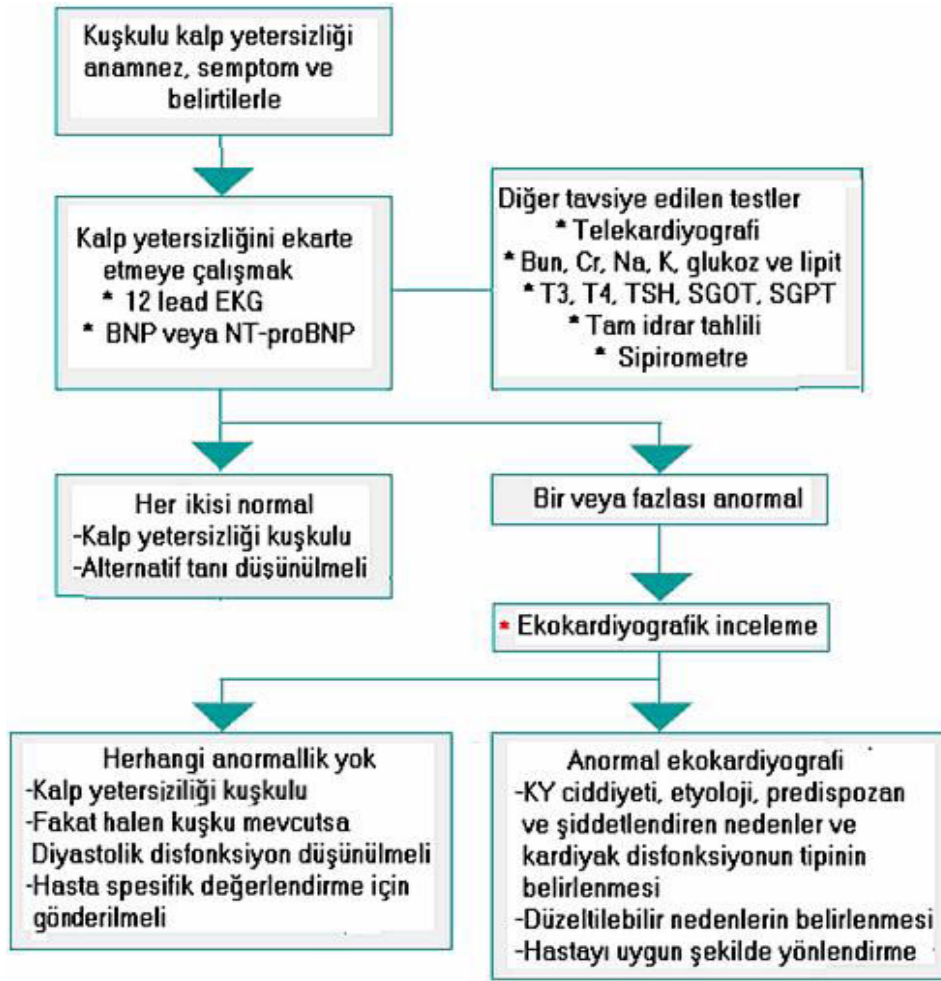
#### 2.1.7.1. Öykü ve Fizik Muayene

Kalp yetersizliği, klinik bir tanıdır, dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile konur, yardımcı laboratuvar yöntemleri ile de desteklenir. Hastanın öyküsünden faydalanarak yapılan NYHA sınıflandırması ile saptanan fonksiyonel kapasite ile hastalığın prognozu hakkında bilgi edinilebilir. KY' de görülen belirti ve bulgular Tablo 4' de gösterilmiştir. Nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk KY' nin önemli belirtileridir. Egzersizle oluşan nefes darlığı, KY hastalarında en sık görülen belirtilerinden biridir ( 21 ). Paroksizmal gece gelen nefes darlığı ise KY için daha özgün bir belirtidir. SV diyastol sonu basınç artışıyla ortaya çıkar ( 21 ). Ortopne, hastanın yatışından birkaç dakika sonra nefes darlığı ve sıkıntı nedeni ile oturur duruma geçmesidir. Ortopne sol ventrikül diyastol sonu basınç artışıyla pulmoner konjesyonun gelişmesine bağlıdır ( 21 ). KY olan hastalarda görülen öksürüğün nedeni pulmoner konjesyondur. Eforla gelişen kuru öksürük, nefes darlığının eşdeğeri olarak kabul edilir ( 27 ). Bitkinlik, yorgunluk ve iştahsızlık gibi sık görülen semptomlar kronik KY'ye özgül değildir ve kalp dışı nedenlerden de kaynaklanabilmektedir.

Akciğerdeki konjesyonun başlıca fizik muayene bulgusu pulmoner rallerdir. Periferik ödem, artmış venöz basınç ve hepatomegali sistemik venöz konjesyonun karakteristik bulgularıdır. Konjestif semptomlar iyi tedavi edilmiş hastalarda genelde bulunmamaktadır. Bununla beraber periferik ödem ve hepatomegali, jugüler venöz basınç yüksekliği olmadığında, düşük tanısal değer taşırlar. Taşikardi de KY için özgül değildir. İleri derecede KY olan ve özellikle beta bloker ile tedavi edilen hastalarda bulunmayabilir. Üçüncü kalp sesinin duyulması ileri derecede KY varlığını düşündürmelidir ( 22 ). Kardiyak muayenede duyulan üfürümlerin kaynağı ve tanıdaki yeri araştırılmalıdır. Fizik muayene bulguları tanıda yardımcı olmakla beraber genellikle duyarlılığı düşüktür ve yetersizlik bulgularının olmayışı ile tanı dışlanamaz ( 22 ). Bu nedenle genellikle KY olduğu düşünülen hastalarda kesin tanıyı koymak için ek tetkikler önerilmektedir.

**Tablo 4:** Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular

Nefes darlığı Eforla oluşan nefes darlığı Ortopne Paroksizmal gece gelen nefes darlığı Ayak bileği ödemi Yorgunluk, halsizlik Öksürük İştahsızlık Çarpıntı Nörolojik yakınmalar (baş dönmesi, uykusuzluk, senkop ve konfüzyon)	Akciğer dinleme bulguları (ince krepitan raller) Periferik ödem Boyun ven dolgunluğu Hepatomegali Hepatojugüler reflü Taşikardi S3 galo Kardiyak üfürümler Kalp büyümesi Santral venöz basınçta artma <i>Pulsus alternans</i>
---	---



**Şekil 2:** Kalp yetersizliği tanısı kılavuzlarda belirtildiği gibi uygun bir algoritma ile özetlenmektedir (2)

### 2.1.7.2. Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliği olan hastalarda elektrokardiyogram (EKG) rutin değerlendirmenin bir parçasıdır. Normal elektrokardiyogram SV sistolik işlev bozukluğunu dışlamada % 90 tanısal değer taşımaktadır (23). Hastaların pek çoğunda anormal elektrokardiyografik bulgular izlenir. Bunlar geçirilmiş miyokart enfarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, dal blokları, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler, SV hipertrofisi bulguları, özgül olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Dal blokları ve interventriküler iletim gecikmeleri KY hastalarında sık görülür ve iskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresinin, prognozun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (24). İskemik kalp hastalığı olduğu bilinen hastalarda anteriyor Q dalgası ve sol dal bloku azalmış EF'nin iyi bir göstergesidir (25). Sol atriyal yüklenme veya SV hipertrofisi bulguları sistolik olduğu kadar diyastolik işlev



bozukluğu ile de ilişkilidir, ancak, düşük tanısal değere sahiptir. Elektrokardiyogramda atriyal fibrilasyon, flutter ve bazen ventriküler aritmi saptanması KY tedavisinin yönlendirilmesinde büyük öneme sahiptir. KY belirti ve bulgularında artış olduğunda yeni elektrokardiyografi çekilmesi tanısal açıdan yardım sağlamakla beraber klinik durum değişikliği olmayan hastalarda elektrokardiyografinin tekrarına gereksinim yoktur ( 2 )

### **2.1.7.3. Telekardiyografi**

Kalp yetersizliği tanısı için başlangıç değerlendirmesinde yapılması gereken bir incelenmedir. Telekardiyografi ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik anormalliklerle birleştirildiğinde tanısal değer taşır ( 26 ). Özellikle kardiyak genişleme ve pulmoner konjesyon varlığını göstermede faydalıdır. Kalp yetersizliğinin en sık görülen bulgusu da kardiyomegalidir (27). Pulmoner konjesyon ise interlobar fissürlerde sıvı birikimi, kanın redistribisyonu, Kerley B çizgileri, fantom tümörü ve çoğunlukla bilateral ancak tek taraflı olduğunda genellikle sağ tarafta izlenen plevral effüzyon görülebilir. Kardiyomegali akut kalp yetersizliği ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen kalp yetersizliğinde sıklıkla bulunmamaktadır. Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda, artmış kardiyak çap telekardiyografide kardiyotorasik oranın 0,5'ten büyük olması ile ifade edilir. İntertisyel ve alveolar ödem ciddi SV fonksiyon bozukluğunun önemli ve güvenilir bir işaretidir.

### **2.1.7.4. Laboratuvar Testleri**

Kalp yetersizliği belirti ve bulguları hafif veya orta derecede ise rutin laboratuvar testleri genellikle normaldir. Ciddi KY olan hastalarda serum elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir. Prerenal azotemi düşük kardiyak debiyi ve böbrek kan akımındaki azalmayı gösterirken, artmış kreatinin düzeyleri birincil veya kalp yetersizliğine ikincil olarak gelişen böbrek işlev bozukluğunu gösteriyor olabilir.

Hastalığın ilerlemesiyle beraber genellikle kansızlığın ortaya çıktığı bilinmektedir. Karaciğer konjesyonuna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülebilir. Ayrıca ciddi KY olan hastalarda miyokardiyal doku yıkımını gösteren serum troponin T düzeylerinde de yükselme olduğu bildirilmiştir ( 2 ).

Rutin bakılan biyokimya testleri, kalp yetersizliğinin etiyolojisi hakkında bazı bilgiler verebilir. Koroner arter hastalığının değerlendirilmesi için lipit profili, homosistein, ürik asit ve kan şekeri düzeyleri incelenmelidir. Özellikle atriyal fibrilasyonla sık birlikteliği olduğu bilinen hipertroidide tiroit fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca son zamanlarda, KY ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılmaya başlanan ve yarı ömrü kısa olan B tipi natriüretik peptit (BNP), diyastol sonu basınç ve hacim artışına yanıt olarak ventriküllerden salgılanır ve hastanın klinik durumu hakkında önemli bilgiler verir ( 2 ). KY belirtileri ortaya çıkmadan, hastalığın gelişim sürecinde iken BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin tanısız açıdan duyarlılığını artırır. Konjesif KY'nin tanısında, yönetiminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi öngörmeye önemli bir yere sahiptir ( 28 ).

KY'de aşırı kullanılan diüretik, ACE inhibitörleri ve bazen potasyum tutucu diüretikler böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Hiponatremi ve böbrek fonksiyon bozukluğu KY'de kötü prognoz değişkenleri olarak bilinmektedir ( 2 ). İdrar analizi, proteinüri ve glikozürinin saptanmasında yararlıdır ve klinisyeni altta yatan diyabet ve renal sorunların varlığı açısından uyarıcı olmaktadır. Karaciğer enzimlerinde yükselme artmış hepatik konjesyonla ilişkili olabilir. Tirotoksikoz nedeniyle olan KY sıklıkla yüksek ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyonla ilişkilidir.

#### **2.1.7.5. Ekokardiyografi**

Kardiyak değerlendirmede en yararlı girişimsel olmayan tetkiktir. Kardiyak anatomi ve işlevi hakkında bilgi verir. KY ile başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde SVEF, SV boyutları, duvar kalınlıkları ve kapak yapılarını değerlendirmek amacıyla iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi yapılmalıdır ( 1 ). Ekokardiyografi yokluğunda ise radyonüklit ventrikülografi ile EF ve hacim durumu değerlendirilebilir ( 1 ). Ekokardiyografi, maliyetinin düşük, hızlı değerlendirilebilir olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. İki boyutlu ekokardiyografi ile genel anlamda kalbin anatomik ve işlevsel durumu hakkında bilgi edinilir. Hastaların modifiye Simpson yöntemi ile her iki ventrikül EF'si ölçülmektedir. İstirahat SVEF değeri % 40-45'in üzerinde olanlar korunmuş SV sistolik işlevi olarak kabul edilir ( 2 ).

Ekokardiyografi ile atriyum ve ventrikül boyutları, işlevleri ve bölgesel duvar hareket bozuklukları değerlendirilebilir. Ayrıca perikardiyal sıvı varlığı ve konstriktif perikarditte bulunan kalınlaşma ve kalsifikasyonlar da saptanabilir. İnfiltratif veya restriktif kardiyomyopatiye görülen miyokarda ait tipik özellikler görülebilir. Buna ek olarak ekokardiyografide bulunan Doppler özelliği sayesinde kaçak akımlar izlenebilir, kalp boşlukları arasındaki basınç farkları ve geçen hacim miktarları hesaplanabilir. Önemli bir başka nokta ise kalbin diyastolik işlevinin ekokardiyografi ile saptanabiliyor olmasıdır.

#### **2.1.7.6. Radyonüklit Anjiyografi**

Sol ve sağ ventrikül hacimlerini ve sistolik işlevlerini değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. İşlem sırasında radyoaktif izotop ile işaretli alyuvarlar kullanılır. Radyonüklit ventrikülografi ejeksiyon fraksiyonunun daha doğru ve güvenilir olarak ölçülebilmesini sağlar. Ancak ölçüm yönteminin pahalı olması, işlem sırasında radyasyona maruz kalınması ve sol ventrikül duvar kalınlıklarını kısıtlı olarak değerlendirebiliyor olması bu yöntemin dezavantajlarıdır.

Yöntem,  $^{99m}\text{Tc}$ -perteknetat ile işaretlenmiş homolog alyuvarların kalp boşlukları ve büyük damarlardaki dağılımının görüntülenmesi ile gerçekleştirilir. Görüntü alınırken EKG yardımı ile bir kalp atımı zamanı R-R dalgası arasında 16-32 adet eş zamanlı görüntü olmak üzere 5-15 dakika boyunca kayıt alınır. Bu şekilde sistol ve diyastol sonu görüntüleri elde edilir. Ventrikül ve atriyumlar morfolojik olarak değerlendirilirken, ventrikül hacimleri hesaplanarak ejeksiyon fraksiyonu, ventrikül dolum hızı, ejeksiyon hızı gibi sistolik ve diyastolik işlev değişkenleri nicel olarak hesaplanabilir.

Ventriküler işlevin değerlendirilmesi gereken tüm hastalıklar radyonüklit ventrikülografinin endikasyonları içindedir. Ayrıca diyastolik işlev bozukluğu bu yöntemle daha erken dönemde tanımlanabilir.

#### **2.1.7.7. Egzersiz Testi**

Kalp yetersizliği tanısı için egzersiz testinin sınırlı bir değeri vardır. Ancak normal maksimal egzersiz testi ile KY tanısı dışlanabilmektedir. Egzersiz testinin KY olan hastalarda ana uygulama alanı fonksiyonel kapasite tayini, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve prognoz açısından sınıflandırma yapılabilmesidir ( 2 ).

Egzersiz testi ile fonksiyonel kapasite tayini kardiyak olay gelişimi için de güvenli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir. Fonksiyonel kapasite metabolik eşdeğer ( METS ) değeri ile ifade edilmekte olup, 40 yaşındaki 70 kg ağırlığında bir insanın istirahat halindeki oksijen tüketimi 3,5 ml/kg/dk veya 1 MET olarak kabul edilmektedir ( 29 ). Buna göre >10 METS çok iyi, 7-10 METS iyi, 4-7 METS orta, <4 METS ise düşük fonksiyonel kapasiteyi göstermektedir ( 30 ).

#### **2.1.7.8. Holter Elektrokardiyografi**

Kalp yetersizliği tanısında değeri yoktur, ancak KY belirtileri artış gösteren hastalarda atriyal ve ventriküler aritmilerin süresi, sıklığı ve biçimini göstermede kullanışlı olabilmektedir ( 2 ).

#### **2.1.7.9. Girişimsel Tanı Yöntemleri**

Kalp yetersizliği tanısını koymak için girişimsel incelemelere gereksinim yoktur. Ancak KY' nin etiyolojisini belirlemek amacıyla girişimsel işlemler kullanılabilir ( 2 ).

##### **2.1.7.9.1. Koroner Anjiyografi**

Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda iskemik nedenle olduğu düşünülen akut dekompanzasyon ve kardiyojenik şok gibi klinik durumlarda ilaç tedavisi yetersiz ise koroner anjiyografi uygulanmalıdır ( 2 ). Ayrıca koroner anjiyografi idiyopatik dilate kardiyomyopati düşünülen hastalarda koroner arter hastalığının dışlanması da yararlıdır.

##### **2.1.7.9.2. Hemodinamik İşlem**

Akut dekompanse kalp yetersizliği olan ve uygun tedaviye yanıt alınmayan hastalarda, hacim fazlalığına neden olan dinamik mitral yetersizliğinde ve tedaviye dirençli KY ile kronik akciğer hastalığının ayırıcı tanısının yapılmasında hemodinamik izlem

( Swanz-Ganz katateri) faydalı bir incelemedir ( 2 ). Rutin sağ kalp kateterizasyonu KY tedavisinin düzenlenmesi açısından önerilmemektedir.

### **2.1.7.9.3. Endomiyokardiyal Biyopsi**

Nedeni belirlenemeyen kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılabilir. Biyopsi ayrıca restriktif kardiyomyopati ve konstriktif perikardit arasında ayırım yapılmasında yardımcıdır ( 2 ). ACC/AHA kılavuzunda KY olan hastalarda özgül ve tedaviyi etkileyebilecek bir nedenden kuşkulandığında endomiyokardiyal biyopsi uygulanması önerilmekte ancak KY'de rutin endomiyokardiyal biyopsi önerilmemektedir ( 2 ).

### **2.1.8. Kalp Yetersizliğinde Tedavi**

Kalp yetersizliği tedavisi evresine göre belirlenir. Ventrikül hasarının ön planda olduğu başlangıç aşamasında altta yatan etiyolojinin ve uygun tedavinin belirlenmesi önemlidir. KY tedavisi ilaç dışı, ilaçla, mekanik destek ve cerrahi tedavi şeklinde sınıflandırılabilir.

#### **2.1.8.1. Kalp Yetersizliğinde İlaç Dışı Tedavi**

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

Kalp yetersizliğinin tedavisinde ilaç dışı yaklaşımlar:

- İçiliyorsa sigaranın bırakılması
- Kilo kontrolü
- Hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin kontrolü
- Alkolün bırakılması

- Günlük tuz alımının 3 gramı geçmemesi
- Yapabileceği kadar fiziksel etkinliğe izin verilerek fiziksel kondüsyonun korunması ve düzeltilmesi
- Enfeksiyonlara karşı aşılanmak
- İleri kalp yetersizliği olan hastalarda günlük sıvı alımı 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılması
- Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, sınıf I antiaritmikler, kalsiyum kanal blokerleri ( verapamil, diltiazem, kısa etki süreli dihidropridinler ), trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidler ve lityum benzeri ilaçlardan kaçınılması

### **2.1.8.2. Kalp Yetersizliğinde İlaçla Tedavi**

#### **2.1.8.2.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri**

Kalp yetersizliği ilerlemesinin ve mortalitenin en önemli nedeni olan nörohormonal aktivasyonu baskılayan vazgeçilmez ilaç gruplarından biridir. ESC'nin 2005 kılavuzu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini (ACE inhibitörleri) semptom olsun yada olmasın, SVEF <% 40-45 olan hastalarda yaşam süresi ile fonksiyonel kapasiteyi koruması ve hastaneye başvuruyu azaltması nedeniyle NYHA sınıf I'den IV'e kadar tüm hastalara önermektedir ( 2 ). Sıvı birikimi olmayan hastalara başlangıç tedavisi olarak, sıvı birikimi olan hastalara ise diüretik tedavi ile beraber verilmelidir. Akut miyokart enfarktüsü sonrası yeniden enfarktüs ve KY sıklığını azaltması nedeniyle erken dönemde başlanmalıdır ( 2 ). Hastalar için ACE inhibitörleri, çalışmalarda elde edilen sonuçlara uygun olacak şekilde, düşük doz ile başlanmalı, çıkılabilen en yüksek doza kadar çıkılmalı ve hastaların klinik düzelmesine göre doz ayarlanmalıdır ( 2 ).

#### **2.1.8.2.2. Diüretikler**

Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların tedavisinde ilk adım sıvı retansiyonunun kontrol altına alınmasıdır. Diüretikler sıvı yüklenmesine bağlı pulmoner ve periferik

konjesyonu olan hastaların semptomatik tedavisinde vazgeçilmez ilaçlardır. Diüretik kullanımı ile hastaların nefes darlığının hızlı bir şekilde düzelmesi ve egzersiz toleransının artması nedeniyle sıvı yükü olan hastalara rutin olarak önerilmektedir ( 2, 31 ). Bu ilaçların yaşam süresi üzerine olan etkileri ile ilgili yapılan çalışma olmamakla beraber, ACE inhibitörü ve beta bloker kullanan hastalara tolere edilebildiği ölçüde verilmelidir.

#### **2.1.8.2.3. Aldosteron Reseptör Blokerleri**

ESC kılavuzunda NYHA sınıf III-IV ve SV işlev bozukluğu olan hastalarda önerilmektedir. NYHA sınıf III ve IV KY olan hastalarda ACE inhibitörü ve diüretiklere eklenen spironolakton tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir ( 2 ). Daha önceki yıllarda sadece spironolakton tedavisi ( RALES çalışması ) önerilerken, miyokart enfarktüsü sonrası SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda eplerononun faydasının gösterilmesi ile ( EPHEBUS çalışması ) bu ilaç da kılavuzlardaki yerini almıştır ( 2 ).

#### **2.1.8.2.4. Beta Blokerler**

Kalp yetersizliğinde dolaşan katekolaminlerin ve buna bağlı sempatik uyarı artışının ortaya çıktığı ve bu durumun KY'nin patofizyolojisini kötü etkilediği bilinmektedir ( 32 ). Beta blokerler iskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopati ve SVEF'si azalmış tüm hasta gruplarında diğer tedavilere ek olarak, kontrendike olmadığı sürece önerilmektedir. Bu yararlı etkileri farklı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf, SVEF'si azalmış olan hastalarda benzer olarak ortaya çıkmaktadır ( 2 ).Miyokart enfarktüsü sonrası SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda KY belirtilerinden bağımsız olarak verilen beta blokerler ACE inhibitörleri gibi mortalitede belirgin azalma sağlamaktadır ( 33 ). KY' de önerilen beta blokerler bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat ve nebivololdur ( 2 ).

#### **2.1.8.2.5. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri**

Anjiyotensin II reseptör blokerleri ( ARB ) semptomatik KY olan hastalar mortalite ve morbidite azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle ACE inhibitörlerini tolere edemeyen

hastalarda önerilmektedir ( 2 ). ARB ve ACE inhibitörleri miyokart enfarktüsü sonrası gelişen KY ve SV sistolik işlev bozukluğunda mortaliteyi azaltmada benzer etkilere sahiptir. ACE inhibitörü almasına rağmen semptomatik olan hastalarda mortaliteyi azaltmak amacıyla ACE inhibitörü ile birlikte ARB kullanılması önerilmektedir. Ayrıca bu hasta grubunda kombine tedavi ile hastaneye yatış sıklığında azalma da sağlanmaktadır ( 2 ).

#### **2.1.8.2.6. Kardiyak Glikozidler**

Kardiyak glikozidler atriyal fibrilasyon varlığında kalp yetersizliğinin tüm evrelerinde faydalıdır ( sınıf I ve kanıt düzeyi B ) ( 2 ). Atriyal fibrilasyon varlığında beta bloker + digoksin kullanımı bu ilaçların tek kullanımından daha etkili bulunmuştur ( sınıf IIa ve kanıt düzeyi A ) ( 2 ). Digoksin tedavisi sinüs ritminde olan hastalarda mortaliteyi azaltmamakla beraber maksimum kalp yetersizliği tedavisine rağmen semptomları gerilemeyen hastalarda hastaneye yatışı azaltması ve semptomları geriletmesi nedeniyle önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi A) ( 2 ).

#### **2.1.8.2.7. Vazodilatör Tedavi**

Direk vazodilatör tedavinin kalp yetersizliğinde bazı özel durumlar hariç spesifik bir rolü yoktur ( sınıf III ve kanıt düzeyi A ) ( 2 ). Ancak ACE inhibitörü ve ARB kullanılmayan durumlarda hidralazin/isosorbit dinitrat kombinasyonu kullanılabilir (sınıf I ve kanıt düzeyi B ) ( 2 ). Nitratların tek başına kullanımı genellikle önerilmez iken, nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayeti olan hastalarda yardımcı tedavi olarak kullanılabilir ( sınıf IIa ve kanıt düzeyi C ) ( 2 ). Alfa blokerlerin kalp yetersizliğinde kullanımı önerilmemektedir ( sınıf III ve kanıt düzeyi B ). Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri kesinlikle önerilmemektedir, hatta verapamil ve diltiazem kontrendikedir ( sınıf III ve kanıt düzeyi C ).

#### **2.1.8.2.8. Pozitif İnotropik Tedavi**

Tekrarlayıcı veya uzun oral pozitif inotropiklerle yapılan tedavi mortalite artışına neden olduğundan önerilmemektedir ( sınıf III ve kanıt düzeyi A ). Pozitif inotropik olarak



sık olarak kullanılan dobutamin tedavisinin prognoz üzerine olan etkisi net bilinmemektedir ( sınıf IIb ve kanıt düzeyi C ). Fosfodiesteraz inhibitör olan milrinon beta bloker kullananlarda daha iyi bir tercih olabilir. Yeni kullanılmaya başlanan ve etkisini kalsiyum duyarlılaştırıcı özelliği ile gösteren levosimendan kronik kalp yetersizliğinin akut dekompanzasyonunda yararlı bir tedavidir. Levosimendan tedavisi sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı semptomatik kalp yetersizliği olan ve hipotansiyonu olmayan hastalara önerilmektedir ( sınıf IIa ve kanıt düzeyi B ) ( 2 ).

### **2.1.8.2.9. Anti-aritmik Tedavi**

Kalp yetersizliğinde beta bloker haricinde diğer anti-aritmik ilaçların genel olarak endikasyonu yoktur. Atrial fibrilasyon, devamlı veya devamlı olmayan ventriküler taşikardi gibi durumlarda anti-aritmik tedaviye gereksinim olabilir. Sınıf I anti-aritmik ilaçlar mortaliteyi artırması, hemodinamik bozukluğa ve yeni aritmilere neden olabildiğinden önerilmemektedir ( sınıf III ve kanıt düzeyi B ). Sınıf II antiaritmik olan beta blokerler, ani ölümü azaltması nedeniyle tek veya amiodarone ile kombine olarak kullanılması önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A). Sınıf III antiaritmik olan amiodarone, atriyal fibrilasyonda sinüs ritminin sağlanması ve devamlı veya devamsız ventriküler taşiaritmilerde kullanılabilir (sınıf I ve kanıt düzeyi A). Ancak kalp yetersizliğinde aritmi yoksa rutin amiodarone tedavisi önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi A) ( 2 ).

### **2.1.8.3. Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi**

İnternal kardiyak defibrilatör ile bi-ventriküler pacemaker ileri derecede semptomatik NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği olan, EF < % 35 ve QRS süresi >120 ms olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla önerilmektedir ( sınıf IIa ve kanıt düzeyi B ). İnternal kardiyak defibrilatör tek başına ani kardiyak arrest öyküsü olan veya devamlı ventriküler taşikardi ile beraber SV sistolik fonksiyonu bozuk olan hastalara önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A ). Kardiyak transplantasyon ise uygun koşul ve verici varlığında son dönem kalp yetersizliğinde optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalara önerilmektedir ( sınıf I ve kanıt düzeyi C ) ( 2 ).

### 2.1.9. Kalp Yetersizliğinde Prognoz

Tüm kalp yetersizliği hastalarının 5 yıllık mortalitesi yaklaşık % 50 iken, son dönem kalp yetersizliğinde 1 yıllık mortalite % 75'e çıkmaktadır ( 35,36 ). Framingham kalp çalışmasının 1946 ile 1988 yılları arasındaki verilerinde kalp yetersizliği tanısından sonra ortalama yaşam süresi erkeklerde 1,7 yıl ve kadınlarda 3,2 yıl olmakla beraber, yeni çalışmalar kadın ve erkeklerde bunun benzer oranda olduğu yönündedir ( 35,37 ). Sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuş olan hastaların prognozu, sistolik fonksiyonu bozuk olanlardan daha iyidir ( 38 ). Ölümlerin % 90'dan fazlası kardiyovasküler kökenlidir. Sıklıkla progresif kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm ile hastalar kaybedilmektedir.

Kalp yetersizliği hastalarında mortalite ile ilişkili birçok önemli faktör bulunmaktadır (39,40 ). Bunlar klinik ( egzersiz / fonksiyonel ve demografik özellikler), yapısal (ventriküler fonksiyonlar ), hemodinamik, biyokimyasal ( nörohormonal ), elektrofizyolojik ve tedavi ile ilişkili faktörler olarak sınıflandırılabilir ( 39,40 ). Son iki dekatta 50'den fazla değişken mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Ancak tüm bu mortalite belirleyicilerinin bir arada değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Bununla beraber birçok çalışmanın multivaryans analizinde mortalite ile ilişkili bulunan parametreler güçlü derecede mortalite belirleyici, bazı multivaryans analizlerde ve tüm univaryans analizlerde mortalite ile ilişkili bulunan parametreler orta derecede mortalite belirleyici, bazı univaryans analizlerde mortalite ile ilişkili bazılarında ilişkisiz bulunan parametreler ise zayıf derecede mortalite belirleyici olarak kabul edilmektedir ( 40 ). Bununla beraber derecelendirmeye alınmayan ve bazı çalışmalarda mortalite ile ilişkili bulunan parametreler ise kanıtlanmamış mortalite belirleyicisi olarak sınıflandırılmaktadır.

#### 2.1.9.1. Egzersiz/Fonksiyonel Özellikler

Orta ve ileri derecede kalp yetersizliği olan hastalarda metabolik egzersiz performansı göstergesi olan maksimum O<sub>2</sub> kullanımı ( VO<sub>2</sub>max ) ile yaşam süresi arasında güçlü ilişkinin varlığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Genellikle VO<sub>2</sub>max 10-1 mL/kg/dk altında olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Diğer egzersiz parametreleri ise egzersiz süresi, anaerobik threshold ve ventilasyon CO<sub>2</sub> üretimi oranı ( VE/VCO<sub>2</sub> ) VO<sub>2</sub>max'a göre prognoz üzerinde daha az belirleyicidir. Hastalar maksimal egzersiz yapamamalarından dolayı 6 dakikalık yürüme testi gibi yöntemlerle egzersiz süresi

belirlenebilir. Ayrıca egzersizle kalp hızı artışının az olması ile egzersiz kapasitesinin düşük olması birbiriyle ilişkilidir.

NYHA fonksiyonel sınıfı yaşam süresini belirlemede sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak mortalite çalışmalarında değişik varyasyonlara rastlanmaktadır. Bu varyasyonun nedeni NYHA sınıfının subjektif olarak belirlenmesi ve günden güne değişebilmesidir. Ayrıca bu sınıflama hekimlere göre farklılık gösterebilmektedir ( 40 ). Farmakolojik tedavinin yararlarına rağmen kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık % 20'sinde orta-ileri derecede semptomlar devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite % 50'ye kadar ulaşmaktadır. Ölüm sıklıkla pompa yetersizliği ve aritmi nedeniyle olmaktadır. MERITHF çalışmasında NYHA sınıf II olan hastalar daha çok ani ölüm ( % 64 ) nedeniyle kaybedilirken, NYHA sınıf IV hastalarında ise ani ölüm daha azdır ( % 33 ) ve ağırlıklı olarak pompa yetersizliği nedeniyle kaybedilmektedir ( Tablo 5 ) ( 41 ).

**Tablo 5:** Kalp yetersizliği evresinin mortalite ile ilişkisi

Evre ACC/AHA	Evre NYHA	Yıllık mortalite	Yıllık hastaneye yatış
A	I-II	% 2-5	<0,25
B	II-III	% 5-15	0,25-0,75
C	III-IV	% 15-25	0,75-2
D	IV	>% 25	>2

### 2.1.9.2. Demografik Özellikler

**Tablo 6:** Prognostik değeri olan demografik parametreler

Prognostik değeri	Parametre
Güçlü	İleri yaş
Orta	Erkek cinsiyet Diyabet varlığı
Zayıf	Kalp yetersizliği nedeni S3 varlığı Hipertansiyon varlığı Kan üre azotu ve kreatinin yüksekliği
Kanıtlanmamış	Semptom süresi Alkol ve sigara içme öyküsü Koroner by-pass öyküsü Kalp kapak cerrahisi Obezite

Kalp yetersizliği etyolojisinin prognoz üzerine etkisi vardır. İskemik kardiyomiyopati gelişen hastaların prognozu, non-iskemik dilate kardiyomiyopatiye göre daha kötüdür. İleri yaş yaşam süresi tayininde güçlü bir belirleyicidir. Framingham kalp çalışması ve NHANES çalışmasında yaşın yaşam süresinin en önemli belirleyicisi olduğu bulunmuştur ( 37,42 ). Benzer şekilde Framingham kalp çalışması ve NHANES çalışmasında cinsiyet yaşam süresini belirlemede önemli olup, kadınlarda yaşam süresi erkeklerden fazla bulunmuştur ( 37,42). Yapılan çalışmalarda diyabet varlığının kalp yetersizliği prognozunu kötü yönde etkilediği gösterilmiştir ( 43 ). Diğer demografik faktörlerden hastalık süresi, alkol ve sigara içme öyküsü, hipertansiyon varlığı, koroner by-pass öyküsü, kalp kapak cerrahisi, obezite, renal yetersizlik ve S3 varlığının yaşam süresi için güçlü belirleyici olmadığı bulunmuştur ( 40 ).

### **2.1.9.3. Ventrikül Fonksiyonu ve Hemodinamik Parametreler**

Literatürlerde kalp yetersizliğinde yaşam süresini belirleyen en önemli tek parametrenin SVEF olduğu görülmektedir ( 40 ). Orta derecede kalp yetersizliği olan hastalarda değişik ölçülerde SVEF' ye rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle %35' in altındaki değerler mortalite için belirleyici olmakla beraber, genel olarak % 10-45 arasındaki ortalama değerler mortalite için bağımsız belirleyici olarak bulunmuştur ( 44 ). Sol ventrikül EF'yi düzeltten veya koruyan ilaçların mortaliteyi azaltması EF' nin önemini göstermiştir.

Sol ventrikül volümleri patolojik remodeling gelişiminin önemli bir belirleyicisidir. Bu nedenle SV diyastol ve sistol sonu volümlerinin ve çaplarının prognoz üzerinde etkileri vardır. Ancak bu parametreler genellikle univaryans analizlerde önemli birer gösterge olmasına rağmen multivaryans analizlerde prognoz ile bağımsız ilişki saptanamamıştır ( 45,46,47 ). Bununla beraber kardiyotorasik oranın SV diyastol sonu volümünden daha güçlü bir prognostik gösterge olduğu bildirilmiştir (44 ). Sağ ventrikül performansı kalp yetersizliği prognozu açısından sistemik vasküler dirençten daha önemlidir ( 40 ). Birçok çalışmada istirahat ve egzersiz sonrası Sağ VEF' nin yaşam süresi ile ilişkili olduğunu göstermiş olmakla beraber bu bulgu geniş prospektif çalışmalarla desteklenmemiştir ( 48,49 ). Kullanılan ekokardiyografik ölçüm yöntemleri ile SağVEF' nin saptanmasında sıkıntılar mevcuttur. Sağ kalp kateterizasyonu ile elde edilen pulmoner kapiller uç basıncının ( PCWP ) univaryans ve multivaryans analizlerde yaşam süresi ile ilişkisi

saptanmış olmakla beraber, pulmoner arter, sağ V ve sağ atriyum basınçları ve kardiyak indeksin yaşam süresi ile ilişkisi bulunmamıştır ( 45,50 ). Restriktif tip mitral dolun paterni multivaryans analizlerde prognozu belirlemede önemli bir parametredir ( 47,41 ). Bu patern genel bir isim olması nedeniyle mitral kapak E ve A dalgası oranındaki artışın kötü prognostik bir belirteç olduğu ortaya konmuştur ( 40 ). Sol ventrikül kütlesi kalp yetersizliğinde artmaktadır ve SOLVD çalışmasında ölüm ve kardiyovasküler nedenle hastaneye yatışı belirlemede EF' den daha anlamlı bulunmuştur ( 46).

**Tablo 7:** Prognostik değeri olan ventriküler ve hemodinamik parametreler

<b>Prognostik değeri</b>	<b>Parametre</b>
<i>Güçlü</i>	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<i>Orta</i>	Pulmoner kapiller uç basıncı Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Egzersizde sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu KTO >0,5 Restriktif tip mitral dolun paterni
<i>Zayıf</i>	SV diyastol ve sistol sonu volümü Kardiyak indeks Pulmoner arter basıncı Sol ventrikül diyastol sonu basıncı Sol ventrikül kütlesi Sistemik vasküler direnç Yüksek Doppler E/A oranı
<i>Kanıtlanmamış</i>	Kalp hızı Ortalama arteriyal basınç Mitral yetersizlik varlığı Sol ventrikül kütle/volüm oranı Pulmoner vasküler direnç

#### 2.1.9.4. Nörohormonal Parametreler

Tüm nörohormonal parametrelerden kardiyak norepinefrin düzeyi yaşam süresini belirleyen en önemli belirteç olduğu bildirilmiştir ( 52 ). Yapılan V-HeFT I-II ve CONSENSUS çalışmalarında plazma norepinefrin düzeyi ile prognoz arasında EF'ye benzer güçlü ilişki bulunmuştur ( 40 ). Kalp yetersizliğinde artmış sempatik aktivite ve azalmış parasempatik aktiviteyi saptamada kullanılan diğer bir yöntem de kalp hızı değişkenliğidir. Azalmış kalp hızı değişkenliğinin plazma norepinefrin düzeyinden daha az olmakla birlikte prognoz belirlemede iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir ( 53 ). Ayrıca plazma epinefrin düzeyi sadece univaryans analizlerde prognostik bir gösterge olarak

bulunmuştur ( 53 ). RAAS aktivasyonu göstergelerinden olan plazma renin aktivitesi, anjiyotensin II, aldosteron ve sodyum düzeyi ile kalp yetersizliği prognozu arasında yakın ilişki saptanmıştır ( 44 ). Plazma renin aktivitesi prognozu belirlemede norepinefrinden daha az anlamlı bulunmuştur ( 44 ).

Natriüretik peptid sistemi üyesi olan ANP ve BNP'nin birçok yönden farklı özellikleri vardır. Atriyal natriüretik peptid atriyal basınçta değişime bağlı olarak salınır ve mortaliteyi belirleyici özelliği vardır (50,54). Buna karşın BNP primer olarak ventrikülden salgılanır ve yarı ömrü daha uzundur. Yapılan bir çalışmada BNP düzeyinin plazma ANP ve norepinefrin düzeyinden daha güçlü prognoz belirleyicisi olduğu bulunmuştur ( 50 ).

Tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) ve interlökin-6 (IL-6) kalp yetersizliği hastalarında artar ve patofizyolojisinde de önemli rol oynar (55,57). Orta derecede prognostik değere sahiptirler ( 40 ). Kalp yetersizliğinde artış gösteren endotelin düzeyi ile NYHA sınıfı ilişkili bulunmuş ve univaryans analizlerde mortaliteyi belirlemede önemli olduğu bildirilmiştir ( 54). Diğer kanıtlanmamış nörohormonal parametreler ise intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), plazma nöropeptid Y ve arjinin-vazopresin düzeyidir ( 40 ).

**Tablo 8:** Prognostik değeri olan nörohormonal parametreler

<i>Prognostik değeri</i>	<i>Parametre</i>
<i>Güçlü</i>	Plazma norepinefrin düzeyi Kardiyak norepinefrin spillover Brain natriüretik peptid N-terminal brain natriüretik peptid
<i>Orta</i>	Azalmış kalp hızı değişkenliği Plazma anjiyotensin II Aldosteron Renin Sodyum Atriyal natriüretik peptid N-terminal atriyal natriüretik peptid Endotelin 1 Troponin T
<i>Zayıf</i>	Epinefrin Tümör nekroz faktör alfa Arjinin-vazopresin, İnterlökin-6
<i>Kanıtlanmamış</i>	İntraselüler adezyon molekülü-1 Nöropeptit Y

### 2.1.9.5. Elektrofizyolojik Özellikler

Kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık 1/3'ünde ani ölüm meydana gelir ve NYHA evre II hastalarında, ileri evrelere göre daha sık görülür.56 Hastaların % 70-90'ında ventriküler aritmi meydana gelir. Semptomatik ve devamlı aritmisi olanlarda ani ölüm riskinde artış vardır ( 44 ). Ancak asemptomatik ve devamsız ventriküler taşikardinin prognoz üzerinde etkisi net değildir ( 44 ). Diğer elektrofizyolojik parametrelerden intraventriküler ileti gecikmesi, atriyal fibrilasyon ve flutter yaşam süresi ile yakından ilişkili bulunmuştur (45 ). Uzamış QTc ve T dalga alternansı prognostik önemi olan diğer parametrelerdir ( 40 ).

**Tablo 9:** Prognostik değeri olan elektrofizyolojik parametreler

Prognostik değeri	Parametre
Güçlü	Ani ölüm öyküsü
Orta	Kompleks ventriküler aritmi
Zayıf	İntraventriküler ileti gecikmesi Atriyal fibrilasyon ve flutter T dalga alternansı
Kanıtlanmamış	QTc dispersiyonu

### 2.1.9.6. Tedavi ile İlişkili Özellikler

Kalp yetersizliğinde beta blokerler, ACE inhibitörleri, ARB ve aldosteron reseptör blokerlerinin birçok çalışmada prognoz üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Sınıf I antiaritmikler mortaliteyi artırıcı etkisi nedeniyle önerilmemektedir. Amiodarone tedavisinin bazı çalışmalarda özellikle beta bloker tedavi ile beraber prognoz üzerinde olumlu etkileri bulunmakla beraber, diğer çalışmalarda bu bulgu desteklenmemiştir (40).

Yeni çalışmalarda semptomatik ventriküler aritmisi olan hastalarda ICD tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Kardiyak transplantasyon yaşam süresini uzatan önemli bir tedavidir.

**Tablo 10:** Prognostik değeri olan tedavi ile ilişkili özellikler

<b>Prognostik değeri</b>	<b>Parametre</b>
Güçlü	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü Anjiyotensin II reseptör blokeri Beta bloker Spironolakton İnternal kardiyak defibrilatör Kardiyak transplantasyon
Orta	Hidralazin/isosorbit dinitrat Yüksek riskli hastalarda statin tedavisi Biventriküler kalıcı pacemaker
Zayıf	Amiodarone
Kanıtlanmamış	Antikoagulan



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### Hasta Grubu:

Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2009 Eylül ile 2009 Aralık ayları arasında başvuran ve akut dekompanse kalp yetersizliği tanısıyla iç hastalıkları, kardiyoloji ve koroner yoğun bakım ünitesinde yatan 176 hasta (85'i kadın, 91'i erkek) çalışmaya alındı. ADKY tanısı Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kılavuzundaki şu kriterlerle konuldu:

1-Altta yatan kalp hastalığı,

2-En az 2 kalp yetmezliği semptom ve belirtisi (dispne, ortopne, dinlemekle akciğerlerde rallerin duyulması, boyun venlerinde dolgunluk),

3- Pulmoner konjesyonla uyumlu akciğer grafisi,

4-Bu semptom ve bulguların yeni başlaması veya kronik kalp yetmezlikli hastalarda 7 gün içinde kötüleşmesi.

Altta yatan kalp hastalığı sebebine bakılmaksızın tüm ADKY hastaları çalışmaya dahil edildi. Ek komorbit hastalığı olan (Diyabetes mellitus, KOAH ( akut alevlenme olmaksızın), KBY (son dönem dahil), Hipotiroidi ) akut kalp yetmezliği hastaları ile sigara içen hastalar da çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve yakınlarından detaylı tıbbi öykü, kullandığı ilaçlara dair bilgi alındı. Sistematik fizik muayene yapıldı. Çalışma süresince birden fazla hospitalize olan hastalar ilk hospitalizasyonundaki bilgiler esas alınarak çalışmaya bir defa dahil edildi. Bazı hastalar birkaç defa hospitalize olsa bile ilk hospitalizasyonundaki kayıtlar baz alınarak çalışmaya bir defa alındı.

Tüm hastalar 12 ay boyunca kardiyovasküler ölüm açısından takip edildi. 6 aylık periyotlarla kendileriyle veya aileleriyle telefon bağlantısı kurularak, klinikleri hakkında bilgi edinildi. Son hasta kontrolü 2010 aralık ayında yapıldı ve çalışma sonlandırıldı.

### **Hasta Dışlama Kriterleri:**

İnfeksiyon, kardiyojenik şok, portal hipertansiyon, travma, cerrahi müdahale, çalışmaya alınmadan önceki 6 hafta içinde steroid kullanımı olan; kemoterapi, radyoterapi gören, solid organ ya da hematolojik malignitesi olan (akut lökoz, aplastik anemi, MDS, megaloblastik anemiler, myeloproliferatif hastalıklar) hastalar; son bir ay içinde akut miyokard infarktüsü veya CABG operasyonu geçirmiş olan; hipertiroidi, primer adrenal yetmezlik, cushing hastalığı veya sendromu, hipopituitarizm, parazit infestasyonları, allerjik durumu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### **Öykü**

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, KOAH öyküsü, CABG, kalp kapak hastalığı ve kalp kapak cerrahisi geçirme gibi risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Hastaların nefes darlığı, göğüs ağrısı ve çarpıntı yakınmaları sorgulanıp, buna yönelik ek incelemeler yapıldı. ADKY hastaları klinik bulgularına göre, tedavileri son KY kılavuz bilgileri göz önünde bulundurularak; iç hastalıkları, koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servislerinde yatırılarak; uygun şekilde düzenlendi. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formları alındı. Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından çalışma onaylandı.

### **Fizik Muayene**

Hastaların genel görünümleri incelenerek deride solukluk, ekstremitelerde soğukluk, periferik siyanoz, kardiyak kaşeksi gibi fonksiyonel kapasite yetersizliğini gösteren bulgulara bakıldı. Boyun ven dolgunluğu, hepatomegali, hepatojuguler reflü, asit, plevral efüzyon, pretibiyal ödem, konjesyon bulguları olarak kayıt edildi. Kardiyak üfürümler, üçüncü ve dördüncü kalp sesleri, artmış apikal vuru ise kalple ilgili patolojik muayene bulguları olarak kabul edildi. Alt ve üst ekstremitte nabız muayenesi yapıldı. Taşikardisi olan hastalar tespit edilerek buna yönelik ek inceleme yapıldı.

Hastaların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlık (kg)/boy (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı.

### **Laboratuvar İnceleme**

a-Kan örneği: Kapsamlı biyokimya (Pro-BNP, D-Dimer, demir, TDBK, TSH, ST3, ST4, ürik asit, ferritin, LDL, VLDL, TG, HDL, kreatinin, glukoz, HbA1c, sodyum, potasyum, albümin), CRP, sedimentasyon, hemogram için hastalardan kan örneği alındı. Gerekli olan durumlarda troponin düzeylerine de bakıldı.

Hemogramlar 22 parametre hemogram yapan Abbot cell dyne 3700 cihazı ile bakıldı. Biyokimya tetkikleri Roche Modular P 800 marka cihaz ile yapıldı. Pro-BNP Siemens Dimation X Pand Plus marka cihaz ile bakıldı. D-Dimer Siemens Stratus CS marka cihaz ile bakıldı.

b- Elektrokardiyografi: Hastaların 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları çekilerek, geçirilmiş miyokart infarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, dal blokları, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler, ST segment ve T dalga değişiklikleri incelendi.

c-Telekardiyografi: Kalp boyutları, sınırları, pulmoner damar yapıları, anormal yoğunluklar ve plevral sıvı varlığı incelendi.

d- Ekokardiyografi: Akut dekompanse kalp yetmezliğinin semptom ve bulgular yatıştıktan sonra tüm hastalara Hewlett-Packard Sonos 2500 (hewlett-packard, Andover,MA) ekokardiyografi cihazı kullanılarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı.

f-Diğer laboratuvar tetkikleri: Gerekli olduğu hallerde ADKY'ye eşlik eden komorbiditeleri teşhis ve tedavi etmek için, Ultrasonografi, CT, MRI, endoskopi, ileri kan ve idrar analizleri, kemik iliği ve doku biyopsileri yapıldı.

### **İstatistik:**

Sürekli bağımsız değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı one sample colmogorov simirnov testi ile bakıldı. Çalışmamızda oluşturulan tüm bağımsız nominal ve bağımsız sürekli değişkenleri (cinsiyet, kullanılan ilaçlar, kalp hastalığı etiyojisi, hemoglobin, yaş, VKİ, sodyum, GFR, WBC, ürik asit vb.) bir yıl içinde ölenler ve sağ kalanlar arasında kicare, man whitney-u ve student t testi ile karşılaştırıldı. Ölen ve sağ kalan hastalar arasında anlamlı olarak farklı bulunan sürekli bağımsız değişkenlere ROC analizi uygulandı. Sürekli bağımsız değişkenlerin ölüm bağımlı değişkeniyle en sensitif ve spesifik olarak ilişkili rakamları bulunup bu rakamların altı ve üstü şeklinde nominal

bağımsız değişkenler elde edildi. Lojistik regresyon analizi sonucu bir yıllık kardiyovasküler nedenli mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunan bağımsız değişkenlerin p değeri, Odds Ratio (OR) si ve % 95 güven aralığı verildi. Lojistik regresyon modelinde anlamlı bulunan tüm bağımsız değişkenlerin kümülatif olarak mortaliteden hangi oranda sorumlu olduğuna bakıldı. Çift yönlü p değeri <0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

176 ADKY hasta (85 kadın, 91 erkek) çalışmaya alındı. Sistolik disfonksiyon % 64.7 hastada, diyastolik disfonksiyon %35.3 hastada mevcut idi. Etiyolojilerine göre Kalp yetmezlikli hastaların %51.1 i hipertansif kalp yetmezliği, %35.8 i iskemik kalp hastalığına bağlı kalp yetmezliği, %10.8 i valvüler kalp yetmezliği, %2.3 non-iskemik kalp yetmezliği idi.

Bir yıl içinde ölen hasta oranı % 35.8 idi.

% 31.8 kadar hasta yeni tespit edilen KY hastalarıydı.

Ortalama ejeksiyon fraksiyonu sistolik disfonksiyonu olanlarda % 31.95±9.02, diyastolik disfonksiyonu olanlarda % 59.76± 4.88 olarak saptandı.

Sistolik disfonksiyon, mitral yetmezliği, hipotansiyon, hiponatremi, akut böbrek yetersizliği (toplam 5 nominal değişkeni oluşturuyordu) ölen hastalarda sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha sık görüldü (tablo 11).

Ölen hastalarla sağ kalanlar arasında VKİ, EF, serum albümin, FT3, BNP, D-Dimer, ürik asit, ferritin, hesaplanmış GFR, WBC, mutlak nötrofil, mutlak lenfosit sayısı ve mutlak eosinofil sayısı (toplam 13 sürekli bağımsız değişkeni oluşturuyordu) anlamlı olarak farklı idi (tablo 12,13).

Bu 13 sürekli bağımsız değişkeni, ROC analiziyle bulunan cut of değerinin altı ve üstü şeklinde gruplandırarak, ikili nominal değişken haline getirdik. Buna göre ölen hastalar grubunda sağ kalanlara göre:

- 1)  $VKİ \leq 23.95$  kg/metrekaire olan hastalarının oranı,
- 2)  $EF \leq 35$  % olan hastalarının oranı,
- 3) Serum albumin  $\leq 3.6$  g/dl. olan hastalarının oranı,
- 4)  $BNP \geq 6304$  pg/ml olan hastalarının oranı,
- 5)  $DD \geq 1428$  ng/ml olan hastalarının oranı,
- 6)  $FT3 \leq 2.10$  pg/mL olan hastalarının oranı,

- 7) Ürik asit  $\geq 7$  mg/dL olan hastalarının oranı,
- 8) WBC  $\geq 8800/\text{mm}^3$  olan hastalarının oranı,
- 9) Mutlak nötrofil sayısı  $\geq 6700/\text{mm}^3$  olan hastalarının oranı,
- 10) Mutlak eosinofil sayısı  $\leq 20/\text{mm}^3$  olan hastaların oranı,
- 11) Cocroft formulüne göre  $\text{GFR} \leq 50.85$  ml/dk. hastalarının oranı,
- 12) Ferritin  $\geq 122$  ng/mL olan hastalarının oranı , anlamlı olarak daha fazlaydı.

Sadece mutlak lenfosit sayısı  $\leq 1200/\text{mm}^3$  olan ADKY hastalarının oranı ölen hasta grubuyla sağ kalan hasta grubunda benzerdi (bu sürekli bağımsız değişken nominal hale getirilince anlamlılığını yitirdi).

Mutlak eosinofil sayısının VKİ ile ( $r=0.290$ ,  $p<0.001$ ), pro-BNP ile ( $r= - 0,280$ ,  $p<0.001$ ), D-Dimer ile ( $r= -0,244$ ,  $p=0.001$ ), serbest T3 ile ( $r=0.228$ ,  $p=0.002$ ), ürik asit ile ( $r=- 0.295$ ,  $p <0.001$ ), WBC ile ( $r= - 0.241$ ,  $p= 0.001$ ), mutlak nötrofil sayısı ile ( $r = - 0.332$ ,  $p< 0.001$ ), mutlak lenfosit sayısı ile ( $r= 0.201$ ,  $p = 0.008$ ), MPV ile ( $r = - 0.183$ ,  $p= 0.015$ ) aralarında anlamlı moderate bivariate korelasyon vardı.

Lojistik regresyon modeline konan 18 bağımsız değişkenden ( 5 nominal veya 13 nominal hale getirilmiş sürekli değişken) 6 tanesi anlamlı olarak kardiyovasküler sebepli ölümle ilişkili idi.

1-Düşük EF ( $\leq 35\%$ ), Odds ratio(OR) 4.57 (% 95 Confidence Interval 2 - 10.41,  $p<0.001$ ) (Şekil 3)

2-Düşük VKİ (  $\leq 23.95$  kg/m<sup>2</sup>), OR 4.31((% 95 Confidence Interval 1.93 - 9.71,  $p<0.001$ ) (Şekil 4)

3-Hipoalbuminemi ( $\leq 3.6$  g/dL), OR 2.28 (% 95 Confidence Interval 1.01-5.15,  $p=0.048$ ) (Şekil 5)

4-Düşük FT3 ( $\leq 2.10$  pg/mL), OR 2.9 (% 95 Confidence Interval 1.27-6.62,  $p=0.011$ ) (Şekil 6)

5-Hiponatremi (  $\leq 130$  mEq/L), OR 5.56 (% 95 Confidence Interval 1.29-23.81,  $p=0.021$ ) (Şekil 7)

6-Düşük mutlak eosinofil sayısı ( $\leq 20/\text{mm}^3$ ), OR 4.80 (% 95 Confidence Interval 2.12-10.86,  $p < 0.001$ ) (Şekil 8)

Bu 6 değişken toplu olarak ADKY'li hastaların hospitalizasyon sonrası bir yıl içindeki kardiyovasküler nedenli ölümlerini %81.8 oranında açıklamaktadır.

ROC analizinde % 70 spesifite ve % 69 sensitivite ile mortaliteyle ilişkili mutlak eosinofil sayısı  $20/\text{mm}^3$  idi.

Mutlak eosinofil sayısı  $\leq 20/\text{mm}^3$  olan hasta oranı bir yıl içinde ölen hastalar grubunda yaşayan hastalar grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi (%65,1 ; %28.3).

**Tablo 11:** Sağkalan ve ölen akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarının klinik özellikleri.

Parametreler	Toplam Hasta Sayısı: 176	Sağkalan Hasta Sayısı: 113	Ölen Hasta Sayısı: 63	P Değeri
Vaka, Kadın/Erkek	176	56/57	29/34	0.654
Sistolik disfonksiyon	114	63/113	51/63	<b>0.001</b>
Diastolik disfonksiyon	62	50/113	12/63	<b>0.001</b>
Hipertansiyona bağlı KY	90	59/113	31/63	0.822
İskemik kalp hastalığına bağlı KY	63	40/113	23/63	0.967
Valvülopatiye bağlı KY	19	10/113	9/63	0.431
Non-iskemik KY	4	4/113	0/63	0.326
Yeni tespit KY	56	34/113	22/63	0.509
Geçirilmiş MI	32	21/113	11/63	0.968
Atrial fibrilasyon	65	37/113	28/63	0.123
Mitral kapak yetersizliği	99	57/113	42/63	<b>0.038</b>
Aort kapak hastalığı	23	15/113	8/63	0.913
Triküspit kapak yetersizliği	73	45/113	28/63	0.551
Geçirilmiş CABG operasyonu	21	15/113	6/63	0.462
PTCA	22	12/113	10/63	0.312
Geçirilmiş kapak cerrahisi	9	7/113	2/63	0.383

<b>Arteriyel HT: sistolik / diyastolik &gt;140/90 mm-Hg</b>	144	96/113	48/63	0.148
<b>Diabetes mellitus</b>	73	45/113	28/63	0.551
<b>KOAH</b>	39	25/113	14/63	0.988
<b>Sigara kullanımı</b>	16	10/113	6/63	0.901
<b>Plevral effüzyon ya da asit</b>	55	32/113	23/63	0.261
<b>Hipotansiyon ( sistolik arteriyel tansiyon &lt;100 mmHg)</b>	32	12/113	20/63	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hiponatremi (Na&lt;130mEq/L)</b>	15	5/108	10/63	<b>0.009</b>
<b>Anemi (Hgb &lt; 11gm/dL)</b>	57	36/113	21/63	0.841
<b>Demans</b>	19	10/113	9/63	0.265
<b>Kronik diyaliz alan hastalar</b>	2	2/113	0/63	0.288
<b>ABY (serum kreatinin &gt; 1.3mg/dl)</b>	11	3/113	8/63	<b>0.008</b>
<b>KBY (serum kreatinin &gt;1.3 mg/dL)</b>	54	33/113	21/63	0.569
<b>Primer hipotiroidi</b>	9	6/113	3/63	0.842
<b>VKİ &lt; 23.95 kg/metrekaare</b>	77	32/113	45/63	<b>&lt;0.001</b>
<b>Serum albümin &lt; 3.6 gr/dl</b>	83	44/113	39/63	<b>0.003</b>
<b>BNP &gt; 6304 pg/ml</b>	78	34/113	44/63	<b>&lt;0.001</b>
<b>D-Dimer &gt;1428 ng/ml</b>	81	41/113	40/63	<b>0.001</b>
<b>EF &lt; 35 %</b>	79	36/113	43/63	<b>&lt;0.001</b>
<b>Free T3 &lt; 2.10 pg/ml</b>	85	42/113	43/63	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ürik asit &gt; 7.0 mg/dL</b>	90	48/113	42/63	<b>0.002</b>
<b>WBC &gt; 8800/mm<sup>3</sup></b>	85	47/113	38/63	<b>0.0017</b>
<b>Mutlak nötrofil sayısı &gt; 6700/mm<sup>3</sup></b>	78	40/113	38/63	<b>0.001</b>
<b>Mutlak lenfosit sayısı &lt; 1200/mm<sup>3</sup></b>	83	49/113	34/63	0.177
<b>Mutlak eosinofil sayısı &lt; 20/mm<sup>3</sup></b>	73	32/113	41/63	<b>&lt;0.001</b>
<b>GFR &lt; 50.9 ml/dak</b>	81	41/113	40/63	<b>0.001</b>
<b>Ferritin &gt; 122 ng/mL</b>	84	47/113	37/63	<b>0.029</b>
<b>ASA</b>	41	24/113	17/63	0.387
<b>Kalsiyum Kanal Blokeri</b>	38	28/113	10/63	0.169



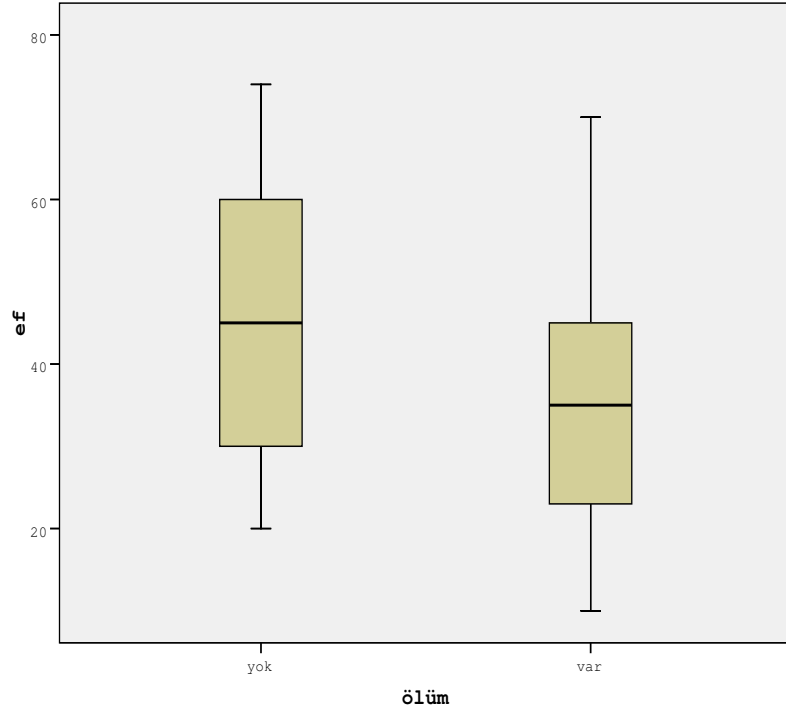
<b>ACE inh</b>	66	46/113	19/63	0.164
<b>ARB</b>	25	20/113	5/63	0.075
<b>Statinler</b>	21	16/113	5/63	0.222
<b>Beta blokerler</b>	53	39/113	14/63	0.088
<b>Spirinolakton</b>	43	31/113	12/63	0.215
<b>Diüretikler</b>	136	83/113	53/63	0.105
<b>Digoksin</b>	38	23/113	15/63	0.593

**Tablo 12:** Sağ kalan ve ölen akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarının demografik laboratuvar özellikleri

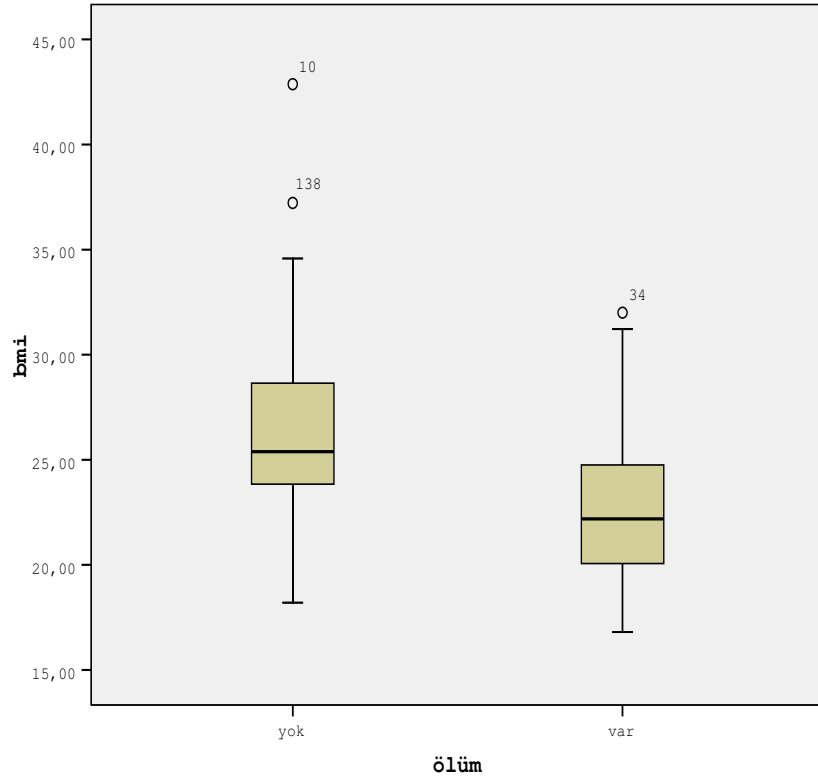
Parametre	Tüm Hasta Sayısı: 176		Sağ kalan Sayısı: 113		Ölen Hasta Sayısı: 63		Normal Aralık	P değeri
	mean	Sd	Mean	sd	mean	Sd		
Yaş, yıl	68.7	12.0	67.6	11.9	70.8	12.0		0.090
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	24.9	4.0	26.2	3.8	22.7	3.4	18.5 - 24.9	<b>&lt;0.001</b>
Hemoglobin, g/dL	11.8	2.4	11.8	2.4	11.9	2.3	12.7- 18.1	0.916
Hematokrit, %	35.1	7.1	34.8	7.1	35.7	7.0	37.7- 53.7	0.436
Albumin, g/dL	3.7	0.5	3.7	0.50	3.50	0.56	3.5- 5.0	<b>0.003</b>
WBC, no/mm <sup>3</sup>	8836	3414	8180	268	10012	421	4600 – 10200	<b>0.001</b>
MCV, fL	84.5	8.7	84.8	8.5	86.7	8.9	80.0-97.0	0.154
LDL, mg/dL	98.9	40.1	101.2	39.7	94.7	40.6	70-110	0.310
HDL, mg/dL	39.6	14.5	40.2	14.1	38.4	15.2	> 65	0.442
Kalsiyum, mg/dL	8.5	0.7	8.5	0.7	8.5	0.8	8.4-10.7	0.484
Potasyum, mEq/L	4.4	0.7	4.4	0.7	4.5	0.4	3.5 -5.5	0.521
HbA1C (nondiabetik hastalar) no:103	5.81	0.54	5.82	0.58	5.79	0.44	<6%	0.826
HBA1C (diabetik hastalar)no:73	7.64	2.22	7.67	2.11	7.59	2.42	<6%	0.891

**Tablo 13:** Sağ kalan ve ölen ADKY hastalarında laboratuvar sonuçları

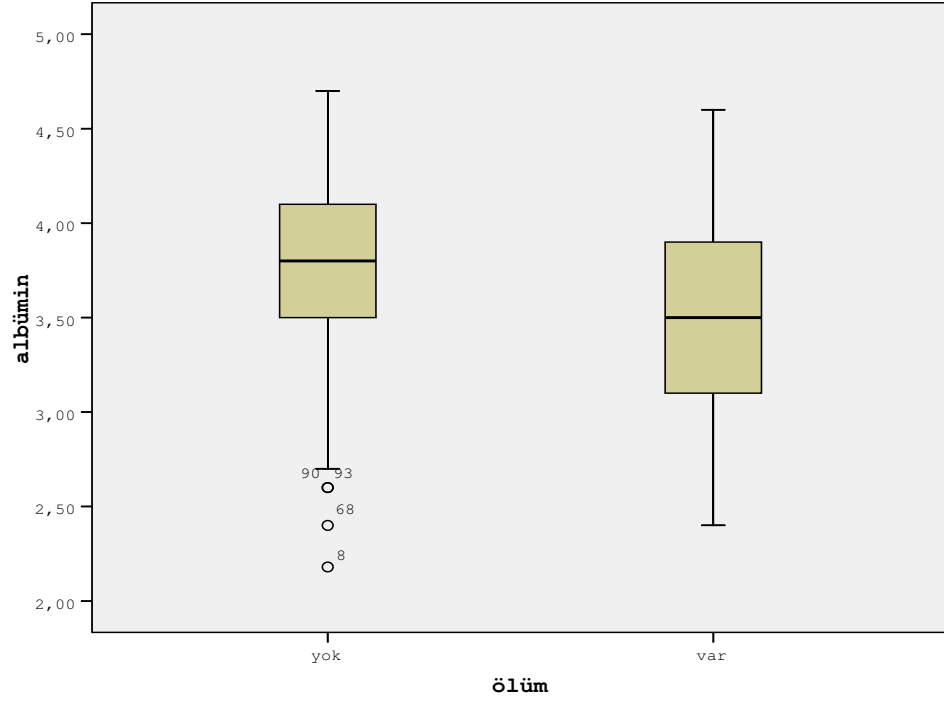
Parametreler	Tüm Hasta Sayısı: 176		Sağ kalan Hasta Sayısı: 113			Ölen Hasta Sayısı : 63			Normal değeri	P
	Mean	Sd	med	min	Max	med	min	Max		
Sistolik disfonkiyon, EF %	31.95	9.02	35	20	47	30	10	48	>50%	<b>&lt;0.001</b>
Diastolik disfonkiyon,EF %	59.76	4.88	60	50	74	60	50	70	>50%	<b>0.840</b>
BNP pg/ml	13880.7	26338.1	2498	45	172308	14900	109	184919	< 125	<b>&lt;0.001</b>
DD ng/ml	1964.2	1732.9	923	52	5000	2452	129	5000	0 - 600	<b>&lt;0.001</b>
sCRP mg/dL	2.21	1.91	1.23	0.12	6.9	1.86	0.17	6.9	0.00 – 0.80	0.120
TSH, uIU/mL	3.1	8.5	1.63	0.01	100	1.63	0.01	37	0.53 – 3.59	0.607
FT3, pg/mL	2.19	1.08	2.27	0.63	10.30	1.6	0.26	3.45	2.3 – 5.00	<b>&lt;0.001</b>
FT4, ng/mL	1.52	0.59	1.41	0.29	4.88	1.45	0.20	2.97	0.93 – 1.60	0.723
Glukoz, mg/dL	152.8	84.8	119	65	449	125	62	448	76 - 110	0.468
HbA1C, %	6.6	1.7	6	4.5	13.3	6.1	5.1	15.9	4 - 6	0.773
Ürik asit, mg/dL	7.57	2.86	6.6	2.5	15.4	8.1	2.8	15.6	2.4 – 5.7	<b>&lt;0.001</b>
ESR, mm/h	34.94	26.8	24	2	120	32	2	107	< 20	0.248
Sodyum, mEq/L	138.4	5.9	140	124	151	139	117	149	135 - 155	0.082
Magnezyum,	1.83	0.31	1.8	1	3.1	1.8	1.2	2.7	1.58 – 2.55	0.756
Nötrofil, no/mm3	6680	3375	5300	1560	12600	7620	1800	28800	2000-6900	<b>&lt;0.001</b>
Monosit, no/mm3	587	310	500	0	2200	500	100	1620	0-900	0.954
Lenfosit, no/mm3	1419	789	1350	100	4200	1200	200	4400	600-3400	<b>0.021</b>
Eosinofil, no/mm3	131.7	217.5	100	0	2000	0	0	100		<b>&lt;0.001</b>
Trombosit, no/mm3	241136	103876	224000	27000	692000	226000	9080	450000	142000-424000	0.669
Mean platelet volume, fL	9.04	1.86	8.69	6.19	18.10	8.9	6.2	14	0.0 – 0.99	0.227
MCH, pg	28.40	3.63	28.8	15.9	36.8	29	18.2	40.6	27.0 – 31.2	0.508
MCHC, g/dL	33.21	1.49	33.4	27.9	41.8	33.3	29.5	37.7	31.8 -35.4	0.512
Red cell distribution width, %	16.77	3.32	15.6	12.3	31.3	16.3	12.7	25	11.6 – 14.8	0.145
Ferritin, ng/mL	180.7	180.8	89	2.1	628	151	10	778	13 - 150	<b>0.013</b>
Vitamin B12, pg/mL	501.9	414.7	360	35	2000	347	42	2000	191 - 663	0.691
Folik asit, ng/mL	9.27	3.9	9.1	2.3	20	9.2	3.9	19.9	4.8 – 37.3	0.421
Trigliserid, mg/dL	112.9	57.1	96	41	319	94	42	330	< 200	0.999
VLDL, mg/dL	22.3	11.3	19	8	64	19	8	66	10 - 40	0.750
CK, U/L	164.5	345.1	65	9.2	3210	74	11	612	29 - 168	0.847
GFR, ml/dak	62.9	41.3	62.6	10.5	272.4	43.2	11.6	113.9		<b>0.001</b>
Kreatinine, mg/dL	1.47	1.09	1	0.2	6	1.2	0.6	4.6	< 0.90	<b>0.025</b>
Transferine saturation hızı, %	19.7	12.5	17.9	3	54	13.8	4.1	59.5	15 – 40	0.226
LDH, U/L	506.8	259.9	445	236	2580	448	101	1512	240 - 480	0.942



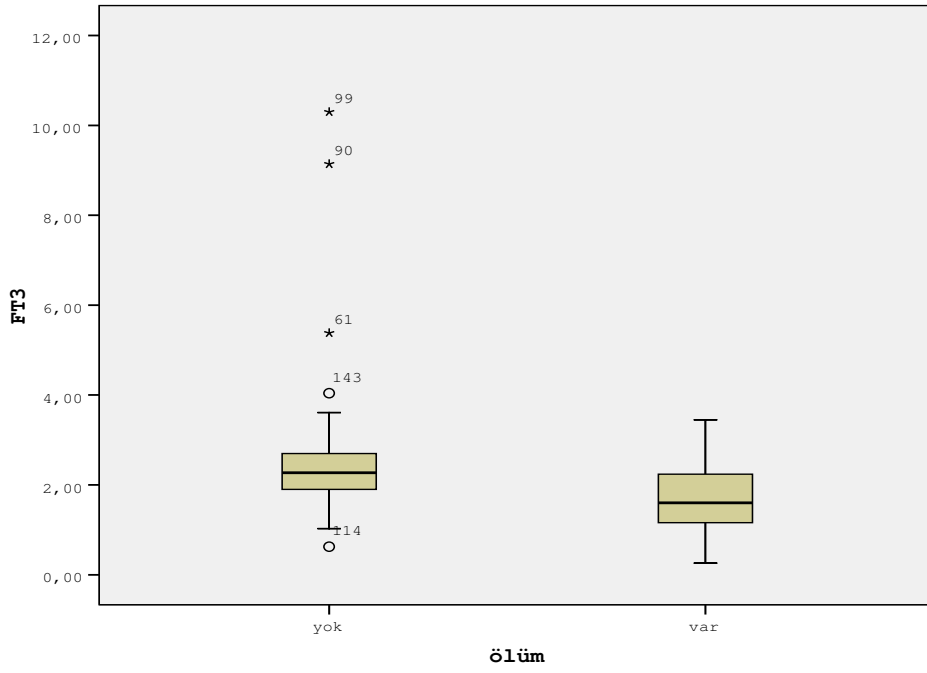
**Şekil 3:** Ölen ve sağ kalan hastalarda EF düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği



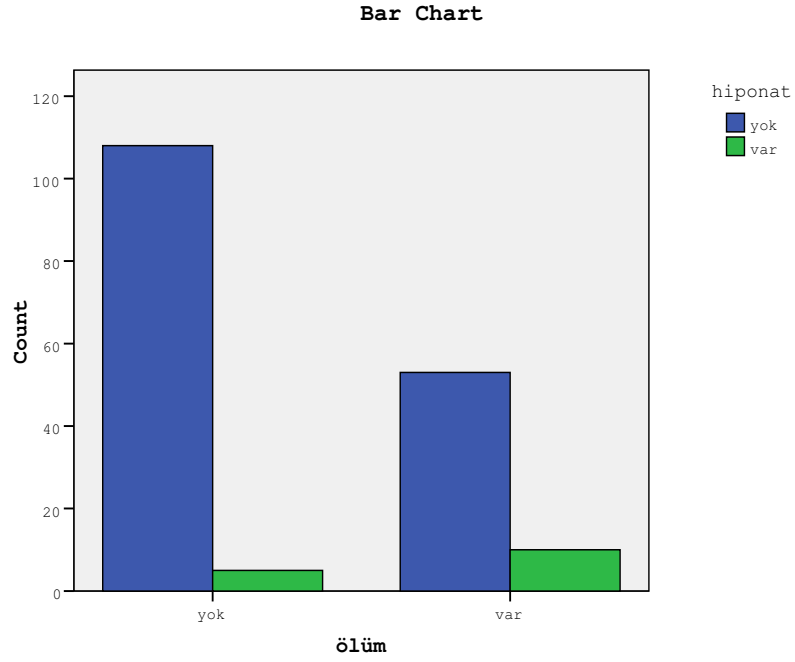
**Şekil 4:** Ölen ve sağ kalan hastalarda VKİ düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği



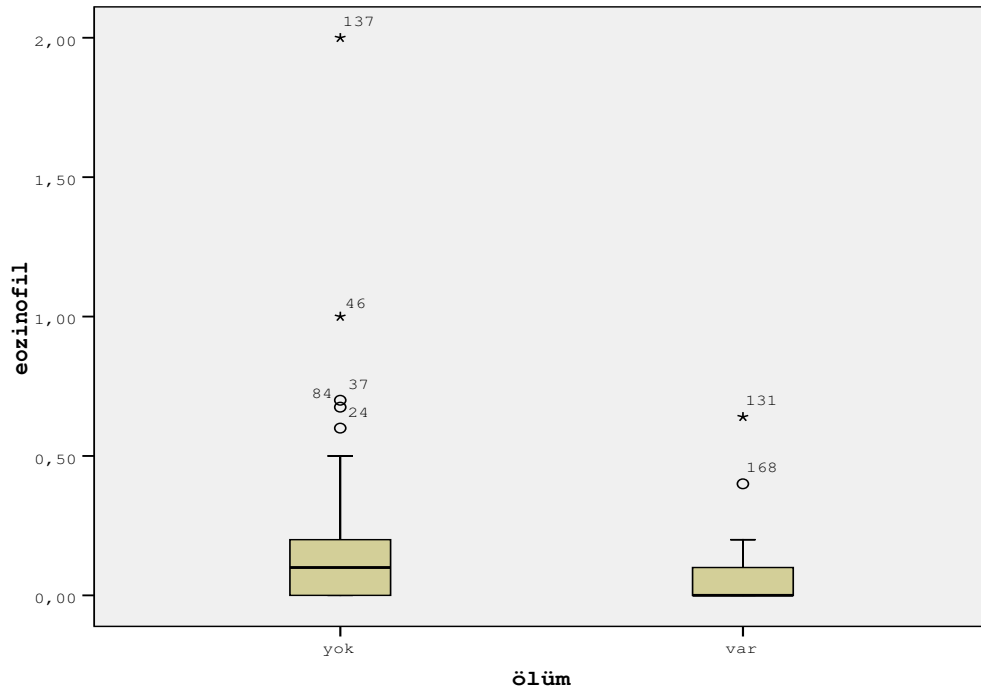
Şekil 5: Ölen ve sağ kalan hastalarda albümin düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.



Şekil 6: Ölen ve sağ kalan hastalarda serbest T3 düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.



**Şekil 7:** Ölen ve sağ kalan hastalarda hiponatremi varlığının dağılım özelliği.



**Şekil 8:** Ölen ve sağ kalan hastalarda eosinofil düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.

## 5. TARTIŞMA

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda akut dekompanse kalp yetmezliğinde hipotansiyon, sistolik disfonksiyon, düşük EF, düşük VKİ; hemogram parametrelerinden hemoglobin, hematokrit, mean platelet volum (MPV), Lökosit (WBC), relatif lenfosit sayısı ve biyokimyasal parametrelerden de pro-BNP, D-Dimer, ürik asit, düşük sT3, hiponatremi, hipoalbuminemi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Biz de kendi çalışmamızda, ülkemizde, 1 yıllık takipte mortaliteyi en iyi gösteren belirteçleri bulmayı amaçladık.

Akut dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatan hastalarda başvuru anında yapılan rutin biyokimya analizlerine göre mortalitenin predikte edilebileceği ile ilgili bir çok çalışma gösterilmiştir (59,60,61,62,63,64). Kalp yetmezliğinde bazı hemogram parametrelerinin de prognozu predikte ettirdiğine dair son yıllarda bir çok yayın yapılmıştır (59, 65, 66, 67, 68). Örneğin aneminin mortalitenin güçlü ve bağımsız bir prediktörü olduğu bilindiği gibi, RDW nin de anemiden bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66,67). Bundan başka lökositoz ve düşük rölatif lenfosit sayısının, MPV'nin kalp yetmezliğinde mortalitenin habercisi olduğu gösterilmiştir (59,65,68). Kanda artmış katekolamin ve kortizol düzeylerinin lökositoz, düşük rölatif lenfosit sayısına neden olduğu ileri sürülmüştür (64). Bizim çalışmamızda elde edilen bulgularla, şimdiye kadar yapılan çalışmalardaki veriler birbirine benzerdi, yalnızca eosinopeni diğer çalışmalardan farklı olarak, anlamlı bir mortalite göstergesi olarak saptandı. Benzer çalışmaları göz önünde tutarak eosinopeniyi, kalp yetmezliğindeki kanda artmış katekolamin ve kortizol düzeyi teorisiyle açıklamaya çalıştık.

Kalp yetmezliğinde Heart Rate Variability (HRV) analizi ile sempatik aktivitenin arttığı, vagal aktivitenin azaldığı dolayısıyla HRV'nin azaldığı ve bunun artmış plazma katekolamin düzeyleri ile birlikte olduğu gösterilmiştir (69). Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi kortisol salınımını arttırmaktadır (70,71). Kortisol ise katekolaminlerin etkisini, sentezini, salınımını arttırmakta ve yıkılmasını, reuptakeni azaltmaktadır (71). Böylece kortisol ve katekolaminler karşılıklı olarak birbirinin salınımını ve etkisini arttırmaktadır (70,71,72). HRV ile miyokardiyal disfonksiyonun derecesi arasında yakın ilişki vardır.

HRV ne kadar azalmışsa miyokardiyal disfonksiyonun o kadar belirginleştiği, sempatik aktivitenin o kadar arttığı ve ölümün daha yakın olduğu bilinmektedir (69).

Azalmış rölatif lenfosit sayısı bir çok araştırmacı tarafında kanda artmış katekolamin ve kortisol düzeyine bağlanmış (73,74), ancak yapılan bazı çalışmalarda bu bilgi doğrulanamamıştır (75,76).

ADKY'da artmış WBC sayısı 30 günlük ve bir yıllık mortalite ile ilişkili bulunmuştur (59). Başka bir çalışmada ise mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir (77). Kanda mutlak nötrofil sayısının miyokard infarktüsünü takip eden kalp yetmezliği ve artmış mortalite ile ilişkili olduğuna dair iki çalışma bulduk (78,79). Bunun da artmış sempato-adrenal aktiviteden kaynaklanabileceğini düşünerek, ADKY olan ve ölenlerde sağkalanlara göre çok daha fazla görülen eosinopeninin sebebinin de bu olabileceğini düşündük.

ADKY nedeniyle hastaneye yatan hastalardan bir yıl içinde ölen hastalar grubunda sağ kalanlar grubuna göre anlamlı olarak lökosit sayısı artışı ve mutlak lenfosit sayısı azalışına ek olarak mutlak nötrofil sayısının arttığını ve mutlak eosinofil sayısının azaldığını gösterdik. Fakat mutlak monosit sayısı yönünden iki grup benzerdi.

Ölen hastaların çoğunda mutlak eosinofil sayısı 0/mm<sup>3</sup> olarak görünmektedir. Bunun nedeni hemogram cihazlarının mutlak nötrofil, lenfosit, monosit ve eosinofil sayısını mm<sup>3</sup>'te en az 10 tane olarak sayması, 10 un altında olduğunda 0 olarak vermesidir .

Eosinopeninin mortalite ile ilişkisi lökositoz, nötrofili, lenfositopeniden daha güçlü olmalı ki lojistik regresyon modelinde diğerleri elenmiş ve birbirleriyle yakın ilişkili bu gruptan sadece eosinopeni anlamlı olarak modelde kalmıştır. Kanda mutlak eosinofil sayısı  $\leq 20$ /mm<sup>3</sup> olan akut dekompanse kalp yetmezlikli hastalarda bütün ilişkili faktörler hesaba katıldığında bir yıl içinde ölüm görülme oranı eosinofil sayısı  $> 20$ /mm<sup>3</sup> olan hastaların 4,8 katıdır.

Çalışmamızda yüksek ferritin düzeylerini bir yıllık mortalite ile ilişkili bulduk. ADKY hastalarında inflamasyonun artmasına bağlı olarak ferritin artmaktadır.

Hipotansiyon (60), Hiponatremi (59,60) , hiperürisemi (59,61), Mitral yetmezliği (59), düşük GFR (59,60), düşük VKİ (80), hipoalbuminemi (59), yüksek Pro-BNP (81), düşük EF (60), sistolik disfonksiyon (82), yüksek D-Dimer (83), Akut böbrek yetmezliği (59), düşük T3 (84), ,düşük lenfosit sayısı (65), yüksek WBC (59) olmak üzere 15

bağımsız değişkeni bir yıl içinde ölen hastalarla sağ kalan hastalar arasında anlamlı olarak farklı bulduk. Daha önce yapılmış çalışmalarda da bunların mortalite ile ilişkisi kanıtlanmıştır.

Daha önceki birçok çalışmada anemi ve RDW mortaliteyle ilişkili bulunduğu halde bizim çalışmamızda bu ilişki görülmedi. Bu farklılık hastalarımızın büyük çoğunluğunun zaten anemik olmasına (tüm hastaların ortalama hgb değeri 11 gr/dL civarında idi) ve RDW çalışmalarının çok daha büyük cohortlarda yapılmış olmasına, hastaların daha uzun süre izlenmiş olmasına ve sağ kalım analizi yapılmasına bağlı olabilir (67,85,86,87,88).

MPV'nin kalp yetmezliğinde mortaliteyle ilişkisi gösterildiği (68) çalışmada akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarla stabil kalp yetmezlikli hastalar karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda mortalite ile MPV arasında ilişki yoktu. Çünkü hastalarımızın hepsinden de hemogram için kan örneği dekompanse fazında alınmıştı.

ADKY hastalarında artmış sempatik aktivite ve artmış kan kortizol seviyeleri kalp yetmezliğinde mortalite ile ilişkisi kanıtlanmış bazı laboratuvar parametrelerindeki değişimi de açıklayabilir.

**Düşük FT3:** Kortizolun T4 ün T3 e konversiyonunu engellediği klasik bir bilgidir. Katekolaminler tiroid hormonlarını baskılamaktadır (89).

**Ürik asit:** Hem katekolaminler hem kortizol kan ürik asit seviyesini yükseltmektedir. (90,91)

**Ferritin:** Artmış kan katekolamin düzeyi inflamasyona neden olmaktadır (92,93). Bundan dolayı kalp yetmezliği hastalarında sıklıkla demir eksikliği olmasına rağmen (66 ) ferritin yüksek bulunmaktadır.

**D-dimer:** Artmış katekolamin ve kortizol koagülasyon aktivitesini arttırmakta ve kan D-dimer seviyelerini yükseltmektedir (94,95)

**MPV:** Sempatik sistem aktivasyonu MPV'yi arttırmaktadır (96).

**Kurduğumuz binary lojistik regresyon modeline** 18 bağımsız değişken girdi ve analizden sonra modelde 6 değişken kaldı. Bu 6 değişken bir yıllık mortaliteden % 80 nin üzerinde sorumlu olup modelimizin iyi olduğunu göstermektedir. (Lojistik regresyon analizinde her bağımsız değişken başına minimum 10 kişi bulunması gerekir. Bizim hasta



sayımız olması gerekenden 4 kişi eksiktir. Fakat bunun sonucu çok etkilemeyeceğini dőřünüyoruz).

Çalışmamızda tükruk kortizolunun, idrar katekolaminlerinin değerlendirilememiş olması bir eksiklidir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarının 1 yıllık takibinde mortaliteyi en iyi gösteren belirteçlerin bulunması amaçladığımız çalışmamızda altı değerin diğerlerine göre daha anlamlı olduğunu gördük. Bunlar: 1) Düşük EF, 2) düşük VKİ, 3) hipoalbüminemi, 4) serbest T3, 5) hiponatremi, 6) eosinopeni.

Eosinopeni dışındaki değerin mortaliteyle ilişkisi önceden yapılan birçok çalışmada gösterilmişti.

Bizim çalışmamızda, akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarından başvuru sırasında alınan kandaki mutlak eosinofil sayısının düşük olması tüm hemogram parametreleri içindeki en iyi prediktör, bakılan tüm diğer parametrelerin içinde de hiponatremiden sonra ikinci en iyi prediktördü. Eosinopeninin sebebi artmış sempatik aktivite ve artmış kortisol olabilir. Ayrıca şimdiye kadar akut dekompanse kalp yetmezliğinde mortalite ile ilişkili olduğu bildirilen bazı laboratuvar parametreleri de artmış sempato-adrenal aktivite teorisiyle açıklanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure: A population-based study. *European Heart Journal* 1999;20:421–8.
2. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Update 2005. *European Heart Journal* 2005; 26:1115-40.
3. Hunt SA, William TA, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2005; 112; 154-235.
4. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*2006;12:10–38.
5. NICE. Chronic Heart Failure. National Clinical Guidelines for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. London: NICE. 2005;5:1–163. Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979– 1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829–1835.
6. Akut ve KKY Tanı ve Tedavisine Yönelik 2008 ESC Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008;37(Suppl3):41-95.
7. Cowborn P, Cleland J, Coats A, et al. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:696-710.
8. Eichhorn E. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med*. 2001;110:S14-S36
9. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6-13.
10. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285:1441-6.x
11. Stevenson LW, Braunwald E: Recognition and Menagment of Patients with Heart Failure. Primary Cardiology. Philadelphia: *WB Saunders*. 1998; 175:310-329.
12. Tavazzi L. Towards a more precisedefinition of heart failure aetiology. *Eur Heart J* 2001; 22:192-195.
13. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990; 120:1538-40.

14. Braunwald E: Normal and abnormal myocardial function. Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. *McGraw Hill* 1998:1297.
15. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91:2504-7.
16. Mariell Jessup, M.D., and Susan Brozena, M.D. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348:2007- 2018.
17. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69:1185-95.
18. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85:790-804.
19. Eugene Braunwald. Examinatin of the Patient, Chapter 7 The History, Heart Disease A Textbook of Cardiovasculer Medicine 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. *Saunders Company* 2005: page: 75.
20. Micheal R. Bristow, Management of Heart Failure. A Textbook of Cardiovascular Medicine, Brounwald, Zipes, Libby, Sixth edition. 2001, page: 640.
21. Micheal MG, Wilson SC, Eugene Braunwald. Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure Heart Disease A Textbook of Cardiovasculer Medicine 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. *Saunders Company* 2005:539- 568
22. Mattleman SJ, Hakki AH, Iskandrian AS, Segal BL, Kane SA. Reliability of bedside evaluation in determing left ventricular function: correlation with left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:417-20.
23. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; 75:220- 223.
24. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 75:460-4.
25. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *Q J Med* 1993; 86:255-61.
26. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997; 314:936-40.
27. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Me* 1977; 86:133-8.

28. de Lemos JA, Mcguire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362:316-322.
29. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22:37-45.
30. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1994; 89:506-7.
31. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96:509-16.
32. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 13:819-823.
33. Kisch B. Electron microscopy of the capillary wall. *Exp Med Surg* 1956; 14:113-21.
34. Oparil S, Calhoun DA. High blood pressure. In: Dale DC, Federman DD, eds. *Scientific American medicine*. New York: *Scientific American* 1997; 2:1-14.
35. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347:1442-4.
36. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345:1490-3.
37. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1994 Jan; 89(1):506-7.
38. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:1948-55.
39. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*, 1991; 325:293-302.
40. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med*. 2001; 110 Suppl 7A:14S-36S.

41. 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.
42. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20:301-6.
43. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, Pinkett T, Ghali JK, Wilson AC. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*. 1996; 77:1017-20.
44. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, Smith R, Fletcher R. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The VHeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993; 87(6 Suppl):VI5-16.
45. Grzybowski J, Bilinska ZT, Ruzyllo W, Kupsc W, Michalak E, Szczesniewska D, Poplawska W, Rydlewska-Sadowska W. Determinants of prognosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 1996; 2:77-85.
46. Quinones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, Koilpillai C, Limacher MC, Shindler DM, Shelton BJ, Weiner DH. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35:1237-44.
47. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22:808-15.
48. Baim DS, Colucci WS, Monrad ES, Smith HS, Wright RF, Lanoue A, Gauthier DF, Ransil BJ, Grossman W, Braunwald E. Survival of patients with severe congestive heart failure treated with oral milrinone. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7:661-70.
49. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999 25:1143-53.
50. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1997; 96:509-16.
51. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24:132-9.

52. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26:1257-63.
53. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. Consensus Trial Study Group. *Circulation.* 1990; 82:1730-6.
54. Gottlieb SS, Kucin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 13:1534-9.
55. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27:1201-6.
56. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, Cassani G, Visioli O. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation.* 1995; 92:1479-86.
57. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, Mabuchi N, Sawaki M, Kinoshita M. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:391-8.
58. Mulder P, Richard V, Derumeaux G, Hogie M, Henry JP, Lallemand F, Compagnon P, Mace B, Comoy E, Letac B, Thuillez C. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling. *Circulation.* 1997; 96:1976-82.
59. Novack V, Pencina M, Zahger D, Fuchs L, Nevzorov R, Jotkowitz A, Porath A. Routine laboratory results and thirty day and one-year mortality risk following hospitalization with acute decompensated heart failure. *PLoS One.* 2010 Aug 17;5(8):e12184
60. Barsheshet A, Shotan A, Cohen E, Garty M, Goldenberg I, Sandach A, Behar S, Zimlichman E, Lewis BS, Gottlieb S; HFSIS Steering Committee and Investigators. Predictors of long-term (4-year) mortality in elderly and young patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010 Aug;12(8):833-40. Epub 2010 May 21.
61. Wu AH, Ghali JK, Neuberger GW, O'Connor CM, Carson PE, Levy WC. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure. *Am Heart J.* 2010 Nov;160(5):928-33.
62. Poelzl G, Eberl C, Achrainger H, Doerler J, Pachinger O, Frick M, Ulmer H. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009 Jul;2(4):294-302. Epub 2009 May 14.

63. Goode KM, John J, Rigby AS, Kilpatrick ES, Atkin SL, Bragadeesh T, Clark AL, Cleland JG. `AL_get(this, 'jour', 'Heart.')`; Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus. *Heart* 2009 Jun;95(11):917-23.
64. Lourenço P, Paulo Araújo J, Paulo C, Mascarenhas J, Friões F, Azevedo A, Bettencourt P. Higher C-reactive protein predicts worse prognosis in acute heart failure only in noninfected patients. *Clin Cardiol.* 2010 Nov;33(11):708-14.
65. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Müller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med.* 2006 Jul;24(4):451-4.
66. Cardoso J, Brito MI, Ochiai ME, Novaes M, Berganin F, Thicon T, Ferreira EC, Regina K, Reis CM, Barretto AC. Anemia in patients with advanced heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Oct;95(4):524-529. Epub 2010 Sep 3
67. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sánchez-Mas J, Garrido IP, Valdes M. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2009 Sep;11(9):840-6.
68. Kandis H, Ozhan H, Ordu S, Erden I, Caglar O, Basar C, Yalcin S, Alemdar R, Aydın M. The prognostic value of mean platelet volume in decompensated heart failure. *Emerg Med J.* 2010 Jul 26. [Epub ahead of print]
69. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure .The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology, *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
70. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996;93:1043-1065.
71. Mokuda O, Sakamoto Y, Kawagoe R, Ubukata E, Shimizu N. Epinephrine augments cortisol secretion from isolated perfused adrenal glands of guinea pigs. *Am J Physiol.* 1992 Jun;262(6 Pt 1):E806-9.
72. Kvetnanský R, Pacák K, Fukuhara K, Viskupic E, Hiremagalur B, Nankova B, Goldstein DS, Sabban EL, Kopin IJ. Sympathoadrenal system in stress. Interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 Dec 29;771:131-58.
73. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 1998 Jan 6-13;97(1):19-22.



74. Acanfora D, Gheorghide M, Trojano L, Furgi G, Pasini E, Picone C, Papa A, Iannuzzi GL, Bonow RO, Rengo F. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2001 Jul;142(1):167-73
75. Sakatani T, Hadase M, Kawasaki T, Kamitani T, Kawasaki S, Sugihara H. Usefulness of the percentage of plasma lymphocytes as a prognostic marker in patients with congestive heart failure. *Jpn Heart J*. 2004 Mar;45(2):275-84.
76. Huehnergath KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, Crane BA, Wilkinson CW, Lawler RL, McDonald GB, Fishbein DP, Levy WC. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol*. 2005 Jun 15;95(12):1492-5
77. Milo-Cotter O, Felker GM, Uriel N, Kaluski E, Edwards C, Rund MM, Weatherley BD, Cotter G. Patterns of leukocyte counts on admissions for acute heart failure - presentation and outcome - results from a community based registry. *Int J Cardiol*. 2009 Nov 20. [Epub ahead of print]
78. Rashidi F, Rashidi A, Golmohamadi A, Hoseinzadeh E, Mohammadi B, Mirzajani H, Kheiri M, Jamshidi P. Does absolute neutrophilia predict early congestive heart failure after acute myocardial infarction? A cross-sectional study. *South Med J*. 2008 Jan;101(1):19-23. 2008 Jan;101(1):19-23.
79. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009 Nov;2(6):656-62. Epub 2009 Sep 1
80. Hua YH, Wu NQ, Lu XF, Xie GQ, Zhang J, Gu DF, Yang YJ. [Body mass index and prognosis in patients with systolic heart failure]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2009 Oct;37(10):870-4. Chinese
81. Dunlay SM, Gerber Y, Weston SA, Killian JM, Redfield MM, Roger VL. Prognostic value of biomarkers in heart failure: application of novel methods in the community. *Circ Heart Fail*. 2009 Sep;2(5):393-400. Epub 2009 Jul 29
82. Gary R, Davis L. Diastolic heart failure. *Heart Lung*. 2008 Nov-Dec;37(6):405-16.
83. Marcucci R, Gori AM, Giannotti F, Baldi M, Verdiani V, Del Pace S, Nozzoli C, Abbate R. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J Thromb Haemost*. 2006 May;4(5):1017-22.
84. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*. 2002;23:38 –39.
85. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB; CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 3;50(1):40-7. Epub 2007 Jun 18.

86. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sánchez-Mas J, Garrido IP, Valdes M. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2009 Sep;11(9):840-6.
87. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009 Dec;11(12):1155-62.
88. van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL Jr. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010 Feb;12(2):129-36. Epub 2009 Dec 20.
89. Cikrikcioglu MA, Elik I, Hursitoglu M, Erkal H, Cakirca M, Kurt T, Alici G, Tukek T. The Prevalence of Low T3 with Arrhythmia and Heart Failure in Patients with Acute Coronary Syndrome. *The Endocrinologist*, 2010;20: 23–26
90. Sumi T, Umeda Y. Adrenergic regulation of the plasma levels of purine metabolites in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1977 Dec 1;46(3):243-7.
91. Faggiano A, Pivonello R, Melis D, Filippella M, Di Somma C, Petretta M, Lombardi G, Colao A. Nephrolithiasis in Cushing's disease: prevalence, etiopathogenesis, and modification after disease cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 May;88(5):2076-80
92. Dickson DN, Wilkinson RL, Noakes TD. Effects of ultra-marathon training and racing on hematologic parameters and serum ferritin levels in well-trained athletes. *J Sports Med.* 1982 May;3(2):111-7.
93. Lampert R, Bremner JD, Su S, Miller A, Lee F, Cheema F, Goldberg J, Vaccarino V. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am Heart J.* 2008 Oct;156(4):759.e1-7.
94. von Känel R, Kudielka BM, Abd-el-Razik A, Gander ML, Frey K, Fischer JE. Relationship between overnight neuroendocrine activity and morning haemostasis in working men. *Clin Sci (Lond).* 2004 Jul;107(1):89-95.
95. Manetti L, Bogazzi F, Giovannetti C, Raffaelli V, Genovesi M, Pellegrini G, Ruocco L, Iannelli A, Martino E. Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: results from a prospective study before and after surgery. *Eur J Endocrinol.* 2010 Nov;163(5):783-91. Epub 2010 Aug 9.
96. Ozdemir O, Soylu M, Alyan O, Geyik B, Demir AD, Aras D, Cihan G, Cagirci G, Kacmaz F, Balbay Y, Sasmaz H, Korkmaz S. Association between mean platelet volume and autonomic nervous system functions: Increased mean platelet volume reflects sympathetic overactivity. *Exp Clin Cardiol.* 2004 Winter;9(4):243-7.