



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ TANISI İLE  
YATIRILAN HASTALARIN BAŞVURUDAKİ SERUM  
KREATİNİN/ALBÜMİN ORANININ 1 YILLIK MORTALİTE  
İLE İLİŞKİSİ**

DR. MEHMET ALİ IŞIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DIYARBAKIR-2017





T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ TANISI İLE  
YATIRILAN HASTALARIN BAŞVURUDAKİ SERUM  
KREATİNİN/ALBÜMİN ORANININ 1 YILLIK MORTALİTE  
İLE İLİŞKİSİ**

DR. MEHMET ALİ IŞIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. NİHAT POLAT

DİYARBAKIR-2017

## ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK'a;

Tezimin her aşamasında bana destek olan ve her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Doç. Dr. Nihat POLAT'a;

Değerli hocalarım Doç. Dr. Ebru ÖNTÜRK TEKBAŞ'a, Doç. Dr. Habib ÇİL'e, Doç. Dr. Mustafa OYLUMLU'ya, Dr. Hasan KAYA'ya, Doç. Dr. Faruk ERTAŞ'a, Doç. Dr. Aziz KARABULUT'a, Doç. Doç. Dr. Halit ACET'e, Yrd. Doç. Dr. M. Ata AKIL'a, Yrd. Doç. Dr. M. Zihni BİLİK'e;

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize;

Her zaman yanımda olan, varlıkları ile huzur duyduğum ve her konuda desteklerini hissettiğim sevgili annem, babam, kardeşlerim, sevili eşim Hanife ve biricik oğlum Miraç Sabri'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Ali IŞIK-2017

## ÖZET

**Amaç:** İlerleyen tedavilere rağmen kalp yetersizliğinde (KY) mortalite yüksektir. KY'de mortaliteyi gösteren pek çok parametre bilinmektedir. Çalışmamızda dekompanse sistolik KY hastalarında serum kreatinin/albumin oranının bir yıllık mortaliteyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Ekim 2014 ve Ekim 2015 tarihleri arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)  $\leq$  % 40 olan akut sistolik dekompanse KY tanısı ile yatırılan 80 hasta (37'si kadın) çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar bir yıl sonunda tüm nedenlere bağlı ölüm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen olmak üzere iki gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 80 hastanın 31'inde (%39) bir yıl sonunda ölüm gerçekleşti. Yaş ortalaması ölüm gerçekleşen grupta  $69 \pm 14$  yıl; %38.7'si (n=12) kadın; yaşayan grupta ise yaş ortalaması  $66 \pm 12$  yıl; %51'i kadın (n=25)' idi. Serum kreatinin-albumin oranı yüksekliği, üre, kreatinin değeri artışı ve pretibial ödem varlığı ölüm gerçekleşen KY grubunda istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ( $p < 0.01$ ). Ayrıca sol ventrikül EF, albumin değeri, lenfosit sayısı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, ölüm gerçekleşen KY grubunda mortalite açısından anlamlı düzeyde düşük saptandı. Serum kreatinin/albumin oranı ölüm gerçekleşen grupta  $0,68 \pm 0,27$ , yaşayan hasta grubunda ise  $0,38 \pm 0,18$  olup istatistiksel açıdan anlamlı idi ( $p < 0,01$ ). Kreatin/albumin oranı 0.45 alındığında KY hastalarında 1 yıllık mortalite için sensitivite 0.81 ve spesifite 0.78 olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Kreatin ve kreatin/albumin oranının yüksekliği ve albumin düşüklüğü, sistolik dekompanse KY hastalarında 1 yıllık tüm nedenlere bağlı mortaliteyi yani prognozu öngörmede kullanılabilecek basit, yararlı ve ek maliyet gerektirmeyen belirteçler olabilir. Fakat bu konuda daha kapsamlı ve yüksek sayıda hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmalara şüphesiz ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kalp yetersizliği, kreatin/albumin oranı, albumin, kreatin, mortalite

## ABSTRACT

**Aim:** In spite of developing treatments mortality is high in heart failure (HF). There are many parameters indicating mortality in HF. In our study, we aimed to investigate the relationship of serum creatinine/albumin ratio with the one-year mortality in patients with decompensated systolic HF.

**Methods:** Between October 2014 and October 2015, 80 patients (37 women) admitted with acute systolic decompensated HF with left ventricular ejection fraction (EF)  $\leq 40\%$  were included in our study. After one year, the patients taken for study were divided into two groups: those who died due to all causes and those who survived.

**Findings:** Out of 80 patients, taken for study, death occurred in 31 (39%) of them after one year. The mean age was  $69 \pm 14$  years in the death group, 38.7% (n=12) women; in the living group the mean age was  $66 \pm 12$  years, 51% were female (n = 25). The high ratio of serum creatinine/albumin and increase of urea and creatinine value and pretibial edema presence were statistically significantly higher in death group ( $p < 0.01$ ). Moreover, left ventricle EF, albumin value, number of lymphocyte, values of systolic and diastolic blood pressures were found to be significantly lower in terms of mortality in the death group of HF. Serum creatinine-albumin ratio was  $0.68 \pm 0.27$  in the death group and  $0.38 \pm 0.18$  in the surviving group, which was statistically significant ( $p < 0.01$ ). When the creatinine-albumin ratio was taken as 0.45, sensitivity and specificity were evaluated as 0.81 and 0.78 for one year mortality in HF patients.

**Conclusion:** Increase of creatinine and creatinine/albumin ratio and decrease of albumin, can be simple and useful markers which don't require additional cost to be used to predict one year all-cause mortality that's prognosis in patients with systolic decompensated HF. But there is no doubt that there is a need for randomized controlled trials involving a more comprehensive and a higher number of patients.

**Key words:** Heart failure, creatinine/albumin ratio, albumin, creatinine, mortality

# İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetersizliği	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.4. Fiziopatoloji	5
2.1.5. Prognoz	10
2.1.6. Kalp yetersizliği tipleri	11
2.1.6.1. Akut veya kronik kalp yetersizliği	11
2.1.6.2. Yüksek veya düşük debili kalp yetersizliği	11
2.1.6.3. Sistolik veya diastolik kalp yetersizliği	11
2.1.6.4. Sağ veya sol kalp yetersizliği	11
2.1.6.5. Noniskemik ve iskemik kalp yetersizliği	12
2.1.7. Kalp yetersizliği şiddetinin belirlenmesi	13
2.1.8. Kalp yetersizliğinde tanı	14
2.1.8.1. Öykü ve fizik muayene	14
2.1.8.2. Tam kan ve biyokimyasal testler	15
2.1.8.3. Elektrokardiyografi	16

2.1.8.4. Telekardiyografi	17
2.1.8.5. Ekokardiyografi	17
2.1.8.6. Solunum fonksiyon testleri	18
2.1.8.7. Egzersiz testi	18
2.1.8.8. Holter	18
2.1.8.9. Girişimsel tanı yöntemleri	18
2.1.8.10. Kardiyak magnetik rezonans	19
2.1.8.11. Natriüretik peptitler	19
2.1.9. Kalp yetersizliği tanı algoritması	19
2.1.10. Kalp yetersizliği tedavisi	19
2.1.10.1. Nonfarmakolojik tedavi ve özel durumlar	19
2.1.10.2. Diüretikler	21
2.1.10.3. Vazodilatatörler	21
2.1.10.4. Kardiyak glikozidler	22
2.1.10.5. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	23
2.1.10.6. Beta blokerler	23
2.1.10.7. Anjiyotensin reseptör blokerleri	24
2.1.10.8. Aldosteron reseptör antagonistleri	24
2.1.10.9. Valsartan-sacubitril	25
2.1.10.10. Tolvaptan	25
2.1.10.11. Dobutamin	26
2.1.10.12. Dopamin	26
2.1.10.13. Norepinefrin ve epinefrin	27
2.1.10.14. Kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar	27
2.1.11. Kalp yetersizliğine eşlik eden hastalıkların önemi	28
2.1.11.1. Anemi	28
2.1.11.2. Kronik obstruktif akciğer hastalığı	28
2.1.11.3. Hiperlipidemi	28
2.1.11.4. Hipertansiyon	29
2.1.11.5. Böbrek işlev bozukluğu ve kardiyorenal sendrom	29
2.1.11.6. Şişmanlık	30
3. METOD VE YÖNTEM	30



3.1. Hasta Grubu Seçimi _____	30
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması _____	30
3.3. Demografik Veriler ve Örnek Toplanması _____	32
3.4. Ekokardiyografi _____	32
3.5. İstatistiksel Analizler _____	33
4. BULGULAR _____	34
5.TARTIŞMA _____	39
6.SONUÇ VE ÖNERİLER _____	43
7.KAYNAKLAR _____	44

## KISALTMALAR

<b>ADE</b>	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
<b>AF</b>	: Atriyal fibrilasyon
<b>AHA-ACC</b>	: Amerikan Kalp Birliği
<b>AKY</b>	: Akutkalp yetersizliği
<b>ANP</b>	: Atrial natriüretik peptit
<b>ARNİ</b>	: Anjiyotensin reseptör neprisilin inhibitörü
<b>ARB</b>	: Anjiotensin II reseptör blokörleri
<b>ASE</b>	: Amerikan Eko Cemiyeti
<b>AT-2</b>	: Anjiyotensin -2
<b>AT-1</b>	: Anjiyotensin -1
<b>AVP</b>	: Arjinin vazopressin
<b>BNP</b>	: Brain natriüretik peptit
<b>BUN</b>	: Kan üre nitrojeni
<b>CNP</b>	: C-natriüretik peptit
<b>DKMP</b>	: Dilate kardiyomyopati
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>EF</b>	: Ejeksiyon fraksiyonu
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>ET-1</b>	: Endotelin-1

<b>GFH</b>	: Glomerül filtrasyon hızı
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IKD</b>	: Intrakardiyak defibrilatör
<b>IVS</b>	: Interventriküler septum
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LA</b>	: Sol atriyum
<b>LVDD</b>	: Sol ventrikül diyastol sonu çap
<b>LVSD</b>	: Sol Ventrikül İçi Çapı
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KMP</b>	: Kardiyomyopati
<b>KOAH</b>	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
<b>KY</b>	: Kalp yetersizliği
<b>MI</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>MR</b>	: Magnetic rezonans
<b>MRA</b>	: Mineralokortikoid reseptör antagonisti
<b>NA</b>	: Noradrenalin
<b>NE</b>	: Norepinefrin
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç
<b>NYHA</b>	: Newyork Kalp Cemiyeti
<b>PDE</b>	: Fosfodiesteraz

**Pro- BNP** : Pro-B tipi natriüretik peptit

**PW** : Posterior duvar

**RA** : Sağ atriyum

**RAAS** : Renin anjiyotensin aldesteron sistemi

**RKÇ** : Randomize kontrollü çalışma

**TNF** : Tümör nekroz faktör



## ŞEKİLLER

Şekil 1. Kalp yetersizliğinde tanı algoritması.....19

Şekil 2. Kalp yetersizliğinde serum kreatinin/albumin oranının ROC gösterimi.....38



## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> Kalp yetersizliğinin mekanizmaları ve nedenleri.....	6
<b>Tablo 2.</b> Newyork Kalp Birliği fonksiyonel ve özgül aktivite sınıflaması.....	12
<b>Tablo 3.</b> AHA/ACC kalp yetmezliği klinik sınıflaması.....	13
<b>Tablo 4.</b> Kalp yetersizliğini düşündüren bulgular.....	15
<b>Tablo 5.</b> Kalp yetersizliğinde plazma düzeyi artan nöroendokrin faktörler.....	16
<b>Tablo 6.</b> Digoxin ve digitoksinin başlıca farmakokinetik etkileri.....	22
<b>Tablo 7.</b> Grupların demografik ve fizik muayene bulguları.....	34
<b>Tablo 8.</b> Grupların laboratuvar verileri,,.....	35
<b>Tablo 9.</b> Grupların ekokardiyografi ve elektrokardiyografi parametreleri,,.....	36
<b>Tablo 10.</b> Kullanılan ilaçlarla ilgili veriler.....	37

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY), kalp fonksiyonlarının akut veya kronik bozulmasından dolayı gelişen klinik tabloyu ifade eder. Kalp atım hacmi dokuların metabolik ihtiyacını yeterli karşılayamayacağından dolayı, KY semptomları oluşmaktadır. KY, genellikle değişik kalp hastalıklarına sekonder, ileri evrede ortaya çıkan ve yaşam standartlarını belirgin etkileyen, önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir (1,2). KY fizyopatolojisinin anlaşılmasıyla beraber gelişen tanı ve tedavi prosedürlerine rağmen, halen çok yüksek morbidite ve mortalite ile seyrettiği bilinmektedir (3). Yapılan çalışmalarda, KY'nin prevalansı, Avrupa ve Kuzey Amerika'nın da içinde olduğu birçok ülkede % 2 oranında bildirilmiştir ve bu oran yaşla birlikte artış göstermektedir (4). Bir milyon kişilik bir popülasyon içinden 3000 ile 5000 arasında her yilyeni tanı KY konulmakta ve bu tanılar bütün tıbbi başvuruların %20'lik kısmını oluşturmaktadır (4). İnsan ömünün uzaması ve kalp hastalıklarının tedavisindeki ilerlemeler, kardiyak hastalıkların seyrinde son evresi olan KY insidansındaki artışın sebebidir (5,6,7). KY olgularının son 1yıl içinde hastaneye yatışı sık olup ilerleyen tedavilere rağmen 5 yıllık mortalitesi de yüksektir. Bu yüzden KY olan yüksek riskli hastaları belirlemek önem arz etmektedir.

Kalp yetersizliği hastalarında, prognostik bilgi sağlamak amacıyla klinikte kullanılabilen birçok belirteç mevcuttur. KY hastalarında mortalite öngördürücüsü olduğu gösterilen faktörler: ileri yaş, diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, hipoalbuminemi, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) klinik sınıfının yüksek olması, ürik asit ve yüksek duyarlıklı C reaktif protein yüksekliği, düşük serum sodyum ve hemoglobin düzeyleri, düşük vücut kitle indeksi, düşük kan basıncı, ayak bileğinde ödem varlığı ve yaşam kalite skorlarının düşük olması yer almaktadır (8,9,10,11).

İnsan plazma albümini vücutta en fazla bulunan protein olup 65-kDa yapısındadır. Karaciğer tarafından günlük 10-15 g albümin üretilir. Ortalama yarı ömrü 15-19 gündür. Albümin sentezini alan besin miktarı, insülin ve onkotik basınç etkilemektedir (169,170,171). Normal referans aralığı 3.5-5 g/dL olup KY ve kronik immunsupresif hastalarda sık görülen albümin düşüklüğünün ( $\leq 3.4$  g/dL) nedenleri olarak malnutrisyon, karaciğer yapım enzimlerinin yetersiz kalması,

yetersiz beslenme, kaşeksi, kronik inflamasyon, katabolizmanın artması, hemodilüsyon, protein kaybettiren enteropati, proteinüri rol oynamaktadır (12,13,14). KY hastalarında yapılan çalışmalarda hipolbüminemi hem uzun hem de kısa dönemde mortalitede anlamlı artışa neden olduğu tespit edilmiştir (15,16,17,18). Ancak akut konjestif KY hastalarında yapılmış yeterli çalışma yoktur.

Kalp yetersizliği hastalarında mortaliteyi gösteren diğer önemli bir prognostik faktör kreatinin yüksekliğidir. Ancak KY ve böbrek fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki kompleks olup hala tam anlaşılmış değildir. KY hastalarında böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine pek çok mekanizma sebep olup; Kardiyak autputun düşüklüğüne bağlı renal perfüzyonun bozulması, venöz konjesyon artışı, batın içi basıncının artışı, nörohumoral ve inflamatuvar mediatörlerin aktivasyonu bilinen başlıca sebeplerdir. Ayrıca diüretikler, spironolakton, ADE inhibitörleri gibi ilaçlar farklı mekanizmalarla kreatin artışı yaparak böbrek fonksiyon bozukluğuna sebep olurlar (152). KY hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğunun sonucu olarak da tedavi giderlerinin armakta, sık ve uzun süre hastane yatışları olmakta ve uzun dönem ise mortalite artmaktadır (153).

Böbrek fonksiyonlarını gösteren farklı yöntemler ve ölçümler mevcuttur. Çalışmamızda böbrek fonksiyonlarını düşük sensitivitesine rağmen böbrek fonksiyonlarını göstermede dünyada en çok kullanılan labaratuvar parametresi olan serum kreatinine göre değerlendirdik.

Albumin düşüklüğü ve kreatinin yüksekliği kronik konjestif KY hastalarında pek çok çalışmada major istenmeyen kardiyovasküler olay riskinde artışa sebep olduğu tespit edilmiş olup akut dekompanse KY hastalarında yeterli veri yoktur. Bu nedenle, akut dekompanse KY olan hastalarında rutin bakılan ve ek maliyet getirmeyen kreatinin ve albümin değerlerini oranlayarak, bu oranın mortalite artışını öngörmede yararlı olup olmadığını araştırmayı hedefledik.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kalp Yetersizliği

#### 2.1.1.Tanımı

Kalp yetersizliği ventrikülün dolmasını ve kanı pompalama yeteneğini bozan yapısal veya fonksiyonel bozukluktan kaynaklanabilen hemodinamik, renal, nörohormonal yanıtlarla karakterize kompleks bir klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır (19). Başka bir tanımla, kalp fonksiyonlarının, metabolizan dokuların ihtiyaçlarına yetecek oranda kanı pompalayamaması sonucu gelişen doku perfüzyon yetersizliğine sekonder oluşan semptom ve bulguları ile karakterize, progresyonu önlenemez hastalıktır. KY ve dolaşım yetmezliği ile birebir aynı değildir. KY, dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılamada kardiyovasküler sistemin yetersiz kalması olarak bilinen dolaşım yetersizliğinin bir alt ögesidir (20). Miyokard kasılmasındaki azalma KY'nin en sık nedenidir. Bununla beraber, bazı hastalarda korunmuş miyokard kontraksiyonuna rağmen KY semptom ve bulguları gelişebilmektedir. Bu hastalardaki şikayetler, genellikle artmış volüm yüküne veya bozulmuş ventrikül doluşuna bağlı olduğundan diyastolik KY olarak adlandırılır. Sistolik KY bulunan hastaların yaklaşık 1/3'ünde diyastolik KY de olduğu gösterilmiştir (21).

#### 2.1.2.Epidemiyoloji

Kardiyovasküler hastalıkların birçoğunun sonucu olan KY, morbidite ve mortalitenin en başta gelen sebeplerinden biridir. Koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyona bağlı gelişen kardiyovasküler hastalıkların mortalitelerinde progressif azalma gösterirken, KY insidans ve prevalansı yaşlanmayla orantılı olarak artış göstermektedir. Prevalans artışının başlıca sebepleri; yaşlı nüfusun artması, çoğu hastalıkta olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesidir.

Kalp yetersizliği gelişimi için erkek cinsiyet, yaş ve ırk olmak üzere önemli demografik risk faktörleri belirlenmiştir. 65 yaş ve üzerindeki popülasyonda % 6-10

oranında görülen KY, tüm erişkinlerde ise %2 oranında görülmektedir (22). KY, tüm tıbbi ve geriartrik başvuruların %5'ini meydana getirirken, 65 yaş üstündeki başvuruların da en sık sebebidir (23,24). KY'ne bağılı başvuru yaşı ve ölüm yaşı yükselmesinin nedeni, hipertansiyon veya miyokard enfarktüsü (MI) sonrası birincil ve ikincil koruma yöntemlerinin artışıdır (23,24).

Kalp yetersizliği, hastalarda fonksiyonel kapasiteyi kısıtladığı gibi bu hastaların mortalitesi de yüksektir. Çalışmalar, hastaların %30-40'ının tanıdan sonra 1 yıl içinde, %60-70'inin de 5 yıl içinde öncelikle KY'nin kötüleşmesi veya ani olarak gelişen muhtemelen ventriküler aritmi nedeniyle hayatını kaybettiğini göstermiştir (25,26,27).

Amerikan Kalp Cemiyeti, ABD'de yaklaşık 5 milyon hastanın KY tanısı aldığını ve her yıl 500.000'den fazla yeni tanı konduğunu bildirmektedir (28). KY yaşlı hastalarda hastaneye yatışların en sık sebebidir ve yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Konjestif KY tanısı alan hastaların yaklaşık yarısı 4 yıl içinde, son dönem KY olanların %50'den fazlası 1 yıl içinde hayatını kaybetmektedir (29). Framingham kalp çalışması KY klinik semptomları gelişen erkek hastaların %62'sinin semptomların başlamasından sonraki 5 yıl içinde yaşamını yitirdiğini göstermiştir (30).

### **2.1.3. Etyoloji**

Kalp yetersizliği etiyolojisi, presipite eden faktörler ve diğer hastalıkların mevcudiyeti takip ve tedavi açısından önemlidir. Bu yüzden tüm hastalar mutlaka araştırılmalıdır. KY immun, infektif, iskemik, endokrin, inflamatuvar, neoplastik, metabolik ve genetik sebeplere bağılı olarak gelişebilir. Konjenital kalp hastalıkları veya gebelikten de kaynaklanabilirken, miyokardiyal disfonksiyon, aritmi, kapak hastalıkları, perikard hastalıkları veya ritm bozukluklarına bağılı da olabilir.

Gelişen ülkelerde romatizmal kapak hastalıkları sık neden iken; gelişmiş ülkelerde dejeneratif kapak hastalıkları daha fazla görülmektedir (31). Gelişmiş ülkelerde en sık görülen neden, miyokard enfarktüsü (sistolik ventriküler disfonksiyona neden olur), hipertansiyon (sistolik ve diyastolik disfonksiyona neden

olur) veya çoğunlukla her iki nedenden kaynaklanan ventrikül disfonksiyonudur. Miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalar kişisel olarak KY gelişimi açısından önemli iken, hipertansiyon ise toplumda görülmesine bağlı olarak muhtemelen KY gelişim riski daha yüksektir (32). Akut miyokard enfarktüsü ise akut KY'nin en sık sebebidir.

Kalp yetersizliğinin etyolojik nedenlerinde son yarım yüzyılda önemli değişiklikler olmuştur. ABD'de, KY vakalarının 1950'lerde % 22'sinin sebebi KAH iken, 1980'lerde ise bu oran %67'lere çıkmıştır (33). Geçmişte tıbbi ve cerrahi olanakların yetersizliği sebebiyle daha çok romatizmal kapak hastalıkları, hipertansiyon ve onarılmamış konjenital anomaliler KY'ne sebep olurken, tıbbi ve cerrahi tedavilerin gelişmesi ile KY'nin en önemli sebepleri olarak KAH'na bağlı iskemik ve noniskemik kardiyomyopatiler (KMP) olmuştur.

İdiyopatik dilate kardiyomyopati (DKMP), EF'si azalmış olguların %20'sini oluşturur. Patogenezinde aşırı alkol, enfeksiyonlar, bazı kanser ilaçları gibi pek çok neden olmakla beraber son yıllarda daha fazla genetik neden tespit edilmektedir (34).

Kalp yetersizliği diyabetik hastalarda sık görülmesine rağmen, bu etkisi net anlaşılmış değildir (35). Diyabet ve hipertansiyon genellikle birlikte koroner aterosklerozu gelişimini arttırmaları (35). Kardiyomyopatiye doğrudan neden olup olmadığı açıklığa kavuşmuş değildir. Akut miyokard infarktüsü sonrası KY gelişme riskini arttıran diyabetes mellitus, bu etkiyi miyokard fibrozunu artırarak ve diyastolik disfonksiyona neden olarak yaptığı tahmin edilmektedir (36).

Atriyal fibrilasyon atriyumun kalp debisine olan katkısını ortadan kaldırarak veya taşikardi sebebiyle doğrudan etki ile KY'ne sebebiyet verebilir (37). Etiyolojilerinin değerlendirildiği bir çalışmada KAH % 49, valvuler kalp hastalığı % 3-4, idiyopatik dilate KMP % 19, HT % 5 oranında KY'nin sebebi olarak saptanmıştır (38). KY'nin mekanizmaları ve nedenleri tablo 1 'de gösterilmiştir.

#### **2.1.4. Fiziopatoloji**

Kalp debisini, kalp hızı ile atım hacmi belirlemektedir. Atım hacmini belirleyen ise önyük, miyokard kontraktilitesi ve ardyüktür. Preload olarak da bilinen

önyük, miyokardın diyastolik gerilmesidir ve diyastol sonu hacmi olarak tanımlanırken, ardyük, ejeksiyon sırasında kanın ventrikülden atılabilmesi için kalbin aşması gereken basıncı, sol ventrikül duvarında meydana gelen sistol sonu gerilim olarak anlaşılmaktadır. Ardyüğü belirleyen faktörler sol ventrikülün yarıçapı, sol ventrikülün sistol sonu basıncı ve arteriyoler dirençtir.

**Tablo 1.**Kalp yetersizliğinin mekanizmaları ve nedenleri

İntrinsik miyokard hastalıkları	İskemik kalp hastalığı, miyokardit, kardiyomiyopati, infiltratif hastalıklar (hemokromatoz, amiloidoz, sarkoidoz)
Kalbin iş yükü artışı	Hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, aort veya pulmoner darlığı, aort koarktasyonu, hipertrofik kardiyomiyopati, mitral veya aort kapak yetmezliği, triküspit yetmezliği, konjenital sol-sağ şant (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus),yüksek debili kalp yetmezliği (tirotoksikoz, ağır anemi, gebelik, Beriberi, Paget hastalığı)
Ventrikül doluşunun engellenmesi	Mitral kapak darlığı, triküspit kapak darlığı, konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastozis
İyatrojenik	Adriamisin, disopiramid, radyoterapi
Aritmiler	Atriyal fibrilasyon, atrioventriküler bloklar, uygunsuz sinüs taşikardisi,

Remodelling nedeniyle oluşan sistolik disfonksiyonun progresyonu, başlıca iki şekilde meydana gelir (39). Birincisi araya giren kardiyak olaylar (örn. miyokard infarktüsü, taşikardi, iskemi), ikincisi ise sistolik fonksiyonun azalmasına sekonder

aktive olan nörohumoral ve çeşitli sitokinlerin aktif olmasıdır (40). Bu süreçler akciğerler, böbrekler, kan damarları, kaslar gibi organların fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler.

Sistolik KY, problemin myokardın kasılmasında ve yetersiz kan pompalamasında iken, diyastolik KY ise problem ventrikülün gevşememesinden dolayı yeteri kadar dolmamasıdır. Preloaddaki artmayla, kontraktilitenin artması geçici bir rahatlama (Frank-Starling yasası) sağlar. Fakat uzun dönemde sarkomerlerin genişlik ve uzunluklarının artmasıyla myokard hipertrofisi oluşur ve buna bağlı kalp fonksiyonları olumsuz etkilenir (39). Liflerin kısalmasının daha az olmasına neden olan tüm sebepler EF da azalmasına sebebiyet vermektedir. Ventrikülün gevşemesi primer myokard hastalıklarından etkilenebildiği gibi, aynı zamanda miyokard kütlesi, kollajen miktarı ve başka nedenlere (ör. perikard) de bağlıdır (41).

Frank-Starling yasası akut myokard hasarı olduğunda atım hacmini korumaya çalışan ve kronik KY'nde de kompensatuar rol alan bir mekanizmadır. Nörohümorale sistemin aktivasyonu ile beraber kardiyak hasardan kısa süre sonra meydana gelir. Sol ventrikülün oluşturduğu kan hacminin akut azalması, sol ventrikülün diyastol sonu hacminin ve basıncının artmasına neden olur. Frank Starling mekanizması ile kasılma gücü artar ve kardiyak outputun artışına katkısı olur. Kronik süreçte ise su, sodyum tutulumu ve vazokonstriksiyon, aynı mekanizma ile kullanarak preload ve sol ventrikül dolum basıncını artırmaya çalışır. Bu adaptasyon mekanizmaları, pulmoner kapiller uç basıncında artışa sebep olup, bu da KY hastalarının sık yaşadığı semptomu olan nefes darlığının sebebi olarak kabul edilir (42). Özet olarak diyastolik basınç, myokardın kontraksiyon gücü ve kardiyak output, Frank-Starling mekanizmasıyla artmaktadır.

Kalp, preload ve afterloadın artışı nedeni ile oluşan myokard stresini kompanse etmek için geliştirdiği mekanizmalardan biri de ventrikül hipertrofisidir. Moleküler düzeyde birbirinden farklı olan, basınç artışı ile konsantrik hipertrofiye, hacim artışı ise ventrikül dilatasyonuna sebep olur. Moleküller düzeyindeki bu fark, hipertrofide miyositler fazla kalınlaşması ve miyofibriller yapının birbirine paralel olarak artışı iken, dilatasyonda miyositlerin uzaması ve miyofibriller yapı seriler

şeklinde çoğalır. Ancak unutulmamalıdır ki bu kompensasyon mekanizmaları, kardiyak fonksiyonu ancak sınırlı bir süre koruyabilir. Daha uzun sürede ise sol ventrikülün fonksiyonu azalacaktır (39). Bundan sonraki evrelerde miyofibrillerde yıkım, lizozomun sayısında yükselme ve miyokardın fibröz dokuyla yer değiştirmesi gibi istenmeyen kalıcı hasar oluşturan değişiklikler meydana gelir.

Sol ventrikül dilatasyonu ile mitral kapak yetmezliği, kapak halkasının gerilmesinden dolayı meydana gelebilir. Sol ventrikülün yükünü arttıran mitral yetersizlik, KY gelişimi ve progresyonunu artırır (42,43). Bazı hastalarda diyastolik kompliyans aşırı azalmasına rağmen ventriküler doluşu ve diyastol sonu basınçlar da yüksektir. Bu nedenle diyastolde kalp kası lif uzunluğu, sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve kardiyak output normal olabilir (44).

Nörohormonal aktivite artışı, günümüzde KY kliniğinin ve hastalığın gidişatına etki eden belki de en önemli patofizyolojik bileşendir (45). Kalp debisinde bir azalma arteriyel dolaşımda azalmaya sebebiyet vererek, basınca ve kimyasal maddelere duyarlı çeşitli reseptörler aracılığıyla sempatik sistem aktivasyonu, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonunu sağlar. Böylece vücutta sodyum ve su tutulumu gerçekleşir. Bu reseptörler kalbin sol ventrikülünde, sinüs karotikusta, aortanın arkusunda ve renal afferent arteriyollerinde yer almaktadır. KY erken döneminde, dinlenim esnasında organlara dağılan kan akımı normal iken anksiyete, efor, anemi gibi hallerde beyin ve kalbe giden kan akımı azalmaktadır (46). Nörohumoral mekanizmalar yararlı inotropik destek sağlamalarının yanında, enerji tüketimini artırır ve istenmeyen aritmilere sebep verebilirler.

Kalp yetersizliği sempatik sinir sisteminin uyarılması, vazokonstriksiyon ile ardyük artışı ve venokonstriksiyon ile de önyük artışı oluşturur. İlerlemiş KY vakalarında, kandaki norepinefrin seviyesi, normal kişilere göre 3 kat artabilmektedir. 24 saatlik idrarda NE seviyesi de yüksek bulunur (47). Sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılması, miyokard iskemisi olan kişilerde ani kardiyak ölüme neden olabilir (48). Sempatik sinir sisteminin aktivasyonun kronik süreçte meydana getirdiği ardyükü artışı, RAAS aktivasyonu, ölümcül ventriküler aritmiler ve katekolamin miyositler üzerine toksik etkisi gibi önemi yan etkileri vardır (49,50,51).

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin temel amacı kan basıncını düzenlemek olup, böbreklerin jukstaglomerüler cisimdeki beta-1 adenoreseptörleri uyarılması, renin salınımından sorumludur. Buna ek olarak, renal kan akımındaki bir azalma, KY'nde tuz kısıtlaması ve diüretik kullanımı renin salınımını artırır. Plasma renin aktivitesi, hafif KY olan kişilerde normal seyredebilirken, daha ileri KY'nde yüksek seyreder.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e, anjiyotensin I'i (AT-I) anjiyotensin II'ye (AT-II) çevirir. Oluşan AT-II'nin reseptör 1, arteriyal vazokonstriksiyon, polidipsi, hipertrofi, apoptosiz, noradrenalin (NA) salınımı, arginin-vazopresin (AVP) ve aldosteron salınımına aracılık ederken; AT-II reseptör 2 vazodilatasyon ve remodellingi inhibe eder. RAAS'ın kalp-damar sistemi, beyin ve böbrek dokusunda otokrin ve parakrin aktiviteleride vardır (52).

Atriyal natriüretik peptit (ANP), brainnatriüretik peptit (BNP) ve C-natriüretik peptit (CNP) olmak üzere üç natriüretik tanımlanmıştır. ANP özellikle kalbin sağ atriyumunda depolanır ve atriyal basınçtaki bir artışa yanıtı cevaben salınarak, vazodilatasyona ve natriüreze neden olur. BNP özellikle kardiyak ventrikül miyokardında depolanır ve ventriküler dolum basınçlarındaki değişikliklerden dolayı salınarak natriüreze ve vazodilatasyona neden olur. CNP başlıca damar yatağında yerleşiktir, fakat fizyolojik rolü henüz net belirlenememiştir. BNP'nin vazodilatasyon, diürez, natriürez ve renin, RAAS, sempatik sistem, AVP ve endotelinin etkilerinin inhibisyonu sayılabilir (53). BNP düzeyi, KY dışında ileri yaşlarda, kadınlarda, böbrek yetmezliği hastalarında, akciğer hastalığında, malignitelerde, beta bloker tedavisi alanlarda ve kalbin ventrikül yükünü arttıran durumlarda yükselir (54). Obez kişilerde ve akut akciğer ödemi olan hastalarda yalancı bir düşüklük gösterir. Bu testin en yararlı olduğu hasta grubu, öykü, fizik muayene ve akciğer grafileri KY'yi düşündüren fakat tanı koydurucu olmayan hastalardır. BNP ve NT-proBNP düzeyleri, KY'nin şiddeti ile ilişkilidir (55). Plazma BNP ve/veya NT-proBNP düzeylerinin KY'de, toplam ve kardiyovasküler mortalite ile KY'ne bağlı hastanede yatışlar için bağımsız bir öngördürücü olduğu konusunda çok sayıda kanıt mevcuttur (56). BNP'nin yarı ömrü 22 dakikadır ve son iki saat içinde pulmoner kapiller uç basıncında oluşan değişiklikleri yansıtabilir. NT-

proBNP'nin yarı ömrü ise 120 dakikadır ve yaklaşık son 12 saat içerisinde hemodinamik dengede meydana gelen anlamlı değişiklikleri yansıtabilir (57).

Sitokinler, hücre içi iletişime aracılık yapan proteinlerdir. Proinflamatuvar sitokinlerin birkaçı sol ventrikülün remodellingine öncülük etme, kontraktıl disfonksiyona yol açma ve miyokardiyal beta adrenarjik reseptörleri azaltması gibi bazı kardiyovasküler olaylarda rol alırlar (58,59). Tümör nekroz faktör (TNF), endotoksinlere karşı ortaya çıkan ana sitokin olup, en fazla bulunan izoformu TNF- $\alpha$ , kardiyak etkilerden sorumlu olup fibroblast ve mezenkimal hücre proliferasyonunu endotelial hücrelere toksik etkiler gösterir (60). KY hastalarında TNF- $\alpha$ 'nın, dolaşımdaki seviyesinin arttığı tespit edilmiştir (61). Hayvan modelinde yapılan çalışmada TNF- $\alpha$ 'nın aşırı ekspresyonu kardiyomiyopati ile uyumlu bir fenotipe yol açmıştır (62). İnterlökin-6 ve interlökin-1beta'nın da seviyesi KY'nde yüksek tespit edilmiş olup İnterlökin-1beta'nın kardiyak hipertrofiyi ve apoptozisi uyardığı tespit edilmiştir (63).

Endotelin-1 (ET-1), damar endotel hücrelerinden dolaşıma salınır. Bilinen üç endotelin vardır ve ET-1 en güçlü vazokonstriktördür. ET-1'in kalpteki toksik etkisini hücre içi kalsiyum artışına sebep olarak yaptığı ileri sürülmektedir. KY'de arttığı tespit edilen ET-1, mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur (64).

### **2.1.5. Prognoz**

Kalp yetersizliği, tüm gelişmelere rağmen artan mortalite, semptomların ilerleyişi ve sık hastane yatışlarıyla karakterize progresif bir hastalıktır. Sonlanım genellikle kötü olmasına rağmen uzun yıllar yaşayabilen hastalar da vardır (80). Hastaların %60'si 5 yıl içinde hayatını kaybetmektedir. KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %30-40'ı 1 yıl içinde yaşamını yitirmekte ya da yeniden hastaneye yatışı gerekmektedir. Hastaneye yatış yapılan yaşlı hasta popülasyonu arasında KY ön sıradadır. Bu yatışların %60'dan fazlası kronik dekompanse KY nedeniyledir (66).



## 2.1.6. Kalp yetersizliği tipleri

### 2.1.6.1. Akut veya kronik kalp yetersizliği

Akut kalp yetersizliği (AKY) hızlı başlayan ya da bulgu ve semptomlarla hızlı bir değişiklik gözlenen ve acil tedavi gerektiren KY olarak tanımlanmakta olup yeni başlayan KY olabileceği gibi mevcut kronik KY'nin ağırlaşması da olabilir (67). Kronik KY bulunan hastalarda semptomlarının ağırlaşması, hastaneye yatış gerektiren en yaygın nedendir ve KY olgularının %80'ini oluşturur. Kronik KY'nde vücut düşük kardiyak outputa kompensasyon mekanizmalarıyla cevap verir; sistemik konjesyonla sonuçlanır (67).

### 2.1.6.2. Yüksek veya düşük debili kalp yetersizliği

Yüksek kalp debisi sağlıklı kişilerde KY'den nadiren sorumludur. Ancak kalp hastalığı olanlarda debinin yüksekliğine bağlı KY gelişebilmektedir. Nabız basıncında artma, ekstremelerde ısı artışı, flushing ve arter-ven oksijen saturasyon farkının normal olması ile düşük debili KY'nden ayrılır. Düşük debili KY'nde arteryel mikst venöz oksijen fark yüksektir, nabız basıncı daralmıştır, ekstremite soğuk ve siyanotiktir (68).

### 2.1.6.3. Sistolik veya diastolik kalp yetersizliği

Sistolik disfonksiyon kardiyak output düşüklüğüne sebep olan kanın ventriküllerden yetersiz pompalanmasının sonucudur. Miyokard kontraktilesindeki her değişiklik sistolik disfonksiyonu sebebiyet verebilmektedir (69).

Diastolik KY miyokard hücrelerinin sayı ve hacimce artışına bağlı ventriküllerin doluşuna direnç oluşur. Bu direnç ventriküllerin doluş basıncını arttırır. Ventriküllerde azalan kanla beraber kardiyak outputta düşme, yüksek ventriküler doluş basıncı ve nörohormonal aktivasyon meydana gelir (69).

### 2.1.6.4. Sağ veya sol kalp yetersizliği

Sol kalp yetersizliği en sık myokardiyal enfarktüs, kardiyomiyopati, aort ve mitralkapak hastalıkları ve sistemik hipertansiyon ile birliktelik göstermektedir. Sağ

KY genellikle sol KY'ni izlemekte olup, sol KY en sık karşılaşılan sağ KY nedenidir. Ayrıca sağ KY nedenleri arasında pulmoner hastalıklar, sistemik hipertansiyon, sağ myokardiyal enfarktüs, kapak hastalıkları yer almaktadır. Pulmoner vasküler dirençte artışa neden olan pulmoner bozukluklar sağ ventrikülün pompalama yeteneğini bozan yüksek afterloada neden olurlar (70,71).

#### 2.1.6.5. Noniskemik ve iskemik kalp yetersizliği

Koroner arter hastalığı (KAH) toplumda KY'nin en sık nedeni olup sistolik veya diyastolik, sağ-sol, akut-kronik KY oluşmasına sebep olabilir. Myokardiyal nekroz ve iskemi sonucu, ventrikülde anevrizma gelişimi, fibrozis, aritmiler, papiller kas iskemisi veya anüler dilatasyon sonucu oluşan mitral yetersizliği ve nörohormonal aktivasyon gibi birçok faktör KY'nin gelişmesine neden olabilir.

**Tablo 2.**Newyork Kalp Birliği fonksiyonel ve özgül aktivite sınıflaması

Sınıf-1	Kalp hastalığı var ancak aktivite kısıtlılığı yoktur. Sıradan aktivite ile semptom oluşmamaktadır.	Hastalar 7 METS altında enerji gerektiren aktiviteler rahatlıkla yaparlar. Basketbol, kayak, hentbol
Sınıf-2	Kalp hastalığı var ancak dinlenme sırasında asemptomatiktirler. Sıradan bir aktivite nefes darlığı ve yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar 5 METS altındaki enerji gerektiren aktiviteleri rahatlıkla yaparlar. Dans, yürüyüş, bahçe işleri 4ml-sa yürüyüş
Sınıf-3	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite belirgin kısıtlanmışlardır. Hafif egzersizde bile nefes darlığı olup dinlenme asemptomatiktirler.	2 METS altındaki enerji gerektiren işleri yaparlar. Duş alma giyinebilme, basit ev işleri, golf oynama. 5 METS gerektiren işleri yapamazlar.
Sınıf-4	Kalp yetmezliği klinik ve semptomları, nefes darlığı dinlenme esnasında bile olan hastalardır.	Hastalar 2 METS üstünde enerji gerektiren işleri kesin yapamazlar. Tek başına duş alıp giyinemezler.

### 2.1.7. Kalp yetersizliği Şiddetinin belirlenmesi

Kalp yetersizliği Őiddetini belirlemede yaygın olarak iki sınıflandırma kullanılır. Birincisi semptomlarve egzersiz kapasitesinin temel alındığı New York Kalp Birliği'nin (NYHA) fonksiyonel kapasite sınıflandırmasıdır (72,73). NYHA sınıflandırmasının klinikte yararlı olduğu görülmüŐ ve randomize çalıŐmaların çoğunda rutin olarak kullanılmıştır. Tablo 2'de NYHA fonksiyonel ve özgül aktivite sınıflaması gösterilmiştir.

İkinci sınıflama KY'ni yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayıran Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) sınıflamasıdır. Bu sınıflama büyük ölçüde hastaların kliniğine dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini Őesifik hasta alt gruplarına odaklanmış biçimde yönlendirmesine olanak tanır. Tablo 3'te AHA/ACC KY klinik sınıflaması gösterilmiştir.

**Tablo 3.**AHA/ACC kalp yetersizliği klinik sınıflaması

Evre	Tanım	rnek
A	Yapısal kalp hastalığı yok, ancak KY gelişme riski var	Hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, alkol kullanımı
B	Yapısal kalp hastalığı var ancak KY semptom ve bulguları yok	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-dilatasyon,
C	Yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya halen KY semptomları olan hastalar	Dispne, egzersiz intoleransı, asemptomatik olup tedavi alanlar
D	İleri yapısal kalp hastalığı olan, maksimal ilaç tedavisine rağmen dinlenme sırasında semptomları devam eden hastalar	Sık hastaneye yatışı olan, güvenli biçimde taburcu edilemeyen, transplantasyon adayları, destek kalp cihazı olanlar

## 2.1.8. Kalp yetersizliğinde tanı

### 2.1.8.1. Öykü ve fizik muayene

Kalp yetersizliğinin dolaşımında artmış konjesyon ve vital organlarda hıpopperfüzyon olmak üzere iki major anormalliği mevcuttur. Sağ ventrikül doluş basınçlarında artışı sonucu boyun venlerinde dolgunluk, sağ üst kadran ağrısı, hepatomegali ve ödeme neden olurken; sol ventrikül doluş basınçlarındaki artış ise dispne, ortopne ve pulmoner ödeme yol açar. Halsizlik, dispne, paroksizmal noktural dispne, pretibial ödem, çabuk yorulma klasik semptomlar olup başka hastalıklarda da bulunabilirler. İstirahatte taşikardi, taşipne, düşük kan basıncı, raller, galo ritmi, mitral yetmezliği, ağrılı hepatomegali, asit ve periferik ödem ileri KY'nin bulgularıdır. Nefes darlığı KY'nin en sık semptomu olup hastalık spesifik değildir. Dispnenin mekanizması karmaşık, tam olarak anlaşılammış ve multifaktöriyel olup, artmış fizyolojik ölü boşluk, artmış hava yolu kompliyansı, azalmış pulmoner kompliyans, J reseptörleri ve solunum kaslarından gelen eferent sinyalleri içeren mekanizmalar ile meydana gelebilmektedir (74,75,76). Ortopne, paroksizmal noktural dispne ve Cheyne-Stokes solunumu KY ilerilemiş olan hastalarda görülür (77). Uyku apnesi de KY olan hastalarda siktir ve artmış pulmoner kapiller wedge basıncı ile ilişkilendirilmiş olup, santral veya hava yolu tıkanmalarında görülebilmektedir (77,78,79). KY'nin ikinci önemli özelliği spesifik olmayan kronik yorgunluk olup düşük kardiyak debi sonucu oluşur. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki kardiyak debiyi arttırmak da yorgunluğun her zaman iyileştirememektedir (80,81). KY'ni düşündüren fizik muayene bulguları tablo 4'de özetlenmiştir.

Kalp yetersizliğinde inspeksiyon ile anksiyete, siyanoz, boyun venlerinde dolgunluk, peteşi, rash, çomak parmak, terleme, bacaklarda ve karında şişlik, kaşeksi, solunum sayısında artış, Cheyne-Stokes solunumu görülebilecek bulgulardır. Palpasyon ile periferik soğukluk, kalp tepe atımının sola doğru yer değiştirmesi, bacaklarda ödem, hepatojuguler reflü, hepatosplenomegali, batında asit, A-V fistüle bağlı trill ile saptanabilecek bulgulardır. Perküsyon ile asit, plevral efüzyon,

hepatosplenomegali, kardiyomegali saptanabilir. Oskültasyon ile S3 ve S4 varlığı, galo ritmi, S1 ve S2 şiddetinde azalma, P2’de sertleşme, sistolik ve diyastolik üfürümler, perikardiyal sürtünme sesi, akciğerde ral, ronküs, wheezing, saptanabilecek bulgulardır.

**Tablo 4.** Kalp yetersizliğini düşündüren bulgular

Kardiyovasküler bulgular	Taşikardi, ekstremiteler soğukluğu, juguler venöz dolgunluk, hepatojuguler reflü, galoritmi, üfürüm, S1-S2 şiddetinde azalma, P2 şiddetinde sertleşme, kardiyomegali,
Pulmoner bulgular	Ral, ronküs, sürtünme sesi, wheezing
Abdominal bulgular	Asit, hepatomegali, pulsatil karaciğer, barsak seslerinde azalma, ileus
Sistemik bulgular	Ödem, kaşeksi, rash, artrit

#### 2.1.8.2. Tam kan ve biyokimyasal testler

Anemi KY’nin klinik bulgularının ortaya çıkmasını kolaylaştırıp ve tedaviyi güçleştirdiğinden, anemi ve enfeksiyon varlığı tam kan sayımı ile araştırılmalıdır. Hematokrit değerinin yüksekliğinde ise akciğer hastalığı, siyanotik konjenital kalp hastalığı veya pulmoner arteriyovenöz malformasyon düşünülmelidir.

Diüretik kullanımıyla meydana gelen elektrolit anormallikleri aritmojenik eğilimde artışa neden olduğu için prognoz üzerine kötü etkilidir. Hiponatremi, hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipernatremi, hiperpotasemi görülebilecek elektrolit bozukluklarıdır.

Böbrek yetersizliği ve nefrotik sendrom, KY’nde benzer semptomlara neden olabilir. Ayrıca dekompanse KY’de hipoperfüzyona bağlı renal fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir. Bu nedenle klinik takiplerinde kan üre nitrojeni, kreatin, glomerüler filtrasyon hızı gibi parametrelerle böbrek fonksiyonlarına izlenmelidir.

Ayrıca anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü, mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) kullanan hastalarda gelişebilecek elektrolit bozuklukları için dikkatli olunmalıdır.

Konjestif hepatomegali ve kardiyak siroz ALT, AST, bilirubin artışı ve albumin düşüklüğüne neden olur. Akut karaciğer konjesyonu ise, bilirubin yükselmesi, normalin on katını aşan transaminaz düzeyi ve protrombin zamanında uzama yaparak ağır sarılığa sebep olur.

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda tiroid fonksiyon testleri önemlidir. Egzersiz sırasında konjestif KY hastalarında plazma norepinefrin (NE) seviyeleri artarken, 24 saatlik idrarda NE atılımı KY'nin ciddiyetiyle orantılı olarak artar. NE, AT-II ve AVP damar duvarından endotelin salınımını artırır. Plazma BNP seviyeleri KY hastalarının tanı ve takibinde KY klavuzuna girmiş olup rutin olarak kullanılmaktadır. Natriüretik peptidlerin negatif prediktif değerleri anlamlı olduğundan nefes darlığı şikayetiyle başvuran hastaların kardiyak sebebi olup olmadığının dışlanmasında kullanılmaktadır. Tablo 5'te KY'nde artan nöroendokrin faktörler gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Kalp yetersizliğinde plazma düzeyi artan nöroendokrin faktörler

Norepinefrin, Epinefrin	Endotellin, endorfin, İnterlökin-1
Renin aktivitesi, anjiyotensin	Büyüme hormonu, kortizol
Aldosteron, vazopressin	Tümör Nekroz Faktör-Alfa,
Protoglandinler substans-B	Brain Natriüretik Peptid,
Atriyal Natriüetik Peptid,	NT-proBNP, nörokinin-A

### 2.1.8.3. Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliğinde istirahat elektrokardiyografisi (EKG) genellikle anormaldir ancak normal EKG olması sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu

%90 oranda dışlamaktadır (82). Bu değişiklikler patolojik Q dalgaları, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik T dalga değişiklikleri, dal blokları, AF, özgül olmayan ST segment ve T dalga sık görülen değişiklikleridir. İskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresi prognozla ilişkili bulunmuştur (83). İskemiye bağlı olan KY'de anterior Q dalgası ve sol dal bloğu azalmış sol ventrikül EF iyi bir göstergesidir (84).

#### 2.1.8.4. Telekardiyografi

Kalp yetersizliğinde telekardiyografi ancak klinik bulgular ile birleştirildiğinde tanısal anlam taşır. Telekardiyografide KY'nin en sık bulgusu kardiyotorasik oranda artma ve pulmoner konjesyondur. Ancak akut durumlarda, diyastolik KY'de kalp yeterince büyümediğinden KY gelişebilir. Sağ ve sol ana pulmoner arterlerde genişlemeye bağlı hiler dolgunluk görülebilir. İnterstisyel akciğer ödeminde hiluslar etrafında buzlu cam görünümü, ödem ve interlobuler septumlarda kalınlaşma; lenfatik yollarda genişlemeye bağlı olarak hiler bölgelerden dışarıya doğru uzanım gösteren çizgiler görülebilir.

#### 2.1.8.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO), kalp anatomisi ve işlevler ile ilgili bilgiler veriler sağlamaktadır. Sol ventrikül sistolik işlevi EF hacimlere, preload ve afterloada, kalp hızına ve kalp kapak fonksiyonuna bağlı olduğundan kasılma göstergesi olmayıp ve atım hacmi ile de aynı anlama gelmez. EF ileri mitral yetersizliği olanlarda korunabilirken atım hacmi azalabilir. EF'yi ölçmede önerilen ekokardiyografi yöntemi modifiye Simpsondur (85,86). Ancak, bu yöntem endokard sınırının görüntü kalitesinin yetersiz olduğu durumlarda endokard sınırlarını belirlemek için bir kontrast madde kullanımı önerilmektedir (87). EF hesaplama yöntemlerinden Teichholz ve Quinones yöntemleri bölgesel sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda hatalı sonuç verebilir. Üç boyutlu ekokardiyografi ventrikül hacimlerinin ölçümünde ve EF hesaplamasında daha iyi sonuç verir (89).

#### 2.1.8.6. Solunum fonksiyon testleri

Nedeni açıklanamayan nefes darlığı durumlarda kronik akciğer hastalıklarının tespitinde kullanılmaktadır. Böylece restriktif ve obstriktif akciğer hastalıklarının ayrımı yapılarak uygun tedaviler başlanabilmektedir.

#### 2.1.8.7. Egzersiz testi

Fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi ve iskemiye bağlı kalp hastalığının tanısı amacıyla KY hastalarında önerilmektedir. Altı dakika yürüme testi, bisiklet ve treadmill protokolleri mevcuttur. Gaz değişim analizine göre solunumsal ve kardiyak nedenleri ayırt etmede yardımcıdır. KY ciddiyeti hakkında bilgi vermektedir. 6 dakikalık yürüme testi, submaksimal efor testi amacıyla kullanılır ve 300 metreden daha düşük olması KY'nde prognozun iyi olmadığını gösterir (167).

#### 2.1.8.8. Holter

Senkop, presenkop, çarpıntı gibi aritmiye bağlı olduğunu düşünülen semptomları olan hastalar için kullanılmaktadır. KY'nde sık görülen ve kardiyak ölümlerle sonuçlanabilen ventriküler aritmiler, sessiz iskemilere sebep olan atriyal fibrilasyon ataklarının sıklığını ve sürelerinin tespitinde sık olarak faydalanılır. Elektrofizyolojik çalışmalarda veya holterde saptanan ventriküler aritmiler intra kardiyak defibrilatör (IKD) kullanılmasından sonra KY hastalarının prognozunda önemli iyileşme sağlanmasıyla, bu testlerinde önemini arttırmıştır.

#### 2.1.8.9. Girişimsel tanı yöntemleri

Kardiyak kateterizasyon, KY hastalarında rutin kullanılmayan, iskemik olduğu düşünülen kardiyojenik şok gibi hallerde hastalar koroner anjiyografiye alınmalıdır. Ayrıca idiyopatik DKMP hastalarında KAH ekartasyonu için hastalara anjiyografi yapılmaktadır.



#### 2.1.8.10. Kardiyak magnetik rezonans

Kardiyak magnetik rezonans (MR) kalbin anatomisi hakkında kullanılan görüntüleme yöntemidir. Perikard kalınlığı, kalp boşlukları, myokard nekrozu, duvar kalınlıkları ve kardiyak kitle ölçülmesi güvenilir şekilde değerlendirilmektedir.

#### 2.1.8.11. Natriüretik peptitler

Kalp yetersizliği, AF, böbrek yetmezliği, pulmoner emboli gibi kalp boşluklarında yük arttığında kanda natriüretik peptitler yükselmektedir (90). Özellikle EKO'ya ulaşımın kısıtlı olduğu durumlarda KY hastalarının tespitinde BNP yol gösterici olmaktadır. Natriüretik peptit seviyeleri normal düzeyde ise kalp hastalığını dışlamaktadır. Dışlama değerleri akut durumlarda NT-proBNP için 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL iken kronik durumlarda NT-proBNP için 125 pg/mL ve BNP için 35 pg/mL'dir. Kronik durumlarda BNP ve NT-proBNP'nin KY'nin tanısında duyarlılığı ve özgüllüğünün düşüklüğü tespit edilmiştir (91,92).

### 2.1.9. Kalp yetersizliği tanı algoritması

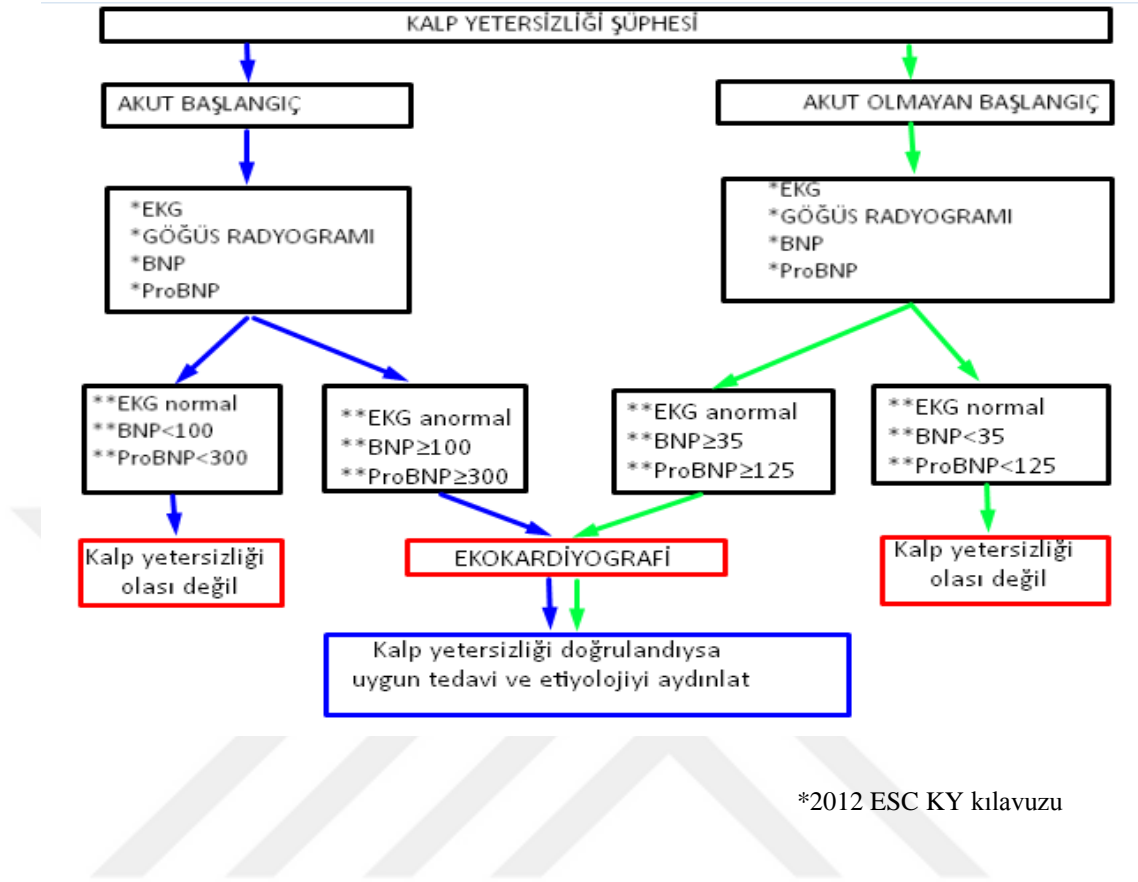
Hastaneye KY'ni düşündüren belirtilerle başvuran hastalarda erken EKO bakılması önerilmektedir. Eğer natriüretik peptit bakıldıysa, yüksek bir dışlayıcı kestirim değeri kullanılmalıdır (91,92). Hastane polikliniklerine KY'ni düşündüren belirti ve bulgularla başvurmuş hastalarda, EKO'ye ihtiyacı olan hastaları belirlemek için EKG ve natriüretik peptit ölçümü kullanılabilir. BNP seviyesi yüksek veya EKG anormal ise EKO bakılmalıdır. KY veya sol ventrikül işlev bozukluğu tanısına yönelik bir algoritma şekil 1'de gösterilmiştir.

### 2.1.10. Kalp yetersizliği tedavisi

#### 2.1.10.1. Nonfarmakolojik tedavi ve özel durumlar

Vücut ağırlığındaki artış çoğu zaman sıvı retansiyonu ile ilişkili olup hastalara günlük kilo takipleri ile vucut ağırlığındaki artışa dikkat etmeleri söylenmelidir.

Şekil 1. Kalp yetersizliğinde tanı algoritması



\*2012 ESC KY kılavuzu

Hastaların günlük tuz alımı 2-3 gr olacak şekilde kısıtlanmalıdır. Böylece günlük hastanın diüretik ihtiyacını azalmış olacaktır. KY olanlarda sıvı alımı azaltılmalıdır ancak sıvı kısıtlanmasının tam miktarı halen net değildir. Ancak ileri evre KY’nde günlük sıvı alımının 1.5-2 L ile sınırlandırılması düşünülmelidir.

Sigara kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörlerinden olup hastaların sigarayı bırakması önerilmeli ve sigarayı bırakma polikliniğine yönlendirilmelidir.

Kalp yetersizliği bulunan pek çok hastada fiziksel aktivite eksikliği mevcut olup hastalığın kötüleşmesine sebep olabilmektedir. Düzenli yapılan egzersizler vagal tonusu artırıp, sempatik aktivasyonu azaltır. Böylece hastanın kas gücü ve efor kapasitesi artmaktadır.

Uzun süren yolculuklarda ve çok nemli ve sıcak yerlerden mümkün olduğunca uzak durulmalıdır. Hastalar aşırı sıvı kaybı, yolculuk esnasında bacaklarda aşırı ödem ve derin ven trombozu hakkında bilgilendirilmelidir.

Kalp yetersizliğinin tedavinde kullanılan medikal tedavilerin çoğu gebelikte kullanılmadığından ve gebelikte artan ekstrasvasküler sıvı KY ağırlaşmasına sebep olabileceğinden hastalar riskler konusunda uyarılmalı ve gebe kalınmaması için uyarılmalıdır.

#### 2.1.10.2. Diüretikler

Diüretikler vücutta artmış olan konjesyonu azaltmak için KY’nde kullanılmakta olup diüretik dozu konjesyon miktarına göre belirlenmelidir. Ancak konjesyon semptom ve bulguları olmadan diüretikler kullanılmamalıdır, aksi halde nörohumoral sistem aktive olarak zararlı etkileri olur (93). Diüretikler mümkün olduğunca ADE inhibitörü ile birlikte kullanılmalıdır (94). Tedavide semptomatik hipotansiyon veya böbrek fonksiyonlarında bozulma olması durumunda diüretik dozunu azaltmak gerekir. Yeterli kıvrım diüretiğine ve yeterli tuz kısıtlamasına rağmen yeterli etki göstermeyen hastalarda tiazid grubu diüretik veya renal tübülün farklı yerlerine etki eden diüretikler kullanılabilir. Serum potasyum düzeyi düşebileceğinden dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde potasyum replasmanı yapılmalıdır. Fazla diürezin yorgunluk, hipotansiyon, azotemi gibi hastaya zararlı yan etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır.

#### 2.1.10.3. Vazodilatatörler

Nitroprusside, nitrogliserin en sık kullanılan intravenöz vazodilatör ajanlar olup, arteryal ve venöz dilatasyon yaparak preload ve afterload azaltır, venöz kapasitansı da arttırır. Böyle KY’nde kardiyak atım volümünde artma, doluş basıncında düşme ve hastanın efor kapasitesinde artma meydana gelir.

Nitroprussid kullanımı ile potent hipotansiyon gelişebildiğinden kullanımları kısıtlıdır, ancak kullanılması durumunda hastalar yakın takip edilmelidir. Nesiritid ise yeni sınıf vazodilatör bir ajandır. KY’nde mortaliteyi arttırdığı böbrek fonksiyonlarında kötüleşmeye neden olduğu tespit edilen nesiritid klavuzlara girmemiştir (95).

#### 2.1.10.4. Kardiyak glikozidler

Etkilerini Na-K ATP az inhibisyonu yaparak gösteren, semptomatik KY ve AF hastalarında, ventrikül hızını yavaşlatmak ve kardiyak semptomları düzeltmek için kullanılırlar (136). KY kronik tedavisinde digoksinin en fazla yararı NYHA sınıf III ve IV hastalarında göstermiştir. ADE inhibitörü, beta-bloker ve diüretik tedavisine rağmen KY semptomları devam eden sinüs ritmindeki hastalara digoxin tedavisi önerilmektedir (96).

Digoksin ve digitoksin kullanılan glikozidler olup farmokodinamik etkileri aynı farmokokinetik etkileri farklıdır. KY hastalarında kullanılan digoksin semptomlarını azaltır ve hastaneye yatış sayısını azaltırken mortaliteye etkisi yoktur (96). AV blok, bradikardi, Wolf Parkinson White Sendromu, hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati, hipokalemi, hiperkalsemide kontrendike olan digoksin, kronik akciğer hastalıkları, myokardit ve hasta sinüs sendromunda rölatif kontrendikedir. Tablo 6'da digoksin ve digitoksinin farmakokinetik etkileri karşılaştırmalı verilmiştir.

**Tablo 6.** Digoksin ve digitoksinin başlıca farmakokinetik etkileri

Farmakokinetik etki	Digoksin	Digitoksin
Oral biyoyararlanım	60-80 %	90-100 %
Plz proteinlerine bağlanma	27 %	90 %
Plazma konsantrasyonu	0.5-2.0 ng/mL	10-35 ng/mL
Başlıca eliminasyon yolu	böbrek	karaciğer
Eliminasyon yarı ömrü	30 saat	7 gün

#### 2.1.10.5. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Tuz, su retansiyonu ve volüm dengesinde önemli rol oynayan renin anjiotensin aldosteron sistemini antagonize eden anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörünün ayrıca arteryel ve venöz dilatasyon gibi etkileri mevcuttur. ADE AT-I'i, AT-II'ye dönüştüren bradikininini azaltan kininaz II'yi bloke edebilmektedir. ADE inhibitörü tedavisine karşı intolerans ve kardiyorenal sendrom kısıtlamalarına rağmen, yüksek dozların düşük dozlara göre morbidite açısından daha fazla yarar sağlamaktadır (98,99). Yapılan çalışmalarda, ADE inhibitörlerinin anjiyotensin II'nin yaptığı zararlı etkiler olan myosit hipertrofisi, apoptoz, mitojenik gibi etkileri engelleyerek kardiyak remodelling sürecini olumlu etkilediği anlaşılmıştır. ADE inhibitörü, sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı KY gözlenen hastalara, anjiyoödem, bilateral renal arter stenozu, hiperpotasemi, böbrek yetmezliği, gebelik gibi kesin kontrendikasyon yoksa başlanmalıdır (97).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisinin en sık gözlenen yan etki olan hipotansiyon görülmesi durumunda, beraberinde kullanılan diüretik azaltılmalı veya alınan tuz miktarı artırılmalıdır. Yan etki olarak sık görülen öksürüğün, konjesyondan dolayı değilse, hasta tolere edemiyorsa ADE inhibitörü anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) ile değiştirilmelidir.

#### 2.1.10.6. Beta blokerler

Kalp yetersizliği hastalarında sempatik sistemin iletim sisteminde desensitizasyon ve sol ventrikül disfonksiyonu olmak üzere iki önemli etkisi vardır (100,101). Uzun süreli beta adrenerjik uyarı nedeni ile oluşan bu etkileri kronik KY'nde beta adrenerjik blokerlerin kullanılmasıyla düzelttiği gösterilmiştir (102,103,104). Kardiyak miyositler beta 1 ve 2 olmak üzere iki alt gruba sahiptir. KY olmayan miyokartta % 76-78 beta 1 ve % 22-24 beta 2 reseptör mevcut iken, KY olan miyokartta ise % 35 beta 2 ve %60-70 beta 1 reseptöre sahiptir (105,106). Myokartta düşük yoğunlukta olan alfa 1- adrenerjik, AT-II ve AT-I reseptörleri miyokard kontraktilitesini kontrol etmektedir.

Kalbin kronik olarak sempatik sistem ile uyarılması myositler üzerinde hipertrofiye, iskemiye, apoptozise ve oksidatif stres artışına sebep olmaktadır (107). Ayrıca, artmış sempatik aktivite nedeniyle oluşan hipokalemi, aritmilerin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle betabloker ajanlar, KY hastalarında kontrendikasyon yoksa hastalık ilerleyişini engellemek için başlanmalıdır (108). Betabloker tedavisinin başlangıcından sonra klinikte ağırlaşma olabildiğinden, tedaviye düşük dozlarla başlanmalı, tedricen doz artırılmalıdır. Beta-bloker tedavi alan hastalarda gelişebilecek önemli ama nadir yan etki bradikardi veya AV bloklardır. Genellikle asemptomatik olan bu yan etkiler hemodinamiyi etkileyecekse tedavi kesilmelidir (108).

#### 2.1.10.7. Anjiyotensin reseptör blokerleri

Anjiyotensin reseptör blokerleri, AT-II etkilerini AT-I reseptör seviyesinde bloke eder. ADE inhibitörleri ile ortaya çıkan aşırı öksürük nedeninin bradikininin olduğu anlaşılmış, bu nedenle öksürüğü tolere edemiyorsa hastalar, ARB tedavisine geçilmelidir. ADE inhibitörü ve ARB nin birlikte kullanımın araştırıldığı bazı çalışmalarda yan etki oranı ve mortalitede artma olmuş, ACC/AHA kılavuzu birlikte kullanımın önermemektedir (109).

#### 2.1.10.8. Aldosteron reseptör antagonistleri

Kalp yetersizliğinde yaklaşık 18-22 kat artabilen aldosteron, potasyum ve magnezyum düşüklüğüne sebep olup aritmiye zemin hazırlar, sodyum tutulumu ile de ödeme neden olur (110). Aldosteron düzeyininin uzun süreli yüksek değerlerde olması, baroreseptör fonksiyon bozukluğu, vasküler yapılarda kollajen birikimine sebep olarak fibrozise sebep olmaktadır (110). Bu etkilerden dolayı, aldosteron antagonistleri, KY'nde mortalite ve morbiditeyi düşürmektedirler.

Aldosteron antagonistlerinin KY hastalarındaki etkisini araştırmak için yapılan RALES çalışmasında spirinolakton alan grupta mortalitede, ani ölüme, KY'nin ilerlemesinde ve semptomlarda anlamlı düşüş görülmüştür (111).

Spirinolakton ve selektif aldosteron antagonisti olan eplerenon, hiperpotasemi ve renal fonksiyonlarda bozukluk meydana getirebildiğinden dikkatli

olunmalıdır. Bu nedenle böbrek fonksiyonları ve serum potasyum düzeyi bu hastalarda takip edilmelidir (112). Diğer bir yan etki özellikle spironolaktan tedavisi alan erkeklerde memelerde hassasiyet ve büyüme olup, bu etki selektif aldosteron antagonisti olan eplerenonda çok nadir görülmektedir.

#### 2.1.10.9. Valsartan-sacubitril

Kalp yetersizliğinde anjiyotensin reseptör neprisilin inhibitörü (ARNİ) kullanımı, ESC 2016 KY klavuzununa girmiştir (163). ARNİ kimyasal olarak oluşturulmuş valsartan-sacubitril bileşimidir. Sacubitril bir neprilisin inhibitörü, valsartan ise ARB'dir. Neprilisin inhibitörü atrial natriüretik peptit (ANP), bradikinin, anjiyotensin-2 gibi vazoaktif moleküllerin yıkımından sorumlu enzimi bloke eden ilaçlardır. Tek başına kullanılmaları durumunda anjiyotensin-2 düzeyleri de artmaktadır (164). Bundan dolayı ADE inhibitörü veya ARB ile birlikte kullanılıp AT-2 nin etkilerinin inhibe edilmesi gerekir. ADE inhibitörü ile birlikte kullanımı daha önceden ciddi anjiyoödem oluşturduğu gösterilmiş olup bundan vazgeçilmiştir. Böylece ARNİ iki molekül sayesinde kazancı iki katına çıkmaktadır.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarının alındığı çalışmada ARNİ ve yüksek doz enalapril karşılaştırılmıştır. ARNİ kardiyovasküler mortalite veya KY'ne bağlı hospitalizasyonu %20, tek başına KV mortaliteyi %20, tek başına KY hastane yatışını %21 ve tek başına tüm nedenlere bağlı ölümü %16 azaltmıştır (163). Korkulan ve önemli yan etkilerden olan anjiyoödem beklenen gibi olmamıştır.

#### 2.1.10.10. Tolvaptan

Kalp yetersizliği hastalarında vazopressin hormonu artmıştır. Baroreseptör aktivasyonu ve anjiyotensin 2 artışı ve karaciğer ve böbrek disfonksiyonundan vasopressin yıkındaki azalma bu artıştan sorumlu mekanizmalardır (165). Vazopressin farklı reseptörleri aracılığıyla serbest su tutulumuna, vasokonstriksiyona, inotropi ve hipertrofiye neden olur. Fazla su tutulumu nedeniyle vücutta konjesyonu artırır, özellikle hiponatremik olgularda hipervolemik naponatremiyi derinleştirir.

Vaptanlar renal su atılımı arttırarak etkili olup başlıca kullanımda olanları tolvaptan ve konivaptanlardır. Tolvaptan oral olarak alınan selektif V2, konivaptan

intravenöz kullanılan nonselektif V1-2 vasopressin reseptör blokerleridir. Ülkemizde tolvaptan mevcut olup hipervolemik hiponatremide endikasyonu mevcuttur. EVEREST çalışmasında akut dekompanse KY ile hastaneye yatırılan hastalara rutin tolvaptan verilmesinin mortalite ve hastane yatışı üzerine etkisinin olmadığını ancak dispne ödem hiponatremi, vücut ağırlığı açısından anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir (166). Daha sonra yapılan subgrup analizlerde hiponatremik olgularda mortalite ve hastaneye yatışla üzerine anlamlı etkisinin olduğu tespit edilmiştir (159). Diüretığe dirençli hastalarda idrar miktarını arttırdığı, yüksek doz diüretik ihtiyacını azalttığı, böbrek fonksiyonlarını da koruduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (159). Japonyada KY bağlı konjesyon tedavisinde endikasyonu olup, ülkemizde hipervolemik hiponatremide endikasyonu vardır.

#### 2.1.10.11. Dobutamin

Dobutamin beta adrenerjik reseptörleri kullanıp cAMP vasıtasıyla hücre içine kalsiyum girişini arttırarak pozitif inotropik etkiler meydana getirir. Artan hücre içindeki kalsiyum, hücrenin enerji ihtiyacını, oksijen tüketimini artırır ve kardiyotoksik etkiler oluşturur. Dobutamin dekompanse KY'nin erken evresinde klinik durumda iyileşme sağlarken, uzun dönemde ölümcül aritmiler ve ani kardiyak ölüme sebep olabilmektedir (113). Dobutamin, koroner vazodilatasyonu, perfüzyon zamanını ve perfüzyon basıncını artırarak koroner kan akımını arttırabilmektedir (114). Dobutamin infüzyonu ilk dozu 2,5-5 µg/kg/dk olup istenen yanıt alınana kadar dakikada 1-2 µg/kg artırılarak maksimum 20 µg/kg/dk dozuna çıkılabilir. Dobutaminin yarı ömrü 5 dakikadan daha düşük olduğundan infüzyon esnasında yan etki görüldüğünde tedavinin kesilmesi ile kısa sürede düzelebilmektedir.

#### 2.1.10.12. Dopamin

Dopamin, 0.5-2 µg/kg/dk arasındaki düşük dozlarda vasküler ve böbrek tübüllerindeki dopaminerjik reseptörleri uyararak sodyum itrahi yapar (117,118), inotropik ve kronotropik etkisini myokart hücrelerindeki beta 1 reseptörleri uyararak sağlamaktadır (115,116). Kullanılan doz 5 µg/kg/dk'ı aştığında alfa 1 ve alfa 2 reseptörler vasıtasıyla, hipotansif seyreden hastalarda vasokonstriksiyon yaparak kan basıncının yükseltmek amacıyla kullanılırlar (116,117). Böylece birçok farklı



hemodinamik etkiyi farklı reseptörleri farklı dozlarda uyararak sağlamaktadır (119). Kardiyojenik şok durumunda dopamini tek başına veya dobutamin ile beraber hipotansiyonu ve renal perfüzyonu düzeltmek için kullanılmaktadır (120,121). Yüksek dopamin dozu ile hastalarda taşikardi, iskemi ve aritmiler oluşabilmektedir.

#### 2.1.10.13. Norepinefrin ve epinefrin

Beta-1, beta-2 ve alfa-reseptörler üzerinden periferik direnci arttırmak, dobutamine yanıt vermeyen hipotansiyon hastalarında kullanılan epinefrin, alfa adrenerjik affinitesi yüksek bir katekolamindir. NE, epinefrine göre taşikardiye daha az neden olmakta ve genellikle dobutamin kombinasyonu ile beraber kullanılmaktadır (122).

#### 2.1.10.14. Kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar

Levosimendan, pimobendan gibi kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar, kalsiyum ve cAMP düzeylerini hücre içinde artırmadan, dolayısıyla cAMP bağımlı görev gören inotropik ajanların oluşturduğu yan etkilere sebep olmadan kardiyak troponin-C'nin kalsiyumun duyarlılığını artırarak myokardın kontraktilitesini artırırlar (123,124). Kalsiyum konsantrasyonuna bağımlı olan bu etki ile düşük enerji tüketilerek kontraktilitede iyileşme sağlanır (127,128). Diğer yandan diyastolde kalsiyum konsantrasyonu azaldığı için diyastolik relaksasyonu iyileştirdiği veya etkilemediği ortaya konulmuştur (127,128).

Kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlardan pimobendanin aritmik olmayan ölüm riskini plaseboya göre, fosfodiesteraz III (PDE) inhibitörü etkisinden dolayı artırdığı gösterilmiştir (125,126). Levosimendanın ise yapılan çalışmalarda sempatik iyileşme, diyastolik ve sistolik fonksiyonları iyileştirdiğini, plasebo ve dobutamin ile kıyaslandığında ise mortaliteyi düşürdüğü tespit edilmiştir (127,128,129). İntravenöz infüzyon verilen levosimendan, ilaç kesildikten bir hafta 10 gün kadar süre ile hemodinamik etkisi devam edebilmektedir. İleri karaciğer ve renal fonksiyon bozukluğu, belirgin hipotansiyon, ventriküler taşikardi, taşikardi, torsade de pointes öyküsü ya da levosimendana karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

### **2.1.11. Kalp yetersizliğine eşlik eden hastalıkların önemi**

#### **2.1.11.1. Anemi**

Hemoglobin değerinin erkeklerde <13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL olması durumunda tanımlanan anemi, KY hastalarında, kadınlarda ve yaşlılarda sıktır KY hastalarında mortalite ile ilişkilidir (154,155,156). Anemi, KY hastalarında klinik belirtilerin kötüleşmesi ve mortalitenin artması ile ilişkili olup nedenlerinin tespit edilip tedavi edilmelidir.

Demir eksikliği toplumdaki sık anemi nedenlerinden olup yapılan bir randomize klinik çalışmada 459 hasta, 2:1 oranında IV ferrik karboksimaltoz veya saline tedavisi gruplarına ayrılmış olup 6 aylık tedaviden sonra NHYA fonksiyon kapasitesine göre iyileşme sağlanmıştır (132). ESC 2016 KY kılavuzunda düşük ve korunmuş EF'li KY hastalarında semptomları ve egzersiz kapasitesinin yükseltmek için serum ferritin düzeyinin <100 µ/L ya da ferritin konsantrasyonunun 100-299 µ/L arasında ve transferin saturasyonunun <%20 olması durumunda intravenöz ferik karboksimaltoz önerilmiştir (168). Korunmuş EF'li KY hastalarda demir eksikliği tedavisinin etkisi ve tedavinin uzun dönemli güvenilirliği bilinmemektedir.

#### **2.1.11.2. Kronik obstruktif akciğer hastalığı**

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) ve astım kötü prognoz ile ilişkili olup, ejeksiyon fraksiyonu normal olan KY hastalarında, tanı esnasında zorluklara sebep olmaktadır (130). Astım hastalarında kontrendike olan beta blokerler, KOA'da kontrendike olmadığı halde selektif beta-1 adreno reseptör blokleri olan nebivolol, bisoprolol veya metoprolol suksinat hastalara verilmelidir. KOA'da kullanılan steroidler inhaller şekilde olduğundan sorun yaratmazlar, ancak oral yoldan kullanılan kortikosteroidler su ve sodyum tutulumu yaptığından KY'de kullanılmaları önerilmezler.

#### **2.1.11.3. Hiperlipidemi**

Ejeksiyon fraksiyonu düşük KY hastalarında düşük dansiteli kolesterol (LDL) düzeyi yüksek olmadığı gibi, genellikle düşük seyrettiği ve düşük LDL kolesterol

düzeşinin kötü prognozla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan iki büyük randomize klinik çalışmada, rosuvastatin KY'de birincil birleşik ölüm-morbidite sonlanım noktalarını azaltmadığı gösterilmiştir (134).

#### 2.1.11.4. Hipertansiyon

Kalp yetersizliği önemli bir risk faktörü olan hipertansiyonun (HT) kontrolü ADE inhibitörü, beta bloker, spironolakton ve diüretik ile yapılmaktadır. Bu tedaviye rağmen hipertansiyon kontrol altına alınmamışsa, hidralazin ve amlodipin, düşük EF'li KY hastalarında kullanılabilir. Negatif inotropik etkiden dolayı verapamil ve diltiazem düşük EF'li KY hastalarında kontrendike olup diğer bir nokta ise KY'li olan hastalarda alfa blokerler önerilmiyor (133). Akut KY ile acil servise başvuran hipertansiyonu olan hastalarda intravenöz nitrogliserin veya nitroprusid kullanılabilir.

#### 2.1.11.5. Böbrek işlev bozukluğu ve kardiyorenal sendrom

Böbrek fonksiyonları KY'nin bağımsız güçlü, bağımsız prognostik bir göstergesi olup, belirgin KY hastasında, glomerül filtrasyon hızı azalmıştır. RAAS blokerleri olan ADE inhibitörü, MRA, renin inhibitörleri sıklıkla hafif düzeyde böbrek fonksiyonlarında bozukluğa sebep olabilmektedir, ancak genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmemektedir. Aşırı diürez, kusma ve diareye bağlı sıvı kaybı gibi hipotansiyon yapan nedenler, sağ KY gibi aşırı volem yükünden dolayı renal vasküler yapıdaki aşırı konjesyon, toplumda erkeklerde sık olan benign prostat hipertrofisi, sık kullanılan nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAİİ) ve bazı antibiyotikler renal fonksiyonları bozabildiği akıldan çıkarılmamalıdır. KY hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmemesi için gerekli önlemler alınmalı ve hastalar bu konuda bilinçlendirilmelidir. Renal fonksiyonlarında bozukluk olan hastalara doz azaltılması gereken digoksin, heparin, insülin, bazı antibiyotikler özellikle KY hastalarında dikkat edilmelidir. Kalp ve renal fonksiyon yetersizliğinin beraber olduğu durumları tanımlayan 'kardiyorenal sendrom' terimi günümüzde sık kullanılmaktadır (135).

#### 2.1.11.6. Şişmanlık

Hipertansiyon, atrial fibrilasyon, tromboemboliye zemin hazırladığı gösterilen şişmanlık (136) KY için bir risk faktörü olup nefes darlığı, efor intoleransı gibi bulgulara yol açtığı ve kötü ekokardiyografik görüntü kalitesine neden olduğu için KY teşhisini zorlaştırır. KY tanısında kullanılan BNP düzeyi şişman hastalarda düşük çıkabilmektedir. Korunmuş EF'li KY hastalarında düşük EF'li KY hastalarına göre şişmanlık daha fazla görülmektedir.



### 3. METOD VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Grubu Seçimi

Araştırma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunca 04.11.2015 tarihinde, 365 protokol numarasıyla onaylanmıştır. Çalışmaya alınan olgular, takip ve tedavi amaçlı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Hastanesine KY tanısı ile yatırılan tetkik ve tedavi amaçlı yatırılmış hastalardan oluşmaktadır.

Tüm katılımcılara çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilmiştir ve sözlü, yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmaya fizik muayene ve klinik değerlendirme sonucu yeni tanı dekompanse KY veya KY tanısı olup dekompanse gelişen ve ekokardiyografide sol ventrikül EF değeri  $\leq$  % 40 olan Ekim 2014-Ekim 2015 tarihleri arasında 80 hasta alınmıştır.

Hastalar prospektif olarak bir yıl süreyle (ortalama takip süresi  $12 \pm 1$  ay) takip edildi. Takip ve sonlanım noktası olarak tüm nedenlere bağlı ölüm olarak alındı.

#### 3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması

Çalışmaya alınan hastaların öyküleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Klinik olarak akut dekompanse KY ile uyumlu olan hastalar alındı. Hastaların rutin tam kan sayımları, rutin biyokimyasal tetkikleri, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi tetkikleri yapıldı.

##### **Çalışmaya dahil edilme kriterleri;**

1 \*Transtoraksal ekokardiyografi ile sol ventrikül EF  $\leq$  %40

2\* Konjesyon bulgularından en az birinin olması (akciğerde ral, pretibial ödem, venöz dolgunluk, asit, plevral effüzyon)

### **Çalışmadan dışlanma kriterleri;**

1\* Gebelik

2\* Son dönem böbrek yetmezliği (GFR $\leq$  30)

3\* Malnutrisyona yol açacak ek hastalık

4\* Son 1 ay içinde travma ve cerrahi girişim hikayesi

5\* 18 yaşından küçük olmak

6\* Son 1 ay içinde geçirilmiş akut koroner sendrom öyküsü olmak

7\* Akut enfeksiyon tablosu

8\* Bilinen malignite

9\* Bağ doku hastalığı öyküsü

10\* Kronik karaciğer hastalığı

Çalışmamızda daha önceden bilinen veya yeni tanı konulan, konjesyon bulgularından en az biri olan (S3 varlığı, akciğerde ral, pretibial ödem, venöz dolgunluk, asit, plevral effüzyon) ve transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül EF  $\leq$  %40 olan hastalar akut dekompanse KY olarak değerlendirildi. Ayrıca tansiyon arteryel değeri  $\geq$ 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanım öyküsü olan hastalar hipertansif, LDL-kolesterol değeri  $>$ 130 mg/dl veya lipit düşürücü ilaç kullanımı olan hastalar hiperlipidemik, bilinen diyabetes mellitus (DM) tanısı olup insülin veya oral antidiyabetik ilaç kullanan, açlık kan şekerinin 126 mg/dL veya üstünde olan, 75 g glukoz çözeltisi kullanılarak yapılan şeker yüklemesi testinden sonraki 2. saatte kan şekeri düzeyinin 200 mg/dL veya üstünde olması, A1c değerinin 6.5mg/dL'nin üzerinde olması DM olarak değerlendirildi. Anemi, hemoglobin miktarının yaş ve cinsiyete göre dünya sağlık örgütü tarafından kabul edilen kriterleri referans alındı. Bu kriterler erişkin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda

12 g/dL nin altı kabul edilir. Normal referans aralığı 3.5-5 g/dL olan albümin,  $\leq 3.4$  g/dL değeri hipoalbüminemi olarak kabul edildi.

Tüm olgulara çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi ve olguların onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

### **3.3. Demografik Veriler ve Örnek Toplanması**

Akut dekompanse KY nedeni ile koroner yoğun bakım veya kliniğe yatışı yapılan hastalar alındı. Son üç ay içerisinde yapılmış veya yeni yapılan ekokardiyografilerinde EF  $\leq 40$  olan olguların öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. İlk olgudan itibaren toplanan hastaların fizik muayeneleri, öyküleri, geliş vital bulguları ve EKG özellikleri (dal bloğu, pace ritmi, kalp hızı) bilgisayar ortamında kayıt altına alındı. Hastalar yaklaşık 1 yıl takip edilerek, bir yıl sonunda hastanın yaşayıp yaşamadığı öğrenildi. Hastanın hastane yatışında rutin çalışılan ve diğer tetkik sonuçları hastane bilgi sisteminden alınmış olup ek tetkik planlanmadı. Hastaların hemogram parametreleri, biyokimyasal parametreler, tioid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum HDL, LDL, trigliserid, albümin, kan üre azotu ve kreatinin değerleri ilk yatışındaki çalışılan rutin tetkiklerin analizleri yapılarak, her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. Serum albümin değeri Beckman Coulter CX9 (Beckman Coulter Inc, Brea, California) ile analiz edildi. Hastanemizde serum albümin normal değer aralığı 3.5-5.5 g/dl idi. Tam kan ölçümü otomatik olarak yapıldı (Abbott Cell-Dyn 3700, Abbott Laboratory, Abbott Park, Illinois). Biyokimyasal ölçümler standart metodlar kullanılarak yapıldı. Hastalar bir yıllık takip süresi sonrası ölen ve yaşayan olgular olmak üzere iki gruba ayrıldı.

### **3.4. Ekokardiyografi**

Değerlendirme, olguların tümüne Vivid S6 (Dimension/Vivid S6 Pro marka, Horten-Norveç) 3 mHz yetişkin probe ile sol yan supin pozisyonunda transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri alınarak M-mode, B-mode, pulse wave doppler ve continue wave doppler yöntemi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları Amerikan Eko

Cemiyetine (ASE) göre değerlendirildi. Arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı ölçüldü. Apikal 4 boşluk görüntüden continue wave doppler ile triküspit kapakta ölçülen fonksiyonel akım gradiyentine 10-15 mmHg eklenerek pulmoner arter basıncı (PAB) kaydedildi. EF apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntülerinden faydalanılıp simpson metodu ile ölçülerek kaydedildi.

### **3.5. İstatistiksel Analizler**

Tüm değerlerde ortalama ve standart sapma değeri verilmiştir. Demografik ve klinik değerlerin karşılaştırılmasında SPSS 18 (Statistical Package for Social Sciences software, Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların sayısal verilerinin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Bağımsız iki grup arasındaki sayısal ve normal dağılan verilerde student T testi, normaldışı dağılan sayısal verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-kare testi veya Fisher-Exact Test kullanıldı. P değeri  $< 0.05$  in altı anlamlı kabul edilmiştir. ROC analiz ile mortalite ve en iyi cut-off serum albümin/kreatinin değeri belirlendi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya, Ekim 2014 ve Ekim 2015 tarihlerinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde yatan anamnez, fizik muayene, telekardiyografi, elektrokardiyografi, biyokimyasal parametreler ve proBNP düzeyleri ile dekompanse KY tanısı konulup, ek olarak transtorasik ekokardiyografi ile EF %40 ve altında olan 80 KY olgusu [%54 ü (n=43) erkek; %46' sı (n=37) bayan] alındı. Alınan hastalar 1 yıl sonunda tüm nedenlere bağlı ölüm gerçekleşen ve yaşayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan hastaların 31'inde (%39) bir yıl sonunda ölüm gerçekleşti. Yaş ortalaması ölüm gerçekleşen grupta 69±14 yıl; %38.7'si (n=12) kadın; %61.3' ü (n=19) erkek, yaşayan grupta ise yaş ortalaması 66±12 yıl; %51'i kadın (n=25) ; erkek %49'ü (n=24) idi.

**Tablo 7.** Grupların demografik ve fizik muayene bulguları

	Ölüm gerçekleşen grup (n=31)	Yaşayan grup (n=49)	P değeri
Yaş(yıl)	69±14	66±12	0,31
Erkek, n( %)	19, (61)	24, (49)	0,282
Hipertansiyon, n(%)	17, (55)	16, (39)	0,159
Diyabetes melitus, n(%)	16, (52)	24, (49)	0,818
KAH, n(%)	25, (81)	33, (67)	0,194
KABG, n(%)	9, (29)	10, (20)	0,194
Hiperlipidemi, n( %)	4, (13)	6, (12)	0,931
Akciğerde ral, (%)	93	85	0,280
<b>Pretibial ödem, (%)</b>	<b>87</b>	<b>57</b>	<b>0,005</b>
<b>Sistolik tansiyon, mmHg</b>	<b>108±18</b>	<b>117±17</b>	<b>0,02</b>
<b>Diyastolik tansiyon, mmHg</b>	<b>65±6</b>	<b>70±9</b>	<b>0,02</b>

\*KABG: Koroner arter by-pass greftleme, KAH: Koroner arter hastalığı

**Tablo 8.** Grupların laboratuvar verileri

	Ölüm gerçekleşen grup (n=31)	Yaşayan grup (n=49)	P değeri
Hemoglobin(g/dL)	11,49±2,09	11,64±1,85	0,73
Hematokrit(%)	36,78±6,26	37,18±5,56	0,77
<b>Lenfosit (NULL)</b>	<b>1,39±0,67</b>	<b>1,79±0,92</b>	<b>0,04</b>
<b>Üre (mg/dL)</b>	<b>101±46</b>	<b>67±40</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	<b>1,65±0,53</b>	<b>1,15±0,38</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Albumin (gr/dL)</b>	<b>2,49±0,36</b>	<b>3,11±0,43</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Kreatinin-albumin oranı</b>	<b>0,68±0,27</b>	<b>0,38±0,18</b>	<b>&lt;0,01</b>
CRP	2,09±1,54	1,49±1,43	0,08
ALT(U/L)	25,19±24,14	26,73±17,79	0,74
AST(U/L)	33,32±30,03	33,47±18,57	0,97
Total protein(g/dL)	6,77±0,61	6,74±0,76	0,87
Glukoz(mg/dL)	171,26±110,25	167,45±98,39	0,87
HDL kolesterol(mg/dL)	30,26±11,24	35,96±18,97	0,14
LDL kolesterol(mg/dL)	80,42±23,84	87,69±28,29	0,24
Total kolesterol(mg/dL)	140,35±34,07	147,50±39,82	0,41
Trigliserit(mg/dL)	121,19±104,64	115,24±52,11	0,74
Na (mmol/L)	133,55±5,05	135,55±4,50	0,07

\*CRP: C-reaktif protein

İki grup arasında; yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı öyküsü, geçirilmiş by-pass öyküsü varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Fizik muayene bulgularından akciğerde ral varlığı açısından anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ),

ölüm gerçekleşen grupta pretibial ödem varlığı anlamlı olarak yüksek, başvuru anında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ )(Tablo 7).

Gruplar arasında laboratuvar verilerine göre; hemoglobin, hematokrit, protein, CRP, ALT, AST, glukoz, HDL, LDL, total kolesterol, Na, düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Albumin ve lenfosit sayısı ölüm gerçekleşen KY grubunda istatistik olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p<0.05$ ). Üre, kreatinin, serum keratinin/albumin oranı ölüm gerçekleşen KY grubunda istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ( $p<0.01$ )(Tablo 8).

**Tablo 9.** Grupların ekokardiyografi ve elektrokardiyografi parametreleri

	Ölüm gerçekleşen grup (n=31)	Yaşayan grup (n=49)	P değeri
IVS (cm)	1,12±0,16	1,11±0,17	0,81
PW( cm)	2,58±6,81	1,09±0,20	0,23
LVDD (cm)	7,70±0,56	5,70±0,72	0,25
LVDS (cm)	4,85±1,04	4,51±0,90	0,34
LA (cm)	4,80±0,73	4,59±0,59	0,18
RV (cm)	4,28±0,75	4,05±0,79	0,31
RA (cm)	4,80±0,90	4,60±0,65	0,26
<b>EF (%)</b>	<b>29,48±7,44</b>	<b>32,69±6,47</b>	<b>0,04</b>
Sinüs ritmi(%)	15	28	0,44
Atrial fibrilasyon(%)	14	20	0,70

IVS: Interventriküler septum, PW: Posterior duvar, LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVDS: Sol ventrikül sistol sonu çap, LA: Sol atrium RV: Sağ ventrikül, RA: Sağ atrium, EF: Ejeksiyonfraksiyonu

Çalışmamızda transtorasik EKO ile bakılan IVS, PW, LVDD, LVDS, LA, RV, RA değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ekokardiyografik olarak ölçülen EF ölüm gerçekleşen KY grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ( $p<0.05$ ).Elektrokardiyografik özellikleri olarak sinüs ritmi ve AF istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo9).

**Tablo 10.** Kullanılan ilaçlarla ilgili veriler

	Ölen hasta grubu (n=31)	Yaşayan hasta grubu (n=49)	P değeri
ADE inhibitörü, (%)	68	85	0,056
Betabloker, (%)	93	90	0,563
KKB, (%)	10	12	0,723
ASA, (%)	68	67	0,971
Diüretik, (%)	93	84	0,193
Digoksin, (%)	16	25	0,373
Spironolakton, (%)	52	51	0,959
Nitrat, (%)	7	8	0,777
Oral antikoagülan,(%)	32	24	0,451

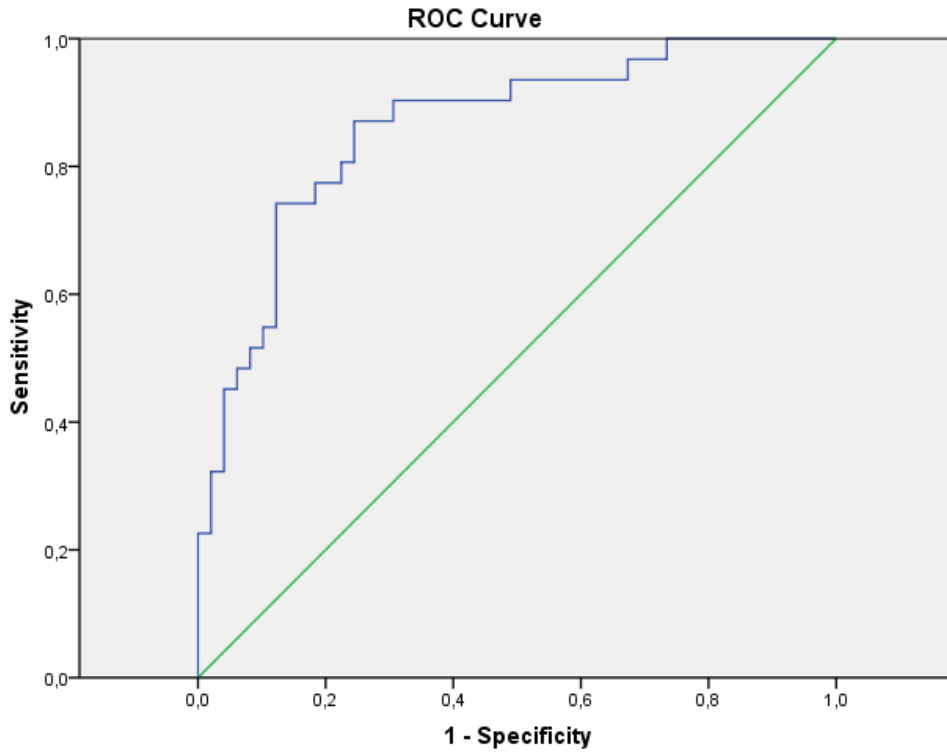
\*ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, ASA: Asetil salisik asit

Çalışmamızda transtorasik EKO ile bakılan IVS, PW, LVDD, LVDS, LA, RV, RA değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ekokardiyografik olarak ölçülen EF ölüm gerçekleşen KY grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ( $p<0.05$ ).Elektrokardiyografik özellikleri

olarak sinüs ritmi ve AF istatistiki olarak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo9).

Çalışmadaki hasta olgularının kullanmış olduğu ADE inhibitörü, beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, asetil salisik asit, furosemid, digoksin, spironolakton, nitrat ve oral antikoagulan açısından iki grup arasından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ )(Tablo 10).

Kreatin-albumin oranı 0.45 alındığında KY hastalarında 1 yıllık mortalite için sensitivite 0.81 ve spesifite 0.78 olarak değerlendirildi (Şekil 2).



**Şekil 2.**Kalp yetersizliğinde serum kreatinin-albumin ROC analizi ile tüm nedenlere bağlı 1 yıllık mortalite gösterimi

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmamızda akut dekompanse sistolik KY nedeniyle interne edilen hastalarda kreatinin yüksekliği ve albümin düşüklüğünün sık olduğunu saptadık. Ayrıca başvuru anında bakılan kreatinin/albumin oranının taburculuk sonrası 1 yıllık artmış tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu tespit ettik.

Koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi hastalıklar zemininde gelişen ve yaşlanmayla beraber sıklığı daha da artan KY, toplumda çok önemli, morbidite ve mortalite sebebi olup kaygı duyulan bir sağlık problemi haline gelmiştir (5,7). KY olgularının son 1 yıl içinde hastaneye yatışı sık olup ilerleyen tedavilere rağmen 5 yıllık mortalitesi de yüksektir. Çalışmamızda da tüm nedenlere bağlı 1 yıllık mortalite % 39 olarak saptandı. KY tanısındaki yeni gelişmeler, tedavideki yeni yaklaşımlar, akut koroner sendromlarda sağ kalım oranının artması ve toplumlardaki yaş ortalamasının yükselmesi nedeniyle KY sıklığı artış göstermektedir (5,7). Yaşam boyu tedavi gereksinimi, ilerleyici olması, sık hospitalizasyon gerektirmesi, kompleks ve pahalı cihaz tedavileri nedeniyle önemli ekonomik yüke neden olur. Bu nedenle yüksek riskli KY hastalarının belirlenmesi önem kazanmıştır ve bundan dolayı risk prediktörü çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Düşük sol ventrikül EF, fonksiyonel kapasitede yetersizlik, ileri yaş, diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, hipoalbuminemi, ürik asit ve yüksek duyarlıklı C reaktif protein yüksekliği, düşük serum sodyum ve hemoglobin düzeyleri, düşük vücut kitle indeksi, düşük kan basıncı ve ayak bileğinde ödem varlığı yüksek riskli hastaları öngören parametreler olarak saptanmış (8,9,10,11). Kronik KY'de kreatinin artışı (böbrek fonksiyon bozukluğu) ve albümin düşüklüğünün artmış mortalite göstergesi olduğu çeşitli çalışmalarda tespit edildiği halde (138,158), akut dekompanse KY'de yeterince veri tespit etmedik. Ayrıca kreatinin/albumin oranının KY'de risk prediktörü olup olmadığı konusunda literatürde çalışma saptamadık.

Akut KY olan 707 hastanın değerlendirildiği Jackson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipoalbuminemi bir yıllık takipte mortalitenin bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur (138). Uthamalingam S ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yaş ortalaması  $75 \pm 13$  yıl ve ortalama EF  $\%41 \pm 20$  olan sistolik ve

diyastolik 438 akut dekompanse KY hastası değerlendirilmiş. Bu çalışmada albumin düşüklüğü olan hastalarda mortalitenin yüksek seyrettiği görülmüştür (137). Uthamalingam S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, albumin düşüklüğüne ek olarak EF düşüklüğü, BNP yüksekliği ve böbrek fonksiyon bozukluğu artmış 1 yıllık mortalite ile ilişkili bulunmuş (137). Bu çalışmadan farklı olarak biz çalışmamıza sadece sistolik KY ve EF  $\leq$ %40 olan hastaları dahil ettik. Bu çalışmaya benzer şekilde kreatinin yüksekliği, albumin ve sol ventrikül EF düşüklüğü olan grupta mortalitenin anlamlı arttığını saptadık.

2014 yılında Polat N ve arkadaşları tarafından yapılan ve çalışmamıza benzer 155 hastanın yer aldığı başka bir çalışmada, akut dekompanse KY hastalarında albumin düşüklüğünün mortalite ile ilişkisi araştırılmış (141). Bu çalışmada albumin, total kolesterol, hemoglobin ve lenfosit sayısı düşüklüğü ile kreatinin ve CRP yüksekliği artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer olarak albumin düşüklüğü, kreatinin yüksekliği ve lenfosit sayısı düşüklüğü artmış mortalite ile ilişkili bulduk. Diğer yandan çalışmamızda ölen hasta grubunda CRP değeri daha yüksek hemoglobin değeri daha düşük seyretmesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamadık ( $p=0.08$ ). Bunun nedeni çalışmamızdaki hasta sayısının daha az olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Hipoalbuminemi KY hastalarında sık olmasına rağmen epidemiyolojisi açısından yeterli çalışma yoktur (142,143). Yapılan çalışmalarda KY hastalarında %18-89 oranında albumin düşüklüğü olduğu görülmüştür (88,131,157,161). 2679 sistolik ve diyastolik KY hastasının içerdiği, CHARM çalışmasında hipoalbuminemi prevalansı %18 olarak bulunmuştur (142). 1726 hastanın olduğu başka bir çalışmada hipoalbuminemi prevalansı %25 olarak bulunmuştur (143). Bizim çalışmamızda ise albumin düşüklüğü prevalansı %81 olarak bulundu. Çalışmamızda prevalansın yüksek olması çalışmamızdaki hastaların fazla volüm yükünün albumin düşüklüğüne olan etkisi olabilir (140).

Albumin 65-kDa ağırlıkta olup vücutta en çok bulunan plazma proteindir. Albumin düşüklüğü, bu proteinin sentezi, yıkılımı ve dağılımı gibi bazı faktörlere bağlıdır. Beslenme yetersizliği, karaciğer yıkım enzimlerinin yetersiz kalması, kaşeksi, kronik inflamasyon, katabolizmanın artması, hemodilüsyon, protein

kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom gibi faktörler bu dağılımda rol oynamaktadır (12,13,14). Özellikle dekompanse KY hastalarında fazla volüm yükünden dolayı oluşan hemodilüsyon, albümin düşüklüğünün başlıca sebeplerindendir (140).

Böbrek disfonksiyonu KY hastalarında sık görülmek olup mortalite ile ilişkilidir (158). Renal fonksiyon bozukluğu olan KY hastalarının prognozu daha kötüdür (145,146). Douglas ve arkadaşlarının yaptığı KY olan 1407 hastadan oluşan çalışmada serum kreatin değeri 30 günlük ve 1 yıllık mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu görülmüştür (139). Çalışmamızda da buna benzer olarak ölen hasta grubunda kreatinin değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Douglas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak çalışmamızda hasta sayısı daha az ve sadece 1 yıllık mortalite prediktörü açısından analiz yapılmıştır. Yine bu çalışmada sistolik kan basıncı, üre yüksekliği, serum sodyum ve hemoglobin düşüklüğü KY hastalarında kısa ve uzun süreli mortalite açısından anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da başvuru anında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncının ölen hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğunu tespit ettik. Çalışmamızla benzer şekilde Vidan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, başvuru sırasında düşük sistolik kan basıncının ve diastolik kan basıncının KY hastalarında yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu görülmüştür (147). Geniş ölçekli AB'de 263 hastanede yapılmış olan 30000 den fazla hastanın yer aldığı ADHERE çalışmasında KY hastalarında serum kreatinin yüksekliği, düşük sistolik tansiyon değeri, üre yüksekliği artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (151). Çalışmamızda çok az hasta olmasına rağmen kreatinin yüksekliği, sistolik tansiyon düşüklüğü ve üre yüksekliği artmış mortalite ile ilişkili bulundu.

KY hastalarında üre ve kreatinin yüksekliği kardiyak debi azalmasına bağlı olarak renal perfüzyonun bozulması, hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıkların kalp ve böbrek üzerinde benzer olumsuz etkilerinin olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (144). Böbrek disfonksiyonu ve KY ilişkisi kompleks olup KY böbrek yetmezliği sebebi olabildiği gibi, böbrek fonksiyon bozukluğu kalp fonksiyonlarını kötüleştirebilir.

Masanori K. ve arkadaşlarının yaptığı 662 akut dekompanse KY hastasının yer aldığı çalışmada serum sodyum düşüklüğü artmış mortalite ile ilişkili tespit



edilmiş (150). 4030 hastanın olduğu başka bir çalışmada hiponatremi, KY hastalarında 30 günlük ve 1 yıllık mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (160). Çalışmamızda serum sodyum düşüklüğü ölen hasta grubunda daha düşük olmasına rağmen anlamlı olmamasının nedeni hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. KY'de düşük sodyum düzeyi vücuttan yeterince sıvı atılamamasından kaynaklanır. Bunun en önemli nedeni kardiyak debi ve sistemik kan basıncında azalmanın yol açtığı renin, antidiüretik hormon ve nörepinefrin salgılanmasındaki artıştır (148,149).

Kronik KY hastalarında sık görülen anemi hastaneye yatış ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olup anemi derecesi KY prognozu ile ilişkilidir (154,155,156). Bizim çalışma hastalarımızda % 58 oranında anemi mevcut olup, hemoglobin değeri ölen hasta grubunda daha düşük olduğu halde istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p = 0.73$ ). Bu durum hasta sayısının az olmasına bağlandı.

#### Çalışmanın kısıtlılıkları:

1\*Literatürdeki diğer çalışmalar ile kıyaslandığında çalışmaya alınan hasta sayısının daha fazla olması uygun olabilirdi.

2\*Hastaların diyet ve egzersiz düzeylerinin yeterince dikkate alınmamış olması

3\*Malnutrisyonun parametrelerinin çalışılmamış olması, çünkü malnutrisyon ve inflamasyon hipoalbuminemi de önemlidir.

4\*Hipoalbuminemi yapacak nedenlerin detayların araştırılmamış olması

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda albümin düşüklüğü, kreatin yüksekliği ve kreatin-albumin oranının artışının sistolik dekompanse KY hastalarında 1 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Bu hasta grubunda kreatinin/albümin oranına bakılması ek maliyete yol açmadan hastaların prognozu hakkında önemli bilgi veren bir parametre olarak kullanılabilir. Fakat bu konuda daha kapsamlı ve yüksek sayıda hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmalara şüphesiz ihtiyaç vardır.



## 7.KAYNAKLAR

- 1.Niizeki T, Takeishi Y, Kitahara T, et al. Combination of conventional biomarkersfor risk stratification in chronic heart failure. *J Cardiol.* 2009; 53(2):179-87.
- 2.Shlipak MG, Katz R, Fried LF, et al. Cystatin-C and mortality in elderly personswith heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(2):268-71
- 3.Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121:951-4.
- 4.Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framinggham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6-13.
- 5.Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, et al. Heart failure and the agingpopulation: an increasing burden in the 21 st centry. *Heart* 2003; 89: 49-53.
- 6.Stewart S, MacIntyre K, Macleod MM. Decreasing one-year mortality andhospitalisation rates for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic thathas reached it peak. *Eur Heart J* 2004; 25: 209-217.
- 7.Baker DW, Einstadter D, Thomas C, et al. Mortality trends for 23 505Medicare patiets hospitalizad with heart failure in Northeast Ohio, 1991-1997,*Am Heart J* 2003; 146: 258-264.
- 8.Shlipak MG, Katz R, Fried LF, et al. Cystatin-C and mortality in elderly personswith heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(2):268-71.
- 9.Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascularand kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006; 145(4):237-46.
- 10.Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronickidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving GlobalOutcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67: 2089-100.
- 11.Djousse L, Kurth T, Gaziano JM. Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians' Health Study (PHS). *Am Heart J.* 2008; 155(1):82-6.

12. Pasini E, Opasic C, Pastoris O, et al. Inadequate nutritional intake for daily activity of clinically stable patient with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 93:41A-43A
13. Gualco A, Opasic C, Brazzo S, et al. Metabolic frailty in malnourished heart failure patient, *Monaldi Arch Chest Dis* 2007 68 :115-20, article in Italian.
14. Pasini E, Aquilani R, Gheorghide M, et al. Malnutrition, muscle wasting and cachexia in chronic heart failure: the nutritional approach, *Ital Heart J* 2003;4:232-5.
15. Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J* 2010: 160:1149-55.
16. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, et al. Albumin levels predict survival in patient with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008:155:883-9.
17. Arques S, Roux E, Stolidi P, et al. Usefulness of serum albumin and serum total cholesterol in the prediction of hospital death in order patient with severe, acute heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2011:104:502-8.
18. Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Moreno-Conde M, et al. Hypoalbuminemia in acute heart failure patient: causes and its impact on hospital and long term mortality. *J Card Fail* 2014:20:350-8.
19. Eichna LW. The George Brown memorial lecture: Circulatory congestion and heart failure. *Circulation* 1960;22:864-886.
20. Rodeheffer RJ, Miller WL, Burnett JE. Pathophysiology of circulatory failure. *J Card Fail* 1997; 5: 550-568.
21. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2005;91:1110-1121.
22. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6-13.
23. Stewart S, MacIntyre K, Macleod MM. Decreasing one-year mortality and hospitalisation rates for heart failure in Scotland, *Eur Heart J* 2004; 25: 209-217.

24. Baker DW, Einstadter D, Thomas C, et al. Mortality trends for 23 505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991-1997, *Am Heart J* 2003; 146: 258-264.
25. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-1619.
26. Roger VL, Weston SA, Redfield MM. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292: 344-350.
27. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ. Survival of heart failure: a population based study. *Heart* 2000; 83: 505- 510.
28. Fonarow GC. Heart failure: recent advances in prevention and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2000; 1: 25-33.
29. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, et al. Is the prognosis of heart failure improving. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229-241.
30. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatrics Society* 1997; 45: 968-974.
31. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. *Int Cardiol* 2001; 80: 213-219.
32. Kostis JB, Davis BR, Cutler J. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEPC operative Research Group. *JAMA* 1997; 278: 212-216.
33. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features aetiology of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72: 53-59.
34. Charron P, Komajda M. Genes and their polymorphisms in mono and multifactorial cardiomyopathies: towards pharmacogenomics in heart failure. *Pharmacogenomics* 2002; 3: 367-368.
35. Tang WH, Young JB. Cardiomyopathy and heart failure in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 1031-1046.

36. Piccini JP, Klein L, Gheorghiade M, et al. New insights into diastolic heart failure: role of diabetes mellitus. *Am J Med* 2004; 116: 64-75.
37. Wang TJ, Larson MG, Levy D. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920-2925.
38. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA et al. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 1852-1853.
39. Konstam MA, Udelson JE, Anand IS, et al. Ventricular remodeling in heart failure: a credible surrogate endpoint. *J Card Fail* 2003; 9: 350-353.
40. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 37-46.
41. Grossmann W, McLaurin LP, Rolette EL. Alterations in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1979; 13: 514-522.
42. Sandler H, Dodge HT. Left ventricular tension and stress in man. *Circ Res* 1963; 13: 91.
43. Kobat MA, Celik A, Balin M, et al. The investigation of serum vaspin level in atherosclerotic coronary artery disease. *J Clin Med Res*. 2012;4:110-3.
44. 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.
45. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *N Eng J Med* 1998; 339: 1948-1950.
46. Francis GS, Goldsmith SR, Emine TB, et al. The neurohormonal axis in congestive heart failure *Ann Intern Med*. 1984; 101 (3): 370-377.
47. Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, et al. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Ann J Med* 1985; 78 (3): 455-460.

48. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311 (13): 819-823.
49. Hiroka Y, Imaizumi T, Tagawa T, et al. Effects of L-arginine on impaired acetylcholine induced and ischemic vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 658-668.
50. Zelis R, Mason DT, Braunwald E et al. Partition of blood flow to the cutaneous and muscular beds of the forearm at rest and during leg exercise in normal subjects and in patients with heart failure. *Circ Res* 1969; 24 (6): 799-806.
51. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82 (5): 1724-1729.
52. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, et al. Activity of the sympathetic nervous system and rennin- angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am j Cardiol.* 1982; 49 (7): 1659- 1666.
53. Woods RL. Cardioprotective functions of atrial natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: a brief review. *CEPP* 2004; 31: 791-794.
54. McKie PM, Burnett JC, Jr. B-type natriuretic peptide as a biomarker beyond heart failure: speculations and opportunities. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1029- 1036.
55. Jourdain P, Funck F, Bellorini M, et al. Bedside Btype natriuretic peptide and functional capacity in chronic heart failure. *Eur JHeart Fail* 2003; 5: 155-160.
56. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278-1283.
57. McCullough PA, Omland T, Maisel AS et al. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.

58. Pagani FD, Baker LS, Hsi C, et al. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor- $\alpha$  in conscious dogs. *J Clin Invest* 1992; 90: 389-98.
59. Desval A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055-2059.
60. Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A et al. Cachectin/tumor necrosis factor. *Lancet* 1989; 1: 1122-1126.
61. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor receptors in severe chronic heart failure. *NEJM* 1990; 323: 236-241.
62. Bryant D, Becker L, Richardson J, et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Circulation* 1998; 97: 1375-1381.
63. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. Braunwald E, Zipes DP, Libby P (editors). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001: 500-533.
64. Opie LH. Heart failure: Neurohumoral responses. Opie LH (editors). *Heart Physiology. From cell to circulation*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 485-522.
65. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-1446.
66. The Study Group On Diagnosis Of The Working Group On Heart Failure Of The European Society Of Cardiology. Increasing the awareness and improving the management of heart failure in Europe: The Improvement of HF initiative. *Eur J Heart Fail*. 1999; 1: 139-144.
67. Dickstein K, Solal AC, Filippatos G, et al. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kılavuzu 2008; 36: 41-95.



68. Tezcaner T, Yorganc C, Çalav Z, et al. Koroner Bypass Operasyonundan Sonra Hipertroidiye Bağlı Yüksek Debili Kalp Yetmezliği. *Türk Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1998;6:134-138.
69. Smeltzer SC, Bare GB, Hinkle JL, et al. *Textbook Of Medical-Surgical Nursing*. 12th Edition, 2010; 825 – 839.
70. Phipps WJ, Sands JK, Marek JF et al. *Heart Failure: Medical Surgical Nursing Concept & Clinical Practice*. Sixth Edition. 1999; 699-714.
71. Banasik JL. Heart Failure and Dysrhythmias. In: Ellen L, Copstead C, editors. *Common Sequelae of Cardiac Diseases', Perceptives on Pathophysiology*. Second Edition. Philadelphia, 1995; 404–425.
72. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5: 357-382.
73. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994;90: 644-645.
74. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, et al. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986; 55: 439-445.
75. Meyers J, Froelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1991; 115: 377-386.
76. Myers J, Salleh A, Buchanan N, et al. Ventilatory mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 124: 7-10.
77. Solin P, Bergin P, Richardson M, et al. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1574-1579.
78. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.

79. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949-954.
80. Wilson JR, Martin JL, Ferraro N, et al. Effect of hydralazine on perfusion and metabolism in the leg during upright bicycle exercise in patients with heart failure. *Circulation* 1983; 68: 425-432.
81. Lejemtel TH, Sonnenblick EH. Should the failing heart be stimulated? *N Engl J Med* 1984; 310: 1384-1385.
82. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, et al. The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; 75: 220-223.
83. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, et al. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 460-464.
84. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, et al. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *QJ Med* 1993; 86: 255.
85. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713; quiz 786-688.
86. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-2550.
87. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 79-108.
88. Arques S, Roux E, Sbragia P, et al. Usefulness of serum albumin concentration for in-hospital risk stratification in frail, elderly patients with acute heart failure. Insights from a prospective, monocenter study. *Int J Cardiol* 2008; 125: 265-7.
89. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 1-46.

90. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, et al. Meta-analysis of B typhenatriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38:101–113
91. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, et al. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines
92. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327–333.
93. Cohn JN. Structural basis for heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2504-2507.
94. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Gen Pharmacol Ther* 1995;57: 601-609.
95. Publication Committee For The VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF): Intravenous nesiritide versus nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531-1540.
96. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
97. Remme WJ, Swedberg K. Task force report: guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 527-1560.
98. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2029-2035.
99. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure: ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-2318.

100. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and b-adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-211.
101. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2285-2296
102. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, et al. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986; 74: 1290-1302.
103. White M, Yanowitz F, Gilbert EM, et al. Role of beta-adrenergic receptor downregulation in the peak exercise response in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1271-1276.
104. White M, Wiechmann RJ, Roden RL, et al. Cardiac beta-adrenergic neuroeffector systems in acute myocardial dysfunction related to brain injury. Evidence for catecholamine-mediated myocardial damage. *Division of Cardiology* 1995; 92: 2183-2189.
105. Bristow MR, Ginsburg R, Fowler M, et al. Beta1, and beta2-adrenergic receptor subpopulations in normal and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta1, receptor downregulation in heart failure. *Circ Res* 1986; 59: 297-309.
106. White M, Roden R, Minobe W, et al. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation* 1994; 90: 1225-1238.
107. Hurst JW. Diagnosis and management of heart failure. Hurst JW, (ed.) *The heart*. 10th ed. International Edition McGraw Hill, 2001: 687-725.
108. Braunwald E. Expanding indications for beta-blockers in heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1711-1712.
109. Cohn JN. Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. Valsartan in heart failure trial. *Cardiology* 1999; 91: 19-22.

110. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 1380-1382
111. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
112. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–551.
113. Maskin CS, Ocken S, Chadwick B, et al. Comparative systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibition with enalaprilat in patients with heart failure. *Circulation* 1985; 72: 846-852.
114. Vatner SF, McRitchie RJ, Braunwald E et al. Effects of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics, and distribution of cardiac output
115. Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972; 24: 1-29.
116. McDonald RH, Goldberg LI. Analysis of the cardiovascular effects of dopamine in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1963; 140: 60.
117. Lee MR. Dopamine and the kidney: ten years on. *Clin Sci* 1982; 62: 439-448.
118. Lokhandwala MF, Barrett RJ. Cardiovascular dopamine receptors: physiological, pharmacological and therapeutic implications. *J Auton Pharmacol* 1982; 3: 189-215.
119. Leier CV, Heban PT, Huss P, et al. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 1978; 58: 466-475.
120. Loeb HS, Bredakis J, Gunner RM et al. Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. *Circulation* 1977; 55: 375-381.
121. Holzer J, Karliner JS, O'Rourke RA, et al. Effectiveness of dopamine in patients with cardiogenic shock. *AM J Cardiol* 1973; 32: 79-84.

122. 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.
123. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
124. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-1432
125. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76: 223-231.
126. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613-627.
127. Haikala H, Linden LB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 10-19.
128. Hasenfuss G, Piesker B, Castell M, et al. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98: 2141-2147.
129. Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB, et al. Binding of levosimendan a calcium sensitizer to cardiac troponin C. *J Biol Chem* 2001; 276: 9337-934
130. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130-139.
131. Lau GT, Tan HC, Kritharides L et al. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 2002;90:1405e9.

132. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric Carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–2448.
133. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967–1975.
134. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
135. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-11.
136. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;126:640.e9-17
137. Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, ARNP, et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J* 2010;160:1149-55
138. Jackson CE, Bezlyak V, Tsorlalis IK, et al. Multimarker laboratory testing in acute decompensated heart failure (ADHF) how much prognostic information do novel biomarkers BNP, troponin and CRP provide in addition to routine laboratory tests? *Eur Heart J* 2009;30(abstract suppl):711.
139. Douglas S Lee, Peter C. Austin, Jean L, et al. Predicting Mortality Among Patient Hospitalized for Heart Failure. *JAMA*. 2003;290: 2581-2587.
140. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patient with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226–9
141. Polat N, Aydın M, Yıldız A, et al. The prognostic significance of human serum albumin in patient with acute decompensated systolic heart failure, *Acta Cardiol* 2014;69(6):648-654
142. Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. CHARM Investigators. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the

- Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009;11: 170e7.
- 143.Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, et al. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008;155:883e9.
- 144.Cleland J, Dargie H, Drexler H, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26:1115-1140.
- 145.Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, et al. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1106-13.
- 146.Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:681-9.
- 147.Vidán MT, Blaya-Novakova V, Sánchez E, et al. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jul;18(7):869-75.
- 148.Leier CV, Dei Cas L, Metra M et al. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: Hyponatremia; hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994; 128:564-70.
- 149.Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al for the SOLVD Investigators. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: A report from the registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1410-30.
- 150.Konishi M, Haraguchi G, Ohgashi H, et al. Progression of Hyponatremia is Associated With Increased Cardiac Mortality in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure *Cardiac Fail* 2012;18:620e625
- 151.Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. 2005 Feb 2;293(5):572-80.



152. Carubelli V, Metra M, Lombardi C, et al. Renal dysfunction in acute heart failure: epidemiology, mechanisms and assessment *Heart Fail Rev* 2012;17:271–282
153. Butler J, Chirovsky D, Phatak H et al. Renal function, health outcomes, and resource utilization in acute heart failure: a systematic review. *Circ Heart Fail* 3:726–745
154. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail*. 2004; 10: S1-4.
155. Shah R, Agarwal AK. Anemia associated with chronic heart failure: current concepts. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 111-22.
156. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW et al. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. Insights from a cohort of 12065 patients with new onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
157. Novack V, Pencina M, Zahger D, et al. Routine laboratory results and thirty day and one-year mortality risk following hospitalization with acute decompensated heart failure. *PLoS ONE* 2010;5:e12184.
158. Giamouzis G, Butler J, Triposkiadis F. Renal function in advanced heart failure. *Congest Heart Fail*. 2011;17:180–8.
159. Matsuzaki M, Hori M, Izuni T, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patient with volume overload despite the standard treatment with conventional diuretics: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (QUEST study). *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25 Suppl 1:33-45
160. Dormans TP, Gerlag PG. Combination of high-dose furosemide and hydrochlorothiazide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Eur Heart J* 1996;17:1867e74.
161. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, et al. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008;155:883e9.
162. Tranmer JE. Anaemia increases mortality risk in patients with chronic heart failure. *Evid Based Nurs*. 2009;12(2):58

163. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371: 993-1004.
164. Ferro CJ, Spratt CJ, Haynes WG, et al. Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vivo. *Circulation* 1998;97: 2323-30.
165. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, et al. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 480-92
166. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, et al. Effect of oral tolvaptan in patient hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007;297:1319-31
167. Arena R, Myers J, Guazzi M et al. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17:115–119.
168. Ponikowski P, Adriaan A. Voors, Stefan D. et al. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200
169. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW et al. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005;41:1211e9.
170. De Feo P, Volpi E, Lucidi P, et al. Physiological increments in plasma insulin concentrations have selective and different effects on synthesis of hepatic protein in normal humans. *Diabetes* 1993;42:995e1002.
171. Kang J, Holland M, Jones H, et al. Coordinate augmentation in expression of genes encoding transcription factors and liver secretory proteins in hypo-oncotic states. *Kidney Int* 1999;56:452e60.
172. Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009;11:170e7.