



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ACİLE BAŞVURAN KALP YETMEZLİKLİ,  
PLEVRAL/PERİKARDİYAL EFÜZYON TESPİT EDİLEN VE  
EDİLMEYEN HASTA GRUPLARININ RİSK FAKTÖRLERİ,  
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, PROGNOZ, CA 125 SEVİYESİ VE  
NT-proBNP SEVİYESİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hasan BÜYÜKASLAN**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Cuma YILDIRIM**

**NİSAN - 2009**

**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ACİLE BAŞVURAN KALP YETMEZLİKLİ,  
PLEVRAL/PERİKARDİYAL EFÜZYON TESPİT EDİLEN VE  
EDİLMEYEN HASTA GRUPLARININ RİSK FAKTÖRLERİ,  
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, PROGNOZ, CA 125 SEVİYESİ VE  
NT-proBNP SEVİYESİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hasan BÜYÜKASLAN**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Cuma YILDIRIM**

## ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince yanında çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi yetişmem için yardımlarını esirgemeyen, engin hoşgörüsünü her zaman hissettiğim çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Cuma Yıldırım'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız dönemde her konuda yardım ve ilgilerini esirgemeyen hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Behçet AL ve Sayın Doç. Dr. Nurullah Günay'a, teşekkür ederim.

Rotasyonlarım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum, klinik bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmalarım süresince teorik ve pratik tüm bilgi ve yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Vedat Davutoğlu'na, teşekkür ederim

Uzmanlık eğitimim süresince sevgi ve hoşgörü ortamı içerisinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm çalışma arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlara teşekkür ederim. Ve özellikle, tezimin literatür çevirilerinde bilgi ve desteklerini esirgemeyen Dr Uğur LÖK'e teşekkür ederim.

Son olarak destekleriyle beni bu günlere getiren değerli aileme minnettarlığımı ve hep yanımda olan eşim Arife BÜYÜKASLAN'a şükranlarımı sunarım.

Dr. Hasan BÜYÜKASLAN

GAZİANTEP-2009

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR	VII
TABLO LİSTESİ	IX
ŞEKİL LİSTESİ	X
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Kalp Yetmezliği.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1.1. Sınıflandırma ve Kalp Yetmezliği'nin Evreleri.....</b>	<b>5</b>
<b>Kalp Yetmezliği'nin Evreleri (ACC/AHA Sınıflandırma Sistemi)</b>	
<b>2.1.2. Sebep ve Sonuç İlişkisine Dayanarak Kalp</b>	
<b>Yetmezliği Çeşitli Alt Gruplarda incelenebilir.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1.2.1. Sağ /Sol Kalp Yetmezliği.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1.2.2. Akut/Kronik Kalp Yetmezliği.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1.2.3. Düşük/Yüksek Atımlı Kalp Yetmezliği.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.2.4. Sistolik/Diyastolik Kalp Yetmezliği.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.2.5. İskemik/Noniskemik Kalp Yetmezliği.....</b>	<b>7</b>

<b>2.1.3. Konjestif Kalp Yetmezliğinin Başlıca Patofizyolojik Mekanizmaları.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.4. Kalp Yetmezliği'nin Başlıca Kompansasyon Mekanizmaları....</b>	<b>9</b>
<b>2.1.5. Yetmezlikteki Kalbin Miyokard Değişiklikleri.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1.5.1. Fonksiyonel Değişiklikler.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1.5.2. Kalp yetmezliğinde Kalsiyum Döngü Değişiklikleri.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1.5.3. Beta-Adrenoseptör ve Siklik AMP Sisteminin Etkisi.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.5.4. Kardiyak Remodeling Prosesi (Yeniden Yapılanma).....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.5. Nörohumoral Aktivasyon ve Fonksiyonel Sonuçları.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.6. Mekanik Etkenler.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.7. Koroner Arter Hastalığı.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1.8. Subendokardiyal İskemi.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1.9. Aritmogenezis.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1.10. Etyoloji.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1.10.1. Etiyolojik Kardiyak Tanı Kriterleri.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1.10.2. Etiyolojik Faktörlere Göre Kardiyomiyopatiler Alt Grupta İncelenebilir: (WHO 1996 Sınıflaması).....</b>	<b>14</b>
<b>2.1.11. Kalp Yetmezliğinin Tanısı ve Değerlendirilmesi.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.11.1. Semptomatoloji.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.11.2. Fizik Muayene.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1.12.3. Rutin Tanısal Tetkikler.....</b>	<b>16</b>

2.1.13. Prognoz.....	18
2.1.13.1. Mortalite İle İlgili Faktörler.....	19
2.1.13.2. Kronik Stabil Kalp Yetmezliğinde Akut Dekompansasyon Sebepleri.....	19
2.1.14. Koruma.....	19
2.1.15. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi.....	20
2.1.15.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi.....	20
2.1.15.2. Farmakolojik Tedavi.....	21
2.2. KARBOHİDRAT ANTİJEN 125 (CA 125).....	27
2.3. BRAIN NATRIURETİK PEPTİD (BNP).....	27
2.3.1. Kalp Yetmezliğinde BNP.....	28
2.3.2. Acil Serviste Kullanımı.....	29
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	
3.1. Hasta Grubu.....	30
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	31
3.3. Kanların Alınması ve Çalışılması.....	32
3.4. İstatistiksel Analiz.....	32
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>38</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>42</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>43</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>53</b>

### III. ÖZET

## **Acile Başvuran Kalp Yetmezlikli, Plevral/Perikardiyal Efüzyon Tespit Edilen Ve Edilmeyen Hasta Gruplarının Risk Faktörleri, Demografik Özellikleri, Prognoz, Ca 125 Seviyesi Ve NT-ProBNP Seviyesi Açısından Karşılaştırılması**

Dr Hasan BÜYÜKASLAN  
Uzmanlık Tezi, Acil Tıp Anabilim Dalı  
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cuma YILDIRIM  
Nisan - 2009, 53 Sayfa

Bu çalışmamızda Akut dekompanse kalp yetmezliğinde eşlik eden plevral efüzyonun hastanede kalma süresi ve takip eden 6 ay içinde prognoz üzerine etkisi ve CA 125 ve NT-proBNP düzeyleri ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Dekompanse kalp yetmezliği olan 100 hasta çalışmaya alındı. CA 125 ve NT- proBNP düzeyleri ölçüldü. Hastalar plevral efüzyon varlığına göre ayrıldılar. Hastanede kalma süresi 6 ay boyunca tekrar hospitalizasyon ve mortalite kaydedildi. 6 aylık takip eden süreçte 27 ölüm meydana geldi. Plevral efüzyonlu hastalarda CA-125 düzeylerinde anlamlı olmayan bir yükseliş trendi tespit edildi. Tek değişkenli Cox Regresyon modeline göre plevral efüzyonun hastane içi akıbet ve takip eden 6 ay içinde ölüm üzerine herhangi bir etkisi bulunmadığı gösterildi ( $p=0.4$ ). CA 125 mortaliteyi 1.29 (1.13-1.47) olarak, ( $p<0.001$ ); NT-proBNP ise mortaliteyi 1.08 (1.03-1.14) olarak öngörmüştür, ( $p=0.004$ ). Çok değişkenli Cox regresyon analizi yalnızca CA 125'in takip eden 6 ayda prognoz ile bağımsız ilişkili olduğunu göstermiştir [RR: 1.2 (1.04-1.4);  $p=0.001$ ].

Dekompanse kalp yetmezliği hastalarda, 6 aylık bir takip periyodunda mortalite ve rehospitalizasyonda eşlik eden plevral efüzyonun rolü yoktu. CA 125'in plevral efüzyona bakılmaksızın prognozun bağımsız bir göstergesi olduğu bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Dekompanse kalp yetmezliği, Plevral efüzyon; CA 125; NT-proBNP, Prognoz.

### III. ABSTRACT

**Comparison Of The Risk Factors, Demographic Characteristics, Prognosis, CA 125 And Nt-ProBNP Levels Amongst Patient Groups With Or Without Cardiac Failure, Pleural And/Or Pericardial Effusion In Emergency medicine.**

Dr Hasan BÜYÜKASLAN  
Residency Thesis, Department of Emergency Medicine  
Supervisor: Assoc. Doç. Dr. Cuma YILDIRIM  
April - 2009, 53 pages

Reliable markers additional to biomarkers establish the prognosis would be highly beneficial in heart failure.

We sought to determine influence of accompanying pleural effusion on in-hospital outcome and prognosis at 6 month follow-up in acute decompensated heart failure and relation with levels of CA 125 and NT-proBNP.

Study consisted of 100 consecutive patients. CA 125 and NT-proBNP were measured. Patients were divided according to presence of pleural effusion. In-hospital outcome and 6-month rehospitalization and mortality were recorded. There were 27 total deaths over the course of 6-month follow-up. Insignificant trend towards higher values of CA125 was found in patients with pleural effusion. Univariate Cox regression model showed that there is no influence of pleural effusion on in-hospital outcome and mortality at 6-month follow-up ( $p=0.4$ ). CA 125 predicted mortality by 1.29 (1.13-1.47), ( $p<0.001$ ); NT-proBNP predicted mortality by 1.08 (1.03-1.14), ( $p=0.004$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that only CA 125 was independent predictor of prognosis at 6-month follow-up [RR: 1.2 (1.04-1.4);  $p=0.001$ ].

In patients with ADHF, there was no influence of accompanying pleural effusion on mortality and rehospitalization at 6-month follow-up. CA 125 found to be an independent indicator of prognosis irrespective of pleural effusion.

**Key words:** Decompensated heart failure, Pleural effusion; CA 125; NT-proBNP, Prognosis.



## KISALTMALAR

<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>ADKY</b>	: Akut Dekompanze Kalp Yetmezliği
<b>RAAS</b>	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
<b>LV</b>	: Sol Ventrikül
<b>LVH</b>	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
<b>NYHA</b>	: New York Heart Association
<b>ACC/AHA</b>	: Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>CABG</b>	: Koroner Arter By Pass Greft Operasyonu
<b>AF</b>	: Atriyal Fibrilasyon
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>IKH</b>	: İskemik Kalp Hastalığı
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>ACE</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>AMI</b>	: Akut Miyokard İnfarktüsu
<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>CA 125</b>	: Karbonhidrat Antijeni 125
<b>NT-proBNP</b>	: N-terminal proBrain Natriüretik Peptid
<b>ANP</b>	: Atriyal Natriüretik Peptid
<b>BNP</b>	: Brain Natriüretik Peptid
<b>CNP</b>	: C-tipi Natriüretik Peptid
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>LVEF</b>	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>PAB</b>	: Pulmoner Arteriyel Basınç
<b>LVSSÇ</b>	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap
<b>LVDSÇ</b>	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap

<b>STEMI</b>	: ST Elevasyonlu Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>SAP</b>	: Stabil Angina Pektoris
<b>USAP</b>	: Unstabil Angina Pektoris
<b>LBBB</b>	: Sol Dal Bloğu

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.** Yaşa Göre Kadın ve Erkeklerde Kalp Yetmezliği İnsidansı.

**Tablo 2.** Yaşa Göre Kadın ve Erkeklerde Kalp Yetmezliği Prevelansı.

**Tablo 3.**  $\beta$  adrenerjik bloker ajanların sınıflaması.

**Tablo 4.** Hastaların yatış sırasında klinik durum, risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar, laboratuvar ve ekokardiyografik karakteristikleri.

**Tablo 5.** Plevral Efüzyonu olan ve olmayan hastalarda CA 125 ve NT pro-BNP düzeyleri.

**Tablo 6.** Plevral efüzyonun hastane içi mortalite ve hospitalizasyon üzerine etkisi.

**Tablo 7.** Plevral efüzyon, CA 125 ve NT pro-BNP nin 6 aylık prognoz üzerine etkileri (Tek değişkenli Cox regresyon analizi).

**Tablo 8.** Plevral efüzyon, CA 125 ve NT pro-BNP nin 6 aylık prognoz üzerine etkileri (Çok değişkenli Cox regresyon analizi).

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** Ca 125 ve NT pro-BNP arasındaki korelasyonun dağılım eğrisi gösterilmiştir.

**Şekil 2.** Plevral efüzyonu olan ve olmayan hastalarda sağkalım eğrileri gösterilmiştir.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği (KY), yeterli venöz dönüşe karşın kalbin, istirahat ve egzersiz süresince dokuların metabolik gereksinmelerini karşılayacak oksijenden zengin kanı pompalayamamasıdır. Konjestif kalp yetmezliği de kronik kalp yetmezliği tablosunda sıvı tutulumu ve ödemin bulunmasıdır. Kardiyak fonksiyonun azalması sonucu periferik vasküler alanda ve akciğerlerde vücut sıvıları artabilir.

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) acile başvurma sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Kalp yetmezliğinin yaygın bir nedeni iskemik kalp hastalığıdır. Etiyolojide evvelce hipertansiyon ön planda iken, günümüzde miyokard infarktüsü ve anginal sendromlar en önemli nedenlerdir. Akut koroner sendromlu hastaların tanı ve tedavisindeki gelişmelerin sonucu olarak, günümüzde birçok miyokard infarktüsü geçirmiş hasta hayatta kalmaktadır. Ayrıca toplumdaki yaşlıların oranı artmakta ve böylece kalp yetmezliğinin sıklığı dramatik olarak artmaktadır.

Kalp yetmezliği, ciddi mortalite ve morbidite ilişkili major sağlık sorunlarından biridir. KY progresif bir hastalıktır. Altta yatan problem ortadan kaldırılmadıkça, bozulmuş yaşam kalitesi ve yüksek morbidite ve mortalite hızı ile prognoz daima kötüdür. Çeşitli ilaçların sağ kalımı bir dereceye kadar düzeltilmesine rağmen, ağır kalp yetmezliğinde mortalite hala yüksektir. Kalp yetmezliği tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısı 5 yıl içinde, ilerlemiş kalp yetmezliği bulunan hastaların %60'ından fazlası ise 1 yıl içinde ölmektedir. Tedavisi masraflı, iş gücü kaybına sebep olan, sonuçta öldüren ve hem hasta için hem de toplum için ağır bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle kalp yetmezliği riski yüksek hastalar, hastalık belirgin hale gelmeden önce efektif olarak tedavi edilmelidir.

Kalp yetmezliği klinik olarak değerlendirilmesi zor bir hastalıktır. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda tipik olarak kardiyomegali mevcuttur. Diğer semptomları arasında nefes darlığı, periferik ve pulmoner ödem sayılabilir.

Konjestif kalp hastalığının kontrolsüz safhasında perikard ve/veya plevral kaviteler gibi subkutan dokuda ve vücut kavitelerinde sıvı birikebilir.

Bu semptomların özgül olmayışının yanı sıra, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi hastalıklar benzer klinik durumlar oluşturabilir (1). Özellikle yaşlılarda, obez ve Akciğer hastalığı olan hastalarda kalp yetmezliği tanısı subjektif ölçümlere dayanır ve tanıyı koymak zordur. Dahası acil koşullarında sol ventrikül fonksiyon değerlendirilmesi mümkün olmayabilir. Sonuç olarak kalp yetmezliğinde şüphelenilen ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş hastaların belirsiz ekokardiyografi (EKO) bulguları olabilir. Mortalitenin göstergesi olduğu gösterilen faktörler, yaşın ileri olması, diyabet ya da renal yetmezlik anamnezi, New York Kalp Birliği sınıflandırmasına göre ölçülen yüksek derecede fonksiyonel yetersizlik, düşük sodyum düzeyleri, düşük vücut kitle indeksi, düşük kan basıncı, ayak bileğinde ödem varlığı ve yaşam kalite skorlarının düşük olmasıdır (2-4). Ancak, bunlardan hiçbirisi güçlü bir gösterge değildir. Bu nedenlerden dolayı kalp yetmezlikli hastaların risk durumun saptamak, doğru ve hızlı tanısını koymak için biyomarkerların geliştirilmesinde büyük çaba sarf edilmektedir. Bu sebeple kanser hücrelerinden sentezlenen, kanser hücrelerinin sitokinleri uyarmasıyla periton, plevrada normal mezenter hücrelerden salınan CA 125' e (Karbonhidrat antijen 125) ilgi artmaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda CA 125 plevral efüzyon ve kalp yetmezliğinde arttığı gösterilmiştir (5-9). Daha önce kalp yetmezliği hastalarında bakılan CA 125 seviyesi mortalitenin bağımsız göstergesi olduğu bulunmuştur (10). Kalpten miyokard gerilimine ve artmış intravasküler hacme yanıt olarak salınan ve bir hormon olarak değerlendirilen natriüretik peptidlere olan ilgi son yıllarda giderek artmıştır. B tip natriüretik peptid (BNP) kalp yetmezliğinin tanısında güvenle kullanılacak bir testtir. BNP' nin aynı zamanda nefes darlığı ile acile başvuran hastaların ayırıcı tanısında, kalp yetmezlikli hastaların takip ve tedavisinde, ayrıca kardiyak mortalite ve morbiditenin tahmininde kullanılabileceği düşünülmektedir (11).

Plevral efüzyon akut dekompanse kalp yetmezliğinin klinik seyrinde sıklıkla karşılaşılan bir komplikasyondur. Bu zamana kadar, ADKY'ye eşlik eden

plevral effüzyonun klinik ve prognostik anlamı incelenmemiştir. Bu yüzden, biz ADKY'de yandaş plevral effüzyonun hastane içi akıbet ve takip eden 6 ayda kötü prognozu tahmin ettirip ettiremeyeceği hipotezini test ettik.

Son zamanlarda epitelyal serosal hücrelerden sentezlenen bir glikoprotein olan karbonhidrat antijen 125(CA 125) ADKY'de potansiyel bir biomarker olduğu, hastalığın ciddiyetini belileyen parametreler olan klinik ve ekokardiyografik bulgularla korelasyon gösterdiği gösterilerek ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmanın ikinci amacı ise CA 125 ve NT-proBNP'nin serum düzeylerinin ADKY'li hastalarda plevral effüzyon ile ilişkili olup olmadığını saptamaktır. Buna ek olarak CA 125 ve ADKY'ye eşlik eden plevral efüzyon arasındaki ilişkinin incelenmesi kalp yetmezliğinin patofizyolojisine ilişkin önemli öngörülerin ortaya çıkmasını sağlayacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği hemodinamik anomaliler, bozulmuş egzersiz kapasitesi, nörohormonal aktivasyon ile hızlı progresyon gösteren ve kalbin, dokuların ihtiyacı olan sistemik perfüzyonu sağlayamayacak düzeyde mekanik yetersizliği sonucu yüksek mortaliteyle seyreden bir sendromdur. Kalp yetmezliği sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 50-60 yaş arası grupta sıklığı %1-2 iken, 75 yaş üzerinde %10'a ulaşmaktadır. Tüm kalp yetersizliklerinin ortalama %80'i 65 yaş ve üzerindeki kişilerde görülmektedir. Framingham çalışmasına göre; 50-59 yaş arası her 1000 erkekte 3, 1000 kadında 2, 80-89 yaş arası her 1000 erkekte 27, 1000 kadında 22 hastada kalp yetmezliği saptanmıştır ve kadın/erkek oranı 1/3 olarak bulunmuştur. Genel olarak popülasyonda ve kardiyovasküler hastalıklara sahip kişilerde sağkalım oranlarının artması nedeniyle kalp yetmezlikli hastaların sayısı gittikçe artmaktadır (12,13).

Kalp yetersizliği, kalbin dokuların ihtiyacı olan yeterli miktarda kanı pompalayamaması veya bunu sadece yüksek doluş basınçları ile gerçekleştirebildiği bir tablodur. Kalbin dokuların ihtiyacı olan kanı pompalayamaması; yapısal anomaliler, yetersiz kardiyak doluş ve/veya kontraktıl yetersizliğe bağlı meydana gelebilir. Adaptasyon mekanizmaları kan volümünü, kardiyak doluş basınçlarını, kalp hızını ve kas kitlesini artırarak normal fizyolojiyi sağlamaya çalışır. Ancak bu adaptif mekanizmaların da katkısıyla kalbin kontraksiyon ve relaksasyon kapasitesi daha da bozulmakta ve kalp yetmezliği hızlı ilerleme göstermektedir (14).

Klinisyene sendromu tanımlatan kardiyomegali, efor dispnesi ve dolaşım konjesyonu gibi klinik belirti ve bulgular mevcuttur. Ancak hastadaki rahatsızlığın dispne ve dolaşım konjesyonu gibi belirti ve bulguların gelişmesinden çok daha önce başlayan bazı temel yapısal ve fonksiyonel bozukluklardan köken aldığını bilir. Kalp yetmezliği hala büyük ölçüde klinik



veya yatakbaşı bir tanıdır. Dikkatlice alınmış bir hikâye (nefes darlığı, yorgunluk, sıvı tutulumu) ile fizik muayenenin (akciğer konjesyonu, genişlemiş boyun venleri, taşipne, galo ritmi ve sıvı tutulumu) kombinasyonu tanıya ulaşma şeklidir. Yapısal kalp hastalığına ilişkin direkt kanıtlara da ihtiyaç vardır. Ve bu konuda en faydalı yöntem ekokardiyografidir. Tanı dikkatlice yapılan bir yatakbaşı muayene ile konulmakta ve göğüs röntgeni ve ekokardiyografi ile doğrulanmaktadır (15).

### **2.1.1. Sınıflandırma ve Kalp Yetmezliği'nin Evreleri**

Kalp hastalarının sınıflandırılması New York Heart Association (NYHA) tarafından geliştirilen, semptom oluşması için gereken efor miktarını değerlendiren skalayla yapılır.

**Sınıf I:** Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar. Olağan fiziksel aktivitede hiçbir semptom yok.

**Sınıf II:** Fizik aktivitede hafif kısıtlılık var. İstirahatte semptom görülmez. Olağan fizik aktivite sonucunda minimal yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı ve göğüs ağrısı olabilir.

**Sınıf III:** Fizik aktivitede belirgin kısıtlılık var. Hasta istirahatte normal olmasına rağmen olağan fizik aktivite dahi belirgin semptomatoloji oluşmasına neden olur.

**Sınıf IV:** Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan yapılmamasına neden olan kalp hastalığı bulunan hastalar. Kalp yetmezliğinin veya anginal sendromun belirtileri istirahatte bile olabilmektedir. Herhangi bir fiziksel aktiviteye girildiğinde rahatsızlık artar.

### **Kalp Yetmezliği'nin Evreleri (ACC/AHA Sınıflandırma Sistemi):**

**Evre A:** Kalp yetmezliği' nin gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetmezliği riski olan hastalar. Böyle hastaların KY belirti ve bulguları yoktur ve KY' nin belirti ve bulgularını hiç göstermemişlerdir. Kapakların veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları yoktur. Örnekler: Sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kardiyotoksik ajan kullanımı, alkol kullanımı.

**Evre B:** Kalp yetmezliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY' nin bulgu veya

belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar. Örnekler: Sol ventrikül hipertrofisi, asemptomatik valvüler kalp hastalıklarında dilate olmuş ventriküller, geçirilmiş miyokard infarktüsü.

**Evre C:** Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen kalp yetmezliği semptomları olan hastalar. Örnekler: Dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için KY tedavisi alan hastalar.

**Evre D:** Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin kalp yetmezliği semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalar. Örnekler: Hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, tekrar hastaneye yatırılan, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, hastane benzeri ortamlarda bulunan, evde semptomların azalması için sürekli intravenöz destek alan, mekanik destek cihazı ile tedavi gören hastalar (16,17).

### **2.1.2. Sebep ve Sonuç İlişkisine Dayanarak Kalp Yetmezliği Çeşitli Alt Gruplarda İncelenebilir.**

Bunlar:

- 1.Sağ /Sol
- 2.Akut /Kronik
- 3.Düşük Atımlı /Yüksek Atımlı
- 4.Sistolik /Diyastolik
- 5.İskemik /Noniskemik Kalp Yetmezliği olarak sınıflandırılabilir(12).

#### **2.1.2.1. Sağ /Sol Kalp Yetmezliği**

Konjestif kalp yetmezliğinde teori, sıvı birikiminin etkilenen boşluğun gerisinde gerçekleşmesi üzerine kurulur. Pulmoner konjesyona bağlı semptomlar ve plevral efüzyon öncelikli olarak sol kalp ile ilişkiliyken, pretibial ödem, hepatomegali, asit daha çok sağ kalp yetmezliğinin sonucudur.

#### **2.1.2.2. Akut/Kronik Kalp Yetmezliği**

Kalp yetmezliğinin klinik bulgularının şiddeti ve semptom gelişme sıklığı adaptif mekanizmaların gelişebilmesi için yeterli zamanın varlığına dayanır. Örneğin öncesinde tamamen normal olan bir kişide aniden gelişen anatomik veya fonksiyonel bir patoloji (miyokard infarktüsü, yüksek ventrikül cevaplı taşiaritmi, infektif endokardite sekonder kapak rüptürü) kardiyak outputta ciddi

bir azalma, yetersiz organ perfüzyonu veya etkilenen ventrikülün gerisinde akut konjestif semptomları meydana getirecektir. Ancak aynı olaylar zaman içinde gerçekleştiğinde kardiyak remodeling, nörohormonal aktivasyon gibi birçok adaptif mekanizma ile uzun zaman düşük kardiyak output ve anatomik anomali tolere edilecektir.

### **2.1.2.3. Düşük/Yüksek Atımlı Kalp Yetmezliği**

İstirahatte düşük atımlı kalp yetersizliği birçok kardiyovasküler hastalık sonucu oluşan kalp yetmezliğinin karakteristik bulgusudur (konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati). Tirotoksikoz, arteriyovenöz fistül, anemi, Beriberi, Paget's hastalığı gibi birçok hastalık yüksek atımlı kalp yetmezliğine yol açabilir. Düşük atımlı kalp yetmezliği soğuk ve siyanotik ekstremitelerle karakterizedir, nabız basıncı daralmıştır ve arter-ven oksijen saturasyon farkı artmıştır. Yüksek atımlı kalp yetersizliğinde ekstremiteler genellikle sıcak ve kızarıktır ve nabız basıncı genişlemiştir ve arter-ven oksijen saturasyon farkı normaldir.

### **2.1.2.4. Sistolik/Diyastolik Kalp Yetmezliği**

Kalp yetmezliği kalbin pompa fonksiyonunu etkileyen sistolik fonksiyonda veya doluşunu etkileyen diyastolik fonksiyonda bozulma sonucu meydana gelebilir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu sol ventrikül relaksasyonun da bozulma ve relaksasyon sürecinin ancak yüksek intrakardiyak basınçlar altında gerçekleşebilmesidir. Bu durum geçici olarak iskemik sebepli veya kalıcı olarak hipertrofi, depo hastalıkları veya restriktif kardiyomiyopatide görülebilir.

### **2.1.2.5. İskemik/Noniskemik Kalp Yetmezliği**

Koroner arter hastalığı toplumda kalp yetmezliğinin en sık sebebidir. En önemli mekanizma miyokard infarktüsü ile oluşan miyokard nekrozudur. Koroner arter hastalarında stunned ve hiberne miyokard varlığının tespiti tedavi ile geri dönüşüm açısından önemlidir çünkü kardiyak miyositler canlı durumdadır ve reperfüzyonla fonksiyonel iyileşme göstermektedir. Diğer bir mekanizma miyokard infarktüsü sonrası patolojik remodeling sonucu gelişen iskemik kardiyomiyopatidir. Ventrikülde anevrizma gelişimi, fibrozis, ventriküller ve atriyal aritmiler, papiller kas iskemisi veya anuler dilatasyon sonucu oluşan mitral yetersizliği ve nörohormonal aktivasyon gibi birçok faktör kardiyak

dilatasyon ve kalp yetersizliğine doğru ilerlemeye sebep olur. İskemik kardiyomiyopati büyük epikardiyal koroner damarların aterosklerotik daralması ile ilgilidir. Ancak diffüz küçük damar hastalığı da iskemiye yol açarak miyokard disfonksiyonuna sebep olabilir. Diyabetik hastalarda epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik daralma olabileceği gibi küçük damar hastalığı da olabilir.

### **2.1.3.Konjestif Kalp Yetmezliğinin Başlıca Patofizyolojik Mekanizmaları**

**Familyal kardiyomiyopati:** Miyositteki sarkomerik protein ve kalsiyum tutucu mekanizmanın fetal paterndeki gen ekspresyonuna çevrilmesi (nörohormonal sitokin anomalisi ve hemodinamik yüklenme ile) sonucu oluşan bozulmadır.

**Miyositlerin kalsiyum yüklenmesi:** Hemodinamik yüklenme sarkoplazmik retikular ATPase'ın ve miyosit plazmalemmasındaki Na-Ca transporter ekspresyonunun ve aktivitesinin azalmasına yol açar. Sonuçta sitoplâzma içindeki kalsiyum miktarı artar sistolik disfonksiyon ve relaksasyon kusuru gelişir

**Miyokardiyal hücre ölümü; Apoptozis ve Nekrozis:** Apoptozis programlanmış hücre ölümüdür ve yaşlanma, iskemi, nörohumoral ve sitokin aktivitesinde artış ve hemodinamik yüklenme sonucunda meydana gelir. Yaşayan hücrelerin üzerindeki artmış hemodinamik yük ve ventriküler remodeling hücre ölümü sonucu oluşan kalp yetmezliğinin en önemli mekanizmalarıdır. Kalp yetmezliğinde nekrozis ve apoptozis ile miyosit kaybı olur. Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) hücrelerin kendi DNA'larının kendi enzimleriyle hasarlanması sonucu ölümüyle karakterize ve enerji gerektiren bir olaydır. Komşu hücrelerle yüzey bağlantısının kaybı, kromatin yoğunlaşması, kromozomal DNA'nın fragmentasyonu meydana gelir. Sonuç selüler dejenerasyon ve makrofajlar tarafından fagositozdur. Kalp yetmezliğinde apoptozise sebep olan genlerde (p53) artış mevcuttur. TNF-alfa'da apoptozisi tetikleyen sitokinlerdendir (18).

**Ekstraselüler matriks proliferasyonu:** Matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesinin artışı ekstraselüler matriks proteinlerini artırır ve intersitisyel fibrozis oluşur. Fibrozis kontraksiyon ve relaksasyon kusuruna neden olur.

**Miyokardiyal enerji ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengesizlik:** Akut koroner sendromlu hastalardaki kalp yetmezliği mekanizmalarından birisi de yüksek enerjili fosfat depolarının azalmasıdır.

#### **2.1.4. Kalp Yetmezliği'nin Başlıca Kompansasyon Mekanizmaları**

Henüz çok iyi tanımlanamamış sinyallere (olasılıkla duvar gerilimini de içeren) baroreseptör aktivasyonuna veya doku perfüzyonunun azalmasına yanıt olarak kompensatuvar düzenlemeler devreye girer. Bunlar:

- Artmış ön-yüke yanıt olarak kardiyak kontraksiyonu güçlendiren Frank-Starling mekanizması (olasılıkla sarkomer uzama miktarını artırarak);
- Kardiyak gen ekspresyonunda değişikliklerle ilişkili olan ventriküler dilatasyon miyokard hipertrofisi;
- Sempatik ve renin-anjiyotensin sistemlerinin aktivasyonu kalp hızı /kontraktilitesinde artışa neden olurlar (19,20).

#### **2.1.5. Yetmezlikteki Kalbin Miyokard Değişiklikleri**

##### **2.1.5.1. Fonksiyonel Değişiklikler**

Kalp yetmezliğinin birçok altta yatan nedeni günümüzde önde gelen neden koroner kalp hastalığıdır; Framingham kalp çalışmasına göre 1980'lerde kalp yetmezliğinin %67'sinden sorumluydu. Bu hastaların birçoğunda aynı zamanda arteriyel hipertansiyon öyküsü de vardı (%57). En iyi göstergelere göre ise bugün etyolojide %50 iskemik, %50 noniskemik kalp hastalıkları etkindir. Orijinal kardiyak anormallik ne olursa olsun ilerlemiş kalp yetmezliği sendromu miyokard fonksiyon bozukluğu, ventriküler remodeling, hemodinamik değişiklikler, nörohumoral aktivasyon, sitokin aşırı ekspresyonu ve vasküler ve endotel disfonksiyonunu içeren kompleks bir tablo oluşturur (21).

##### **2.1.5.2. Kalp yetmezliğinde Kalsiyum Döngü Değişiklikleri**

Döngü halindeki toplam kalsiyum miktarının ve kalsiyum atılım hızının yetmezlik durumundaki insan miyokardında azaldığı, sistolik serbest kalsiyumunun azaldığı ve diyastolik kalsiyumun arttığı sonucuna varılmıştır (22).

### **2.1.5.3. Beta-Adrenoseptör ve Siklik AMP Sisteminin Etkisi**

Birçok çalışma beta-adrenerjik sinyal transdüksiyon yolunun yetmezlikteki insan kalbinde değiştiğini göstermiştir. Bunun nedeni kısmen hem mRNA hem de protein düzeylerinde beta-1-adrenoseptör gen ekspresyonundaki azalmaya bağlı olan miyokardiyal beta-1-adrenoseptör yoğunluğundaki bir azalmadır (23).

### **2.1.5.4. Kardiyak Remodeling Prosesi (Yeniden Yapılanma)**

Ventriküler remodeling yüklenme koşullarında ventriküler kitle, odacık boyutu ve şekildeki değişiklikleri içeren bir değişikliğe yanıt olarak sol (veya sağ) ventrikülün herhangi bir yapısal değişikliği olarak tanımlanabilir. Ventriküler remodelingün kısa dönemli bir yararı vardır çünkü Frank-Starling mekanizmasına göre atım hacmi daha yüksek olacaktır; bununla birlikte uzun dönemli yapısal ve biyokimyasal adaptasyonların hastalığın seyri üzerinde kötüleştirici etkileri vardır (24,25).

### **2.1.5. Nörohumoral Aktivasyon ve Fonksiyonel Sonuçları**

Hemodinamik ve nörohumoral mekanizmalar inotropik destek sağlamasına rağmen uzun dönemli yük ve riskte bir artışla da ilişkilidir. Ventriküler dilatasyon ve sempatik sinir sisteminin ve renin-aldosteron-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu (periferik vazokonstrüksiyon ve ard yük artışıyla) diyastolik duvar gerilimini artırır ve bu da ventrikül yapısını belirgin bir şekilde etkiler ve kardiyak enerji tüketimini arttırır. Nörohumoral aktivasyon kalp yetmezliği hastalarında sodyum ve su tutulumuna yol açar. Sıvı dengesindeki değişiklik büyük ölçüde renin anjiyotensin sisteminin glomerüler ve tübüler fonksiyon üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkilerinden kaynaklanır (25).

### **2.1.6. Mekanik Etkiler**

Ventrikül çaplarında meydana gelen artış Laplace kanunu gereğince duvar stresini artırır. Artmış duvar stresi, duvar kalınlığının artırılması ile azaltılmaya çalışılır. Ancak bu durum ventrikülün sertliğini artırarak relaksasyon ve doluş kusuruna sebep olur. Frank-Starling yasasına göre çalışan kalpte istirahatte normal kardiyak debi ve normal ventriküler performans gözlenirken, egzersiz sırasında ileriye doğru kardiyak debide belirgin artış olmadan pulmoner basınçta ciddi artış ve pulmoner konjesyon meydana gelir (26).

### **2.1.7. Koroner Arter Hastalığı**

Koroner arter hastalığı, enfarktüs ile miyosit kaybı, miyokardiyal fibrozis ve remodeling, miyokardiyal 'stunning' ve 'hibernasyon' ile kalp yetmezliğine sebep olur. Miyokardiyal stunning, iskemik olay sonrasında koroner kan akımı sağlanmasına ve irreversibl hasar oluşmamasına rağmen miyokardiyal fonksiyonların gecikmiş toparlanması olarak tanımlanır. Hibernasyon, kronik stunning veya uzamış iskemi sonucunda gelişen ve potansiyel olarak dönüşümlü olduğu bilinen ventriküler disfonksiyonu tanımlar. Revaskülarizasyonla hiberne miyokardın fonksiyonları yerine gelmekte ve yaşam beklentisi artmaktadır (26).

### **2.1.8. Subendokardiyal İskemi**

Subendokardiyal bölgenin koroner perfüzyonundaki azalma, bu bölgenin kontraksiyona katkısını azaltmaktadır. Subendokardiyum düşük koroner akım durumunda kan akımı azalan ilk bölgedir. Taşikardi, hem miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırır hem de diyastol süresini kısaltarak oksijen sunumunu azaltır. Artmış diyastolik doluş basınçları da subendokardiyal beslenmeyi olumsuz yönde etkiler. Ventrikül çaplarının azaltılması, koroner perfüzyon basıncının artırılması, sol ventrikül end-diyastolik basıncının azaltılması ve kalp hızının azaltılması subendokardiyal perfüzyonu artırarak enerji ihtiyaç sunum dengesini düzeltebilir (26).

### **2.1.9. Aritmogenesis**

Ani ölüm, ACE-I ile tedavi edilen ileri dönem kalp yetersizliği hastalarında %28-62 sıklıkta oluşur. Geniş infarkt alanları reentry sonucu malign aritmi oluşturmaya daha yatkın bölgelerdir. Tek başına iskemi de aritmiye sebep olabilir. Gerek iskemik gerekse noniskemik kardiyomiyopatide subendokardiyal iskemi zaten mevcuttur. Sol ventriküler hipertrofi, iskemik ve noniskemik kardiyomiyopatili hastalarda artmış ani kardiyak ölüm riskini artırmaktadır. Aritmi mekanizmaları olarak azalmış istirahat membran potansiyeli, artmış eksitabilite, intersitisyel fibrozis sonucu ileti yavaşlaması ve anormal intraselüler kalsiyum tutulumu, sempatik tonusta artış, elektrolit dengesizlikleri (potasyum ve magnezyum gibi) sorumludur (26).

### 2.1.10. Etyoloji

30 yıl önce hipertansiyon kalp yetmezliğinin en sık sebebi olarak bilinirdi. Günümüzde ise beyaz kadın ve erkeklerde kalp yetmezliğinin en sık sebebi iskemik kalp hastalığıdır. Bununla beraber kadınlarda koroner kalp hastalığına bağlı kalp yetmezliği erkeklere göre daha az, valvüler kalp hastalığına bağlı olan kalp yetmezliği ise daha çok sıklıkta izlenir. Afrika-Amerikan kadın ve erkeklerde hipertansiyon kalp yetmezliğinin en sık sebebidir ve bunu koroner arter hastalığı izler (27).

**Tablo 1.** Yaşa Göre Kadın ve Erkeklerde Kalp Yetmezliği İnsidansı (28)

Yaş	Kadın	Erkek
50-59	2/1000	3/1000
80-89	22/1000	27/1000

**Tablo 2.** Yaşa Göre Kadın ve Erkeklerde Kalp Yetmezliği Prevelansı (28,29)

Yaş	Kadın	Erkek
44 yaş ve üzeri	25/1000	24/1000
80 yaş ve üzeri	78/1000	66/1000

#### 2.1.10.1. Etiyolojik Kardiyak Tanı Kriterleri

New York Kalp Cemiyeti Kriter Komitesi tarafından kalp hastalıklarının etyolojisinde 35 maddenin yer aldığı bildirilmiş, kalp hastalığı tanısının konulmasında bunların her biri için bazı kriterler saptanmıştır.

1. Akromegali
2. Alkolizm
3. Amiloidoz
4. Anemi
5. Ankilozan spondilit
6. İskemi
7. Karsinoid tümör
8. Konjenital anomali
9. Friedreich ataksisi
10. Glikojen depo hastalığı



11. Hemokromatoz
12. Aşırı duyarlılık reaksiyonu
13. Hipertansiyon
14. Hipertiroidi
15. Hipotiroidi
16. Enfeksiyon
17. Marfan sendromu
18. Mukopolisakkaridoz
19. Neoplazma
20. Obez
21. Poliarteritis nodosa
22. Progresif müsküler distrofi
23. Progresif sistemik skleroz (Skleroderma)
24. Pulmoner hastalık (Kor pulmonale)
25. Reiter sendromu
26. Romatizmal ateş
27. Romatoid artrit
28. Sarkoidoz
29. Sifiliz
30. Sistemik arterio-venöz fistül
31. Sistemik lupus eritematozus
  - SLE' nin diğer belirtilerine sahip bir hastada perikardit
  - Aktif SLE olan bir hastada, kalp hastalığının diğer nedenleri olmaksızın ventrikül yetersizliği
32. Toksik ajan
33. Travma
34. Bilinmeyen
35. Üremi
  - Üremi ile perikardit bulgusu.

## **2.1.10.2. Etiyolojik Faktörlere Göre Kardiyomiyopatiler 6 Alt Grupta İncelenebilir: (WHO 1996 Sınıflaması)**

### 1. Dilate Kardiyomiyopati

İdiyopatik

Familyal/Genetik

Viral ve/veya immün

Alkol/Toksik

Spesifik Kardiyomiyopati

### 2. Hipertrofik Kardiyomiyopati

### 3. Restriktif Kardiyomiyopatiler

İdiyopatik miyokardiyal fibrozis

Endomiyokardiyal ve Löffler'in endokardiyal fibrozisi

### 4. Sağ Ventriküler Kardiyomiyopatiler

Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi

Uhl anomalisi

### 5. Sınıflandırılmayan Kardiyomiyopatiler

Fibroelastozis

Noncompacted miyokardiyum

Sistolik disfonksiyon ve minimal dilatasyon

Mitokondriyal miyopatiler

### 6. Spesifik Kardiyomiyopatiler

Valvüler

Hipertansif

İnflamatuvar veya infeksiyöz

Taşikardi sebebi

Metabolik

Genel sistemik hastalıklar

Nöromüsküler bozukluklar

Allerjik ve toksik reaksiyonlar

Peripartum

### 2.1.11. Kalp Yetmezliğinin Tanısı ve Değerlendirilmesi

Kalp yetmezliği hem ABD'de hem de tüm dűnyada sık rastlanan bir hastalıktır ve hastaneye yatırımların sık bir nedenidir. ABD'de 4 milyonun üzerinde insanda kalp yetersizliği vardır. 65 yaşında ve üzerinde olanlarda tahmini küresel prevalansı bu popűlasyonun 1000'de 30'u ile 130'u arasındadır (30). Kalp yetmezliği tedavisindeki sürekli ilerlemelere rağmen mortalite oranları yüksek kalmaktadır (31). Kalp yetmezliğinin görece yüksek prevalansının ekonomik etkileri de vardır. ABD'de her yıl yaklaşık 1 milyon hospitalizasyona neden olduğu ve kalp yetersizliği tedavisinin yıllık maliyetinin 15 milyar dolar ile 40 milyar dolar arasında olduğu tahmin edilmektedir (32,33). İngiltere'de kalp yetmezliği hastalarının 1 yıllık maliyeti 337 milyon pounddur. Bunun %65'i hastanede yatış masraflarıdır (27,34).

Olası veya kesin kalp yetmezliği hastasının ilk değerlendirilmesinin birkaç amacı vardır:

- Tanı doğrulanmalıdır,
- Sol ventrikűl fonksiyonu deđerlendirilmelidir,
- Bazı hastalarda miyokard iskemisini de içeren spesifik geri döndürülebilir nedenler tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir,
- Özellikle kardiyak transplantasyon veya araştırma yaklaşımları için aday olabilecek hastalarda prognozun değerlendirilmesine olanak verecek bilgiler toplanmalıdır (35).

#### 2.1.11.1. Semptomatoloji

Kalp yetmezliği ile uyumlu semptomlar aşığıdaki şekilde kategorize edilebilir.

- Pulmoner ödeme bağlı olanlar
- Sistemik venöz konjesyona bağlı olanlar
- Dűşűk kardiyak debiye bađlı olanlar (35).

Kalp yetmezliđinde belirtiler etkilenen kalp boşluđu ve yetmezliđin ciddiyeti ile dođru orantılı olarak meydana gelir. Nefes darlıđı kalp yetmezliđinin en sık semptomudur. Egzersiz dispnesi, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne hastalıđın çeřitli derecelerinde görűlen semptomlardır. Dispneye hemen her zaman öksűrűk ve hırıltılı solunum da eşlik etmektedir. Sol kalp yetersizliđinin

ileri dönemlerinde ve sağ kalp yetersizliğinde konjestif semptomlar görülmektedir. Hepatik konjesyon, splenomegali ve asit, künt karın ağrısına; pretibial ödem ve alt ekstremitedeki şişlikler görülebilir. Özellikle ileri dönem kalp yetersizliğinde yaşlı hastalarda konfüzyon, hafıza bozukluğu, anksiyete, uykusuzluk ve nörotik bozukluklar görülebilir. Sağ kalp yetmezliğine bağlı konjesyon sonucu sağ üst kadran ağrısı, bulantı, kusma, konstipasyon, karın ağrısı ve distansiyon gibi gastrointestinal semptomlar da görülebilir.

#### **2.1.11.2. Fizik Muayene**

**İnspeksiyon:** Anksiyete, ikter, siyanoz, boyun venlerinde dolgunluk, solukluk, çomak parmak, adrenerjik aktivasyon artışına bağlı soğukluk ve terleme, bacaklarda ve karında şişlik, dekübitüs ülserleri, kaşeksi, solunum dakika sayısında artış, Cheyne-Stokes solunumu.

**Palpasyon:** Kalp tepe atımının yer değiştirmesi, pretibial ödem, hepatojuguler reflü, hepatosplenomegali, asit, A-V fistüle bağlı tril.

**Perküsyon:** Asit, plevral efüzyon, kardiyomegali.

**Oskültasyon:** S3, S4 varlığı, sistolik ve diyastolik üfürümler, perikardiyal sürtünme sesi, akciğerde ince ve kaba raller.

#### **2.1.12.3. Rutin Tanısal Tetkikler**

**Tam Kan Sayımı:** Kan hemoglobin, hematokrit değerleri kalp yetmezliği veya semptomların sebebinin anemi olup olmadığını anlamada önemlidir. Kronik kalp yetmezliğinde sıklıkla görülebilen enfeksiyon durumunda lökositoz varlığının belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte de tam kan sayımı önemlidir.

**Elektrolitler:** Özellikle diüretik kullanımıyla meydana gelen; hiponatremi, hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipernatremi, hiperpotasemi görülebilecek elektrolit bozukluklarıdır.

**Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi:** Kronik kalp yetmezliği ve akut dekompanseasyonda hipoperfüzyona bağlı renal disfonksiyon gelişebilir.

**Karaciğer Fonksiyon Testleri:** Konjestif karaciğer sirozu sonrasında kan bilirubin düzeylerinde ve karaciğer enzimlerinde artış görülebilir.

**Kalp yetersizliğinde plazma seviyeleri yükselen nöroendokrin faktörler şunlardır;**

Norepinefrin	Endotelin
Epinefrin	B-Endorfin
Renin aktivitesi	Kalsitonin geni ile ilgili peptid
Anjiyotensin II	Growth hormon
Aldosteron	Kortizol
Arginin vazopressin	TNF-alfa
Nöropeptid Y	Nörokinin A
Vazoaktif intestinal peptid	Substans P
Prostaglandinler	Adrenomedülin
Atriyal natriüretik faktör	BNP ve NT-proBNP
Interlökin-1	Interlökin-6

**Akciğer Grafisi:** Kardiyomegali, pulmoner venlerin belirginleşmesi, intertisiyel gölgelerde belirginleşme, Kerley A ve B çizgileri, plevral efüzyon konjestif kalp yetmezliği'nin radyolojik bulgularıdır.

**Elektrokardiyografi:** Kalp yetmezliğinde altta yatan etiyolojik sebebi belirlemede önemlidir. EKG altta yatan iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, intraventriküler ileti anomalileri ve taşiaritmileri belirlemede faydalıdır. İntraventriküler ileti gecikmeleri, QRS süresi, QT süresi, T dalgasının durumu prognozla ilişkili EKG bulgularıdır. Elektrolit anomalilerinde meydana gelecek EKG değişiklikleri tanı ve tedavinin takibinde faydalıdır.

**Akciğer Fonksiyon Testleri:** Sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan ve semptomların kardiyak kaynaklı olmadığı düşünülen hasta grubunda faydalıdır.

**Egzersiz Testi:** Egzersiz testi, pik egzersizde oksijen ihtiyacının tespiti, fonksiyonel kapasitesinin belirlenmesi ve EKG yanıtının değerlendirilmesi açısından önemlidir. Pik oksijen ihtiyacı 14 ml/kg/dak altında olan ve/veya yaşa göre beklenen egzersiz kapasitesi %50'nin altında olan hasta grubunda prognoz kötüdür ve kalp transplantasyonu için belirleyici olarak düşünülebilir.

**Ekokardiyografi:** Ventrikül duvar hareket bozuklukları, biventriküler hipertrofi, konjenital kalp hastalıkları, infiltratif kalp hastalıklarının belirlenmesi, kapak hastalıklarının tespiti, sağ ventrikül patolojilerinin belirlenmesi, perikardiyal efüzyon, diyastolik kalp yetmezliğinin teşhisi ve takibinde ekokardiyografik inceleme önemlidir.

**Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon:** Ventrikülografik incelemeyle ejeksiyon fraksiyonu tespiti ve kalp kateterizasyonu ile elde edilecek basınç ölçümleri ventrikül performansını ortaya koymaya yardımcı olur. Ayrıca akut miyokard infarktüsü komplikasyonlarının değerlendirilmesinde ve intrakardiyak şantların belirlenmesinde de ventrikülografi önemlidir. Kapak hastalarının teşhisinde hemodinamik inceleme ve transplantasyon düşünülen hastaların tespitinde koroner anjiyografi ve sağ/sol kalp kateterizasyonu önemlidir. Konjenital kalp hastalıklarında elde edilen hemodinamik veriler, şant oranları ve ek patoloji varlığının tespiti de bu hasta grubunda önemlidir.

**Elektrofizyolojik Monitörizasyon:** Senkop, presenkop ve resüsitasyondan geçen hasta grubunda aritmi tespiti açısından elektrofizyolojik tetkikler önemlidir. Kalp yetmezliği hastalarında ventriküler aritmiler çok sık olmakta ve bu hastaların %50'sinde ani kardiyak ölüm meydana gelmektedir. Özellikle holter moniterizasyonu ve elektrofizyolojik inceleme ile saptanan ventriküler aritmilerin tedavisinde ICD kullanılmasıyla prognozda sağlanan iyileşme ayrıca antiaritmik medikasyonun seçimi ve medikal tedavi altındaki hastaların takibi bu tür ileri incelemelerin önemini artırmaktadır.

**Endomiyokardiyal Biyopsi:** Sistemik hastalık nedenli kardiyomyopati-den şüphelenilen hasta grubunda faydalıdır.

### 2.1.13.Prognoz

Tüm kalp yetmezlikli hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık %50 civarındadır. İleri dönem kalp yetmezliğinde ise yıllık mortalite %30-40 oranındadır. Kalp yetmezliğinde ölümün %90'dan fazla sebebi kardiyovasküler kaynaklıdır. En önde gelen ölüm sebepleri ise kötüleşen kalp yetmezliği (dekompansasyon) ve ani kardiyak ölümdür. MERIT-HF fonksiyonel sınıfı NYHA sınıf II olan hastalar daha çok (%64) ani ölüm ile kaybedilirken

fonksiyonel olarak NYHA sınıf IV olan hastaların ölüm nedeni daha çok (%33) pompa yetersizliğidir (26).

#### **2.1.13.1. Mortalite ile ilgili faktörler**

**Klinik faktörler:** Erkek cinsiyet, koroner arter hastalığı varlığı, yüksek NYHA fonksiyonel sınıfı, düşük egzersiz kapasitesi, yüksek istirahat kalp hızı, düşük sistolik arteriyel basınç, daralmış nabız basıncı, persistan S3 varlığı, Cheyne-Stokes solunumu, kardiyak kaşeksi, istirahatte kullanılan oksijen miktarında azalma.

**Hemodinamik faktörler:** Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, düşük sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, düşük sol ventrikül stroke work indeks, yüksek sol ventrikül dolum basıncı.

**Elektrofizyolojik faktörler:** Sık ventriküler ekstrasistol varlığı, nonsustained ventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon olarak belirlenmiştir.

#### **2.1.13.2. Kronik Stabil Kalp Yetmezliğinde Akut Dekompansasyon**

##### **Sebepleri:**

Akut miyokardiyal iskemi

Yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı

Obesite

Enfeksiyon

Atriyal fibrilasyon ve diğer aritmiler

Alkol kullanımı

Endokrinolojik anomaliler (diyabet, hipertiroidi, hipotroidi vs.)

Negatif inotropik ilaçlar (verapamil, nifedipin, diltiazem, beta bloker vs.)

Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (12).

#### **2.1.14. Koruma**

Koroner arter hastalığının kalp yetmezliğinin en sık sebebi olduğu düşünüldüğünde koroner arter hastalığı için yapılacak primer ve sekonder koruma kalp yetmezliğinin gelişme sıklığını azaltacaktır. Bu amaçla kullanılan aspirin, statinler, ACE-I, beta blokerler gibi ilaçlar, diyet ve yaşam stili modifikasyonu kalp yetmezliği görülme sıklığını azaltacaktır. Akut romatizmal ateş profilaksisi ve infektif endokardit profilaksisi gelişebilecek kapak

disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliği ve akut mekanik komplikasyonları önlemede önemlidir.

### **2.1.15. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi**

Geçen 10 yıl boyunca kalp yetmezliğine yaklaşımda önemli değişiklikler olmuştur. Güncel tedavi sadece semptomatik düzelme ile ilgilenmez, asemptomatik kardiyak disfonksiyonun semptomatik kalp yetmezliğine ilerlemesini önlemeye, kalp yetmezliğinin progresyonunu düzenlemeye ve mortaliteyi azaltmaya odaklanmaktadır. Önemli tedavi hedefleri kardiyak remodeling, nöroendokrin ve sitokin aktivasyonu, sıvı retansiyonu ve renal disfonksiyonu kapsar (36).

#### **2.1.15.1. Farmakolojik olmayan tedavi**

Genel tavsiye ve ölçümler, hastanın ve ailesinin eğitimi gibi konuları içerir. Kilo kontrolü; hastalara düzenli aralıklarla kendilerini tartmaları, 3 günde 2 kilodan fazla kilo artması gibi beklenmedik kilo alımında konsülte edilmeli, diüretik dozu ayarlanmalıdır.

**Besinsel ölçümler-Sodyum:** Na<sup>+</sup> tuzu yerine başka şeyler kullanılmalı fakat bunların potasyum içerebileceği hakkında uyarılmalıdır (36).

**Sıvılar:** İleri kalp yetmezliği olanlarda hiponatremi olsun ya da olmasın sıvı alımı kısıtlanmalıdır. İleri evre kalp yetmezliğinde 1,5-2 lt sıvı kısıtlaması önerilir (37).

**Alkol:** Alkolik kardiyomyopati den şüphelenilen olgularda alkol tüketimi engellenmelidir (37).

**Obesite:** Kronik kalp yetmezliğinin tedavisi aşırı kilolu ve obezlerde kilo vermeyi de kapsar (38).

**Anormal kilo kaybı:** İleri evre kalp yetmezliği olan hastaların yaklaşık %50'sinde klinik ya da subklinik malnutrisyon mevcuttur. Kardiyak kaşeksi, azalmış yaşam süresi için önemli bir göstergedir.

**Sigara İçme:** Sigaradan her zaman korkutulmalıdır. Sigarayı bırakma konusunda yardım kullanma için desteklenmelidir, bu destekler arasında nikotin replasman terapisi de olabilir (39).



**Seyahat Etme:** Uzun uçak uçuşları problemlere (örn.dehidratasyon, ekstremitelerde aşırı ödem, derin ven trombozu) neden olabilir, hastalar uyarılmalıdır.

**Cinsel Aktivite:** Eğer uygunsa cinsel aktiviteden önce dilaltı nitratların kullanımı ve major duygusallıktan kaçınılması tavsiye edilmelidir.

**Aşı Hakkında Tavsiye:** Pnömonokok ve influenza aşıları kalp yetmezliğini kötüleştirebilen solunum yolu enfeksiyonlarının insidansını azaltabilir (40).

**İstirahat:** Stabil kronik kalp yetmezliğinde istirahat mutlak değildir. Hastanın klinik durumu düzeldikçe aktif mobilizasyon yapılabilir.

**Egzersiz:** Zorlu izometrik egzersizler, yarışmacı, zor sporlardan uzak durulmalıdır.

### 2.1.15.2. Farmakolojik Tedavi

Birçok hastada konjestif kalp yetmezliğinin spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavi semptomları iyileştirme ve hayat beklentisini artırmaya yönelik olmalıdır (41). Aterosklerotik koroner arter hastalığı kalp yetmezliğinin en sık sebebidir. Birincil ve ikincil korunmada koroner arter hastalığına karşı alınan önlemler önem kazanır. Yapılan araştırmalarda kalp yetmezliği olan hasta grubunun 1/3'ü ACE-I (anjiotensin converting enzim inhibitörü), 2/3'ü ise beta bloker kullanmamaktadır. ACE' leri semptomatik ve asemptomatik hastalarda ilk seçenektir. Özellikle doku ACE inhibisyon gücü fazla olan ajanlar (kinapril, ramipril gibi) kullanımı daha faydalı olabilir. Spesifik kontrendikasyon yoksa tüm özellikle NYHA sınıf-II-III hastalarına ve konjesyon olmayan sınıf IV hastalara beta-bloker tedavi önerilmektedir (42,43). Deneyimler beta-1 selektif (metoprolol, bisoprolol) veya vasodilatör etkili non selektif antagonistlerin (carvedilol, bucindolol) tedavide yeri vardır. Özellikle BNP seviyelerini azaltan ve diüretik etkisi olan intravenöz ajan olan nesiritid seçilmiş vakalarda kullanılabilir (44,45). Yine intraselüler kalsiyum kullanımını arttıran levosimendan akut dekompanseasyon durumunda kullanılabilecek yeni kuşak ilaçlardır. Digoksin oral kullanılan tek inotropik ajandır. Beta adrenoreseptör agonistleri (Xamaterol, pırbüterol ve devamlı dobutamin infüzyonu) ve fosfodiesteraz inhibitörleri (milrinon, amrinon, enoximone, pimabendan, flosequinon) düzenli kullanımda olmayan ilaçlardır. Bu ilaçlar CAMP artışıyla

hücre içi kalsiyumu artırıp kontraktil cevaba sebep olurlar. Kardiyak resenkronizasyon için biventriküler kalp pili hem semptomatik hem de remodeling üzerine ve belki de mortalite üzerine faydalı etkileri nedeniyle uygun hasta grubuna kullanılabilir. Miyosit ve gen replasman tedavisi ufuktaki umut verici tedavi yöntemleridir (19).

### **Kronik Kalp Yetersizlikli Hastaların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar:**

Diüretikler

Tiyazidler

Loop diüretikleri

Potasyum tutucu ajanlar

Renin-anjiyotensin-aldosteron

sistem inhibitörleri

ACE inhibitörleri

AT reseptör blokerleri

Aldosteron antagonistleri

Beta adrenerjik reseptör blokerleri Kardiyoselektif beta blokerler

Non selektif beta blokerler

Dijital glikozidleri

Direkt vazodilatatörler

İnorganik nitratlar

Hidralazin

Kalsiyum kanal blokerleri

Vazodilatatör prostaglandinler

Natriüretik peptidler

Nörohormonal inhibitörler

İntravenöz pozitif inotropik ajanlar

Dobutamin

Fosfodiesteraz inhibitörleri

Dopamin

Sitokin inhibitörleri	Endotelin antagonistleri Nötral endopeptidaz inhibitörleri TNF-alfa inhibitörleri
Destek tedavi	Antitrombotik ajanlar Antiaritmik ilaçlar
Diğer	Nesiritid, Levosimendan

### **ACE (Anjiotensin Converting Enzim) İnhibitörleri:**

Sol ventriküler disfonksiyona bağlı semptomatik kalp yetmezliği olan bütün hastalar ACE inhibitörü kullanmalıdır. ACE inhibisyonu sağkalımı belirgin olarak uzatır, orta ve şiddetli kalp yetmezliği ve sol ventriküler sistolik disfonksiyonunda hastaneye yatışı azaltır. Sıvı retansiyonu olmadığında ilk olarak ACE inhibitörleri verilmelidir. Normotansif hastalarda sistolik ve diyastolik basınçlarda değişiklik ve serum kreatinindeki artış küçüktür. Orta dereceli böbrek yetmezliği ve görece olarak düşük kan basıncı (90 mmHg'a kadar düşük sistolik kan basıncı) ACE tedavisi için kontrendikasyon değildir. Hafif hiperkalemi ACE inhibitörlerinin kullanımı için kontrendikasyon değildir. Ancak serum potasyum seviyesinin > 5,5 mg/dl olması kontrendikasyondur. ACE inhibitörlerinin başlanması için mutlak kontrendikasyonlar bilateral renal arter stenozu ve ACE inhibitör tedavisi öncesinde anjioödem ve anüri saptanan hastalardır (46). Şiddetli öksürük ACE inhibitörlerinin kesilmesine neden olabilir. ACE inhibitörleri her zaman düşük dozda başlanmalı ve hedef doza titre edilmelidir.

### **Diüretikler:**

Diüretiklerin sağkalım üzerine etkileri kontrollü, randomize çalışmalarda araştırılmamış olmasına rağmen sıvı retansiyonu olduğunda ya da pulmoner konjesyon, periferik ödem geliştiğinde bu ajanların kullanımı gereklidir (47). Hafif kalp yetmezliği tiazid diüretiklerle tedavi edilebilir ama kalp yetmezliği arttıkça loop diüretikler genellikle gerekli olur. Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dak 'nın altına düştüğünde tiazid diüretikler daha az etkilidir, bu duruma kalp yetmezliği olan yaşlı hastalarda sık rastlanır. İleri evre kalp yetmezliğinde

tiazidiler loop diüretikler ile sinerjik etki gösterebilir ve kombinasyonda kullanılabilir. Bu kombinasyonun etkisi loop diüretiklerin dozunun artmasıyla oluşan etkinlik ve yan etkiler açısından değerlendirildiğinde daha üstündür (48).

#### **Aldosteron reseptör antagonistleri (Spironolakton):**

Aldosteron antagonizmi ileri evre kalp yetmezliğinde (NYHA 3-4) önerilmektedir. ACE inhibisyonu ve diüretiklere ek olarak sağ kalım ve morbiditeyi artırır (49). Spironolakton yüksek dozlarda diüretik ajan olarak geliştirilmiş olmasına rağmen kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Vasküler ve pulmoner fibrozisi, potasyum ve magnezyum tükenmesini, sempatik aktivasyonu, parasempatik inhibisyonu ve baroreseptör disfonksiyonunu engeller (50).

#### **Anjiotensin 2 reseptör antagonistleri:**

Anjiotensin 2 reseptör antagonistleri (ARB) semptomatik tedavi için ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda düşünülebilir. Yan etkiler ve özellikle öksürük ACE inhibitörlerinden belirgin olarak daha azdır. Böbrek fonksiyonlarının takibi ACE inhibitörlerinde olduğu kadar ARB'lerde de esastır (51).

#### **Kardiyak Glikozidler:**

Kardiyak glikozidler atriyal fibrilasyon ve sol ventriküler disfonksiyona bağlı olan ya da olmayan herhangi bir derecedeki semptomatik kalp yetmezliğinde ventriküler hızı yavaşlatmak amacıyla ve böylece fonksiyon ve semptomları düzeltmek için endikedir (52). Digoksin ve dijitoksin en yaygın kullanılan kardiyak glikozidlerdir. Farmakodinamik etkileri aynıdır ancak farmakokinetik profilleri farklıdır. Digoksinin eliminasyonu renaldir. Buna karşılık dijitoksin karaciğerde metabolize edilir ve böbrek fonksiyonlarına daha az bağımlıdır, renal disfonksiyonlu yaşlı hastalarda potansiyel olarak faydalıdır (53). Kardiyak glikozidlerin kullanımının kontrendikasyonu bradikardi, ikinci ya da üçüncü derece AV blok, hasta sinüs sendromu, Wolff-Parkinson-White sendromu, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, hipokalemi ve hiperkalsemidir (54). Serum kreatinin seviyesi normal sınırlarda ise (yaşlılarda 0.625-1.25 mg, nadiren 2,5 mg) günlük olağan digoksin dozu 0.25-0.375 mg'dır. Kronik durumların tedavisinde yükleme dozu gerekli değildir. Tedaviye 2 gün içinde

günde iki kez 0.25 mg ile başlanabilir. Renal fonksiyon ve plazma potasyumu tedaviye başlamadan önce mutlaka ölçülmelidir. Kalp yetmezliğinde günlük uygun dozlar uygun şekilde azaltılmalıdır (55).

#### **Hidralazin-İzosorbid Dinitrat:**

Vazodilatatör ajanlar kalp yetmezliğinin tedavisinde ek terapi olarak kullanılabilir. Yüksek doz hidralazin (300 mg kadar) ACE inhibisyonu olmadan yüksek doz izosorbid dinitrat ile kombinasyonun (160 mg'a kadar) mortaliteye bazı olumlu etkileri olabilir, ama kalp yetmezliği için hastaneye yatışa etkisi yoktur. Sık dozajda (her 4-6 saatte) nitratlara karşı hemodinamik tolerans (taşiflaksi) erken gelişebilir.

#### **Kalsiyum Antagonistleri:**

Genel olarak sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğinde kalsiyum antagonistleri önerilmez. Felodipin ve amlodipin ile uzun süreli güvenlik verileri sağkalıma nötral etki gösterir, eşzamanlı arteriyel hipertansiyon veya anginada ek tedavi olarak düşünülebilir (56,57).

#### **Pozitif İnotropik Ajanlar:**

İnotropik ajanlar yaygın olarak kalp yetmezliği epizotlarının şiddetini sınırlamada ya da terminal evre kalp yetmezliğinde kalp transplantasyonu için köprü olarak kullanılmaktadır. İntravenöz inotropik ajanlar kötüleşen kalp yetmezliğinin şiddetli epizotlarının hemodinamik bozukluklarını düzeltmede kullanılmaktadır. Bu nedenle en sık kullanılan ajan dobutamindir. Dobutaminin kullanımı ile ilişkili problemler taşiflaksi, kalp hızında artış ve genellikle yetersiz vazodilatatör etkidir. Benzer problemler diğer CAMP bağımlı inotropalarda da mevcuttur, örneğin amrinon, milniron veya enoksimon gibi fosfodiesteraz inhibitörleri (56). Kötüleşen kalp yetmezliğinin şiddetli ataklarının hemodinamik bozukluklarının kısa süreli düzeltilmesi için intravenöz dopamin kullanılmaktadır. Düşük dozlarda (2-5 µg/kg/ dak) böbrek kan akımını artırabilir.

#### **Antitrombotik Ajanlar:**

Antitrombotik tedavinin kalp yetmezliği olan hastalarda atriyal fibrilasyondan başka antikoagülasyonun kesin olarak endike olduğu vasküler olayları veya ölüm riskini modifiye ettiğini gösteren az kanıt vardır. Atriyal fibrilasyonu olan kalp yetmezliği hastalarında oral antikoagülanlar inme riskini

azaltır. Kalp yetmezliği olan ve yatak istirahatindeki hastalar düşük moleküler ağırlıklı heparinleri kullanmalıdır (58).

### **Beta Bloker İlaçlar:**

B-bloker ajanlar heterojenik bir gruptur ve birinin klinik etkinliği diğerlerinin etkinliğini belirlemez. Ayrıca bu ajanlar akut/kronik farmakolojik, hemodinamik ve biyolojik etki olarak da farklıdır. Fakat benzer guruplarda  $\beta$ -bloker ajanların temel özellikleri benzer olduğundan birbirine yakın klinik sonuçlar alınabileceği görölmektedir.

Tablo 3'te 4 tip  $\beta$ -bloker ajan, ilacın gelişimindeki temel özellikler ve farmakolojik özelliklerine göre tanımlanmaktadır. Birinci jenerasyon ajanlar (propranolol ve timolol) prototip olarak klinik kullanıma sunulmuştur. Selektif olmamalarına rağmen  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptörlerine eşit afinite ile bağlanırlar ve başka bir önemli klinik özellikleri yoktur. İkinci jenerasyon ajanlar  $\beta_1$  veya  $\beta_2$  selektif bloker olarak tanımlanmıştır.  $\beta_1$  selektif olanlar klinik kullanım için geliştirilmiştir. Üçüncü jenerasyon ajanlar reseptör blokajında selektif ya da non selektif davranabilirler. Çünkü bu gruptaki ajanların çoğu hipertansiyon tedavisi için geliştirilmiş olup temelde vazodilatatör etkileri vardır. Ek özelliklerinin keşfedilmesi ve bu özelliklerin kalp yetmezliği tedavi indeksini arttırdığının anlaşılması üzerine dördüncü jenerasyon ajanların ortaya çıkmasına neden olmuştur. İdeal olarak bu ajanların kombine  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  blokajı,  $\alpha_1$  blokajı, vazodilatasyon, agonizim ve reseptör modifikasyonu etkileri olmalıdır (Tablo 3) (59).

**Tablo 3.**  $\beta$  adrenerjik bloker ajanların sınıflaması

Birinci jenerasyon; $\beta_1$ ve $\beta_2$ için non selektif blokaj, kökten gelen bir özellik yok (propranolol, timolol)
İkinci jenerasyon; $\beta_1$ ve $\beta_2$ blokajı selektif, kökten gelen özellik yok (metoprolol, atenolol, bisoprolol)
Üçüncü jenerasyon; Selektif ya da non selektif; Potansiyel olarak temel özellikler, (carvedilol, bucindolol)
Dördüncü jenerasyon; Non selektif; etkinliği artırıcı ya da yan etkileri azaltıcı temel özellikler

## 2.2. KARBONHİDRAT ANTİJEN 125 (CA 125)

CA 125, over tümör hücreleri üzerinde bulunan bir glikoproteindir. Over kanserli hastaların serumunda %82' ye varan düzeylerde bulunmaktadır ve esas olarak over kanserli hastaların tanı ve izleminde kullanılmaktadır (60-64). CA 125 antijeninin sekresyonu over kanseriyle sınırlı değildir; çölemik epitelyum ve mezotelyal hücrelerde de bulunmaktadır (65,66). CA 125 düzeylerinde yükselme başta pankreas (%45–60), kolorektal (%23), biliyer sistem (%35–46) ve karaciğer (%40–70) kanseri olmak üzere çeşitli GIS tümörlerinde gösterilmiştir (67). CA 125' in çeşitli jinekolojik ve karaciğerin benign hastalıklarında da yükselmesi bu tümör belirtecinin spesifitesini çok düşürmüştür (66,68). Gebelerde ilk trimesterde, menstrüel siklusün folliküler fazında, pelvik inflamatuvar hastalık, endometriyozis ve uterus myomunda çeşitli oranlarda yüksekliği bildirilmiştir (69,70).

Daha önceden klinik, hemodinamik, EKO ile korelasyonunu göstererek potansiyel bir biyomarker olduğu gösterilen CA 125 ile ilgili olarak son dönemde yapılan çalışmalarda, KY olan hastalarda CA 125 seviyesinin plevral, perikardiyal ve asit mayisinde yüksek değerlerde olduğu saptanmıştır (71,72). Aynı zamanda, CA 125 değerleri dekompanse KKY olan NYHA 3–4 sınıfı hastalarda daha yüksek bulunmuş, ancak CA 125 seviyesi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Pulmoner konjesyonu ve periferik ödemi olan hastalarda daha yüksek CA 125 seviyeleri mevcuttur (72). CA 125 düzeyinin kalp yetmezliği ile birlikte olan plevral efüzyon ve/veya perikardiyal efüzyonla ilişkisi ve rehospitalizasyon için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir. CA 125' in kardiyak biyomarker olarak rolü geçmişte sadece bazı deneysel çalışmalarda yapılmıştır; günümüzde KY hastalarında arttığı, hastalığın ciddiyetini gösteren klinik ve ekokardiyografik parametrelerle ilişkisi ve prognostik marker olarak potansiyel rolü bulunmuştur (73).

## 2.3. BRAIN NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP)

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. B tip natriüretik peptid diğer üyeleri atriyal

natriüretik peptid (ANP), C tip natriüretik peptid (CNP) ve dendroapsis natriüretik peptid (DNP) olan natriüretik peptidler ailesine mensuptur (74). İlk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmesi sebebiyle brain (beyin) natriüretik peptid adı verilmiştir (75). Oysa takip eden araştırmalarda BNP' nin kardiyak kökenli olduğu ve yüksek konsantrasyonlarda miyokard da bulunduğu ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (76). ANP, BNP, CNP öncü prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır (77). ANP, BNP, CNP' de bulunan 17 aminoasit yapısı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir (78-81).

### **2.3.1.Kalp Yetmezliğinde BNP**

Depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan atriyal natriüretik peptiden farklı olarak BNP' nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu da BNP' yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır. Ventrikülden salınan BNP miktarının volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (82,83). Kalp yetmezliğinin erken tanı ve tedavisi, bu hastalığa sahip hastaların mortalite ve morbidite yüzdelerinin azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Asemptomatik evrede ve kalp yetmezliği gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir. Bunun yanı sıra BNP yatak başında hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi ile diğer nörohormonal aktivasyon göstergelerine göre daha avantajlıdır (84).

Kalp yetmezliğinin sınıflandırılmasında rutin olarak kullanılan birçok plan vardır. New York Kalp Cemiyetinin (NYHA) sınıflandırması aralarında en yaygın olarak kullanılanıdır (85). Hem tanı hem de sınıflandırmada BNP' nin yararlı olduğu gösterilmiştir. Acil servise dispne yakınması ile başvuran kalp yetmezliği olan 250 hastadan oluşan bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada hastaların yatak başı hızlı BNP düzeyleri ölçülmüş, klinik ve laboratuvar bulguları ile kalp yetmezliği tanısı konmuştur. KY tanısı konan hastalarda BNP düzeyi 1076 pg/ml, kalp yetmezliği olmayanlarda 38 pg/ml, kalp yetmezliği alevlenmesi olmayan ancak ventrikül disfonksiyonu gelişmiş hastalarda 141 pg/ml, KOAH



tanısı alanlarda ise 86 pg/ml saptamıştır (86). Ayrıca aynı çalışmada New York Heart Association (NYHA) sınıflamasında Evre 1'den Evre 4'e doğru gidildikçe BNP düzeyleri yükselmektedir. Bu araştırmanın sonuçlarına göre BNP düzeyi için 80 pg/ml sınır alındığında kalp yetmezliği tanısında BNP %98 sensitivite, %92 spesifite göstermiştir. BNP düzeyinin kalp yetmezliği tedavisi ile hızla düşmesi, dekompanse kalp yetmezliğinde hemodinamik izlem yerine ardışık BNP düzeyi takibinin kullanılabileceğini akla getirmektedir. İyi bir kalp yetmezliği tedavisinin serum BNP düzeyini düşürdüğü bilinmektedir. Sol ventrikül yükü uygun bir tedavi ile düşürülürse, duvar gerilimi azalır ve sonuç olarak BNP düzeyleri de düşer (87,88). Sonuç olarak BNP tanı değeri yanında iyi bir nörohormonal prognostik marker olup akut kalp yetersizliği tedavisinde, tedavi başarısının değerlendirilmesinde oldukça önemli bir nörohumoral markerdir.

**2.3.2.Acil Serviste Kullanımı:** Acil servise akut gelişen dispne yakınmasıyla başvuran hastalarda kalp yetmezliğinin diğer ayırıcı tanılardan ayırımında BNP kullanımı uygun görünmektedir. Acil servise akut dispne yakınması ile başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği ayırıcı tanısında BNP kullanılmış, bu çalışmada BNP sınır değeri 22 pg/ ml alındığında kalp yetmezliği tanısının özgüllüğü %90 duyarlılığı %93 olarak saptanmıştır (89). Yine acil servise dispne ile başvuran 1586 hastanın incelendiği başka bir çalışmada BNP değeri dekompanse konjestif kalp yetmezlikli hastalarda en yüksek, kompanse hastalarda daha az artış, normal bireylerde ise en düşük saptanmıştır. Bu çalışmada BNP sınır değeri 50 pg/ml alındığında kalp yetmezliği açısından negatif belirleyici değeri %96 saptanmıştır (90).

### 3.MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Hasta grubu

Aralık 2007 ve Temmuz 2008 arasında, prospektif olarak iskemik veya idiopatik dilate kardiyomyopatiye sekonder ADKY kötüleşmesine bağlı yatırılan devamlı hastalarda çalışıldı. Tüm hastalar takip edildi; çalışma kohortu koroner yoğun bakıma yatırılmış ve aşağıdaki kriterleri karşılayan 100 hastadan oluşmaktaydı:

1. Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili semptomatik kalp yetmezliği bulunması (Stage C) veya maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte kalp yetmezliğinin belirli semptomlarını taşıyan ilerlemiş yapısal kalp hastalığı olması (Stage D).
2. Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık duymadan devam ettirememek. İstirahat halinde devam eden semptomları bulunan ve herhangi bir fiziksel aktivite yapıldığında rahatsızlık hissi artan hastalar (New York Heart Association fonksiyonel sınıf 4).
3. Yatış sırasında ekokardiyografik inceleme sırasında sistolik disfonksiyona ait kanıt ( $EF < 40\%$ ).
4. Yatış sırasında pulmoner ödemin fiziksel bulguları: Akciğerlerde raller, effüzyon, taşikardi, takipne.

Tüm hastalar Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Kalp Yetmezliği klavuzunda tavsiye edilen prensiplere uygun olarak tedavi edildi (5). Hastaların durumunun stabilize olduğuna dair klinik bulgu elde edildiğinde Koroner yoğun Bakım Ünitesinden çıkış planlandı. (akut dönemden 2 ila 21 gün sonra): Kriterler şu şekildeydi: (a) New York Fonksiyonel Sınıfına dayanarak ortopnessiz subjektif düzelme; (b) hemodinamik stabilite:  $90 < \text{sistolik kan basıncı} < 120 \text{ mmHg}$ ; (c) atım hızı  $< 100 \text{ bpm}$ ; (d) ortam havasında puls oksimetri  $> 90\%$ ; (e) Gerekli Diürez  $> 1000 \text{ ml/gün}$ .

Denekler radyolojik plevral effüzyon varlığına göre 2 gruba bölündü: yandaş plevral effüzyonu olan grup (Grup 1); plevral effüzyonu olmayan grup (Grup 2).

Dışlama kriterleri şu şekildeydi: renal disfonksiyon (hemodializ tedavisi var veya yokken serum kreatinin >1.5 mg/dL olması) sirotik karaciğer hastalığı, hipoalbüminemi, malignensi, romatik kapak hastalığı, konstriktif perikardit, hypotiroidizm, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, parapnömonik effüzyon ve ampiyem, tüberküloz hikayesi, pulmoner emboli, asbeste maruziyet öyküsü.

Çalışma Helsinki Deklarasyonunda anahtarları çizilen prensiplerle uyumluluk göstermektedir. Bu çalışma etik kurul (Tarih: 05.03.2008 karar no: 03-2008/ 33) tarafından onaylanmış ve çalışmaya katılımdan önce tüm hastalardan imzalı onaylı izin belgesi alınmıştır. Klinik stabilite sağlandıktan sonra tüm hastaların PA göğüs radyografisi çekildi.

Plevral effüzyonun derecelendirilmesi şu şekilde sınıflanmıştır. PA radyografisinde posterior kostofrenik sinüste belirli kapanma kanıtlanmış ise, plevral effüzyon “küçük” olarak sınıflandırıldı. Eğer effüzyon hemitoraxın alt kısmını kaplamış fakat PA görünümünde 4. kostayı geçmemiş ise orta boyutta effüzyon olarak sınıflandırıldı. Masif effüzyonlar ise PA görünümde 4.kostanın üzerine kadar yayılmış effüzyonlar olarak sınıflandırıldı.

Hospitalizasyondan sırasında ve altı ay sonra NT-proBNP, CA 125 ve biyokimya (kan üre azotu, kreatinin, karaciğer enzimleri, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL), hemoglobin değerleri için kan alındı. EKG, göğüs filmi, EKO yapıldı.

### **3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme**

Acil polikliniğine başvuran hastalara ilk 4 saat içerisinde transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi. (Vivid 7, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norveç). Tüm hastalar M-mod, 2 boyutlu ve doppler ekokardiyografiyi kapsayan ayrıntılı bir incelemeden geçirildi. Sol atriyal çap parasternal uzun aks bakışından tahmin edildi. Sol ventriküler (LV) end-sistolik ve end diastolik hacimler ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) apikal dört çember bakışında Simpson'un modifiye tek düzlem metodu kullanılarak hesaplandı. Kontrole gelen tüm hastalarda aynı teknikte transtorasik ekokardiyografi yapıldı.

### **3.3.Kanların Alınması ve Çalışılması**

Kan örneği, kısa bir polietilen kanül yardımıyla antekübital venden alındı. Test tüpleri buza yerleştirildi ve hızla santrifüje edildi. Plazma örnekleri analize kadar - 80°C'de saklandı. Serum CA 125 düzeyleri ticari test kitleri kullanılarak belirlendi (Immulate 2000 Analizör, Los Angeles, USA). Plasma NT-proBNP düzeyleri Stratus CS STAT Florometrik Analizör kullanılarak ölçüldü (Dade Behring, Newark, USA).

### **3.4.İstatistiksel Analiz:**

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 10,0 kullanılarak analiz edildi. Nümerik değerler ortalama  $\pm$ SD veya örnek büyüklüğünün bir oranı şeklinde ifade edildi. Çift değişkenli analiz için, değişkenler parametrik olduğunda ortalamaların farkı testi (Student's t-test) kullanıldı; iki kategoriden fazla değişken olduğunda, tek yönlü ANOVA testi uygulandı. Farklı değişkenler sayı veya yüzde olarak ifade edildi ve Ki-kare testi uygulanarak karşılaştırıldı. Ölçülen veri belirgin olarak asimetric olduğundan (Ca 125 ve NT-proBNP), tüm değişkenler medyan eşdeğer ayrımlar arası aralıkta ifade edildi. Alt gruplar arasındaki farklar non-parametrik Mann-Whitney U testi uygulanarak analiz edildi. İki değişken arasındaki korelasyon değişkenlerin normal (parametrik) dağılıma uyup uymadığına dayanan Pearson testi yardımıyla çalışıldı. Birikimli mortalite eğrileri Kaplan–Meier metodu kullanılarak tahmin edildi. Sonlanma noktaları için potansiyel risk faktörlerini belirlemek amacıyla bir tek değişkenli ve çok değişkenli model oluşturularak Cox Regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Tüm analizlerde p <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4- BULGULAR

Çalışmamızın evreni 59'u erkek ve 41'i kadın olmak üzere toplam 100 hastadan oluşmaktadır. Hastaların en küçüğü 42, en büyüğü 82 yaşında olup; ortalama yaş  $65\pm 10$  olarak belirlendi. Hastaların temel klinik özellikleri, risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar, laboratuvar ve ekokardiyografik karakteristikleri plevral efüzyon varlığına ve yokluğuna göre (Tablo-4)'de listelendi.

**Tablo 4.** Hastaların yatış sırasında klinik durum, risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar, laboratuvar ve ekokardiyografik karakteristikleri.

	<b>Plevral efüzyon (+) (n=47)</b>	<b>Plevral efüzyon (-) (n=53)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	66±10	64±9	NS
<b>Kadınların%'si</b>	36	45	NS
<b>DM (%)</b>	57	51	NS
<b>İnsülin kullanımı (%)</b>	25	22	NS
<b>Dilate KMP (%)</b>	89	88	NS
<b>Hipertansiyon (%)</b>	27	24	NS
<b>Sigara (%)</b>	48	18	0.003
<b>History CABG (%)</b>	17	22	NS
<b>Beta bloker (%)</b>	53	69	0.08
<b>ACE inh (%)</b>	87	70	0.03
<b>Digoksin (%)</b>	53	43	NS
<b>Diüretik (%)</b>	100	85	0.005
<b>Statin (%)</b>	14	26	NS
<b>Amiadarone (%)</b>	4	2	NS
<b>Atriyal fibril. (%)</b>	17	8	NS
<b>VT (n)</b>	1	2	NS
<b>Hgb(g/dL)(ortalama)</b>	12±1.7	13±1.9	NS
<b>T.Kolest. (ortalama)</b>	160±59	168±52	NS
<b>LDL-C (ortalama)</b>	97±41	113±88	NS
<b>HDL-C (ortalama)</b>	35±10	39±22	NS
<b>Trigliserid(ortalama)</b>	153±77	185±38	NS
<b>Kreatinin (ortalama)</b>	1.1±0.9	1.2±0.7	NS
<b>EF (%)</b>	34±7	33±7	NS
<b>LVEDD (cm)</b>	5.8±09	5.7±08	NS
<b>LVESD (cm)</b>	4.1±1.3	4.2±1.2	NS

Her iki cinsiyette de yaş ortalaması benzerdi. Hastaların %47'sinde plevral efüzyon saptandı. Plevral efüzyonun dağılımı şu şekildeydi: hafif (n=29) efüzyon (13'ü sağ hemitoraksa izole, 16'sı karşı); orta dereceli (n=15) efüzyon (3'ü sağ hemitoraksa izole, 1'i sol hemitoraksa izole, 11'i karışık); masif (n=3) efüzyon (2'si karışık, 1'i sağ hemitoraksa izole).

Tüm hastalar Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine yatıştan 6 ay sonraya kadar takip edildi. 6 aylık takip sırasında toplam 27 ölüm gerçekleşti (13'ü plevral efüzyon olmayan gruptan, 14'ü plevral efüzyon olan gruptan).

İki grup arasında ekokardiyografik karakteristikler ve rutin biyokimya bulguları açısından herhangi bir fark görülmedi.

Plevral efüzyon olan ve olmayan hastalarda Serum CA125 ve NT pro-BNP düzeyleri Tablo 5'de gösterilmiştir. Plevral efüzyonlu hastalarda, CA 125 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseliş trendi tespit edildi.

**Tablo 5.** Plevral Efüzyonu olan ve olmayan hastalarda CA 125 ve NT pro-BNP düzeyleri.

	<b>Plevral efüzyon (negatif) (n=53) ortanca (IQR)</b>	<b>Plevral efüzyon (pozitif) (n=47) ortanca (IQR)</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
<b>CA 125</b>	27.8 (79.7)	63.9 (211.1)	0.074
<b>NT pro-BNP</b>	6640.8 (13368.6)	6737.1 (16108.2)	0.310

IQR: Eşdeğer ayrımlar arası aralığı

a Mann Whitney U testi.

Plevral efüzyonunun hastanede mortalite ve hospitalizasyon üzerine etkileri Tablo 6'de gösterilmiştir. Plevral efüzyonun hastane içi mortalite ve hospitalizasyon süresine etkisi saptanmadı.

**Tablo 6.** Plevral efüzyonun hastane içi mortalite ve hospitalizasyon üzerine etkisi.

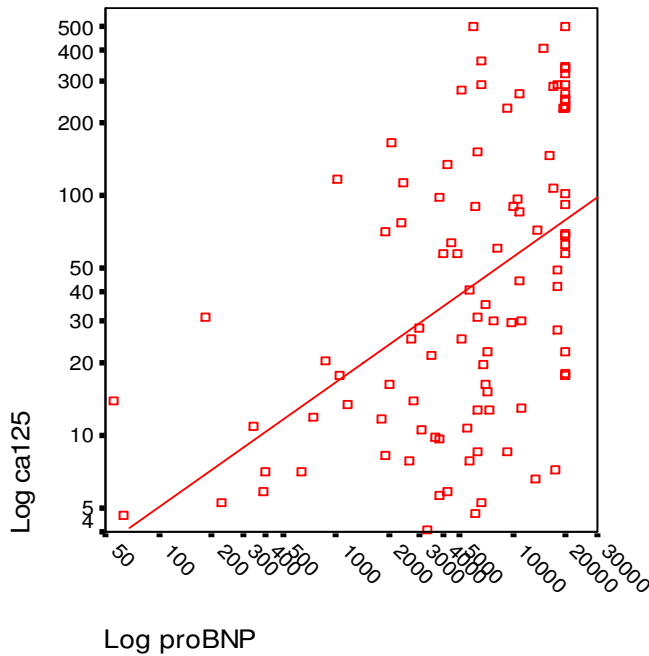
	<b>Plevral efüzyon (negatif) (n=53)</b>	<b>Plevral efüzyon (pozitif) (n=47)</b>	<b>p</b>
<b>Hastane içi mortalite</b>	3 (%7.7)	1 (%2.1)	0.325 <sup>a</sup>
<b>Hastanede yatma süresi<sup>c</sup></b>	9 (1-74)	8 (2-55)	0.975 <sup>b</sup>

a Fisher's Exact test.

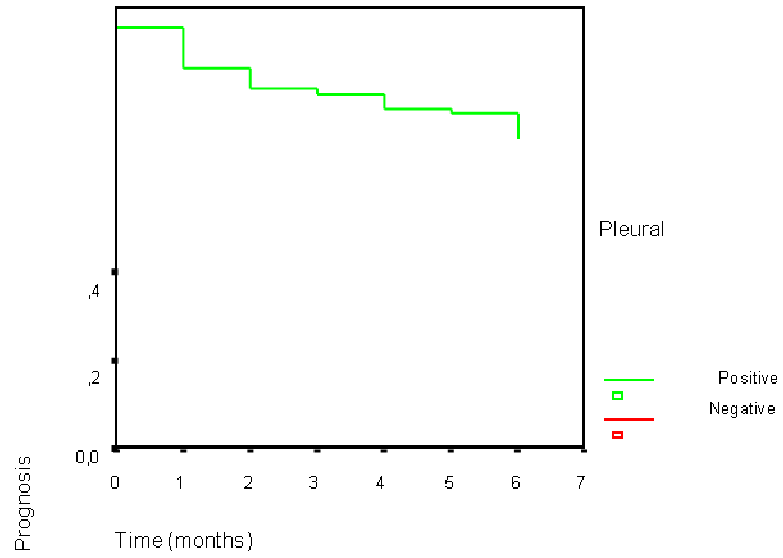
b Mann Whitney U test.

c Veriler medyan olarak verilmiştir (min-max)

CA125 ve NT pro-BNP düzeyleri arasında plevral efüzyondan bağımsız güçlü bir korelasyon saptandı (Şekil 1).

**Şekil 1.** Ca 125 ve NT pro-BNP arasındaki korelasyonun dağılım eğrisi gösterilmiştir.

6 aylık prognoz plevral efüzyonu olan ve olmayan hastalarda benzer olarak bulundu. Şekil 2’de plevral efüzyonlu ve plevral efüzyonsuz hastalar için sağkalım eğrileri gösterilmektedir.



**Şekil 2.** Plevral efüzyonu olan ve olmayan hastalarda sağkalım eğrileri gösterilmiştir

Tek değişkenli Cox Regresyon modeli plevral efüzyonun 6 aylık takipte mortaliteye herhangi bir etkisinin bulunmadığı saptandı ( $p=0.400$ ).

6 aylık takipte CA 125 düzeyindeki her 50 Ünite/L artış mortalite olasılığını 1.29 (1.13-1.47) kat ( $p<0.001$ ); NT pro-BNP düzeyindeki her 1000 mg/dL artış mortalite olasılığını 1.08 (1.03-1.14) kat artırdığı saptandı ( $p=0.004$ )(Tablo 7).



**Tablo 7.** Plevral efüzyon, CA 125 ve NT pro-BNP nin 6-aylık prognoz üzerine etkileri (Tek değişkenli Cox regresyon analizi).

	Rölatif Risk	Wald	p	%95 Güvenirlilik Aralığı (RR)	
				alt limit	üst limit
<b>Plevral efüzyon</b>	1.393	0.709	0.400	0.644	3.014
<b>CA 125<sup>a</sup></b>	1.288	13.811	<0.001	1.127	1.473
<b>NT pro-BNP<sup>b</sup></b>	1.083	8.360	0.004	1.026	1.143

Çok değişkenli Cox regresyon analizi 6 aylık takip döneminde de plevral efüzyonun prognoz üzerine anlamlı olmayan etkisinin sürdüğünü göstermekte, bununla birlikte tek değişkenli Cox Regresyon modelinde görülen NT-proBNP'nin prognoza etkisinin 6 aylık takip döneminde kaybolduğunu göstermektedir. Öte yandan yalnızca CA 125'in 6 aylık takip sürecinde prognoz üzerine etkisi olduğu saptandı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Plevral efüzyon, CA 125 ve NT pro-BNP'nin 6-aylık prognoz üzerine etkileri (Çok değişkenli Cox regresyon analizi).

	Rölatif Risk	Wald	p	%95 Güvenirlilik Aralığı (RR)	
				alt limit	üst limit
<b>Plevral efüzyon</b>	1.200	0.211	0.646	0.552	2.611
<b>CA 125<sup>a</sup></b>	1.222	6.430	0.011	1.047	1.427
<b>NT pro-BNP<sup>b</sup></b>	1.049	2.432	0.119	0.988	1.113

a CA 125 düzeyinde her 50 U/L'lik artış

b NT pro-BNP düzeyinde her 1000 pg/dL'lik artış

## 5. TARTIŞMA

Dekomponze kalp yetmezliği plevral efüzyonu bulunan ve bulunmayan hastalarda risk değerlendirmesi önemli olabilir. Bu alışma ADKY'ne eşlik eden plevral efüzyonun sağkalım üzerine etkisini ve CA 125 ve NT-proBNP düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması amacıyla tasarlanmıştır. Bu biyomarkerların risk değerlendirmesi için optimal eşik değer üzerine spesifik etkileri de ayrıca değerlendirilmiştir.

Biz bu çalışmamızla şu önemli bulguları gösterdik: (95) DKY' ye eşlik eden plevral efüzyonun hospitalizasyon süresi, mortalite ya da rehospitalizasyon üzerine hiçbir etkisi bulunmamaktadır (96). Plevral efüzyonu olan hastalarda CA 125 düzeylerinde istatistiksel olarak önemsiz bir yükseliş trendi mevcuttur (97). Plevral efüzyonu olan ve olmayan hastalarda NT-proBNP düzeyleri değişik bulunmadı (98). CA 125 düzeyleri plevral efüzyon varlığından bağımsız olarak NT-proBNP düzeyleri ile güçlü korelasyon göstermekteydi (99).

Tek değişkenli Cox oransal-risk regresyon analizine göre CA 125 ve NT pro-BNP düzeyleri DKY' li hastalarda klinik yan etkilerin tahmin edilmesinde kullanılabilir bağımsız değişkenlerdir (101). Çok değişkenli Cox oransal-risk regresyon analizine göre sadece CA 125 değeri 6 aylık takiplerde mortaliteyi tahmin etmede tek bağımsız değişken olduğu belirlenmiştir.

Dekompanstasyon evresini takiben yüksek mortalite düzeyleri görölmesine rağmen risk değerlendirmesi rutin olarak uygulanmamaktadır. Bunun başlıca sebebi ise uygun biyomarker sayısının kısıtlılığıdır. DKY' nin ciddiyetini belirleyecek, terapötik yaklaşıma kılavuzluk edecek ve kronik kalp yetmezliğinin klinik sonuçlarını tahmin edecek biomarkırların varlığı kesinlikle çok faydalı olacaktır (101). Plevral efüzyonun potansiyel sebepleri çok çeşitli olmasına rağmen bunların arasında en sık görölünen konjestif kalp yetmezliğidir (102). Kalp Yetmezliği olan hastalar acil tedavi gerektiren DKY sürecini sıkça geçirirler. Plevral boşluk parietal plevra ile visseral plevra arasındaki potansiyel

boşluktur. Normalde bu boşluktaki sıvı miktarı 20 mL'den azdır. Sağ veya sol kalp yetmezliği olan hastalarda artmış plevral kapiller filtrasyon oluşur. Bu vakalarda ya kapiller hidrostatik basınç artmıştır ya da transuda oluşumuna yol açan pulmoner ödemin emilimi mevcuttur ve sonuçta bu boşlukta normal yollarla atılamayacak kadar artmış sıvı birikimi oluşur (103). Kalp yetmezliği plevral efüzyon gibi bir durumla komplike hale geldiğinde bu hastalar için tedavinin uygulanması ve planlanması komplike bir hal alır. Bu hastalara yaklaşım oldukça zordur.

Plevral efüzyon genellikle dispne ile ilişkili olup akciğer volümünü düşürebilir, solunum sistemi üzerinde kardiyovasküler sistemi de etkileyecek önemli etkilerle sonuçlanabilir (104). Şimdiye kadar, DKY'li hastalarda plevral efüzyonun prognostik değeri plevral efüzyonu olmayanlarla karşılaştırmalı olarak herhangi bir çalışmada rapor edilmemişti. Bu yüzden bu çalışmanın ana hedefi hastaneye DKY tanısıyla yatırılan hastalarda plevral efüzyon varlığının tek başına hastane içi akıbeti, bunun yanında rehospitalizasyon ve mortaliteyi tahmin ettirme becerisinin değerlendirilmesiydi. 6 aylık bir takip sürecinde plevral efüzyonun bu sonuçları tahmin ettirmek gibi bir rolü olmadığını gösterdik. İkincil amaç olarak ise CA 125'in plevral efüzyona katkısı ve NT-proBNP düzeyleri ile ilişkisinin araştırılmasıydı. Plevral efüzyonlu hastalarda CA 125 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamsız bir yükseliş trendi bulunması rağmen daha önemlisi bu çalışmada CA 125' in bağımsız prognostik rolünü bulduk. Bu çalışma DKY hastalarda artmış CA 125 düzeylerinin kötü prognostik değeri olduğunu savunan önceki çalışmaları desteklemektedir (10,73). Akut kalp yetmezliği tanısıyla yatırılan hastalardan bakılan serum CA 125 düzeylerinin mortalitenin 6 aya kadar olan takiplerde bağımsız tahmin ettiricisi olduğu Nunez ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (10). Bu çalışmada CA 125'nin tanısal kesinliği NT-proBNP ile korele değildi. İlerlemiş kronik kalp yetmezliği olan 95 hastalık bir çalışmada CA125'in artmış serum düzeyleri kronik kalp yetmezliğinin ciddiyeti ile ilişkili ve rehospitalizasyonun bağımsız belirleyici olarak bulunmuştur. Fakat bizim çalışmamızın tersine onlar CA 125'in mortalite üzerine herhangi bir etkisini bulamamışlardı (73). Bu uyumsuzluk bizim hastalarımızda daha ilerlemiş kalp yetmezliği olduğu durumuna dayandırılabilir.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde bu çalışmada da plevral efüzyonlu hastalarda CA 125 düzeylerinde bir artış trendi izlenmiştir (73).

Çalışmamızda 5 hastanın ekokardiyografisinde hafif ile orta derece arasında değişen perikardiyal efüzyona ilişkin kanıt bulunmuştur. Bu hastalarda CA 125 seviyeleri yüksek olup CA 125 seviyelerinin perikardiyal efüzyonla ilişkili olduğu raporuyla uyumlu bulundu (72).

Kalp yetmezliğinde CA 125'in artan düzeylerinin sebebi henüz bilinmemektedir. CA 125 perikardiyal, plevral ve peritoneal efüzyonlarda artmış olarak bulunmuştur (64,71,72). Plevral efüzyonlu hastalarda CA 125 düzeylerinde istatistik olarak önemsiz bir artış trendi tespit ettik. Yine de bizim çalışmamızda CA 125 plevral efüzyondan bağımsız bir prognostik marker olarak bulunmuştur. Bundan dolayı, bizce CA 125'in tek ana kaynağı Türk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada öne sürüldüğü gibi plevral serozal üretim kapasitesidir (71).

CA 125 artışının kaynaklarından birinin sistemik ve pulmoner venöz basınçtaki artışa bağlı olarak CA 125 sentez etme kabiliyeti olan mezotelyal hücrelere sahip olan plevral seroza olduğuna kesinlikle katılmaktayız (71). Hatta sıvı birikimi olmasa bile kronik kalp yetmezliğinde görülen artmış sitokin stimülasyonunun bile mezotelyal hücrelerden CA 125 üretimini arttırabileceği söylenmektedir (107,108). Doğrusu, bizim çalışmamız da bu önermeyi desteklemektedir. Birçok çalışma kalp yetmezliğinde inflamatuvar markerlerin plazma seviyelerinin arttığının altını çizmiştir (109,110). Bizim çalışmamızda anlamlı plevral efüzyon yokluğunda dahi CA 125 düzeylerinde artış olduğunu saptadık. Kronik kalp yetmezliğinde artmış olarak gözlenen interlökin 6' nın CA 125 üretiminde önemli bir rol oynadığı önerilmiştir. Bunun dayanağı CA 125 üreten hücrelerin proliferasyonun bu sitokinle stimüle edildiğini öneren verilerin varlığıdır.

Son yıllarda Duman ve arkadaşları CA 125 düzeyleri ile ciddi mitral stenoz arasında sağlıklı kontrollere kıyasla yakın ilişki olduğunu rapor etmiştir (111). Önceden serum inflamatuvar sitokinlerinin ciddi kronik romatizmal kapak

hastalığında arttığını ve bu hastalıkta fonksiyonel kapasite ile güçlü şekilde korele olduğunu belirtmiştik (112,113). Birlikte ele alındığında ilerlemiş kalp yetmezliğinde CA 125 artışının altında yatan önemli bir mekanizmanın aktive inflamatuvar sitokinlerden geldiğini düşündük.

## 6. SONUÇ

CA 125 değerleri plevral efüzyonlu dekompanse kalp yetmezlikli grupta istatistiksel olarak anlamlı olmayan yükseklik bulundu ( $p>0,05$ ).

NT-ProBNP değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Plevral efüzyon dekompanse kalp yetmezlikli hastalarda hastane içi mortalite ve hospitalizasyon süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmamıştır ( $p>0.05$ ).

Plevral efüzyon dekompanse kalp yetmezlikli hastalarda altı aylık takipte mortaliteye üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmamıştır ( $p=0.400$ ).

CA125 ve NT pro-BNP düzeyleri arasında plevral efüzyondan bağımsız istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ( $p< 0.05$ ).

CA125 ve NT pro-BNP düzeylerinin DKY' de prognoz ve risk değerlendirmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ( $p< 0.05$ ).

NT pro-BNP düzeylerinin DKY' de prognoza etkisinin altı aylık takip döneminde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

CA 125'in düzeylerinin DKY' de altı aylık takip sürecinde prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ( $p< 0.05$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Stevenson LW: The limited availability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989;261:884-888.
2. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart*. 2003;89:605-609.
3. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart*. 2000;83:505-510.
4. Scuticchio D, Lagioia R, Ricci A, Clemente M, Boni L, Rizzon P. et al. Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with left ventricular dysfunction. The role of the New York Heart Association classification, cardiopulmonary exercise testing, two-dimensional echocardiography and Holter monitoring. *Eur Heart J*. 1994;15:1089-1095.
5. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95:2660-41.
6. Nägele H, Bahlu M, Klapdor R, Schaeperkoeter D, Rödiger W. CA 125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J*. 1999;137:1044–1049.
7. Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, Goranitou GS, Sifaki MD, Grassos HE. Et al. The significance of CA 125 levels in patients with congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(2):199–203.
8. Varol E, Ozaydin M, Dogan A, Kosar F. Tumour marker levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):840–843.
9. Faggiano P, D'Aloia A, Brentana L, Bignotti T, Fiorina C, Vizzardi E, Dei Cas L. Et al. Serum levels of different tumour markers in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(1):57–61.
10. Núñez J, Núñez E, Consuegra L, Sanchis J, Bodí V, Martínez A, et al. Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart*. 2007;93:716–721.

11. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med.* 2004;164:1978-1984.
12. Textbook of Cardiovascular Medicine Eric J. Topol Lippincott Williams and Wilkins 1998 Section VI Heart Failure and Transplantation. Page 2179-2227. *Manuel of Cardiovascular Medicine* E.J. Topol Lippincott Williams and Wilkins 2004 second edition Heart Failure and Transplantation Page 101-175.
13. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow Chapter. 19-26 Page 457-652.
14. Katz AM. Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1990;322:100-110.
15. Eichna LW. The George Brown memorial lecture: Circulatory congestion and heart failure. *Circulation.* 1996;22:864-886.
16. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(7):1565-1574.
17. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. *Arch Intern Med.* 1996;156:147-157.
18. Baig K, Mahon N, McKenna W. The Pathophysiology Advanced Heart Failure *Am Heart J.* 1998;135:216-230.
19. Braunwald E. Congestive Heart Failure: A Half Century Perspective *European Heart J.* 2001;22:825-836.
20. Katz AM. The cardiomyopathy of overload; a major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1990;332:100-110.
21. Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt BJ, Allen PD, Alpert NR. Altered myocardial force frequency relation in human heart failure. *Circulation.* 1992;95:1743-1750.
22. Pieske B, Krestchman B, Meyer M. Alterations in intracellular calcium handling associated with inverse force frequency relation in human dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1995;92:1169-1178.
23. Bristow MR, Minobe WA, Reynolds MV. Reduced beta 1 receptor Messenger RNA abundance in failing human heart. *J Clin Invest.* 1993;92:2737-2745.



24. Drexler H, Coats AJS. Explaining fatigue in congestive heart failure. *Ann Res Med*. 1996;47:241-256.
25. Francis GS. Changing the remodeling process in heart failure; basic mechanism and laboratory results. *Curr Opin Cardiol*. 1998;13:156-161.
26. Baig K, Mahon N, McKenna W. The Pathophysiology Advanced Heart Failure *Am Heart J*. 1998;135:216-230.
27. Cohn JN, Archibald DG, Franciosa SA. Effects of vazodilator therapy mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Eng J Med*. 1986;314:1547.
28. Grog R, Pocker M, Pitt B. Heart failure 1990's: evaluation of major public health problem in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(7):13-18.
29. National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) 1988-1994, CDC/NCHS and the American Heart Association.
30. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18:208-225.
31. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB. The epidemiology of heart failure; the Framingham study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:6-13.
32. Konstom M, Drarup K, Baker D. Heart failure evaluation care of patients with left ventricular systolic dysfunction. Clinical practice guideline No.11 AHCPH Publication No.94-0612. Rockville Maryland USA. Agency for health care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services:1994.
33. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfefer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J*. 1991;121:1852-1853.
34. Bonow RA, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause dysfunction congestive heart failure: mechanisms and management. *An Intern Med*. 1992;117:502-510.
35. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil JJ. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation*. 1988;77:607-612.
36. Good CB, McDermott L, McCloskey B. Diet and serum potassium in patients on ACE inhibitors. *JAMA*. 1995;274:538.

37. Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ. Light to moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1753-1759.
38. Anker SD, Chua TP, Ponikvoski P. Hormonal changes and catabolic / anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation.* 1997;96:526-534.
39. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2000;86:175-181.
40. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, Strieker BH. Drug induced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1152-62.
41. Cardiology Michael H. Crawford, Jhon P. DiMacro Mosby 2001 Section V Heart Failure and Cardio. 2001;1(1):1-18.
42. CIBIS-II investigators and committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. A randomized trial. *Lancet.* 1999;353:359.
43. MERIT-HF Study group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet.* 1999;353:2001.
44. Textbook of Cardiovascular Medicine Eric J. Topol Lippincott Williams and Wilkins 1998 Section VI Heart Failure and Transplantation Page, 2179-2327.
45. Manual of Cardiovascular Medicine E.J. Topol Lippincott Williams and Wilkins 2004 second edition Heart Failure and Transplantation Page 101-175.
46. Ljungman S, Kjeksus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study—CONSENSUS— Trial. *Am J Cardiol.* 1992;70:479-487.
47. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail.* 1996;2:133-139.
48. Channer K.S, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J.* 1994;71:146-150.
49. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension.* 1994;24:571-575.

50. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res.* 1997;35:30-34.
51. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet.* 2000;355:637-645.
52. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000;2:614-612.
53. 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.
54. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:303-310.
55. Cohn JN, Ziesche S, Smith R. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation.* 1997;96:856-863.
56. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail.* 2000;2:209-212.
57. Hampton JR, van Vekhuisen DJ, KJeber FX. For the Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet.* 1997;349:971-977.
58. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 1996;17:674-681.
59. Fowler MB, Bristow MR. Rationale for beta-adrenergic blocking drugs in cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1985;55:120-124.
60. Faggiano P, D'Aloia A, Bignotti T, Dei Cas L. One biologic marker (carbohydrate antigen-CA 125), two different disease (ovarian cancer and congestive heart failure): practical implications of monitoring CA 125 serum levels. A case report. *Ital Heart J.* 2001;(4):497-499.
61. Bast RC, Klug TL, Jonh ES, Jenison E, Nilof JM, Lazarus H. et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epitheliomyal ovarian cancer. *N Eng J Med.* 1983;309(15):883-887.

62. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Et al. Reactivity of a monoklonal antibody with ovarian carcinoma. *J Clin Invest.* 1981;68(5):1331–1337.
63. Kenemans P, Yedema CA, Bon GG. CA 125 in gynecological pathology: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;49:115–1124.
64. Sevinc A, Buyukberber S, Sari R, Kinoğlu Y, Turk HM, Ateş M, ve ark. Elevated serum CA units. *Gynecol Oncol.* 2000;76:141–142.
65. Antony W. Burch, Nicole A, Massol, Alex A, Pappas. Tumor markers in Clinical Chemistry. Principles, procedures, correlations. Michael L. Bishop Janet L. Dubben, Engel Kirk Edward P. Fody, Eds. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, *Gynecol Oncol.* 2000;(4):522–536.
66. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumor-associated antigen. A review of the literature. *Hum Reprod.* 1989;4(1):1–12.
68. Bischof P. What do we know about the origin of CA 125? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;49(1/2):93–98.
69. Hopman EH, Helmeershtots TJ, Bunfrer JM, Ten Bukkel Huinink WW. Highly elevated serum CA 125 levels in a patient with cardiac failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;48:71–83.
70. Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoeter D, Rodiger W. CA 125 and its relation cardiac function. *Am Heart J.* 1999;137:1044–1049.
71. Turk HM, Pekdemir H, Buyukberber S, Sevinc A, Camci C, Kocabas R, et al. Serum CA 125 levels in a patients with chronic heart failure and accompanying pleural fluid. *Tumor Biology.* 2003;24:172–175.
72. Sevinc A, Camci C, Turk H.M, Buyukberber S. How to interpret serum CA 125 levels in a patient with serozal involvement? A clinical dilemma. *Oncology.* 2003;65:1-6.
73. Kouris TN, Kontogianni DD, Papoulia PE, Goranitou SG, Zaharo DI, Grassos AH. Et al. Clinical and prognostic value of elevated CA 125 levels in patients with congestive heart failure. *Hellenic J Cardiol.* 2006;47:269–274.
74. Han B, Hasin Y. Cardiovascular Effect of Natriuretic Peptides and Their Interrelation with Endothelin 1. *Cardio Drugs Ther.* 2003;17:41-52.
75. Sudoh T, Kangawa K, Minamino M, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988;332:78-81.

76. Suga S, Nakao K, Hosoda K. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992;130:229-39.
77. Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic Peptides. *New England J Med*. 1998;339:321-328.
78. Yandle T. Biochemistry of natriuretic peptides. *Intern Medi*. 1994;135:561-576.
79. Cheugn BMY, Kumara CR. Natriuretic peptides-revelance in cardiac disease. *JAMA*. 1998;280:1983.
80. Steirn BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart diesase. *J Am Heart*. 1998;135:914-923.
81. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A. 'A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with fallign wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Failure*. 2001;7:21-29.
82. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Ihatsu Y, Kishmto I. Et all. Rapid transcriptional evaluation and early mRNA turnover of BNP cardiocyte hypertrophy :evidence for BNP an emergency cardiac hormone aganist riculer overload. *J Clin Invest*. 1995;96:1280-1286.
83. Luhnner A, Stevens TL, Borgeson DD. Differential atrial and ventricular pession of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol*. 1998;274:1684-1692.
84. Peacock WF. The B type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clic J Med*. 2002;69:243-251.
85. Criteria Committe of the New York Heart Association Functional capacity and objective assesment in Normenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great lessels. 9nd Ed. Braun and Co Boston. *Cleve Clic J Med*. 1994;12:253-259.
86. Maisel A. B type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clinics*. 2001;19:557-571.
87. Stanek B, Frey B, Hulsman M. Prognostic evaluation of neuro- hormonal levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:436-42.
88. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K. Effects of spiranolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1228-1233.

89. Davis M, Espiner E, Richards G. Plasma brain natriuretic peptide in assesment of acute dyspnea. *Lancet*. 1994;343:440-444.
90. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM. Rapid measurement of B type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med*. 2002;347:161-167.
91. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q. et al. B-type natriuretic peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med*. 2002;39:131-8.
92. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B. et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105:2392-7.
93. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J. et al. for the Australia–New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999;99:786-92.
94. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T. et al. High levels of plazma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1587-93.
95. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290:2581-2587.
- 96- Cleland JG, Swedberg K, Cohen-Solal A, Cosin-Aguilar J, Dietz R, Follath F. et al. The Euro Heart Failure Survey of the EUROHEART survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York. *Eur J Heart Failure*. 2000;2:123-132.
97. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail*. 1999;1:229-241.
98. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur Heart J Fail*. 2001;3:315-322.
99. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of

Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-1140.

100.Seo T, Ikeda Y, Onaka H, Hayashi T, Kawaguchi K, Kotake C, et al. Usefulness of serum CA 125 measurement for monitoring pericardial effusion. *Jpn Circ J*. 1993;57(6);489-94.

101.De Virginy DR. Novel and potential future biomarkers for assessment of the severity and prognosis of chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2006;11:333-344.

102 .Woodring JH. Distribution of Pleural Effusion in Congestive Heart Failure: What Is Atypical? *South Med J*. 2005;98:518-523.

103.Rahman NM, Chapman SJ, Davies RJ. Pleural effusion: a structured approach to care. *Br Med Bull*. 2004;72:31-47.

104.Ferrer J, Roldan J. Clinical management of the patient with pleural effusion. *Eur J Radiol*. 2000;34:76-86.

105.Cacoub P, Le Thi HD, Wechesler B, Chapelon C, Auperin A, Gandjbakch I, et al. Chronic constrictive pericarditis responsible for an increase of CA 125 levels, two cases. *Presse Med*. 1990;19(37):1712-14.

106.Lindgren J, Kuusela P, Hellstrom PP, Petterson T, Klockars M. The ovarian cancer associated antigen CA 125 in patients with pleural effusions. *Eur J Cancer Clin Onkol*. 1998;24:737-39.

107. Kubonishi I, Bandoashi K, Murata N, Daibata M, Ido E, Sonobe H, et al. High serum levels of CA125 and interleukin-6 in a patient with Ki-1 lymphoma. *Br J Haematol*. 1997;98:450-452.

108.Kosar F, Aksoy Y, Ozguntekin G, Ozerol I, Varol E. Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:270-274.

109. Gwechenberger M, Hülsmann M, Berger R, Graf S, Springer C, Stanek B, et al. Interleukin- 6 and B-type natriuretic peptide are independent predictors for worsening of heart failure in patients with progressive congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:839-844.

110.Kell R, Haunstetter A, Dengler TJ, Zugck C, Kübler W, Haass M, et al. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis. *Eur Heart J*. 2002;23:9-10.

111.Duman C, Ercan E, Tengiz I, Bozdemir H, Ercan HE, Nalbantgil I, et al. Elevated serumCA125 in mitral stenotic patients with heart failure. *Cardiology*. 2003;100:7-10.

112.Davutoglu V, Celik A, Aksoy M. Contribution of selected serum inflammatory mediators to the progression of chronic rheumatic valve disease, subsequent valve calcification and NYHA functional class. *J Heart Valve Dis*. 2005;14:251-256.

113.Sari I, Davutoglu V. Association of chronic subclinical inflammation with severity and progression of rheumatic valve disease. *Int J Cardiol*. 2008;124:263.



## 8.EKLER

**Form 1.** Dekompanze kalp yetmezlikli hastaların sorgulama formu.

**Form 1.** Dekompanze kalp yetmezlikli hastaların sorgulama formu.

ADI SOYADI	
TELEFON	
CİNSİYET	
YAŞ	
DM? İNSÜLİN?	
HT	
LİPID PROFİLİ	
HGB	
KAH	
BİYOKİMYA	ÜRE : CREA :
CA 125	
PRO BNP	
EKG BULGULARI	
PA AKC	
PLEVRAL EFÜ	
PERİKARDİYAL EFF	
Hastanede kaç gün yattı	
1 ay sonra sorgulama	
2 ay sonra sorgulama	
3 ay sonra sorgulama	
6 ay sonra sorgulama	
EKO BULGULARI	
Kullandığı ilaçlar	