



**T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OMENTİN-1, FETUİN-A VE CHEMERİN
DÜZEYLERİNİN KALP YETERSİZLİĞİNDE KLİNİK
SINIFLAMA İLE İLİŞKİSİ**

DR. SEFA ERDİ ÖMÜR

UZMANLIK ALAN TEZİ

**TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. GÜLAÇAN TEKİN**

SİVAS-2019

“Omentin-1, Fetuin-A ve Chemerin düzeylerinin kalp yetersizliğinde klinik sınıflama ile ilişkisi” adlı **Uzmanlık Alan Tezi**, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Gülaçan TEKİN

Üye: Prof. Dr. İbrahim GÜL

Üye: Prof. Dr. Mehmet Tuğrul İNANÇ

ONAY

Bu tez,/...../2019 tarih ve 2019/..... sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İlhan ÇETİN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.



TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, yapılması ve sonuçların değerlendirilmesinde yardımcı olan tez danıŐmanım Prof. Dr. Gulaan TEKİN'e, hasta verileri toplamada yardımcı olan hemŐire arkadaşlarıma ve intern hekimlere, tezimin yazılma aŐamasında desteğini hissettiğim arkadaşım Yeliz DEMİR'e, üzerimde emeiği olan bölümdeki tüm hocalarıma, çalışmanın istatistiksel analizinde yardımcı olan İstatistik A.D. doktora öğretim üyesi Dr. Ziyet ÇINAR'a, özünür Omentin-1, Fetuin A ve Chemerin düzeylerinin çalıŐılmasında yardımcı olan Biyokimya A.D. öğretim üyesi Doç. Dr. Halef Okan DOĞAN'a, birlikte çalıŐtıęım bana yardımcı olan asistan arkadaşlarıma, eğitim öğretim hayatım boyunca maddi manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama, daima desteğini yanımda hissettiğim sevgili eŐim Aslı ÖMÜR'e ve evimin neŐesi biricik kızım Asya Nil ÖMÜR'e en içten sevgilerimle teşekkür ederim.

Dr. Sefa Erdi ÖMÜR

SİVAS 2019

ÖZET

OMENTİN-1, FETUİN-A VE CHEMERİN DÜZEYLERİNİN KALP YETERSİZLİĞİNDE KLİNİK SINIFLAMA İLE İLİŞKİSİ

Dr. Sefa Erdi Ömür

Uzmanlık Alan Tezi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Gülaçan TEKİN

2019,125 sayfa

Kalp yetersizliği (KY) kalbin, yaşam fonksiyonları açısından insan vücudunun ihtiyaçlarına yeterli miktarda kanı pompalayamadığı veya yüksek doluş basınçları ile yaptığı klinik bir sendromdur. Geliştirilen yeni tedaviler sonucu mortalitenin ve morbiditenin azalmasına rağmen, KY hala sık görülen kardiyovasküler hastalıklardan başında gelmektedir.

Adipokinlerin keşfi ile beraberinde yapılan çalışmalar adipokinlerin kardiyovasküler hastalıklardaki rolünü ortaya koymuştur. Adipokinlerden omentin-1, fetuin-A ve chemerin'nin KY için uygun biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmadaki ana amacımız omentin-1, fetuin-A ve chemerin düzeylerinin KY'de klinik sınıflama ile ilişkisinin saptanmasıdır.

Bu çalışmada toplam 246 hasta değerlendirildi. Hasta grubunda kardiyoloji servisine başvuran 186 hasta (62 KEF KY, 61 DEF KY, 63 SEF KY), kontrol grubunda ise kardiyoloji kliniğine başvuran KY hastalığı olmayan 60 hasta değerlendirildi. Her iki grupta omentin-1, fetuin-A ve chemerin'nin serum düzeyleri değerlendirildi.

Yapmış olduğumuz çalışmamızda, gruplar arası ilişkin değerler ikişerli karşılaştırıldığında DEF KY' de SEF KY'ye göre chemerin değeri yüksek bulunurken ($p<0.05$), diğer gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$), Omentin-1 için gruplar arası değerler ikili karşılaştırıldığında DEF KY de; SEF KY, KEF KY, ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken ($P=0,003$) diğer gruplar arası farklılık anlamsız bulundu, fetuin-A için gruplar arası ilişkin değerler ikişerli karşılaştırıldığında DEF KY de; SEF KY, KEF KY, ve kontrol grubuna göre daha

yüksek bulunurken, SEF KY'de KEF KY'ye göre daha düşük, KEF KY'de kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$), SEF KY ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Sonuç olarak, elde edilen veriler, KY hastalarında serum omentin-1, fetuin-A ve chemerin'in düzeylerinde KY olmayan bireylere göre farklılık olduğunu göstermiştir. Bu durumun daha iyi incelenmesi için prospektif çok sayıda hasta içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kalp Yetersizliği, Omentin-1, Fetuin-A ve Chemerin



ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN OMENTIN-1, FETUIN-A AND CHEMERIN LEVELS WITH CLINICAL CLASSIFICATION OF HEART FAILURE

Dr. Sefa Erdi Ömür

Specialization Field Thesis,

Department of Cardiology

Consultant: Prof. Dr. Dr. Gülaçan Tekin

2019,125 page

Heart failure (HF) is a clinical syndrome in which the heart can not pump enough blood to meet the needs of the human body in terms of life functions. Although new therapies have been developed to reduce mortality and morbidity, HF is still the leading cardiovascular disease.

Studies with adipokines discovery have revealed the role of adipokines in cardiovascular disease. Omentin-1, fetuin-A and chemerin have been suggested to be suitable biomarkers for HF in adipokines. The main aim of this study was to determine the relationship between omentin-1, fetuin-A and chemerin levels and clinical classification in heart failure.

A total of 246 individuals were evaluated in this study. In the study group, 186 individuals (62 HFpEF, 61 HFrEF, 63 MIDRANGE HF) who applied to the cardiology department were evaluated and 60 non-HF patients in the control group were evaluated. Serum levels of omentin-1, fetuin-A and chemerin were evaluated in both groups.

In our study, when the values between the groups were compared in pairs, when HFrEF was found to be higher than MIDRANGE HF ($p < 0.05$), the difference between the other groups was found to be meaningless ($p > 0.05$). In KY; While MIDRANGE HF was found to be higher than HFpEF and control group ($P = 0.003$), the difference between the other groups was found to be insignificant. For fetuin-A, the values between the two groups were compared in HFrEF; While MIDRANGE

HF was found to be higher than HFpEF HF and control group, MIDRANGE HF was found to be lower than HFpEF and higher in HFpEF than the control group ($p < 0.05$), the difference between MIDRANGE HF and control group was not significant. ($p > 0.05$).

As a result, the data obtained showed that serum omentin-1, fetuin-A and chemerin levels were different in HF patients compared to non-HF individuals. Further studies involving a large number of prospective patients are needed to better investigate this situation.

Key Words: Heart failure, Omentin-1, Fetuin-A, Chemerin



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK	1
ONAY	2
YÖNERGE	3
TEŞEKKÜR	4
ÖZET	5
ABSTRACT	7
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	9
TABLolar DİZİNİ	12
ŞEKİLLER DİZİNİ	13
KISALTMALAR DİZİNİ	14
1. GİRİŞ	16
1.1. Kalp Yetersizliği ve Adipokinlerin Önemi.....	16
1.2. Araştırmanın Amacı.....	17
2. GENEL BİLGİLER	18
2.1.Kalp Yetersizliği	18
2.2.Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi	19
2.3.Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi	22
2.3.1.Frank Starling Mekanizması	22
2.3.2.Nörohumoral Mekanizmalar	23
2.3.3.Sempatik Sinir Sistemi	24
2.3.4.Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi.....	25
2.3.5.Natriüretik Peptitler	25
2.3.6.Arginin vazopressin	26
2.3.7.Endotelin	27
2.3.8.Miyokardiyal Remodeling	27

2.4.Kalp Yetersizliği Tanısı ve Değerlendirilmesi	30
2.4.1.Kalp Yetersizliğinde Anamnez Bulguları	30
2.4.1.1.Dispne	30
2.4.1.2.Paroksizmal Nokturnal Dispne (PND)	31
2.4.1.3.Ortopne	31
2.4.1.4.Diğer Belirtiler	31
2.4.2.Kalp Yetersizliğinde Muayene Bulguları	31
2.4.2.1.Boyun Venöz Dolgunluğu	31
2.4.2.2. Hepatojuguler Reflü.	32
2.4.2.3. Üçüncü Kalp Sesi.....	32
2.4.2.4. Kalp Tepe Atımının Sola Kayması.....	32
2.4.2.5 Kalpte Üfürüm	33
2.4.2.6. Akciğerde Krepitasyon (Raller).....	33
2.4.2.7. Asit.....	33
2.4.2.8. Hepatomegali	33
2.4.2.9. Pretibial Ödem	33
2.4.2.10. Kilo Artışı	34
2.4.3. Kalp Yetersizliğinde Noninvaziv Testler	35
2.5.Kalp Yetersizliği Klinik Sınıflandırılması	41
2.6.Kalp Yetersizliği NYHA İşlevsel Sınıflaması.....	43
2.7.Kalp Yetersizliği Klinik Evrelemesi.....	44
2.8.Kalp Yetersizliği Tedavisi ve Prognuzu	45
2.9.Kalp Yetersizliğinde Sınıflandırma	59
2.9.1.Sağ Kalp Yetersizliği	59
2.9.2.Akut Kalp Yetersizliği	63
2.9.3.Düşük Debi/Yüksek Debi.....	67
2.10.Adipokinler.....	67
2.10.1.Chemerin.....	68
2.10.2.Omentin-1.....	72
2.10.3.Fetuin-A	74
2.11.NT-proBNP.....	77

3. GEREÇ VE YÖNTEM	80
3.1.Hasta Seçimi	80
3.2.Materyal ve Metod	80
3.3.Verilerin Değerlendirilmesi	81
4. BULGULAR	82
5. TARTIŞMA	94
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	97
7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	97
8. KAYNAKLAR	98
EK 1. Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	118
EK 2. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı Kurul Kararı.....	122
9. ÖZGEÇMİŞ	124

TABLULAR

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Kalp yetersizliği etiyolojisi	21
Tablo 2: Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular	34
Tablo 3: KY’de sık izlenen laboratuvar anormallikleri	35
Tablo 4: KY’de sık görölen EKG değişiklikleri	36
Tablo 5: KY hastalarında sistolik işlev ile ilgili EKO anormallikleri	37
Tablo 6: Diyastolik işlevle ilgili parametreler	38
Tablo 7: Kapak işlevlerinin EKO değerlendirmesi ile ilgili ve diğer anormallikler	40
Tablo 8: Kalp yetersizliği klinik sınıflaması	42
Tablo 9: Semptom ciddiyetini ve fiziksel aktiviteyi esas alan NYHA sınıflaması	43
Tablo 10: KY’nin ACC/AHA’ya göre klinik evrelemesi	44
Tablo 11: Farmakolojik tedavi seçenekleri ve dozları	57
Tablo 12: KY’de prognostik değerşkenler	58
Tablo 13: Sağ kalp yetersizliğinin sık görölen nedenleri	60
Tablo 14: KY hasta gruplarının NYHA sınıflamasına ait değerlendirme ...	82
Tablo 15: DEF KY Hasta grubunun laboratuvar ve EKO parametreleri	83
Tablo 16: SEF KY Hasta grubunun laboratuvar ve EKO parametreleri	85
Tablo 17: KEF KY Hasta grubunun laboratuvar ve EKO parametreleri	87
Tablo 18: Kontrol Grubu laboratuvar ve ekokardiografik parametreleri	89
Tablo 19: Hasta ve kontrol gruplarında omentin1, fetuin A, chemerin ve NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması	91
Tablo 20: DEF KY hasta grubunun yaş BMI durumunun değerlendirilmesi	91
Tablo 21: SEF KY hasta grubunun yaş BMI durumunun değerlendirilmesi	92
Tablo 22: KEF KY hasta grubunun yaş BMI durumunun değerlendirilmesi	92
Tablo 23: Kontrol grubunun yaş BMI durumunun değerlendirilmesi	92
Tablo 24: Hasta grubu ile kontrol grubu yaş değerlendirmesi	93
Tablo 25: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet açısından dağılımı	93

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kalp yetersizliği Patofizyolojisi	28
Şekil 2. Kalp yetersizliği natriüretik sistem, RAAS ve SSS birbiri ile ilişkisi	29
Şekil 3. Kalp yetersizliği tanısı algortması	39
Şekil 4. Kalp yetersizliği nörohumoral tedavi algoritması	47
Şekil 5. DEF KY tedavi algoritması	48

KISALTMALAR

KY	Kalp yetersizliği
DEF KY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
SEF KY	Sınırdaki Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
KEF KY	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
AHA	American Heart Association/Amerikan Kalp Birliği
HAPPY	Heart Failure Prevalence And Predictors in Turkey
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
ESC	European Society of Cardiology/Avrupa Kalp Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
DNA	Deoksiribonükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ARNI	Angiotensin Reseptör Neprilysin inhibitörü
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LVEF	Sol Ventrikül ejeksiyon fraksiyon
RV	Sağ Ventrikül
LV	Sol Ventrikül
CRT-D	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Defibrilatörü
ICD	Implante Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör
AF	Atrial Fibrilasyon
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
CONSENSUS	The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SAVE	The Survival and Ventricular Enlargement Study
AIRE	The Acute Infarction Ramipril Efficacy Study
TRACE	Trandolapril Cardiac Evaluation Study
ELITE	Evaluation of Losartan in the Elderly Study
OPTIMAAL	Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan
VALLIANT	Valsartan In Acute myocardial infarction trial

CHARM	Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Study in Heart Failure
EPHESUS	Eplerenone in heart failure after myocardial infarction
EMPHASIS-HF	The Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure
SHIFT	Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial
PARADIGM-HF	Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on global Mortality and Morbidity in Heart Failure
COMPANION	Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in chronic heart failure
CARE-HF	Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SWEDIC	Swedish Doppler-echocardiographic study
SENIORS	Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
PEP-CHF	Perindopril for elderly people with chronic heart failure
I-PRESERVE	Irbesartan in patients with heart failure and preserved EF
TOPCAT	Aldosterone antagonist therapy for adults with heart failure and preserved systolic function
ALDO-DHF	Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure Trial
PARAMOUNT	The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction

1.GİRİŞ

1.1. Kalp Yetersizliği ve Adipokinlerin Önemi

Kalp yetersizliği (KY), yapısal anomaliler, yetersiz kardiyak doluş ve nörohormonal aktivasyona bağlı olarak, kalbin dokulara metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde oksijen gönderememesine sebep olan veya yüksek doluş basınçları ile yapılan, buna bağlı olarak nefes darlığı, çabuk yorulma ve periferik ödemin olduğu kompleks bir sendromdur (1). KY'nin tanısının ve tedavisinin erken dönemde yapılması, bu hastalığa sahip insanların mortalite ve morbidite oranlarının düşürülmesinde önemlidir. Türkiye batılı ülkelere göre daha genç bir nüfus ortalamasına sahiptir. Fakat buna rağmen, KY prevalansının bu ülkelere göre önemli derecede yüksek olması dikkat edilmesi gereken bir noktadır (2).

KY herhangi bir yaşta gelişebilir, ancak ilerleyen yaşlarda görülme sıklığı artmaktadır. Toplumda, 65 yaş altı kişilerde de görülme sıklığı giderek artmaktadır. KY, 65 yaş üstü bireylerde ise hastaneye yatışın en sok nedenidir. KY, sık hastaneye yatış nedeniyle tedavisi oldukça masraflı, iş gücü kaybına sebep olan, hem hasta için hem de toplum için sıkıntıya sebep olan bir hastalıktır. Bu yüzden erken tanı ve tedavisi önemlidir (3).

İlk başta yalnızca trigliseridler için bir depo yahut serbest yağ asidi kaynağı olarak düşünülen adipoz doku, şimdilerde, salgıladığı birçok enzim, büyüme faktörü, sitokin ve hormonla enerji mekanizmasının çok önemli bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır (4). Olgun adipositlerin yağ dokusunda endokrin bir organ olarak görev aldığı ve salgıladığı mediyatörler sayesinde organ iletişimde rol aldığı bilinmektedir (5). Beyaz yağ dokusundan aktif olarak sekrete edilen bu mediyatörler adipokinler olarak adlandırılmaktadır. Bu mediyatörler koagülasyon, beslenme, vasküler remodeling, iştah, enerji dengesi, kan basıncının düzenlenmesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, inflamasyon gibi vücudun birçok metabolik ve fizyolojik olayda rol oynamaktadır. Bu peptidlerden bazıları visfatin, TNF-alfa, adiponektin, IL-6, fetuin-A, chemerin, vaspin, ve (5) omentindir.

Adipokinlerin ilk başta obezite ve obezite ile alakalı patolojik süreçlerle ilişkisi tanımlanmıştır (6). Fakat beraberinde yapılan çalışmalar adipokinlerin kardiyovasküler hastalıklardaki rolünü de ortaya koymuştur. Adipokinlerden fetuin-A, chemerin ve omentin-1'in KY için uygun biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür

(7,8). Őu anda bilim insanları bu moleküllerle giderek artan bir oranda ilgilenmektedirler. Bu sayede birçok çalışmada kendilerine yer bulmuŐlardır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu  alıŐmada KY tanısı almış hastaların serumlarında omentin-1, fetuin-A ve chemerin seviyelerinin KY sınıflaması ile ilişkisinin araŐtırılması amaçlandı.

Çalışma popülasyonunu Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde izlenen, KY tanısı almış 186 hasta (62 KEF KY, 61 DEF KY, 63 SEF KY) oluşturdu. NT-proBNP düzeyleri tanı koymada kullanıldı. Gönüllü kontrol grubunu oluŐturan 60 hasta Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne başvuran ve çalışmaya alınma kriterlerini karŐılayan kişilerden oluŐturuldu. Temel  alıŐma parametreleri için, seçilen laboratuvar analiz yöntemleri ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiydi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kalp Yetersizliği

KY, normal dolum basınçları veya sadece artmış dolum basınçlarına rağmen, kalbin santral ve periferik organların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak seviyede oksijen sunamamasına sebep olan, kardiyak işlevsel veya yapısal fonksiyon bozukluklarının bir bütünü olarak değerlendirilebilir (9). KY’de benimsenen ana tema ve slogan; “Önüne geçilebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık” olduğu görüşüdür. KY’ye neden olabilecek akut koroner sendromlar, hibernasyon, stunning gibi tedavi edilebilir durumları hızlıca tedavi etmek; hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi hastalıkların tedavisinin optimal dozlarda olmasını sağlamak; sigara, hiperlipidemi, obezite, aşırı alkol kullanımı gibi değiştirilebilir faktörleri iyi yönetmek KY’nin önlenmesinde önemli rol üstlenmektedir (10). Geri döndürülebilir KY nedenlerinden dolayı -stunning, hibernasyon, miyokardit, post-partum kardiyomiyopati- sebep olabilecek kardiyak nedenin gösterilmesi gerekmektedir. Nedenin bilinmesi tedaviye ışık tutmaktadır.

KY’de yapısal veya işlevsel bozukluklara bağlı olarak, tipik belirtiler (dispne, ayak bileğinde ödem ve halsizlik vb.) ve bulgular (boyun venöz dolgunluğu, akciğerde ral ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görülür (11). KY belirtilerinin çoğu su ve sodyum tutulumuna bağlı olarak meydana gelmektedir. Bu belirtiler diüretik tedaviyle çözülebileceğinden tedavi almakta olan hastalarda bulunmayabilir. KY’de fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi için New York Heart Association (NYHA)’ın sınıflaması önemli yer tutar. KY seyrine göre değerlendirilirse; daha önce KY ile başvuran ve tanısı olan hastalar kronik KY, tedavi sonrası en az bir ay süre ile klinik belirti ve bulgularda değişiklik olmuyorsa stabil KY, kronik stable KY kötüleşirse dekompanse KY, akut süreçte (akut miyokard enfarktüsü seyrinde) KY gelişirse yeni başlangıçlı (de-novo) KY, volüm yüküne bağlı KY ise konjestif KY olarak sınıflandırılabilir.

2.2.Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi ve etiyolojisi

KY, sıklığı dünyada giderek artan global bir sorundur. Amerika Kalp Derneği'nin (AHA) alışmaları sonucu, 2012 ile 2030 yılları arasında KY'de ortalama %46 oranında bir artış beklendiğini ve 2030 yılında ise sadece ABD'de 18 yaş üzerindeki kişilerde 8 milyondan fazla KY vakasının görülebileceğini duyurmuştur (12). AHA'nın 2015 yılındaki istatistik değerlendirmesine göre ABD'de 20 yaş üzerinde yaklaşık olarak 5.7 milyon KY hastası bulunmakta ve her yıl 870.000 yeni tanılı hasta eklenmektedir (13). Ülkemizde ise KY'nin prevalansı yaşla birlikte artmakta olup, bu oran % 0,3 ile %2 arasında değişmektedir (2). 65 yaş üzerinde ise KY prevalansı %3-5'lere, 75 yaş üzerindeki kişlerde ise bu oran %25'lere kadar çıkmaktadır (2). Literatürde KY sebebiyle hastaneye yatışların yaklaşık %80'inin en az 65 yaş üstü olduğu belirtilmektedir (14).

Türkiye'de yapılan HAPPY çalışmasına göre 35 yaş üzerinde olan bireylerde, KY prevalansının mutlak değerı %2,9 olarak saptanmıştır (2). Kadın ve erkekler arasında sırasıyla KY insidansı; 65 yaş altında %0,1 ve %0,04'dür. Framingham alışmasında KY insidansı erkek cinsiyette sabit kalırken kadın cinsiyette azalma göstermiştir (15). Türkiye'de yapılan HAPPY çalışmasında ise erkek ve kadınlar arasında KY prevalansı eşit çıkmakta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)<%50 olan erkeklerin prevalansı, LVEF<%50 olan kadınların prevalansından daha yüksek olduğu saptanmıştır (2). Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) Kılavuzunda ise KY'nin erkeklerde daha fazla görülmesinin nedeninin, Koroner Arter Hastalığı'nın (KAH) erkeklerde daha erken yaşlarda gelişmesi olarak belirtilmektedir.

KY'nin, ilk olarak, sadece sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozulması sonucu EF'nin azalması ile ortaya çıktığı düşünölmüştür. KY'nin mortalite ve maliyet oranları birebir karşılatırıldığında semptom ve bulguların önlenmesine yönelik yönetimin sağlanması maliyet açısından çok önemlidir (16). Hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, kalp damar hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, ritim bozuklukları, kapak hastalığı, doğumsal kalp hastalığı veya kalp kası hastalığı KY'ye zemin hazırlayan nedenlerdir. Ancak KY'nin en sık sebebinin koroner arter hastalığı olduğu belirtilmiştir (17). Kalp kapak hastalıkları ise KY vakalarının %7-8' ini oluştur. Total kolesterolün tek başına risk faktörü

olmadığı, fakat yüksek total kolesterol/HDL kolesterol oranının KY risk faktörlerinden olduğu belirtilmiştir (18). Framingham çalışmasının sonuçlarına göre, obezitenin her iki cinsiyette de KY gelişiminin risk faktörlerinden biri olduğu vurgulanmıştır (15).

KY etiolojisinde rol oynayan etmenlerin çoğu kalpte hasar oluşturarak miyokard hücrelerinin işlevinde, yapısında değişikliğe ve hatta kaybına yol açarak, KY tablosunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. KY'nin pek çok farklı etiolojik nedenleri Tablo 5'de gösterilmiştir (10). Epidemiyoloji ve etyolojide miyokardi etkileyen durumlar: iskemik kalp hastalığı (miyokardiyal skar, miyokardiyal baskılanma, epikardiyal koroner arter hastalığı, anormal koroner mikrosirkülasyon, endotelial disfonksiyon), toksik hasar (madde kötüye kullanımı, ağır metaller, ilaçlar, radyasyon), immün aracılı inflamatuvar hasar (bakteri, virus, protozoa, lenfositik/dev hücreli miyokardit, otoimmün hastalıklar, eizonofilik miyokarditler), infiltrasyon (metastazlar, amiloidozis, sarkoidoz, hemokromatozis, glikojen ve lizozomal depo hastalıkları), metabolik bozukluklar (tiroid ve paratiroid hastalıkları, akromegali, adisson hastalığı, conn sendromu, metabolik sendrom, feokromasitoma, selenyum/demir/fosfat/kalsiyum eksikleri), genetik anomaliler (hipertrofik kardiyomiyopati, sağ ventrikül displazisi, restriktif kardiyomiyopati, müsküler distrofiler) gösterilebilir. Epidemiyoloji ve etyolojide anormal dolumu gösteren durumlar: hipertansiyon, kapak ve miyokard yapısal defektleri (Atrial septal defekt, Ventriküler septal defekt, mitral aort vb kapak patolojileri), perikardiyal ve endomiyokardiyal patolojiler (perikardiyal efüzyon, endomiyokardiyal fibroelastozis), artmış output durumları (anemi, sepsis, tirotoksikoz, gebelik, atriyoventöz malformasyonlar), volüm fazlalığı (Akut böbrek yetersizliği vb) sayılabilir. Epidemiyoloji ve etyolojide aritmilerde kendine yer bulur.

Tablo 1: Kalp yetersizliği etiyojisi

Miyokard Hastalıkları		
İskemik Kalp Hastalığı	Miyokardiyal skar	
	Miyokardiyal baskılanma	
	Epikardiyal KAH	
	Anormal koroner mikrosirkülasyon	
	Endotelial disfonksiyon	
Toksik hasar	Madde kötüye kullanımı	Alkol, kokain, amfetamin, anabolik steroidler
	Ağır metaller	Çinko, demir, kobalt, kurşun
	İlaçlar	Sitotoksik, immünmodülatör ilaçlar, antidepresanlar, antiaritmikler
	Radyasyon	
İmmün aracılı İnflamatuar hasar	Enfeksiyon ilişkili	Bakteri, spiroket, mantar, protoza, parazit, riketsiya, virüsler
	Enfeksiyon dışı nedenler	Lenfositik/dev hücreli miyokardit, otoimmün hastalıklar
İnfiltrasyon	Malignite ilişkili	Direkt infiltrasyon ve metastazlar
	Malignite dışı nedenler	Amiloidozis, sarkoidoz, hemokromatozis, glikojen depo hastalıkları
Metabolik bozukluklar	Hormonal	Tiroid, paratiroid hastalıkları, akromegali, GH eksikliği, hiperkortizolemi, Addison hastalığı, diyabet, feokromasitoma
	Beslenme	Tiamin, L-karnitin, selenyum, demir, fosfat, kalsiyum eksiklikleri, obezite
Genetik anormallikler	Çeşitli formlar	HKM, DKM, LV bozuklukları, ARVK, restriktif KMP, müküler distrofiler, laminopatiler
Anormal Dolum Durumları		
Hipertansiyon		
Kapak ve miyokard yapısal defektleri	Kazanılmış	Mitral, aort, triküspit ve pulmoner kapak hastalıkları
	Konjenital	ASD, VSD
Perikardiyal ve endomiyokardiyal patolojiler	Perikardiyal	Konstriktif perikardit, perikardiyal efüzyon
	Endomiyokardiyal	HES, EMF, endokardiyal fibroelastozis
Artmış output durumları		Ciddi anemi, sepsis, tirotoksikozis, Paget hastalığı, gebelik, arterio-venöz fistüller
Volüm fazlalığı		Böbrek yetmezliği, iatrojenik sıvı yetmezliği
Aritmiler		
Taşiaritmiler		Atriyal, ventriküler aritmiler
Bradikardiyalar		Sinüs nod disfonksiyonu, ileti bozuklukları

2.3. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi

Miyokardial iskemi veya mekanik bozuklulara bağlı KY ortaya çıkmadan önce miyokard fonksiyonları bozulmasına rağmen, kalbin pompalama fonksiyonu ve kardiyak output kompanzasyon mekanizmaları sayesinde belli bir süre normal sınırlar içerisinde tutulabilir. Bu kompanzasyon mekanizmaları öncelikle ventrikül kas hipertrofisine ve kalp boşluklarının genişlemesine neden olur. Bu durumda, kardiyak output dinlenme esnasında, hatta bir süre efor esnasında da normal sınırlar içerisinde tutulabilir, fakat giderek önce eforla, daha sonra da dinlenim sırasında kalp atım hacmi ve kalp debisi düşerek KY durumu ortaya çıkar. Bu dönemde sempatik sinir sistemine renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde eşlik etmesi sayesinde, periferik vasküler direnç artar ve dekompanse KY tablosu iyice ortaya çıkar. Ventrikülün yeterli miktarda output sağlayamaması neticesinde vcdn metabolik ihtiyaçları yerine getirilemez (1). Sistolik disfonksiyon nedeniyle kardiyak output azalır, LV'nin diyastol sonu basıncı artar ve LVEF azalır. LV'nin hipertrofisi ve dilate olması nedeniyle ventrikülün dolum basıncı daha da yükselir. Nörohumoral mekanizmanın olaya katılması sayesinde konjesyon tablosunun derinleşmesi, hem nyk, hem de ardyükü arttırarak KY'nin daha da kötüleşmesine neden olur. Bu süreçte rol alan mekanizmalar: Frank-Starling mekanizması, nörohumoral mekanizmaların aktivasyonu (sempatik sinir sistemi, natriüretik peptidler, endotelin, arginin vazopressin, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi gibi) ve ventriküler yeniden yapılanma (remodeling) olarak sıralanabilir (19).

2.3.1. Frank Starling Mekanizması

Frank Starling'in tanımlamalarına göre, kalp kasının herhangi bir stimulusa karşı kasılma cevabı ya hep ya da hiçtir (19). Kasılmanın büyüklüğü diyastolik hacim ve basınç aracılığıyla belirlenir. Buna göre kalbin kasılma cevabının en önemli belirleyicisi, miyokadın pre-sistolik lif uzunluğudur. Miyokadın pre-sistolik lif uzunluğu ne kadar fazla ise, kasılabilirlik cevabı da o derecede kuvvetlidir. Klinik olarak pre-sistolik lif uzunluğu ile atım hacmi ve kalp debisi arasındaki ilişki LV diyastolik doluş basıncı değerlerine göre belirlenmiştir (19). Ventriküler disfonksiyon meydana gelince Frank Starling mekanizması devreye girer.

Normalde diyastol sonunda miyokard lifleri kan volümü sayesinde uzadıka LV'nin atım hacmi yükselir. KY'de kontraktilitenin azalmış olmasına bağlı olarak

ventrikül performansı ve atım hacmi azalır. Atım hacmini düşüş göstermesi, ventrikülde diyastol sonundaki kan hacminin ve basıncının artmasına, buna paralel olarak, miyokard lif uzunluğunun artmasına neden olur. Frank Starling mekanizması sayesinde ventriküler fonksiyon eğrisi nispeten yatık bir çizgi halinde sağ veya aşağıya doğru bükülerek istirahatteki normal kardiyak performans düzeyine ulaşabilir (19). Böylece, orta şiddetteki KY'de, kalp atım hacmi ve debisi istirahatte normal düzeylerde tutulabilir. Fakat bu normal durum ventrikülün diyastol sonu hacmi basıncının yüksekliği ve diyastol sonu kas lifi uzunluğunun artışı sayesinde sağlanabilir. LV diyastol sonu basıncının artması, pulmoner kapiller basıncın yükselmesinde neden olur, bu da pulmoner venöz konjesyon ve konjestif semptomların ortaya çıkmasından sorumludur. KY'nin inotropik bir ajanla tedavisi ventriküler fonksiyon eğrisini normal düzeye getirebilir. Benzer şekilde vazodilatör ajanlar ile tedavisi ardyükü azaltarak ventrikül fonksiyon eğrisinin düzelmesini sağlar.

2.3.2. Nörohümorale Mekanizmalar

Kardiyak output ve periferik vasküler direnç, sağlıklı bireylerde olduğu gibi anormal durumlarda da renal sodyum ve su atılımını belirleyen ana belirteçlerdir. Kalp debisindeki düşüş veya periferik arteryel dilatasyon arteryel dolaşımda düşmeye neden olur. Bu da nörohümorale refleksleri uyararak vücutta sodyum ve su tutulmasına neden olur. Sağlıklı bireylerde, sodyum ve suyun böbreklerden atılması sodyum ve suyun alınmasına paralel korelasyon gösterir. KY'de ise intravasküler völümün artışına rağmen, paradoks olarak vücutta sodyum ve su tutulumu meydana gelir. Bu hastalarda, renal sodyum ve su geri emilimi total kan hacmi tarafından değil, efektif kan hacmi tarafından belirlenir. Dolaşımın arteryel bölümünde, kalp debisinin azalmasına veya periferik arteryel direncin düşmesine duyarlı mekanoreseptörler, vücut sıvı hacminin düzenlenmesinde rol alırlar. Bu mekanoreseptörler LV, arcus aorta, sinüs karotis ve böbreklerin afferent arteriyollerinde bulunurlar. Sistemik kan basıncında, atım hacminde, renal perfüzyon veya periferik arteryel dirençte düşüş, santral sinir sisteminden sempatik uyarıların artışına, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olmasına, arginin ve vazopressin'in salınımına, ayrıca susama hisinin artışına sebep olur. KY'deki nörohümorale değişiklikler Şekil 2 de görülmektedir.

2.3.3. Sempatik Sinir Sistemi

KY'de -kardiak outputun düşmesi nedeniyle- sempatik sinir sistemi, karotisler veya aortadaki baroreseptörler sayesinde aktive olur. Sistemik basınçta azalma, nabız basıncının ve atım hacminin düşmesi, baroreseptörlerin gerginliğinin azalmasına ve merkezi yol aracılığı ile sempatik sinir sisteminin uyarılmasına neden olur. Sempatik sinir sisteminin aktive olması, miyokardial kontraktilitenin ve kalp hızının artışına (kronotropi) neden olur; ayrıca vazokontraksiyon (ardyük artışı) ve venokontraksiyona (önyük artışı) sebep olur (20).

Ciddi KY'de kandaki noradrenalin seviyesi, sağlıklı bireylere göre 2-3 kat daha fazladır, ayrıca dopamin noradrenalin düzeyleri de belirgin artmıştır. Buna bağlı olarak 24 saatlik idrarda noradrenalin atılımı da belirgin şekilde yüksektir.

KY'de sempatik sinir sisteminin aşırı tetiklenmesi, özellikle miyokardial beslenmede disfonksiyonu olanlarda, ventriküler taşiaritmiyi ve ani kardiak ölümü tetikleyebilir. Sempatik sinir sisteminin tetiklenmesi, miyokard enerji tüketimini artırır, dilate ve hipertorofik ventrikülde iskemiye neden olur veya mevcut iskeminin derinleşmesine neden olur.

Kronik adrenerjik aktivasyon sonucu, artmış olan dolaşan ve lokal noradrenalin miyositlerde hipertrofiye neden olur. Bu etki noradrenalinin direkt etkisi ya da alfa-1 ve beta-1 adrenerjik reseptörlerin uyarılması yolu ile yahut renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktive olmasının vasopressin ve endoteli uyarması sonucunda oluşabilir.

Noradrenalin kalp kası hücreleri üzerine direkt toksik etki yapar, hücre içi kalsiyumu artırarak miyokard hücrelerinin ölümüne neden olur veya apoptozu tetikler.

Sağlıklı kişilerde kalpte, alfa-1 adrenerjik reseptörlerin yoğunluğu azdır ve KY'de de sayılarında bir artış veya azalma olmaz. Buna karşın, KY'de beta-1 adrenerjik reseptörlerin dansitesinde belirgin azalma (downregülasyon) meydana gelir (19). Beta-2 reseptörlerin yoğunluğunda ise bir azalma olmaz. Ağır KY'de kardiyak noradrenalin depolarında ve miyokard beta-1 adrenerjik reseptör dansitesinde azalma neticesinde miyokard kontraktilitesi bozulur ve kalbin adrenerjik sinirlerinin stimuluslarına karşı inotropik yanıtta belirgin bir düşüş olur.

KY'de sempatik sinir sistemi ve lokal otonom mekanizmaların karmaşık refleks faaliyetleri ile santral sinir sistemi ve kalbe giden kan miktarı korunmaya çalışılmasına rağmen splanik alan, deri, iskelet kasları ve renal alana giden kan miktarı azalır.

2.3.4. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

Düşük kardiyak output; renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktive olmasına neden olur. Bunun neticesinde de sempatik sinir sistemi aktivasyonu sayesinde kan basıncını ve kalp debisi artırılmaya çalışılır, ek olarak sodyum ve su tutulması meydana gelir (19). Böbreklerin juxta-glomerüler apparatusunda yer alan beta-1 adreno-reseptörlerin stimüle edilmesi, akut KY'de renin salınımına neden olur. Ayrıca renal kan miktarındaki azalma, renal vasküler yatakta bulunan baroreseptörleri aktive ederek renin salınımını artırır. Kronik KY'de tuz kısıtlaması ve diüretik tedavi verilmesi neticesinde makula densaya gelen tuz miktarının azalması da renin salınımının artmasını sağlar. Plazma renin aktivitesi, hafif KY'de normal düzeyde olabilir, ancak orta ya da ciddi KY'de yüksek noradrenalin düzeylerine pozitif korelasyon göstererek plazma renin ve aldosteron seviyeleri artırır. Renin'in görevi anjiotensin I'in, anjiotensin II'ye dönüştürülmesidir. Anjiotensin II, kuvvetli bir damar kasıcı olup sistemik vasküler direncin artmasına yol açar. Anjiotensin II, sempatik sinir sisteminden noradrenalin salınımına katkıda bulunarak vazokonstriksiyonun daha da artmasına yol açar. Anjiotensin aynı zamanda miyokardın fonksiyonu ve yapısında da değişikliğe sebep olabilir. Bu değişiklik miyositlerde hipertrofi ve programlı hücre ölümü meydana getirir, ayrıca kardiyak fibroblastlarda hipertrofi ve ekstrasellüler matrikste artış meydana getirerek kalpte remodelinge katkı sağlar (19). Diğer yandan anjiotensin aldosteron düzeyini artırması sodyum ve su tutulmasına ve beraberinde konjesyon oluşumuna neden olur.

2.3.5. Natriüretik Peptidler

İnsanda üç çeşit natriüretik peptit bulunur. Bunlar: Atrial natriüretik peptit (ANP), beyin natriüretik peptit (BNP) ve C-natriüretik peptit (CNP)'dir (21).

ANP daha çok sağ atriyumda bulunur ve atriyum basıncının artışına yanıt olarak salınır. ANP vazodilatasyon ve natriüretik sebep olur. Renin- anjiotensin-aldosteron sistemi, adrenerjik sistem ve arginin vazopressin'in su ve tuz tutucu etkilerine karşı görev görür. ANP böbreklerde glomerüler ve toplayıcı kanallar

üzerine etki eder. Glomerüllerde efferent arteriyollerde kasılma, afferent arteriyollerde ise dilatasyon yaparak glomerüler filtrasyon hızınının (GFR) artmasını sağlar (22). Böbrek toplayıcı kanallarında sodyum geri emilimini azaltarak idrara sodyum atılımını artırır ve renin ile aldosteron salınımını inhibe eder.

BNP özellikle ventriküler kas dokusunda depolanır ve ventrikül basıncındaki artışa yanıt olarak kana salınır. BNP'nin böbrekle ve renin-aldosteron sistemine etkileri ANP'ye benzerlik gösterir.

CNP daha çok vasküler sistemde bulunur.

Şimdiye dek natriüretik peptitlere ait üç reseptör (A, B ve C reseptörleri) bulunmuştur. Bunlardan A ve B reseptörleri, peptitlerin vazodilatör ve natriüretik etkilerine yardımcı olmaktadır. C tipi reseptör ise nötral endopeptidaz ile birlikte temizleme reseptörü olarak görev yapmakta ve natriüretik peptitlerin seviyelerini düzenlemektedir.

KY'de plazmada dolaşan ANP ve BNP düzeylerinde artış izlenir. Atriyumlardaki ANP düzeylerinde artış veya azalma olmaz, BNP düzeyi 10 kat, CNP düzeyi ise 2-3 kat yükselir. Ventrikülde ise her üç natriüretik peptit düzeyleri artar. Plazmadaki artmış natriüretik düzeylerinin ana kaynağı ventriküllerde yapılan natriüretik hormonlardır. Bu nedenle plazma BNP düzeylerinin artması KY'de tanı ve prognozda önemli yer alır.

2.3.6. Arginin Vazopressin

KY'de, suyun sodyum tutulmasından daha fazla vücutta tutulması hiponatremiye sebep olur. KY'de anjiotensin II'nin etkisi ve santral sinir sistemi yolu ile susama hissinde artış olmaktadır (1). Oral olarak fazla su alınması böbrek fonksiyonlarının normal olduğu bireylerde kolay kolay hiponatremiye neden olmaz.

Arginin vazopressin hipofizden salınır ve antidiüretik etkisi bulunur. Normalde plazmada ozmolaritenin artması arginin vazopressin salınımını artırır. Sistemik kan basıncının düşmesi, karotislerdeki baroreseptörleri uyararak arginin vazopressinin osmolarite ile ilgili olmayan salınımına, basıncın artması ise hormon salınımının inhibe olmasına sebep olur. Diğer yandan atriyumlarda basıncın artması da arginin vazopressinin salınımını engeller.

KY'de hiponatreminin bulunması durumunda ise normalde arginin vazopressin sekresyonunu inhibe etmesi gereken hipoosmolalite varlığına rağmen plazma arginin vazopressin kan plazma düzeyleri yüksek bulunur (19). Bu bulgu, KY'deki hiponatremide arginin vazopressinin önemli rol oynadığını gösterir.

Arginin vazopressin'in farklı dokularda iki tip reseptörü (V1 ve V2) bulunmaktadır. Arginin vazopressin antidiüretik etkisini böbreklerde toplayıcı kanallardaki vazopressin V2 reseptörleri aracılığıyla sağlar. Vasküler düz kas hücrelerinde bulunan vazopressin V2 reseptörünün arginin vazopressin ile uyarılması periferik vasküler direnci artırır, kalp debisini düşürür ve ciddi KY'de kalp fonksiyonlarının daha da bozulmasına sebep olur.

2.3.7. Endotelin

Konjestif KY'de endotelin-1 düzeyi artar ve prognozun kötü olduğunu gösteren göstergelerden birisidir. Endotelin-1 düzeyi pulmoner vasküler direnç artışına paralel olarak da artar.

2.3.8. Miyokardiyal Yeniden Yapılanma (Remodeling)

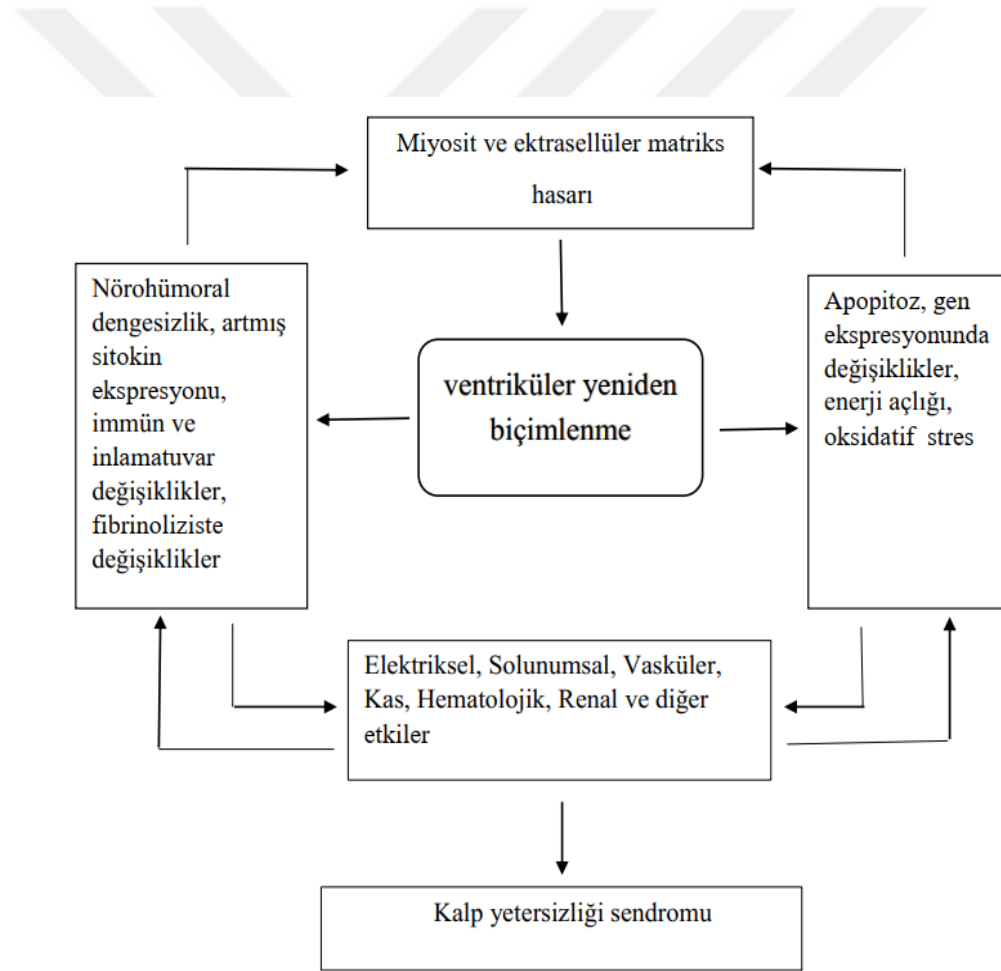
KY'de yeniden yapılanma dolayısıyla ventriküllerin çapları ve şekilleri değişiklik gösterir. Bu yapılanma, ventriküler fonksiyonların bozulmasına sebep olan faktörlere bağlı olarak bölgesel veya diffüz olarak gözlenebilir. Remodeling sonucu, miyokard kütlelerinde ve hacminde artış, ventrikül şeklinde değişiklik ve intersitisyel dokularda büyüme olarak karşımıza çıkabilir.

DEF KY'de atım hacmi azalır (1). Atım hacmini gereksinimi karşılayacak şekilde sürdürebilmek için devreye giren kompanse mekanizmalardan birisi de ventrikül hacimlerinin artırılmasıdır. Bu sayede EF'nin düşmesine rağmen daha fazla atım hacmi sağlanabilir. Remodeling sürecinde, miyokard ve intersitisyel kitlede de artış saptanmıştır. Bu şekilde de ventrikül hipertrofisi, Laplace kanuna göre duvar stresini kısmen azaltır ve kontraksiyonu artırır. KY'de meydana gelen remodelingin sonuçları zarar vericidir ve bu durumda ventrikül genişlemesi miyokard duvarındaki stresi bunun sonucunda da metabolik gereksinimleri artırır (Şekil-1).

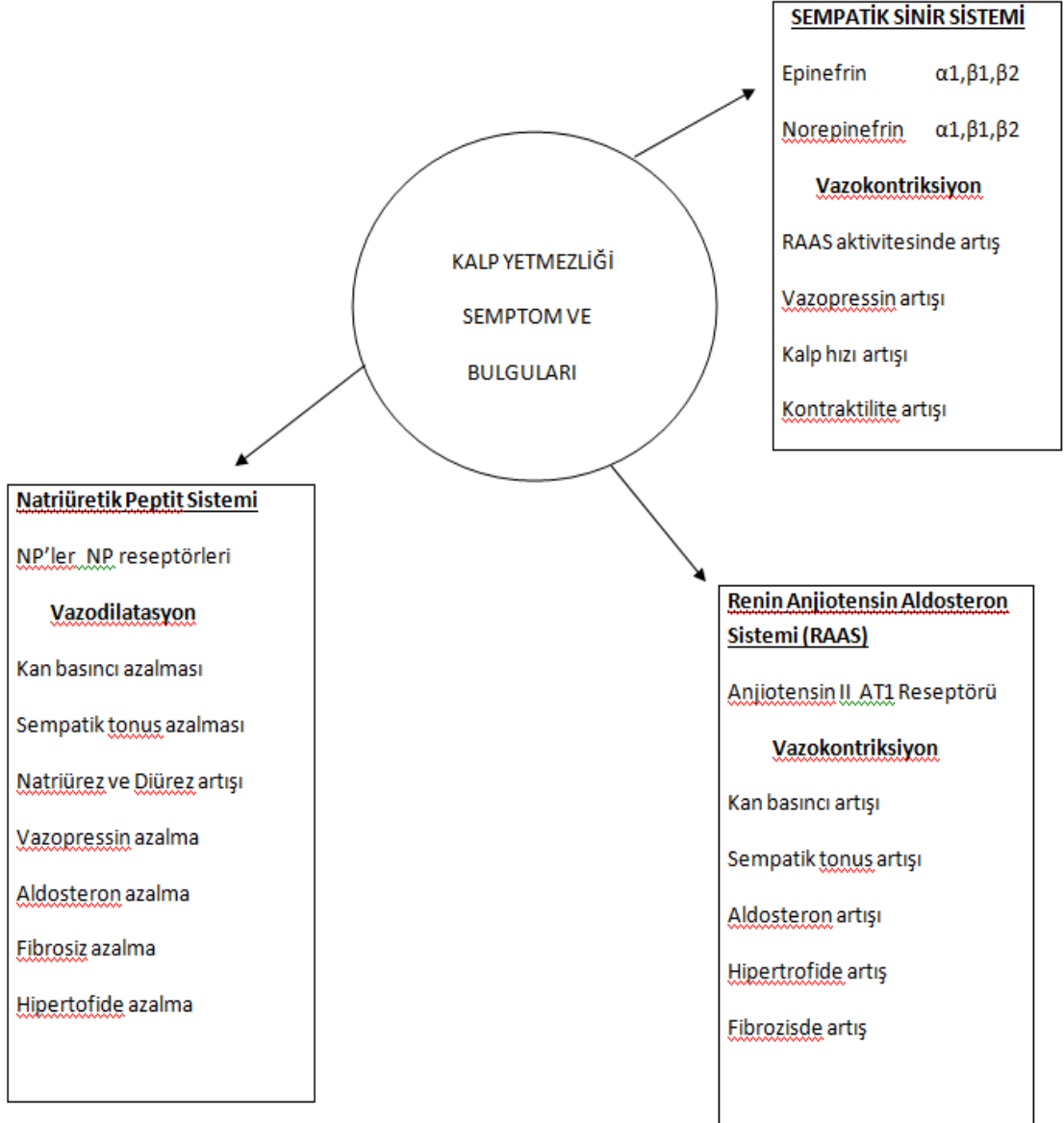
Sonuç olarak KY patofizyolojisi çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmış olsada, hala tam olarak anlaşılammıştır. Hangi etiyolojik mekanizma ile meydana gelirse gelsin, hepsinde öncelikle kalbin kasılma yeteneğini azalma meydana gelmektedir. Kalp bu durumu savunma mekanizmaları (adrenerjik sinir

sistemi, renin anjiotensin aldosteronsistemi) ile düzeltmeye çalışsa da, pompalanan kan miktarı arttıkça kalp boşluklarında diyastolik basınçlar artar, ventriküler boşalma zorlaşır, dolayısıyla atım volümleri düşer (23). Nörohormonal sistemin de devreye girmesiyle miyokarda değişimler başlar ve sol ventrikül yeniden şekillenmesi (remodeling) meydana gelir (24). Böylece hasta semptomlar oluşur. Sonuç olarak KY'nin gelişmesi, nörohormonal mekanizmalar ve sol ventrikül yeniden şekillenmesi modellerinin bir bileşkesidir (Şekil 1).

Şekil 1. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi (Cohn JN, Ferrari R, J Am Coll Cardio, 2010)



Şekil 2. Kalp yetersizliği natriüretik sistem, RAAS ve SSS birbiri ile ilişkisi



2.4.Kalp Yetersizliği Tanısı ve Değerlendirilmesi

KY tanısını erken evrelerde koymak için öncelikle şüphelenmek gerekmektedir. Erken dönemde hastada gelişen semptomlar her ne kadar hastayı hekime yönlendirsede; semptom klinik bulguların çeşitliliği ve başlangıçta görülen, dispne, egzersiz kapasitesinde azalma, halsizlik gibi özgün olmayan semptomlar sebebiyle kardiyoloji kliniğine başvuru geç olabilir. Ayrıca KY'nin erken dönemlerinde yer alan bu hasta grubunda ortopne ve paroksizmal nokturnal dispne gibi daha özgün şikayetler çok sık gözlenmez (25).

KY'nin sonraki dönemlerinde hastada su ve tuz tutulumuna bağlı olarak volum yükü fazlalığı meydana gelir. Aynı şekilde hastalarda periferik ödem de bu dönemde oluşur ki bunun KY dışında birçok sebebi bulunur ve özgün olmayan semptomlar arasında gösterilir. Ayrıca farklı bir sebepten dolayı veya KY nedeniyle diüretik tedavi alan hastalarda bu semptomlar hızla düzeleceğinden gözlenemeyebilir. Bilateral venöz dolgunluk ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi daha spesifik bulguları ise saptamak zor olabilir ve değişik hekimlerin muayene ettiği aynı hastada farklı bulgular saptanabilir (25-26). KY belirti ve bulguları Tablo 6' da gösterilmiştir.

Ayrıca teknolojinin ilerlemesiyle birlikte doktorların fizik muayene bilgi ve yeteneklerinin daha da azaldığı, günümüz hekimlerinde oskültasyon yeteneğinin giderek azalması örnek olarak gösterilebilir (27-28). KY şüphesi olan hastaya yaklaşım Şekil 3'de gösterilmiştir.

2.4.1.Kalp Yetersizliğinde Anamnez Bulguları

2.4.1.1 Dispne

Sol ventrikülde oluşan disfonksiyon sebebiyle, ventrikülün diyastol sonu basıncında artış meydana gelir. Bu da sol atriyumun basıncının artmasına sebep olur. Bu artış pulmoner vasküler yatakta hidrostatik basıncın yükselmesini beraberinde getirir ki bu durum interstisyel alana likit transdüsyonuna yol açarak, akciğer kompliyansını azaltır ve ağırlığında artışa neden olur (27)

Pulmoner yataktaki yüksek basınç, zamanla damar cidarında kalınlaşma ve perivasküler alanda hücre ve fibrozis artışına sebep olur. Bu nedenle akciğer kompliyansında azalma olur, hava yolu rezistansında ise artış izlenir. Bu durum solunumda iş yükünü artırarak nefes darlığına sebep olur. Bu durum hastanın günlük

işlerini yapmasını engelleyecek derecede efor kapasitesinin azalmasına sebep olabilir. Hastada halsizlik ve yorgunluk şikayetleri de beraberinde izlenebilir. KY’de oluşan plevral efüzyon da solunum alanını mekanik olarak daraltarak nefes darlığının daha da derinleşmesine sebep olur (29).

2.4.1.2. Paroksizmal Nokturnal Dispne (PND)

Genellikle pulmoner interstisiyel bazen de alveolar ödeme sekonder olarak meydana gelir. Uykudan 2 ile 4 saat sonra ortaya çıkar. Hasta uykundan boğulma hissi ile uyanarak bu hissi yenebilmek için olanca gücüyle nefes almaya çalışır. Bazen hava almak için odanın penceresini açabilir. Transudasyon nedeniyle hastada öksürük gelişimi gözlenir (29).

2.4.1.3 Ortopne

Yatar pozisyonda olan, kalkıp oturmak veya baş altındaki yastıkların artırılmasıyla gövdenin yükseltilmesi ile düzelen nefes darlığıdır (29). Sırt üstü yatınca alt ekstremitelerde ve abdomende biriken kan torasik kompartmana doğru hareket eder. Starling eğrisinin deprese segmentinde çalışan sol kalp artan venöz dönüşü periferik yönlendiremez ve pulmoner venöz ve kapiller basınçta artış meydana gelir. Akciğerde interstisiyel ödem oluşur. Pulmoner kompliyansa azalma olur, hava yolu direnci artar ve dispne oluşur (27). PND’ nin aksine ortopne yatar yatmaz, hasta henüz uyumadan meydana gelir. Ciddi KY’de hasta hiç yatamaz, yatakta oturur pozisyonda geceyi geçirir (29).

2.4.1.4. Diğer Belirtiler

Hastalarda volüm yüklenmesine sekonder olarak, şişkinlik, kabızlık gibi semptomlar bulunabilir.

2.4.2 Kalp Yetersizliğinde Muayene Bulguları

2.4.2.1. Boyun Venöz Dolgunluğu Artışı

Venöz kan akımı arteriyel kan akımının tersine non pulsatil olarak seyreder. Boyun venlerinin muayenesi sağ kalp ile ilgili bilgi vermede önemli bir yer edinmiştir. Ven basıncı, sağ atrial basıncın pulsatil bir şekilde boyun venlerine yansımaları olarak tanımlanabilir (29).

Artmış venöz basınç ölçümü biraz karışık olması nedeniyle rutin muayene esnasında unutulabilmektedir. Venöz basınç ölçümü için hasta 45 derece açı ile

yatırılır, arkasına destek konulur. İnternal juguler venin osilasyonlarının görüldüğü tepe noktası ile sternal açıdan geçen horizontal hat arasındaki vertikal mesafe ölçülür ve bu mesafe ven basıncının normal olduğu bireylerde genellikle 3cm'in altındadır (29). Sağ atriyum merkezinin sternal açıdan geçen horizontal çizgiye vertikal uzaklığı gövdenin bütün pozisyonlarında yaklaşık 5cm ölçülür. Venöz pulsasyonun tepe noktasının sternal açığına olan vertikal uzaklığına 5cm eklenerek hastanın vena basıncı hesaplaması yapılır (29).

2.4.2.2. Hepatojuguler Reflü

Venöz pulsasyonların net değerlendirilemediği durumlarda ise bacak elevasyonu veya abdomene kompresyon yapılarak sağ kalbe olan venöz dönüş artırılması sonucu venöz basınç artışı sağlanabilir (29). Hasta rahat bir şekilde nefes alırken, periumblical bölgeye 10-30sn basınç uygulaması yapılır. Bu uygulama sırasında normal kişilerde venöz basınç 1cm den daha az yükselir ve bu yükselme geçicidir (29). Sağ KY veya triküspit yetersizliği olan hastalarda yükselme 1cm den daha fazla olur ve bu durum testin pozitif olduğunun göstergesidir (29).

2.4.2.3. Üçüncü kalp sesi (S3)

Bilindiği üzere diyastol ikinci kalp sesi (S2) ile başlar ve birinci kalp sesi (S1) ile biter. S3 ise ikinci kalp sesinden 120-160 msn sonra meydana gelir yani diyastolik seslerden biridir.

Diyastolde ventriküler hızlı doluş evresinde kanın %70-80 i ventriküle akar. Bu durum ventrikülün diyastol yeteneğine bağlı olarak değişir. Ventrikül ekspansiyonu ventrikülün elastik limitine ulaşınca birden sonlanır. Bu duraksamada atriyoventriküler akım vakum yerine dirençle karşılaşır ve akımla, ventrikül duvarı arasında etkileşim meydana gelir. Oluşan bu etkileşim tüm kalpte hissedilen vibrasyonu yani S3'ü meydana getirir (29). Genç erişkinlerde fizyolojik olarak bulunabileceği gibi, KY, iskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopatilerde de patolojik olarak saptanabilir (29).

2.4.2.4. Kalp Tepe Atımının Sola Kayması

Kalpte sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna bağlı olarak kalp tepe atımı sola doğru yer değiştirir (29).

2.4.2.5. Kalpte Üfürüm

Her türlü kapak patolojisinde, oskültasyonla kalpte üfürüm duyulur. KY'si olan hastalarda mitral yetersizliği ve triküspit yetersizliğine bağlı olarak sistolik üfürüm saptanması olağandır (29).

2.4.2.6. Akciğerde Krepitasyon (Raller)

Ral kollabe olan küçük havayollarının inspirasyon sonuna doğru ani, patlar tarzda açılması ile meydana gelen ince çıtırıtı sesidir. İleri yaşta en sık nedeni akciğer ödemi olmasına rağmen bronşit, pnomoni ve pulmoner fibroziste de duyulabilir. Ancak KY'de oluşan raller pozisyona bağlı olarak yer değiştirmezler (29). Ral saptanmaması hastada pulmoner konjesyon bulunmadığı anlamına gelmez (30).

2.4.2.7. Asit

Asit karın boşluğunda sıvı birikimi sonucunda oluşur. Transuda veya eksuda vasıfı olabilir. Sağ KY veya triküspit yetersizliği durumlarında artan sağ atriyal basınç sonucunda geriye doğru sıvı birikimi meydana gelir. Palpasyon ve perküsyon teknikleri kullanılarak değerlendirilmesi yapılır. Palpasyon yönteminde; hekim bir elini hastanın sağ lomber bölgesine koyar, sol lomber bölgeden parmakları ile vurarak, dalgalanmanın sağ lomber bölgeden hissedilmesini sağlayarak hastada asit varlığı araştırılır. Eğer gerginliği yapan sıvı değilse dalgalanma meydana gelmez. Perküsyon yöntemi ile değerlendirildiğinde, hasta sırt üstü yatar pozisyondayken matite saptanır. Hasta yan tarafına dönerse, sıvıda yer değiştirme olur. Yukarıda kalan kısımda matite yerine timpan ses oluşur, bu sayede saptanan yer değiştiren matite bulgusu karında serbest sıvı olduğunu gösteren en önemli bulgudur (28).

2.4.2.8. Hepatomegali

Sağ KY'ye bağlı konjesyon nedeniyle hepatomegali saptanabilir. Perküsyon yöntemi ile karaciğerin kot altını geçtiği kontrol edilebilir (28).

2.4.2.9. Pretibial Ödem (PTÖ)

Su ve tuz tutulumuna bağlı olarak artan ödemin biriktiği önemli yerlerden biri de pretibial bölgedir. Genellikle gode bırakan seviyede olur bacak elevasyonu ile geriler, kronik venöz yetersizliği ödeme göre gerileme oranı daha az saptanır (28).

2.4.2.10. Kilo Artışı

KY’nde kilo artışı sodyum ve su tutulumu sonucu meydana gelir. Bu durum günler veya haftalar içerisinde gelişebilir. Ayrıca kilo kaybı da malnütrisyon ve kardiyak kaşeksinin belirtisi olarak saptanabilir. Bu nedenli kiloda hızlı değişimler sıvı artışı ile ilgilidir. Ancak her kilo artışı intravasküler volüm değişikliğinin göstergesi olmayabilir. İdeal olan hastalara mümkün olan en düşük kiloyu hedeflemektir ve günlük kilo takibi yapmaktır.

Tablo 2: Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular

SEMPTOMLAR	KLİNİK BULGULAR
Tipik	Daha spesifik
Dispne (nefes darlığı)	Üçüncü kalp sesi (gallop ritmi)
Ortopne (düz yatar pozisyonda nefes darlığı))	Hepatojuguler reflü
Paroksizmal nokturnal dispne (gece uykudan uyandıran nefes darlığı)	Boyun venöz dolgunluğu
Egzersiz intoleransı veya toleransta azalma	Kalp tepe atımının yer değiştirmesi (sola)
Halsizlik, bitkinlik, egzersiz sonrası dinlenme zamanının uzaması	
Ayak bileği ödemi	
Daha az tipik	Daha az spesifik
Wheezing, nokturnal öksürük	Periferik konjesyon (skrotal, bilek, sakral,)
Senkop, baş dönmesi	Kardiyak üfürüm
Kilo kaybı (ileri kalp yetersizliğinde) Kilo artışı (3 günde >2 kilodan fazla)	Akciğerde bazallerde matite (plevral sıvı) Akciğerlerde krepitan raller
Çarpıntı	Takipne (>16/dk), Cheyne-Stokes solunumu
İştahsızlık	Nabızın düzensiz olması
Karında şişkinlik hissi	Takikardi (>100/dk)
Depresyon	Asit
Konfüzyon (özellikle yaşlılarda)	Hepatomegali

2.4.3.Kalp Yetersizliği Tanısında Kan Parametreleri ve Non-invaziv testler

Fizik muayene sonrasında KY hastalarında Hemogram, anemi parametreleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, HbA1c, lipid profili, ferritin, tiroid fonksiyon testleri bakılmalıdır (tablo 3).

Tablo 3: KY’de sık izlenen laboratuvar anormallikleri

Anormallik	Sebepler	Klinik değerlendirmesi
Böbrek yetersizliği	Böbrek disfonksiyonu, renal sıvı birikimi, yetersiz sıvı alımı, NSAİİ gibi benzer nefrotoksik ajanlar	GFR’yi değerlendirin, K arteriyel kan gazı ve BUN değerlendir, yetersiz sıvı alımı varsa diüretik dozu azalt, sıvı yüklenmesi varsa diüretik dozu arttır
Anemi	KY, akut kanama, hemodilüsyon, kronik böbrek yetersizliği, malign hastalıklar, kronik hastalıklar	Tanısal tetkikler, tedavi düzenlemesi
Hiponatremi	KY, aşırı konjesyon, diüretik dozunun fazla gelmesi	Diüretik tedavisini düzenle, hemodiyaliz veya periton diyalizi, vazopressin inhibitörü
Hipernatremi	Sıvı kaybı veya yetersiz sıvı alımı	Sıvı alımını değerlendir
Hipopotasemi	Diüretik dozunun fazla gelmesi, sekonder hiperaldosteronizm	Aritmiyi değerlendir, ACE inhibitörü veya ARB, MRA, ıv K replasmanı
Hiperpotasemi	Akut veya kronik böbrek yetersizliği, ACE inhibitörü veya ARB, MRA	Böbrek fonksiyonlarını kontrol et, K alımı varsa veya K tutucu ilaçla varsa düzenle
Hiperglisemi	Diabetes Mellitus, insulin direnci	Sıvı alımını ayarla, glukoz intoleransını varsa tedavisini düzenle
Hiperürüsemi	Diüretik dozu, gut, hematolojik malignite	Diüretik dozunu ayarla
Anormal Tiroid fonksiyon testi değerleri	Hiper/hipotirodi, atrial fibrilasyon, yaş, amiodoron kullanımı	Tiroid fonksiyon bozukluğu için tedavi düşün, amiodoronu kontrol et, dronaderon düşün, yaşa göre değerlendir
Karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği	Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, karaciğer sıvı konjesyonu, hepatitler, ilaç toksisitesi	Tanısal değerlendirme yap, tedavi gerekirse düzenle
CRP yüksekliği, WBC yüksekliği	Enfeksiyonlar, yaygın enflamasyon	Tanısal değerlendirme, enfeksiyon için antibiyoterapi düzenle

KY’de EKG (elektrokardiyografi) anormallikleri KY olasılığını artırır ama spesifik değildir. Tamamen normal EKG, KY’ni dışlamakta kullanılır (sensitivitesi %89). KY’ye özgü bir EKG değişikliği olmamasına rağmen; sol ventrikül hipertrofisi, geçirilmiş anterior miyokard infarktüsü, sol dal bloğu ve atriyal fibrilasyon sıklıkla görülen anormal bulgulardır (Tablo 7).

Tablo 4: KY’de sık görülen EKG değişiklikleri

Anormallik	Sebepler	Klinik değerlendirmesi
Sinüs taşikardisi	Dekompanse KY, akut kanama, enfeksiyon, ateş yükselmesi, hasta sinüs sendromu, hipertiroidi	Kliniğini değerlendir, laboratuvar anormallikleri
Sinüs bradikardisi	Beta-blokerler, amiodaron, ivabradin, digoksin, verapamil, diltiazem, hipotiroidi, hasta sinüs sendromu, öncesinde spor geçmişi	Tedavisini düzenle
Atriyal taşiaritmiler/ fibrilasyon	Hiper/Hipotiroidi, enfeksiyon, miyokard enfarktüsü, mitral kapak fonk. bozuklukları, dekompanse KY,	AV düğüme etki eden tedaviler, antikoagülasyon, akut dönemdeyse veya hemodinami stabil değilse kardiyoversiyon düşün
Ventriküler taşiaritmiler	İskemi veya miyokard enfarktüsü, kardiyomiyopati, miyokardit, konjenital kalp hastalıkları, hipokalemi, hipomagnezemi, dijital dozunun fazla gelmesi	Kan değerlerine bak, KAG ve ICD için değerlendir
Q dalgaları	Miyokard Enfarktüsü, hipertrofik kardiyomiyopati, LBBB, pre-eksitasyon sendromları	EKO bak, KAG için değerlendir
LV duvar hipertrofisi	Hipertansiyon, aort kapak anomalileri, kardiyomiyopatiler	EKO bak, KMR iyi seçenek
AV blok	Miyokard Enfarktüsü, hız kırıcı ajanların toksisitesi, miyokardit, aort kapak operasyonları, EPS çalışmaları, depo hastalıkları, Lyme hastalığı	İlaç tedavisini düzenle, neden olabilecek hastalıkları tedavi et
QRS voltajı düşüklüğü	Aşırı kilo, amfizem, perikardiyal efüzyon, depo hastalıkları	EKO/KMR, PAAC, endomiyokardiyal biyopsi için değerlendir

AV: Atrioventriküler **ICD:** İmlante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör **KMR:** Kardiyak Manyetik Rezonans **LBBB:** Sol Dal Bloğu **EKO:** Ekokardiyografi **KAG:** Koroner Anjiyografik Görüntüleme **EPS:** Elektrofizyolojik Çalışma

EKG bulguları KY’de tanıya yardımcı olmanın yanı sıra, ilaç ve cihaz tedavilerinin düzenlenmesinde de yol gösterici olma potansiyeline sahiptir. KY’de tanıda öncelikli olarak EKO hemen yapılmadığı zaman plazma Natriüretik Peptid (NP) düzeyi çalışmak ilk tanısal testtir; NP’ler, sınır değer altındaysa (Şekil 3) EKO ile değerlendirmeye gerek yoktur (31). Akut KY’de başlangıçta plazma NP değerleri için daha yüksek değerler (NT-proBNP<300 pg/mL, BNP<100 pg/mL) alınmalıdır (32). NP değerleri kardiyak ve nonkardiyak nedenlerden etkilenmektedir. Kardiyak nedenler arasında öncelikle KY, akut koroner sendrom, pulmoner emboli, miyokardit, sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik veya resriktif kardiyomiyopati, kalp kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı, atriyal veya ventriküler taşiaritmiler, kalp kontüzyonu, kardiyoversiyon, cerrahi işlemler, pulmoner hipertansiyon sayılabilir. Nonkardiyak nedenler arasında ise ileri yaş, iskemik stroke, subaraknoid kanama, renal disfonksiyon, karaciğer disfonksiyonu, paraneoplastik sendrom, KOAH, ciddi enfeksiyonlar, ciddi yanıklar, anemi, ciddi metabolik ve hormonal hastalıklar (tirotoksikoz, diyabetik ketoasidoz) sayılabilir. Obezitede NP değerleri normal popülasyona göre oransal olarak daha düşük seviyede saptanır (33).

Tablo 5: KY hastalarında sistolik işlev ile ilgili ekokardiyografik anormallikler

Ölçüm	Anormallik	Klinik Anlamı
LVEF	<%50	Sol Ventrikül global fonksiyonel bozukluğu
Sol Ventrikül fraksiyonel kılma	<%25	Sol Ventrikül radial kılma bozukluğu
Sol Ventrikül izole fonksiyon bozukluğu	Hipokinezi, akinezi, diskinezi	MI, miyokardit, kardiyomiyopati
Sol Ventrikül kılma veya gevşeme sonrası hacmi	Artmış	Fazla volüm yükü
Sol Ventrikül çıkım yolu hız-zaman integrali	<15	Düşük Sol Ventrikül atım volümü

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu **MI:** Miyokard Enfarktüsü

KY'de EKO'nun tanısal değeri yüksektir ve her hastada mutlaka değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede atriyal ve ventriküler hacimler, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları (Tablo 5,6) (10), duvar kalınlığı, kapak fonksiyonları (Tablo 7) ve pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikül ve pulmoner arter üzerinde meydana gelen değişiklikler saptanabilir.

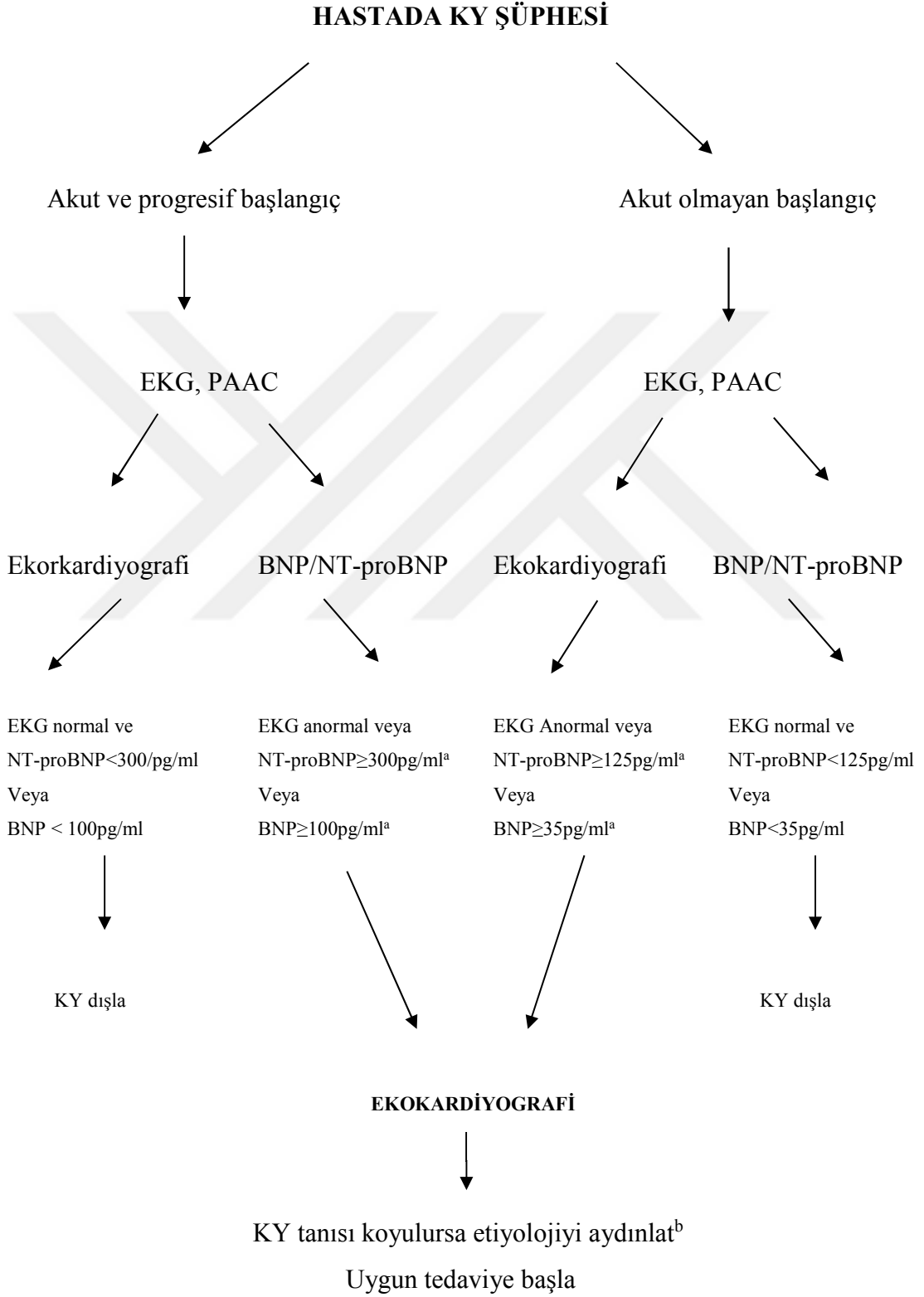
İndüklenebilir miyokardiyal iskemiye göstermede stres ekokardiyografi kullanılması önemlidir. Stres ekokardiyografide adenozin, dihidropridin (çalma fenomeni oluşturarak) ve dobutamin kullanarak kalbin iş yükünün artırılması ve iskemi veya canlı doku tayini yapılması sağlanır. Kardiyak manyetik rezonans (KMR); sağ-sol ventrikül hacmi, kütlesi ve LVEF'sinin ölçülmesinde altın tanı yöntemidir (34). Yapılabilen merkezlerde gadoliniumlu MR iskemik ve non iskemik KY'nin ayırımında fikir sağlar (35). Koroner anjiyografi ise optimal medikal tedaviye dirençli anginal göğüs ağrısı, semptomatik ve devam eden ventriküler artımı olan ya da kardiyopulmoner resüsitasyon ardından spontan dolaşım elde edilen hastalarda revaskülarizasyon gerekliliği açısından değerlendirilmelidir.

Tablo 6: Diyastolik işlevle ilgili parametreler

Ölçüm yöntemi	Anormallik	Klinik Değerlendirmesi
Sol Ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu	Mitral akım cinsi, doku hızı ve E/e' oranı değişikliği	Sol Ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu, dolum gradiyenti hakkında bilgi verir.
Sol atriyum hacimi	>34ml/m ²	Sol Ventrikül doluş basıncında artış, mitral kapak fonksiyon bozukluğu
Sol Ventrikül kitlesi	kadınlar>95gr/m ² , erkekler>115gr/m ²	HT, aort kapak darlığı, hipertrofik KMP

HT: Hipertansiyon **KMP:** Kardiyomiyopati

Şekil (3): KY tanı algoritması



^a Hızlı başlangıç durumlarında natriüretik peptid düzeylerinin artışına neden olabilecek farklı sebepler; akut veya kronik koroner sendrom, taşı/bradi aritmi, akut veya kronik pulmoner emboli, KOAH, Kronik Böbrek Yetersizliği.

^b KY olası nedenler için etiyoloji araştır (Tablo 1)

Tablo 7: Kapak işlevlerinin EKO değerlendirmesi ile ilgili ve diğer anormallikler

Ölçüm Yeri	Anormallik	Klinik Anlamı
Kapak yapısı/fonksiyonu	Kapak darlıkları veya yetersizlikleri	KY'nin hem nedeni hemde derinleşmesine neden olabilir, hemodinamik olarak değerlendir cerrahi seçenek olabilir
RV fonksiyonu	TAPSE<16mm	RV sistolik fonksiyon bozukluğu
Triküspit kapak yetersizlik jet akımı	>3,4 m/s	Yüksek RV basıncı
sPAP değerlendirmesi	>50 mmHG	PHT için değerlendir
IVC çap değişiklikleri	Dilate görünüm, solunumla kollabe olmuyor	Artmış RV basıncı, RV fonksiyonlarında bozulma, PHT
Perikart	Transuda veya eksuda vasıflı sıvı birikimi, kalsifikasyon	Perikardiyal Efüzyon veya Tamponat, enfeksiyon, maligniteler, sistemik hastalıklar, perikardit

RV: Sağ Ventrikül **TAPSE:** tricuspid annular plane systolic excursion **IVC:** İnférieur Vena Cava
sPAP: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı **PHT:** Pulmoner Hipertansiyon

2.5.Kalp Yetersizliği Klinik Sınıflandırılması

KY'yi tam olarak tanımlamak için kullanılan ana terminoloji eskiye dayanır ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) ölçümünü baz alır (36). KY'de hastalar LVEF'ye göre üç gruba ayrılmaktadır (37). LVEF'si %40'ın altında olan grup düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF KY), %50 ve üzeri olan grup korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF KY), %40–49 arası grup gri zon olup sınırda ejeksiyon fraksiyonlu KY (SEF KY) olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 8). DEF KY olarak sınıflandırılan KY grubunda LVEF<40 olması durumunda ek olarak herhangi bir kritere ihtiyaç duyulmaz. KY'de KEF KY olarak adlandırılan sınıfta ise LVEF≥%50 kabul edilir. KEF KY tanı kriterleri arasında artmış BNP veya NT-proBNP (BNP≥35 pg/ml, NT-proBNP≥125 pg/mL) önemlidir (37). Beraberinde bu tip hastalarda genel itibari ile dilate olmuş bir sol ventrikül (LV) bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda LV duvar kalınlığında artma ve/veya artmış dolum basıncına bağlı sol atriyumda dilatasyon meydana gelmektedir (37). Hastaların tüm KY hastaları gibi yetersizlik semptom ve bulgularını (dispne, ortopne, PND, akciğerde bilateral ral, boyun venöz dolgunluğu, pretibial ödem vb) içermesi gerekmektedir (37). KEF KY'de diyastolik disfonksiyon olması da beklenmektedir (Tablo 9). Normal diyastolik fonksiyon EKO'da mitral akım E dalgasının A dalgasından büyük (E/A>1) olması ve deselerasyon zamanının<220 msn olması ile tanımlanır (38). Normal diyastolik fonksiyonda; EKO'da pulmoner ven atriyal geri akım hızı 35 cm/s'nin altında olur, Ea dalgası>8 cm/s'dir ve Ea/Aa tüm miyokardiyal segmentlerde 1'den büyüktür ve beraberinde E/Ea oranı<8 olarak izlenir (39). SEF KY'de KEF KY'ye benzer tanı kriterleri geçerli olup hem sistolik hem diyastolik fonksiyon bozukluğunu beraberinde içermesi gerekmektedir (40).

Kalp Yetersizliği klinik sınıflaması

KY klinik sınıflaması Tablo 8’de gösterilmiştir. Ayrıntılı olarak ise;

- DEF KY’nin tam tanısı için hastada iki koşulun sağlanmış olması gereklidir:

1. Spesifik KY belirti ve bulguları
2. LVEF<40

- SEF KY’nin tam tanısı için hastada dört koşulun sağlanmış olması gereklidir:

1. Spesifik KY belirti ve bulguları
2. BNP≥35 pg/ml veya NT-proBNP≥125 pg/ml
3. KY ile ilişkili olabilecek yapısal fonksiyonel değişiklikler (Sol ventrikül hipertrofisi/Sol atriyum genişlemesi) ve/veya diyastolik fonksiyon bozukluğu
4. LVEF, %40-49 arasında olması

- KEF KY’nin tam tanısı için hastada dört koşulun sağlanmış olması gereklidir:

1. Spesifik KY belirti ve bulguları
2. BNP≥35 pg/ml veya NT-proBNP≥125 pg/ml
3. KY ile ilişkili olabilecek yapısal fonksiyonel değişiklikler (Sol ventrikül hipertrofisi/ Sol atriyum genişlemesi) ve/veya diyastolik fonksiyon bozukluğu
4. LVEF ≥%50

Tablo 8: Kalp yetersizliği klinik sınıflaması

KY tipi	DEF-KY	SEF-KY	KEF-KY
Kriterler	Semptomlar±Bulgular	Semptomlar±Bulgular	Semptomlar±Bulgular
	LVEF<%40	LVEF %40-49	LVEF ≥%50
	-	1. Artmış NP düzeyi 2. Ek kriterlerden en az biri: a-Altta yatan yapısal kalp hastalığı b-Diyastolik disfonksiyon	1. Artmış NP düzeyi 2. Ek kriterlerden en az biri: a-Altta yatan yapısal kalp hastalığı b-Diyastolik disfonksiyon

2.6. New York Kalp Akademisi'nin klinik sınıflaması

Hastalarda bulunan semptomların ciddiyetini ve hastaların fiziksel aktivitesini göz önüne alan NYHA (New York Kalp Akademisinin) sınıflaması ilk kez 1928 yılında literatüre girmiş olmasına rağmen son kez 1994 yılında yenilenmiştir (41). Hastaların mevcut fonksiyonel kapasitesinin belirlenmesi hem prognozun tayini, hem takip sürecinde hastalığın seyrinin değerlendirilmesi bakımından önem taşır. Hastaya birkaç basit soru sorularak fonksiyonel kapasite belirlenebilir. Fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi sırasında hastanın yaşı ve eforunu kısıtlayan durumlar da göz önüne alınmalıdır. Bu sınıflamaya göre hastalar şikayet meydana gelmesi için gereken efor düzeyine göre I'den IV'e kadar gruplandırılır. Sınıf I'de ciddi güç gerektiren eforlarda, sınıf II'de birkaç merdiven çıkma gibi günlük sıradan aktivitelerde, sınıf III'te günlük sıradan aktivitelerinden daha az efor gerektiren işlerde (banyo yapmak, tıraş olmak, yemek yemek) semptomlar (nefes darlığı vb.) saptanır. Sınıf IV'te yer alan hastalar istirahat halinde dahi semptomatiktir. Minimal fiziksel aktivite durumlarında dahi şikayetlerinde artış gözlenir. Bu sınıflamanın bazı sınırlamaları olmasına rağmen, hastalarda efor kapasitesi düzeyinin belirlenmesinde son derece önemlidir (Tablo 9).

Tablo 9: Semptomların ciddiyetini ve fiziksel aktiviteyi esas alan NYHA işlevsel sınıflaması (ACC/AHA)

Sınıf I	Fiziksel aktivite kısıtlanması yok. Hasta asemptomatiktir (olağanüstü eforlar hariç)
Sınıf II	Hastalar günlük aktivitelerinde (birkaç kat merdiven çıkma, birkaç yüz metre yürüme) semptomatiktir. (nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntı gibi)
Sınıf III	Hastalar günlük aktivitelerinden daha az bir efor seviyesinde (banyo yapmak, tıraş olmak, yemek yemek gibi) semptomatiktir. (nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntı gibi)
Sınıf IV	Hastalar istirahatte bile semptomatiktir. Minimal bir fiziksel aktivite yapılması durumunda dahi rahatsızlık artar.

2.7.Kalp Yetersizliği Klinik Evrelemesi

Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) kılavuzları KY'yi, KY'nin ortaya çıkışı ve ilerlemesini vurgulayan bir evreleme sistemi kullanarak sınıflamıştır. Bu sınıflama Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: KY'nin ACC/AHA'ya göre klinik evrelemesi

Evre	Tanımlaması	rnek
EVRE A	Yapısal kalp hastalığı veya KY'nin semptomları olmamasına rağmen KY'ye neden olabilecek risk faktörleri mevcuttur	<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Aterosklerotik hastalık• Diyabetes Mellitus• Obezite• Metabolik sendrom• Ailesel kardiyomiyopati
EVRE B	Yapısal kalp hastalığı mevcuttur, fakat KY belirti ve bulguları yoktur	<ul style="list-style-type: none">• Geçirilmiş MI• LV hipertrofisi• Asemptomatik kapak hastalığı
EVRE C	Yapısal kalp hastalığı ile birlikte halen veya geçmişte KY'nin semptomları vardır	<ul style="list-style-type: none">• Yapısal kalp hastalığı ve KY belirti ve bulguları
EVRE D	Dirençli KY nedeniyle özel tedaviler gerektirir	<ul style="list-style-type: none">• İstirahatte belirgin KY semptomları bulunur• Optimal medikal tedaviye rağmen tekrarlayan yatışlar

MI: Miyokard Enfarktüsü **LV:** Sol Ventrikül

2.8.Kalp Yetersizliği Tedavisi ve Prognuzu

KY tedavisinin ana prensipleri; neden olan sebebin ortadan kaldırılması veya daha iyi bir düzeye getirilmesi, semptom ve bulguları azaltmak ya da ortadan kaldırmak, hastane yatışlarını ve ölümü önlemektir (42). Semptom ve bulguların düzeltilmesi ile fonksiyonel kapasite ve yaşam standartları da yükseltilecektir. KY, genellikle altta yatan kardiyak disfonksiyona eklenen çeşitli faktörler sayesinde kötüleşir veya daha ileri bir düzeye gelir. Bu faktörlere; aritmiler, enfeksiyonlar, akut pulmoner emboli, olağanüstü oranda egzersiz yapılması, anemi, ciddi oranda sodyum alımı, renal yetersizlik, bazı ilaçlar (spesifik olarak nonsteroid anti-inflamatuvarlar, glitazon grubu oral antidiyabetikler) örnek olarak verilebilir. Hastalığı alevlendiren faktörlerin tespiti KY tedavisinin yönlendirilmesinde önemli bir yer tutar. Çünkü olaya katılmış bu faktörlerin ortadan kaldırılması, şikayetlerin (tablo 2) de düzelmesini sağlar.

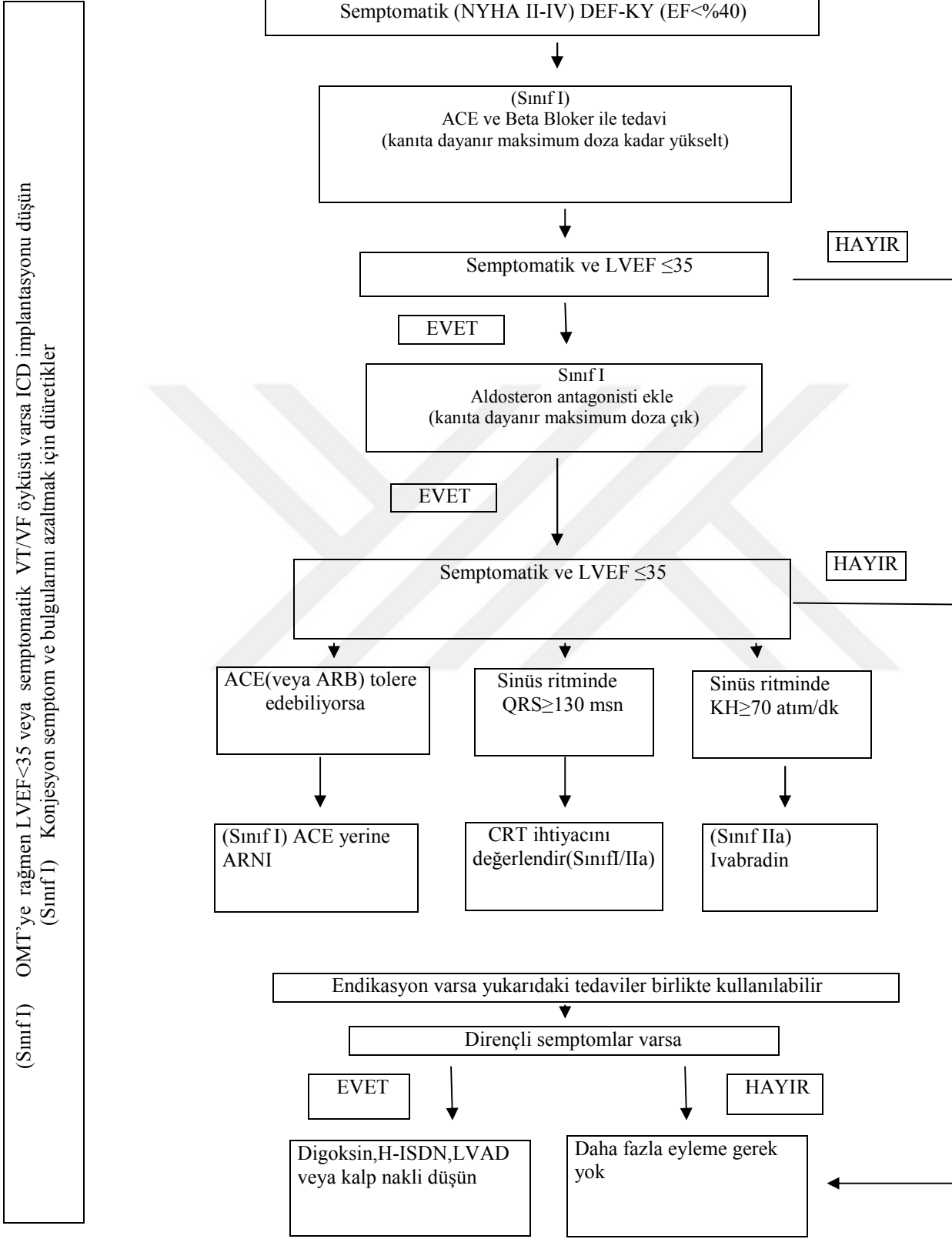
Kronik konjestif KY'nin tedavi ilkeleri içinde en önemli olanı korunma önlemleridir. KY gelişebilme potansiyeli olan hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı veya kapak hastalığı gibi predisposan faktörlere sahip kişiler özellikle dikkatli olmalıdırlar. Yaşam şekli diyet kalp hızının ve tansiyonun optimal sınırlarda tutulması çok ağır sporlardan kaçınılması yararlı olacaktır. Bunun haricinde KY'ye neden olan durumun ortadan kaldırılması araya girebilecek risk faktörlerinin engellenmesi genel tedavi yaklaşımını oluşturur.

Orta veya ciddi konjestif KY'de fiziksel aktivitenin kısıtlanması ve yatak istirahati klinik tablonun iyileşmesinde yardımcı olur. İstirahat eş zamanlı olarak renal kan akımında göreceli bir artış sağlarken, sıklıkla diürezi de sağlar. Fakat uzun süreli yatak istirahati, venöz tromboz ve pulmoner emboli gelişme ihtimalini yükseltir. Fiziksel aktivitenin kısıtlanma derecesi KY'nin derecesine göre değerlendirilmelidir. İleri düzeyde konjesyon varlığında, kısa bir süreli de olsa tam yatak istirahati gereklidir. Tam yatak istirahati sırasında hasta en rahat pozisyon olan oturur veya yarı oturur seviyede bulunur. Sonrasında medikal tedavi cevabına da bağlı olarak, fiziksel aktivitenin göreceli olarak arttırılması sağlanmalıdır ciddi KY'si olmayan hastalar ise, düzenli egzersizlere yönlendirilmelidir. Düzenli yapılan egzersizin vagal tonusu arttırdığı, sempatik tonusun azalmasına katkıda bulunarak otonomik kontrolü düzenlediği, ve oksidatif stres seviyesini azalttığı belirlenmiştir.

Günlük egzersiz sayesinde fiziksel gücün yükseltilmesi, geleneksel tedaviye göre yatışları azaltmakta, egzersize gösterilecek toleransı ve hayat kalite standartlarını yükseltmektedir. Egzersiz seviyesi ciddi yorucu düzeyin altında olmalı, düzenli yapılacak yürüyüş veya yüzme gibi aerobik aktiviteleri içermeli veya profesyonel yardım alınmalıdır. Başlangıç için rutin öneri haftada birkaç kez 20 ila 30 dakikalık konuşurken nefesin kesilmeyeceği düzeyde yürüyüşler şeklinde olması sağlanabilir (43). KY hastalarının fiziksel aktivite kısıtlılığına neden olan kas dokusundaki fonksiyon bozukluğu, bu egzersizler sayesinde geri dönüşümlü olabilir. Ancak yarışmalı sporlardan uzak durulması gerekmektedir.

Vücutta su ve tuzun tutulması, KY hastalarının kalp debisindeki düşmeye sekonder olarak meydana gelen nöroendokrin yanıtın sonucudur. Bu durum semptom ve bulguların ortaya çıkmasına önemli katkıda bulunur. KY’de günlük tuz tüketimi 1,5-2 g ile sınırlandırılmalıdır. Böylelikle su tutulması ve kalbin iş yükünün artırılmasının önüne geçilebilir. Fakat güçlü diürez sağlayan ilaçlar sayesinde, çoğunlukla ciddi tuz kısıtlamasını gereksiz hale getirmiştir. Su kısıtlaması nadiren gerekli olur, ancak aşırı sıvı alımına bağlı gelişen hiponatremi varlığında günlük sıvıyı 1 litre düzeyinde tutmak gerekebilir. Ciddi hiponatremi haricinde hafif seviyede semptomları olan hastalarda rutin sıvı kısıtlamasının klinik yarar sağlamadığı düşünülmektedir (44).

KY’de farmakolojik tedavi 3 ana norohümorale sistemin etkilerinin geri döndürülmesini sağlamaya yöneliktir. Buna yönelik tedaviler; B-blokörler, ACE/ARB, minerolokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), anjiotensin neprilisin inhibitörü (ARNI) gibi medikal tedavilerdir. DEF KY de tedavi algoritma halinde 2016 ESC kılavuzunda belirtilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. DEF KY tedavi algoritması

DEF KY'de 2016 ESC kılavuzu, KY tedavisinde kullanılan geleneksel tedavinin önemini bir kez daha vurgulamıştır. Temel tedavide ACE inhibitörleri (ACE inhibitörü intoleransı varsa anjiyotensin reseptör blokerleri [ARB]), beta-blokerler, MRA ve ACE/ARB'ye dirençli semptomatik hastalarda ARNI önerilmektedir. MRA'nın tedaviye eklenmesi, eskiden olduğu gibi ACE inhibitörü ve beta-bloker tedavisine rağmen semptomları gerilemeyen ve $EF \leq 35$ olan hastalarda gerekmektedir (ESC 2016 Sınıf IA) (37).

Daha önceleri beta blokerler KY olan hastalarda kontendike olarak kabul edilirken KY hastasında kompanzasyon olarak gelişen katekolamin artışının miyokard ve hemodinamik faktörler üzerinde olumsuz etkilerinin saptanması nedeniyle bu görüş değişmiştir. Bu sayede küçük dozlarla başlanıp daha sonra dozun artırılıp uygun doza çıkılarak yapılan beta blokerler KY tedavisinde kilometre taşı olarak yerini almıştır (45). Özellikle DEF KY'de sistolik gücün düşmesi nedeniyle vücutta çeşitli kompanzasyon mekanizmaları geliştirilmektedir. Bunlardan biriside sempatik sinir sisteminde aktivasyona neden olarak vazokonstriksiyon, taşikardi ve miyokard kontraktilesinde artış sağlanmasıdır. (46). Bu etkiler sayesinde miyokarda kasılma gücünün artırılarak hayati organlara yeterli miktarda kan gönderilmesi sağlanır. Ancak sempatik aktivasyon ve katekolamin salınımının artışı ileri dönemlerde kalbin oksijen ihtiyacını artırması, miyokartta direk toksik etkisinin olması, aritmilere zemin oluşturması ve renin salınımında artış yapması nedeniyle hem KY'nin kliniğini kötüleştirmekte hem de ölüm oranlarını artırmaktadır (46-47). Sempatik sinir sistemi kardiyovasküler sisteme β_1 , β_2 ve α adrenarjik reseptörler aracılığıyla etki etmektedir. Kalpte yoğun olarak β_1 reseptörler bulunur ve uyarılması sonucunda hem kalbin dakikadaki atım sayısı (kronotropik) hem de kasılma gücü (inotropik) artar. Periferik arterlerde ise β_2 reseptörler daha yoğun bulunurlar ve bu reseptörlerin uyarılması neticesinde arteryel vazodilatasyon gelişir. Yine β_2 reseptörler gibi perifer dokularda daha çok bulunan α adrenerjik reseptörlerin uyarılması ise arterlerde vazokonstriksiyona neden olur (48). KY'de kronik sempatik aktivasyon sonucunda miyosit membranında bulunan β_1 reseptörlerinin sayısında azalma (down-regülasyon) meydana gelmektedir (49). Kronik kompanse KY'de beta blokerler katekolamin toksisitesini azaltır -up regülasyon- diyastolik

fonksiyonları düzeltir aritmi sıklığını azaltır ve miyokard oksijen tüketimini azaltır. Hastaya beta bloker başlanırken kalp hızının <60 olmamasına dikkat edilmelidir. İlaça başlamadan önce hastanın konjesyon bulguları ve hipotansiyon düzeltilmelidir. MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy), CIBISI (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I), ANZ (Australia and New Zealand Heart Failure Study), MERIT-HF (metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure), CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), BEST (Beta-bloker Evaluation Survival Tria), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) çalışmaları betablokorlerin faydalarını gösteren çalışmalardır.

Son yirmi yılda kronik KY'nin medikal tedavisinde kaydedilen gelişmeler, sistolik disfonksiyona bağlı KY mortalitesinde anlamlı düşüşler sağlamıştır. ACE inhibitörleri KY'nin ana ve vazgeçilmez bir ilacıdır. ACE inhibitörleri; anjiotensin I'in, anjiotensin II'ye dönüşümünü bloke eder. Bu suretle anjiotensin II'nin yol açtığı olumsuz sonuçları düzeltir, ventrikül genişlemesini ve remodelingi azaltır, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu düzeltir, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatır. Randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçları ACE inhibitörlerinin etiyojolojiye bakılmaksızın DEF KY'de mortalite ve morbiditeyi azalttığını ispatlamış ve bu ilaçların KY'nin rutin tedavisinde yer almasında etkide bulunmuştur (49). Bundan dolayı ACE inhibitörlerinin dozları hedef doza kadar artırılmalıdır (Tablo 13). LVEF'si düşük kronik KY olgularında tatbik edilen CONSENSUS ve SOLVD çalışmaları ile miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan olgularda yapılmış olan SAVE, AIRE ve TRACE çalışmaları, enalapril, kaptopril, ramipril ve trandolapril ile mortalitenin net olarak azaltıldığını ortaya çıkarmıştır. Asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan olgularda yapılan SOLVD-Prevention çalışması semptomatik olunmayan dönemde başlanan ACE inhibitörü tedavisinin de mortalite ve hospitalizasyonun azaltılmasında etkili olduğu göstermiştir. Lisinopril ile yapılan ATLAS çalışması ise tolere edilebilen en yüksek hedef doza çıkılmasıyla mortalite yararı değişmese de, mortalite veya hospitalizasyon son noktasında elde edilen yararın arttığını ortaya çıkarmıştır. Sözkonusu çalışmalarla kanıtlanan mortalite yararı nedeniyle ESC kılavuzlarında kontrendikasyonu olmadıkça düşük LVEF'li bütün KY hastalarına ACE inhibitörleri, sınıf I endikasyonla önerilmektedir (10). ACE inhibitörlerinin

tipik yan etkileri öksürük ve anjioödemdir. Öksürük bradikinin seviyesinde artışa bağlıdır. Öksürük kuru, prodüktif olmayan ve istemsizdir. Gerçek bir ACE inhibitörü öksürüğü nadiren, ACE inhibitör dozu veya tipinin değişmesi ile düzelir. ACE inhibitörünü kesmeden önce öksürüğün alternatif nedenleri mutlaka tetkik edilmelidir. Anjioödem ACE inhibitörlerinin nadir bir komplikasyonudur. Dudak, yüz, dil ve nadiren epiglottiste yumuşak doku ödemi içerir. Anjioödem genelde, ACE inhibitörü başlandıktan sonraki iki hafta içinde gelişir, ama bazı hastalar tedaviye başladıktan aylar-yıllar sonra bu komplikasyonla gelir. Anjioödem, herhengi bir tip ACE inhibitörü için kesin kontrendikasyondur.

Renin-anjiyotensin-aldosteron blokajıyla gözlenen mortalite yararı nedeniyle ARB'lerinde KY tedavisindeki rolü tetkik edilmiştir. ARB'ler anjiyotensin II tip 1 reseptörlerine özgül reseptör antagonistidir ve sık kullanılan antihipertansif ajanlardır. Teorik olarak; ACE inhibitörlerinden daha iyi anjiyotensin II inhibisyonu sağlamasına rağmen, KY hastalarındaki klinik çalışmalarda üstünlüğü gösterilmemiştir ve olumlu etkileri ACE inhibitörlerine göre sınırlıdır. Bundan dolayı, ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda kullanılması önerilmektedir. Yapılan ELITE-II ve OPTIMAAL çalışmaları losartanın mortalite ve morbidite üzerine etkisinin kaptopril'den daha etkili olmadığını ortaya çıkarmıştır. Miyokard infarktüsü sonrası KY veya sol ventrikül disfonksiyonu gelişen hastalarda yapılan VALIANT çalışması ise valsartanın mortaliteye etkisinin kaptoprille benzer olduğunu ancak kaptoprile ilave bir yarar ekmediğini ortaya çıkarmıştır (50). CHARM çalışması ise ACE inhibitörü alamayan hastalarda kandesartanın kardiyovasküler mortalite ve hospitalizasyon yararını ortaya koymuştur. Bu çalışmalar ışığında, ACE inhibitörlerini kullanamayan olgularda ARB kullanım endikasyonu ile ilgili bir tartışma olmadığı söylenebilir. Miyokard infarktüsü sonrası KY'de ACE inhibitörleri ve ARB'lerin benzer mortalite ve morbidite yararı sağladıkları söylenebilir. Fakat bugün için KY'de etkinlikleri ispatlanmış ARB'lerin kandesartan ve valsartan olduğunu akılda tutmak gerekir.

Kronik KY'de sağkalımı arttırdığı ispatlanan bir başka ilaç grubu Mineralokortikoid/Aldosteron antagonistleridir (MRA). Spirinolakton ve epleronon bu grup ilaçlar arasında yer alır. Distal tubulusta aldosteronun meydana getirdiği etkilerini yarışmalı inhibisyonla azaltırlar. MRA'nın KY'deki olumlu etkileri klinik

çalışmalarla ispatlanmıştır. NYHA III-IV, LVEF \leq %35 olan orta ileri KY'de ACE inhibitörü tedavisine ilave edilen spironolakton'un mortaliteyi %30 azalttığı RALES çalışmasında kanıtlanmıştır. MRA ilgili yapılan ikinci önemli çalışma olan EPHEBUS çalışmasında ise miyokard infarktüsü sonrasında LVEF<%40 olan KY hastalarına, ACE inhibitörü, beta bloker, düretik tedaviye ilave olarak verilen eplerenon'un mortaliteyi %15 azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. NYHA III-IV hastalarda ispatlanan mortalite yararı nedeniyle endikasyonu bulunan MRA KY'deki kullanım sahası, EMPHASIS-HF çalışmasında eplerenonun NYHA II olgularda da gözlenen mortalite yararı nedeniyle büyümüştür.

Diüretiklerin dışında, vazodilatörler ile de "preload" ve "afterload"u azaltmak mümkündür. Acil şartlar altında, gerektiğinde bütün imkanları ile kullanmak gerekir. Vazodilatör tedavide genellikle yüksek dozlara bağlı olarak ortaya çıkan yan etkilerden kaçınmak gerekir. Özellikle düşük debi ve ciddi hipotansiyon geliştiğinde yarar yerine zarar verirler. Bu nedenle kişiye özel tarzda doz ayarlaması yapmak uygundur. Vazodilatör tedavinin özellikle siyah ırkta mortalite yararına ilişkin kanıtları vardır. Ancak DEF KY'de hidralazin+nitrat kombinasyonunun tüm hastalarda rutin kullanımı için yeterli veri yoktur. ACE inhibitörleri veya ARB'leri tolere edemeyen hastalarda mortaliteyi azaltmak için kullanılabilir. Başlangıçta V-HeFT I'de diüretik ve digoksine eklenen hidralazin+isosorbid dinitrat kombinasyonunun mortalite üzerine gözlenen olumlu etkileri nedeniyle planlanan V-HeFT II çalışmasında enalapril ve hidralazin+isosorbid dinitrat kombinasyonu karşılaştırılmış ve enalapril lehine mortalite yararı gösterilmiştir. Ancak her iki çalışmada siyah ırkta gözlemlenen yarar nedeniyle A-HeFT çalışması planlanmış, NYHA III-IV, LVEF'si düşük siyahilerin dahil edildiği bu çalışmada ACE inhibitörleri, beta bloker, spironolakton, diüretik tedaviye eklenen hidralazin+isosorbid dinitrat kombinasyonunun plaseboya göre mortaliteyi belirgin azalttığı gözlemlendiğinden çalışma erken bitirilmiştir. Fakat bu yararın beyaz ırkta da olabileceğine ilişkin veri ortaya konmamıştır. Bugün için hidralazin+isosorbid dinitrat kombinasyonunun, ACE inhibitörü ve ARB'lere intoleransı bulunan KY olgularında ve ACE inhibitörü, beta bloker ve aldosteron antagonisti kombinasyon tedavisine karşın semptomları devam eden olgularda verilmesi önerilmektedir.

DEF KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azalttığı kanıtlanmış ACE/ARB, beta bloker tedavi, spironolakton tedavisinin yanısıra ivabradinin de tedavide yeri bulunmaktadır. İvabradin, sinüs düğümünde If kanallarını inhibe ederek kalp hızını yavaşlatan bir ilaçtır. Bu nedenle sadece sinüs ritmindeki hastalarda kullanı alanı bulur. Geleneksel tedaviye eklenen ivabradinle kalp hızının azaltılması sonucunda semptomatik DEF KY'si bulunan sinüs ritmindeki, kalp hızı ≥ 70 /dk olgularda ilave klinik yararlar elde edildiği gösterilmiştir (ESC Sınıf IIaB). İvabradinin SHIFT çalışmasında; ivabradin ile ortalama olarak 9 atım/dk'lık azalma sonucunda primer son noktada %18 azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca KY'den dolayı ölümlerde %26 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. İvabradinin tüm nedenlere bağlı hospitalizasyonu azalttığı ortaya konulmuştur. Başlangıçtaki kalp hızı yükseldikçe (>77 atım/dk) elde edilen yararın daha da arttığı ortaya çıkarılmıştır.

KY'nin en yeni tedavisi ise ARNI (anjiyotensin Reseptör Neprilysin İnhibitörü)'nin kılavuza girmesi ve rutin tedavide yer almasıdır. MRA tedavisine karşın semptomları sebat eden ve LVEF \leq %35 olan hastalarda ACE inhibitörü (veya ARB) yerine ARNI kullanılması Sınıf IB öneri olarak ESC 2016 KY kılavuzunda yerini almıştır. ARNI bir nötral endopeptidazdır ve neprilysin inhibisyonu ile nöropeptitler, bradikinin ve diğer peptitlerin yıkılmasını yavaşlatır. Neprilysin birçok dokuda bulunmasına rağmen en çok yer aldığı organ böbrektir. KY tedavisinde neprilysin inhibisyonu sayesinde bradikinin, ANP ve BNP yıkımı yavaşlar bu sayede kan plazma seviyeleri artar. Artan bu kan plazma ANP ve BNP seviyeleri sayesinde cGMP üretimi de artar ve neticede diürez, natriürez, miyokardın gevşemesi sağlanır ve ters-remodeling artar. LCZ696, ARNI'nin ilk örneğidir. Oral yol ile alındıktan sonra LCZ696 sacubitril ve AII reseptör antagonistisi olan valsartan olarak ikiye ayrılır. Candoxatril oral olarak alınan ilk neprilysin inhibitörüdür. Ancak ne candoxatrilin ne de ikinci neprilysin inhibitörü olan ecadotrilin klinik faydası gösterilememiştir (51). Omapatrilat hem neprilysin hem de renin-anjiyotensin sistemi inhibisyonu yapabilen ilk preparattır. Omapatrilat ilk klinik çalışmalarında umut vaatsetse de enalapril ile karşılaştırıldığında bir üstünlük gösteremedi ve çalışma sonlandırıldı (52). Omapatrilat ile 3 proteazın birden (ACE, aminopeptidaz ve neprilysin) inhibe edilmesi bradikinininde aşırı artışa neden olabileceği ve bu nedenle anjiyoödem sıklığında artış yapabileceği düşünüldü. Bu yüzden neprilysin

inhibitörünün ARB ile kombine edilmesi fikrini geliştirdi. 2014 yılında yayınlanan PARADIGM-HF çalışması, LCZ696 ile enalaprilin DEF KY'deki etkisini karşılaştırmıştır (53). Çalışma, LCZ696 lehine net yarar görülmesi ve bu yararın çalışma boyunca devam etmesi üzerine normalden daha önce sonlandırılmıştır. İlaça 2x24 mg/26 mg/gün olarak başlanır; tedricen 2-4 haftalık aralar ile 2x49mg/51 mg ve nihayet 2x97 mg/103 mg/güne çıkarılır.

ACE inhibitörleri, ARB, beta bloker, aldosteron antagonistleri ve hidralazin+isosorbid dinitrat kombinasyonu tedavileri ile sağlanan mortalite yararı KY'de kullanılan cihaz tedavileri ile daha da artmıştır. QRS süresi \geq 130 msn olan hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisinin (CRT) dikkate alınması (Sınıf IA ve IIaB) gerekmektedir (37). Semptomları medikal tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan, LVEF $<$ %30, EKG'si sinüs ritminde ve QRS'i geniş (spesifik olarak sol dal bloğu) olarak saptanan seçilmiş olgularda CRT tedavisinin, ani kardiyak ölüm, tüm nedenlere bağlı ölüm ve hastaneye yatışı azalttığı, LVEF, yaşam kalitesi ve semptomları düzelttiği ortaya konmuştur (54). COMPANION çalışması, NYHA III-IV, LVEF $<$ %35 ve QRS süresi $>$ 120msn olan KY hastalarında optimal medikal tedavi ile karşılaştırıldığında CRT-P tedavisi ile ölüm ve hospitalizasyonun %34, tüm nedenlere bağlı ölümün %24 ve CRT-D tedavisi ile ölüm ve hospitalizasyonun %40, tüm nedenlere bağlı ölümün %36 azaldığını ortaya koymuştur. CARE-HF çalışması, NYHA III, LVEF $<$ %35, QRS süresi uzamış sinüs ritmindeki olgularda, optimal medikal tedavi ile karşılaştırıldığında, CRT grubunda ölüm veya kardiyovasküler nedenli hospitalizasyonun ve total mortalitenin azaldığını göstermiştir (55). MADIT-II çalışması, miyokard infarktüsünden bir ay sonra LVEF $<$ %30 olan NYHA I-III olgulara ICD uygulaması ile total mortalitenin azaldığını ve SCD-HeFT çalışması, NYHA II-III, LVEF $<$ %35, yeni miyokard infarktüsü veya revaskülarizasyon öyküsü olmayan KY olgularında plasebo ile karşılaştırıldığında ICD'nin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığını ortaya koyan çalışmalardır. Tüm bu çalışmalar KY'de seçilmiş olgularda CRT-P, CRT-D ve ICD'nin ilaç tedavisine ek mortalite azalması sağladığını kanıtlayan çalışmalardır.

Anemi (Hg: erkek<13 g/dl kadın<12 g/dl) ve demir eksikliği KY'de sık görülür. NYHA Sınıf II-III olan ve demir eksikliği (serum ferritin<100µ/L ve transferrin saturasyonu<%20) bulunan KY hastalarında iv. demir tedavisi işlevsel sınıfı ve yaşam kalitesini düzeltir. Bundan dolayı Sınıf IIa olarak tavsiye edilmektedir (37).

DEF KY'de mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış geleneksel tedavi yaklaşımına rağmen KEF KY'de halen mortalite etkinliği kanıtlanmış bir medikal tedavinin bulunmaması hayal kırıklığı oluşturmaya devam etmektedir. Her şeyden önce KEF KY'yi sadece semptom, bulgu, kardiyak yapısal fonksiyon bozuklukları ile seyreden bir klinik sendrom gibi değerlendirmenin dışında, atriyal disfonksiyon, sıklıkla eşlik eden otonomik disfonksiyon, pulmoner hipertansiyon, mitral kapak yetersizliği, kronotropik inkompetans, efor sonrası uygunsuz kan basıncı yanıtının bulunduğunu ve eşlik eden hastalıkların (AF, KOAH, anemi, kronik böbrek yetersizliği, hipertansiyon, diyabetes mellitus vb.) bir arada olduğu kompleks klinik bir prezentasyon olarak düşünmek daha uygundur. Bu nedenle bu risk faktörlerinin kılavuzlara uygun ve agresif bir şekilde tedavi edilmesi, diyastolik KY gelişme ihtimalini düşürecektir. Bunlar içerisinde en önemlisi hipertansiyonun uygun şekilde tedavisidir. Birçok kontrollü çalışmada kan basıncının kontrol edilmesinin KEF KY gelişim riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Diyabetin iyi kontrol edilmemesi de KY gelişim riskini artırır. Fakat kan şekerinin sıkı bir şekilde kontrolünün KEF KY gelişim riskini azalttığını gösteren güçlü çalışmalar yoktur. İskemi tedavisinin KEF KY tedavisinde önemli bir hedef olarak görülmesinin yanında revaskülarizasyonun yararı tartışmalıdır. Yeterince veri bulunmadığından 2016 ESC KY kılavuzu KEF KY tedavisine diüretik ve komorbid (anemi, enfeksiyon) durumların kontrolü dışında bir öneri getirmemiştir (37). Konjesyon ve ödemin tedavisinde diüretikler, tuz kısıtlanması, vazodilatör tedavi ve gerekirse ultrafiltrasyon düşünülebilir. Hipertansiyon tedavisinde ise beta blokerler, ACE inhibitörleri, ARB, tiazid diüretikler kullanılabilirken klonidinden uzak durulmalıdır. Kalp hızı ve ritim kontrolünde hedef kalp hızı 60/dk civarında olmalı, gerekirse AF hastalarında sinüs ritmi sağlanmalı, ileri vakalarda ise av nod ablasyonu yanında pacemaker ile hastalar takip edilmelidir.

DIG-PEF çalışmasında, digoksinin mortaliteyi azaltmadığı, ancak hasta yatışlarında azalmaya meyil sağladığı, diğer yandan unstable angina artışına neden olabileceği gösterilmiştir (56). Digoksin sistolik enerji gereksinimini ve diyastolde kalsiyum yükünün artırmasından dolayı KEF KY hastalarında genel olarak önerilmemektedir. Atriyal fibrilasyon gelişirse ventrikül hızının yavaşlatılması amacıyla, diğer seçeneklerle birlikte doz ayarı yapılarak kullanılabilir. CHARM-Preserved Trial çalışmasında bir ARB olan kandesartanın kombine kardiyovasküler mortalite veya KY yatışlarında azaltma meyli sağlayabildiği görülmüştür (57). The Hong Kong diastolic heart failure study isimli çalışmada ise diüretik, diüretik+irbesartan ve diüretik+ramipril tedavileri karşılaştırılmıştır. Her üç grupta da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak bir yıllık takip sonrası irbesartan ve ramiprilin, tek başına diüretiklere göre BNP'yi daha belirgin düşürdüğü sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları daha fazla düzelttiği saptanmıştır.

Beta bloker, ACE inhibitörü, ARB, MRA, kalsiyum blokerleriyle yapılan çalışmalarda çarpıcı sonuçlara ulaşamamış olması nedeniyle KEF KY'de yeni arayışlar devam etmektedir. PARAMOUNT çalışması yeni bir molekül olan ARNI'nin (anjiyotensin reseptör neprilysin inhibitörü) KEF KY olgularında valsartana karşı test edilmesi esasına dayandırılmıştır ve on iki hafta sonunda NT-proBNP düzeylerinde valsartana göre anlamlı düşüş sağladığını ortaya çıkmıştır (58). Bu olumlu sonuçlar dikkate alınarak ARNI ile PARAGON çalışması başlatılmış olup, kardiyovasküler ölüm ve KY hospitalizasyon sonlanım noktasında valsartana karşı test edilmeye başlanmıştır.

KEF KY hastalarının pulmoner basınçlarının yüksek bulunması nedeniyle bu tip hastalarda sildenafil'in faydalı olacağı düşüncesiyle dizayn edilen RELAX çalışmasında, plasebo ile sildenafil karşılaştırılmış fakat primer ve sekonder sonlanımlar açısından fark ortaya konulamamıştır (VO2 değişme yok p:0,90).

Tüm bu çalışmaların sonuçları, KEF KY'de farmakolojik tedavinin ölüm veya hastaneye yatışlarda anlamlı bir fayda sağlamadığını göstermektedir. Sinüs ritmindeki hastalarda nebivolol, spironolakton ve kandesartan KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltabilir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda yeterli veri yoktur.

ESC kılavuzunda farmakolojik tedavi seçenekleri ve dozları Tablo 11’te belirtilmiştir.

Tablo 11: Farmakolojik tedavi seçenekleri ve dozları

İLAÇLAR	BAŞLANGIÇ DOZU	HEDEF DOZ	ALIM SIKLIĞI
ACE İNHİBİTÖRÜ			
Kaptopril	6.25 mg	50-100 mg	x3/gün
Enalapril	2.5 mg	10-20 mg	x2/gün
Lisinopril	2.5-5 mg	20-35 mg	x1/gün
Ramipril	2.5 mg	5 mg	x1/gün
Trandolapril	0.5 mg	4 mg	x1/gün
ARB			
Kandesartan	4-8 mg	32 mg	x1/gün
Valsartan	40 mg	160 mg	x2/gün
Losartan	50 mg	150 mg	x1/gün
BETA BLOKER			
Bisoprolol	1.25 mg	10 mg	x1/gün
Karvedilol	3.125 mg	25-50 mg	x2/gün
Metoprolol Süksinat	12.5-25 mg	200 mg	x1/gün
Nebivolol	1.25 mg	10 mg	x1/gün
MRA			
Spirolakton	25 mg	25-50 mg	x1/gün
Eplerenon	25 mg	50 mg	x1/gün
İVABRADİN			
İvabradin	5 mg	7.5 mg	x2/gün
DİGOXİN			
Digoxin	0.125-0.25 mg	0.25 mg	x1/gün
HİDRALAZİN-İSOSORBİT Dİ NİTRAT			
İSDN-H	37.5/20 mg	74/40 mg	x3/gün

Klinik seyirde prognoz belirlemede kullanılacak çok sayıda test Tablo 12’de gösterilmiştir (59). Bu değerler arasında sol ventrikül fonksiyonlarının derecesi, ritim bozukluğu, hastalığın süresi ve hastanın yaşı en önemli olanlardır. Prognoz, hastalara cihaz (ICD veya CRT) veya cerrahi (transplantasyon dahil) önerilmesinde ve diğer taraftan hastanın bakımı ile ilgilenen kişilerin bilgilendirilmesi ve yaşam sonu bakım açısından önemlidir.

Tablo 12: KY’de prognostik değişkenler

<p>Demografik, öykü ve fizik muayene ile ortaya koyulanlar</p> <ul style="list-style-type: none">-yaş, cinsiyet, etnik köken, NYHA sınıfı, beden kitle indeksi-S3, düşük kan basıncı, taşikardi, konjesyon işaretleri-DM, iskemik köken, KBH, KOAH
<p>Labaratuar Testleri</p> <ul style="list-style-type: none">-serum sodyum, karaciğer enzimleri- BUN, kreatinin, ürik asit, albumin- RDW, troponin I/T
<p>Nörohormonlar, sitokinler</p> <ul style="list-style-type: none">-plasma renin aktivitesi, anjiyotensin II, aldosteron-katekolaminler, adrenomedullin, natriüretik peptidler, galectin-3- kollajen markerler, co-peptin
<p>Elektriksel değişkenler</p> <ul style="list-style-type: none">-QRS genişliği, Sol ventrikül hipertrofisi bulgusu- atriyal fibrilasyon- kompleks ventriküler aritmiler, kalp hızı varyabilitesi
<p>Görüntüleme ile ilgili değişkenler</p> <ul style="list-style-type: none">-sol ventrikül ölçüleri, fraksiyonel kısalma- duvar hareket indeksi- ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyal büyüklük- restriktif dolum paterni- sağ ventrikül fonksiyonu- amiloidoz ve inflamasyon (kardiyak MR de belirlenmiş)
<p>Egzersiz test ve hemodinamik ölçümler</p> <ul style="list-style-type: none">-VO2, 6 dakika yürüyüş mesafesi, kardiyak indeks

2.9 Kalp Yetersizliğinde Sınıflandırma

2.9.1.Sağ Kalp Yetersizliği

Sağ Ventrikül (RV) sternumun hemen arkasında en ön yerleşimli olarak izlenir (60). Triküspid ve pulmoner kapaklar RV'yi sınırlandırmıştır. Goor and Lillehi 2'de 3 kısımda incelenmesi önerilir (61). İnlet (Sinüs); triküspid kapak, kordalar ve papiller kaslardan oluşur. LV'ye göre duvarları daha ince ve daha esnek yapıdadır. Atım hacmi büyük oranda uzunlamasına kısalma ile meydana gelir.

Sağ KY'de en az sol KY kadar sıktır. Ayrıca izole sağ KY izole sol KY'ye benzer şekilde kötü prognoz gösterir (62). RV birçok hastalıktan etkilenir veya hastalığın seyrine eşlik eder (Tablo 13) (63). Sağ KY'nin en sık sebebi koroner arter hastalığına bağlı sol KY'dir. Pulmoner hipertansiyonu takip eden süreçte, sağ ventrikülü tutan miyokard enfarktüsünde, kalp kapak hastalıkları sürecinde ve konjenital kalp hastalıklarında da sağ KY gelişmektedir. RV'de fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek durumların 3 grupta incelenmesi uygundur. Bunlar RV kas dokusu ile ilgili (RV iskemisi vb.) olaylar, ard yükte meydana gelen artış neticesinde (örn. Pulmoner hipertansiyon) gelişen olaylar ve sıvı volümü artışına bağlı meydana gelen olaylardır (64). RV'de fonksiyon bozukluğuna sebep olan olaylar Laplace kanununa göre cevaplanır ve duvar stresini en düşük düzeyde tutmak için RV'de hipertrofiye ile dilatasyona neden olurlar (65). RV'de volüm yüklenmesine yanıt dilatasyon, basınç yüklenmesine yanıt ise hipertrofi olur. Triküspit kapak anüler düzeyde meydana gelen dilatasyon yetersizliğinin oluşmasına neden olur. Akut olaylarda perikardın RV'yi sınırlamasından dolayı RV yeterince genişleyemez ve interventriküler septum sol ventriküle (LV) doğru yer değiştirir. Bunun neticesinde LV dolumu yeterince olamaz ve sonuç olarak kardiyak outputta azalma meydana gelir. Daha ileri seviyede artmış venöz basınç azalmış arteriyel basınç nedeniyle majör organların ve periferik dokuların perfüzyonu azalır. Bu olaylar sonucunda multi organ yetersizliği ve ölüm meydana gelir.

Tablo 13: Sağ kalp yetersizliğinin sık görülen nedenleri

Basınç Artışına Bağlı nedenler

Sol KY (sağ KY'nin en sık nedeni)
Akut veya kronik Pulmoner emboli
Sistemik RV
Pulmoner hipertansiyon (PHT)
Sağ ventrikül çıkım yolu (RVOT) darlığı
Periferik pulmoner darlık

Hacim Artışına Bağlı nedenler

Triküspit kapak regürjitasyonu
Pulmoner kapak regürjitasyonu
Atrial septal defekt (ASD)
Pulmoner venlerin dönüş anomalileri
Sinüs valsavanın sağ atriyuma rüptüre olması
Koroner arterlerin sağ kalp boşluklarına fistüle olması
Karsinoid sendrom
Romatizmal kapak valvuliti

İskemi veya miyokardiyal enfarktüse bağlı nedenler

RV miyokard enfarktüsü
RV hipertrofisine eşlik eden iskemik kalp hastalığı

Miyokarda özel durumlar

Kardiyomiyopatiler ve KY
Aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVDS)

RV dolumunu sınırlayan nedenler

Triküspid kapak darlığı
Vena cava superior darlığı

Konjenital Kardiyak Hastalıklar

Mitral atrezili çift çıkışlı sağ ventrikül
Ebstein anomalisi
Büyük arterlerin transpozisyonu (BAT)
Fallot tetralojisi veya pentalojisi

Perikard Hastalıkları

Konstriktif perikardit

Diğer Nedenler

Protamin verilmesi; Tromboxan A2 vasıtasıyla ciddi pulmoner vazokonstriksiyona neden olarak
Akut solunumsal distres sendromu (ARDS)
Kardiyak cerrahi girişim sonrası
Sepsis

İlk başlarda venöz birikim ve periferik ödeme bağlı bulgular gözlenirse de ilerleyen dönemlerde olaya LV eklenmesi sonucunda kardiyak outputta düşmeye bağlı semptomlarda görülmeye başlanır. Sık görülen şikayet ve bulgular arasında KY'ye daha spesifik ayak ve ayak bileği şişliği, nefes darlığı KY'ye daha az spesifik karında şişkinlik, hazımsızlık, dolgunluk hissi, karın ağrısı, kabızlık, halsizlik, yorgunluk, çabuk yorulma, çarpıntı, göğüs ağrısı, gece sık idrara çıkma, baş dönmesi, bayılma ve KY spesifik klinik bulgu olarak ta hepatojuguler reflü ve boyun venöz dolgunluğu saptanabilir. Ayrıca bütün KY'de de tabloyu bozabilecek olan aşırı su-tuz tüketimi, yetersiz beslenme, olaya eşlik enfeksiyon, anemi (Hg: erkek<13 g/dl kadın<12 g/dl), atriyal veya ventriküler aritmiler, hipo/hipertroidi, yeni gelişen akut böbrek yetersizliği veya kronik böbrek yetersizliği üzerine eklenen akut böbrek yetersizliği gibi klinik durumlar tablonun daha da ağırlaşmasına neden olur. EKG'de sağ KY'de RV'nin fonksiyon bozukluğu sonucunda meydana gelen dilatasyon ve hipertrofiye ait bulgular saptanmaktadır. Bunların arasında prekordiyal derivasyonlardan V1-2'de artmış R dalgaları, RV'de meydana gelen hipertrofiye yanıt olarak sağ aks deviasyonu, artmış atrial basınç nedeniyle P pulmonale en sık gözlenenlerdendir (66). Ayrıca supraventriküler ve ventriküler taşikardiler, sağ dal bloğu (RBBB) da konjenital kalp hastalığı bulunan hastalarda sıklıkla izlenebilir. Bu hastalarda kan parametreleri (natriüretik peptitler) haricinde kolay ve hızlı ulaşılabilir bir non invaziv tetkik olan EKO ucuz, güvenilir, tekrarlanabilir bir yöntemdir. EKO sayesinde RV boyutları, duvar kalınlığı ve duvar hareketleri, kapak patolojileri (pulmoner ortalama ve end diastolik basınç ve triküspit kapak), konjenital kalp hastalıkları (atrial veya ventriküler septal defektler sağ ventrikül çıkım yolu darlıkları vb.), perikard hastalıkları, inferior vena kava çapı ve solunumsal kollapsı değerlendirilebilir (67). RV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde RV'nin kasılması uzunlamasına kısılma sayesinde olduğundan triküspit kapak anüler planın apeksine doğru sistolik hareketi (TAPSE) önemli yer tutar. Ayrıca fraksiyonel alan değişimi değerlendirmesi (FAC) de sağ KY tanısında önemlidir. Sağ KY tedavisi Sol KY geleneksel tedavisi gibi yeterli bilgi ve kanıta dayalı değildir. Çoğunlukla geriye dönük veya küçük boyutta çalışmalar yapılmıştır. Tedavi stratejileri Sağ KY'nin evresine, predispozan nedene ve tedaviye verilen cevaba göre planlanmaktadır. Tedavideki amaç RV ön yükün ve ard yükün azaltılması ve kasılabilirliğin

iyileştirilmesi ile hayat kalitesinin artırılmasının sağlanmasıdır. Sıvı dengesinin sağlanması en kritik ayarlamaların başında gelmektedir.

Perikardın ventriküler dokuyu sınırlayıcı etkisinden dolayı volüm artışı LV dolumunu azaltarak kardiyak outputu azaltır. Aksi halde volümün yetersiz olması da RV dolumunu düşürerek kardiyak outputu azaltır. Ana prensip olarak hastalar bilgilendirilmeli ve yakın takip altında tutulmalıdır. Diüretikler hasta bilinçlendirilerek akıllıca ve mümkün olduğu miktarda kullanılmalıdır. İsovolemik egzersizler önerilmeli isometrik egzersizlerden olabildiğince kaçınılmalıdır. Sigara içimi, alkol tüketimi engellenmeli, body mass skoru yüksek olan hastalarda kontrollü diyet önerisinde bulunulmalıdır. Ayrıca kliniğin daha da kötüleşmesine sebep olabilecek tedaviye uyumsuzluk, anemi, enfeksiyon, sepsis, hipertroidi/hipotiroidi, ventriküler veya atrial aritmiler, obstruktif uyku apnesi sendromu (OSAS), iskemi, enfarktüs, nonsteroid antinflamatuar gibi ilaçlar, rakımın yüksek olması, pulmoner emboli gibi faktörler hızlıca müdahale edilerek düzeltilmelidir (68). Hasta bireylerde sinüs ritminin devam ettirilmesi, hız kontrolünün sağlanması ve atriyoventriküler senkronizasyonun sağlanması da oldukça önemlidir. Hemodinamik bozukluğa neden olan taşiaritmilerde kardiyoversiyon acil plan olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi (ARVDS) ve Fallot Tetralojisi'nde (TOF) ani ölüm sık izlenmektedir. Bu nedenle yüksek riskli hastalara ICD takılması önerilmektedir (69). Monomorfik sustained ventriküler taşikardilerde ablasyon işlemi planlanabilir. İntrakardiyak trombüs, metalik kapak protezi, atrial fibrilasyon/flutter gibi belirlenmiş tromboemboli durumlarında antikoagülasyon yapılması önerilir (70). Sol KY'ye eşlik eden sağ KY'de ACE inhibitörlerinin RV fonksiyonlarını gösteren parametrelerde (RV fraksiyonel alan değişimi, RVEF vb.) düzelme sağlayabileceği düşünülmektedir. Karvedilol ve bisoprolol'ün faydalı olduğu belirtilen küçük çaplı çalışmalar mevcuttur (71). Hastalığın ileri evrelerinde RV üzerindeki basıncı düşürmek amacıyla atrial septostomi yapılabilir (72). Hızlı kötüleşmelerde RV asist cihazları (RVAD) faydalı olabilir. Ayrıca bifazik veya negatif basınçlı mekanik ventilasyon pozitif basınçlı ventilasyona göre daha RV fonksiyonlarına daha önemli katkılar yapmaktadır (73)

2.9.2.Akut Kalp Yetersizliği

Akut kalp yetersizliđi (AKY), sűratli ve ani bařlayan yeni KY ya da kronik KY zemininde semptom ve bulguların aniden deđiřmesini tanımlayan bir terimdir. Acil tıbbi műdahale (akut akciđer űdemi ve kardiyojenik řok) ve devamında hastaneye yatıř gerektirir. Klinik tablo saatler gűnler ve hatta haftalar içerisinde meydana gelebilir. Birçok vakada AKY, űncesinde KY tanısı bulunan hastaların kűtűleřmesinin bir neticesidir ve bu duruma vaskűler veya vaskűler olmayan birçok hastalık eřlik edebilir (74). AKY, yeni geliřen bir MI nedeniyle KY'nin ilk bařvuru řekli olarak ta gűzlenebilir (de novo) ve bu durum kardiyojenik řoka kadar ilerleyebilir. Daha űncesinde KY bulunan hastalarda genellikle belirgin bir hızlandırıcı veya tetikleyici faktűr (űrn. aritmi, ciddi hipertansiyon, DEF-KY olan bir hastada diűretik tedavinin kesilmesine bađlı volűm yűklenmesi, bűbrek fonksiyon bozukluđu) vardır (75). Akut pulmoner űdem, esas olarak sol kalp pompa yetersizliđi nedeni ile oluřmakla birlikte, olayın geçtiđi alan olan alveolo-kapiller membranın yapısı ve elemanlarının da rolű vardır. Akut pulmoner űdem oluř mekanizması, bir bakıma genel űdem oluř mekanizmaları ile benzerlik gűsterir. Damar içi hidrostatik basıncı artıřı veya onkotik basıncın azalması űdem oluřmasının temel mekanizmasıdır. Damar içinde hidrostatik basıncın artmasına neden olan KY veya mitral kapak patolojileri gibi olaylar pulmoner arterlerde basıncı yűkselmesine neden olurlar. Beraberinde pnomoni, zehirli gazların solunması, akut radyasyon da alveolo-kapiller membran geçirgenliđinde artıřa neden olarak akciđer interstisyumunda ve alveollerde űdeme yol açabilir. Akut pulmoner űdem yerleřmeden űnce çeřitli safhalardan geçer. İlk ařamada kapillerden intersitisyuma transudasyon olur, sıvı intersitisyumdan kapillerlere geri dűndűrűlemez ve bařlangıçta gevřek dokularda daha sonra da sert dokuda sıvı birikim olur. Bu safhada hafif derecede ral meydana gelir. İlerleyen dűnemde sıvı bu bűlgeden alveollere geçince tařıpne artar ve dispne daha belirgin hale dűnűřűr. Bu hastalar karřımıza klinik tablonun řiddetine gűre tařıpne, řiddetli bir nefes darlıđı, siyanoz ve soluklukla gelebilir. Çođunlukla bu hastalarda hipertansiyon mevcuttur. Kalpte dinlemekle gallo ritmi ve duruma diyastolik yetersizliđin de eřlik etmesi halinde 4. Kalp sesi bulunur. Hastalarda boyun venűz dolgunluđu, hepatomegali, ayaklarda űdem gibi sađ KY bulguları da bulunabilir. Tanı ve tedavi, genel durumu iyi olmayan hastalarda, sıklıkla eř zamanlı

olarak yürütülür ve tedaviden hızlıca cevap alınması beklenir. Başlangıç değerlendirmesinde hastanın hayati işlevleri yakinen takip edilmelidir ve hastalar tercihen yoğun bakım veya koroner bakım ünitelerinde yatırılmalıdır. Tedavinin öncelikli hedefi hastanın hemodinamik açıdan kararlı hale getirilmesi olsa da taburculuk sonrası uzun soluklu tedavi KY'de dekompanzasyonu engellemek ve prognozu daha iyiye taşımak açısından önemlidir. AKY'de tedavi kronik KY'deki tedaviye benzer olarak oksijen, diüretikler ve sistemik vasküler direnci azaltmak amacıyla vazodilatörlerdir (76). Opiyatlar ve inotropolar kalp debisinin ileri derecede azalması yüzünden vital organlara perfüzyonun sağlanamadığı hastalarda kullanılması gerekir, mekanik dolaşım desteğine ise nadiren gerek duyulur. Hastalarda sistolik kan basıncı, kardiak ritim takibi, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve idrar çıkışı sık aralıklarla takip edilmelidir (77). Oksijen saturasyonu düşük yani SpO₂<%90 veya PaO₂<%60 olan hastalarda Sınıf IC öneri düzeyi ile verilmelidir (37). Hipoksemisi bulunmayan hastalarda oksijen; vazokonstriksiyona ve kalp debisinde azalmaya sebep olabileceğinden, rutin olarak verilmemelidir (78). Endikasyonu olan hastalarda 8-10 litrelik debi ile nazal veya maske yardımıyla verilebilir. Solunum stresi olan hastalarda (solunum hızı>27/dk, SpO₂<%90) non-invaziv CPAP ve pozitif basınçlı ventilasyon Sınıf IIa öneri düzeyinde başlanmalıdır (37). Bu sayede akut pulmoner ödemli olan hastalarda bazı fizyolojik değerler düzeltilebilir. Hipoksemi (PaO₂<60 mmHG), hiperkapni (PaCO₂>50 mmHG) ve asidozu (pH<7.35) olan hastalarda endotrakeal entübasyon ve invaziv ventilasyon gerekir (Sınıf I,C 37). AKY veya akciğer ödemeine bağlı dispnesi bulunan hastalarda i.v. diüretik tedavi verilmesinin ardından (Sınıf IC), hem meydana gelen venodilatör etkinin, hem de takip eden dönemdeki diürezin sonucunda, hızlı semptomatik rahatlama meydana gelir (37). KY'de en uygun tedavi dozu ve veriliş şekli (bolus veya sürekli infüzyon) net olarak belirlenmemiştir. Son zamanlarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada daha önce KY'si bulunan hastalarda 12 saatte bir bolus enjeksiyon ile sürekli infüzyon arasında ortak birincil sonlanım noktalarında fark saptanmamıştır (79). Ancak ve düşük doz (öncesinde almakta olduğu oral doza eşit doz ıv) ile yüksek doz (önceki oral dozun 2.5 katı) stratejilerinin karşılaştırılmasında yüksek dozun ikincil sonlanımlarda (dispne dahil) daha çok iyileşme yaptığı saptanmıştır (80). AKY tablosu öncesinde oral diüretik almayan

hastalarda 20-40 mg iv. furosemid veya 10-20 mg torsemid verilmelidir. Periferik dokularda dirençli ödemi olan hastalarda bir loop diüretik bir tiyazid diüretik veya spirinolakton eklenmesi gerekli olabilir (Sınıf IIb C) (37). Ancak bu tip güçlü kombinasyona kısa bir süre için (birkaç gün) devam edilmeli renal fonksiyonlar ve elektrolit değerleri yakinen takip edilmeli hipovolemiden kaçınılmalıdır. Morfin gibi opioidlerin ciddi nefes darlığı olan hastalarda anksiyete ve stresi azaltarak sempatik aktiviteyi düşürdüğü diğer yandan venodilatasyon ile preloadı dolayısıyla kalbin yükünü azalttığı için verilmesi ESC 2016 kılavuzunda Sınıf IIb öneri düzeyinde önerilmektedir (37). Nitrogliserin gibi vazodilatörler önyük ve artyükü azaltıp beraberinde atım hacmini arttırmaktadır. Bu sayede konjesyonu geriletirler ve semptomları azaltırlar. Vazodilatör ilaçlar en çok hipertansif olgularda kullanışlıdır ve sistolik arteryel kan basıncı<90 mmHg olan olgularda kullanımları sakıncalıdır (Sınıf IIa 37). Hipertansif AKY'de ilk tedavi seçeneğidir (Sınıf IIa 37). AKY'de hipotansiyon yüksek mortalite ile ilişkisi olduğundan, kan basıncındaki ani ve ciddi düşüşlerden kaçınılması gerekmektedir (81). Vazodilatörlerin, ciddi aort ve mitral darlığı olan hastalarda dikkatle kullanılması gerekmektedir. İnotropik ajanlar kalp debisini kan basıncını artırarak periferik perfüzyonu düzeltir ve uç organ fonksiyonlarını düzeltirler. Dobutamin, kalp atım hacminde hayati organ kanlanmasında bozulmaya neden olacak düzeyde düşüş olan hastalar için bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır (82). Bu tip hastalar yüksek ihtimalle hipotansiftir ve şok tablosunda hastaneye başvururlar. İnotropik ajanlar genel itibari ile sinüs taşikardisi, miyokart iskemisi ve aritmilere neden olabilirler. Levosimendan bir fosfodiesteraz inhibitörü olmakla beraber, hastanın kullanmakta olduğu bir beta-blokerin olumsuz etkisini düzeltmek için kullanılabilir (Sınıf IIb 37). Bu ilaç da miyokard iskemsine ve aritmiye neden olabileceğinden hastalar monitörize edilmeli ve yakın takip edilmelidir. Levosimendan hipoatansiyona yol açabileceğinden sistolik kan basıncı<85 olan hastalarda kullanılmamalıdır. Norepinefrin gibi arteriyel vazokonstriksiyon yapan ajanlar ileri derecede hipotansif olan hastalarda yoğun bakım şartlarında uygulanmaktadır (83). Bu tip ajanlar kan basıncını yükselterek kalp debisinin ekstremitelerden hayati organlara doğru yönlendirirler ancak, bu etki sol ventrikül artyükünde artış pahasına sağlanır. Bu ajanların da inotrop ajanlara benzer yan etkileri mevcuttur. Norepinefrin refleks olarak bradikardiye neden olsa da β 1

reseptör etkinliği üzerinden taşikardiyi tetiklemektedir. Dopamin yüksek dozlarda ($>5 \mu\text{g/kg/dk}$) hem inotrop hem de vazokonstriktör olarak etki etmektedir. Daha düşük dozlarda ($<3 \mu\text{g/kg/dk}$) ise, selektif renal arter dilatasyonu yapar ve natriürez artışını sağlar (84). Dopamin, hipoksemiye de sebep olabileceğinden kan gazında arteriyel oksijen saturasyonu mutlaka yakinen monitorize edilmeli ve gerek halinde ek oksijen desteği yoğun bakım şartlarında sağlanmalıdır. Hasta 24 saat boyunca kan basıncı ve ritim takibi amacıyla sürekli ve 24 saat sonrasında ise sık aralıklarla kontrol edilmelidir. Hastada völüm yüklenmesini değerlendirmek için; idrar çıkımı, hepatojüğüler reflü, vücut ağırlığı, boyun venöz dolgunluğu, pulmoner (ral, dispne) ve periferik ödemin (sakral, skrotal, bilek ve mevcutsa asitin) miktarı ve değişimi günlük olarak değerlendirilmelidir (85). Hastalarda biyokimyasal parametreler iv. tedavi yapıldığı sürece yakinen takip edilmelidir. Farmakolojik tedavi ve uygun sıvı tedavisine rağmen ciddi hiperkalemi ($K>6 \text{ mEq/L}$), ciddi asidoz ($\text{pH}<7,2$), serum üre ($>150 \text{ mg/dl}$) ve kreatinin ($>3,4 \text{ mg/dl}$) olan hastaların renal replasman tedavisi açısından değerlendirilemesi gerekmektedir (37). Akut fazın ilk tedavisinden sonra, bütün hastalar KY'nin olası sebepleri (eğer denovo KY değilse) ve kötüleşmeye neden olabilecek tetikleyici nedenler açısından değerlendirilmelidir (86). Taburculuk kararı almadan önce, hasta en az 48 saat boyunca oral diüretik tedavi ile asemptomatik olmalıdır (87). Bu tedavi ortalama dokuz gün sürebilmektedir. Uzun dönemde hastalığın seyrini etkileyebilecek beta bloker, ACE/ARB, MRA mümkün olduğunca verilmeli, hasta ile hasta yakınları/bakıcılar tedavi devamlılığı ve düzeni açısından bilgilendirilmelidir (88,89,90). Çünkü her dekompanzasyon ile yatış KY mortalitesini artırmaktadır.

2.9.3.Düşük debi/Yüksek debi

Yüksek debili KY; kalbin pompa kuvvetinde bir azalma meydana gelmemesine rağmen sistemik nedenlere bağlı olarak oluşan vucüt ihtiyacının karşılanamaması durumudur (91). Semptomlar KY'ye benzerdir. Bu durum nedenleri arasında; anemi, sepsis, arteriyovenöz fistüller, hipertiroidi, paget hastalığı, beriberi, fibröz displazi, multipl myelom, gebelik, karsinoid sendrom, polistemia vera, kor pulmonale, obezite, glomerulonefrit sayılabilir. Arteriovenöz fistüller genel olarak iyatrojenik olarak meydana gelirler. Bu lezyonun proksimaline bastırılınca ani sistemik vasküler rezisdans artışına bağlı olarak bradikardi meydana gelir. Bu duruma Branham İşareti denir.

2.10.Adipokinler

Adipoz doku, adiposit olarak isimlendirilen ve lipid içeren hücrelerin birbirlerine çok sıkı bağlanmasından meydana gelmiştir ve beraberinde karmaşık, spesifik ve oldukça aktif bir organdır. Ayrıca adipoz doku fibroblast, lökosit ve makrofaj gibi hücreleri de yapısında bulundurur. Adipoz dokunun enerji depolama (karbonhidratların yağa dönüşmesi) ve A, D, E, K vitaminlerini depolama fonksiyonlarının dışında vücudu fiziksel darbelere karşı koruma gibi görevi de mevcuttur. Son yıllarda yapılan çalışmalarla bu fonksiyonlarına ek olarak adiposit ve adipositler arası bağ dokusu hücrelerinden salgılanan bazı protein yapılı moleküllerin (adipokin gibi) otokrin, endokrin ve parakrin etkiler gösterebileceği kanıtlanmıştır (92). Yağ dokusu hücreleri endokrin hormon salgılayan bir bezdir ve bu sayede adipokinler aracılığıyla, insan fizyolojisine etki ederek dokuların birbiri ile haberleşmesini sağlarlar. Adipokinlerin yararlı etkilerinin yanında zararlı olabilecek etkileri de bulunmaktadır. Artan yağ kitlesinin tip 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom (artmış bel çevresi, trigiliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, yüksek kan basıncı, yüksek açlık glukozu), hipertansiyon ve astma benzeri birçok hastalığın ortaya çıkmasına etki etmesi bu duruma örnek olarak gösterilebilir (93). Adipoz dokudan sekrete edilen adipokinlerin artması veya azalması bu hastalıkların meydana gelmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ancak çevresel etkenlerin varlığı da bu hastalıklar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Adipoz dokudaki artış, kan dolaşımındaki adipokinlerin düzeylerinde farklılığa neden olur. Adipokin düzeylerinde artış veya azalma olması bir üst paragrafta vurgulanan çok sayıda fizyolojik veya patolojik duruma etki eder. Bu duruma bakılarak dolaşımdaki adipokin düzeyleri ile birçok hastalık arasında pozitif veya negatif korelasyon bulunabilir. Vücuttaki yağ dağılımı şekil farklılığı oluşturmasının yanında, spesifik olarak visseral yağ dokusu diğer yağ dokusundan fonksiyon olarak farklı görevler üstlenir. Çünkü, karaciğer harabiyetinde, programlı hücre ölümünde, nötrofilik hücrelerin olay yerine kemotaksisinde ve karaciğer yıldızlı hücrelerin aktive olmasında, sistemik ve karaciğer insülin direncine sebebiyet veren çeşitli adipokin ve sitokinler, bu dokudan köken alırlar (94).

Adipokinler; üreme, insülin duyarlılığı, nöroendokrin aktivite, enerji tüketimi, glukoz ve lipit metabolizması, enflamatuar aktivite, kanser, homeostaz, anjiyogenez, bağışıklık, kardiyovasküler fonksiyon ve kemik metabolizması gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlere etki etmesinin yanında reproduktif tüm fonksiyonlara katkı sağlarlar (95). Bundan dolayı salgılanan adipokinlerin miktarında meydana gelen değişiklikler hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır (93). Ayrıca adipositlerin obezite gibi stres durumlarında çeşitli inflamatuvar mediatörleri stimüle ettiği gösterilmiştir (96). C-reaktif protein, IL-6, TNF- α ve sellüler adezyon molekülleri gibi inflamatuvar biyomarkerlar obez kişilerde artarken, adipozite ve insülin direnci ile de beraberlik göstermektedirler (93, 96). Fare modellerinde yapılan çalışmalarda, yağ rezervlerindeki makrofaj infiltrasyonu ve artmış immün aktivite, sistemik insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (96). Yağ dokusundan salgılanan adipokinler; sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri ve proinflamatuvar adipokinler olarak sınıflandırılmaktadır

2.10.1.Chemerin

Chemerin; 2007'de kemokin reseptörü 1 (CMKLR1, ChemR23 veya GPCR-DEZ) olarak da bilinen chemerin reseptörünün (ChemerinR) doğal bir ligandı olarak keşfedilmiş olup, adipositlerde yüksek oranda sentezlenen bir adipokindir. Yağ dokusunun chemerin sinyali için hem kaynak hem de hedef doku olduğu düşünülmektedir (97). Chemerin, 163 amino asitten oluşur ve önce prochemerin adı verilen nonaktif bir öncü bir protein olarak salgılanır. Prochemerin, daha sonra C

terminalinin bölünmesi ile aktive edilmekte ve terminal aminoasitten yoksun farklı izoformdan meydana gelmektedir (98). C-terminalinin işlenmesi yoluyla chemerin aktivitesini düzenleyen tüm proteazlar, proteinin bu bölümünün chemerin biyoaktivitesi için ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Chemerin biyoaktivitesini ve biyolojik işlevlerini anlamak için chemerin izoform oluşumunu bilmek gerekmektedir (98). Elastaz, cathepsin G, triptaz gibi bazı proteazlar prochemerini birden fazla bölünme ile chemerini uzunluğa ve biyolojik aktiviteye göre farklı biyoaktif izoformlarına çevirmektedirler (98). Hücrel etki yapabilmesi için chemerin, üç yedi transmembran G proteinine bağlı reseptörlerle etkileşmesi gerekmektedir ki bunlar; CMKLR1 (ChemR23 ve DEZ olarak da bilinen kemokin benzeri reseptör 1), GPR1 (G proteine bağlanmış reseptör1) ve CCRL2'dir (kemokin reseptör benzeri 2) (99). Chemerin; plasenta, karaciğer ve beyaz yağ dokuda yüksek oranlarda; akciğer, kahverengi yağ dokusu, kalp, yumurtalık, böbrek, iskelet kası ve pankreas gibi birçok dokuda daha düşük oranlarda sentezlenmektedir (100). Yapılan bir çalışmada insanda plazma ve serumdaki chemerin düzeyleri sırasıyla 3.0 nM ve 4.4 nM olarak saptanmıştır (101). Adipoz dokudan sentezlenen chemerinin hem otokrin hem de parakrin etkileri olduğu gösterilmiştir. Chemerinin otokrin yanıtı; lipoliz, glukoz alımı ve lipostatik sinyalizasyonu etkileyen metabolik yollarla ilişki halindedir. Chemerinin parakrin yanıtında ise; obezite ile alakalı kronik düşük dereceli inflamasyon önemli yer tutmaktadır (97). Son yıllardaki veriler chemerin ve reseptörlerinin cilt, kemik ve yağ dokusunda adipogenez, osteoklastogenesis, anjiogenezis ve inflamasyon patogenezinde önemli bir rol aldığını ortaya çıkarmıştır (102). Chemerin ve ChemerinR'nin adipogenez ve adiposit gelişimini nasıl etkilediği moleküler mekanizma ve sinyal yolları henüz tam olarak gösterilememiştir (103). On yıl önce kemoatraktan protein olarak tanımlanan chemerin; adipogenez, metabolizma ve inflamasyonda önemli bir yer tutmaktadır. Son yıllarda ise obezite, Metabolik Sendrom (MetS) ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)'dan, artrit ve Crohn hastalığına kadar birçok hastalık üzerinde chemerini araştıran klinik çalışmaların sayısında artış olsa da insanlar üzerinde yapılan araştırmalar yeterli değildir (98). Beyaz adipoz dokudan salgılanan adipokinler, yağ dokusu gelişiminin ve fonksiyonlarının önemli düzenleyicileri olup, çeşitli dokulardaki glukoz metabolizması üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir (97).

Obezitede adiposit büyümesi ve hiperplazisi olarak adlandırılan fazla miktarda yağ dokusu birikimi, yağ depoları içindeki hassas mikro ortamı bozarak fizyolojik durumu kötü yönde etkilemektedir. Bu durum sonucunda patojenik adipositlerin ve yağ dokusuyla ilgili bozukluklar meydana gelmekte ve bu süreç adipozopati olarak adlandırılmaktadır (97). Adipogenezin ve adiposit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı ispatlanan chemerin üretiminin ve sekresyonunun adipogenez ile arttığı gösterilmiştir (101). Chemerin ile obezite arasındaki ilişkiyi değerlendiren, herhangi bir kilo verme yöntemi uygulamamış zayıf kontrol grubu ile, obez ve aşırı obez Amerikan hastaların karşılaştırıldığı eski araştırmanın birinde, plazma chemerin düzeylerinin obez ve aşırı obez grupta yüksek olduğu gösterilmiştir (104). Adipozite ve serum chemerin seviyeleri arasındaki ilişkiyi pekiştirmek için, çeşitli kilo kaybı yöntemleri (kalori kısıtlaması veya bariatrik cerrahi) uygulanmış kişilerde serum chemerin düzeylerinin önemli oranda azaldığı gösterilmiştir (105). Beden kütle indekslerinin (BKİ) değerlendirildiği araştırmalarda da BKİ ile plazma chemerin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (106). Adipokinlerin enerji dengesinin sağlanması, glukoz ve lipid metabolizması, gıda alımı, inflamasyon ve bağışıklık sistemi gibi biyolojik fonksiyonlar üzerindeki düzenleyici etkileri düşünüldüğünde, adipokin salınımında meydana gelen bir aksaklığın obezitenin beraberinde T2DM ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir (98). Obezitede görülen artış obeziteye bağlı çeşitli komorbiditelerin sayısının artmasına, en önemlisi de T2DM ile pozitif korelasyon göstermesine neden olmuştur (104). T2DM’li hastalar normoglisemik bireylerle karşılaştırıldığında, chemerin seviyelerinin serumda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma ile eş zamanlı olarak chemerin seviyelerinin plazmada BKİ, açlık serum insülini, plazma trigliseridleri, açlık plazma glukozu ve toplam serum kolesterolü ile doğru orantı gösterdiği ve yüksek yoğunluklu lipoprotein ile ters orantı gösterdiği tespit edilmiştir (107). Adiposit hücrelerindeki chemerin, insüline bağımlı glukoz alım oranını arttırmaktadır. Adipositlerden chemerin salınımı, adiposit insülin duyarlılığı ile negatif korelasyon gösterir ki bu da yüksek chemerin seviyelerinin insülin direnciyle orantılı olduğunu ispatlamaktadır (108). Diyabeti olmayan BMİ’si normal bireylerle, aşırı kilolu ve obez bireylerde oral glukoz tolerans testi esnasında plazma chemerin seviyelerinin normal kilolulara göre

obezlerde daha fazla olduğu ve total kolesterol ile doğru orantı gösterdiği gösterilmiştir. Chemerin açlık plazma glukozu ve insülin duyarlılık belirteçleri ile bağlantı bulunmazken, açlık chemerin düzeyleri, obezlerde oral glukoz alımından 1 ve 2 saat sonra tetkik edildiğinde benzer bulunmuştur. Post-prandiyal hiperinsülineminin diyabetik olmayan bireylerde daha yüksek chemerin seviyelerini etkilemediği tespit edilmiştir (109). Abdominal yağlanma ve insülin direnci ile yakından ilişkili birçok kardiyovasküler risk faktörünün birbirine eşlik etmesi durumu MetS olarak adlandırılmıştır (110). İnsanlarda plazmadaki chemerin düzeyi MetS’un birden fazla bileşeniyle güçlü bir şekilde etkileşim halindedir (120). Plazmadaki chemerin obezitede artmakta ve BKİ, bel/kalça oranı, sistolik kan basıncı ve serum trigliseridlerini içeren MetS belirteçleri ile doğru orantı göstermektedir (109). Serum chemerin konsantrasyonu ile T2DM, MetS indeksleri ve obezite arasındaki ilişkileri göstermeyi amaçlayan bir çalışmada; chemerin ile açlık serum insülini ve HOMA-IR arasında doğru orantı saptanırken; açlık kan glukozu ve HbA1c arasında anlamlı bir orantı saptanmamıştır. MetS ve obezite ile ilişkili parametrelerden trigliserid, total kolesterol, C-Reaktif Protein (CRP), BKİ, toplam vücut yağı, bel çevresi, bel/kalça oranı ve leptinin chemerin ile doğru orantıya, adiponektin ile ters orantıya sahip olduğu fakat sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, LDL, HDL, ALT arasında ise anlamlı bir korelasyon olmadığı belirlenmemiştir (111). Kafkas popülasyonunda serum chemerin düzeyinin MetS’un bir göstergesi olarak değerlendirilmesi amaçıyla yapılan meta analizde; MetS’dan şüphelenilen deneklerin, chemerin serum düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Serum chemerin seviyelerinin yaş, HDL, glukoz, trigliserid, sistolik ve diastolik kan basıncı ve MetS risk faktörleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Sonuçta serum chemerin düzeylerinin MetS belirteçleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (109). Adipokinler, ateroskleroz da dahil olmak üzere vasküler hastalıkların patogenezinde de önemli rol üstlenmişlerdir (112). Proteazlar tarafından aktive edilen chemerinin koroner arter hastalığı ile olan ilişkisi ayrıntılı olarak araştırılmamıştır, ancak chemerin seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (113).

2.10.2.Omentin-1

Santral ve periferik adipozite arasındaki farklılığın moleküler temelini ortaya çıkarmak için insan omental yağ dokusundan 10.437 adet döngüsel DNA sekansı ekleri incelenmiş ve yeni bir visseral yağ dokusu kaynaklı, depo özellikli adipokin izole edilmiş olup, bu yeni adipokin omentin olarak isimlendirilmiştir. Döngüsel DNA havuzunda omentin geni; perilin, leptin, adiponektin gibi diğer adipokinleri üreten genler kadar yaygın saptanmıştır. Protein sekans incelemeleri omentin mRNA'sının 313 aminoasitlik bir proteini kodladığını göstermiştir. Bu aminoasid yapı sekretuar sinyal sekansı ve fibrinojen ile ilişkili bir bölümden meydana gelmiştir. Northern analizine göre omentin mRNA'sının insan ve Rhesus türü maymunlarda subkutan yağ dokusuna göre visseral yağ dokusunda daha fazla oranda üretildiği bulunmuştur. Kantitatif eş zamanlı PCR tetkiki ile omental yağ dokusundan izole edilen numunelerde omentinin stromal vasküler hücrelerde üretildiği, yağ hücrelerinde üretilmediği, ayrıca subkutan yağ dokusunda 150 kez daha az oranda üretilmiş olduğu bulunmuştur. Omentin, omental adipoz hücreler tarafından üretilen ve insülin aktivitesini düzenleyen yeni bir adipokin türevidir (114). Obezite yağ dokusunun vücutta dağılımı ile ilişkili bir heterojen durumdur. Visseral (santral) obezitede yağ, omental dokuda ve mezenterik yağ depolarında depolanırken, periferik adipozitede bu depolanma subkutan dokuda olmaktadır. Birçok epidemiyolojik araştırma visseral obezitenin; tip 2 diyabet, insülin rezistansı, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi vb. gibi obezite ile ilgili komorbiditeler açısından periferik obeziteden daha çok risk taşıdığını göstermiştir (114-115). Ancak temel patofizyolojik mekanizma tamamen bilinmemekle birlikte, visseral yağ dokusunun değişik biyolojik özellikleri nedeniyle santral obezitede bu risk artışının olduğu düşünülmektedir. Örnek verilecek olursa artmış serum kortizol miktarı, tercihen visseral yağ dokusunun artmasına sebep olmakta ve beraberinde HIV enfeksiyonu olan kişilerin proteaz inhibitörleri ile tedavi edilmesi de subkutan yağ doku kaybına, visseral yağ birikimine sebebiyet vermektedir (116,117). İn vitro araştırmalarda abdominal visseral yağ dokusunun, insülinin antilipolitik etkisine rölatif olarak dirençli ve katekolaminlerin lipolitik etkilerinin stümülyasyonuna, daha duyarlı olduğu belirlenmiştir (118). (119) Moleküler düzeyde bakılacak olursa visseral yağ dokusunun subkutan yağ dokusuna göre yüksek seviyelerde IL-8, (120)

plazminojen aktivator inhibitör-1, (121) anjiotensinojen (122) moleküllerini salgıladığı tespit edilmiştir. Her iki yağ dokusunun moleküler ve biyolojik özellikleri araştırıldığında birçok soruya cevap bulunamamaktadır. Örneğin “obezitede sistemik insülin rezistansı olduğu halde neden visseral adipoz dokuda, yağ birikim süreci devam etmektedir”. Daha derinlemesine incelendiğinde her iki yağ dokusunun farklı hormonlara ve sitokinlere farklı cevap vermesindeki moleküler temelde buldukları yağ dokusuna göre değişik etkiler (depo bağımlı etki) gösteren ve bir bütün olarak kabul edildiğinde MetS olarak adlandırılan tabloyu meydana getiren başka depo spesifik moleküller olabilir mi soruları önemli yer kaplar. Sentezlenen DNA sekanslarının incelemeleri, yeni genleri belirlemede ve belirli bir dokudaki global gen sentezlenmesini tespit etmede kuvvetli bir yöntemdir. Yağ dokusunda 1999 yılından bu yana yapılmakta olan gen değerlendirme sonuçlarının yetersiz kaldığının belirlenmesi ile birlikte bu konuda yeni bir araştırma başlatılarak insan omental yağ dokusundaki dönüşümsel DNA havuzu global gen sentezini inceleyip dikkate değer yeni bir gen sekansı tespit edilmesi amaçlanmıştır (123,124). Bu bağlamda omentinin insan serumunda da belirlenebilen depo spesifik sekretuar bir protein olduğu, biyolojik olarak insülin etki gücünü kuvvetlendirebildiği bulunmuştur. Bu veri ışığında omentinin insan enerji metabolizmasında bulunan ve vücut yağ dağılımına etki eden bir molekül olabileceğini göstermektedir. Omentinin tayini: özellikle ve sıklıkla üretilmekte olan genleri tespit etmek amacı ile human omental yağ dokusundan elde edilmiş olan halkasal DNA parçaları PCR metodu ile bakteriel DNA’ların 5’ ucu ile etkileştirilip çoğaltılarak DNA pilakaları meydana getirilmiştir. 15.300 adet DNA sekansı bakteri kolonilerindeki DNA ların 5’ uçları ile PCR yöntemi ile işleme alınarak, 10.437 adet incelenebilir DNA sekansları elde edilmiştir. Bir küme eksprese DNA sekansının yaygınlığı ve daha önce elde edilmiş olanlardan farklılığı göze çarpmıştır. Bu gen kümesi 39 eksprese DNA sekansından meydana gelmektedir. Diğer omental dokuda yoğun olan genler ve bu genlerin ürünleri ile karşılaştırıldığında; örneğin perilin (12 eksprese DNA sekansı), adiponektin (7 eksprese DNA sekansı), leptin (1 eksprese DNA sekansı), daha fazla oranda sentezlenmiş DNA sekansı içerdiği belirlenmiştir. Ayrıca bu yeni molekül herhangi bir gen familyası ile sekans benzerliği de göstermemektedir. Öncelikle bu yeni molekül yağ dokusunun EST 2’si (Fat EST 2), FEST2 olarak isimlendirilmiş, daha

sonra omentin olarak adlandırılmıştır. Omentin toplam 313 aminoasitten meydana gelen protein yapılı bir moleküldür. Peptidin aminoterminal kısmı yüksek oranda hidrofobik yapıda olup, bu uçtan sonra 17 ve 18'nci aminoasitlerin arasındaki bölünme sonucu 296 aminoasitlik asit sekresyon görevi olan parça elde edilmektedir ve bu 296 aminoasitlik parçanın moleküler ağırlığı 33 kDa' dır. Proteinin aminoterminal kısmı beta ve gama zincir yapılı fibrinojen, PGAR (Peroksizom Proliferator Aktive Reseptör Gama anjiopoetin-related) ve tenazin (125) gibi proteinlerle benzerdir. Omentin molekülünün fonksiyonel görevi ile ilgili birçok araştırmacı tarafından intelektin, (126) endotelial lektin HL-1, intestinal laktoferrin reseptör gibi omentine benzer yapıda moleküllerin aynı gen tarafından kodlanan ortak protein bölümlerinin mevcut olduğu saptanmıştır.

Jiang ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde, yüksek omentinin-1 plazma seviyesinin, Kronik KY olan hastalarda sol ventrikül hacminin ve fonksiyon bozukluğunda artış ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (127).

Menzel ve arkadaşlarının yaptığı bir başka araştırmada KY olan hastaların serumunda chemerin ve omentin düzeyleri araştırılmış ve chemerin ile KY riski arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon olduğuna, adipokin omentin-1 ile de Koroner Kalp Hastalığı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirtmişleridir (128).

2.10.3.Fetuin-A

Fetuin-A, 1970 yılının sonlarına doğru Lebreton ve ark. tarafından keşfedilen yaklaşık olarak 60 KDa ağırlığında bir serum glikoproteinidir (129). Serum albüminine benzer şekilde, fetuin-A karaciğerde sentezlenir. Karaciğer dışında bazı organlarda da sentezlenir ki bunlar fetal gelişim sürecindeki: koroid pleksus, böbrekler ve bütün büyük organlardır. Serum elektroforezi yapıldığında Fetuin-A $\alpha 2$ bandında kendine yer bulur. Kan serum konsantrasyonları ise 0,4 ile 1,0 g/L düzeylerinde seyredir (130). Fetuin-A ilk önce akut inflamasyon sırasında albumine benzer şekilde bir negatif akut faz reaktanı olarak dikkati çeksede (129) bu glikoprotein çok güçlü bir kalsifikasyon inhibitörüdür ve kalsiyum (Ca) x fosfor (P) çökmesinin engellenmesinde major görevi üstlenir. İnsanlarda fetuin-A sekresyonunu etkileyen durumlar arasında; karaciğerde meydana gelen ciddi hasar, siroz, akut viral hepatit ve kanser sayılabilir (131). Akut hepatit haricinde bu hastalıklara sahip olgularda fetuin-

A kan seviyeleri düşük düzeyde bulunmuştur. Fetuin-A'nın in vitro ve hayvan denemelerinde insülin direncinde çok önemli bir yer tuttuğu söylenebilir. Human rekombinat fetuin-A'nın akut enjeksiyonu fare iskelet kasında ve karaciğerinde insülin reseptörünün ve insülin reseptör substrat-1'in insülin sayesinde aktive edilen tirozin fosforilasyonunu engellendiği raporlanmıştır. Fetuin-A'nın farelerde; insülinin sensitivitesini yükselttiği ve ciddi yağlı diyete karşın kilo alımına direnc gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, fetuin-A'nın kanda yüksek seviyelerde bulunması metabolik sendrom, obezite, Tip 2 diabetes mellitus, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, miyokard infarktüsü ve iskemiye neden olabileceği belirlenmiştir (132). Kardiyovasküler hastalıkları olan hastaları da içeren bir çalışmada fetuin-A'nın etkisi hakkında, diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon durumunda ve böbrek fonksiyonları normal olan bireylerde erken evre ateroskleroz durumu hariç çelişkili bulgular mevcuttur (133). Bir kalsifikasyon inhibitörü olarak ta görev alan fetuin-A'nın diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında bile vasküler kalsifikasyonla ters orantı gösterdiği belirtilmiştir (133). Fakat diyalize girmeyen ancak diyabetik nöropatisi olan hastalarda serum fetuin-A'nın koroner arter kalsifikasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (134). Literatürdeki başka çalışmalarda ise diyabeti olan hastalarda koroner arter kalsifikasyonu ve serum fetuin-A arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Kronik böbrek rahatsızlığı bulunmayan koroner arter rahatsızlığı olan olgularda EKO'da mitral anular kalsifikasyon (MAK) ile serum fetuin-A arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir (135). Bu raporlar diyabet ile üremi varlığında fetuin-A ve kardiyovasküler hastalık arasında çelişkili bulguların olduğunu göstermektedir (136). Kalsifikasyon genel itibari ile geniş ve küçük arterler media veya intiması içerisinde, miyokardium ve kalp kapakçıklarında gelişir. Arteriyelerde bulunan intimal plak kalsifikasyonu aterosklerozun ortak bir özelliği olarak değerlendirilir. Medial kalsifikasyon özellikle elastik lamina ve düz kas hücre tabakasıyla sınırlı kalır. Yapılan araştırmalarda, genel popülasyonda, koroner arter kalsifikasyonunun büyüklüğü kardiyovasküler olaylarla örneğin; miyokardiyal enfarktüs, anjina pektoris ve inme ile güçlü korelasyon olduğunu saptamıştır (137). Farelerde fetuin-A gen kaybı organ kalsifikasyonu ve yumuşak doku fenotipine neden olur. Kalsifikasyonun yeri ve önemi, hayvanların genetik yapısına bağlı olarak farklılık gösterir (130). Fetuin-A'sız farelerde hemen hemen her

hayvanda şiddetli ve ilerleyen yumuşak doku ve organ kalsifikasyonu meydana gelir, bu da sonradan miyokardiyal disfonksiyon ve böbrek rahatsızlıklarına neden olur. Miyokardiyal disfonksiyona örnek olarak, fibrotik alan ile çevrelenmiş intramiyokardiyal kalsifikasyon, zayıflamış iskemik tolerans ve sempatik cevapta azalma gösterilebilir. Westenfeld ve ark. yaptıkları bir araştırmada, fetuin-A plazma düzeylerinin koroner arter kalsifikasyonu ile ilişki gösterdiği saptanmıştır (130). Ayrıca, sağlıklı kişilerde de fetuin-A seviyelerinin periferal vasküler kalsifikasyonla pozitif ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgu bize: fetuin-A'nın diyabetik ve aterosklerotik hastalığın erken safhalarındaki vasküler kalsifikasyona karşı savunma görevi gösterdiği ve bunun beraberinde dislipidemi veya hiperinsülineminin de hepatik fetuin-A düzeylerini yükselttiğini gösterebilir. Bu savunma tezi, hemen hemen bütün vasküler alanlarda belirlenen kalsifikasyon ile güçlü fetuin-A birikiminin immünohistokimyasal yöntemler ile gösterimi sayesinde desteklenmiştir (130). GFR'si normal düzeylerde koroner arter hastalığı olan insanlar üzerinde yapılan bir araştırmada, fetuin-A seviyeleri yüksek olanlarda hiperlipidemi ve metabolik sendrom özellikleri saptanmıştır. Ritting ve ark. yaptıkları bir meta analizde, serum fetuin-A seviyelerinin aterosklerozun derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (130,138). Weikert ve ark. diyabetten bağımsız olarak yüksek serum fetuin-A seviyeleri ve artmış kardiyovasküler risk arasında pozitif ilişki olduğunu belirlemişlerdir (139). Yüksek fetuin-A düzeyleri insülin direncini ayarlamamanın yanında ateroskleroz oluşumunu da kolaylaştırabilir (140). Yapılan araştırmalarda kardiyovasküler hastalık riskine sahip bireylerde serum fetuin-A seviyesi ile adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (139). Adiponektinin azalmış serum konsantrasyonu düzeyi serbest yağ asit seviyelerini artırabilir ve bu da ateroskleroz oluşumuna veya oluşmuş aterosklerozun kötüleşmesine neden olabilir (141,142). Bu bulgulara bakarak fetuin-A tarafından adiponektinin düzenlenmesinin koroner aterosklerozun programlanmasında önemli bir faktör olduğu söylenebilir (141,142). Mori ve ark. yaptıkları çalışmalarında, sağlıklı kişilerde aterosklerozun fonksiyonel bir özelliği olan arteriyel sertlik ile fetuin-A arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır (141,142). Fiore ve ark. arteriyel duvarın morfolojik değişimine işaret eden EKO ile saptanan intimal media kalınlığı ile fetuin-A'nın pozitif ilişki gösterdiğini saptamışlardır. Merx ve ark.

fetuin-A'nın farelerin kalplerinde katekolaminlere dirence, iskemi toleransına, zayıflamış diastolik fonksiyona, kalsifikasyon ve kardiyak fibroziste artmaya neden olduğunu gözlemlemişlerdir (143). Aynı çalışmacılar, artmış fetuin-A seviyelerinin kardiyovasküler durum için koruyucu olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir ki bu hipoteze göre, fetuin-A'nın serumda kalsiyum ve fosfatı tutma özelliği ile damar duvarlarında hidroksiapatit birikimini engellediğini bildirmişlerdir. Düşük fetuin-A seviyelerinin inflamatuvar süreci hızlandırdığı ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi kardiyotoksik sitokinlerin aşırı üretimine neden olduğu görüşü ileri sürülmektedir (144). C-reaktif protein (CRP) iskemi olaylarının ön habercisi olan bir inflamasyon göstergesidir ve koroner arter hastalığı bulunan insanlarda klinik durumun ciddiyeti hakkında bilgi vermektedir (145,146). Yapılan araştırmalarda koroner arter hastalığı bulunan bireylerde serum CRP ve fetuin-A arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (147,148).

2.11.NT-proBNP

B-tipi natriüretik peptid (BNP), 32 aminoasitten meydana gelen nörohormon yapıda bir moleküldür (149). BNP öncelikli olarak ventriküllerde özellikle sol ventrikülde sentezlenir depolanır ve oradan sekrete edilir (149). Daha az oranda sentezlendiği yer beyin ve atriyumlardır. İlk olarak beyinde saptandığı içinde beyin-NP adı verilmiştir. Öncelikle prepro-BNP olarak sentezlenir ve 132 aminoasit muhteva eder. Sonrasında bu prepro-BNP proteoliz sayesinde kısalarak, 108 aminoasitten meydana gelen proBNP'ye dönüşür. Oluşan bu ProBNP proteolizle sayesinde aktif BNP'ye ve 76 aminoasit içeren aktif olmayan NT-proBNP'ye dönüşür. Aktif BNP ve inaktif NT-proBNP ventriküllerin (özellikle sol ventrikül) geriliminde meydana gelen artış ve çeşitli nörohormonal etkenlerin oluşturduğu stimuluslarla miyositlerden ve büyük ihtimalle az miktarda da olsa perimiyokardiyal alandaki fibroblast hücrelerinden, koroner sinüsler aracılığıyla aralıklı olarak, kan dolaşımına sekrete edilir. BNP'nin plazma yarı ömrü ortalama olarak 20 dakika civarındadır; NPR-aracılı-endositoz ile, kan dolaşımında nötral endopeptidaz aracılığıyla ve pasif renal atılım ile metabolize edilir. NT-proBNP'nin yarı ömrü ise BNP ile kıyaslandığında daha uzundur ve ortalama 90 dakikada metabolize edilir.

Metabolizasyonda pasif renal atılım ve endotelial retikulum sistemi önemli rol oynar (150). Hem BNP hem de NT-proBNP pasif renal atılım sayesinde idrarda bulunabilir. Ancak bu düzeyler kıyaslandığında NT-proBNP idrarda daha yüksek saptanır. BNP adrenal gland, vasküler düz kas hücreleri, kalp, endotelial hücreler ve böbrekte yer alan NP reseptörleri aracılığıyla etkisini gösterir. Plazmada yer alan BNP'nin birçok metabolik işlevi mevcuttur. Bu işlevler natriürezisi uyarmak, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) arttırmak ve periferik arterlerde gevşemeye neden olarak kardiyak dolum basınçlarını düşürmektir. BNP'nin aynı zamanda santral sinir sistemi aracılığıyla aldosteron, anjiyotensin II, ve arginin-vazopresin'in yaptığı etkileri antagonize etme görevinde vardır.

Yaş, vücut kitle indeksi, cinsiyet gibi fizyolojik faktörler hem BNP hem de NT-proBNP'nin kan plazma seviyelerine etki eder, yaşın artması sonucunda kalpte meydana gelen değişiklikler neticesinde kanda BNP ve NT-proBNP seviyeleri yükselir. Kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre NP seviyeleri, biraz daha yüksektir (151). Ayrıca obez bireylerde BNP düzeyleri, üretiminin azalması ve renal klirensin artması neticesinde normal bireylerle kıyaslandığında %30 ile 50 oranında daha az gözlenir.

BNP ve NT-proBNP'nin düzeyleri kardiyak ve nonkardiyak birçok nedene bağlı olarak artabilir (152). Kardiyak nedenler arasında KY, pulmoner emboli, miyokardit ve akut koroner sendromlar gösterilebilir. Aynı zamanda LV'de diyastolik disfonksiyon meydana gelmesi, hipertansiyon neticesinde LV'nin hipertrofiye olması ve kalp kapak hastalıkları da LVEF'yi etkileyerek NP düzeylerinin yükseltir. Ayrıca atriyal fibrilasyon da plazma NP düzeylerinde artışa neden olabilir. LVEF değeri ile BNP ve NT-proBNP arasında belirgin bir korelasyon bulunur. LVEF ne kadar düşük olursa NP plazma düzeyleri de o denli yükselir (153). Nonkardiyak nedenler arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı, anemi, karaciğer disfonksiyonu, ciddi enfeksiyonlar ve hipertiroidi sayılabilir.

Acil serviste KY'nin ayırıcı tanısı için NP düzeyleri ölçümü oranı giderek artmaktadır. Akut dispnesi olan hasta grubuna spesifik yapılan klinik çalışmalarda bulunmaktadır. Bunlardan biri olan Breathing Not Properly araştırmasına akut dispnesi olup yüksek (>100 pg/ml) BNP seviyeleri olan hastalarda KY tanısının %86 duyarlılıkla koyulabildiği belirlenmiştir (154). REDHOT akut dispnesi bulunan ve

BNP seviyeleri yüksek olan 464 hastayı içeren küçük çaplı bir araştırmaydı (155). Bu çalışma neticesinde BNP seviyelerinin KY ciddiyeti ve takibinde oldukça yararlı olduğu saptanmıştır. PRIDE ise akut dispne şikayeti ile acil servise başvuran 600 hastayı değerlendiren çok merkezli bir çalışmaydı (156). PRIDE çalışması sonucunda KY'si bulunan hastalarda NT-proBNP düzeyleri çok yüksek oranlarda seyrederken, KY dışındaki nedenlere bağlı olarak dispne gelişen hastalarda oldukça düşük oranlarad seyrettiği saptanmıştır. Aynı zamanda PRIDE çalışmasında AKY tanısında klinik değerlendirmeye göre NT-proBNP'nin tek başına ölçümünün daha önemli olduğu da belirlenmiştir (156). Acil servis şartlarında akut dispnenin ayırıcı tanısında yalnızca klinik değerlendirmeyle karara varmak doğru değildir ve NP düzeylerinin eklenmesi erken tanı ve tedavi için oldukça önemlidir.

Gerek DEF KY gerekse KEF KY'de BNP ve NT-proBNP seviyeleri tanıda önemli yer tutar. İzole KEF KY'si bulunan hastalarda BNP ve NT-proBNP seviyelerinin arttığı saptanmıştır. DEF KY olan hastalarda KEF KY'ye göre plazma BNP ve NT-proBNP seviyeleri daha yüksek bulunur. Hem sistolik hem de diyastolik dsifonksiyon bulunan KY hastalarında ise genellikle en yüksek BNP ve NT-proBNP seviyeleri düzeyleri saptanır. KEF ve DEF KY hastalarının ayırt edilmesinde NP düzeyi ölçümünden faydalanmak ve bu konuda EKO'ya başvurmak doğru bir yaklaşım olarak gözlenmektedir.

Gerek BNP ve gerekse NT-proBNP düzeylerinin ölçümü KY tanısında faydalı olmasına rağmen aralarında bazı farklar bulunur. Örneğin NT-proBNP sodyum tüketiminden ve glomerül filtrasyon hızından BNP'ye kıyasla daha az oranda etkilenir. Bu nedenle günümüz şartlarında NT-proBNP ölçümleri BNP ölçümlerine göre daha yaygın oranda kullanılmakta ve değerlendirilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında hasta grubu için en önemli değerlendirme kriteri KY tanısı almış olması idi. Hasta grubunda DEF KY için EF değeri <40 olarak alındı. SEF KY için EF değeri 40-49, KEF KY için ise $EF \geq 50$ olarak alındı. Hasta ve kontrol grubunun hepsi 18 yaş ve üzerindeydi. Kontrol grubuna dahil edilen hastaların hepsi Cumhuriyet Üniversitesi Kardiyoloji AD. başvuran KY bulunmayan kişilerden seçildi.

Çalışmaya enfeksiyon, malignite, koagülasyon bozukluğu, depo hastalıkları (glikojen, lipit, lizozomal vb.), akut böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetersizliği, ciddi anemi, yeni geçirilmiş akut koroner sendromu (ilk 6 ay) olan hastalar dahil edilmedi.

3.2. Materyal ve Metot

Araştırma, deney ve kontrol gruplarından oluşan vaka kontrollü prospektif çalışmadır. Araştırma Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Araştırmanın her aşaması etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür. Uygulamaya geçmeden önce etik kuruldan (06.02.2018 tarihli, 2018-02/06 sayılı) (EK 2) ve çalışmanın yapılacağı kurumdan yazılı izin alınmıştır.

Hasta grubunu KY tanısı almış 186 hasta (62 KEF KY, 61 DEF KY, 63 SEF KY) oluşturdu. Kontrol grubunu ise KY hastalığı bulunmayan 60 hastadan oluştu. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile eşleştirildi. Hastalara kalp yetersizliği tanısı koyulurken ekokardiyografi kullanıldı. Hastaların EF ölçümlerinde Simpson Metodu kullanıldı. Hastaların LA boyutu, SVAD, IVS ve EDC parasternal uzun eksen ve kısa eksenden değerlendirildi (157).

Kontrol grubundan ve KY tanısı konulan hastalardan ayrıntılı onam (bilgilendirilmiş olur formu) (EK1) alındıktan sonra, jelli biyokimya tüpüne (BD Vacutainer) 5 cc olacak şekilde kan örnekleri alındı. Hastalaradan kan alınmadan önce 8 saatlik açlık süresi istendi.

3.3. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 22.0 programı ile değerlendirildi. Verilerin normalliğine Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Bu çalışmada $\alpha=0,05$ $\beta=0,05$ $(1-\beta)=0.95$ alındığında KEF KY grubuna 62, DEF KY grubuna 61, SEF KY grubuna 63, kontrol grubuna 60 hastanın alınmasına karar verildi ve testin gücü $p=0,9670$ bulundu. Veriler parametrik şartları sağlıyorsa (verilerin interval, ratio ölçekle elde edilmiş olması, normal dağılım) bağımsız iki grup için independent sample t test, ikiden fazla bağımsız grup için F testi (ANOVA) ile analiz edildi. İki den fazla bağımsız gruplu karşılaştırmalar için ANOVA kullanırken, hangi grubun diğerlerinden farklı olduğunu belirlemek için homojenlik varsayımını sağlayanlarda Tukey, Dunnett, homojenlik varsayımını sağlamayanlarda Tamhane's T2 testleri kullanıldı. Parametrik varsayımlardan herhangi biri veya hepsi sağlamadığı zaman, bağımsız iki grup için Mann Whitney U, bağımlı (eşlenik) iki grup için Wilcoxon testi, ikiden fazla bağımsız grup için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için testlerde $p \leq 0.05$ alındı.

4. BULGULAR

Hasta gruplarının karşılaştırılmasında NYHA sınıflaması kullanıldı. DEF KY olarak alınan hasta grubundan 48 kişi (%78) NYHA 2, 13 kişi (21,3) NYHA 3 idi. SEF KY olarak alınan hasta grubundan 36 kişi (%57,1) NYHA 2, 25 kişi (%39,7) NYHA 3, 2 kişi ise (%3,2) NYHA 4 idi. KEF KY olarak alınan hasta grubundan 32 kişi (%51,6) NYHA 2, 29 kişi (%46,8) NYHA 3, 1 kişi ise (%1,6) NYHA 4 idi. Kontrol grubunda KY olmadığı için NYHA değerlendirilmesine alınmadı.

Tablo 14: Kalp yetersizliği hasta gruplarının NYHA sınıflamasına ait değerlendirme

			GRUP				Total
			DEF KY	SEF KY	KEF KY	KONTROL GRUBU	
NYHA	NYHA1	Count	0	0	0	60	60
		% within GRUP	,0%	,0%	,0%	100,0%	24,4%
	NYHA2	Count	48	36	32	0	116
		% within GRUP	78,7%	57,1%	51,6%	,0%	47,2%
	NYHA3	Count	13	25	29	0	67
		% within GRUP	21,3%	39,7%	46,8%	,0%	27,2%
	NYHA4	Count	0	2	1	0	3
		% within GRUP	,0%	3,2%	1,6%	,0%	1,2%
Total		Count	61	63	62	60	246
		% within GRUP	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

DEF KY hasta grubuna toplamda 61 hasta alındı. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 13,99 (min:11,2 max:17,7) olarak bulunurken ortalama hematokrit değeri 42,8 (min:31,4 max:52,7) olarak hesaplandı. Hastaların ortalama kreatinin değeri 1.19 (min:0.56 max:2,45) olarak bulundu. 4 hastada kronik böbrek yetersizliği vardı. Hastaların ortalama CRP değeri 14,35 (min:1 max:70) olarak hesaplandı. Hastaların lipit profili değerlendirildiğinde ortalama trigilserid değeri 128 (min:39 max:518) olarak hesaplanırken, ortalama LDL değeri 89 (min:15 max:218) olarak bulundu. Hastaların tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde; ortalama TSH değeri 2,52 (min:0,18 max:38) bulunurken, ortalama T4 değeri 1,4 (min:0,77 max:2,18) olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların ortalama sodyum değeri ise 139 (min:127 max:147) olarak bulunurken, ortalama potasyum değeri ise 4,58 (min:3,37 max:5,71) olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların karaciğer fonksiyonları değerlendirmesinde ortalama ALT değeri 22,7 (min:4 max:183) olarak bulunurken, ortalama AST değeri 24,6 (min:10 max:142) olarak hesaplandı.

Hastaların ekokardiyografik değerlendirilmesinde ise ortalama EF değeri 30 (min:15 max:39), ortalama end diyastolik çap 5,84 (min:4,3 max:8,3), ortalama IVS 0,96 (min:0,6 max:1,4), ortalama LA boyutu ise 4,5 (min:3,4 max:5,8) olarak hesaplandı.

Tablo 15: DEF KY hasta grubunun laboratuvar ve ekokardiyografik parametreleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
HEMOGLOBİN(g/dL)	61	11,20	17,70	13,99	1,53602
HEMATOKRİT (%)	61	31,40	52,70	42,28	4,61421
PLATELET($10^3/u/L$)	61	67,00	546,00	218,68	72,13472
MCV (f/L)	61	70,90	100,00	88,31	5,19585
WBC ($10^3/u/L$)	61	4,72	14,38	8,42	2,25951
GLUKOZ (mg/dl)	61	68,00	325,00	125,44	48,17556
KREATİNİN (mg/dl)	61	,56	2,45	1,19	,36862
BUN (mg/dl)	61	9,24	70,29	28,04	14,29624
SODYUM (mmol/L)	61	127,00	147,00	139,00	3,11448
POTASYUM (mmol/L)	61	3,37	5,71	4,58	,61657
CRP (mg/L)	61	1,00	70,00	14,35	14,87761
ÜRİK ASİT (mg/dL)	61	2,90	16,40	7,38	2,61436
ALT(U/L)	61	4,00	183,00	22,57	24,88002
AST(U/L)	61	10,00	142,00	24,06	17,95631
GGT(U/L)	61	10,00	344,00	67,78	62,52949
TSH (ng/dL)	61	,18	38,00	2,52	4,89455
T4 (ng/dL)	61	,77	2,18	1,40	,30807
LDL (mg/dL)	61	15,00	218,00	89,83	38,71872
TG (mg/dL)	61	39,00	518,00	128,22	80,31426
KOLESTEROL (mg/dL)	61	56,00	352,00	154,95	53,64495
EF	61	15,00	39,00	30,62	5,93342
IVS (cm)	61	,60	1,40	,96	,12874
SVAD (cm)	61	,80	1,40	,96	,10493
EDÇ (cm)	61	4,30	8,30	5,84	,82915
LA BOYUTU (cm)	61	3,40	5,80	4,50	,51960
Valid N (listwise)	61				

(MCV: Mean Corpuscular Volume, WBC: White Blood Cell, BUN: Blood Urea Nitrogen,

CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz ,

GGT: Gama Glutamil Transferaz, TSH: Thyrotrophin-Stimulating Hormon,

T4: Tetraiyodotironin, LDL: low density lipoprotein, TG: trigiliserit, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, IVS:

Intraventricüler septum, SVAD: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, EDÇ: end diyastolik çap, LA: Sol atriyum)

SEF KY hasta grubuna toplamda 63 hasta alındı. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 13,37 (min:10,2 max:16,8) olarak bulunurken ortalama hematokrit değeri 40,89 (min:30 max:51,6) olarak hesaplandı. Hastaların ortalama kreatinin değeri 1.13 (min:0,46 max:3,11) olarak bulundu. 5 hastada kronik böbrek yetersizliği vardı. Hastaların ortalama CRP değeri 10,93 (min:11 max:82) olarak hesaplandı. Hastaların lipit profili değerlendirildiğinde ortalama trigilserid değeri 118 (min:45 max:702) olarak hesaplanırken, ortalama LDL değeri 87,2 (min:32 max:167) olarak bulundu. Hastaların tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde; ortalama TSH değeri 1,38 (min:0,01 max:4,05) bulunurken, ortalama T4 değeri 1,44 (min:0,90 max:2,6) olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların ortalama sodyum değeri ise 139 (min:126 max:147) olarak bulunurken, ortalama potasyum değeri ise 4,43 (min:3,11 max:5,69) olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların karaciğer fonksiyonları değerlendirmesinde ortalama ALT değeri 38,71 (min:1 max:586) olarak bulunurken, ortalama AST değeri 35,01 (min:10 max:664) olarak hesaplandı. Hastaların ekokardiyografik değerlendirilmesinde ise ortalama EF değeri 43,57 (min:40 max:48), ortalama end diyastolik çap 5,08 (min:4,4 max:6,4), ortalama IVS 1,08 (min:0,9 max:1,8), ortalama LA boyutu ise 4,39 (min:3,4 max:5,6) olarak hesaplandı.

Tablo 16: SEF KY hasta grubunun laboratuvar ve ekokardiografik parametreleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
HEMOGLOBİN(g/dL)	63	10,20	16,80	13,37	1,53284
HEMATOKRİT (%)	63	30,00	51,60	40,89	4,47508
PLATELET($10^3/u/L$)	63	106,00	785,00	234,53	100,03948
MCV (f/L)	63	68,00	103,00	87,74	7,57981
WBC ($10^3/u/L$)	63	3,70	13,00	7,83	1,96419
GLUKOZ (mg/dl)	63	68,00	218,00	113,84	32,71391
KREATİNİN (mg/dl)	63	,46	3,11	1,13	,51117
BUN (mg/dl)	63	9,00	85,32	27,83	13,46605
SODYUM (mmol/L)	63	126,00	147,00	139,38	4,00173
POTASYUM (mmol/L)	63	3,11	5,69	4,43	,57114
CRP (mg/L)	63	1,00	82,00	10,93	13,73397
ÜRİK ASİT (mg/dL)	63	2,30	12,50	6,58	2,12538
ALT(U/L)	63	1,00	586,00	38,71	88,08233
AST(U/L)	63	10,00	664,00	35,01	84,04271
GGT(U/L)	63	12,00	260,00	60,55	53,79614
TSH (ng/dL)	63	,01	4,05	1,38	,86452
T4 (ng/dL)	63	,90	2,60	1,44	,33199
LDL (mg/dL)	63	32,00	167,00	87,25	37,87159
TG (mg/dL)	63	45,00	702,00	118,38	93,67900
KOLESTEROL (mg/dL)	63	63,00	344,00	148,07	52,74598
EF	63	40,00	48,00	43,57	2,86646
IVS (cm)	63	,90	1,80	1,08	,17085
SVAD (cm)	63	,80	1,70	1,03	,15151
EDÇ (cm)	63	4,40	6,40	5,08	,47011
LA BOYUTU (cm)	63	3,40	5,60	4,39	,43169
Valid N (listwise)	63				

(MCV: Mean Corpuscular Volume, WBC: White Blood Cell, BUN: Blood Urea Nitrogen,

CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz ,

GGT: Gama Glutamil Transferaz, TSH: Thyrotrophin-Stimulating Hormon,

T4: Tetraiyodotironin, LDL: low density lipoprotein, TG: trigliserit, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, IVS:

Intraventriküler septum, SVAD: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, EDÇ: end diyastolik çap, LA: Sol atriyum)

KEF KY hasta grubuna toplamda 62 hasta alındı. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 13,46 (min:10,2 max:16,5) olarak bulunurken ortalama hematokrit değeri 41,26 (min:32,5 max:55,6) olarak hesaplandı. Hastaların ortalama kreatinin değeri 1.27 (min:0,48 max:3,7) olarak bulundu. 4 hastada kronik böbrek yetersizliği vardı. Hastaların ortalama CRP değeri 17,49 (min:2,1 max:118) olarak hesaplandı. Hastaların lipit profili değerlendirildiğinde ortalama trigilserid değeri 108,56 (min:33 max:278) olarak hesaplanırken, ortalama LDL değeri 91,2 (min:19 max:172) olarak bulundu. Hastaların tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde; ortalama TSH değeri 2,1 (min:0,01 max:32) bulunurken, ortalama T4 değeri 1,4 (min:0,29 max:5,32) olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların ortalama sodyum değeri ise 139 (min:129 max:155) olarak bulunurken, ortalama potasyum değeri ise 4,44 (min:3,09 max:5,96) olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların karaciğer fonksiyonları değerlendirmesinde ortalama ALT değeri 17,51 (min:3 max:60) olarak bulunurken, ortalama AST değeri 21,2 (min:9 max:67) olarak hesaplandı. Hastaların ekokardiyografik değerlendirilmesinde ise ortalama EF değeri 53,48 (min:50 max:55), ortalama end diyastolik çap 4,7 (min:3,6 max:5,6), ortalama IVS 1,19 (min:0,8 max:2), ortalama LA boyutu ise 4,59 (min:3,5 max:6,7) olarak hesaplandı.

Tablo 17: KEF KY hasta grubunun laboratuvar ve ekokardiografik parametreleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
HEMOGLOBİN(g/dL)	62	10,20	16,50	13,46	1,20133
HEMATOKRİT (%)	62	32,50	55,60	41,26	3,97957
PLATELET($10^3/u/L$)	62	89,00	711,00	230,19	93,07829
MCV (f/L)	62	70,40	102,90	85,62	7,48103
WBC ($10^3/u/L$)	62	3,83	11,90	7,75	1,81688
GLUKOZ (mg/dl)	62	51,00	227,00	116,14	31,51000
KREATİNİN (mg/dl)	62	,48	3,70	1,27	,57000
BUN (mg/dl)	62	9,90	71,00	33,34	15,10716
SODYUM (mmol/L)	62	129,00	155,00	139,85	4,41995
POTASYUM (mmol/L)	62	3,09	5,96	4,44	,66756
CRP (mg/L)	62	2,11	118,00	17,49	22,15230
ÜRİK ASİT (mg/dL)	62	3,40	12,10	7,66	2,08897
ALT(U/L)	62	3,00	60,00	17,51	10,82157
AST(U/L)	62	9,00	67,00	21,20	10,46483
GGT(U/L)	62	11,00	364,00	51,85	52,97257
TSH (ng/dL)	62	,01	32,00	2,10	4,20844
T4 (ng/dL)	62	,29	5,32	1,40	,60516
LDL (mg/dL)	62	19,00	172,00	91,12	34,50658
TG (mg/dL)	62	33,00	278,00	108,56	57,42069
KOLESTEROL (mg/dL)	62	54,00	241,00	152,04	43,04113
EF	62	50,00	55,00	53,48	2,03044
IVS (cm)	62	,80	2,00	1,19	,20279
SVAD (cm)	62	,90	1,90	1,15	,17884
EDÇ (cm)	62	3,60	5,60	4,70	,34806
LA BOYUTU (cm)	62	3,50	6,70	4,59	,53553
Valid N (listwise)	62				

(MCV: Mean Corpuscular Volume, WBC: White Blood Cell, BUN: Blood Urea Nitrogen,

CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz ,

GGT: Gama Glutamil Transferaz, TSH: Thyrotrophin-Stimulating Hormon,

T4: Tetraiyodotironin, LDL: low density lipoprotein, TG: trigiliserit, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, IVS:

Intraventricüler septum, SVAD: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, EDÇ: end diyastolik çap, LA: Sol atriyum)

Kontrol grubuna toplamda 60 hasta alındı. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 13,83 (min:11,5 max:16,1) olarak bulunurken ortalama hematokrit değeri 40,81 (min:35,6 max:47,5) olarak hesaplandı. Hastaların ortalama kreatinin değeri 0,83 (min:0,47 max:1,28) olarak bulundu. Hastaların ortalama CRP değeri 6 (min:1 max:35) olarak hesaplandı. Hastaların lipit profili değerlendirildiğinde ortalama trigilserid değeri 147 (min:52 max:580) olarak hesaplanırken, ortalama LDL değeri 108,6 (min:11 max:190) olarak bulundu. Hastaların tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde; ortalama TSH değeri 1,72 (min:0,14 max:5,58) bulunurken, ortalama T4 değeri 1,21 (min:0,72 max:2,1) olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların ortalama sodyum değeri ise 141 (min:132 max:183) olarak bulunurken, ortalama potasyum değeri ise 4,36 (min:3,57 max:5,51) olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların karaciğer fonksiyonları değerlendirmesinde ortalama ALT değeri 25,81 (min:10 max:130) olarak bulunurken, ortalama AST değeri 22,85 (min:10 max:65) olarak hesaplandı. Hastaların ekokardiyografik değerlendirilmesinde ise ortalama EF değeri 55,98 (min:52 max:65), ortalama end diyastolik çap 4,6 (min:3,8 max:5,3), ortalama IVS 1,10 (min:0,9 max:1,1), ortalama LA boyutu ise 3,56 (min:2,8 max:4) olarak hesaplandı.

Tablo 18: Kontrol grubu laboratuvar ve ekokardiografik parametreleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
HEMOGLOBİN(g/dL)	60	11,50	16,10	13,83	1,11326
HEMATOKRİT (%)	60	35,60	47,50	40,81	3,20378
PLATELET($10^3/u/L$)	60	138,00	396,00	245,75	55,39829
MCV (f/L)	60	72,10	95,60	87,05	3,81667
WBC ($10^3/u/L$)	60	4,43	12,30	7,81	1,88254
GLUKOZ (mg/dl)	60	74,00	198,00	103,43	23,49711
KREATİNİN (mg/dl)	60	,47	1,28	,83	,18622
BUN (mg/dl)	60	5,40	36,00	15,96	5,41743
SODYUM (mmol/L)	60	132,00	183,00	141,28	6,12882
POTASYUM (mmol/L)	60	3,57	5,51	4,36	,36636
CRP (mg/L)	60	1,00	35,00	6,00	6,44436
ÜRİK ASİT (mg/dL)	60	1,00	9,00	5,14	1,34800
ALT(U/L)	60	10,00	130,00	25,81	16,64840
AST(U/L)	60	10,00	65,00	22,85	9,55240
GGT(U/L)	60	6,00	206,00	36,73	30,56411
TSH (ng/dL)	60	,14	5,58	1,72	1,19844
T4 (ng/dL)	60	,72	2,10	1,21	,26140
LDL (mg/dL)	60	11,00	190,00	108,63	35,23247
TG (mg/dL)	60	52,00	580,00	147,18	88,57851
KOLESTEROL (mg/dL)	60	116,00	258,00	176,06	40,05287
EF	60	52,00	65,00	55,98	2,50079
IVS (cm)	60	,90	1,10	,98	,07700
SVAD (cm)	60	,90	1,10	,95	,06241
EDÇ (cm)	60	3,80	5,30	4,60	,29278
LA BOYUTU (cm)	60	2,80	4,00	3,56	,25765
Valid N (listwise)	60				

(MCV: Mean Corpuscular Volume, WBC: White Blood Cell, BUN: Blood Urea Nitrogen,

CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz ,

GGT: Gama Glutamil Transferaz, TSH: Thyrotrophin-Stimulating Hormon,

T4: Tetraiyodotironin, LDL: low density lipoprotein, TG: trigiliserit, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, IVS:

Intraventriküler septum, SVAD: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, EDÇ: end diyastolik çap, LA: Sol atriyum)

Gruplar ile ilişkili Omentin 1 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 19). Gruplar arası ilişkin değerler ikişerli karşılaştırıldığında DEF KY ile SEF KY, DEF KY ile KEF KY, DEF KY ile kontrol grubu arasında, DEF KY’de omentin 1 değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulundu (Tablo 19) ($p>0.05$).

Gruplar ile ilişkili fetuin-A değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur (Tablo 19) ($p<0.05$). Gruplar arası ilişkin değerler ikişerli karşılaştırıldığında DEF KY ile SEF KY, DEF KY ile KEF KY, DEF KY ile kontrol grupları arasında DEF KY’de fetuin A değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). SEF KY ile KEF KY arasındaki değerlendirilmede KEF KY’de fetuin A değeri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). KEF KY ile kontrol grubu arasındaki karşılatırmada KEF KY’de fetuin A değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). SEF KY ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur (Tablo 19) ($p>0.05$).

Gruplar ile ilişkili Chemerin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 19). Gruplar arası ilişkin değerler ikişerli karşılaştırıldığında DEF KY’de SEF KY’ye göre chemerin değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulundu (Tablo 19) ($p>0.05$).

Gruplar ile ilişkili NT-proBNP değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur (Tablo 19) ($p<0.05$). Gruplar arası ilişkin değerler ikişerli karşılaştırıldığında DEF KY ile KEF KY, DEF KY ile kontrol gruplarında NT-proBNP değerleri DEF KY’de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). SEF KY ile KEF KY , SEF KY ile kontrol grupları arası karşılatırmada NT-proBNP değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). KEF KY ile kontrol grubu arasındaki karşılatırmada Nt-proBNP değeri KEF KY’de anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). DEF KY ile SEF KY arasındaki farklılık anlamsız bulundu (Tablo 19) ($p>0.05$).

Tablo 19: Hasta ve kontrol gruplarında Omentin1, Fetuin-A, Chemerin ve NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması

		N	Mean	Std. Deviation	sonuç
OMENTİN 1	DEF KY	61	23,65	6,08	F=8,93 p=0,001*
	SEF KY	63	19,79	4,28676	
	KEF KY	62	19,8402	3,72552	
	KONTROL GRUBU	60	20,5920	4,72723	
CHEMERİN	DEF KY	61	7,31	1,35809	F=4,72 p=0,003*
	SEF KY	63	6,50	1,05544	
	KEF KY	62	7,01	1,36881	
	KONTROL GRUBU	60	6,76	1,23895	
FETUİN-A	DEF KY	61	544,46	76,21906	F=20,39 p=0,001*
	SEF KY	63	465,49	54,41960	
	KEF KY	62	514,39	56,39241	
	KONTROL GRUBU	60	481,49	54,90414	
NT-proBNP	DEF KY	61	34,13	8,47436	F=218,30 p=0,001*
	SEF KY	63	31,16	7,79408	
	KEF KY	62	27,23	3,75257	
	KONTROL GRUBU	60	6,69	4,80130	

*p<0.05 önemli

DEF KY hasta grubunda en küçük yaş 39 alınırken en yüksek yaş 87 olarak alındı. Hastaların ortalama yaşı 67,62 olarak hesaplandı. Hastaların minimum BMI'sı 18,80 maximum BMI' sı 53 hesaplanırken ortalama BMI 30,21 bulundu (Tablo 20).

Tablo 20: DEF KY hasta grubunun yaş BMI (Body Mass Index) durumunun değerlendirilmesi

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
YAŞ	61	39,00	87,00	67,62	9,89640
BELÇEVRESİ (cm)	61	68,00	155,00	101,81	21,05430
BMI	61	18,80	53,30	30,21	6,20686
Valid N (listwise)	61				

SEF KY hasta grubunda en düşük yaş 28 alınırken en yüksek yaş 95 alındı. Ortalama yaş 69,93 bulundu. Hastaların minimum BMI'sı 23,40 maximum BMI' sı 78,5 hesaplanırken ortalama BMI 32,72 bulundu (Tablo 21).

Tablo 21: SEF KY hasta grubunun yaş BMI (Body Mass Index) durumunun değerlendirilmesi

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
YAŞ	63	28,00	95,00	69,93	11,59376
BELÇEVRESİ (cm)	63	67,00	200,00	103,74	22,50231
BMI	63	23,40	78,50	32,72	8,08682
Valid N (listwise)	63				

KEF KY hasta grubunda en küçük yaş 21 alınırken en yüksek yaş 90 olarak alındı. Hastaların ortalama yaşı 72,20 olarak hesaplandı. Hastaların minimum BMI'sı 22,70 maximum BMI' sı 54,10 hesaplanırken ortalama BMI 33,46 bulundu (Tablo 22).

Tablo 22: KEF KY hasta grubunun yaş BMI (Body Mass Index) durumunun değerlendirilmesi

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
YAŞ	62	21,00	90,00	72,20	12,05607
BELÇEVRESİ (cm)	62	68,00	183,00	113,69	22,21917
BMI	62	22,70	54,10	33,46	7,05482
Valid N (listwise)	62				

Kontrol grubunda en küçük yaş 33 alınırken en yüksek yaş 83 olarak alındı. Hastaların ortalama yaşı 56,21 olarak hesaplandı. Hastaların minimum BMI'sı 22 maximum BMI' sı 46,9 hesaplanırken ortalama BMI 29,27 bulundu (Tablo 23).

Tablo 23: Kontrol grubunun yaş BMI (Body Mass Index) durumunun değerlendirilmesi

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
YAŞ	60	33,00	83,00	56,21	11,36318
BELÇEVRESİ (cm)	60	69,00	123,00	88,43	10,69352
BMI	60	22,00	46,90	29,27	4,33290
Valid N (listwise)	60				

Hasta grupları ile kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 24). (p=0.074)

Tablo 24: Hasta grupları ile kontrol grubu yaş değerlendirmesi

	N	ortalama	Standart sapma	sonuç
DEF KY	61	67,6230	9,89640	F=2,33 p=0,074
SEF KY	63	69,9365	11,59376	
KEF KY	62	71,5323	11,65307	
KONTROL GRUBU	60	67,3500	6,65576	

DEF KY hasta grubuna 36 erkek, 41 kadın hasta alındı. SEF KY hasta grubuna 31 erkek, 32 kadın hasta alındı. KEF KY hasta grubuna 25 erkek 37 kadın hasta alındı. Kontrol grubuna 32 erkek, 28 kadın hasta alındı. Hasta grupları ile kontrol grubu arasında erkek kadın dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 25). (p=0,206)

Tablo 25: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet açısından dağılımı

			GRUP				
			DEF KY	SEF KY	KEF KY	KONTROL GRUBU	Toplam
CİNSİYET	ERKEK	S	36	31	25	32	124
		%	59,0	49,2%	40,3%	53,3%	50,4%
	KADIN	S	25	32	37	28	122
		%	41,0%	50,8%	59,7%	46,7%	49,6%
Toplam		S	61	63	62	60	246
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

X²=4.57

p=0.206

p>0.05 önemsiz

5.TARTIŞMA

Adipokinlerin önce obezite ile ilişkilendirilmesine rağmen birbirini takip eden araştırmalar adipokinlerin kardiyovasküler hastalıklarda da rol üstlendiğini göstermiştir (6). Adipokinlerin KY'deki görevleri tamamen saptanmamıştır. Adipoz dokunun sadece enerji üretiminde bir depo olarak görülmemesi, birçok sitokin ve adipoz doku kaynaklı proteinleri sekrete etme görevi olan aktif bir organ olması; yeni metabolik belirteçlerin varlığını tetkik etmek için çalışmamız gerektiğini göstermektedir. Yapılan her yeni çalışmayla yeni adipokinler ve onların yeni fonksiyonları saptanarak vücudun mükemmel bir işleyişi olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada kalp adipokinlerin KY klinik sınıflama ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

EPIC Potsdam çalışmasında omentin-1 seviyeleri ile KY gelişme riski ilişkilendirilememiştir (8). Literatürde Yıldız ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada serum omentin-1 düzeyleri, obstrüktif ve obstrüktif olmayan HCM gruplarında kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ve bu durum daha kötü kalp sonuçları ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (158). Yapılan bir başka meta analizde serum omentin-1 seviyelerinin yükselmesinin, KY hastalarında kalp hacmindeki ve fonksiyonlarındaki değişikliklerle çok hafif derecede ilişkili olduğunu gösterilmiştir (159). Literatürde Narumi T ve ark. yapmış olduğu bir başka çalışmada azalan serum omentin-1 düzeyleri, KY bulunan hastalarda kardiyak sonucun kötü olduğunu göstermiştir (160). Bir başka çalışmada Wang XH ve ark. koroner arter hastalığı oluşumunda ve gelişiminde azalmış omentin-1 seviyeleri seviyelerinin önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (161). Literatürdeki başka bir meta analizde omentin-1'in hem proinflamatuvar bir sitokin hem de lipit metabolizması ile ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır. Omentin-1'in akciğer transplantasyonu (LTx) öncesi ve sonrası son dönem akciğer hastalığı (ESLD) olan hastalarda serum konsantrasyonlarını araştırmak ve adipokin düzeyleri ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi bulmak amaçlı Ochman ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada; ESLD hastalarında serum omentin-1 düzeylerinin LTx sonrası azaldığını göstermiştir (162). Literatürdeki Ying Huang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ciddi KY olan dilate kardiyomyopati hastalarda omentin-1 seviyelerini azalmış olarak bulunurken bizim çalışmamızda DEF KY ile kontrol grubu arasındaki omentin-1 seviyesi artmış olarak bulundu

(163). Bizim çalışmamızın bulguları ile literatür bulguları bu anlamda çelişmektedir. Bu farklılık bizim çalışmamızdaki hastaların NYHA sınıf I ve II'de yoğunlaşmasından kaynaklanıyor olabilir. Beraberinde bizim çalışmamızdaki DEF KY hasta grubuna sadece dilate kardiyomyopati hastası değil onun yanı sıra iskemik kardiyomyopati hastalarının da alınmış olması bu durumda etkili olabilir. Bundan dolayı omentin-1'in KY gelişim süreci ve patogenezinde kullanılabilmesi için geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Von Jeinsen ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada hiçbir ekokardiyografik özellik, fetuin-A veya adiponektin konsantrasyonu ile ilişkilendirilememiştir (164). Bundan dolayı fetuin-A düzeylerinin ekokardiyografi ile takip edilmesi anlamlı olmayacaktır. Literatürde Dimkovic ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada düşük fetuin-A düzeyleri diyaliz hastalarında mortalite ile ilişkili bulunmuştur (165). Bizim çalışmamızda kronik böbrek yetersizlikleri dışlanmış olduğu için herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bir başka çalışmada Mudı A. ve ark. fetuin-A'yı, anormal sol atrial çap için tek bağımsız öngörücü olarak bulmuştur (166). Chang ve ark. yapmış olduğu bir metaanalizde ise yaşın fetuin-A seviyelerini arttırdığını ve özellikle sarkopeni hastalarında diyastolik fonksiyonu etkileyerek miyokard fonksiyonunu bozduğunu göstermiştir. Bu çalışmada sarkopenisi olmayan popülasyon ile karşılaştırıldığında, fetuin-A düzeyleri, sarkopeni tanısı konan doksan iki hastada anlamlı şekilde yükselmiştir. Bu çalışmada sarkopenik sol ventrikül disfonksiyonu (S-LVD), sarkopeni ve sistolik bozukluğun (LVEF<%50) birlikteliği olarak tanımlanmıştır. S-LVD olan hastalarda, göreceli olarak azalmış sistolik kalp fonksiyonu, yüksek diyastol sonu basıncı ve yüksek fetuin-A düzeyi bulunmuştur (167). Fetuin A'nın sarkopenide bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Keçebaş M ve ark. yapmış olduğu farklı bir çalışma; kronik KY'si olan hastalarda serum fetuin-A azaldığını, bunun da kronik KY'de antiinflamatuvar aktiviteyi azalttığını beraberinde kalsifikasyonun kronik KY ile ilişkili olabileceğini ve serum fetuin-A seviyelerinin DEF KY olan hastaları yüksek derecede hassasiyet ve özgüllükle tanımlayabileceğini göstermiştir (168). Literatürde Gurkan ve ark. yapmış olduğu başka bir çalışmada düşük fetuin-A seviyelerinin, vasküler mineralizasyon sürecini hızlandırabileceğini, bunun da koroner kalp hastalığı ve kronik böbrek

yetersizliği gibi patofizyolojik koşullara yol açabileceğini göstermiştir. Bu çalışma aynı zamanda fetuin-A 742 ve 766 genotiplerinin 40 yaşın üzerindeki hastalarda miyokard enfarktüsü için risk faktörü olabileceğini göstermektedir (169). Periton diyalizi yapılan 52 hastada, Aydın Z. ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada fetuin-A düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durum fetuin-A'nın periton diyalizi hastalarında negatif bir akut faz reaktanı olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (170). Ancak çalışmaya hemodiyaliz hastalarının dahil edilmemesi eksiklik olarak gözükmemektedir. Michael Lichtenauer, Bernhard Wernly, Vera Paar ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada fetuin-A'nın iskemik kardiyomiyopati ile dilate kardiyomiyopati arasındaki ayırıcı tanı için potansiyel bir ayırıcı ve biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. İskemik kardiyomiyopatide fetuin-A seviyelerinin dilate kardiyomiyopatiye göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda fetuin-A düzeyleri KY guruplarından DEF ve KEF KY grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup SEF KY grubunda kontrol grubu ile anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu durum daha önce belirtildiği gibi KY hasta grubunun dilate veya iskemik olarak ayrılmamış olmamasına bağlı olabilir. Ancak yine de bizim çalışmamıza göre fetuin-A'nın kan düzeylerinin; DEF KY hasta grubunda diğer gruplara göre yüksek çıkması, KY tanısında faydalı olabileceğini göstermektedir.

Ou Zhang, Qingwei Ji ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada plazma chemerin, konsantrasyonları dilate kardiyomiyopati hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (171). Bu değer özellikle IL-6 ve TNF- α konsantrasyonları ile korelasyon göstermiştir. Zhou X ve ark. kronik KY olan hastalarda serum chemerin prognostik değerini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada chemerin düzeyi yüksek olan hastalar daha yaşlı ve kadın olma eğilimindeydi ve hipertansiyon, Diabetes Mellitus ve hiperlipemi daha yüksek oranda gözleniyordu. Devamında yapılan cox regresyon analizi, chemerin'in, geleneksel risk faktörleri için ayar yapıldıktan sonra majör olumsuz kardiyak olayların önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (172). EPIC Potsdam çalışmasında plama chemerin konsantrasyonu ile KY gelişmesi arasında bir ilişki bulunmuştur (8). Ancak bizim çalışmamızda chemerin düzeyleri için sadece DEF

KY ile SEF KY arasında anlamlı fark bulunurken diğer KY grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durumda bizim çalışmamızın sonuçlarına dayanarak diğer çalışmalar ile beraber değerlendirildiğinde chemerin düzeylerinin KY tanısından daha çok nedeninin değerlendirilmesinde daha faydalı olabileceği kanısına varılmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Son yıllarda omentin-1, fetuin-A ve chemerin ile ilgili olarak yapılan çalışmalar artmaktadır. Bizim çalışmamızda bu konuda literatüre ışık tutacaktır. Çalışmamızda omentin 1 için; DEF KY ile diğer gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuş olup DEF KY de daha yüksek serum konsantrasyonları saptanmıştır. Fetuin A'nın bakılan serum konsantrasyonları; DEF KY de tüm gruplara göre daha yüksektir. Beraberinde KEF KY'de de serum konsantrasyonları SEF KY ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Chemerin ile yapılan değerlendirmede ise sadece DEF KY ile SEF KY arasında farklılık anlamlı bulunup SEF KY'de daha düşük serum düzeyleri saptanmıştır. Tüm bu verilerin ışığında KY hastalarında omentin-1, fetuin-A ve chemerin ile tanı güvenilirliğini göstermek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Mali yetersizliklerden dolayı çalışmamızdaki hasta sayısının görece az olması limitasyonlardan biridir. Çalışmamızda mortalite takibi yapılmamış olup hastaların hastanede yatış süreleri ve tekrar yatışları değerlendirilmemiştir. Hastalardaki bu değerlerin yüksekliği KY'ye neden mi olduğu yoksa KY'nin bir sonucu mu olduğu değerlendirilmemiştir. Hastalarda bu değerler tedavi öncesi ve sonrası tekrar değerlendirilmemiştir.

8.KAYNAKLAR

1. Braunwald E. Congestive Heart Failure: A Half Century Perspective. *Eur Heart J*. 2001 May;22(10):825-836
2. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK ve ark. Türkiye'deki kalp yetersizliği prevalansı ve öngördücüleri: HAPPY çalışması. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2012; 40(4): 298-308. <https://dx.doi.org/10.5543/tkhda.2012.65.031>
3. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart*. 2000 May;83(5):505-510.
4. Hong Ma, Jiandong Liu, and Li Qian. Fat for fostering: Regenerating injured heart using local adipose tissue. *EBioMedicine*. 2016 May; 7: 25–26.
5. Gülali Aktaş, Mustafa Şit, Hikmet Tekçe. Yeni adipokinler: Leptin, Adiponektin ve Omentin New adipokines: Leptin, Adiponectin and Omentin. *Abant Med J* 2013;2:56-62 , doi: 10.5505/abantmedj.2013.97269.
6. Un Ju Jung and Myung-Sook Choi. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr; 15(4): 6184–6223.
7. Lichtenauer M, Wernly B, Paar V, Rohm I, Jung C, Yilmaz A, Hoppe UC, Schulze PC, Kretzschmar D, Pistulli R. Specifics of fetuin-A levels in distinct types of chronic heart failure. *J Clin Lab Anal*. 2018 Jan;32(1). doi: 10.1002/jcla.22179.
8. Menzel J, Giuseppe R, Biemann R, Wittenbecher C, Aleksandrova K, Eichelmann F, Fritsche A, Schulze MB, Boeing H, Isermann B, Weikert C. Association between chemerin, omentin-1 and risk of heart failure in the population-based EPIC-Potsdam study. *Sci Rep*. 2017 Oct 26;7(1):14171. doi: 10.1038/s41598-017-14518-2.
9. Clyde W. Yancy, MD, MSc, FACC, FAHA, Chair*^y; Mariell Jessup, MD, FACC, FAHA, Vice Chair*^y; Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC, FAHA^y; Javed Butler, MBBS, FACC, FAHA*^y; Donald E. Casey, Jr, MD, MPH, MBA, FACP, FAHA^x; Mark H. Drazner, MD, MSc, FACC, FAHA*^y; Gregg C. Fonarow, MD, FACC, FAHA*^y; Stephen A. Geraci, MD, FACC, FAHA, FCCP^{jj}; Tamara Horwich, MD, FACC^y; James L. Januzzi, MD, FACC*^y; Maryl R. Johnson, MD, FACC, FAHA {; Edward K. Kasper, MD, FACC, FAHA^y; Wayne C. Levy, MD, FACC*^y; Frederick

A. Masoudi, MD, MSPH, FACC, FAHAy#; Patrick E. McBride, MD, MPH, FACC; John J. V. McMurray, MD, FACC*y; Judith E. Mitchell, MD, FACC, FAHAy; Pamela N. Peterson, MD, MSPH, FACC, FAHAy; Barbara Riegel, DNSc, RN, FAHAy; Flora Sam, MD, FACC, FAHAy; Lynne W. Stevenson, MD, FACC*y; W. H. Wilson Tang, MD, FACC*y; Emily J. Tsai, MD, FACCy; Bruce L. Wilkoff, MD, FACC, FHR. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *JACC*. 2013. 62. 147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019

10. Nakou ES, Vardas PE. New therapeutic options in heart failure. *International Journal of Cardiology* 2013; 170: 95-106. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.038>

11. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012 Aug;14(8):803-869. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105.

12. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, Ikonomidis JS, Khavjou O, Konstam MA, Maddox TM, Nichol G, Pham M, PiñaLL, Trogon JG; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council

- on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013 May;6(3):606-619. doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.
13. Sanderson JE, Tse TF (2003). Heart Failure: a global disease requiring a global response. *Heart* 2003 ;89:585-6. 50 .
14. Çavuşoğlu Y, Kozan O, Temizhan A, Küçükoğlu S. Clinical characteristics of the Turkish population with heart failure and treatment modalities used in Daily practice: Reality HF data. *Anatolian J Cardiol*, 2012 14 (Suppl.1):20.
15. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Oct 31;347(18):1397-402. DOI:10.1056/NEJMoa020265
16. Seferovic PM, Stoerk S, Filippatos G, Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/Working Groups. *Eur J Heart Fail* 2013 ;15:947-959.
17. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013 Jul;15(7):808-17. doi: 10.1093/eurjhf/hft050.
18. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):305-313.
19. Tavazzi L. Towards a more precise definition of heart failure aetiology. *Eur Heart J*. 2001 Feb;22(3):192-195.
20. Brisrow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 588: 558- 69
21. Rosenweig A, Seudeman CE. Atrial natriuretic factor and related peptide hormones. *Annu Rev Biochem* 1991;60:229-255
22. San A, Selçuk NY. Atrial natriüretik peptid. *Turk Neph Dial Transpl* 1993;1:1-6.

23. Haulică I, Petrescu G, Slătineanu SM, Bild W, Mihaila CN, Ioniță T. New bioactive angiotensins formation pathways and functional involvements. *Rom J Intern Med.* 2004;42(1):27-40.
24. Huang Y, Lin Y, Zhang S, Wang Z, Zhang J, Chang C, Liu L, Ji Q, Liu X. Circulating Omentin1 Levels Are Decreased in Dilated Cardiomyopathy Patients with Overt Heart Failure. *DisMarkers.* 2016;2016:6762825.doi:10.1155/2016/6762825.
25. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335–39.
26. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865–73.
27. Fletcher RH, Fletcher SW. Has medicine outgrown physical diagnosis. *Ann Intern Med* 1992;117:786-87
28. Mangione S, Nieman LZ. Cardiac auscultatory skills of internal medicine and family practice trainees: a comparison of diagnostic proficiency. *JAMA* 1997;278:717-22
29. Candan İ. 2005 Muayeneden Taniya. Antip AŞ. Tıp Kitapları ve Bilimsel yayınları. 1988.
30. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, Myerberg RJ. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353–59
31. Maisel A, Hollander JE, Guss D. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter Study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1328-1333.
32. Maisel AS, McCord J, Nowak RM. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010-2017.

33. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954.
34. Johnston DL, Gupta VK, Wedt RE. Detection of viable myocardium in segments with fixed defects on thallium-201 scintigraphy: Usefulness of magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction. *Magn Reson Imaging* 1993; 11:949
35. Kraus XH, Van der Wall EE, Doornbos J. Value of magnetic resonance imaging in patients with a recent myocardial infarction: Comparison with planar thallium-201 scintigraphy. *Cardiovasc Intervent Radio* 1989; 2: 119
36. Ehsan A, Zeymo A, McDermott J, Shara NM, Sellke FW, Yousefzai R, Al-Refaie WB. Utilization of Left Ventricular Assist Devices in Vulnerable Adults Across Medicaid Expansion. *J Surg Res.* 2019 Aug 1;243:503-508. doi: 10.1016/j.jss.2019.05.015.
37. Ponikowski P, Voors AA, Bueno SH, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Josep Juanatey JRG, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
38. Sohn D-W, Chai I-H, Lee D-J. Assessment of mitral annulus velocity by doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:474-480
39. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol.* 1992;18(6-7):651-654.
40. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JGF, Cody RJ, Chioncel O, Collins SP, Dunmon P, Filippatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, McMurray JJ, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopoulou VV, Gheorghiade M. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* 2014;2:97–112.

41. Van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Noncompliance in patients with heart failure; how can we manage it. *Eur J Heart Fail* 2005;7:5-17
42. Markku S, Nieminen, Dirk Brutsaert, Kenneth Dickstein, Helmut Drexler, Ferenc Follath, Veli Pekka Harjola, Matthias Hochadel, Michel Komajda, Johan Lassus, Jose Luis Lopez-Sendon, Piotr Ponikowski, Luigi Tavazzi. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2725-36. Epub 2006 Sep 2
43. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 728-735.
44. Medium Term Effects of Different Dosage of Diuretic, Sodium, and Fluid Administration on Neurohormonal and Clinical Outcome in Patients With Recently Compensated Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2009 Jan 1;103(1):93-102.
45. Arslan Ş, Erol MK., Bozkurt E, Gündoğdu F, Gürlertop HY, Şenocak H. The effect of beta-blocker therapy on left ventricular systolic functions and functional capacity in patients with heart failure: a comparison between metoprolol succinate and carvedilol. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2006; 34(6): 346-351
46. Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, Jennings G. Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 7L-14L
47. Ferrari R, Ceconi C. Neuroendocrine activation in left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 1998; 19:1423-1424
48. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-211
49. Opie LH. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Scientific Basis for Clinical Use. Authors' Publishing House, New York, USA, 1992, 149-193.
50. Lewis EF, Li Y, Pfeffer MA, Solomon SD, Weinfurt KP, Velazquez EJ, Califf RM, Rouleau JL, Kober L, White HD, Schulman KA, Reed SD. Impact of cardiovascular events on change in quality of life and utilities in patients after myocardial infarction: a VALIANT study (valsartan in acute myocardial infarction). *JACC Heart Fail*. 2014 Apr;2(2):159-65. doi: 10.1016/j.jchf.2013.12.003.

51. Cleland JG, Swedberg K, for the International Ecadotril Multi-Centre Dose-Ranging Study Investigators. Lack of efficacy of neutral endopeptidase inhibitor ecadotril in heart failure. *Lancet* 1998;351:1657–8.
52. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106:920–6.
53. Mogensen UM, Gong J, Jhund PS, Shen L, Køber L, Desai AS, Lefkowitz MP, Packer M, Rouleau JL, Solomon SD, Claggett BL, Swedberg K, Zile MR, Mueller-Velten G, McMurray JJV. Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events in the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*. 2018 Apr;20(4):760-768. doi: 10.1002/ejhf.1139.
54. Clinical effectiveness of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in men and women with heart failure: findings from IMPROVE HF.. *Circ Heart Fail*. 2014 Jan;7(1):146-153
55. Cleland JG, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the CARDiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J*. 2009 Mar;157(3):457-66. doi: 10.1016/j.ahj.2008.11.006.
56. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC, McMurray JJ. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 11;60(23):2349-56. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.064.
57. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
58. Jhund PS1, Claggett B, Packer M, Zile MR, Voors AA, Pieske B, Lefkowitz M, Shi V, Bransford T, McMurray JJ, Solomon SD. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor,

LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. *Eur J Heart Fail.* 2014 Jun;16(6):671-7. doi: 10.1002/ejhf.76

59. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl F: F45-51

60. Gökmen Gövsa F. Sistematik anatomi. 2003. İzmir: Güven Kitabevi

61. Goor DA, Lillehei CW. Congenital malformations of the heart. In: Goor DA, Lillehei CW. *Congenital Malformations of the Heart: Embryology, Anatomy, and Operative Considerations*. 1st ed. New York, NY: Grune & Stratton; 1975:1-37.

62. Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK et al. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 37-43

63. Bostan C, Küçüköğlü S. Sağ Kalp Yetersizliği. *Klinik Gelişim*. 2011; 24: 26-29

64. Konstam M, Kiernan M, Bernstein D, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):e578-e622.

65. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 1991;16:653-720.

66. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot: QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation*. 1995;92:231-237.

67. Vizza CD, Rocca GD, Roma AD, Iacoboni C, Pierconti F, Venuta F, Rendina E, Schmid G, Pietropaoli P, Fedele F. Acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide, dobutamine and a combination of the two in patients with mild to moderate secondary pulmonary hypertension. *Crit Care*. 2001;5:355-361.

68. Shekerdeman LS, Shore DF, Lincoln C, Redington AN. Negative pressure ventilation improves cardiac output after right heart surgery. *Circulation* 1996; 94: 1149-1155

69. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH, Shannon KM, Temple J, Rosenthal E, Zimmerman FJ, Davis A, Karpawich PP, Al Ahmad A, Vetter VL, Kertesz NJ, Shah M, Snyder C, Stephenson E, Emmel M, Sanatani S,

Kanter R, Batra A, Collins KK. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46: 2277-2283.

70. Walsh EP, Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115:534 -545

71. Quaipe RA, Christian PE, Gilbert EM, Datz FL, Volkman K, Bristow MR. Effects of carvedilol on right ventricular function in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1998;81:247-250. Quaipe RA, Christian PE, Gilbert EM, Datz FL, Volkman K, Bristow MR. Effects of carvedilol on right ventricular function in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1998;81:247-250.

72. Steele PM, Fuster V, Cohen M, Ritter DG, McGoon DC. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease: long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation.* 1987;76: 1037-1042.

73. Shekerdemian LS, Shore DF, Lincoln C, Redington AN. Negative pressure ventilation improves cardiac output after right heart surgery. *Circulation* 1996; 94: 1149-55

74. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni A Pietro, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonnet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P, Members AF, McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni A Pietro, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Guidelines ESCC for P, Reviewers D. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the

Diagnosis and Treatment of 2194 ESC Guidelines Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/37/27/2129/1748921> by guest on 08 April 2019 Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803–869

75. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ V, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:1810–1852

76. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:429–436.

77. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JGF, Carson PE, Maggioni AP, Mann DL, Pitt B, Poole-Wilson PA, Levy WC. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007; 116:392–398

78. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11: 95–107.

79. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, DeVore AD, Khazanie P, Redfield MM, Goldsmith SR, Bart BA, Anstrom KJ, FelkerGM, HernandezAF, StevensonLW. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESSHF). *Circ Heart Fail*. 2015 Jul;8(4):7418. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957.

80. Mebazaa A, Gheorghide M, Piña IL, Harjola VP, Hollenberg SM, Follath F. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med*. 2008;

36(1):S129-39.

81. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2217-2226

82. Robie NW, Goldberg LI. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine. *Am Heart J* 1975; 90: 340-345

83. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medication: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 57-64.

84. Leier CV, Heban PT, Huss P, Bush CA, Lewis RP. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 1978; 58: 466-475.

85. Gheorghiade M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GMC, Taylor S, Kupfer S, Misselwitz F, Sharma A, Fonarow GC. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin* 2013;9:285–290

86. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, Shi H, Turgonyi E, Orri M, Vincent J, Zannad F, Noll G, Weir R, O'Neill B, Bohm M, Hillis WS, Grieve A, Rouleau J-L, Gerasimos F, Fitchett D, Lepage S, Madan M, Sussex B, Tremblay G, Welsh R, Wong G, Hutyra M, Kettner J, Ostadal P, Spinar J, Vojacek J, Barboteu M, Collet J-P, Coste P, Cottin Y, Ducos D, Galinier M, Teiger E, Zemour G, Bauersachs J, Hambrecht R, Hauf G, Heuer H, Mudra H, Munzel T, Steiner S, Strasser R, Sydow K, Tschope C, Wachter R, Werner N, Alexopoulos D, Babalis D, Pyrgakis V, Dezsai C, Lupkovics G, Polgar P, Tomcsanyi J, Herrman J, ten Berg JM, Gorny J, Kubica J, Lewczuk J, Zmuda W, Hranai M, Kovar F, Margoczy R, Micko K, Sumbal J, Genover XB, Ortiz AF, Sala MF, Garcia CG, Munoz CP, Rey Blas JR, Soriano FR, Adamson D, Alamgir F, Chauhan A, Lip G, Martin T, McCann G, Newby D, Smith D. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-

elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014;35:2295–2302

87. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2011;4:8–17

88. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1057–1065.

89. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Pfeffer MA, Yusuf S. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 2008;168:1699–1704

90. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355

91. Fuster, Walsh, Harrington, Hunt, King III, Nash, Prystowsky, Roberts, Rose. *Hurst's the Heart*, 13th Edition. New York. January 17, 2011

92. Tilg H, Hotamışlıgil SG. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine/adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006;131:934-945.

193. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: A new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:134-138.

94. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:3-10.

95. Yan Zhou, Bo Zhang. Omentin-A Novel Adipokine in Respiratory Diseases *J Mol Sci*. 2018 Jan; 19(1): 73.

96. Furuhashi M, Fucho R, Görgün ZC. Adipocyte/macrophage fatty acidbinding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *J Clin Invest*. 2008 Jul;118:2640-50.
97. Booth A., Magnuson A., Fouts J., et al. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;21(1):57-74.
98. Rourke JL., Dranse HJ, Sinal CJ. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes Rev* 2013;14(3):245-62.
99. Dupont J., Pollet-Villard X., Reverchon M., Mellouk N., Levy R. Adipokines in human reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;24(1):11- 24.
100. Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine* 2012;42(2):243-51.
101. Goralski KB. McCarthy TC., Hanniman EA. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007;282(38):28175-88.
102. Mattern A., Zellmann T., Beck-Sickinger AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin. *IUBMB Life* 2014;66(1):19-26.
103. Roh SG., Song SH., Choi KC. et al. Chemerin-a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362(4):1013-8.
104. Ress C., Tschoner A., Engl J. Effect of bariatric surgery on circulating chemerin levels. *Eur J Clin Invest* 2010;40(3):277-80.
105. Chakaroun R., Raschpichler M., Kloting N. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Metabolism* 2012;61(5):706-14.
106. Stejskal D., Karpisek M., Hanulovac Z. Chemerin Is an Independent marker of the metabolic syndrome In a caucasian population. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008;52(2):217–21.
107. Takahashi M., Takahashi Y., Takahashi K. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2008;582(5):573-8.

108. Bauer S., Bala M., Kopp A. Adipocyte chemerin release is induced by insulin without being translated to higher levels in vivo. *Eur J Clin Invest* 2012;42(11):1213-1220.
109. Wassink A., Olijhoek J., Visseren F. The metabolic syndrome metabolic changes with vascular Consequences. *European Journal of Clinical Investigation* 2007;37(1):8-17.
110. Li Y., Shi B., Li S. Association between serum chemerin concentrations and clinical indices in obesity or metabolic syndrome: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(12):e113915.
111. Erdogan S., Yilmaz FM., Yazici O. Inflammation and chemerin in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2016;37(5):6337-6342.
112. Dong B, Ji W, Zhang Y. Elevated Serum Chemerin Levels are Associated with the Presence of Coronary Artery Disease in Patients with Metabolic Syndrome. *Internal Medicine* 2011;50(10):1093-7.
113. Zabel BA., Allen SJ., Kulig P. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem* 2005;280(41):34661-6.
114. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E1253-6
115. Lemieux S. Contribution of visceral obesity to the insulin resistance syndrome. *Can J Appl Physiol* 2001;26:273-90
116. Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis* 2000;30 Suppl 2:S135-42.
117. Polo R, Verdejo J, Martinez-Rodriguez S, Madrigal P, Gonzalez-Muñoz M. Lipoatrophy, fat accumulation, and mixed syndrome in protease inhibitor-naive HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25: 284-6
118. Van Harmelen V, Lönnqvist F, Thörne A, Wennlund A, Large V, Reynisdottir S. Noradrenaline-induced lipolysis in isolated mesenteric, omental and subcutaneous adipocytes from obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:972-9.

119. Fried SK, Lavau M, Pi-Sunyer FX. Variations of glucose metabolism by fat cells from three adipose depots of the rat. *Metabolism* 1982; 31:876-83
120. Bruun JM, Lihn AS, Madan AK, Pederson SB, Schott KM, Fain JN. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E8E13.
121. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46:860-867.
122. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjöström L, Carlsson B, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 3925-3929
123. Adams MD, Kelley JM, Gocayne JD, Dubnick M, Polymeropoulos MH, Xiao H. Complementary DNA sequencing: expressed sequence tags and human genome project. *Science* 1991;252:1651-1656
124. Boguski MS. The turning point in genome research. *Trends Biochem Sci* 1995;20: 295-6.
125. Yoon JC, Chickering TW, Rosen ED, Dussault B, Qin Y, Soukas A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma target gene encoding a novel angiopoietin-related protein associated with adipose differentiation. *Mol Cell Biol* 2000;20:5343-5349
126. Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A, Toyoshima K. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J Biol Chem* 2001;276: 23456-23463.
127. Jiang H, Zhao G, Li X, Jin H, Yang G, Jin K, Piao L, Zhu E, Lei Y, Fang E, Han X, Nan Y, Jin Q, Cheng X. Association between omentin and echo parameters in patients with chronic heart failure. *Minerva cardioangiologica*. 2017 Feb;65(1):8-15. doi: 10.23736/S0026-4725.16.04093-7.
128. Menzel J, di Giuseppe R, Biemann R, Wittenbecher C, Aleksandrova K, Pischon T, Fritsche A, Schulze MB, Boeing H, Isermann B, Weikert C. Omentin-1 and risk of myocardial infarction and stroke: Results from the EPIC-Potsdam

cohortstudy.Atherosclerosis.2016Aug;251:415/421.doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.003.

129. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 1979;64(4):1118-1129.

130. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Kröber SM. Alpha2-HeremansSchmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care* 2006;29(4):853-857

131. Mutluay R, Değer SM, Derici Ü. Vascular calcification in chronic renal failure and calcification inhibitors:review. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(1):323-332.

132. Mori K, Ikari Y, Jono S, Emoto M, Shioi A, Koyama H. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010;21(5):281-285

133. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, Budoff M, Ipp E, Takasu J. Serum fetuinA in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int* 2005;67(3):1070-1077.

134. Mikami S, Hamano T, Fujii N, Nagasawa Y, Isaka Y, Moriyama T. Serum osteoprotegerin as a screening tool for coronary artery calcification score in diabetic pre-dialysis patients. *Hypertens Res* 2008;31(6):1163-1170.

135. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007;115(19):2533-2539.

136. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Teramura M, Lee E. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(2):246-250.

137. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361(9360):827-833.

138. Rittig K, Thamer C, Haupt A, Machann J, Peter A, Balletshofer B. High plasma fetuin-A is associated with increased carotid intima-media thickness in a middle-aged population. *Atherosclerosis* 2009;207(2):341-2.
139. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, Pischon T, Berger K, Joost HG. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008;118(24): 2555-2562
140. Hennige AM, Staiger H, Wicke C, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS One* 2008;3(3): e1765.
141. x JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(3):406-412
142. Fiore CE, Celotta G, Politi GG, Di Pino L, Castelli Z, Mangiafico RA. Association of high alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intimamedia thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis* 2007;195(1):110-115.
143. Merx MW, Schäfer C, Westenfeld R, Brandenburg V, Hidajat S, Weber C. Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3357-3364.
144. Ombrellino M, Wang H, Yang H, Zhang M, Vishnubhakat J, Frazier A. Fetuin, a negative acute phase protein, attenuates TNF synthesis and the innate inflammatory response to carrageenan. *Shock* 2001;15(3): 181-185
145. Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* 1997;95(4): 778-781.
146. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl S):37-42.
147. Bilgir O, Kebapcilar L, Bilgir F, Bozkaya G, Yildiz Y, Pinar P. Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. *Intern Med* 2010;49(13): 1281-1285.
148. Stein BC, Levine RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135:9 14-23

149. Maeda K, Tsutamota T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M: Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patient with symptomatic heart failure. *Am Heart J* 1998; 35:825-832
150. Maisel A. B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clinics* 2001;19:557-71
151. Redfield MM, Rodehorst RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-982.
152. Drumholtz HM, Chen Yt, Wan Y. Predictors of readmission among elderly survivors of admission for heart failure. *Am Heart J* 2000; 139:72-77
153. Swedberg K, Cleland J, Dargie H. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.
154. Green SM, Martinez-Rumavor A, Gregory SA. Clinical uncertainty, diagnostic accuracy, and outcomes in emergency department patients presenting with dyspnea. *Arch Intern Med* 2008; 168: 741-748. İltiümür J, Karabulut A, Toprak N. İzole diyastolik hipertansiyonda NT-proBNP. *Dicle Tıp Dergisi* 2005; 32: 165-171.
155. Daniels LB, Bhalla V, Clopton P, Hollander JE, Guss D, McCullough PA, Nowak R, Green G, Saltzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Jesse R, Maisel A. B-type natriuretic peptide (BNP) levels and ethnic disparities in perceived severity of heart failure: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study of BNP levels and emergency department decision making in patients presenting with shortness of breath. *J Card Fail.* 2006 May;12(4):281-285. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.01.008
156. O'Donoghue M, Kenney P, Oestreicher E, Anwaruddin S, Baggish AL, Krauser DG, Chen A, Tung R, Cameron R, Januzzi JL Jr. Usefulness of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide testing for the diagnostic and prognostic evaluation of dyspneic patients with diabetes mellitus seen in the emergency department (from the PRIDE Study). *Am J Cardiol.* 2007 Nov 1;100(9):1336-40. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.06.020
157. Thomas Ryan William F. *Arm. Feigenbaum Ekokardiyografi.* 2011

158. Yıldız SS, Sahin I, Cetinkal G, Aksan G, Kucuk SH, Keskin K, Cetin S, Sigirci S, Avcı İİ, Kilci H, Kiliçkesmez K. Usefulness of Serum Omentin-1 Levels for the Prediction of Adverse Cardiac Events in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Med Princ Pract.* 2018;27(2):107-114. doi: 10.1159/000487396
159. Jiang H, Zhao G, Li X, Jin H, Yang G, Jin K, Piao L, Zhu E, Lei Y, Fang E, Han X, Nan Y, Jin Q, Cheng X. Association between omentin and echo parameters in patients with chronic heart failure. *Minerva Cardioangiol.* 2017 Feb;65(1):8-15. doi: 10.23736/S0026-4725.16.04093-7.
160. Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, Kinoshita D, Yokoyama M, Honda Y, Otaki Y, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Kubota I. Impact of serum omentin-1 levels on cardiac prognosis in patients with heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Apr 23;13:84. doi: 10.1186/1475-2840-13-84.
161. Wang XH, Dou LZ, Gu C, Wang XQ. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure. *Asian Pac J Trop Med.* 2014 Jan;7(1):55-62. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60192-3.
162. Ochman M, Maruszewski M, Wojarski J, Żegleń S, Karolak W, Stanjek-Cichoracka A, Przybyłowski P, Zembala M, Kukla M. Serum Levels of Visfatin, Omentin and Irisin in Patients with End Stage Lung Disease Before and After Lung Transplantation. *Ann Transplant.* 2017 Dec 26;22:761-768. DOI:10.12659/aot.904994
163. Huang Y, Lin Y, Zhang S, Wang Z, Zhang J, Chang C, Liu L, Ji Q, Liu X. Circulating Omentin-1 Levels Are Decreased in Dilated Cardiomyopathy Patients with Overt Heart Failure. *Dis Markers.* 2016;2016:6762825. doi: 10.1155/2016/6762825.
164. von Jeinsen B, Short MI, Xanthakis V, Carneiro H, Cheng S, Mitchell GF, Vasan RS. Association of Circulating Adipokines With Echocardiographic Measures of Cardiac Structure and Function in a Community-Based Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 21;7(13). pii: e008997. doi: 10.1161/JAHA.118.008997.
165. Dimkovic N, Schlieper G, Jankovic A, Djuric Z, Ketteler M, Damjanovic T, Djuric P, Marinkovic J, Radojic Z, Markovic N, Floege J. 'Prognostic value of cardiovascular calcifications in hemodialysis patients: a longitudinal study. *Int Urol Nephrol.* 2018 May;50(5):939-946. doi: 10.1007/s11255-018-1821-1.

166. Mudi A, Ntsinjana H, Dickens C, Levy C, Ballot D. Cardiac Changes and Their Association with Fetuin-A and Fibroblast Growth Factor-23 in Children with Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2017;136(3):233-242. doi: 10.1159/000470858.
167. Chang WT, Tsai WC, Wu CH, Lee YW, Tai YL, Li YH, Tsai LM, Chen JH, Liu PY. Fetuin-A as a predictor of sarcopenic left ventricular dysfunction. *Sci Rep*. 2015 Jul 10;5:12078. doi: 10.1038/srep12078.
168. Keçebaş M, Güllülü S, Sağ S, Beşli F, Açıkgoz E, Sarandöl E, Aydınlar A. Serum fetuin-A levels in patients with systolic heart failure. *Acta Cardiol*. 2014 Aug;69(4):399-405.
169. Coker-Gurkan A, Coskun D, Arisan ED, Obakan P, Soylu Ö, Unsal NP. Fetuin-A 742 (C/T) and 766 (C/G) polymorphic sites are associated with increased risk of myocardial infarction in older patients (≥ 40 years of age). *Mol Med Rep*. 2015 Jul;12(1):1356-1362. doi: 10.3892/mmr.2015.3521.
170. Aydın Z, Ozturk S, Celik C, Gursu M, Karadag S, Yamak M, Basinoglu F, Gurdal A, Sumnu A, Cebeci E, Sakci E, Sar F, Kazancioğlu R. The role of fetuin-A in cardiac functions and metabolism in peritoneal dialysis patients. *Minerva Urol Nefrol*. 2015 Dec;67(4):375-382.
171. Zhang O, Ji Q, Lin Y, Wang Z, Huang Y, Lu W, Liu X, Zhang J, Liu Y, Zhou YJ. Circulating chemerin levels elevated in dilated cardiomyopathy patients with overt heart failure. *Clin Chim Acta*. 2015 Aug 25;448:27-32. doi: 10.1016/j.cca.2015.05.018.
172. Zhou X, Tao Y, Chen Y, Xu W, Qian Z, Lu X. Serum Chemerin as a Novel Prognostic Indicator in Chronic Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2019 Aug 6;8(15):e012091. doi: 10.1161/JAHA.119.012091.

EK1. Bilgilendirilmiş Olur Formu

Sayın....

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “**chemerin, omentin-1 ve fetuin-A düzeylerinin kalp yetersizliğinde klinik sınıflama ile ilişkisi**” dir.

Bu araştırmanın amacı, Kalp yetersizliği olan hastalarda ve kontrol grubunda Adipokin olan omentin-1, chemerin ve fetuin-A düzeylerini belirlemektir. Ayrıca ölçülen parametreleri birbiri ile karşılaştırarak Kalp Yetersizliği ile arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu çalışma kalp yetmezliği hastalığının oluşumu ile seyrinin aydınlatılmasına ve uzun vadede hastalıkların tedavisine katkı sağlayabilir. Çalışmamıza katılmanız halinde sağlıklı birey olmanıza veya hasta birey olmanıza göre bu 2 gruptan birinde yer alacaksınız. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmada yer almanız için bir defa gelmeniz yeterli olup, araştırmada yer alacak sizin gibi gönüllülerin sayısı 246'dır. Çalışma 1 yıl sürecektir.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, Kalp yetersizliğinin altında yatan sebepleri biyokimyasal yönden incelemek ve uluslararası literatüre katkıda bulunmaktır. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji AD. ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD. tarafından gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Bu araştırma ile ilgili olarak sizden beklenen, istenen tahlilleri yaptırmak, araştırmacının sorularına uygun ve doğru cevap vermek ve sonuçlarını zamanında araştırmacıya ulaştırmaktır. Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk ve zarar söz konusu değildir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr. Gülaçan Tekin veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 5 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda biyokimyasal parametrelerin (Adipokin) gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Ayrıca yaş, cinsiyet, kilo, doğum tarihi gibi bilgilerinizde kayıt altına alınacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05057753657 numaralı telefonda araştırmacı doktorunuz Prof. Dr. Gülaçan Tekin'e başvurabilirsiniz.

Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununuzun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sizden ücret talep edilmeden ve sosyal güvenceniz kullanılmadan sağlanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri,

yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Sefa Erdi Ömür

Görevi: Araştırma Görevlisi Doktor

Adresi: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.

Tel.-Faks: 03462581880

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı: Gülaçan Tekin

Görevi: Prof. Dr.

Adresi: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.

Tel.-Faks: 03462581804

Tarih ve İmza:

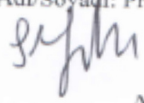
EK 2 : Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Chemerin, Omentin-1 ve Fetuin-A düzeylerinin kalp yetmezliğinde klinik sınıflama ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Gülaçan Tekin			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sarper Yılmaz
İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Chemerin, Omentin-1 ve Fetuin-A düzeylerinin kalp yetmezliğinde klinik sınıflama ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018-02/06	Tarih: 06.02.2018				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Sarper Yılmaz

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Sarper Yılmaz	Plastik Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık	Biyofizik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya Özdemir Doğan	Protetik Diş Tedavisi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ahmet Altın	Tıbbi Farmakoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Zeynep Çınar	Biyoistatistik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mahmut Ekici	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hatice Acar Çınar	Din Psikolojisi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Uzm. Dr. Levent Sağlam	Aile Hekimi	Sivas Sağlık Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof. Dr. Sarper Yılmaz
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmamalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Chemerin, Omentin-1 ve Fetuin-A düzeylerinin kalp yetmezliğinde klinik sınıflama ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Uzm. Dr. Mustafa Tosun	Dermatoloji	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Mehmet Sevim	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğret. Mehmet Şahin	Türk Dili Edebiyat Öğretmeni	Sivas Kongre Anadolu Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Sefa Erdi ÖMÜR

Doğum tarihi:12.02.1988

Medeni Durumu: Evli

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilimdalı

E-posta adresi: sefaerdi61@gmail.com/sefaerdi@cumhuriyet.edu.tr

Telefon: 0530 180 61 88

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2014

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi Hekim

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:

2014-2015 Fatih Devlet Hastanesi/ Pratisyen Hekim

2015- Devam ediyor Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi/Araştırma Görevlisi Hekim

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Bu bölümde verilen bilgiler, tarih sıralamasına göre, en eski tarihliden yeni tarihlilere doğru sıralanmalıdır.

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz:

March 26, 2019 ICH GCP Obligations of Investigators Conducting Clinical Trials

Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

- 1) Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (DEF-KY) olan Gönüllülerde Oral sGC Stimülatörü XXX'ın Etkililik ve Güvenliliği Üzerine Randomize, Paralel Gruplu, Plasebo Kontrollü, Çift Kör, Olaya Dayalı, Çok Merkezli, Merkezi Faz III Klinik Sonuç Çalışması-Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği olan Gönüllülerde Vericiguat Global Çalışması, (21-12-2016/.....), Yardımcı araştırmacı (SUBI).

- 2) Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kronik Kalp Yetersizliği olan Gönüllülerde Oral XXX'in Mortalite ve Morbidite üzerindeki Etkliliğini ve Güvenliliğini Değerlendirmeye yönelik Çift Kör, Randomize, Plasebo Kontrollü, Çok Merkezli bir çalışma (2017 1.çeyrek /.....), Yardımcı araştırmacı (SUBI).

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:mevcut değil

Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:mevcut değil

Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:mevcut değil