

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

**KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA TİROİD  
BOZUKLUKLARI VE DEKOMPANZASYONA OLAN ETKİLERİ**

**Dr. Rafet DİZMAN  
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS  
2009**

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

**KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA TİROİD  
BOZUKLUKLARI VE DEKOMPANZASYONA OLAN ETKİLERİ**

**Dr. Rafet DİZMAN  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Okan Onur TURGUT**

**SİVAS  
2009**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

Bu çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir/edilmemiştir.

BAŞKAN : Doç. Dr. Ahmet YILMAZ

ÜYE : Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

ÜYE : Prof. Dr. İzzet TANDOĞAN

ÜYE : Doç. Dr. Mehmet Birhan YILMAZ

ÜYE : Doç. Dr. Öcal BERKAN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

... / ... / 2009

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

*Bu Tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen "Tez Yazım Kılavuzu'na" göre hazırlanmıştır.*

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlama aşamasından başlayıp tamamlanmasına kadar geçen süre içerisinde her şamada çalışmalarımda bana desteğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Okan Onur TURGUT'a,

Kardiyolojiyi eğitimine başladığımız günden itibaren bizlere çalışma azmi ve özveriyle her zaman örnek olan bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımız Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. İzzet TANDOĞAN ve öğretim üyelerimiz Doç. Dr. Ahmet YILMAZ, Doç. Dr. Mehmet Birhan YILMAZ ve Doç. Dr. Kenan YALTA'ya,

Kardiyoloji eğitimimiz süresince beraber çalıştığım değerli arkadaşım Dr.Gökhan BEKTAŞOĞLU, diğer asistan arkadaşlarım ve tüm Kardiyoloji kliniği çalışanlarına,

Yoğun çalışma temposunda her zaman yanımda olan desteğini hiç eksik etmeyen eşime yürekten teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

**Dr. Rafet DİZMAN**

## ÖZET

Sol kalp yetersizliği sık görülen bir sendromdur. Tedaviye uyumsuzluk, eksik tedavi, infeksiyonlar ve yeni iskemik ataklar gibi nedenlerle hastalarda dekompanzasyon gelişmektedir ve her geçen gün daha fazla sayıda hasta, hastaneye yatırılarak tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Dekompanzasyona neden olduğu bilinen nedenlerin yanında, bu hasta grubunda tiroid bozuklukların ve özellikle düşük T3 hastalığının sık olarak bulunduğu gözlenmiştir. Buna rağmen kalp yetersizliği hastalarında tiroid bozukluklarının ve özellikle bu hastalarda sık görülen düşük T3 hastalığının dekompanzasyonda bilinen risk faktörlerinin haricinde bir faktör olup olmadığının gösterilmesine ihtiyaç vardır. Biz bu çalışmamızda; kalp yetersizliğinin dekompanzasyonu ile tiroid hormon bozukları ve özellikle düşük T3 düzeyleri arasında bir ilişki varlığı ya da yokluğunu göstermeyi amaçladık.

Çalışmamıza iskemik ve iskemik olmayan sebeplerle gelişmiş kalp yetersizliği olan 100 hasta aldık. Hastaların fonksiyonel kapasiteleri, ejeksiyon fraksiyonu, almakta oldukları tedaviler, risk faktörleri, kalp ritimleri, hematolojik, biyokimyasal laboratuvar değerleri ve tiroid hormon seviyeleri değerlendirildi. Hastalar dekompanze olanlar (n=57) ve olmayanlar (N=43) şeklinde gruplandırıldı. Düşük T3 hastalığı dekompanze kalp yetersizlikli hastalarda daha fazla olmasına rağmen (%23'e karşılık %40) istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,072). İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturan değişkenlerin çok değişkenli analiz sonucunda; hemoglobinin düşük olması (p=0,029), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması (p=0,008), CRP yüksekliği (p<0,001) ve kan şekerinin yüksek olması (p=0,009) dekompanzasyonun belirteçleri olarak bulundu. Dört değişkenden oluşan modelin dekompanzasyon varlığını ve yokluğunu tahmin gücü sırasıyla, %86 ve %81,4 olarak hesaplandı.

Sonuç olarak bizim çalışmamız sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda tiroid hormon bozukluğu ve düşük T3 hastalığının dekompanzasyonun bir belirteci olmadığını göstermiştir

**Anahtar Kelimeler:** Kalp Yetersizliği, Dekompanzasyon, Düşük T3 Sendromu, Tiroid Hormonu, Tiroid Hormon Bozukluğu.

## SUMMARY

Heart failure is a common syndrome in general population. Ageing of the population, increasing survival rates after acute coronary syndromes and increasing incidence of etiological risk factors contribute to the heart failure epidemics. Treatment is frequently complicated with acute decompensation and repeated hospitalizations become frequently necessary. Inconsistency with medications, inappropriate therapy and acute ischemic events are frequent causes of acute decompensation. Heart failure is frequently associated with thyroid hormone disorders. Among these thyroid hormone disorders, low T3 level is the most common finding. These observations lead researchers to add thyroid hormone therapy for patients with heart failure. Clinical trials regarding thyroid hormone therapy result in favorable hemodynamic results. However it is not known, whether thyroid hormone disorder is a risk factor for acute decompensation or not. The aim of this study is to detect whether thyroid hormone disorder, especially low T3 is a risk factor for acute decompensation or not.

One hundred consecutive heart failure patient, with ischemic or non-ischemic etiology, included in this study. Clinical, echocardiographic parameters, biochemical and thyroid function tests are evaluated. Patients were divided into two groups whether decompensation was present (n=57) or not (n=43). T3 levels tend to be lower in patients with decompensation, however it is found to be statistically nonsignificant (p=0,072). After multivariate analysis; hemoglobin levels, ejection fraction, CRP and blood glucose levels were found as independent predictors of decompensation. Ability of this model with four independent variables in predicting patients with and without decompensation was found to be 86,0% and 81,4%, respectively.

As a result; this study failed to show thyroid hormone disorders, especially low T3 syndrome, as a risk factor for acute decompensation in heart failure patients.

**Keywords:** Heart Failure, Decompensation, Thyroid Hormones, Low T3 Syndrome, Thyroid Hormone Disorder.

**KISALTMALAR**

ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADEI	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF	Atriyal Fibrilasyon
ANP	Atriyal Natriüretik Peptit
AT-II	Anjiotensin II
AVP	Arginin Vazopresin
BNP	Brain Natriüretik Peptit
BUN	Kan Üre Nitrojeni
CK-MB	Kreatin Kinaz MB formu
CNP	C- Natriüretik Peptit
CRP	C-Reaktif Protein
DİT	Diiyodotirozin
DM	Diabetes Mellitus
DSV	Diyastol Sonu Hacim
EDRF	Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
ET	Endotelin
HT	Hipertansiyon
IL	İnterlökin
KY	Kalp Yetersizliği
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MI	Miyokart İnfarktüsü



MİT	Monoiyodotirozim
NA	Noradrenalin
NO	Nitrik Oksit
NT-proBNP	N Terminal proBrain Natriüretik Peptit
NYHA	New York Kalp Birliği
PND	Paroksismal Noktürnal Dispne
RAAS	Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi
rT3	Reverse Diiyodotironin
SERCA	Sarkoplazmik Retikulum ATPaze
S3	Üçüncü Kalp Sesi
S4	Dördüncü Kalp Sesi
sT3	Serbest Diiyodotironin
sT4	Serbest Tiroksin
T3	Diiyodotironin
T4	Tiroksin
TA	Tansiyon Arteriyal
TGB	Tiroksin Bağlayıcı Globülin
TMNG	Toksik Multi Nodüler Guatr
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TPO	Tiroid Peroksidaz
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tirotropin, tiroid stimüle edici hormon

**TABLolar LİSTESİ**

Tablo 2.1. Kalp Yetersizliğinde Rol Alan Mediyatörler.....	10
Tablo 2.2. Kalp Yetersizliği Tanısında Framingham Kriterleri.....	22
Tablo 2.3. Kalp Yetersizliğinde Plazma Seviyeleri Yükselen Nöroendokrin Mediatörler.....	24
Tablo 2.4. Yüksek Debili Kalp Yetersizliğinin Nedenleri .....	29
Tablo 2.5. Sistolik Ve Diyastolik Kalp Yetersizliğinin Ayrıcı Özellikleri.....	30
Tablo 2.6. New York Kalp Birliğinin (NYHA) Fonksiyonel Kapasite Sınıflandırması .....	31
Tablo 2.7. ACC/ AHA Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi.....	32
Tablo 2.8. Hipotiroidinin Kardiyovasküler Etkileri.....	38
Tablo 3.1. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Normal Sınırları .....	47
Tablo 3.2. Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Normal Sınırları .....	48
Tablo 4.1. Kompanse ve Dekompanse Hastaların Temel Özelliklerinin Karşılaştırılması ....	50
Tablo 4.2. Hastalarda Kalp Yetersizliği Etiyolojilerinin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.3. Grupların LVEF, Kan Basıncı ve Ritimlerinin Karşılaştırılması .....	51
Tablo 4.4. Kompanse ve Dekompanse Hastaların Aldığı Tedavilerin Karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.5. Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması*.....	53
Tablo 4.6. Hastalarda Tespit Edilen Tiroid Hormon Bozukluklarının Karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.7. Lojistik Regresyon Analizinde Dekompanzasyonun Bağımsız Belirteçleri .....	54

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volüm (Dsv) İle Ventriküler Performans Arasındaki İlişkiyi Gösteren Frank-Starling Eğrisi .....	9
Şekil 2.2. Renin Anjiyotensin Sistemi Ve Sistemdeki Proteinler, Peptidler, Enzimler Ve Reseptörler .....	12
Şekil 2.3. Kalp Yetersizliğinde Kalp Dışı Adaptasyon Mekanizmaları .....	15
Şekil 2.4. Kalp Yetersizliği Tanı Algoritması .....	18

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	İ
ÖZET .....	İİ
SUMMARY .....	İİİ
KISALTMALAR.....	İV
TABLOLAR LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	VII
İÇİNDEKİLER.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ .....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Kalp Yetersizliğinde Tanımlayıcı Terimler.....	3
2.1.2.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği .....	3
2.1.2.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği .....	3
2.1.2.3. Diğer Tanımlayıcı Terimler .....	3
2.1.3. Epidemiyoloji .....	4
2.1.4. Etiyoloji.....	5
2.1.5. Fiziopatoloji.....	7
2.1.5.1. Sistolik ve Diyastolik Disfonksiyonla Karşılaştırılması .....	7
2.1.5.2. Frank Starling Mekanizması.....	8
2.1.5.3. Ventrikül Yeniden Biçimlenmesi.....	9
2.1.5.4. Nörohümorale Yanıtlar .....	10

2.1.5.5. Renin-Anjiyotensin-Aldesteron Sistemi.....	11
2.1.5.6. Natriüretik Peptidler .....	12
2.1.5.7. İnflamatuar Sitokinler.....	16
2.1.6. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri.....	18
2.1.6.1. Öykü ve Fizik Muayene .....	19
2.1.6.2. Göğüs Radyografisi.....	22
2.1.6.3. Elektrokardiyografi .....	23
2.1.6.4. Ekokardiyografi .....	23
2.1.6.5. Hematolojik ve Biyokimyasal Testler .....	24
2.1.6.6. Kalp Kateterizasyonu ve Anjiyografi.....	25
2.1.7. Kalp Yetersizliğini Artıran Etmenler .....	25
2.1.8. Kalp Yetersizliğinde Artmış Mortaliteyi Gösteren Etmenler.....	26
2.1.9. Kalp Yetersizliği Sınıflaması.....	27
2.1.9.1. Sağ /Sol Kalp Yetersizliği .....	27
2.1.9.2. Akut/Kronik Kalp Yetersizliği.....	28
2.1.9.3. Düşük/Yüksek Debili Kalp Yetersizliği.....	28
2.1.9.4. Sistolik/Diyastolik Kalp Yetersizliği .....	29
2.1.9.5. İskemik/İskemik Olmayan Kalp Yetersizliği .....	30
2.1.10. Kalp Yetersizliği Evreleri.....	31
2.2. TİROİD FİZYOLOJİSİ VE PATOLOJİSİ .....	32
2.2.1. Hormon Sentezi .....	32
2.2.2. Tiroid Hormon Transportu Ve Etkisi.....	33
2.2.3. Hormon Metabolizması.....	34
2.2.4. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi.....	35
2.2.5. Hipotiroidizm.....	36

2.2.5.1. Subklinik Hipotiroidi.....	37
2.2.5.2. Hipotiroidinin Kardiyovasküler Etkileri.....	37
2.2.6. Tirotoksikoz ve Hipertiroidi.....	39
2.2.7. Hasta Ötiroid Sendromu.....	40
2.3. TİROİD HORMONLARI, KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE KALP YETERSİZLİĞİ.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1. HASTA GRUBU.....	46
3.2. HASTA DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	46
3.3. ÖYKÜ.....	46
3.4. LABARATUAR İNCELEMELERİ.....	47
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	48
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR.....	59

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistolik Kalp yetersizliği (KY) kalpte oluşan bir anormallikle başlayan bir sendromdur. Kalpte başlayan bu klinik durum zamanla sistemik bir hal almakta ve nörohumoral ve hemodinamik sistemlerde aktivasyon ve değişikliklere neden olmaktadır. Bu sistem aktivasyonları ile de bazı kısır döngüleri başlatarak kendi kendinin ilerlemesine neden olabilmektedir. Yaşam süresinin artması ve koroner arter hastalığı gibi etiolojisinde önde gelen nedenlerinin artması nedeniyle geçen her gün kalp yetersizliği olan hasta sayısı artmaktadır. Hasta sayısında ki artmayla birlikte tedavi masrafları ülke ekonomilerine büyük bir yük oluşturmaktadır. Günümüzde KY'de ve etiolojisindeki faktörlerin tedavisindeki ilerlemeye rağmen her geçen gün daha fazla sayıda hastanın dekompanzasyon nedeniyle yataklı tedaviye ihtiyaç duyduğu görülmektedir. İlerleyen zamanla bu sayının daha da artması beklenmektedir. KY'nin dekompanzasyonunun önde gelen nedenleri eksik tedavi, hastanın tedaviye ve diyet önerilerine uyumsuzluğu, infeksiyonlar, atriyal fibrilasyon gibi ritim bozuklukları, anemi ve tekrarlayan iskemik olaylardır. Ayrıca kalp yetersizliğinin etiolojisinde ve klinik durumun bozulmasında tiroid hormon bozukluklarının da bir etken olduğu gösterilmiştir. Kalp yetersizliği ve tiroid hormon bozukluklarının her ikisi de daha yaşlı hastalarda fazla oranda görülmesi bu ilişkiyi doğrulamaktadır.

Biz çalışmamızda sistolik KY'si olan hastalarda dekompanzasyona tiroid hormon bozukluklarının ve özellikle düşük T3 sendromunun etkisinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KALP YETERSİZLİĞİ**

#### **2.1.1. Tanım**

Kalp yetersizliği (KY), ventriküllere kanın dolumu veya pompalanmasında bozuklukla karakterize yapısal veya fonksiyonel nedenlere bağlı oluşan klinik bir sendromdur (1). Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından KY, hastalarda tipik olarak dinlenme veya egzersiz sırasında nefes darlığı ve/veya halsizlik gibi kalp yetersizliği semptomları, pulmoner konjesyon veya pretibiyal bölgede şişme gibi sıvı retansiyonu bulguları ve dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel bir anormalliğe ait objektif bir kanıtın görüldüğü klinik bir sendrom olarak tanımlanmıştır (2). ‘Sendrom’ terimi, bazı semptom ve bulguların bir araya geldiğini anlatır. Bu sendrom nefes darlığı, egzersiz intoleransı, su ve sodyum tutulumu ile karakterizedir. KY'nin birçok nedeni olmakla birlikte en sık görülen nedenleri kalp kası ve kalp kapak hastalıklarıdır, bunlardan da en sık olarak kalp kası kaybına bağlı gelişmektedir. Kalp kası kaybının en sık görülen nedeni de koroner arter hastalığıdır. Kalp kası kaybına bağlı gelişen kalp yetersizliği sistolik yetmezlik olarak adlandırılmaktadır. Bu etiyolojik sebeplerin sonucunda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozulmaktadır. Fizyopatolojideki ana unsurlar nörohümorale aktivite artışı ve sol ventrikülün yeniden şekillenmesidir. Sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalar tedavi almadıklarında sürekli nörohümorale aktivasyon artışı ve sistolik fonksiyon kaybı ile giden ilerleyici sol ventrikül büyümesi gözlenir. Günümüzde bilinen en iyi tedavisi birincil sebebin ve kalp yetersizliğinin ilerlemesine katkıda bulunan ek faktörlerin (Anemi, Tiroid bozuklukları, Kalp ritim bozuklukları v. b) düzeltilmesi ve tedavisidir.



## **2.1.2. Kalp Yetersizliğinde Tanımlayıcı Terimler**

### **2.1.2.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği**

Akut KY ifadesi bazıları tarafından tablonun ağırlığını, bazılarınca da klinik tablonun başlama zamanını belirtmek için kullanılmaktadır, akut KY ifadesi klinik durumun ağırlığını değil başlama zamanını belirlemek için kullanılmalıdır. KY'den bahsederken akut, ilerlemiş ve dekompanse sözcükleri birbirinin yerine kullanılmamalıdır. Akut ifadesi yeni ve/veya yakın zamanda gelişmiş olan hastalarda kullanılmalı, kronik ifadesi de daha eski bir zamanda tanı konulmuş hastalar için kullanılmalıdır.

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

Diyastolik KY bulunan hastalarda kalp yetersizliği semptom ve bulguları vardır fakat sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)  $>40-50$  dolaylarında korunmuştur. LVEF hangi sınır değerde korunmuş kabul edileceği konusunda görüş birliği yoktur. Diyastolik KY'yi tanımlamak için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş KY ve korunmuş sistolik işlevli KY gibi terimlerde kullanılmaktadır.

### **2.1.2.3. Diğer Tanımlayıcı Terimler**

Sağ ve sol KY tanımlamaları hastalarda mevcut olan konjestif bulguların pulmoner veya sistemik venlerde oluşuna göre kullanılmaktadır. Bu tanımlama kesinlikle hangi ventrikülün daha ciddi hasarlandığını göstermemektedir. Diğer tanımlayıcı terimler, yüksek ve düşük kardiyak output, öne ve arkaya doğru, tedavi edilmiş ve edilmemiş konjestif KY şeklinde olup çok sık kullanılmamaktadır. Ayrıca hastalar klinik semptomlarına göre hafif, orta veya ağır KY olarak tanımlanabilmektedir.

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Kalp yetersizliği prevalansı yaşla birlikte olağan üstü bir artış gösterir. KY yaygın bir bozukluk olup Amerika Birleşik Devletlerinde 4,9 milyon kişi KY tedavisi görmektedir ve her yıl 550 bin yeni olguya tanı konulduğu tahmin edilmektedir (3). Avrupa da ise toplam 900 milyonun üzerindeki nüfusta en az 15 milyon hasta bulunmaktadır. Toplam nüfusun %4'ünde kalp yetersizliği ya da asemptomatik sol ventrikül işlev bozukluğu vardır (2). KY prevalansı %2-3 arasında değişmekte ve 75 yaş civarında birden artmakta ve 70-80 yaş arasındaki popülasyonda prevalansı %10-20 arasında seyretmektedir. Kırk yaşında KY olmayan kişilerde yaşamının geri kalanında KY gelişme riski erkeklerde %21, kadınlarda ise %20,3 olarak hesaplanmıştır (4). Genel yaşam süresinin uzamasının da katkısıyla hastalığın prevalansın da artış olduğu düşünülmektedir. KY 65 yaşın üzerindeki tüm tıbbi ve geriatric başvuruların %5'ini oluşturmakta ve bu başvuruların en sık nedenidir. KY yıllık yaklaşık 500 bin hastane başvurusu ve 5 milyon hastanede yatış gününün başlıca nedenidir (5). Hasta sayısının ve hastane başvurularının artması ülke ekonomilerine büyük bir mali kaynak sarfına sebep olmaktadır. 2008 yılında ABD'de kalp yetersizliği nedeni tüm hastaların tahmini tedavi masrafı 34, 8 milyar Dolardır.

Kalp yetersizliği hastalarının %30-40'ı tanıdan sonraki 1 yıl içinde, %60-70 kadarı ise 5 yıl içinde öncelikle KY'nin kötüleşmesi veya ani olarak gelişen ventriküler maling aritmiler nedeniyle öldüğü görülmektedir (6). Özellikle hastaneye yatışı gereken hastalarda mortalite oranları bazı kanserlerde bile fazladır, son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda prognozun iyileşmekte olduğunu göstermiştir (7). Sol ventrikül fonksiyonlarının ölçüldüğü bazı toplum temelli ekokardiyografik çalışmalar yapılmış olup bu epidemiyolojik çalışmaların sonucunda semptomatik KY olanların yarısında sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının azaldığı gözlenmiştir (8). KY olan diğer hastalarda ise sistolik fonksiyonların korunduğu gözlenmiştir. Sistolik fonksiyonun korunduğu grubun yaş ortalaması daha yüksektir, komorbiditeleri daha fazladır, bayanlarda ve diyabetiklerde daha fazla görünmektedir. Sistolik fonksiyonun korunduğu KY olan hastaların yaşam beklentileri sistolik fonksiyonları baskılanmış hastalardan daha iyidir.

#### 2.1.4. Etiyoloji

Kalp yetersizliği etiyojisinin ve klinik durumun ağırlaşmasına katkı yapan ek hastalıkların tespit edilmesi hastalığın tedavi edilmesinde ve izlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Kalpte başlıca fonksiyonel bozukluk nedenleri kalp kasında hasar ya da kayıplar, akut ya da kronik iskemi, hipertansiyonla damar direncinde artış ya da atriyal fibrilasyon (AF) gibi bir taşiaritminin gelişmesidir. Kalpte gelişen herhangi bir yapısal, mekanik ve elektriksel anormallik KY sebep olabilmektedir. Koroner arter hastalığı en yaygın miyokart hastalığı nedenidir ve KY bulunan hastaların yaklaşık %70'inde başlatıcı nedendir (9). Koroner arter hastalığı görülen en sık neden olmakla birlikte bunun dışında infektif, inflamatuvar, endokrin, immün, metabolik, neoplastik ve genetik sebeplerinde KY oluşumuna neden olduğu bilinmektedir.

Kalp yetersizliği oluşumuna neden olan hastalıklar şunlardır.

##### A- İntrinsik miyokart hastalıkları

- 1- İskemik kalp hastalığı
  - a- Miyokart İnfarktüsü
  - b- Miyokart İskemisi
- 2- Miyokardit
- 3- Kardiyomiyopati
- 4- İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz)

##### B- Kalbin iş yükü artışı

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

2- Hacim yükü artışı

a- Mitral veya aort kapak yetersizliği

b- Triküspit yetersizliği

c- Konjenital sol-sağ şant (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus)

3- Yüksek debili kalp yetersizliği

a- Tirotoksikoz

b- Ağır kansızlık

c- Gebelik

d- Arteriyovenöz fistül

e- Beriberi

f- Paget hastalığı

#### C- Ventrikül doluşunun engellenmesi

1- Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı

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

#### D- İyatrojenik miyokart hasarının gelişmesi

1- İlaçlar: Adriamisin, disopiramid

2- Mediyastinal radyoterapi

#### E- Aritmiler

### 2.1.5. Fizyopatoloji

Kalp yetersizliği, dolaşımın kalp dışındaki diğer bileşenleri olan kan hacmi, arteryal oksijenlenmiş hemoglobin konsantrasyonu ve damar yatağının herhangi birinden kaynaklanan dolaşım yetmezliğinden ayrılması gerekir. Bundan dolayı miyokard yetmezliği, KY ve dolaşım yetmezliği terimleri eş anlamlı değildir. KY'nin fizyopatolojisi hakkında az bilgimiz vardır ve bildiklerimiz çoğunlukla sol ventrikül disfonksiyonu ile ilgilidir. Miyosit hasarından sonra KY erken (günler veya haftalar içinde) veya geç dönemde (aylar veya yıllar) gelişebileceği gibi hiçte gelişmeyebilir. Sol ve sağ ventrikülün yeniden biçimlenmesi nedeniyle oluşan ventriküler sistolik disfonksiyonun ilerlemesi, muhtemelen iki şekilde oluşur (10). Birincisi araya giren kardiyak olaylardır (örn. Miyokart infarktüsü), ikincisi ise sistolik fonksiyonun azalması ile aktive olan lokal veya sistemik (nörohormonal yolaklar gibi) süreçlerdir. Bu sistemik süreçler böbrek, kaslar ve muhtemelen diğer organların fonksiyonlarını olumsuz etkiler ve fizyopatolojik bir kısır döngüye katkıda bulunurlar.

#### 2.1.5.1. Sistolik ve Diyastolik Disfonksiyonla Karşılaştırılması

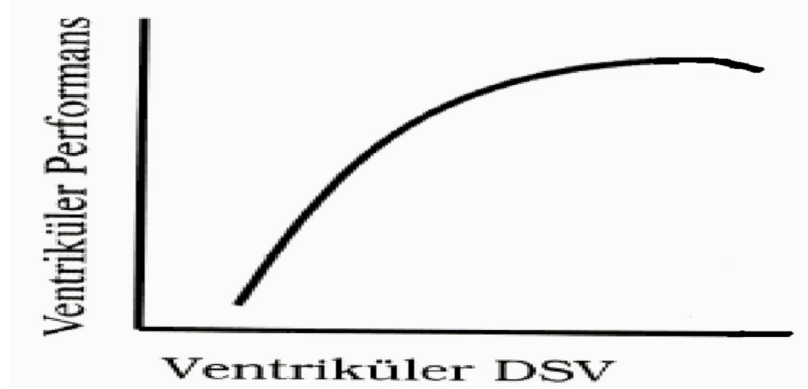
Kalp yetersizliği, kalpteki bir bozukluk nedeniyle dokuların ihtiyacı olan kanı kalbin pomalayamaması veya sadece artmış dolmuş basınçları ile yapabilmesi durumudur. Sistolik ve diyastolik disfonksiyon terimleri sırasıyla kalbin öncelikli probleminin ventrikül kasılması ve kanı pompalamak mı yoksa gevşeyip yeteri kadar dolmak mı olduğunu tanımlamak için kullanılır. Sistolik disfonksiyon, kasılmanın genel veya bölgesel olarak azalması veya sol ventrikül ejeksiyonuna direncin artması sonucunda oluşan sarkomer kısalmasının azalması sonucudur. Ön yükteki bir artma ile kontraktilite azalmasına karşı geçici bir rahatlama sağlanır. Uzun dönemdeki kompensasyon sarkomerin hipertrofisi ile sağlanır (11). Yeniden biçimlenme sarkomerin kısalmasına katkıda bulunur. Sarkomer kısalmasının azalmasına neden olan tüm faktörler LVEF'nin azalmasına ve sistol sonu hacmin artışına neden olur.

Sistol sırasındaki hızlı dolmuş, ventrikülün aktif, enerji gerektiren gevşemesine bağlıdır ve bu gevşeme lusitropi olarak adlandırılmaktadır. Kalp kası hastalıkları bu süreci etkilemektedir. Kalbin gevşeyebilirliği miyokart kitlesi, kollojen miktarı ve perikard gibi dış güçlere de bağımlıdır (11). Diyastolik

disfonksiyonun en önemli özelliği sol ventrikül dolum basıncının sistolik disfonksiyon olmadan da artmasıdır.

### **2.1.5.2. Frank Starling Mekanizması**

Normal kalpte ön yükteki bir artış sarkomer uzunluğunu artırarak ventrikül performansını artırır, bu duruma Frank-Starling yasası denir. Sarkomer uzunluğu belli bir sınıra geldikten sonra ön yükteki artışlar kontraktilitenin daha fazla artışına neden olmaz. Frank Starling yasası kalbin akut olarak hasar gördüğünde atım hacmini sürdürmeye çalışan ve çok kesin olamamakla beraber kronik kalp yetersizliğinde kompensatuar rol oynayan bir mekanizmadır. Nörohümorale aktivite artışıyla beraber kardiyak hasardan hemen sonra adaptasyonda rol oynar. Ventrikül atım hacminin birden azalması, sol ventrikül diyastol sonu hacmini ve basıncını artırır. Frank Starling mekanizmasıyla oluşan ön yükteki bu artış kalbin kasılma gücünü ve kalp debisinin korunmasına yardımcı olur (Şekil 2.1). Miyokart lif geriliminin artmasının, kasılma gücünün artmasına neden olması heterometrik otoregölasyon kanunu olarak adlandırılır. Uzun dönemde su, sodyum tutulumu ve venokonstrüksiyon kalbin ön yükünü artırır, artmış olan diyastol sonu basınç pulmoner kapiller basıncın artmasına neden olarak dispne oluşturur (12).



**Şekil 2.1. Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volüm (Dsv) İle Ventriküler Performans Arasındaki İlişiyigösteren Frank-Starling Eğrisi.**

### 2.1.5.3. Ventrikül Yeniden Biçimlenmesi

Kalp artmış olan ön ve art yükü kompanse etmek için birçok yola başvurmaktadır. Kalpteki kitle, hacim, şekil ve bileşim değişikliklerinden oluşan ventrikül yeniden biçimlenme (remodeling) kalbin artmış bir yükü kompanse etmesini sağlayan temel mekanizmalardan birisidir (13). Sistolik duvar stresini normal sınırlarda tutmak için gelişen hipertrofi bunlardan birisidir. Aşırı basınç yüklenmesi miyozitlerde konsantrik hipertrofiye neden olurken aşırı hacim yüklenmesi ekzantirik hipertrofiye neden olarak ventrikül genişlemeye neden olur. Moleküler düzeyde bu iki durum farklılık göstermektedir. Konsantrik hipertrofide miyozitler kalınlaşır ve miyofibriller paralel çoğalırken ekzantirik hipertrofide miyozitlerde uzama meydana gelmektedir. Kompanse yeniden biçimlenmede, ventrikül şekili, boyutu, fonksiyonu ve duvar kalınlığında çok az değişiklik olur. Fakat bu adaptasyon mekanizması, bir noktadan sonra artık yeterli gelememektedir ve bu noktada Meerson'un "tükenme" fazı olarak adlandırdığı dönem başlar. Bu tükenme fazında miyofibrillerde lizis, lizozom sayısında artış ve miyokart dokusunun fibröz dokuyla yer değiştirmesi gibi değişiklikler oluşur. Ventrikül genişlemesi, mitral kapak halkasını gererek sekonder mitral kapak yetmezliğine neden olabilir ve bu, kalbe ek bir yük daha doğurur. Bu durum KY gelişim ve ilerlemesine neden olan başka bir kısır döngüdür (14).

#### 2.1.5.4. Nörohümorale Yanıtlar

Kalp yetersizliğinin patofizyolojik sürecinde birçok kardiyovasküler, immünolojik ve nörohumoral sistemin aktivasyonu rol oynamaktadır (Tablo 2.1).

Kalp yetersizliğinde birbirine zıt iki grup nörohumoral sistem aktive olmaktadır: 1- Vazokonstriktör hormonlar grubu (anti-natriüretik, anti-diüretik ve büyümeyle sağlayan hormonlar) ve 2- Vazodilatör hormonlar grubu (natriürez, diürez ve anti-mitojenik özellikleri olan hormonlar). Normalde denge halinde olan bu sistem kalp yetersizliği sürecinde bozulmaktadır.

Miyokard disfonksiyonu sonrasında kalp debisini ve kardiyak fonksiyonları sürdürebilmek için kardiyak mekanizmalarla birlikte nörohumoral mekanizmalarda aktifleşir. Azalmış kardiyak debiye yanıt olarak sempatik sinir sistemi de aktifleşirken parasempatik geri çekilme meydana gelir. Miyokarddaki  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin uyarısı ve dolaşımdaki katekolaminlerin seviyelerinin artışı kontraksiyon kuvvet ve sıklığında artmaya neden olur (15).

Hemodinamik ve nörohumoral mekanizmalar inotropik destek sağlarken uzun dönemde bir risk artışını da beraberinde getirir. Miyokardın enerji tüketimini artırır ve aritmik olaylara zemin hazırlayabilir. Nörohumoral eksenin aktivasyonu kısa dönemde adaptasyona yardımcı olurken uzun dönemde olumsuz etkilere neden olarak bir kısır döngüyü başlatır. Ventriküllerin artmış yüke karşı primer adaptasyon yanıtı hipertrofidir (16).

**Tablo 2.1. Kalp Yetersizliğinde Rol Alan Mediyatörler.**

Norepinefrin	Prostaglandinler
Epinefrin	Endorfinler
Renin	Kalsitonin
Anjiyotensin	Büyüme hormonu
Aldosteron	Kortizol
Vazopresin	Sitokinler
Nöropeptid Y	Nörokinin A
Vazoaktif intestinal peptidler	Substance P
Natriüretik peptidler	Nitrik oksid
Endotelin	Kallikrein-kinin sistemi



### 2.1.5.5. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), ana amacı kan basıncını düzenlemek olan ve bunu renal sodyum absorpsiyonunu arttırma ve vasküler yatakta vazokonstriksiyona neden olarak gerçekleştiren bir sistemdir (Şekil 2.2).

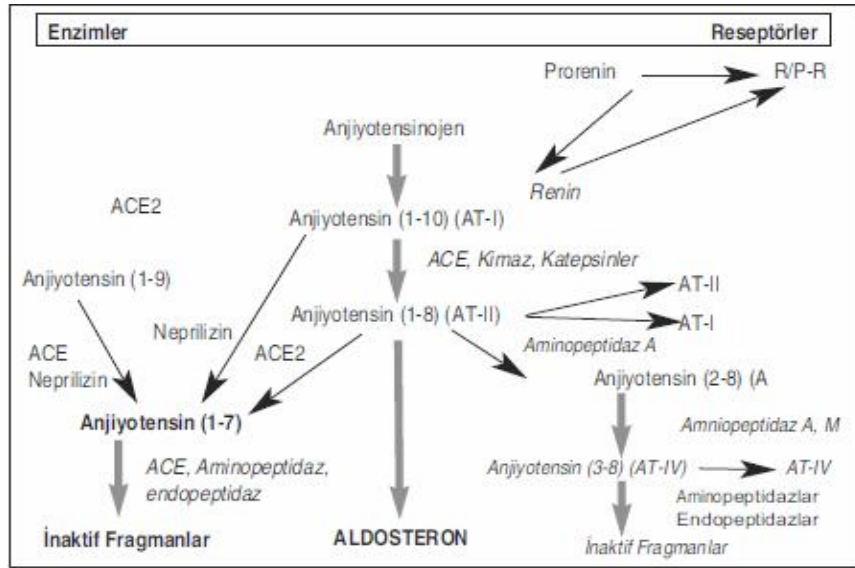
Kalp yetersizliğine bağlı renal perfüzyonun azalması ve artmış adrenarjik uyarı böbrekteki jugstaglomerüler aparattan renin salınmasına neden olur (17).

Renin inaktif anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e, anjiyotensin konverting enzim (ACE) de, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye (AT-II) çevirir. AT-II'nin iki adet reseptörü vardır. AT-II reseptör 1 (AT1 reseptör) arteriyal vazokonstriksiyon, hüçresel hipertrofi, apoptosiz, polidipsi, noradrenalin (NA) salınımı, kan damarlarında NA'ya duyarlılıkta artış, arginin-vazopresin (AVP) ve aldesteron salınımına aracılık ederken AT-II reseptör 2 (AT2 reseptör) vazodilatasyon ve remodelingi baskılar. RAAS'ın sadece endokrin değil, kardiyovasküler sistem, beyin ve böbrek dokusunda otokrin ve parakrin aktiviteleride vardır (18).

Kompanse kalp yetersizliğinde kandaki RAAS inaktif iken dokudaki RAAS aktiftir. NA gibi AT-II'de kardiyak miyozitlere direkt toksiktir. RAAS'ın aktivasyon düzeyi KY'nin şiddeti ve prognozu ile ilişkilidir (19). ACE bağlanma alanlarının yoğunluğu, idiyopatik kardiyomyopati ile ilişkili son evre kalp yetmezliği hastalarının miyokardında arttığı gözlenmiştir (20).

Damar yatağındaki baskın anjiyotensin reseptörü AT1'dir. Hem AT1 hem de AT2 reseptör alt tipleri insan miyokardın da bulunmaktadır. AT2/AT1 reseptörü oranı 2:1'dir. Son evre kalp yetersizliği olan hastalarda anjiyotensin reseptör sayıları azalmıştır.

Aldosteron, renal sodyum tutulumunu artırmasının yanında, hem damar yatağı hem de miyokard üzerine doğrudan olumsuz etkileri vardır. Aldosteron hipertrofi ve fibroza yol açarak azalmış damar kompliyansına ve ventriküler diyastolik fonksiyon bozukluğuna katkı yapar (21).



**Şekil 2.2. Renin Anjiyotensin Sistemi Ve Sistemdeki Proteinler, Peptidler, Enzimler Ve Reseptörler.**

#### 2.1.5.6. Natriüretik Peptidler

Üç natriüretik peptit tanımlanmıştır. Atriyal natriüretik peptit (ANP), brain natriüretik peptit (BNP) ve C-natriüretik peptiti (CNP). ANP başıca sağ atriyumda depolanır ve atriyal basınçtaki bir artışa cevap olarak salınır, vazodilatasyon ve natriürece neden olur. BNP ventrikül duvarında depolanır yapısal olarak ANP ile büyük benzerlik göstermektedir. BNP de ANP gibi vazodilatasyon ve natriürece neden olur. CNP başlıca damar yatağında bulunur. Fizyolojik rolü net olarak bilinmemektedir. Natriüretik peptitler için A, B ve C olarak üç reseptör tanımlanmıştır. A ve B reseptörleri vazodilatasyon ve natriürez fonksiyonlarına aracılık eder. C tipi reseptör, nötral endopeptidaz ile birlikte peptitlerin seviyelerini düzenleyen bir klirens reseptörü olarak etki gösteriyor gibi görünmektedir (22).

Atriyal natriüretik peptit, yirmi sekiz aminoasit içerir, geni birinci kromozomdadır. Yirmi altı aminoasit içeren pro-ANP'nin serin proteaz korin ile enzimatik yıkımı sonucu ANP oluşur. Çeşitli yayımlar pro-ANP'nin ANP gibi etkileri olduğunu belirtmektedir. Her iki parça da serumda tespit edilebilir, normal kalpte kaynağı sağ atriyumdur. ANP salınımı için en önemli uyaran atriyum duvar geriliminin artmasıdır. ANP RAAS ve arginin vazopresin (AVP) sistemlerine karşıt

etkiler yapmaktadır. ANP hücre içi granüllerde depolanır ve salınımın uyarılmasını takiben hızla dolaşıma verilir. Egzersiz gibi uyarılarda bile dolaşıma salınabilir (19, 23).

Brain natriüretik peptit, geni birinci kromozomda bulunur. Yüz sekiz aminoasit içeren proBNP'nin serin proteaz furin ile yıkılması sonucu 32 aminoasit içeren aktif BNP ve 76 aminoasit içeren NT-proBNP meydana gelir. Her ikisinde dolaşımda bulunur, BNP çok az oranda depolanır ve BNP gen aktivasyonu hızlıdır. Bundan dolayı BNP değerindeki artışlar akut olayları gösterme açısından ANP'den çok daha değerlidir.

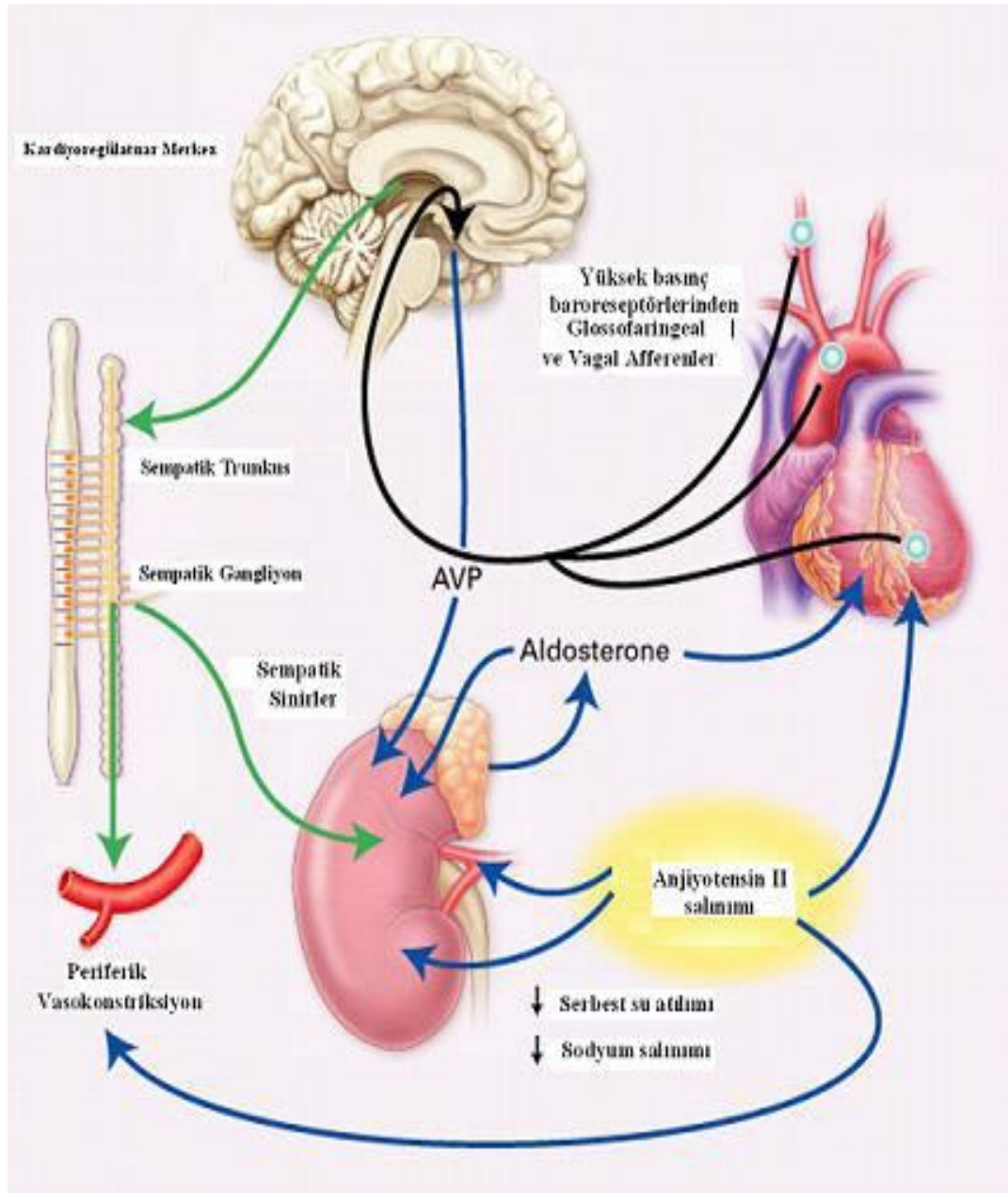
C tip natriüretik peptit, santral sinir sistemi ve vasküler dokularda sentezlenen, aynı prokürsörden ayrılan 22 ve 53 aminoasit içeren iki ayrı peptittir. Dolaşımda ANP ve BNP'den çok daha az bulunmaları, lokal vazodilatasyon ve santral sinir sisteminde nörotransmitter benzeri etkileri olduğunu düşündürmektedir (19).

Yapısal olarak birbirine benzer olan ANP ve BNP, miyositlerdeki gerilime yanıt olarak sentezlenirler, fakat farklı şekillerde sentez ve salınımları kontrol edilir. ANP başlıca sağ atriyumda duvar geriliminin artması nedeniyle sentezlenir ve depo granüllerden kontrollü olarak salınır, bu depo granüllerde önceden sentez edilmiş ANP bulunur (24). BNP ventrikül miyokartında anlık üretilir, depo edilmez ve gen transkripsiyonu düzeyinde kontrol edilir. BNP salınımı transmural basınç ve hacim artması ile tetiklenir (25).

Brain natriüretik peptit'in fizyolojik etkileri vazodilatasyon, diürez, natriürez ve RAAS, sempatik sinir sistemi, AVP ve endotelinin etkilerinin inhibisyonudur (26). BNP düzeyleri KY dışında; yaşlılarda, kadınlarda, böbrek yetmezliğinde, akciğer hastalıklarında, malignitelerde, beta bloker tedavi alanlarda ve ventriküllere binen yükün arttığı durumlar da artar (27). Diğer yandan BNP düzeyleri obezlerde ve akut pulmoner ödemi olan hastalarda yalancı bir düşüklük gösterir. Akut pulmoner ödemde kalbin BNP'yi üretip salacak yeterli zamanı olmadığı için düşüktür. Bu testin en faydalı olduğu hasta grubu, öykü, fizik muayene ve akciğer grafileri KY'yi düşündüren fakat tanı koydurucu olmayan hastalardır. BNP ve NT-proBNP düzeyleri KY'nin şiddeti ile ilişkilidir (28). Plazma BNP ve NT-proBNP

düzeylerinin, hem akut hem de kronik KY'de, toplam mortalite, kardiyovasküler mortalite ve KY'ye bağı hastaneye yatışlar için bağımsız bir öngördürücü olduğunu gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır (29). Acil servise nefes darlığı ile başvuran hastalarda, başvuru anında ölçülen BNP düzeyleri, izleyen altı ay içindeki kardiyak olaylar için yüksek düzeyde öngördürücü olarak bulunmuştur (30).

Brain natriüretik peptit'in kandaki yarıömrü yaklaşık 22 dakikadır ve son iki saat içinde pulmoner kapiller wedge basıncında meydana gelen değişiklikleri doğru olarak yansıtabilir. NT-proBNP'nin yarı ömrü 120 dakikadır ve NT-proBNP'nin ölçümüyle yaklaşık olarak son 12 saat içerisinde hemodinamik dengede meydana gelen anlamlı değişiklikler hakkında fikir sahibi olunabilir (31).



**Şekil 2.3.** Kalp yetersizliğinde kalp dışı adaptasyon mekanizmaları: Sol ventrikül, karotis sinüs ve arkus aortadaki yüksek basınç baro reseptörleri beyin kardiyoregülatuar merkezine afferent uyarı iletmekte ve efferent yollarla sempatik sinir sistemini aktive etmektedir. Sempatik sistem uyarısı ile periferik vazokonstrüksiyon meydana gelmekte ayrıca renal sempatik sistem uyarısı ile renin ve anjiyotensin II salınımı olmaktadır. Bu ise RAAS' ı aktive etmektedir. Ayrıca supraoptik ve paraventriküler nükleusun sempatik sistemle uyarılması ile arginin

vasopresin salgılanması artmaktadır. Anjiyotensin II vasokonstriksiyona ve adrenal bezden aldosteron sekresyonuna neden olur. Aldosteron da tübüler sodyum reabsorbsiyonuna ve kalp miyositlerinde remodelinge neden olmaktadır.

### 2.1.5.7. İnflamatuar Sitokinler

Sitokinler, bir organdaki hücre içi iletişime aracılık eden küçük protein yapıda moleküllerdir. Hormonlar gibi özel bezlerde değil de çeşitli hücre ve dokularda üretilirler. Etkilerini çoğunlukla komşu hücrelerde ve üretici hücrelerde gösterirler, baskın sistemik etkileri yoktur. Bugüne kadar 100'ün üzerinde sitokin belirlenmiştir. Sitokinlerinden bazıları KY'nin patogenezindeki rolleri ve tedavi hedefi olmaları nedeniyle ilgi uyandırmıştır. Proinflamatuvar sitokinler sol ventrikülün yeniden şekillenmesine öncülük etme, kontraktıl disfonksiyona yol açma ve miyokardiyal beta adrenerjik reseptörlerin azalması gibi değişik mekanizmalar yoluyla kardiyovasküler fonksiyonun değiştirilmesine katkıda bulunmaktadır (32, 33). Tümör nekrozis faktör (TNF), endotoksine cevap olarak ortaya çıkan ana sitokindir. TNF'nin iki izoformu bulunmuştur (TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$ ). TNF- $\alpha$  serumda daha fazla bulunur ve kardiyak etkilerden sorumludur. TNF- $\alpha$ 'nın bir taraftan fibroblast ve mezenkimal hücre hücre proliferasyonunu doğrudan veya büyüme faktörlerini artırarak uyardığı, diğer taraftan da endotelial hücrelere toksik etkiler gösterdiği ve proteaz, kollogenaz ve araşidonik asit metabolitleri gibi doku harabiyetine yol açan döngüyü harekete geçirdiği bildirilmiştir (34). Kalp yetersizliği olan hastalarda proinflamatuvar bi sitokin olan TNF- $\alpha$ 'nın dolaşımdaki seviyesinin artmış olduğu 1990 yılında Levine ve ark. (35) tarafından bildirilmiştir. TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin anormal miyokardiyal yapının ve fonksiyonunun düzenlenmesinde çok önemli rol oynayabileceklerine ilişkin birçok çalışma ortaya çıkmıştır. Deneysel olarak TNF- $\alpha$ 'nın sürekli infüzyonu zamana bağlı bir şekilde sol ventrikül fonksiyonlarında baskılanmaya ve miyositlerde hipertrofiye neden olur (36). TNF- $\alpha$  üretimi çok arttığında dolaşıma çıkarak endokrin bir hormon gibi aktivite göstermeye başlayarak metabolik yıkıma ve kaşeksiye neden olur. Farelerde yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$ 'nın aşırı üretimi kardiyomiyopati ile uyumlu değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir (37). İn vitro ortamda TNF- $\alpha$ 'nın hücre içi

kalsiyum akımını zayıflattığı da gözlenmiştir (38). Ayrıca TNF- $\alpha$  miyokart hücrelerinde apoptoza neden olduğu görülmüştür (39). İnterlökin -6 ve interlökin-1 $\beta$  'da kalp yetersizliği olan hastalarda TNF- $\alpha$  gibi yüksek bulunmuştur. İnterlökin-1beta'nın miyozit hücre kültürlerinde hipertrofi ve apoptozu uyardığı gösterilmiştir (40). İnterlökin-1'de (IL-1) nitrik oksit (NO) üzerinden kalp kasında baskılayıcı etki göstermektedir. İnterlökinler fizyolojik sınırlarda yararlı etkiler gösterirken aşırı düzeyleri adaptasyonu bozucu etki göstermektedir (17).

Endotelin endotel hücrelerinden salınan, güçlü vazokonstriksiyon etkisi olan (AT-II'den 10 kat daha güçlü) peptid yapıda hormondur. Endotelin-1 (ET-1) bilinen en güçlü vazokonstriktördür. ET-1 üretimi NA, AT-II, trombin, IL-1, TNF tarafından uyarılırken, hipoksi ve iskemi ET-1 salınımını direkt artırır. Natriüretik peptitler ve prostoglandinler ET-1 salgılanmasını inhibe eder. ET-1'in işlevlerine iki reseptör (ET-A ve ET-B) aracılık etmektedir. ET-A reseptörleri sistemik ve pulmoner damarlarda ve özellikle vasküler düz kaslarda yer alırken ET-B reseptörleri endotel hücrelerinde de bulunmaktadır. ET-A reseptörleri vazokonstriksiyon, hücresel proliferasyon ve hipertrofiye neden olurken ET-B reseptörleri nitrik oksit aracılı vazodilatasyona neden olur (40). ET-1 düzeyinin kalp yetersizliğinde hemodinamik, semptomatik ve prognostik önemi bulunmaktadır. KY'de azalan ET-1 klirensinden dolayı plazma seviyesinde artış izlenmiştir. KY'deki etkilerinden dolayı endotelin reseptör blokerleri (darusentan, bosentan) tedavide denenmiş fakat olumlu bir sonuç alınamamıştır (41,42).

Özet olarak uyum mekanizmalarının olumlu ve olumsuz sonuçları vardır;

**Olumlu sonuçları:** Kasılabilirlikte artma

Kalp debisinde artma

Hayati organlara kan akımında artma

**Olumsuz sonuçları:** Sıvı ve tuz birikimi (ön ve art yükte artma, ödem)

Taşikardi ve miyokart enerji tüketiminde artma

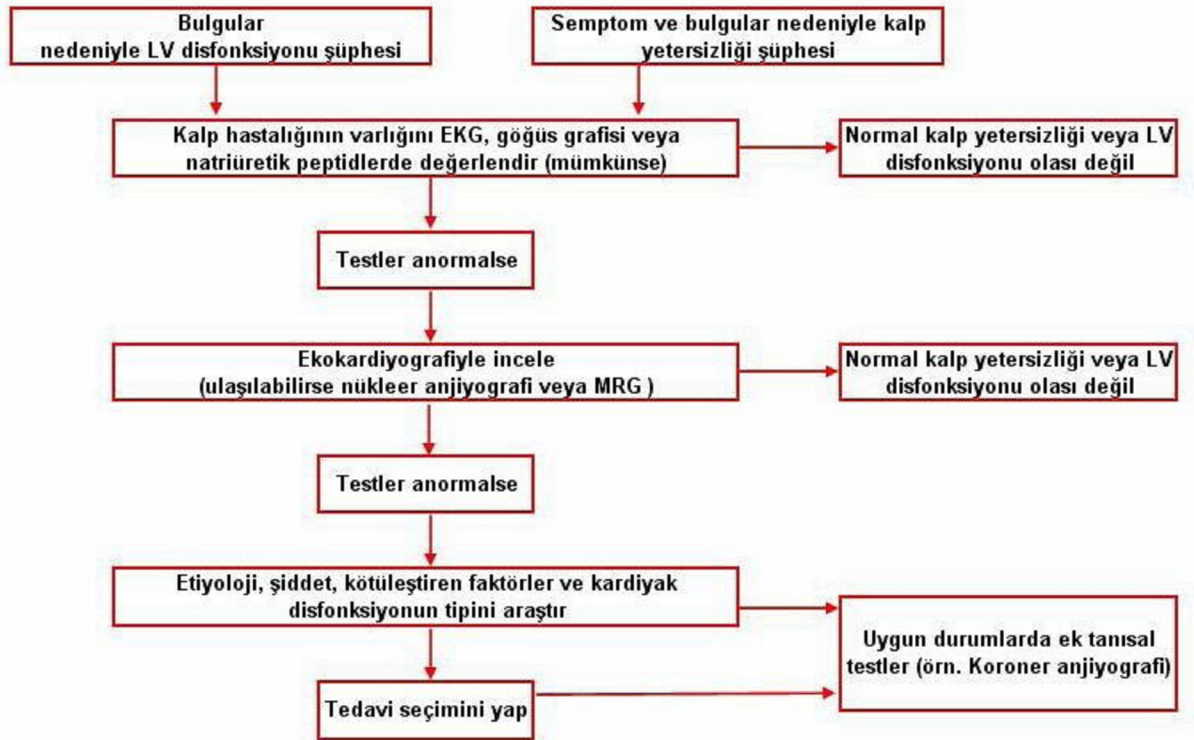
Miyokart hipertrofisi ve/veya dilatasyonu

Miyokart hücre ölümünde artma

Aritmi ve ani ölüm oranında artma

### 2.1.6. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri

Kalp yetersizliği tanısı öykü, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, invaziv ve noninvaziv tetkikler kombine kullanılarak konulabilmektedir. Kılavuzlar tarafından önerilen bir tanı algoritması özetlenmektedir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Kalp Yetersizliği Tanı Algoritması



### 2.1.6.1. Öykü ve Fizik Muayene

Kalp yetersizliği klinik bir tanı olup, öykü ve fizik muayene ile konur. Dikkatlice alınan öykü ve yapılan fizik muayene ile KY tanısı konulabildiği gibi kalp yetersizliğine neden olabilecek etmenlerin belirlenmesi de mümkün olabilir. Hastalığın prognozu hakkında önemli bilgiler veren ve yıllardır fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede kullanılan New York Kalp Birliği (NYHA) sınıflandırması hastanın öyküsüne göre belirlenen bir sınıflandırmadır. KY'ye bağlı gelişen semptom ve fizik muayene bulguları pulmoner konjestiyona, sistemik venöz konjestiyona ve kardiyak debi düşüklüğüne bağlı ortaya çıkmaktadır.

**a. Dispne:** Solunumun anormal ve rahatsız edici bir his olarak algılanmasıdır. Şiddetine göre:

\* **Efor Dispnesi:** İstirahatta olmayan ancak egzersiz ile ortaya çıkan nefes darlığı şekli olup KY hastalarında ilk ve en sık görülen semptomlardan biridir.

\* **Paroksizmal Noktürnal Dispne (PND):** Kalp yetersizliği için daha özgün bir semptomdur. Geceleri uyuduktan 2-4 saat sonra kalbe venöz dönüşün artmasıyla sol ventrikül diyastol sonu basınç yükselmesi sonucu oluşan pulmoner intersitisyel ödeme bağlı ortaya çıkar. PND' nin gece olmasının sebepleri:

1. Sırt üstü yatınca, torasik kan volümü artar ve akciğer interstisyumuna sıvı geçer.
2. Yatar pozisyonda diyaframa yükselir.
3. Uykuda sol ventrikülün adrenerjik desteği kalkar.
4. Solunum merkezi, gece uykuda deprese olur.

\* **Ortopne:** Sol ventrikül diyastol sonu basıncın artışıyla pulmoner konjestiyonun gelişmesi ve buna bağlı olarak hastanın sırtüstü yatamaması ve yastık sayısını artırmasıdır.

\* **İstirahat dispnesi:** İleri derecede kalp yetersizliğinde kalp atım volümünün azalması, hipoksemi, asidoz ve solunum kaslarının yetersiz perfüzyonu sonucu ortaya çıkar.

Pulmoner alveoler ödem: Sol ventrikül diyastol sonu basıncın, dolayısıyla pulmoner vasküler yataktaki basıncın alveolo-kapiller membran engelini aşması sonucu ortaya çıkar.

**b. Gece İdrara Çıkma (Noktüri):** Yatma esnasında kalbe daha fazla kan dönüşünün olması, dolayısı ile böbrek kan akımının artması nedeniyle gece idrara çıkma görülebilir.

**c. Bitkinlik, Yorgunluk ve İştahsızlık:** En sık görülen bu semptomlar KY'ye özgü değildir. Vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak kadar kanın pompalanamamasından dolayı kaslarda laktik asit birikimi, serebral hipoperfüzyon ve endotel hasarlanması bu semptomların gelişmesine neden olur.

**d. Nabız:** 100 civarında sinüzal taşikardi sıklığıdır. İleri derecede KY'de nabızın düzenli aralıklarla bir kuvvetli bir zayıf olarak alındığı pulsus alternans saptanabilir. Ancak hastaların büyük bir kısmında atriyal fibrilasyon olduğundan tamamen düzensiz bir nabız da saptanabilir veya nabız ventriküler ektopik atımlar nedeni ile düzensizlik gösterebilir.

**e. Üçüncü Kalp Sesi:** Erken diyastolde, ventrikülün hızlı doluş evresinde atriyoventriküler akımın hız ve volümünde artışa bağlı duyulan düşük frekanslı ilave bir sestir. En iyi hasta sol yan pozisyonda yatarken apekte duyulurKY'de yüksek sempatik aktivasyon nedeni ile oluşan taşikardi ile birlikte olduğunda ventriküler galo adımı alır ve KY'nin patognomonik bir bulgusunu oluşturur.

**f. Kalp Büyümesi:** Akut olarak gelişen sol KY dışında sol ventrikülde daima bir miktar büyüme vardır. Palpasyonla tepe vurusunun el kaldırıcı niteliği, sol ventrikül büyümesinin en iyi fizik muayene bulgusudur. Apikal vuru geniş bir alanda alınabilir ve el altında uzun bir süre kalabilir. Tepe vurusu sola ve aşağıya doğru kaymıştır. İnce yapılı kişilerde, hipertiroidi, kansızlık gibi hiperkinetik durumlarda kalp tepe atımı el kaldırıcı olmaktan çok sıçrayıcı tarzdadır.

**g. Wheezing:** Özellikle primer akciğer hastalıklarında görülen bu semptom KY'de küçük hava yollarındaki konjestiyonun neden olduğu obstrüksiyon ve zorlu ekspiriyumun gelişmesi ile meydana gelir. Bu tablonun oluşması halinde kardiyak astımdan söz edilir.

**h. Akciğerde Krepitasyon:** Akciğerlerde dinlemekle ral alınması artan sol ventrikül diyastol sonu basıncını, pulmoner venöz ve kapiller basınç artışını yani pulmoner konjestiyonu gösterir. Bazalarda alınması tipiktir.

**i. Plevral Efüzyon:** Sol ventrikül diyastol sonu basıncın artışı ve ilerlemiş pulmoner konjestiyonu gösterir. Genellikle sağda görülmesi tipiktir ve hemen hemen daima transüda özelliğindedir.

**j. Hepato-Juguler Reflü:** Sağ üst karın bölgesine yapılan yaklaşık 20 saniyelik basınç sırasında, normalde olmayan boyun ven dolgunluğunun gelişmesidir. Karın bölgesinde ve karaciğerde aktif dolaşımda olmayan kanın dolaşıma, hepatik vene, vena cava inferiyora, sağ atriyuma, buradan yetersizlik nedeniyle vena cava süperiyora ve juguler vene geçirilmesiprensibine dayanan bir muayene yöntemidir.

**k. Periferik Siyanoz, Soğuk Ekstremiteler:** Kardiyak debinin yetersizliğine bağlıdır. Zaman içerisinde ekstremitelerdeki kıllarda dökülme görülebilir.

**l- Pretibial Ödem ve Asit:** Özellikle ayak ve ayak bileğinde saptanan, bazen yaygın asite neden olan bu bulgu genellikle ilerlemiş konjestif KY'de görülür.

Öykü ve fizik muayene sonucu elde edilen belirti ve bulgulardan faydalanarak KY tanısını koymada çeşitli ölçütler kullanılmaktadır. Bu ölçütlerden en sık başvurulanı Framingham kriterleridir (Tablo 2.2.) (43). Fizik muayene bulguları tanıda önemli katkılar sağlamakla beraber duyarlılığının düşük olması nedeniyle şüpheli olgularda tanıya yönelik araştırmada, göğüs radyografisi, ekokardiyografi, elektrokardiyografi, hematolojik ve biyokimyasal testler, kalp kateterizasyonu ve radyonüklid anjiyografi kullanılmaktadır.

**Tablo 2.2. Kalp Yetersizliği Tanısında Framingham Kriterleri**

Majör Ölçütler	Minör Ölçütler
Paraksismal noktürnal dispne	Bilateral ayak bileği ödemi
Boyun ven dolgunluğu	Kalp hızı >120/dk
Akut akciğer ödemi	Hepatomegali
S3 galo	Gece öksürüğu
Hepatojuguler reflü	Eforla nefes darlığı
Raller	Plevral efüzyon
Santral venöz basınç >16 mm H <sub>2</sub> O	Vital kapasitede maksimum değerin 1/3 oranında azalma
Dolaşım zamanı >25 saniye	
Raller	
Radyografik kalp büyüklüğu	
Majör ya da minör kriter: Tedaviye yanıt olarak 5 günde 4, 5 kg veya daha fazla kilo kaybı	

Kesin konjestif kalp yetersizliği = 2 major kriter veya 1 major ve 2 minor kriter

### 2.1.6.2. Göğüs Radyografisi

Kalp yetersizliği tanısından yapılması gereken ilk incelemelerden biridir. Göğüs radyografisi ile değerlendirilen kardiyomegali KY'nin en sık görülen bulgusudur (44). Ancak akut KY ve diyastolik kalp yetersizliğinde kardiyomegali bulunmayabilir (45). Kardiyotorasik oranda artış kardiyomegaliye bağlı olabileceği gibi perikardiyal efüzyona bağlı da gelişebilir. Sol KY'de gelişen ve pulmoner konjestiyonu gösteren bulgular;

İnterlobar fissürlerde sıvı birikimi

Kerley B çizgileri

Fantom tümörü

Alveolar ödem

Çoğunlukla bilateral, bazen sağ tarafta lokalize plevral efüzyon

Ayrıca pulmoner konusun belirginleşmesi gelişmiş bir pulmoner hipertansiyonun da habercisi olabilir.

### **2.1.6.3. Elektrokardiyografi**

Kalp yetersizlikli hastaların çoğunda anormal elektrokardiyografi bulguları görülmektedir. Bunlar geçirilmiş miyokart enfarktüse ait Q dalgaları, dal blokları, sol ventrikül hipertrofisi, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler ve özgün olmayan ST-T değişiklikleri olabilir. Normal elektrokardiyografi sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunu dışlamada % 90 tanısal değer taşımaktadır (46). Elektrokardiyografide ciddi atriyal ve ventriküler aritmi ile iskemik bulguların saptanması KY tedavisini yönlendirme açısından büyük önem taşımaktadır.

### **2.1.6.4. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi, noninvazif ve kolay uygulanabilir bir tetkik olması nedeniyle kalp yetersizliğinin teşhisinde ve takibinde yaygınlığı giderek artan en faydalı laboratuvar incelemesidir. KY ile başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül boyutları, duvar kalınlıkları ve kapak işlevlerini değerlendirmek amacıyla iki boyutlu ve dopler ekokardiyografi yapılmalıdır (47). Değerlendirmenin, yapan hekime göre değişmesi, nispeten pahalı olması ve her merkezde bulunmaması dezavantajları olarak sayılabilir. Ekokardiyografi KY'nin tanısında, nedenin araştırılmasında, eşlik eden durumların saptanmasında ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ayrıca sistolik-diyastolik işlev durumu ve tedavinin etkinliği seri ekokardiyografi çalışmalarıyla değerlendirilebilir. Sol ventrikül hipertrofisinin tespitinde elektrokardiyografiden 5-10 kez daha duyarlıdır. Ekokardiyografi, kalp yetersizliğinin ayırıcı tanısında ve özellikle perikard efüzyonu ile kalp tümörlerinin tanınmasında oldukça duyarlı ve sık kullanılan bir yöntemidir.

### 2.1.6.5. Hematolojik ve Biyokimyasal Testler

Hafif ve orta dereceli KY'de hematolojik ve biyokimyasal değişkenler genellikle normaldir. Özellikle ileri KY'de anemi, hipervolemi ve diüretik kullanımına bağlı hiponatremi, yine ilaç kullanımına bağlı hiperkalemi veya hipokalemi, hipomagnezemi, serum üre ve kreatinin değişiklikleri, karaciğer konjestiyonuna bağlı karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir.

Serum tiroid hormon düzeyi, yüksek debili KY'ye neden olabilen hipertiroidi ve perikardiyal efüzyona neden olabilen hipotiroidi açısından incelenebilir. Akut alevlenme ve dekompanseasyon durumlarında C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen gibi akut faz reaktanların, BNP, TNF- $\alpha$  ve interlökinler gibi nörohormonal aktivasyon belirteçlerin kan düzeyleri, hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde rol oynayan önemli biyokimyasal değişkenlerdir. KY'de BNP' nin normal sınırlarda olması KY'yi büyük oranda dışlamaktadır (%90'dan daha fazla) (48). Norepinefrin, anjiyotensin II ve AVP damar duvarından endotelin salınımını artırır. Endotelin ise vazokonstrüksiyona sebep olur ve konjestif KY'de kötü prognozla ilişkilidir (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3. Kalp Yetersizliğinde Plazma Seviyeleri Yükselen Nöroendokrin Mediatörler**

Norepinefrin	Endotelin
Epinefrin	B-Endorfin
Anjiyotensin II	Kalsitonin geni ilgili peptit
Aldosteron	Growth hormon
Arginin vazopresin	Kortizol
Nöropeptit Y	TNF- $\alpha$
Vazoaktif intestinal peptit	Nörokinin A
Prostaglandinler	Substans P
Atriyal natriüretik peptit	Adrenomedülin
İnterlökin-1	BNP ve NT-proBNP
Renin aktivitesi	İnterlökin-6

### 2.1.6.6. Kalp Kateterizasyonu ve Anjiyografi

Kalp kateterizasyonu ve anjiyografi, girişimsel olması, uzun zaman alması, kolay uygulanabilir olmaması, radyasyon riski ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle kalp yetersizliği tanısında sık tercih edilmemektedir. KY tanısı için düşünülecek ilk yöntemlerden değildir, ancak temelindeki kalp hastalıklarının aydınlatılmasında yardımcı olabilir. Diğer yöntemlerle sol ventrikül işlev bozukluğunun nedeni saptanamazsa koroner anjiyografiye başvurulabilir. Bazı kalp içi basınçların ölçümü ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesi gibi konularda yararlanılabilir.

### 2.1.7. Kalp Yetersizliğini Artıran Etmenler

Kronik KY'si olan hastaların çoğu uzun süre uyum mekanizmaların etkisiyle semptomsuz kalabilir. Genellikle araya giren bir neden kalbin işini artırarak kalp yetersizliğinin dekompanse hale gelmesine olur. Dekompanse KY olan hastaların en az yarısında kalbin iş yükünü artıran tetikleyici bir veya birkaç etmen bulunabilir. Kalp yetersizliği olan her hastada aşağıdaki etmenler aranmalıdır (49).

1. Aritmi (taşiaritmiler, kalp blokları)
2. Pulmoner infeksiyon
3. Pulmoner emboli
4. Enfektif endokardit
5. Miyokart enfarktüsü
8. Romatizmal kardit
7. Hipertansiyon
8. Arterio-venöz fistül
9. Hipertiroidi, hipotiroidi
10. Paget hastalığı
11. Beriberi
12. Anemi (Hb <7g/dl)

13. Polisitemi
14. Gebelik (özellikle 2. trimester)
15. Emosyonel stres
16. Aşırı sıcak ve nemli çevre
17. Aşırı tuz alımı
18. Sıvı yüklenmesi
19. Kortikosteroid uygulanması
20. Digital ve diüretik tedavinin kesilmesi
21. Kardiyodepressan ilaçlar
23. Alkolizm

#### **2.1.8. Kalp Yetersizliğinde Artmış Mortaliteyi Gösteren Etmenler**

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

**B. Hemodinamik Etmenler:** Düşük LVEF, düşük sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, düşük sol ventrikül sistolik basıncı, düşük ortalama arteriyel basınç, düşük egzersiz kardiyak atım volümü, düşük kardiyak indeks, yüksek sol ventrikül dolum basıncı, yüksek sağ atriyal basınç, yüksek sistemik vasküler rezistans.

**C. Biyokimyasal Etmenler:** Artmış plazma norepinefrin, renin, arginin vazopressin, ANP, BNP, NT proBNP, endotelin-1, IL-1  $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  ve azalmış serum sodyum, magnezyum, potasyum ve total potasyum deposu.

**D. Elektrofizyolojik Etmenler:** Sık ventriküler ekstrasistol varlığı, sürekli veya sürekli olmayan ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon varlığı.



### **2.1.9. Kalp Yetersizliği Sınıflaması**

Sebeup ve sonuç ilişkisine dayanarak KY çeşitli başlıklar altında toplanabilir (50).

1. Sağ/Şol
2. Akut/Kronik
3. Düşük debili/Yüksek debili
4. Sistolik/Diyastolik
5. İskemik/İskemik olmayan KY

#### **2.1.9.1. Sağ /Şol Kalp Yetersizliği**

Sağ taraf KY genellikle sol taraf KY'yi takip eder. Akciğer venlerinde ve kapillerlerinde konjestiyon ve yüksek basına bağlı semptomlar ve plevral efüzyon öncelikli olarak sol KY ile ilişkiliyken, boyun ven dolgunluğu, pretibial ödem, hepatomegali ve asit daha çok sağ KY sonucu ortaya çıkmaktadır. Hem sağ hem de sol ventrikül yetersizlik bulgularının varlığı ise konjestif KY olarak tanımlanmaktadır. Azalmış kardiyak atım volümü glomerüler filtrasyon hızını azaltarak renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca venöz konjestiyon ve azalmış kan akımı nedeniyle oluşan hepatik yetersizlik, aldosteron metabolizmasını etkileyerek aldosteronun daha da artmasına neden olur. Sonuçta artmış su ve tuz tutulumuna bağlı yetersizlik tablosu daha da kötüleşmektedir.

### **2.1.9.2. Akut/Kronik Kalp Yetersizliği**

Kalp yetersizliğine ait semptom ve klinik bulguların ortaya çıkması ve Şiddeti, dengeleyici mekanizmaların geliŐebilmesi için yeterli zamanın varlığına dayanır. Örneğin öncesinde tamamen normal olan bir kiŐide aniden gelişen anatomik veya fonksiyonel bir patoloji (miyokart enfarktüsü, yüksek ventrikül yanıtlı taŐiaritmi, enfektif endokardite sekonder gelişen kapak rüptürü) kardiyak atım volümünü azaltarak KY'den kaynaklanan semptom ve bulguların ani olarak ortaya çıkmasına neden olabilir. Ancak aynı olaylar zaman içinde gerçekleŐtiđinde nöro hormonal aktivasyon ve kardiyak remodeling gibi bir çok dengeleyici mekanizmaların devreye girmesiyle düşük kardiyak atım volümü ve anatomik anomali uzun süre tolere edilebilecektir.

### **2.1.9.3. Düşük/Yüksek Debili Kalp Yetersizliği**

Düşük debili KY hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati gibi birçok kardiyovasküler hastalık sonucu oluşan KY'nin sık rastlanan Őeklidir. Yüksek debili KY ise tirotoksikoz, arteriovenöz fistül, anemi, Beriberi ve Paget hastalığı gibi hiperkinetik durumlarda ortaya çıkmaktadır (Tablo 2.4). Soğuk ve siyanotik ekstremitelele karakterize düşük atımlı KY'de nabız basıncı daralmıŐtır ve arter-ven oksijen saturasyon farkı artmıştır. Yüksek debili KY'de ise düşük debili kalp yetersizliğinden farklı olarak vazodilatasyona bağlı ekstremitelele genellikle sıcak ve kızarıktır, nabız basıncı geniŐlemiŐtir ve arter-ven oksijen saturasyon farkı normaldir. Kardiyak indeks genelde normal olsa da vücudun artan oksijen ihtiyacını karŐılamakta yetersiz kalmaktadır.

**Tablo 2.4. Yüksek Debili Kalp Yetersizliğinin Nedenleri**

Anemi	Fibröz displazi
Gebelik	Kaposi sarkom
Hipertiroidi	Polisitemia vera
Beriberi hastalığı	Karaciğer hastalığı
Paget hastalığı	Karsinoid sendrom
Arteriyovenöz fistül	Çevresel aşırı sıcaklar

#### 2.1.9.4. Sistolik/Diyastolik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği, kalbin pompa işlevini etkileyen sistolik veya doluşunu etkileyen diyastolik işlevlerinde bozulma sonucu meydana gelebilir. Kalbin pompa işlevinde bozulma sonucu ortaya çıkan yetersizlik tablosu sistolik KY olarak tanımlanmaktadır. Diyastolik KY ise ventrikülün gevşemesinde bozulmaya bağlı yetersizlik semptom ve bulguların ortaya çıkmasıdır. Bu durum geçici olarak miyokart iskemisi sonucu veya kalıcı olarak ventriküler hipertrofi, depo hastalıkları veya restriktif kardiyomyopatiye görülebilir. Sistolik kalp yetersizliğinde semptom ve klinik bulgular önyük- artyük uygunsuzluğuna ve su-tuz tutulumuna bağlıyken, diyastolik kalp yetersizliğinde ise semptom ve klinik bulgular artmış diyastol sonu basıncın pulmoner vasküler yatağa yansması sonucu gelişen pulmoner konjestiyona bağlıdır. KY'lerin büyük bir kısmında sistolik işlev bozukluğuna rastlansa da, olguların 1/3'ünde sadece diyastolik işlev bozukluğu görülmektedir (51). Sistolik ve diyastolik KY ayrımı tedavilerindeki farklı yaklaşımlar nedeniyle önemlidir (Tablo 2.5). Özellikle minimal sistolik işlev bozukluğu ile diyastolik işlev bozukluğunun da birlikte bulunduğu durumlarda tedavi önde gelen patoloji üzerinde yoğunlaşmalıdır.

**Tablo 2.5. Sistolik Ve Diyastolik Kalp Yetersizliğinin Ayrıcı Özellikleri**

Sistolik kalp yetersizliği	Diyastolik kalp yetersizliği
Dilate, büyük kalp	Küçük kalp duvarları kalınlaşmış
Normal veya düşük kan basıncı	Yüksek kan basıncı
Erkeklerde daha sık	Kadınlarda daha sık
Düşük ejeksiyon fraksiyonu	Normal veya iyi ejeksiyon fraksiyonu
S3 galo	S4 galo
Ekokardiyografide sistolik ve diyastolik işlev bozukluğu	Ekokardiyografide diyastolik işlev bozukluğu
Kötü prognoz	İyi prognoz
<b>S3:</b> 3. Kalp sesi <b>S4:</b> 4. Kalp sesi	

### 2.1.9.5. İskemik/İskemik Olmayan Kalp Yetersizliği

Koroner arter hastalığı toplumda KY'nin en sık sebebidir. En önemli mekanizma miyokart enfarktüsü sonucu oluşan nekrotik, stunned ve hiberne miyokart varlığıdır. Nekrotik miyokardın aksine stunned ve hiberne miyokart canlılığını korumakta ancak işlevsel değildir. Stunned miyokartta geçici iskemi sonrası reperfüzyon hasarına bağlı geri dönüşümlü kasılabilme işlev bozukluğu mevcuttur. Hiberne miyokartta miyositler revaskülarizasyon sağlanamadığı sürece kasılma işlevine aktif olarak katılmazlar, sadece canlılığını korumaya çalışırlar. Stres ekokardiyografi, pozitron emisyon tomografi, miyokart perfüzyon sintigrafisi canlılık tanısında yardımcı tetkiklerdir. Diğer bir mekanizma miyokart enfarktüsü sonrası nörohormonal aktivasyon ve olumsuz yeniden biçimlenme sonucu gelişen iskemik kardiyomiyopatidir. İskemik kardiyomiyopati genelde büyük epikardiyal koroner damarların aterosklerotik daralması ile ilgilidir. Ancak diyabetik hastalarda olduğu gibi diffüz küçük damar hastalığı da iskemiye yol açarak miyokart işlev bozukluğuna neden olabilir. İskemik ve iskemik olmayan KY tedavideki farklılıklar açısından birbirlerinden ayrılmalıdır. İskemik KY'de sıklıkla geçirilmiş miyokart enfarktüs öyküsü, göğüs ağrısı ve enfarktüsün elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve anjiyografik bulguları tespit edilir.

### 2.1.10. Kalp Yetersizliği Evreleri

Kalp yetersizliğinin en temel bulgusu, fonksiyonel kapasitenin bozulmasına neden olan egzersiz toleransında azalmadır (52). KY ynetiminde en önemli belirleyici olan fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (47). Ucuz, kolay ve pratik olması nedeniyle fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde en yaygın yöntem olarak NYHA fonksiyonel sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 2.6) (47).

**Tablo 2.6. New York Kalp Birliğinin (NYHA) Fonksiyonel Kapasite Sınıflandırması**

I	Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar. Olağan fiziksel aktivitede hiç bir semptom yok.
II	Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatta rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anjinal ağrıya yol açar.
III	Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatta rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anjinal ağrıya yol açar
IV	Hiç bir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilmemesine neden olan kalp hastalığı bulunan hastalar. Kalp yetersizliğinin veya anjinal sendromun belirtileri istirahatta bile olabilmektedir. Herhangi bir fiziksel aktiviteye girişildiğinde rahatsızlık artar.

Yakın zamanda Amerika Kardiyoloji Koleji ve Amerika Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) tarafından yayınlanan ve büyük ölçüde hastaların kliniğine dayalı olan KY evrelendirmesi klinik olarak daha kullanışlı görülmektedir (Tablo 2. 7). Hastalar

genelde bu evrelendirmede ileriye doğru gidiş göstergeler de bazen evre D' den evre C' ye gerileme görülebilir (53).

**Tablo 2.7. ACC/ AHA Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi**

Evre	Tanım	Örnek
A	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen kalp yetersizliği gelişimi için yüksek riskli olan hastalar	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı
B	Kalp yetersizliği gelişimi için yüksek risk taşıyan yapısal anormallik gelişen ancak kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon ve hipokontraktilite, eski miyokart enfarktüsü
C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya o an kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için kalp yetersizliği tedavisi alan hastalar
D	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen istirahatta dahi kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Sık-sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar

## 2.2. TİROİD FİZYOLOJİSİ VE PATOLOJİSİ

### 2.2.1. Hormon Sentezi

Normal tiroid fonksiyonu, aktif tiroid hormonları olan L-tiroksin (T4) ve L-diiyodotironin (T3)'ün değişik metabolik süreçleri etkilemesi yoluyla olur. Hipofizden salgılanan TSH, tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranındaki TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid üzerine etki eder (54). TSH'nın reseptörlerine bağlanması ile aktive olan adenilat siklaz ve fosfolipaz C, hücre içi sinyal yolları ile tiroid hormon sentezi ve doku gelişimini regüle eder. Normal tiroid fonksiyonu için; hücre içine yeterli miktarda iyot girişi, normal iyot etabolizması ve tiroglobulinin normal sentezi gereklidir. Tiroglobulin, içindeki tirozil kalıntılarının iyotlanması ile tiroid hormon sentezinin gerçekleştiği makromoleküler bir glikoproteindir (55).

Tiroid hormon sentezi için günde yaklaşık 110-150 µg inorganik iyoda ihtiyaç vardır ve iyodun başlıca kaynağı diyetdir (54, 56).

Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması, her biri TSH'nın kontrolü altında olan peş peşe dört aşamada gerçekleşir (61). Birinci aşama iyodun aktif olarak tiroid hücrelerine girişidir. Bu işlem, hücre plazma membranında bulunan ve Na/I simporter denilen protein aracılığı ile gerçekleşir. İkinci aşama iyodun oksidasyonudur.

Oksidasyon işlemi, işlem sırasında hidrojen peroksit kullanan tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığı ile meydana gelir. Böylece hormon öncüleri olan monoiodotirozin (MİT) ve diiodotirozin (DİT) meydana gelir. Üçüncü aşamada, yine TPO enziminin aracılık ettiği bir reaksiyonla iyodotirozinlerin eşleşmesi gerçekleşir ve iyodotironinler oluşur. İki DİT'in birleşmesi ile T4, bir DİT ve bir MİT'in birleşmesi ile T3 meydana gelir. İyodun bol olduğu ortamda tiroglobulin molekülündeki başlıca tiroid hormonu T4, iyot eksikliğinde ise T3'dür. Son aşamada serbestlesen iyodotironinler dolaşıma verilir. Tiroidden salgılanan başlıca hormon T4'dür. T3'ün ise %20'si tiroid bezinden salgılanırken, çoğu tiroid dışı dokularda T4'ün 5'deiyodinaz enzimi ile 5'iyodunu kaybetmesi sonucu yapılır (56).

### 2.2.2. Tiroid Hormon Transportu Ve Etkisi

Tiroid hormonlarının büyük kısmı bağlayıcı proteinlere bağlı olarak dolaşır. T4'ün %0,03'ü ve T3'ün %0,3'ü proteinlere bağlanamaz ve kanda serbest olarak bulunur (56). T4'ün %80'i tiroksin bağlayan globuline (TBG), %15'i T4 bağlayan prealbumine (transtiretin) ve %5'i albumine bağlanır. Apolipoprotein A1 ve B100 de T4'ün %3'ünü, T3'ün %6'sını taşır. T3'ün transtiretine bağlanması ihmal edilecek düzeydedir. T3'ün TBG'ye bağlanması T4'e göre 10-20 kat daha zayıftır; bu T3'ün etkisinin hızlı başlaması ve çabuk ortadan kalkmasını açıklar (54,55). Sadece tiroid hormonlarının serbest bölümleri dokulara ulaştığından metabolik durum, plazmadaki total hormon konsantrasyonlarından ziyade serbest hormon düzeyleriyle korelasyon gösterir. Bağlayıcı proteinlerdeki değişiklikler akut olarak serbest T4 düzeyini değiştirir, ancak kısa sürede yeni bir denge kurulur ve eğer hipotalamo-hipofizer aks sağlam ise serbest T4 düzeyi normal sınırlara ulaşır (54).

Tiroid hormonları fizyolojik olarak dokuların büyümesi, farklılaşma ve olgunlaşmasına, kalori oluşumuna, vitaminler ve hormonlar gibi temel maddelerin metabolizmasına etki ederler (56). Tiroid hormonlarının bir kısım etkileri, mitokondrium veya plazma membranı ve endoplazmik retikulum düzeyinde gerçekleşebilir. Ancak esas olarak etkisini hücre ükleusunda bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirirler (56). Bu reseptörlere T3'ün bağlanma kapasitesi T4'e göre 10 kat daha fazla olduğu için T3'ün biyolojik aktivitesi T4'e göre daha fazladır (57).

### 2.2.3. Hormon Metabolizması

Normal bir insanda T4 yapımının tamamı tiroidden sağlanır ve ortalama günlük 100 µg'dır. T3'ün günlük yapımı ise ortalama 30 µg'dır. Günlük yapımın yaklaşık %80'i T4'ün periferik dokularda 5' monodeiyodinyasyonu ile meydana gelirken, %20'lik bölümü ise doğrudan tiroidden salgılanır (47). Normal tiroid hormon oluşumu için normal TSH seviyeleri ve aşırı olmayan iyot kaynakları gereklidir. Günlük optimal iyot alımı yaklaşık 150-300 µg kadardır (56).

Tiroid hormonları deiyodinyasyon yoluyla her safhada bir iyodunu kaybederek sonunda iyotsuz tironin çekirdeği haline gelirler. Deiyodinyasyon yolu T4 ve T3 yıkımının %70'inden sorumludur (56). Hipertiroidide tiroidden daha fazla T3 salgılanır ve tiroid içinde ve plazmada T3/T4 oranı yükselir. Erken dönem tiroid yetersizliğinde ve iyot eksikliğinde T4 yapımı azalır, T3 yapımı ve plazma T3/T4 oranı artar. T4'ün yaklaşık %40'ı ise iç halkadaki bir iyodun uzaklaştırılması (5' monodeiyodinyasyon) ile inaktif reverse T3 (rT3)'e dönüşür. T3'ün yapımını azaltan durumlar rT3'ün artmasına yol açar (55).

Üç tip 5' deiyodinaz enzimi vardır. Tip I 5'deiyodinaz enzimi karaciğer, böbrek, tiroid ve kalp kası dâhil kaslarda bulunur. En önemli fonksiyonu plazmaya T3 sağlamaktır. Tirotoksikozda yükselen bu deiyodinazın aktivitesi propiltiourasil tarafından önlenir. Tip II 5'deiyodinaz enzimi beyin ve hipofizde bulunur. Merkezi sinir sisteminde ve adenohipofizde hücre içi T3 düzeyini sabit tutar. Propiltiourasilden etkilenmez, fakat dolaşımdaki T4'e hassastır. Tip III 5'deiyodinaz enzimi ise plasenta ve merkezi sinir sisteminde bulunur. T4'ü inaktif rT3'e, T3'ü de



inaktif olan 3, 3'diyodotironine çevirerek fetus ve beyni T4'deki değişikliklere karşı korur (55).

T4 ve T3 metabolizmasındaki ikinci derecede önemli yol, karaciğerde glukuronat ve sülfat ile konjugasyonudur (56,57). Konjugatlar lokal olarak deiyodinasyona uğrarlar veya safraya itrah edilirler. Bu bileşikler enterohepatik dolaşıma girerler, ancak geri emilimleri tam değildir ve feçes yoluyla atılırlar. T4, T3 ve metabolitlerinin feçes yoluyla atılması T4 yıkımının %20'sini oluşturur. T4 ve T3'ün yaklaşık %20'si ise, yan zincirinin oksidatif deaminasyon ve dekarboksilasyonu ile tetraiyodo ve triiyodo-tiroasetik asit haline metabolize olur (56).

#### **2.2.4. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi**

Tiroid fonksiyonları hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve tiroid içi otoregülasyon mekanizmaları ile ayarlanır (54,55). Tiroidin yapısını ve fonksiyonunu ayarlayan başlıca düzenleyici TSH'dır. Hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler peptiderjik nöronlarında yapılan TRH, ön hipofizdeki tirotrop hücrelere etki ederek TSH salgılanmasını ayarlar. TRH, TSH sentezini hem transkripsiyon hem de translasyon düzeyinde artırır. TRH, TSH'nin yalnız sentezini değil aynı zamanda glikolizasyonunu da düzenleyerek biyoaktif TSH oluşmasına katkıda bulunur. Tiroid hormonları, TRH üzerine negatif feedback etki gösterirler. TSH salgılanmasının ayarlanmasında TRH ve tiroid hormonları başlıca düzenleyici faktörler olmasına rağmen somatostatın, dopamin ve farmakolojik dozlarda glukokortikoidler TRH'ya TSH cevabını bozarlar (56).

TSH, ön hipofiz tirotrop hücrelerinden salgılanan bir glikoproteindir. TSH, tiroid folikül hücrelerinde bulunan ve G-protein reseptör ailesinin bir üyesi olan TSH reseptörüne bağlanır ve adenilat siklaz aracılığı ile tiroid fonksiyonlarını uyarır. TSH başlıca iyodun taşınması, organifikasyonu, tiroglobulinin folikül lümenine ekzositozu, kolloidin endositozu, lizozom olgunlaşması ve tiroid hormon sekresyonunu etkiler ve uzun sürede tiroid hiperplazisi ve büyümesine yol açar. TSH salgılanması, tiroid hormonlarının baskılayıcı ve TRH'nin uyarıcı etkisi ile ayarlanır (56).

Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde tiroid içi mekanizmalar (otoregülasyon) da önemli rol oynar. Tiroid içi organik iyot miktarı ile iyodun tiroide transportu arasında tersine bir ilişki vardır. Tiroid içindeki organik iyot miktarı artan iyot alımına bifazik yanıt verir; başlangıçta artar, daha sonra azalır. İyot alımının artmasıyla organik iyot miktarındaki azalma Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinir ve tiroid içinde yeterli inorganik iyot birikimine bağlıdır. Sağlıklı isleyen tiroid dokusu yüksek iyot miktarı ile karşılaştığında, bir süre sonra organik bağlanma ve iyodotironin yapımındaki inhibisyon kısmen düzelir. Farmakolojik dozlarda iyot kullanılmasının en önemli klinik etkisi hormon salgılanmasını azaltmasıdır. İyodun bu etkisinden ciddi tirotoksikozun tedavisinde faydalanılır (56).

### 2.2.5. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, tiroid hormonlarının eksikliği sonucu oluşur ve metabolizmada yavaşlama ile karakterizedir. Birçok yapısal ve fonksiyonel bozukluk hipotiroidizme neden olabilmektedir. Hipotiroidizm kadınlarda daha fazla görülür ve yaşlanma ile sıklığı artmaktadır. Belirgin hipotiroidizm prevalansı %0,1-1,8, subklinik hipotiroidizm prevalansı %2,5-10 arasındadır (56). Subklinik hipotiroidizm prevalansının 60 yaş üstü bayanlarda %10'u bulunduğunu belirten veriler vardır (58). Primer hipotiroidizm tüm vakaların %90-95'ini oluşturur. Hipotiroidizmin erişkinlerde en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir. Tiroid hormon eksikliği genellikle yavaş ve sinsi bir başlangıç gösterir, erişkinlerde bulguları çoğunlukla nonspesifiktir. Çoğunlukla yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, nefes darlığı gibi semptomlara neden olmaktadır. Hastalarda bradikardi, ayaklarda şişme, ekstremitelerde soğukluk gibi bulgulara rastlanmaktadır. Hipotiroidiye bağlı kardiyovasküler değişikliklerin başlıcaları bradikardi ve perikardiyal sıvı birikimidir. Ayrıca vasküler rezistans ve arteriyel duvar kalınlığında artmaya bağlı sistemik arteriyel stiffness üzerinde olumsuz etkisi gösterilmiştir (59). Belirgin hipotiroidizmin diyastolik hipertansiyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (60). Hipotiroidili olgularda sistolik ve diyastolik hipertansiyon prevalansının artmış olduğu bildirilmektedir (61,62). Hiperkolesterolemi ve hipertansiyon sıklığının artması nedeniyle hipotiroidili olgularda koroner arter hastalığı riski artar. Primer hipotiroidizmin tanısı, yükselmiş

TSH düzeylerine normal-düşük serbest T4 (sT4) düzeylerinin eşlik etmesiyle konulur. T3 düzeyi hafif hipotiroidide çoğunlukla normal ve ötiroid hasta sendromunda belirgin olarak düşük olabildiğinden hipotiroidizm tanısında tek başına kullanılmaz (57). Hipotiroidinin diğer laboratuvar bulguları da yüksek kolesterol, kreatinin kinaz, laktat dehidrogenaz ve aspartat transaminaz düzeyleridir.

### **2.2.5.1. Subklinik Hipotiroidi**

Subklinik hipotiroidi, genellikle normal sT4 ve sT3 düzeyleri ve yüksek TSH seviyesi ile karakterize bir tablodur ve çoğunlukla asemptomatiktir. Subklinik hipotiroidizm en sık rastlanılan hipotiroidi tipidir (63). Genel popülasyonda prevalansı %4-10, 60 yaş üzeri bayanlarda %20'leri bulmaktadır (64,65). SKH özellikle yaşlı kadın popülasyonda ateroskleroz ve miyokart enfarktüsü gelişimi için bir risk faktörü olduğu yönünde yayınlar vardır (66). Subklinik hipotiroidizm olan bayan hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada subklinik hipotiroidizm grubunda diyastolik HT, hipertrigliseridemi ve LDL kolesterol yüksekliği insidansının anlamlı olarak arttığı görülmüştür (67).

### **2.2.5.2. Hipotiroidinin Kardiyovasküler Etkileri**

Hipotiroidi vücuttaki tüm organların oksijen kullanımındaki azalma ile karakterize bir hastalıktır. Oksijen talebindeki bu azalma nedeniyle kardiyak debi azalır. Ayrıca hipotiroidi miyozite spesifik gen ekspresyonunda değişiklik yaparak direkt olarak kardiyak fonksiyonlarda değişiklik yapar (68). Hipotiroidide majör kardiyak değişiklikler kontraktilite ve kalp hızında azalma ile periferik vasküler rezistansda artma şeklindedir (69). Sol ventrikül performansının tüm ölçümleri bozulur ve kardiyak debide azalma oluşur. Ventrikülün diyastolik gevşeme hızı da azalarak diyastolik doluş ve kompliyansta bozulma meydana gelir buda kardiyak debinin daha da fazla düşmesine katkıda bulunur. Azalmış ventriküler performans mültifaktöryeldir, olası mekanizmalar kalbin ard yükünde artış, miyokardiyal kalsiyumu düzenleyen proteinlerin gen ekspresyonundaki değişikliklerdir. Kalsiyum girişini düzenleyen çeşitli enzimler tiroid hormonları tarafından kontrol edilir ve bu

enzimlerin hipotiroidiye bağı olarak aktivitelerindeki bozukluklar sistolik performansı ve diyastolik relaksasyonu bozar (70). Tiroid hormonları vasküler düz kas hücrelerinde gevşeme yaparak periferik vasküler rezistansı azaltır (70). Hipotiroidi durumunda ise endotelden vasküler rezistansın azalmasına yol açan EDRF ve nitrik oksit gibi maddelerin salınımı azalır dolayısıyla periferik vasküler rezistansta artma olur (69). Bunun sonucunda kardiyak debi ve doku perfüzyonu azalır. Hipotiroidili hastalarda düşük kalp hızı ile birlikte ventriküler erken vurular ve nadiren uzun QT intervali ile birlikte olan ventriküler taşikardiler görülebilir. Tiroid hormonları kan basıncının ayarlanmasında da rol almaktadır, tiroksin tedavisi alan hastalarda tiroksinin kesilmesinden sonra serum noradrenalin ve aldosteron konsantrasyonlarında artış ile birlikte diyastolik kan basıncında 5-8 mmHg artış izlenmiştir (71). Diyastolik kan basıncı serum TSH düzeyleri ile ilişkili olarak değişir. Hipotiroidili hastaların %20-40'ında kardiyak debi azalmış olmasına rağmen hipertansiyon vardır ve hipertansiyon sıklıkla diyastoliktir. Hipertansif hipotiroidi hastalarında serum renin düzeyleri düşüktür ve hastalarda artmış tuz duyarlılığı vardır (68). Hipotiroidili hastalarda nabız vurusu ve apikal vuru zayıftır, kardiyomegali görülebilir. Kalp sesleri derinden gelir. Dispne, egzersiz intoleransı ve ödem görülür buda kalp yetersizliğine benzer bir tablo oluşturur. Bazen de perikardiyal efüzyon görülebilmektedir. Hipotiroidili hastalarda koroner arter hastalığında hızlanma olabilir (68). Bunun muhtemel nedenleri hipotiroidi de görülen hiperkolesterolemi, diyastolik hipertansiyon, artmış homosistein düzeyleri, artmış CRP düzeyleri ve endotel disfonksiyonudur (72). Hipotiroidi olan hastalarda dislipidemi yaygındır, total kolesterol ve LDL yükselir. Bir çalışmada hipotiroidili hastaların lipid profilleri değerlendirilmiş ve hastaların %56'sında hiperkolesterolemi, %34'ünde hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi, %1,5'inde hipertrigliseridemi saptanmıştır hastaların %8,5'inde normal olarak saptanmıştır. LDL kolesterol düzeyindeki artış LDL reseptör ekspresyonundaki azalma ve LDL'nin hepatik ve bilier klirensin azalması ile ilişkili bulunmuştur (73,74). Kreatin kinaz düzeyi çoğu hipotiroidili hastalarda artmıştır, CK-MB düzeyi hastaların %14'ünde artmış olarak izlenirken Troponin I değerlerinde artmış olmamaktadır (75).

**Tablo 2.8. Hipotiroidinin Kardiyovasküler Etkileri**

Sistemik vasküler direnç	Artar
Kardiyak debi	Azalı
Kalp hızı	Azalı veya normal
Sistolik kan basıncı	Azalı veya normal
Diyastolik kan basıncı	Artar veya normal
Kardiyak kontraktile	Azalı
Kardiyak kitle	Azalı
Kan hacmi	Azalı
Ventriküler aritmi	İndüklenir veya artar

### 2.2.6. Tirotoksikoz ve Hipertiroidi

Tirotoksikoz, serumda serbest tiroksin (sT4) veya serbest triiodotironin (sT3) veya her ikisinin birlikte artmasına bağlı olarak metabolizma hızının artmasına ve hiperaktivite gelişimine yol açan klinik bir sendromdur. Hipertiroidi ise tiroid bezinde tiroid hormon biyosentezinin ve sekresyonunun artması ile oluşan klinik durumu ifade etmektedir.

Hastaların çoğunda tirotoksikoz tiroid bezinin hiperaktivitesine (hipertiroidizm) bağlıdır. Tirotoksikozun en sık nedenleri Graves hastalığı ve toksik multinodüler guatr (TMNG)'dır. Daha nadir olarak otonom fonksiyon gösteren tiroid adenomu, tiroidit ve aşırı T4 tedavisi de tirotoksikoza neden olabilir. Tirotoksikoz prevalansı kadınlarda %0, 5-2,0 arasındadır ve kadınlarda erkeklere oranla 10 kat daha sıktır (76). Subklinik tirotoksikoz, serum sT3 ve sT4 konsantrasyonlarının normal olduğu ve serum TSH konsantrasyonunun düşük olduğu durumu belirtir. Subklinik tirotoksikozlu hastalarda semptomlar bulunmayabilir veya olsa da hafif şiddettedir. Aşikâr tirotoksikoz ise TSH değerinde düşüklük ile birlikte sT3 ve/veya sT4 değerlerinin yüksek olmasıdır. Aşikâr ve subklinik tirotoksikoz nedenleri benzer olsa da subklinik tirotoksikozda en sık neden Graves hastalığı yerine egzogen tiroid hormon kullanımınıdır. Hipertiroidili birçok hastanın ilk başvurusu kardiyovasküler sistemle ilgili olan çarpıntı, dispne, angina benzeri göğüs ağrısı ve egzersiz intolaransı gibi semptomlar nedeniyle olmaktadır.

### 2.2.7. Hasta Ötiroid Sendromu

Serum tirotropin seviyeleri normal iken total triiyodotironin seviyelerinin düşük olması ile karakterizedir (77,78). Hasta ötiroid sendromu düşük T3 hastalığı, düşük T3 sendromu şeklinde de adlandırılabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda en sık görülen tiroid hormon bozukluğudur. Özellikle KY'si ileri evrelerde olan hastalarda daha sık görülmektedir, fonksiyonel kapasiteleri NYHA III-IV olan kalp yetersizliği hastalarında hastalarında %30, fonksiyonel kapasitesi NYHA I-II olan hastalarda ise %13 oranında görülmekte olup fonksiyonel kapasite kötüleştikçe T3 düzeyi de azalmaktadır (78-79). Kardiyovasküler hastalığı ve KY'si olan hastalarda adaptif ve maladaptif olduğu yönünde farklı görüşler mevcuttur.

## 2.3. TIROID HORMONLARI, KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp yetersizliği tek bir organ hastalığı olarak başlamasına rağmen zamanla sistemik bir hastalığa dönüşmektedir. Kalp kasında meydana gelen başlatıcı bozukluk zamanla birçok sistemin fonksiyonlarında değişimlere sebep olmaktadır. Tiroid metabolizması ve fonksiyonları da bu tablodan hem etkilenmekte hem de bu klinik tabloyu etkilemektedir. Tiroid hormonlarının kalp yetersizliği üzerindeki etkilerine olan ilgide her geçen gün artmaktadır. Hipertiroidi ve hipotiroidinin kardiak output, kardiyak kontraktilite, damar direnci ve kan basıncı üzerine olan etkileri hücresel mekanizmalarla da açıklanmıştır (81-83). Tiroid bezi tarafından üretilen esas hormon olan T4 periferik dokularda bulunan Tip I ve Tip II 5-deiyonidaz enzimi tarafında biyolojik olarak aktif olan T3'e dönüştürülmektedir. Normal koşullarda kardiyak fonksiyonlar açısından önemli olan T3 hormonudur, çünkü miyozit hücrelerinde deiyonidaz aktivitesi bulunmamaktadır (84). Ancak sağ atriyumda hafif bir deiyonidaz aktivitesi gösterilmiştir ve bu aktivite iskemi ile daha da azalmaktadır (85). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda kalp yetersizliğinin ilerlemesini artıran Tip 3 deiyonidaz aktivitesi ventriküllerde bulunduğu gösterilmiştir (86), Tip 3 deiyonidaz tiroid hormon inaktivasyonu yaparak kalp yetersizliği ilerlemesini sağlamaktadır (87). Gene ratlarda yapılan çalışmalarda hipertrofik ve hipoksik kaslarda Tip 3 deiyonidaz aktivitesinde artış izlenmiştir (88).

Bu gözlemler Tip 3 deiyonidaz aktivitesinin miyozit seviyesinde T3 düzeyini belirleyebileceği ve böylece kalp yetersizliğinde lokal hipotiroid duruma katkı sağlayabileceği hipotezini akla getirmektedir (86,88).

Tiroid hormonlarının miyozit üzerine olan etkisiyle kardiyak fonksiyonlarla, kardiyak enzimlerin ve fosfolamdan, beta reseptörleri, SERCA-2 gibi yapısal proteinlerin üzerinde etkileri vardır (81-83). Tiroid hormonları  $\alpha$  miyozin ağır zincir içeriğini artırarak kontraktiletiyi artırmakta ve  $\beta$  miyozin ağır zincir ekspresyonunu azaltarak enerjinin verimli kullanılmasını etkilemektedir (89). Tiroid hormonları vasküler sistem üzerine de etki yapmaktadır. Endotel hücre kültürlerinin T3'e maruz bırakılmasıyla NO ve endotelden bağımsız bir şekilde vasküler gevşeme oluşturduğu gözlenmiştir (90). İn vivo modellerde T3 uygulanmasının 1-2 dakika sonra damarlarda vazodilatasyon yaptığı gözlenmiştir (91), ayrıca tiroid hormonları vasküler düz kas hücrelerinde anjiyotensin reseptörleri gibi endotel hemostazın sürdürülmesinde temel rolü olan genlerin ekspresyonunu da düzenlemektedir (92). Tiroid hormonları koroner vasküler sistemde vazodilatasyon oluşturmaktadır. Ratlarda T3 ve T4'ün bolus injeksiyonu sonrasında arteriyel vazodilatasyon yapıcı etkisi gösterilmiştir (93). Subklinik hipotiroidili hastalarda koroner akım rezervinde azalma olduğu bilinmekte olup buda miyokardiyal iskemi ve kardiyak fonksiyonlarda tiroid hormonlarının rol alabileceğini bize göstermektedir. Tiroid hormonları aynı zamanda periferik vasküler direnci azaltarak ortalama arteriyel basınçta düşme oluştururlar bu basınç düşüşü jukstaglomerüler aparat tarafından algılanarak Renin salgısı artar ve bunun sonucunda kardiyak output ve preloadta artış meydana gelir (94,95).

Kalp yetersizliğinde düşük T3 düzeyi en sık görülen tiroid hormon bozukluğudur, bu durum tiroidal olmayan hastalık sendromu ve hasta ötiroid sendromu olarak adlandırılmaktadır, KY'de (78,96), akut miyokart infarktüsünde (97,98), ve kalp cerrahisi sonrasında (99,100) görülür. T3 seviyesi hastalık düzeyleri ile ters orantılı olarak düşüktür, T4 ve TSH normal veya hafif düşüktür, reverse T3 (rT3) düzeyi ise yüksektir (101). Ciddi hastalığı olanlarda özellikle KY'si olanlarda T3 düşüklüğünün nedeninin tam mekanizması bilinmemektedir. Santral ve periferik mekanizmalara bağlı geliştiği düşünülmektedir.

Ciddi hastalığı olanlarda düşük T3 düzeyinden sorumlu şu 3 mekanizma söylenebilir:

1- T4'ün ekstratiroidal konversiyonu, T4'ün dokulara azalmış transpotu ve aktivitesi azalmış deiyonidaz aktivitesi (101,102). 2- Periferik dokularda Tip III deiyonidaz aktivitesinin aktivasyonu ve sülfasyonu nedeniyle periferik tiroid hormon katabolizmasının artması (103,104). 3- Santral hipotiroidi gelişimi (105). Bu mekanizmalara azalmış T3 seviyesini açıklamakla birlikte, artmış rT3 seviyesi azalmış renal klirens ve azalmış periferik katabolizmaya bağlıdır (101). Ayrıca düşük T3 seviyelerinden ciddi hastalarda düzeyleri artmış olan sitokinler ve interlökinlerde sorumlu olabileceği düşünülmektedir (106,107). Ayrıca tiroid hormon reseptörlerinin ekspirasyonundaki anormalliklerde KY'de T3 azalası ve azalmış deiyonidaz aktivitesi ile beraber doku hipotiroidisi gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (108,109).

Tiroid hormon bozuklukları içerisinde en fazla düşük T3 sendromu çalışılmıştır, düşük T3 seviyesi hastalığın ciddiyetiyle değişmektedir. Ciddi KY'si olan hastaların %20-30'unda T3 değerleri düşüktür, erken KY hastalarının ise %10'undan azında T3 değerleri düşüktür (96,110,111). T3 düşüklüğü fonksiyonel kapasiteleri NYHA III-IV olan KY hastalarında %30, fonksiyonel kapasitesi NYHA I-II olan hastalarda ise %13 oranında görülmekte olup fonksiyonel kapasite kötüleştiçe T3 düzeyi azalmaktadır (78,79). Düşük T3 düzeyi olan hastalarda sol ventrikül diyastol sonu basıncında artış, kardiyak indekste azalma, sağ atriyum dolum basıncında artma ve fonksiyonel kapasitede daha fazla bozukluk görülmektedir (112,78). İskemik olmayan KY hastalarında yapılan bir çalışmada T3 değeri ve T3/T4 oranı sol ventrikül bozukluğunun ciddiyeti, klinik durum ve erken kalp yetersizliği kötüleşmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (110). Bu hastalarda T3 seviyeleri sol ventrikül disfonksiyonunun bağımsız belirteci olarak bulunmuştur. Kalp yetersizliği ilerledikçe düşük T3 prevalansı artmaktadır, T3 düşüklüğü bu hastalarda multisistem tutulumunun bir belirtecidir dolayısıyla da kardiyak ölümün belirtecidir. Bu görüş özellikle KY hastaları olmak üzere kalp hastalığı olanlarda düşük T3 sendromunun prognostik sınıflamada önemli olduğu kanıtlarıyla desteklenmektedir. Kardiyak hastalığı olan seçilmemiş 573 hastalık bir grupta kümülâtif ve kardiyovasküler mortalite düşük T3 hastalığı olanlarda olmayanlara



göre daha yüksek bulunmuştur, serbest T3 seviyesi ve sürvey arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (80). Ayrıca kronik KY nedeniyle hastaneye yatırılan bir hasta grubunun %58'inde serbest T3 düşük, rT3 artmış ve fT3/rT3 oranında düşüş olduğu gösterilmiştir, bu hastaların 1 yıllık sürvey oranları fT3/rT3 oranı normal olanlarda %100 iken, düşük fT3/rT3 oranı olanlarda %37 olarak bulunmuştur (82). Bu veriler Kozdağ ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada iskemik ve iskemik olmayan KY olan hastalarda kanıtlanmıştır bu çalışmada fT3/fT4 oranı 1, 7'nin altında olanlarda, daha yüksek oranı olanlara kıyasla daha kötü sonuçlarla ilişkilidir (113). LVEF %20'nin, T3 düzeyi 1,2 mmol/l'tnin altında olan hastalarda sürvey T3 düzeyi 1,2 mmol/l'tnin üzerinde olanlara göre daha düşüktür, buda klinik ve fonksiyonel parametrelere ilaveten, ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastalarda bile T3 düzeyinin prognostik bilgilere ek bilgi sağladığını göstermektedir (114).

Kalp yetersizliği ve düşük T3 sendromu arasındaki ilişki adaptif mi ya da maladaptif mi olduğu kesin olarak söylenememektedir. Bununla birlikte deneysel ve klinik bulgular ışığında düşük T3 sendromunun KY progresyon sürecinde olumsuz olarak rol aldığı söylenebilir. Bu hipotez şunlar tarafından desteklenmektedir: 1- İn vitro ve ex vivo deneysel çalışmalarda bozulmuş tiroid hormon metabolizması, kardiyak protein genlerinin ekspresyonu, sistolik ve diyastolik miyokart fonksiyonu, kalp histolojisi, kardiyomiyozit morfolojisi ve miyokardiyal kan akımı gibi etileri sayesinde kardiyovasküler hemostazı değiştirir (115,116). 2- Tiroid hormon replasmanı tüm bu etkileri geri çevirir 3- Düşük T3 sendromu kalp yetersizliği ciddiyetiyle ilişkili farklı klinik parametrelerle ilişkilidir (79,96,112). 4- Düşük T3 sendromu KY hastalarında kötü prognozla ilişkilidir (80,96,114). Bu hipotez düşük T3 seviyelerinin azalmış katabolik süreç ve azalmış enerji harcanması sonucunda olan adaptif süreç nedeniyle olduğu hipotezinin tersidir (117). Bu adaptif süreç nedeniyle olduğu hipotezi düşük T3 sendromu olan hastalarda hipotiroidi ile ilişkili semptom ve bulguların olmayışı üzerine kurulmuştur. Bu son görüşe göre KY'nin erken evrelerinde görülen düşük T3 sendromu azalmış kardiyak debiye bağlı gelişen adaptif bir mekanizma olarak görülmüş ve bu sayede metabolik ihtiyacı azaltarak potansiyel bir yararı olabileceği düşünülmüştür (117).

Daha önce belirtilen deneysel ve klinik kanıtlar KY hastalarında düşük T3 sendromunun artmış kardiyovasküler riskin bir göstergesi olduğunu göstermektedir ve düşük veya sınırdaki T3 seviyeleri olan hastalarda tiroid hormon bazlı tedavinin bu hastalarda etkin olabileceği konusunda bir temel oluşturmaktadır (118). Bu hasta alt grubunda normal tiroid hormon profilinin sağlanması; 1- Miyokardiyal gen ekspresyonunun modülasyonunu sağlayarak (+) remodelinge sebep olup kalp yetersizliği progresyonunu engelleyebilir (119), 2- Kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda iyileşme, vasküler dirençte azalma gibi etkilerle hemodinamide iyileşmelere sebep olabilir, 3- Dilate kardiyomyopatilerin erken evrelerinde bozuk olduğu bilinen kalp yetersizliği progresyonu ve ölüme neden olan miyokardiyal perfüzyonu iyileştirir. Günümüzde akut miyokart infarktüsülü hastalarda (120,121) T3 tedavisinin yararlı olduğuna dair deneysel kanıtlar ve miyokarditte (122), kardiyogenik şokta (123), kardiyopulmoner bypassa (124,125) T3 replasmanının potansiyel yararını gösteren veriler mevcuttur. İnsan KY'si ele alındığında Marussi ve arkadaşları orta ve kısa dönem T4 tedavisinin idiyopatik dilate kardiyomyopati hastalarda ciddi yan etkilere neden olmadan kardiyak kontraktilite, istirahat halindeki dolaşım parametrelerini ve egzersiz performansını iyileştirdiğini göstermişlerdir (126,127). İleri KY (NYHA III-IV) nedeniyle yatırılan ve kısa dönem suprafizyolojik dozlarda intravenöz T3 uygulaması yapılan 23 hastada kardiyak atım hacminde artış ve periferik vasküler dirençte azalmayı, kan basıncında ve kalp hızında artış olmadan gerçekleştirdiğini göstermişlerdir (128). Bu klinik çalışmalar tiroid hormon tedavisinin fizyolojik ve suprafizyolojik dozlarda yan etki oluşmadan uygulanabileceğini göstermektedir. Pingitore ve arkadaşları önceki çalışmalarını baz alarak kalp yetersizliği ve düşük T3 sendromu olan 20 hastayı 3 gün fizyolojik dozlarda T3 infüzyonu ve plasebo şeklinde randomize etmişler ve çalışma sonunda, tedavi öncesi ile plasebo ve kontrol grubuna göre tedavi ile normal plazma T3 seviyelerinin sağlandığı hastalarda atım hacminde artış ve diyastol sonu hacimlerde azalma olduğunu gözlemişlerdir (129). Fonksiyonel parametreler üzerindeki bu yararlı etkiler norepinefrin, aldosteron, NT-proBNP seviyelerindeki anlamlı düşüş ile karakterize nöroendokrin düzelme kanıtı ile daha da güçlü şekilde gösterilmiştir. Bu klinik verilere rağmen yapılan çalışmalarda hasta sayısının, gözlem süresinin az olması, kontrol ve randomizasyonun yapılmaması önemlidir. Normal tiroid

hormon aksının sağlanmasını T3 ve T4 kullanımının dışında sağlayan tiroid hormon analogları (3, 5-diiodotiropropionik asid) gibi diğer terapeutik ajanların yararlı olduğu da gösterilmiştir (130), ki bu tiroid hormon analogları kardiyak inotropik selektiviteye sahiptir ve metabolik ve kalp hızı üzerine çok az etkileri vardır (131-132).

Mevcut ve hala çıkan deneysel ve klinik bulgular tiroid hormonlarının hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda kardiyavaskler hemostazın sağlanmasında temel bir rolünün olduğunu desteklemektedir. Ancak KY sürecinde gözlenen tiroid metabolizma değişikliklerinin faydalı ve zararlı etkilerinin daha iyi tanımlanması için daha fazla veriye ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. HASTA GRUBU**

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran ekokardiyografik olarak modifiye Simpson's yöntemi ile LVEF %40 ve altında olan toplam 100 hasta onamları alınarak ardışık alındı. Çalışma 2008 Kasım ile 2009 Mayıs tarihleri arasında yapıldı ve çalışma için yerel etik kuruldan gerekli izin alındı.

#### **3.2. HASTA DIŞLAMA KRİTERLERİ**

Kalp yetersizliği ile beraber ileri derce de böbrek yetmezliği (serum kreatinin >2,0 mg/dl), mitral kapak darlığı, aort kapak darlığı ve yetmezliği olan, herhangi bir bölgede enfeksiyonu tespit edilenler, CRP düzeyi 15 mg/L üzerinde olanlar ve akut koroner sendrom geçiren hastalar ve tiroid fonksiyon testlerini bozabileceğinden dolayı amiodaron tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmadı.

#### **3.3. ÖYKÜ VE DEĞERLENDİRME**

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, sigara kullanımı, ailede kalp hastalığı, tiroid hastalığı öyküsü sorgulandı ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Klinik bilgilerine göre NYHA sınıflandırmaları yapıldı. Fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV olan hastalar dekompanse gruba, NYHA I-II olanlar kompanse gruba dâhil edildi. Ekokardiyografik inceleme *General Electric Vivid 4 Cardiovascular Ultrasound System* cihazı ile 2,5 MHz prob kullanılarak yapıldı. LVEF apikal 4 boşluk görüntülerden sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu volümleri ölçülerek modifiye Simpson's yöntemi ile belirlendi (133). Klinik bulgularına göre tedavileri 2008 Avrupa Kardiyoloji Derneği KY kılavuz bilgileri göz önünde bulundurularak uygun

şekilde düzenlendi. Dekompanse durumda olanlar kliniğimize yatırılarak tedavi edildi. Hipotiroidizmin tanısı, yükselmiş TSH düzeylerine normal-düşük serbest T4 (sT4) düzeylerinin eşlik etmesi şeklinde tanımlandı (57). Subklinik hipotiroidi normal sT4 ve sT3 düzeyleri ve yüksek TSH seviyesi olarak (63), serum tirotropin seviyeleri normal iken total triiodotironin seviyelerinin düşük olması hasta ötiroid sendromu olarak (77,78) tanımlandı. Diyabetes mellitus; Avrupa Kardiyoloji Derneğinin 2007 Diyabet, Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar kılavuzuna göre oral antidiyabetik ajan ve insülin tedavisi alıyor olmak ve almayanlarda en az iki açlık kan şekeri değerinin >126 mg/dl olması olarak tanımlandı. HT tanımında Avrupa Kardiyoloji Derneğinin Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi 2007 kılavuzu doğrultusunda antihertansif tedavi alıyor olmak ve brakial arterden ölçülen en az iki kan basıncı değerinin >140/90 mmHg olması şeklinde tanımlandı.

### 3.4. LABARATUAR İNCELEMELERİ

Hastaların laboratuvar değerleri başvuru anında ve başvurudan sonraki gün çalışıldı. Tiroid fonksiyon testleri *Abbott Diagnostics Abbott Architect İ2000 SR* cihazıyla *Architect* marka kitler kullanılarak yapılmıştır. Testler için normal referans değerler Tablo 3.1'de verilmiştir. Değerlendirilen hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin normal değerleri Tablo 3.2'de verilmiştir.

**Tablo 3.1. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Normal Sınırları**

Test	Alt Sınır	Üst Sınır
sT3 (pg/ml)	1, 4	3, 48
sT4 (ng/dl)	0, 71	1, 85
TSH (µIU/ml)	0, 49	4, 67
sT3: Serbest Diiyodotironin sT4: Serbest Tiroksin TSH: Tiroid Stimüle edici Hormon		

**Tablo 3.2. Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Normal Sınırları**

Test	Alt Sınır	Üst Sınır
Hemoglobin (g/dL)	14	18
CRP (mg/L)	0	8
Kan Şekeri (mg/dL)	74	118
LDL (mg/dL)	62	160
BUN (mg/dL)	8	20
Kreatinin (mg/dL)	0,4	1
Sodyum (mmol/L)	136	144
Potasyum (mmol/L)	3,6	5,1
<b>CRP:</b> C Reaktif Protein <b>BUN:</b> Kan Üre Nitrojeni <b>LDL:</b> Düşük Dansiteli Lipoprotein		

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldılar. Sürekli değişkenler “bağımsız örneklerde t-testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi. Anlamlı çıkan parametrelere backward-stepwise yöntemi ile lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi. Ortaya çıkan modelin uygunluğu Hosmer ve Lemeshow testi kullanılarak değerlendirildi ( $p=0,786$ ).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya sistolik KY'si olan toplam 100 hasta alınmıştır. Hastalar kompanse ve dekompanse KY'si olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Kompanse grup 43, dekompanse grup ise 57 hasta içermektedir. Kompanse KY olan grupta 32 (%32) erkek, 11 (%11) bayan, dekompanse grupta 38 (%38) erkek 19 (%19) bayan hasta vardı ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $P=0,402$ ). Hasta grupları yaş açısından karşılaştırıldığında kompanse KY olan hastaların yaş ortalaması  $65\pm 11,4$ , dekompanse KY olanların  $68\pm 9,5$  yılı ve iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $P=0,101$ ). Gruplar koroner arter hastalığı ve miyokart infarktüsü öyküsü varlığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu, kompanse hastaların 37 tanesinde, dekompanse hastaların 48 tanesinde koroner arter hastalığı mevcuttu ( $P=0,799$ ). Kompanse hastaların 23 tanesinde, dekompanse hastaların 31 tanesinde miyokart infarktüsü öyküsü mevcuttu ( $P=0,929$ ). Koroner arter hastalığı risk faktörleri olan diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından hasta grupları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Hasta gruplarının temel özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. Kompanse ve Dekompanse Hastaların Temel Özelliklerinin Karşılaştırılması**

<b>Dekompanzasyon</b>			
	<b>Yok (n=43)</b>	<b>Var (n=57)</b>	<b>P değeri</b>
Cinsiyet			
Erkek	32	38	0,402
Kadın	11	19	0,402
Yaş (yıl)	65±11,4	68±9,5	0,101
Hipertansiyon	27	34	0,750
MI öyküsü	23	31	0,929
Hiperlipidemi	18	24	0,980
DM	8	23	0,020
<b>MI: Miyokart İnfarktüsü DM: Diyabetes Mellitus</b>			

Kalp yetersizliği nedenleri açısından bakıldığında iskemik etiyojisi olan hastalar her iki grupta da çoğunlukta idi; iki grupta 15 hastada noniskemik etiyojisi, 85 hastada iskemik etiyojisi mevcuttu fakat gruplar arasında anlamlı etiyojistik fark mevcut değildi. Hastaların KY etiyojileri Tablo 4. 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2. Hastalarda Kalp Yetersizliği Etiyojilerinin Karşılaştırılması**

<b>Dekompanzasyon</b>			
	<b>Yok (n=43)</b>	<b>Var (n=57)</b>	<b>P değeri</b>
İskemik	37(%86)	48(%84)	0,352
Noniskemik	6 (%14)	9(%16)	0,920

Gruplar kan basıncı açısından değerlendirildiğinde diyastolik kan basınları her iki grupta birbirine yakındı. Kompanse hastalarda 74,0±11,9 mmHg, dekompanse hastalarda 71,5±9,5 mmHg idi ve anlamlı farklılık yoktu (P=0,23), ancak sistolik kan basıncı kompanse hastalarda anlamlı derecede dekompanse hastalara göre daha yüksekti (121,8± 18,4 mmHg karşılık, 112,9± 15,4 mmHg) (P=0, 01). LVEF'de



kompanse hastalarda daha yüksek olarak tespit edildi (%33,19± 5, 8 karşı %26,3± 6, 22) (P<0,001). Kalp ritmi açısından gruplara bakıldığında ise dekompanse hastalarda sinüs ritmi haricindeki ritimler (Atriyal fibrilasyon, pace maker ritmi, atriyal flutter) daha fazlaydı (22 hastaya karşılık, 9 hasta) fakat istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (P=0,59). Grupların kan basıncı, ritim ve LVEF'leri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3. Grupların LVEF, Kan Basıncı ve Ritimlerinin Karşılaştırılması**

<b>Dekompanzasyon</b>			
	<b>Yok (n=43)</b>	<b>Var (n=57)</b>	<b>P Değeri</b>
<b>Kan Basıncı (mmHg)</b>			
Sistolik	121,8± 18,4	112,9± 15,4	0,01
Diastolik	74,0± 11,9	71,59± 9,5	0,23
LVEF (%)	33,19± 5,8	26,3± 6,22	<0.001
Sinüs dışı ritim	9	22	0,59
<b>LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu</b>			

Tüm hasta grubunda kıvrım diüretik, tiroid hormon ve amiodaron tedavisi alan hasta yoktu, Asetil salisilik asit, β bloker ajan, ADEI, spironolakton ve statin kullanımı açısından hastalar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4. Kompanse ve Dekompanse Hastaların Aldığı Tedavilerin Karşılaştırılması**

	Dekompanzasyon		P Değeri
	Yok (n=43)	Var (n=57)	
Aspirin	31 (%72)	46 (%80)	0,311
Beta bloker	30 (%70)	37 (%65)	0,609
ADEI	30 (%70)	39 (%68)	0,885
Statin	30 (%70)	39 (%68)	0,885
Spironolakton	11 (%25)	19 (%33)	0,402
<b>ADEI:</b> Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü			

Hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında kompanse hastaların hemoglobin değerleri anlamlı derecede yüksekti, dekompanse hasta grubunda kan üre nitrojeni (BUN), CRP ve kan şekeri anlamlı derecede kompanse gruba göre yüksek olarak bulundu (Tablo 4.5) ( $P < 0,001$ ). Gruplar arasında kreatin, potasyum, sodyum ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

**Tablo 4.5. Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması\***

<b>Dekompanzasyon</b>			
	<b>Yok (n=43)</b>	<b>Var (n=57)</b>	<b>P Değeri</b>
Hemoglobin (g/dl)	13,1±1,56	11,7±1,16	<0,001
CRP (mg/L)	4,05±1,85	8,39±3,46	<0,001
Kreatin (mg/dl)	1,23±0,41	1,31±0,38	0,274
BUN (mg/dl)	22,91±2	28,3±12,9	0,041
Potasyum (mmol/L)	4,26±0,61	4,33±0,35	0,578
Sodyum (mmol/L)	139±5,21	137±4,36	0,683
Kan şekeri(mg/dl)	102,65±24,0	130±37,1	<0,001
LDL (mg/dl)	104,0±41,02	100,9±37,0	0,697
<b>CRP: C Reaktif Protein BUN: Kan Üre Nitrojeni LDL:Düşük Dansiteli Lipoprotein</b>			
* Değerler grup ortalaması olarak verilmiştir			

Gruplar tiroid hormon bozukluğu açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlama ulaşan farklılık izlenmedi. Kompanse hastaların 17 tanesinde tiroid hormon bozukluğu tespit edildi ve bunların 2 tanesinde subklinik hipotiroidi, 5 tanesinde subklinik hipertiroidi ve 10 hastada da hasta ötiroid sendromu izlendi. Dekompanse hastalarda kompanse olanlara göre tiroid hormon bozukluğu istatistiksel anlama ulaşmamakla birlikte daha fazla oranda izlendi, özellikle hasta ötiroid sendromu daha fazla olarak izlendi. Klinik durumu daha bozuk olan hastalarda hasta ötiroid sendromu daha fazla idi (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6. Hastalarda Tespit Edilen Tiroid Hormon Bozukluklarının Karşılaştırılması**

<b>Dekompanzasyon</b>			
<b>Değeri</b>	<b>Yok (n=43)</b>	<b>Var (n=57)</b>	<b>P</b>
Hipotiroidi	0	2	0,970
Subklinik Hipotiroidi	2	1	0,950
Hipertiroidi	0	3	0,830
Subklinik Hipertiroidi	5	4	0,980
Hasta Ötiroid Sendromu	10 (%23)	23 (%40)	0,072

Hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan BUN, hemoglobin, LVEF, DM, sistolik kan basıncı, kan şekeri ve CRP lojistik regresyon analizine dâhil edilerek backward-stepwise yöntemi ile değerlendirildi. Çok değişkenli analiz sonucunda dekompanzasyonun bağımsız belirteçleri hemoglobin, LVEF, CRP ve kan şekeri olarak bulunuldu (Tablo 4.7). Dört değişkenden oluşan modelin dekompanzasyon varlığını ve yokluğunu tahmin gücü sırasıyla, %86 ve %81,4 olarak hesaplandı.

**Tablo 4.7. Lojistik Regresyon Analizinde Dekompanzasyonun Bağımsız Belirteçleri**

<b>Değişken</b>	<b>B</b>	<b>Wald</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>P değeri</b>	<b>Exp(B) için %95 Güven Aralığı</b>	
					<b>Alt</b>	<b>Üst</b>
Hemoglobin	-0,612	4,792	0,542	0,029	0,314	0,938
LVEF	-0,170	7,130	0,844	0,008	0,745	0,956
CRP	0,553	14,860	1,738	<0,001	1,312	2,302
Kan Şekeri	0,037	6,787	1,037	0,009	1,009	1,066
Constant	5,968	1,481	390,382			

**LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu CRP: C Reaktif Protein**

## 5. TARTIŞMA

Ventriküllere kanın dolumu veya pompalanmasında bozuklukla karakterize yapısal veya fonksiyonel nedenlere bağlı oluşan klinik bir sendrom olarak tanımlanan KY görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Bu artışa paralel olarak sağlık kuruluşlarında büyük bir iş gücü kaybı oluştururken ülke ekonomilerine de büyük maddi bir yük oluşturmaktadır. KY'nin gelişimini önleyici tedaviler ve gelişmiş KY'nin tedavisindeki gelişmelere rağmen önümüzdeki zamanda daha fazla KY'li hastanın olacağı ve hastaneye yatarak tedavi alması gereken hasta sayısının artacağı beklenmektedir. Tedaviye uyumun yetersiz olması, infeksiyonlar ve yeni iskemik olaylar KY'nin dekompanzasyonunda rol alan etkenlerden bazılarıdır. Tiroid hormonları ve kardiyovasküler sistem fonksiyonları arasındaki ilişki eskiden beri bilinmektedir. KY'si olan hastalara özellikle düşük T3 düzeylerinin fonksiyonel kapasitedeki artışa paralel olarak arttığı bilinmekte olup ileri derece yetersizliği olan hastalarda %30 (79-78), ve %58 (82) gibi yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir. Bu bulgudan ve fizyopatolojik mekanizmalardan yola çıkılarak düşük T3 düzeyinin düzeltimesinin KY'de yeni bir tedavi stratejisi olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla küçük çaplı çalışmalar yapılmıştır. Pingitore ve arkadaşlarının 20 kişilik düşük T3 düzeyleri olan bir hasta grubuna uygulanan T3 tedavisi ile plasebo ve kontrol grubuna göre hemodinamik parametrelerde iyileşmeyi göstermişlerdir (129). Ayrıca Marussi ve arkadaşları da dilate kardiyomyopati hastalarda T4 tedavisiyle kardiyokontraktilite ve egzersiz kapasitesinde iyileşme olduğunu bulmuşlardır (126,127).

Kalp yetersizliği olan hastalarda tiroid hormon bozuklukları ve özellikle düşük T3 sendromunun dekompanzasyona etkisinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlayan bu çalışmada hipertiroidi, hipotiroidi, sublinik hipertiroidi ve hipotiroidi hasta sayısı her iki grupta düşüktü. Dekompanse sol KY'si olan hasta grubunda düşük T3 sendromu kompanse hastalarda önceki verilere paralel olarak daha fazla oranda görülmüştür (%23'e karşılık %40). Daha fazla sayıda görülmesine rağmen kompanse ve dekompanse hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

izlenmedi. Dekompanzasyon gelişiminin bir belirteci olmadığını çalışmamızda gösterdik. Biz çalışmamıza alınan hasta sayısının az olmasından dolayı böyle bir ilişki varlığını gösterememiş olabiliriz. İkinci bir olasılıkta bizim çalışmamızda olduğu gibi KY'nin dekompanzasyonu ile düşük T3 sendromu varlığı arasında bir ilişkinin gerçekten olmadığı olabilir.

Bizim çalışmamızda dekompanzasyon görülen hastaların LVEF kompanse hastalara göre daha düşüktü ve bu beklediğimiz bir sonuçtu. Daha ileri evre KY'si olan hastaların daha fazla klinik kötüleşme yaşadıklarını bilinmektedir ve biz de aynı bulguyu birkez daha göstermiş olduk.

Hildegard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın (134) sonuçlarına paralel olarak bizim çalışmamızda da fonksiyonel kapasitede kötüleşmeyle birlikte hastaların hemoglobin değerinde düşüş olduğu gözlendi ve hastalarda dekompanzasyon gelişiminin bağımsız bir belirteci olarak bulundu. KY hastalarında hemoglobin düşüklüğü Silverberg ve arkadaşlarının belirttiği gibi beslenme bozukluğu, kronik böbrek yetmezliği gelişimi, ADEI'nın eritropoetin üretimi ve fonksiyonlarını bozması ve TNF- $\alpha$  gibi sitokin düzeylerinin artışıyla eritropoetin aktivitesinin baskılanması nedeniyle meydana gelmektedir (135). Bizim hasta gruplarımızda ADEI kullanımının benzer düzeyde olması ve böbrek yetersizliği olan hastaları almamız nedeniyle hemoglobin düşüklüğünün beslenme bozukluğuna ve sitokin düzeylerinde artışa bağlı geliştiğini düşündürmektedir.

Alonso-Martinez ve arkadaşlarının daha önceden gösterdiği gibi (136) bizim hasta grubumuzda da fonksiyonel kapasitede bozulma arttıkça ve LVEF düştükçe CRP düzeylerinin arttığı izlendi. CRP düzeylerinin artışı dekompanzasyonun bağımsız bir göstergesi olarak bulundu.

Ayrıca çalışmamızda başvuru anındaki kan şekeri düzeyleri dekompanse KY'si olan hastalarda daha yüksekti ve dekompanzasyonun bağımsız bir belirteciydi. Kan şekeri yüksekliği bu hasta grubundaki klinik kötüleşmeye bağlı gelişmiş olan sempatik aktivite artışına, tedavinin yetersiz olmasına ya da her ikisine de bağlı gelişmiş olabilir.

Çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması, hastaların diyet anamnezlerinin çelişkili ve yetersiz olması nedeniyle değerlendirme dışı bırakılmış olması ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımının değerlendirilememesi çalışmamızın

kısıtlılıkları olarak sayılabilir. Daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar yapılarak bu ilişkinin varlığı ya da yokluğu daha kesin olarak söylenebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Düşük T3 seviyeleri ile sistolik KY'nin dekompanzasyonu arasında anlamlı ilişki görülmemiş olmasına rağmen, dekompanze hastalarda daha fazla sayıda düşük T3 düzeylerinin olması bu ikili arasında bir ilişki olabileceği konusunda açık kapı bırakmaktadır. Özellikle ileri evre KY'si olan hastalarda tiroid hormon bozukluğu bulunması olasılığı nedeniyle tüm hastalarda tiroid hormon düzeylerinin değerlendirilmesi düşünülmelidir.



## **KAYNAKLAR**

1- Hunt SA, William TA, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation*. 2005; 112; 154-235.

2- Kenneth Dickstein, Alain Cohen-Solal, Gerasimos Filippatos, John J. V. McMurray, Piotr Ponikowski, Philip Alexander Poole-Wilson, Anna Strömberg, Dirk J. van Veldhuisen, Dan dan Atar, Arno W. Hoes, Andre Keren, Alexandre Mebazaa, Markku Nieminen, Silvia Giuliana Priori and Karl Swedberg. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388–2442 and *Eur J Heart Fail*. 2008;10:933–989

3- Fonarow GC. Heart failure: recent advances in prevention and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2000;1 (1 ):25-33, 54.

4- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D: Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham heart study. *Circulation* 2002;106:3068,

5- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285:1441-6.

6- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality in patients with hear failure. Collaborative Group onn ACE Inhibitor Trials. *JAMA*, 1995;273:1450-1456

7- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *NEJM*, 1992;327:669-677.

8- Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. *ESC Textbook Kardiyovasküler Hastalıklar*. İstanbul, CSA Global Publishing, 2007:687.

9- Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228–236.

10- Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*, 1995;57:601-609.

11- Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. *ESC Textbook Kardiyovasküler Hastalıklar*. İstanbul, CSA Global Publishing, 2007:694-695.

12- Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. *ESC Textbook Kardiyovasküler Hastalıklar*. İstanbul, CSA Global Publishing, 2007:696.

13- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N: Cardiac remodeling- Concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569,.

14- Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. *ESC Textbook Kardiyovasküler Hastalıklar*. İstanbul, CSA Global Publishing, 2007:697.

15- Crawford MH, DiMarco JP. *Crawford Kardiyoloji* 1. baskı. İstanbul, And yayıncılık. 2003;5:1. 10.

16- Crawford MH, DiMarco JP. *Crawford Kardiyoloji* 1. baskı. İstanbul, And yayıncılık. 2003;5:1. 11.

17- Opie LH. Heart failure: Neurohumoral responses. In: Opie LH, editors. *Heart Physiology. From cell to circulation*. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004:485-522.

18- Francis GS, Gassler JP, Sonnenblick EH. Heart Failure. In: Fuster C, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *The Heart*. 10 th ed. International Edition: McGraw-Hill; 2001:653-685.

19- Jefferies JL, Chang AC. The neurohormonal axis and biochemical markers of heart failure. *Cardiol Young*, 2005;15:333-344.

20- Zipes PD, Libby P, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease* 7th edition Philadelphia. Elsevier Saunders, 2005:531-532.

21- Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *NEJM*, 2001;345:1689-1697

22- Zipes PD, Libby P, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease* 7th edition Philadelphia. Elsevier Saunders, 2005:533.

23- Valderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*, 2004;6:261-268.

24- Pucci A, Wharton J, Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Needleman P. Localization of brain and atrial natriuretic peptide in human and porcine heart. *Int J Cardiol*, 1992;34:237-47.

25- Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation*, 1995;92(6):1558-64.

26- Woods RL. Cardioprotective functions of atrial natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: a brief review. *CEPP*, 2004;31(11):791-4.

27- McKie PM, Burnett JC, Jr. B-type natriuretic peptide as a biomarker beyond heart failure: speculations and opportunities. *Mayo Clin Proc*, 2005;80:1029-36.

28- Jourdain P, Funck F, Bellorini M, Guillard N, Loiret J, Thebault B. Bedside B type natriuretic peptide and functional capacity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2003;5(2):155-60.

29- Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and

morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*, 2003;107(9):1278-83.

30- Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q. B type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med*, 2002;39(2):131-8

31- McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med*, 2003;4:72-80.

32- Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor- $\alpha$  in conscious dogs. *J Clin Invest*, 1992;90:389-98.

33- Desval A, Petersen NJ, Feldman AM, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*, 2001;103:2055-9.

34- Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor. *Lancet*, 1989;1:1122-6.

35- Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor receptors in severe chronic heart failure. *NEJM*, 1990;323(4):236-41.

36- Bristow MR. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and cardiomyopathy. *Circulation*, 1998;97:1340-1.

37- Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Circulation*, 1998;97:1375-81.

38- A. M. Janczewski, T. Kadokami, B. Lemster, C. S. Frye, A. F. McTiernan, and A. M. Feldman. Morphological and functional changes in cardiac myocytes isolated from mice overexpressing TNF- $\alpha$ . *Am J Physiol* 2003; 284:H960.

39- Krown KA, Page MT, Nguyen C, et al. Tumor necrosis faktor alfa-induced apoptosis in cardiac myocytes: Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest.* 1996; 98:2854.

40- Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine.* 6 th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company. 2001:500-533.

41- Lüscher TF, Enseleit F, Pacher R, Mitrovic V, Schulze MR, Willenbrock R, Dietz R, Rousson V, Hürlimann D, Philipp S, Notter T, Noll G, Ruschitzka F. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation* 2002;106:2666-72.

42- Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002;85:195-7.

43- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6A-13A.

44- Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med,* 1977; 86:133-8.

45- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Otto A. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:1115-40.

46- Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1995; 75:220-3.

47- Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:1-82.

48- de Lemos JA, Mcguire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362:316-322.

49- Baig K, Mahon N, McKenna W. The Pathophysiology Advanced Heart Failure. *Am Heart J* 1998; 135:216-30.

50- Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Ed. Chapter 19-26 Page 457-652.

51- Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO. Diastolic dysfunction. What role does it play in heart failure? *Internal Med* 1995; 11:12-24.

52- Clark AL, Sparrow JL, Coats AJ. Muscle fatigue and dyspnoea in chronic heart failure: two sides of the same coin? *Eur Heart J* 1995; 16:49-52.

53- McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalisation for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993; 14:1158-62.

54- Jameson JL, Harrison's İç Hastalıkları 15. ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, ed. F. A. Braunwald E, Kasper DL. Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. 2004;2061-2069.

55- Kologlu EG, Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2 ed. Ankara: MN Medikal & Nobel. 2005;158-168, 240.

56- Alagöl M, Tiroid hastalıkları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. E. Sencer. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001;95-103, 121.

57- Dillmann W, Tiroid. 22. ed. Cecil textbook of medicine, ed. A. Goldman. Günes kitabevi. 2006;1391-1394, 1402-1406.

58- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 872:489-99.

59- Dagne AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF, et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol.* 2005; 1031:1-6.

60- Streeten DH, Anderson GH, Jr. Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension.* 1988; 111:78-83.

61- Fletcher AK, Weetman AP. Hypertension and hypothyroidism. *J Hum Hypertens.* 1998; 122:79-82.

62- Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994; 232:379-86.

63- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;901:581-5; discussion 586-7.

64- Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, Miano G, Dionisio P, Grossi E. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest.* 1999; 229:693-7.

65- Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001;3454:260-5.

66- Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000; 1324:270-8.

67- Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002; 125:421-5.

68- Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:513-20.

69- Taddei S, Caraccio N, Viridis A. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3731-7.

70- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-9.

71- Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1996-2000.

72- Klein, I. Cardiovascular disease and disorders of other organ systems. In: *Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine*. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E eds. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005; 2051-64.

73- O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 860-6.

74- Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJP, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 1995;155:1490-5.

75- Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004;24:1-13

76- Tunbridge WMG ve Vanderpump MPJ. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2000;29: 239-253

77- Mönig H, Arendt T, Meyer M, Kloehn S, Bewig B. Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in response to septic or non-septic diseases-implications for the euthyroid sick syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1402-6.



78- Opasich C, Pacini F, Ambrosino N, Riccardi PG, Febo O, Ferrari R, Cobelli F, Tavazzi L. Sick eutyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1860-6.

79- Ascheim DD, Hryniewicz K. Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure: the low triiodothyronine state. *Thyroid*.2002; 12:511–515.

80- Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, L'Abbate A, Donato L. Low-T3 syndrome a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*. 2003;107:708–713.

81- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1996; 244:501–507

82-Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. 2005; 26:704–728.

83- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007; 116:1725–1735.

84- Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K, Moerings EP, Hennemann G, Visser TJ, Lamers JM. Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes. *Endocrinology*. 1996; 137:4235–4242

85- Sabatino L, Iervasi G, Ferrazzi P, Francesconi D, Chopra IJ. A study of iodothyronine 5 $\alpha$ -monodeiodinase activities in normal and pathological tissues in man and their comparison with activities in rat tissues. *Life Sci*. 2000; 68:191–202

86- Wassen FW, Schiel AE, Kuiper GG, Kaptein E, Bakker O, Visser TJ, Simonides WS. Induction of thyroid hormone-degrading deiodinase in cardiac hypertrophy and failure. *Endocrinology*. 2002;143:2812–2815.

87- Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*. 2002; 23:38–89.

88- Simonides WS, Mulcahey MA, Redout EM, Muller A, Zuidwijk MJ, Visser TJ, Wassen FW, Crescenzi A, da-Silva WS, Harney J, Engel FB, Obregon

MJ, Larsen PR, Bianco AC, Huang SA. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. *J Clin Invest.* 2008;118:975–983

89- Ojamaa K, Petrie JF, Balkman C. Posttranscriptional modification of myosin heavy-chain gene expression in the hypertrophied rat myocardium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:3468–3472.

90- Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid.* 1996; 6:505–512

91- Colantuoni A, Marchiafava PL, Lapi D, Forini FS, Iervasi G. Effects of tetraiodothyronine and triiodothyronine on hamster cheek pouch microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:H1931–H1936.

92- Fukuyama K, Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, Iino N, Masuda S, Ishibashi M, Egashira K, Shimokawa H, Hirano K, Kanaide H, Takeshita A. Downregulation of vascular angiotensin II type 1 receptor by thyroid hormone. *Hypertension.* 2003;41:598–603.

93- Yoneda K, Takasu N, Higa S, Oshiro C, Oshiro Y, Shimabukuro M, Asahi T. Direct effects of thyroid hormones on rat coronary artery: nongenomic effects of triiodothyronine and thyroxine. *Thyroid.* 1998;8:609–613

94- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:968–974.

95- Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol.* 2004; 29:139–150

96- Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F, L'Abbate A, Pingitore A. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med.* 2007;167:1526–1532.

97- Eber B, Schumacher M, Langsteger W, Zweiker R, Fruhwald FM, Pokan R, Gasser R, Eber O, Klein W. Changes in thyroid hormone parameters after acute myocardial infarction. *Cardiology*. 1995;86:152–156

98- Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S. Rapid downregulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction: is it cardioprotective in patients with angina? *Arch Intern Med*. 2002; 162:1388–1394.

99- Holland FW 2nd, Brown PS Jr, Weintraub BD, Clark RE. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a “euthyroid sick syndrome”. *Ann Thorac Surg*. 1991; 52:46–50

100- Sabatino L, Cerillo AG, Ripoli A, Pilo A, Glauber M, Iervasi G. Is the low triiodothyronine state a crucial factor in determining the outcome of coronary artery bypass patients? Evidence from a clinical pilot study. *J Endocrinol*. 2002; 175:577–586

101- Wartofsky L, Barman KD. Alteration in thyroid function in patients with systemic illness: the “euthyroid sick syndrome”. *Endocr Rev*. 1982;3:164–217

102- Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:3202–3211.

103- Chopra IJ, Wu SY, Teco GN, Santini F. A radioimmunoassay for measurement of 3, 5, 30-triiodothyronine sulfate: studies in thyroidal and nonthyroidal diseases, pregnancy, and neonatal life. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;1:189–194

104- Peeters RP, Kester MH, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Increased thyroxine sulfate levels in critically ill patients as a result of a decreased hepatic type I deiodinase activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6460–6465.

105- Duntas LH, Nguyen TT, Keck FS, Nelson DK, Iii JJ. Changes in metabolism of TRH in euthyroid sick syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1999;141:337–341.

106- Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum 3, 5, 30- triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1695–1699.

107- Kimura T, Kanda T, Kotajima N, Kuwabara A, Fukumura Y, Kobayashi I. Involvement of circulating IL-6 and its receptor in the development of euthyroid sick syndrome in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Endocrinol.* 2000; 143:179–184.

108- Sylvén C, Jansson E, Sotonyi P, Waagstein F, Barkhem T, Brönnegård M. Cardiac nuclear hormone receptor mRNA in heart failure in man. *Life Sci.* 1996; 59:1917–1922.

109- Liu Y, Redetzke RA, Said S, Pottala JV, de Escobar GM, Gerdes AM. Serum thyroid hormone levels may not accurately reflect thyroid tissue levels and cardiac function in mild hypothyroidism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294:H2137–H2143.

110- Pingitore A, Iervasi G, Barison A, Prontera C, Pratali L, Emdin M, Giannessi D, Neglia D. Early activation of an altered thyroid hormone profile in asymptomatic or mildly symptomatic idiopathic left ventricular dysfunction. *J Card. Fail.* 2006;12:520–526.

111- Emdin M, Passino C, Prontera C, Iervasi A, Ripoli A, Masini S, Zucchelli GC, Clerico A. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:627–636.

112- Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, Walden JA. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:91–95

113- Kozdag G, Ural D, Vural A, Agacdiken A, Kahraman G, Sahin T, Ural E, Komsuoglu B. Relation between free triiodothyronine/free thyroxine ratio, echocardiographic parameters and mortality in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:113–118.

114- Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2005;118:132–136.

115- Katzeff HL, Powell SR, Ojamaa K. Alterations in cardiac contractility and gene expression during low-T3 syndrome: prevention with T3. *Am J Physiol.* 1997;273:E951–E956

116- Daniela Giannessi, Chiara Colotti, Maristella Maltinti, Silvia Del Ry, Concetta Prontera, Stefano Turchi, Antonio L'Abbate, and Danilo Negli. Circulating heat shock proteins and inflammatory markers in patients with idiopathic left ventricular dysfunction: their relationships with myocardial and microvascular impairment. *Cell Stress Chaperones.* 2007;12:265–274.

117- Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:329–334.

118- Klein I, Danzi S. Thyroid hormone treatment to mend a broken heart. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1172–1174.

119- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003;348:2007–2018.

120- Chen YF, Kobayashi S, Chen J, Redetzke RA, Said S, Liang Q, Gerdes AM. Short term triiodo-Lthyronine treatment inhibits cardiac myocyte apoptosis in border area after myocardial infarction in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44:180–187.

121- Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, Dimopoulos A, Xinaris C, Kokkinos AD, Panagiotou M, Cokkinos DV. Thyroid hormone attenuates cardiac remodeling and improves hemodynamics early after acute myocardial infarction in rats. *Eur J Cardiothorac Surg.*2007; 32:333–339.

122- Brokchin M, Klein I. Low T3 syndrome in a patient with acute myocarditis. *Clin Cornerstone* 7(Suppl 2). 2005:S28–S29.

123- Malik FS, Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Van Meter CH. Intravenous thyroid hormone supplementation in heart failure with cardiogenic shock. *J Card Fail.* 1999;5:31–37.

124- Klemperer JD, Zelano J, Helm RE, Berman K, Ojamaa K, Klein I, Isom OW, Krieger K. Triiodothyronine improves left ventricular function without oxygen wasting effects after global hypothermic ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 109:457–465.

125- Klemperer JD, Klein IL, Ojamaa K, Helm RE, Gomez M, Isom OW, Krieger KH. Triiodothyronine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1323–1327.

126- Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG, Capacchione V, Sganzerla P. Usefulness of Lthyroxine to improve cardiac and exercise performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1994; 73:374–378

127- Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med.* 1996; 101:461–467.

128- Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, Steimle A, Goldhaber JJ, Child JS, Chopra IJ, Moriguchi JD, Hage A. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1998; 81:443–447.

129- Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D, L'abbate A, Mariotti R, Iervasi G. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1351–1358.

130- Brenta G, Danzi S, Klein I. Potential therapeutic applications of thyroid hormone analogs. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:632–640.

131- Pennock GD, Raya TE, Bahl JJ, Goldman S, Morkin E. Cardiac effects of 3, 5-diiodothyropropionic acid, a thyroid hormone analog with inotropic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992; 263:163–169

132- Morkin E, Ladenson P, Goldman S, Adamson C. Thyroid hormone analogs for treatment of hypercholesterolemia and heart failure: past, present and future prospects. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;37:1137–1146

133-Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.

134- Hildegard Tanner, Giorgio Moschovitis, Gabriela M Kuster, Roger Hullin, Dorothy Pfiffner, Otto M Hess, Paul Mohacsi. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2002;86:115–121.

135-Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, Brosh D, Laniado S, Schwartz D, Yachnin T, Shapira I, Gavish D, Baruch R, Koifman B, Kaplan C, Steinbruch S, Iaina A. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jun;35(7):1737-44.

136-Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbieto-Echezarreta M, Gonzalez-Arencia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 331-6.