

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

**KRONİK KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA  
AKUT DEKOMPANSE DÖNEMDE ve MEDİKAL  
TEDAVİ SONRASI SERUM VASPİN, APELİN,  
PENTRAKSİN DÜZEYLERİ ile TROPONİN  
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Bedri Caner KAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Recep DEMİRBAĞ**

**ŞANLIURFA**

**2012**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde emekleri olan hocalarım; başta Prof. Dr. Recep DEMİRBAĞ olmak üzere, Doç. Dr. Yusuf SEZEN, Doç. Dr. Ali YILDIZ, Doç. Dr. Asuman Biçer YEŞİLAY, Doç. Dr. Ünal GÜNTEKİN ve Yrd. Doç.Dr. Zekeriya KAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok güzelliği birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kardiyojji servis, ekokardiyojji ve kateter laboratuvarında birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim. Tezimin hazırlanmasında emekleri olan Biyokimya Anabilim Dalından Prof. Dr. Nurten AKSOY'a da teşekkür ederim.

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama, kardeşlerime, eşime ve kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında finansman desteği sağlayan Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Kuruluna teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Bedri Caner KAYA**

Temmuz 2012

---

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iii-iv</b>
<b>TABLolar</b>	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>vi</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>vii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>2. 1. Akut kalp Yetersizliği Tanımı</b>	<b>2</b>
<b>2.2. Akut kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi</b>	<b>2</b>
<b>2.2. Akut kalp Yetersizliği Etiyopatogenezi</b>	<b>3</b>
<b>2.4. Akut Kalp Yetersizliğinde Fizyopatoloji</b>	<b>4</b>
<b>2.5. Akut Kalp Yetersizliğinde Klinik Bulgular</b>	<b>7</b>
<b>2.6. Akut Kalp Yetersizliğinde Ayırıcı Tanı</b>	<b>9</b>
<b>2.7. Akut Kalp Yetersizliğinde Laboratuvar</b>	<b>10</b>
<b>2.7. 1. Elektrokardiyografi (EKG)</b>	<b>10</b>
<b>2.7. 2. Göğüs röntgenogramı (Teleradyografi)</b>	<b>10</b>
<b>2.7. 3. Ekokardiyografi</b>	<b>10</b>
<b>2.7. 4. Biyokimyasal Tetkikler</b>	<b>11</b>
<b>2.7. 4.1. Troponin</b>	<b>12</b>
<b>2.7.4.2. D-dimer, CRP ölçümleri, pentraksin ölçümü</b>	<b>13</b>
<b>2.7.4.3. Atrial ve Beyin Natriüretik Peptit</b>	<b>14</b>
<b>2.7.4.4. Adipositokinler</b>	<b>16</b>
<b>2.7.4.4.1. Vaspın</b>	<b>16</b>
<b>2.7.4.4.2. Apelin</b>	<b>18</b>
<b>2.7. 5. Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon</b>	<b>19</b>
<b>2.8. Akut Kalp Yetersizliğinde Tedavi</b>	<b>19</b>
<b>2.8.1. Genel Önlemler</b>	<b>20</b>

<b>2.8.2. İlaç Tedavisi</b>	<b>21</b>
<b>2.8.3. Aygıtlar ve Transplantasyon</b>	<b>23</b>
<b>2.8.4. Hastaneden Çıkış ve Uzun Dönemde Tedavi</b>	<b>24</b>
<b>3.MATERYAL METOD</b>	<b>26</b>
<b>3.1. Hastalar</b>	<b>26</b>
<b>3.2. Biyokimyasal Tetkikler</b>	<b>27</b>
<b>3.3. İstatistiksel analiz</b>	<b>27</b>
<b>4.BULGULAR</b>	<b>28</b>
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>6.KAYNAKLAR</b>	<b>40</b>

## TABLÖLAR

**Tablo-1:** Kalp yetersizliğinin ortaya çıkışına neden olan durumlar

**Tablo-2:** Akciğer ödeminin patojenetik sınıflandırması

**Tablo-3:** Akut kalp yetersizliğinde semptom ve bulgular

**Tablo-4:** Akut akciğer ödemli hastalarda anamnez

**Tablo-5:** Kalp yetersizliğinde bakılan biyobelirteçler

**Tablo-6:** Akut kalp yetersizliği tedavisinde yapılacak tedavi seçenekleri

**Tablo-7:** Hastaya hastaneden çıkışında yapılacak öneriler

**Tablo-8:** Tüm olguların demografik, klinik ve biyokimyasal bulguları

**Tablo-9:** Kontrol, hastalarının tedavi öncesi ve sonrasındaki troponin ve adipositokin düzeyleri

**Tablo-10:** Troponin düzeyleri ve ilişkili olduğu parametreler

**Tablo-11:** Pentraksin-3 düzeylerinin ilişkili olduğu parametreler

**Tablo-12:** Vaspinin ilişkili olduğu parametreler

**Tablo-13:** Apelinin ilişkili olduğu parametreler

## ŞEKİLLER

**Şekil-1:** Kalp yetersizliği tanısında natriüretik peptitlerin yeri

**Şekil-2:** Kontrol ve hastalarda tedavi öncesi ve sonrası troponin düzeyleri

**Şekil-3:** Kontrol ve hastalarda tedavi öncesi ve sonrası pentraksin-3 düzeyleri

**Şekil-4:** Kontrol ve hastalarda tedavi öncesi ve sonrası vaspin düzeyleri

**Şekil-5:** Kontrol ve hastalarda tedavi öncesi ve sonrası apelin düzeyleri

**KISALTMALAR**

ACEİ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ACC/AHA	Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti
AKŞ	Açlık kan şekeri
AKY	Akut kalp yetersizliği
AMİ	Akut miyokart enfarktüsü,
ANP	Atrial natriüretik peptit
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri
BNP	Beyin natriüretik peptit
CNP	C-tipi natriüretik peptit
cTn	Kardiyak troponin t
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyogram
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	Hipertansiyon
IV	İntravenöz,
KAH	Koroner arter hastalığı
KKY	Kronik kalp yetersizliği
KMP	Kardiyomiyopati
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı,
KY	Kalp yetersizliği
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MY	Mitral yetersizliği
Mİ	Miyokart enfarktüsü
NSAİ	Non-steroid antienflamatuar ilaç
OLETF	Otsuka long-evans tokushima fatty
PTX-3	Pentraksin-3
TNF	Tümör nekrozis faktör
TY	Triküspit yetersizliği
VKİ	Vücut kitle indeksi

## ÖZET

### KRONİK KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA AKUT DEKOMPANSE DÖNEMDE ve MEDİKAL TEDAVİ SONRASI SERUM VASPIN, APELİN, PENTRAKSİN DÜZEYLERİ ile TROPONİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

**Giriş ve Amaç:** Akut kalp yetmezliğinde troponin düzeyinin yükseldiği, tedavi ile normal seviyelerine düştüğü izlenmiştir. Adipositokinlerin düzeyinde nasıl bir değişimin olduğu ise bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı akut kalp yetersizliğinde troponin, vaspin, apelin ve pentraksin-3 düzeyleri ile medikal tedavi sonrası bu düzeylerde nasıl bir değişim izlendiğini araştırmaktır.

**Metod:** Gözlemsel prospektif çalışmaya akut kalp yetmezliği tanısıyla yatırılan 44 hasta ve 33 kontrol olmak üzere 77 hasta alındı. Kontrollerden ve hastalardan ilk yatış ve hastaneden çıkış öncesi olmak üzere alınan kanlar serumlarına ayrılarak -20 derecede saklandı. Serum troponin, vaspin, apelin, pentraksin-3 seviyeleri enzimatik yöntemle ng/mL cinsinden çalışıldı. İstatistiksel analiz; ki-kare, öğrenci t, eşleştirilmiş t, Mann Whitney U, tek örneklem Kolmogorov-Smirnov, Spearman korelasyon ve çoklu regresyon analiz testleri ile yapıldı.

**Bulgular:** Hasta grubunda erkek cinsiyet ve yaş daha yüksekti. Troponin seviyeleri ve vaspin düzeyleri hastalarda, apelin düzeyi ise kontrollerde yüksek, pentraksin ise her iki grupta benzer düzeydeydi. Tedavi öncesi ve sonrası sadece troponin düzeylerine anlamlı azalma izlendi ( $p=0,023$ ), pentraksinde ise artma izlendi ( $p=0,043$ ). Korelasyon analizlerinde troponin vaspin ( $\beta=-0,560$ ,  $p=0,001$ ), sigara içimi ( $\beta=0,222$ ,  $p=0,014$ ) ve ejeksiyon fraksiyonu ( $\beta=-0,430$ ,  $p=0,006$ ) ile pentraksin apelin ( $\beta=0,187$ ,  $p=0,007$ ) ile vaspin ise troponin ( $\beta=0,467$ ,  $p=0,001$ ) ve sigara içimi ( $\beta=0,278$ ,  $p=0,010$ ) ile bağımsız olarak ilişki göstermekteydi.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçlarına göre troponin düzeylerinin akut dönemde arttığı ve tedavi ile düşme gösterdiği, pentraksin, vaspin ve apelinin düzeylerinin anlamlı değişme göstermediği anlaşılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Apelin, kalp Yetersizliği, pentraksin-3, troponin, vaspin.



## ABSTRACT

### ASSESSMENT of SERUM VASPIN, APELIN, PENTRAXIN and TROPONIN LEVELS in ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE COMPARED to in POST-MEDICAL TREATMENT LEVELS

**Background and aim:** Troponin level increases in acute heart failure and decreases to normal levels with treatment. However adipocytokines remain to be assessed in acute heart failure. The purpose of this study was to investigate serum troponin, vaspin, apelin and pentraxin-3 levels in patients with acute heart failure both before and after medical treatment.

**Method:** Forty-four patients with acute heart failure were included to the study besides 33 control cases. Serum samples were separated from blood samples with drawn at admission and just before discharge and stored at -20°C until analysis both in controls and in patients. Serum troponin, vaspin, apelin, pentaxin-3 levels were measured using an enzyme immunoassay method and were reported as ng/mL. Statistical analysis was performed using chi-square, paired t, student t test, Mann Whitney U, one-sample Kolmogorov-Smirnov, Spearman correlation and multiple regression analysis tests.

**Results:** Male gender was more frequent in patient besides patients were elder than controls. Troponin and vaspin levels were increased in patients; apelin level was increased in controls whereas both groups were similar with regard to pentraxin levels. Statistically significant decrease in serum troponin level ( $p=0.023$ ) was detected besides significant increase in serum pentraxin level ( $p=0.043$ ) with medical treatment in acute heart failure patients. Troponin level was independently associated with vaspin ( $\beta=-0.560$ ,  $p=0.001$ ), cigarette smoking ( $\beta=0.222$ ,  $p=0.014$ ) and ejection fraction ( $\beta=-0.430$ ,  $p=0.006$ ), whereas serum pentraxin level was independently associated with Apelin ( $\beta=0.187$ ,  $p=0.007$ ) and serum vaspin level was independently associated with troponin ( $\beta=0.467$ ,  $p=0.001$ ) and cigarette smoking ( $\beta=0.278$ ,  $p=0.010$ ).

**Conclusions:** Troponin levels increased during the acute phase and decreased with medical treatment contrary to unchanged serum pentraxin, vaspin and apelin levels.

**Key words:** Apelin, heart failure, pentraxin-3, troponin, vaspin.

## 1.GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY) tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, halen yüksek morbitide ve mortalite ile seyretmektedir (1). Yaşla birlikte görülme sıklığı artış göstermekte ve ileri yaşlarda hastaneye yatışların önde gelen nedenini oluşturmaktadır. KY'de ventrikül fonksiyonlarında kötüleşme, hemodinamik yüklenme ve nörohumoral aktivasyon meydana gelir. Artmış nörohumoral aktivasyon; renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu, artmış adrenerjik aktivite ve sitokin salınımına yol açar (2). KY ile başvuran hastalarda; öykü alınması, fizik muayene, elektrokardiyogram, tele ve biyokimyasal parametrelere bakılması ilk yapılacak işlemlerdir. Çalışılacak biyokimyasal parametreler tanının erken konması, tedavi ve prognoz açısından belirleyicidir.

Akut KY veya kronik KY'nin akut alevlenmelerinde, troponin düzeylerinde artış olduğu bilinmektedir (3). Yine artan miyokart gerilimi ve stresine bağlı olarak hem BNP hem de ANP salınımı artmaktadır (4). Dekompanse kalp yetersizliklerinde artmış troponin düzeylerinin, daha uzun hastanede kalış süresi, artmış hastane mortalitesi ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Artmış pentraksin-3 (PTX-3) düzeylerinin aterosklerotik lezyon ilişkisi olduğu da tespit edilmiştir (6,7). Normal ejeksiyon fraksiyonlu (EF) diyastolik KY'li hastalarda da beyin natriüretik peptit [BNP] düzeyleri normal sınırlarda olmasına rağmen PTX-3 düzeyi yüksek bulunmuştur. Ayrıca PTX-3'ün KY'de önemli bir enflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (8).

Vaspin ve Apelin adipositokin ailesi içerisinde bulunmaktadır. Apelin kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde, sıvı homeostazında, damar formasyonu ve hücre proliferasyonunda etkindir (9). İnsan çalışmalarında ise serum vaspin seviyeleri ile insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması arasında anlamlı bir ilişki olduğu bilinmektedir (10). Bu alanda yapılan diğer çalışmalar vaspinin, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı [KAH] ile ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir (11).

Bu çalışmada KY akut alevlenmelerinde troponin, vaspin, apelin ve PTX-3 düzeyleri ve bu değerlerin tedavi öncesi ve sonrasındaki değişimleri araştırıldı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Akut Kalp Yetersizliği Tanımı**

Akciğer interstisyumuna ve alveollere akut olarak sıvı toplanması sonucu gaz alış verişinin bozulması ile KY semptom ve bulgularının aniden ortaya çıkışına akut akciğer ödemi veya akut KY denir. Önceden kalp hastalığı olanda akut alevlenme biçiminde olabilir (kronik KY de akut dekompenzasyon) veya daha önce bilinen bir kalp hastalığı olmayanda akut olarak belirebilir ( akut de novo dekompenzasyon) (12).

Akut KY kalp debisinde ve doku perfüzyonunda azalma, pulmoner kapiller basınçta ve doku konjesyonunda artma ile birlikte olan bir klinik sendromdur. Neden kalbe bağlı veya kalp dışı olabilir. Neden ortadan kaldırılabilirse tablo geriye dönebilir veya kalıcı yıkım ile kronik KY'e dönüşebilir.

### **2.2. Akut Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi**

Ülkelerin nüfuslarının % 2'sinin KY tanısı aldığı, Avrupa'da 6,5 milyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 milyon, Japonyada 2,4 milyon, Türkiyede 1,4 milyon kişide KY olduğu düşünülmektedir. Tüm dünyada yılda 1 milyon yeni olgu KY tanısı almaktadır. Hastaneye ilk yatıştan sonraki 5 yılda mortalite % 75 ile çoğu kanser türlerinden daha yüksektir.

Prevalans yaşla birlikte artar ve 45 yaşından önce enderdir. Her dekatta ikiye katlanır ve 85 yaşından sonra %10'a yaklaşır. Kalp yetersizliği gelişmiş olguların yarısı 75 yaşın üzerinde olmakla beraber 2035'te her 4 kişiden birinin 65 yaş üzerinde olacağı tahmin edilmektedir (13,14).

Akut KY klinikte hastane kabullerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturur ve hastanede kalış süresi 8-10 gündür (14). Diğer önemli yanı sık tekrarlamasıdır. Euro Heart Failure Survey'e göre hastaneye yatan olguların %24'ü çıkıştan sonraki ilk 3 ayda tekrar hastaneye yatırılarak tedavi altına alınır. Mortalite, morbidite ve tedavi maliyeti oldukça yüksektir (15-17).

### 2.3. Akut Kalp Yetersizliği Etyopatogenezi

Kalp yetersizliği etiyolojisi, presipitan faktörler ve diğer hastalıkların varlığı takip ve tedavi açısından önemlidir ve tüm hastalarda araştırılmalıdır. Kronik KY miyokardiyal disfonksiyon, aritmi, kapak hastalıkları, perikart hastalıkları veya ritm bozukluklarına bağlı olabilir.

**Tablo-1:** Kalp yetersizliğinin ortaya çıkışına neden olan presipite edici durumlar

---

#### 1. Akut KY yapan kalbe bağlı nedenler

- a. Atriyal fibrilasyon
- b. Diğer supraventriküler ve ventriküler aritmiler
- c. Hipertansiyon
- d. Bradikardi
- e. MY/TY oluşması veya mevcut MY/TY derecesinde artma
- f. Miyokart iskemisi (Mİ dahil ve genellikle asemptomatik)
- g. Önyük'ün aşırı düşürülmesi ( ACEİ ve diüretik ilaçlarla)

#### 2. Akut KY yapan kalp dışı nedenler

- a. Tedavi önerilerine uyulmaması,
- b. Yeni eklenmiş veya uygunsuz ilaç kullanımı ( amiodaron dışı antiaritmik, kalsiyum antagonistleri, NSAİ, titre edilmeden veya endikasyonsuz başlanan beta blokerler, tuz tutucular )
- c. Böbrek işlevinde bozulma (aşırı diüretik kullanımı)
- d. Tiroit işlevinde bozulma ( amiodaron etkisi?)
- e. Enfeksiyon
- f. Pulmoner emboli
- g. Aşırı alkol tüketimi
- h. Anemi (gizli kanama)

---

Akut KY, kalp ve kalp dışı nedenlerden kaynaklanabilir. Bu nedenler tablo-1'de gösterilmiştir. Akut de novo dekompenzasyon en sık (%60) KAH zemininde gelişir. Bunun da büyük çoğunluğunu akut koroner sendromlar sonrası gelişen pumoner ödem ve kardiyojenik şok kliniği oluşturmaktadır. Eskiden tıbbi ve cerrahi olanakların yetersizliği nedeniyle daha çok romatizmal, hipertansif ve onarılmamış konjenital anomaliler KY

nedeni iken, günümüzde KY'nin en önemli sebepleri olarak KAH ve noniskemik kardiyomiyopati (KMP)'ler öne çıkmıştır.

#### **2.4. Akut Kalp Yetersizliğinde (AKY) Fizyopatoloji**

AKY'nde esas olay akciğerlerde hızlı sıvı birikmesidir. Alveolokapiller membran kapiller endoteli, alveolar epitelyum ve interstisyel bölgeden oluşur. Bu membranın iki yanında hidrostatik basınç farkı olduğu zaman, su ve erimiş maddeler kitle etkilerinden dolayı kapiller membrandan doku aralığına geçer. Hidrostatik basıncı arttıran olaylar damar dışına sıvı çıkışını arttırır. Maddenin molekül ağırlığı, kapiller membranın yarık porlarından geçemeyecek kadar büyükse, o madde molekülün hareketinin engellendiği noktada bir onkotik veya osmotik basınç oluşturur. Osmotik basınç ise sıvının damar içerisinde kalmasını sağlar. Damar ve doku arasındaki hidrostatik ve osmotik basınç arasındaki denge önemlidir. Bu dengenin hidrostatik basınçta artış, onkotik basınçta azalma ile bozulması, akciğer kapiller geçirgenliğinde artma veya lenfatik akımın azalması akciğer ödeminin esas fizyopatolojisini oluşturur (Tablo-2).

Normal pulmoner kapiller hidrostatik basınç istirahatte 7-12 mmHg'dir. Normal plazma onkotik basıncı ise 25-30 mmHg arasındadır. Sol kalp yetersizliği veya mitral darlığı gibi pulmoner kapiller basıncın plazma onkotik basıncını aştığı durumlarda pulmoner kapillerlerden akciğer interstisyumuna doğru sıvı çıkışı başlar. Bu geçen sıvı lenfatik drenaj aracılığı ile uzaklaştırılmaya çalışılır. Sıvı birikimi lenfatik drenajdan daha fazla olursa akciğer ödemi meydana gelir. Akut kalp yetersizliğinde veya kronik kalp yetersizliğinin akut alevlenmelerinde en sık neden pulmoner kapiller hidrostatik basınç artışıdır.

Pulmoner venöz basınç artışı olmadan pulmoner onkotik basınç azalmasına bağlı akciğer ödemi daha az sıklıkta gelişir. Klinikte bu tür akciğer ödeminde hipoalbuminemiye yol açan hastalıklar örnek olarak verilebilir. Akut akciğer ödeminin diğer bir az görülen şekli de erişkin respiratuar sıkıntı sendromu denilen alveolokapiller membranın permeabilitesinin bozukluğu ile karakterize nonkardiyojenik akciğer ödemidir. Muhtelif tıbbi ve cerrahi hastalıklar (pankreatit, sepsis, şoklar, ilaç duyarlılıkları gibi) zemininde gelişebilir. Daha nadir olarak lenf damarların dreanajını bozan (silikozis, akciğer transplantasyonu, lenfanjitis karsinomatoza gibi) durumlarda da akciğer ödemi gelişir. Akut olarak pulmoner kapiller basınç 18 mmHg'ı aşarsa, lenfatiklerin kompensatuar gücü aşılır, interstisyel alanlarda sıvı birikir, ödem oluşur. Bir grup akciğer ödeminin nedeni ise

tam bilinmemektedir. Yüksek irtifalarda, narkotik alımı, eklampsi ve kardiyoversiyon gibi durumlarda akciğer ödeminin nedeni tam olarak bilinmemektedir (18-21).

Akciğerlerde sıvı birikiminin üç dönemi vardır. **Birinci dönemde (Evre I)** pulmoner kapillerlerden interstisyuma geçen sıvı artışı endotel aralıklarını genişleterek daha çok sıvı geçişine neden olur. Geçen sıvı lenfatik dreanajın 10 kata kadar artışı ile tolere edilir ve interstisyumda sıvı birikmez. Lenfatik akım artışı pulmoner interstisyumdaki basınç reseptörlerini uyarır. Buna bağlı hastada hafif taşipne gelişir. Hastada klinik ve radyolojik önemli bir bulgu yoktur. Radyolojik olarak akciğer üst loplara giden venler genişler ve geyik boynuzu görünümü olur.  $PaO_2$  ve  $PaCO_2$  normalin altındadır. **İkinci dönem (Evre II)** akciğer interstisyumuna geçen sıvı ve kolloid miktarı lenf drenaj miktarını geçmesi halinde başlar ve interstisyumda sıvı birikir. Hastada taşipne belirginleşir, huzursuzluk, endişe ve hava açlığı ortaya çıkar. Radyolojik olarak akciğer parankiminde Kerley B çizgileri ve vasküler yapılarda belirginleşme izlenir. **Üçüncü dönem veya alveoler ödem dönemi (Evre III)**, intravasküler bölümde devam eden sürekli basınç artışı, makromoleküller ile birlikte eritrositlerin de damar dışına çıkmasına ve interstisyel basıncın daha da artmasına yol açar. Bu basınç artışı, alveol içini döşeyen ve sıkı bağlantılarla birbirine bağlanmış olan alveolokapiller septum bağlantılarını zorlar. Sonuçta sıvı, hücre ve bazı makromoleküller alveol içine geçer. Ventilasyon bozular,  $PaO_2$  düşer,  $PaCO_2$  artar. Alveol ödeminin sonuna doğru tüm alveol ve terminal bronşöller ödem sıvısıyla dolar. Hipoksi ve hiperkalemi belirginleşir. Acil tedavi edilmez ise asidoz ve hipoksi ile solunum durur.

Akciğer ödeminde kan akımında da değişiklik olur (redistribution). Normal akciğer üst bölgelerine kan akımı az iken akciğer ödeminde alt kısımdaki damarlarda vazokonstriksiyon sonucu yukarılara doğru kan akımı yer değiştirir.

**Tablo-2:** Akciğer ödeminin patojenetik sınıflandırması

---

1. Hidromekanik denge bozukluğu
    - a. Pulmoner kapiller basıncın artması
      - i. Pulmoner venöz basınç artışı (mitral darlığı, sol kalp yetersizliği)
      - ii. Pulmoner arter basıncı artmasına bağlı kapiller basınç yüksekliği
    - b. Plazma onkotik basıncının düşüklüğü (hipoalbuminemi)
    - c. Pulmoner interstisyum negatif basıncında artma
  2. Alveolo-kapiller membran permeabilitesinin bozukluğu
    - a. Enfeksiyonlar
    - b. İn hale edilen toksik ajanlar
    - c. Travma
    - d. Sıvı aspirasyonu
    - e. Şok akciğeri
    - f. Akut hemorajik pankreatit
    - g. Hematolojik hastalıklar
    - h. Akut radyasyon pnomonitisi
    - i. İmmunolojik hastalıklar
    - j. İlaç zehirlenmeleri
    - k. Bazı zehirler
    - l. Üremi
    - m. Endojen vazoaktif maddeler
  3. Akciğerlerin lenf drenajında bozukluk
    - a. Lenfanjitis karsinomatosa
    - b. Silikozis
    - c. Akciğer transplantasyonu
  4. Diğerleri
    - a. Yüksek irtifa hastalığı
    - b. Nörojenik
    - c. Aşırı narkotik
    - d. Pulmoner embolizm
    - e. Eklampsi
    - f. Elektriksel kardiyoversiyon
    - g. Genel anestezi
    - h. Kardiyopulmoner bypass cerrahisi
-

## 2.5. Klinik Bulgular

KY'de semptom ve bulgular zengin ve değişken olabilir. Alveol boşluklarında sıvı birikimine bağlı bulguların yanı sıra temelde bulunan kalp hastalığının bulgularına da rastlanılır. (Tablo-2). Hasta son derece sıkıntılı, ajite, huzursuz ve ölüm korkusu içerisinde. Nefes alamama ve baygınlık hissi en yaygın şikâyetlerdir. Hastalar tarafından yeterince hava alamama, hava açlığı veya yetersiz nefes alma hissi olarak tarif edilir. Taşipne ve ortopne, siyanoz, bol ve soğuk terleme, öksürük sıklıkla vardır.

Klinik bulgular akciğer ödemi gelişme evrelerine göre değişir. Birinci dönemde taşipne ve efor dispnesi en çok rastlanılan bulgudur. Klinik bulguların azlığı ve silikliği yüzünden çoğu zaman tanı konulamaz. Fizik muayenede akciğer bazallerinde inspiyum ortasında raller duyulabilir. İkinci dönemde hastada daha belirgin nefes darlığı, ortopne ve taşipne vardır. Hasta sıkıntılı, endişeli ve ölüm korkusu içindedir. Kalp debi düşüklüğüne ve sempatik sistem aktivasyonuna bağlı soğuk terleme gelişir. Hasta, yatağın kenarına oturmuş, ayaklarını aşığı sarkıtmış ve tüm yardımcı solunum kaslarını çalıştırmaktadır. Hasta yorgun ve balgam çıkaramadığından şikâyetçidir. Fizik muayenede pulsus alternans, akciğer orta-üst zonlarına kadar yayılan yaş raller ve S<sub>3</sub> duyulur. Üçüncü dönemde belirgin hipoksi ve son dönemde hiperkapni mevcuttur. Hasta aşırı panik ve sıkıntı içindedir. Bronkospazmın eklenmesi nedeniyle solunum zorlu, hırıltılı ve nargile sesi gibidir. Deri soğuk ve siyanozedir. Kanlı köpüklü balgamlı öksürük ve dinlemekle tüm akciğerlerde yaş raller duyulur. Bronkospazmdan ötürü bu yaş rallere kaba ronflan raller de eşlik eder. Bazı hastalarda akciğer ödemeine rağmen ral duyulmayabilir. İntersitisyel ödem belirtisi olarak tanımlanan bu durum çok hızlı gelişmiş KY ve sıklıkla akut miyokart enfarktüsü [AMI]'ne bağlıdır. Hasta nefes darlığı içinde olduğu halde akciğerlerde hiçbir ral duyulmaz. Çünkü ödem interstisyeldir ve alveollere henüz sıvı sızmamıştır (22-25).

Fizik muayenede dilate sol ventrikülü olan hastalarda yer değiştirmiş ve diffüz bir apikal vuru da palpe edilir. Şiddetli pulmoner hipertansiyon varlığında sol parasternal sağ ventrikül vurusu ve 2. kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme görülebilir (25).

Arter ve venöz sistem muayeneleri de önemlidir. Nabız artışı, düzensiz oluşu, kalp yetersizliğinin etyolojisi (atrial fibrilasyon, aort yetersizliği gibi) ve dekompanasyon hakkında bilgi verir. Bilateral karotis arterlerde azalmış ve gecikmiş (pulsus parvus et tardus) nabız, şiddetli aort stenozuna işaret ediyor olabilir. Zayıf nabız düşük kardiyak debiyi düşündürür. Taşikardi ile birlikte pulsus alternans, sol kalp yetersizliğini



düşündürür. Kapiller geri-doluşun yetersiz oluşu ve soğuk ekstermitelerin varlığı kardiyak debideki şiddetli azalmaya işaret eder. Juguler venöz basıncın muayenesi özellikle kalp yetersizliğinde diüretik dozunu ayarlama önemlidir. Belirgin V dalgası, şiddetli triküspit yetersizliğinde görülür ve sıklıkla pulsatil karaciğer eşlik eder. Ayrıca periferik ödem, staz dermatiti ve ülserleri kalp yetersizliğinde görülebilir.

Dinlemekle 3. kalp sesi en sık duyulan bulgudur. KAH, hipertansiyon [HT] veya aort darlığında S4 duyulur. Ayrıca kalp kapak hastalıkları ve konjenital kalp hastalıklarının üfürüm duyulabilir. Kronik kompanse kalp yetersizliğinde akciğer muayenesi göreceli olarak normal olabilir. Pulmoner konjesyon varlığında akciğer muayenesinde raller duyulabilir. Pulmoner ödemi olan hastalarda wheezing de oluşabilir ve pulmoner efüzyonların varlığında solunum sesleri azalabilir veya perküsyonda matite alınabilir. Şiddetli pulmoner konjesyon vakalarında hasta bariz takipneik olabilir.

**Tablo-3:** Akut kalp yetersizliğinde semptom ve bulgular

- 
- **Semptomlar:**
    - Yorgunluk
    - Dispne
    - Ortopne
    - Paroksizmal Nokturnal Dispne
    - Göğüs ağrısı
    - Gastrointestinal semptomlar
  - **Bulgular**
    - Anksiyete/Ölüm korkusu
    - Soluk, soğuk cilt
    - Taşipne
    - Konfüzyon
    - Ödem
    - Hipertansiyon
    - Raller
    - Ronkus
    - Taşikardi
    - S3 gallop
    - Juguler Venöz Dolgunluk
    - Pembe köpüklü balgam
-

## 2.6. Akut Kalp Yetersizliğinde Ayırıcı Tam

Ayırıcı tanıda; akut akciğer ödeminin tanınması, altta yatan primer hastalığın saptanması (Tablo-2) ve presipite edici faktörlerin (Tablo-1) tayin edilmesi şeklinde bir yaklaşım sergilenmelidir. Klinikte en erken yapılması gereken kardiyojenik ve nonkardiyojenik akciğer ödemi olup olmadığının ayrılmasıdır. Bunun için ayrıntılı bir anamnez ve klinik muayene ile birlikte laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi gerekir. Öncelik hastanın tedavisinin başlanılmasına verilmelidir. Gerekirse hastanın klinik durumu rahatladıktan sonra ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Akut akciğer ödemi sıklıkla sol ventrikül yetersizliği sonucu gelişir. Bu nedenle KY'nin altta yatan sebepleri ile ilgili sorular ve tablo-4'teki bilgiler doğrultusunda anamnez yönlendirilmelidir.

**Tablo-4:** Akut akciğer ödemli hastalarda anamnez

<b><u>Kategori</u></b>	<b><u>Önemli hususlar</u></b>
Mevcut hastalığın hikâyesi	Kalp yetersizliğinin semptomları Kalp hastalığının hikayesi Toksik inhaler veya dumanla karşılaşma Presipite eden faktörler Enfeksiyonlar Yüksek irtifaya çıkma
Geçmiş tıbbi hikâye	Akciğer hastalığı hikayesi Göğse radyoterapi uygulanması
Aldığı ilaçlar	Hipertansiyon ilaçları Kalp yetersizliği ilaçları
Sistemlerin gözden geçirilmesi	Konstitüsyonel (Kilo alma) Kardiyovasküler Pulmoner

Akut KY ile en çok karışan durumların başında astım bronşiyale gelir. Astımda ekspiryum uzamıştır ve wheezing sık duyulur. Akut akciğer ödeminde ise inspiryumda zorluk belirgindir. Akciğerlerin dinlenmesinde hem ekspiryum hem de inspiryumda raller ve wheezing duyulur, ekspiryum uzamıştır. Göğüs ön ve arka çapı artmış, diyafram aşağı doğru yer değiştirmiştir. Akciğer bazallerinde perküsyonla hiperrezonans sözkonusu iken

akciğer ödeminde matite alınır. Bilinen bir kalp hatalığının varlığı yahut akut olarak gelişen Mİ, sol KY presipite eden faktörlerin tespiti ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Fizik muayenede düşük kalp debisi bulgularının saptanması (ekstremitelerde soğukluk, vücudun uç kısımlarında solukluk, derinin soğuk ve terli oluşu), boyunda venöz dolgunluk, akciğerlerde yaygın yaş raller, dinlemekle S3 duyulması, teled kardiomegali ve konjesyon bulguları, EKG'de kardiyak etkilenmeyi gösteren ritim bozuklukları, kardiyak enzimlerde yükselme, ekokardiyografide ventrikül işlevinde bozulmalar, kapak lezyonlarının görülmesi, kateterde pulmoner kapiller kama basıncının 18 mmHg'dan yüksek olması kardiyojenik akciğer ödeminin düşündürür.

Nonkardiyojenik akciğer ödeminde başlangıç sinsidir. Altta yatan çeşitli hastalıklar olabilir. Fizik muayenede ekstremiteler sıcak, boyunda venöz dolgunluk görülmez, akciğer dinlenmesinde daha çok kuru raller duyulur, kalp oskültasyonu normaldir. EKG, kardiyak enzimler normal, kapiller kama basıncı 18 mmHg'nın altındadır (26).

## **2.7. Akut Kalp Yetersizliğinde Laboratuvar**

### **2.7.1. Elektrokardiyografi (EKG)**

KY'de EKG sadece %13 oranında normal olabilir ve sıklıkla taşikardiktir. Altta yatan etiyolojik sebep, tanıya ve tedaviye yön vermede önemlidir. EKG altta yatan iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, perikardiyal efüzyon, infiltratif kalp hastalığı, intraventriküler ileti anomalileri ve taşiaritmileri belirlemede faydalıdır. İntraventriküler ileti gecikmeleri, QRS süresi, QT süresi, T dalgasının durumu prognozla ilişkili EKG bulgularıdır. Kaba ve ince dalgalı AF embolizasyon açısından EKG medikal tedavi seçiminde önemlidir. Elektrolit anormalliğinde meydana gelecek EKG değişiklikleri tanı ve tedavinin takibinde faydalıdır.

### **2.7.2. Göğüs Röntgenogramı (Teleradyografi):**

Kardiomegali, akciğer üst loplara giden venlerde genişleme, hiler damarlarda belirginleşme, akciğer tabanlarında 5-15 mm uzunluğunda yatay Kerley-B çizgileri, akciğer parahiler bölgelerinde 2-3 cm uzunluğunda Kerley-A çizgileri, akciğer loplari arasındaki fissürlerin belirginleşmesi ve plevrada sıvı görülür. Fizik muayene bulguları ile akciğer radyolojik bulgularının gelişmesi arasında yaklaşık 48-72 saatlik bir süre vardır ve bu nedenle erken dönemde tanıda yeri yoktur.

### 2.7.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi akut KY'nin teşhis, tedavi ve takibinde en faydalı laboratuvar incelemesidir. Her yerde rahat ulaşılması, kullanım kolaylığı, etkinliği ve zararsız olması ekokardiyografi kullanımını kolaylaştırmaktadır. İki-boyutlu ve Doppler ekokardiyografinin kalp yetersizliği ile başvuran hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu [EF], sol ventrikül boyutu, duvar kalınlıkları ve kapak işlevlerini değerlendirmek için ilk değerlendirmesinde uygulanması önerilmektedir. Ventrikül duvar hareket bozuklukları, biventriküler hipertrofi, konjenital kalp hastalıkları, infiltratif kalp hastalıklarının belirlenmesi, kapak hastalıklarının tespiti, sağ ventrikül patolojilerinin belirlenmesi, perikardiyal efüzyon, diyastolik kalp yetersizliğinin teşhisi ve takibinde ekokardiyografik inceleme önemlidir. Son kılavuzlar KY ve/veya kardiyak işlev bozukluğu tanısının ekokardiyografiyle doğrulanmasını zorunlu kılmaktadır (27).

### 2.7.4. Biyokimyasal Tetkikler

KY'nde bakılan başlıca biyobelirteçler tablo-5'te yer almaktadır (28). Her hastada hematolojik testler, karaciğer, böbrek fonksiyonları, elektrolitler, kan şekeri, kan lipit parametreleri, kardiyak hasar belirteçlerine bakılmalıdır. Gerekirse veya presipite eden faktörlerin belirlenmesi için tiroit fonksiyon testleri, D-dimer, natriüretik peptitler ve diğer parametreler istenebilir.

**Tablo-5:** Kalp yetersizliğinde bakılan biyobelirteçler

<b>Rutin</b>	Sodyum, BUN, kreatinin, albumin, bilirubin, ürik asit, hemoglobin, tiroit fonksiyon testleri
<b>Nörohormonal</b>	Katekolaminler, sistatin-C, endotelin 1, vazopressin, adrenomedullin, PRA, ang II, aldosterone, ANP, MR proANP, BNP, CNP, seks-hormonu bağlayıcı globulin, kardiyotrofin-1, (mid-regional pro-) adrenomedullin, ürotensin II, ürokortin
<b>Metabolik</b>	Leptin, adiponektin, resistin, ghrelin, apelin, insulin-benzeri büyüme faktörü 1
<b>Remodeling</b>	MMP-2, MMP doku inhibitörleri, kollajen propeptidler, troponin
<b>İnflamatuvar</b>	CRP, TNF-alfa, Fas, IL-1, IL-6, IL-18, eriyebilir ST2 reseptörü, neopterin, miyeloperoksidaz, galektin-3, yağ asidi bağlayıcı globulin, growth differentiation factor-15 (GDF-15), osteopontin
<b>Oksidatif Stres</b>	Okside LDL, idrar ve plazma malondialdehitleri, kortizol

Kalp yetersizliğinde anemi (hematokrit <%25) hem bir neden hem de bir presipite edici faktör olabilir. Orta-ileri anemi varsa iskemik kalp hastalığını şiddetlendirebilir. Nadiren şiddetli anemi, yüksek debili kalp yetersizliğine neden olabilir. Kronik kalp yetmezliğinde sıklıkla görülebilen enfeksiyon durumunda lökositoz varlığının belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte de tam kan sayımı önemlidir.

Elektrolitler çoğunlukla normaldir. Ancak ilaç kullanımı (ACEİ veya diüretik) dilüsyon veya nörohumoral aktivasyon sonucunda hiponatremi, hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hiperkalemi görülebilecek bozukluklardır.

Sağ KY sonucunda karaciğer konjesyonuna bağlı olarak karaciğer fonksiyonları bozulabilir. Karaciğer enzimleri (AST veya ALT), protrombin zamanı, total bilirubin, albumin ve total protein bakılması yol göstericidir. Karaciğer enzimleri normalin birkaç mislinden on katına kadar yükselebilir, ancak tedavi ile düzelir.

Renal yetersizlik ve nefrotik sendrom, kalp yetersizliğine benzer semptomlarla ortaya çıkabilir. Ayrıca kronik KY ve akut dekompanasyonda hipoperfüzyona bağlı renal disfonksiyon gelişebilir. BUN, kreatinin, ürik asit, tam idrar tetkiki, glomerüler filtrasyon hızı gibi parametreler hastaların monitörizasyonunda önemlidir. Diyabet; kalp yetersizliğinde neden ve presipite eden faktör olabilir. Dislipidemi de KAH risk faktörü olduğundan değerlendirilmelidir. Atriyal fibrilasyonu olan ve yaşlı hastalarda tiroit fonksiyon testleri önemlidir. Hipertirodi ve hipotiroidi kalp yetersizliğinin tetikleyicisi veya sebebi olabilir.

#### **2.7.4.1. Troponin**

Kardiyak troponin t (cTn) yüksek duyarlılık ve spesifitede minör miyokardiyal hasar belirteçidir. İleri KKY'de geç dönemde ve progresif olarak artmakta ve kardiyovasküler olay risk artışı ile ilişkilendirilmektedir (29). Kalp yetersizliği olan hastaların yaklaşık %50'sinde hem akut dekompanasyon fazında, hem de kronik kompanzasyon döneminde cTn yüksekliği izlenebilmektedir (30-35). cTn yüksekliğinin kesin mekanizması bilinmemektedir; ancak, birden fazla faktörle ilişkili olduğu düşünülmektedir (sol ventrikül hipertrofisi, miyokardit, eşlik eden renal yetersizlik veya kalp yetersizliği sürecinde meydana gelen nörohumoral değişiklikler, vb.). Patofizyolojisi tam olarak bilinmese de, kalp yetersizliği olan hastalarda cTn düzeyi yüksekliği miyosit bütünlüğünün bozulduğunun işaretidir. Koroner iskemi ile birlikte görülmesi nadirdir. Çoğunlukla kalp yetersizliği sürecindeki cTn düzeyi yüksekliği koroner iskemiden bağımsızdır. Kalp yetersizliğinde, cTn düzeyi yüksekliğinin daha düşük eaksiyon

fraksiyonu, bozulmuş hemodinamik parametreler ve artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hatta kompanse kalp yetersizliğinde artmış cTn düzeyinin ölüm riski veya hastaneye yatış oranında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (36).

Bu nedenle, cTn düzeyi yüksekliği kalp yetersizliğinde prognostik bir parametre olarak kabul edilmekte ve bu grup hastaların daha agresif tedavilerden yarar görebileceği düşünülmektedir (36).

#### **2.7.4.2. D-dimer, CRP ölçümleri, pentraksin-3 ölçümü**

Akut alevlenme ve dekompanzasyon durumlarında eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ölçülmesi tedavide yol gösterici olabilir. Özellikle akciğer kökenli patolojilerden pulmoner emboli ayırıcı tanısında D-dimer ölçümü faydalıdır.

Pentraksinler doğal immün sistemin kritik komponentleridir. PTX-3, C-reaktif protein (CRP) ile aynı aileden olan yeni tanımlanmış enflamatuar bir belirteç olup endotelial hücreler, düz kas hücresi ve makrofajlardan salgılanmaktadır. PTX-3 anjiyogenezi inhibe etmekte, restenoz sürecini ilerletmektedir. Artmış PTX-3 kan düzeyleri ile aterosklerotik lezyon varlığının ilişkisi gösterilmiştir (6). Ayrıca kronik KY hastalarının risk stratisfaksiyonunda prognostik öneme sahiptir ve artmış kan düzeyleri ile artmış kardiyovasküler olay birlikteliği gösterilmiştir (37-38).

PTX-3'ün enflamatuar reaksiyonların düzenlenmesinde ve apoptotik hücrelerin temizlenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (39-41). Peri ve arkadaşları böbrek fonksiyonları normal ve AMİ geçirenlerde PTX-3 ve CRP arasında ilişki bulamamışlardı (41). PTX-3'ün doğal bağışıklığın ve enflamasyonun primer bölgesel aktivasyonunun hızlı bir belirteci olabileceğini, PTX-3'teki artışın, bu molekülün Mİ sonrası kardiyak miyositler tarafından üretilmesine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (41). Bununla beraber, aynı grup, sistemik enflamasyonu olan yoğun bakım hastalarında PTX-3 ve CRP arasındaki ilişkiyi göstermiştir (42).

Birçok çalışmada, Mİ (41), romatoid artrit (43) ve sepsis (42) gibi hastalıklarda plazma PTX-3 değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir

Diyabetik nefropatili hastalarda işlev bozukluğunun bağımsız belirleyicileri olarak yaş, cinsiyet, serum albümin ve diyabetin yanında artmış PTX-3 düzeyi de tespit edilmiştir (44). PTX-3'ün in vivo kinetiğini belirlemek için yapılan çalışmalarda lipopolisakkarit uygulanan farelerin iskelet kasında, overlerinde ve kalp kasında PTX-3'e

rastlanılmıştır. PTX-3 gen regülasyonu açısından % 92 gibi yüksek bir oranda insan ve fareler benzerlik göstermektedir (45).

PTX-3 ün lokal üretimi ilerlemiş aterosklerotik plaktan gerçekleşir (46). PTX-3 ün plazma seviyeleri oldukça düşük düzeydedir <2 ng/ml fakat enfeksiyon durumlarının da yer aldığı birkaç patolojik olayda seviyeleri artar (47).

Yapılan bir pilot çalışmada PTX-3 seviyeleri Mİ'nü takip eden 6-8 saatte hızlıca zirve seviyelere ulaşırken CRP'nin zirve seviyelere ulaşması 24. saati bulur. Bununla birlikte Mİ'nde PTX-3 ve CRP seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (41). Yapılan başka bir geniş çalışmada iskemik kalp hastalığında PTX-3 seviyelerinin prognoza etkisi araştırılmış ve yüksek PTX-3 seviyeleri hastaların derecelendirilmesinde ve uzun dönemde gelişebilecek iskemik kardiomyopatinin temelini oluşturduğu konjestif KY'nin belirlenmesinde kullanılacağı belirtilmiştir (42).

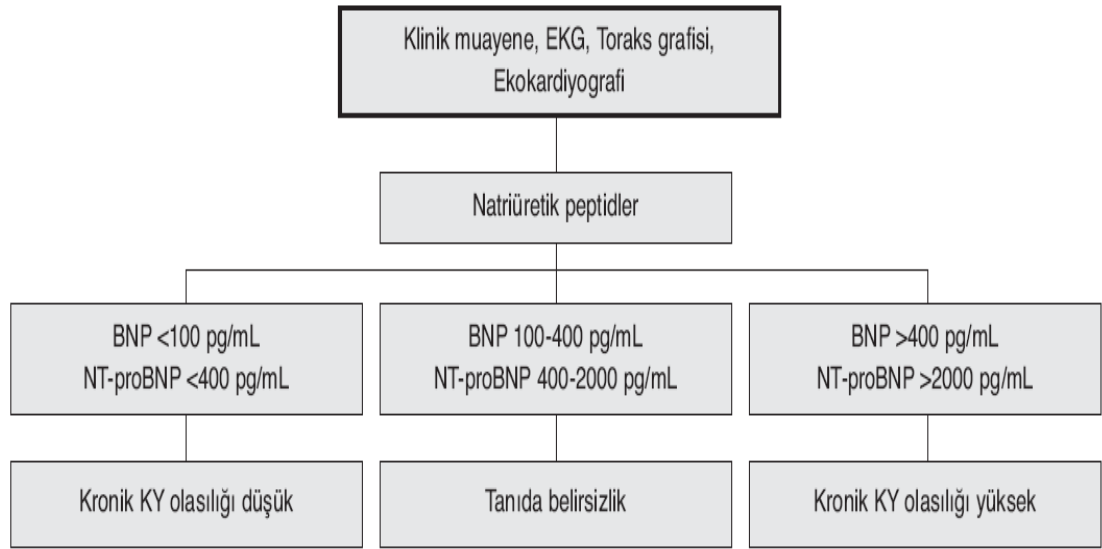
Muller ve arkadaşları 103 hastalık seride insanlarda yüksek PTX-3 seviyesi ile sepsisin mortalitesi ve morbitidesi arasında oldukça anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (47). Küçük damar vaskülitlerinde, sistemik skleroziste, SLE, RA, Wegener Granulomatozis, Churge Strauss Sendromu'nda yüksek serum PTX-3 düzeylerine rastlanılmıştır ve ayrıca bu hastalıklarda PTX-3 seviyeleri tedaviye yanıtın ve hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır (48).

#### **2.7.4.3. Atriyal Natriüretik Peptit (ANP) ve Beyin Natriüretik Peptit (BNP)**

Kalp yetmezlikli hastalarda plazma ANP ve BNP seviyelerinde artış meydana gelir. ANP atriyal basınçtaki artışa bağlı olarak atriyalardan salgılanır. Natriüretik peptitler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı hacmini regüle ederler. İlk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmesi sebebiyle beyin natriüretik peptit adı verilmiştir (49). Oysa takip eden araştırmalarda BNP'nin kardiyak kökenli olduğu ve yüksek konsantrasyonlarda miyokartta bulunduğu ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (50).

Bir diğer natriüretik peptit olan C-tipi natriüretik peptidin [CNP] kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin ise minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki gösterdiği düşünülmektedir (50). BNP'nin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla beraber kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Hem BNP hem de ANP kalpte artan duvar gerilimi ve stresine yanıt olarak salınır (51,52). Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artmaktadır (51,52). Artmış duvar gerilimi pek çok kardiyak hastalığın ortak paydası olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri

bu hastalıkların “klinik belirteci”olarak hizmet edebilir. Depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan ANP’den farklı olarak BNP’nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu da BNP’yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptitlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır. Ventriküllerden salınan BNP miktarının volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olarak arttığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (53,54). Natriüretik peptitler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyona sebep olarak kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar (55,56). Merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileri vardır ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azaltırlar (57,58). Renin, anjiyotensin, aldosteron sistemini inhibe ederler (59,60). BNP’nin miyokart üzerindeki doğrudan gevşetici etkisinin yanında kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri de saptanmıştır.



**Sekil-1:** Kalp yetersizliği tanısında natriüretik peptitlerin yeri<sup>[61]</sup>

Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup asemptomatik seyreden hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptit yükselmesiyle karakterize nörohümorale aktivasyon artışının olduğu gösterilmiştir (12). Asemptomatik evrede ve kalp yetmezliği gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografik inceleme planlanmış olan



olgularda eş zamanlı BNP düzeyine bakıldığında; olguların yarısında sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmış ve BNP düzeyi bu hastalarda normal sistolik fonksiyonlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (12,52).

BNP, ekokardiyografik ve klinik olarak saptanan KY tanısı ile yüksek derecede korelasyon göstermesi üzerine, ACC/AHA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında KY tanısında değerli bir yöntem olarak yerini almıştır (61,62). Laboratuarda bakılan natriüretiklerin AKY tanısındaki yeri şekil-1'de gösterilmiştir.

#### **2.7.4.4. Adipositokinler**

Son yıllarda yapılan birçok çalışma gösterdi ki yağ dokusu dolaşıma giren ve hedef dokuları etkileyen birçok biyoaktif maddeleri sentezler (63). Bunlar; adiponektin (64), leptin (65), tumor nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) (66), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (67), IL-6 (68), resistin (69), visfatin, omentin, apelin içeren medyatörler adipokinler olarak isimlendirilir (70).

Yağ doku kaynaklı faktörler, damar duvarlarında endotelial hücreler, arteriyel düz kas hücreleri ve makrofajların fonksiyonlarını etkilemek suretiyle damar duvar homeostazisini etkileyebilirler (71). Adipokinlerin aynı zamanda aterosklerotik plaklarda da bulunması bu araçların aterosklerotik lezyonlarda endokrin etkilerine ilave olarak lokal etkilerini de düşündürür (71).

##### **2.7.4.4.1. Vaspin**

Serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olan vaspin (visseral adipoz tissue-derived serpin), son yıllarda keşfedilen ve viseral yağ dokusundan salınan bir adipositokindir. İlk olarak abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize tip 2 DM'lu hayvan modelleri olan Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) kobaylarından izole edilmiştir (72). OLETF kobaylarında, obezite ve insülin plazma konsantrasyonları zirve seviyeye ulaştığı zaman viseral adipoz dokuda ekspresyon edilmektedir (72,73).

Vaspinin; leptin, resistin ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu baskıladığı; adiponektin ekspresyonunu ise stimüle ettiği, glikoz ve lipit metabolizmasında regülatuar rol oynadığı bilinmektedir (72,74). Vaspin kronik inflamatuvar süreçte de görev alan bir adipokindir (75). Vücut yağ dokusunun azalması ve diyabetin kötüleşmesi ile serum vaspin ekspresyonu azalmaktadır (76). İnsülin ve proglitazon tedavisi ile vaspin seviyeleri normalize edilebilmektedir (77). Obezlerde vaspin yağ mRNA ekspresyonu yağ deposuna spesifiktir ve obezitede serum konsantrasyonları yükselmektedir (78). Obez hastalarda

adipokinlerin prematür ve hızlanmış aterosklerozda etkili olduğu ileri sürülmüştür (79). Vaspinin visceral yağlanma ile ateroskleroz arasındaki ilişkide önemli bir katılımcı faktör olabileceği düşünülmüştür (71). Aust G ve arkadaşları karotid arter darlığı ile serum vaspin konsantrasyonu arasında ilişkinin olmadığını, ancak düşük serum vaspin konsantrasyonunun, karotid arter stenoza hastalarda yakın zamanda geçirilen iskemik olayla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (71). OLETF ratlarda 50. haftada şiddetli hiperglisemi geliştiğinde serum vaspin seviyelerinin belirgin azaldığı, ancak insülin ve pioglitazon tedavilerinin bu grup ratlarda 50. haftada serum vaspin seviyelerini arttırdığı görülmüştür (10). İnsan çalışmalarında ise serum vaspin seviyeleri ve insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması belirteçleri arasında nasıl bir ilişki olduğu bilinmemektedir. Vaspinin yükselmiş serum konsantrasyonları obezite ve bozulmuş insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmişken tip 2 DM nin bu ilişkiyi bozduğu rapor edilmiştir (78). Youn ve ark. geliştirdikleri ELISA yöntemi ile serum vaspin düzeylerinin erkek ve kadınlar arasında farklılık gösterdiğini rapor etmişlerdir (77). Benzer şekilde Seeger ve ark. kadınlarda vaspin seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve cinsiyetin çalışma popülasyonunda dolaşımdaki vaspinin bağımsız bir göstergesi olduğunu tespit etmişlerdir (78). Cinsiyete bağımlı düzenlemenin aynı zamanda adiponektin ve leptin için de söz konusu olduğu bildirilmiştir (77,79,80).

Zayıf kişiler ve uzun süre fiziksel aktivite yapan sporcularda vaspinin daha düşük olduğu, ama fiziksel aktivite programı ile ilişkili ağırlık kaybı durumunda artmış olduğu bulunmuştur (78). Youn ve arkadaşlarının bu paradoks için izahları serum vaspin konsantrasyonunun istirahat durumu ve egzersiz sonrası farklı düzenlendiği şeklindeydi. Bu diğer adiponektinler içinde geçerlidir (77). Örneğin IL-6'nın egzersiz sonrası ve esnasında artmışken istirahat durumunda artmış seviyeleri artmış BMI ve azalmış insülin duyarlılığı ile korele olduğu bildirilmiştir (77). Obezite gelişiminde ve metabolik bozukluklarda vaspinin rolünün sebep mi yoksa koruyucu mu olduğu bilinmemektedir. Hida ve ark. tarafından yapılan çalışma ile rekombinan vaspin uygulamasının insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını düzelttiği ve diyetle oluşturulan obez farelerde insülin direncini başlatabilen gen ekspresyonunu geri çevirdiği izlenmiştir (10). Bu çalışmalar vaspinin, obezite ve metabolik sendromla ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir (10). Kararlı olmayan KAH olgularında vaspin düzeyinin stabil KAH olgularına göre azaldığı ve KAH ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81,82).

#### 2.7.4.4.2. Apelin

Apelin ilk olarak 1998 yılında tanımlanan vazoaktif bir peptit olup Apj reseptörü (kalp, akciğer, böbrek, damar endoteli ve yağ dokuda bulunur) üzerinde etkisini gösterir (83). Apelin 77 aminoasitten pre-pro-peptit olarak sentezlenmektedir. 13, 17 ve 36 gibi farklı aminoasit sayılarından oluşan apelin formları vardır. Fizyolojik olarak aktif formunun apelin-36 olduğu düşünülmektedir. Apelinin kardiyovasküler fonksiyon regülasyonunda, sıvı hemostazında, damar formasyonu ve hücre proliferasyonunda fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda apelinin bir adipokin olduğu ve adipoz dokudaki apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF- $\alpha$  tarafından indüklendiği tanımlanmıştır (83). Plazma apelin seviyesinin AMİ sonrası erken dönemde azaldığı zaman içinde önemli ölçüde artış izlendiği gösterilmiştir (84). Apelin adipositokinler arasında benzersiz özellikleri olan, obezitede up regüle olan ve yararlı özellikler gösteren yeni bir adipositokindir (85). Yeni bir adipokin olan apelinin birçok fizyolojik etkileri bulunmaktadır. Özellikle kardiyovasküler sistem, hipotalamus ve adipoinsüler aksta, hem sirkülasyon hem de parakrin olarak apelinin bir nöropeptit olarak davrandığına dair kanıtlar vardır (86-88). KY sırasında kardiyak yükü azaltırken, kalbin kompliyansını ve kontraktıl rezervini artırması, iskemik kalp hastalığı ve KY'nde apelinin cazip terapötik özelliğini göstermektedir. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında apelinin potent inotropik, anjiyotensin II'ye antagonistik etki ve vazodilatatör etkileri gösterilmiştir (87,88). Adiposit farklılaşmasında ekspresyonu artar. Apelin ratlarda gastrik hücre proliferasyonu ve kolesistokinin [CCK] salınımını sağlar (86). Kan basıncını düşürür (87,88). Akut KY'nde apelin seviyesinde artış izlenirken, ileri dönem KY olgularında apelin düzeyinde düşüş kaydedilmiştir (9,84).

Apelin seviyesinde artış ve azalmanın meydana geldiği hastalıklar;

- Kalp yetmezliği
- Koroner arter hastalığı
- Kronik böbrek hastalığı
- Tip 2 DM
- Dislipidemi

Apelin ve APJ tüm vücutta eksprese edilmekte, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine fonksiyonel etkiler göstermektedir (86,87). KVS'de anjiyogenik rolü vardır (88). Apelin endotel-bağımlı, nitrik oksit aracılığıyla vazodilatasyon sağlar ve arteriyel kan basıncını azaltır (88). Vazopressini inhibe ederek

diüretik etki gösterir (88). Ayrıca apelin, güçlü ve uzun etkili pozitif inotropik aktivite gösterir (88). Obez bireylerde hiperinsülinemi ile birlikte apelin artışı gözlenmiştir (89,90). Buna göre, plazma apelin seviyeleri obezitede insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak artmaktadır (88-91). Yağ hücrelerinde apelin ekspresyonu açlık ile kuvvetlice inhibe edilmekte ve tekrar beslenmeden sonra insüline benzer şekilde artmaktadır. Bu bilgiler göstermektedir ki insülin kullanımı adipositlerdeki apelin gen ekspresyonu üzerine doğrudan kontrol sağlamaktadır. Obez hastalarda hem plazma apelin hem de insülin seviyeleri oldukça yüksektir (92).

#### **2.7.5. Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon**

Her vakada gerekli değildir. Zeminde KAH bulunan veya KAH'ndan şüphelenilen durumlarda, KAH olup da revaskülarizasyon girişiminden fayda görecektir vakalarda yapılması önerilmektedir. Ayırıcı tanıda en önemli ve en güvenilir kriter Swan-Ganz kateteri ile pulmoner kapiller kama basıncının ölçülmesidir. Pulmoner kapiller kama basıncının 25-30 mmHg'dan yüksek olması kardiyojenik akciğer ödemi tanısını koydurur. Ventrikülografik incelemeyle EF tespiti ve kalp kateterizasyonu ile pulmoner kapiller basıncın ölçülmesi kardiyojenik veya nonkardiyojenik akciğer ödemi ayırıcı tanısında yardımcıdır. Kapak hastalıklarının teşhisinde, hemodinamik inceleme ve transplantasyon düşünülen hastaların tespitinde, koroner anjiyografi ve sağ/sol kalp kateterizasyonu önemlidir.

#### **2.8. Akut Kalp Yetersizliğinde Tedavi**

Tedavinin ana hatları tablo-6'da gösterilmiştir. AKY hayatı tehdit eden ve acilen tedavisi gereken bir klinik tablodur. Erken dönemde tedavi hastanın rahatlatılması, idame tedavilerinin yapılması, altta yatan nedenlerin düzeltilmesi, hastanede kalış süresinin azaltılmasını içerir. Orta ve uzun dönemde ise, tekrar hastaneye yatışları azaltmaya ve sağ kalımı arttırmaya yönelik tedavileri kapsar.

**Tablo-6:** Akut kalp yetersizliği tedavisinde yapılacak tedavi seçenekleri

---

A. Genel önlemler
Pozisyon verilmesi, damar yolu açılması, O2 maske ve monitorizasyon
B. İlaçlar
Morfin
Diüretikler
Vazodilatörler
Antikoagülasyon
ACEİ/ARB'ler
Beta blokerler (Başlangıç için önerilmiyor, dengelendikten sonra)
İnotropikler (Dopamin, dobutamin, fosfodiesteraz inhibitörleri, levosimendan)
C. Eşlik eden tablolara yönelik tedaviler
(Enfeksiyon [pnömoni], anemi, böbrek yetersizliği, KOAH)
D. Cerrahi girişimler
E. Aygıtlar ve transplantasyon

---

### **2.8.1. Genel Önlemler**

Öncelikli olarak kalbi akut olarak dekompanse eden presibite edici sebepleri ortaya çıkarılmalı ve bunlara yönelik tedavi hemen uygulanmalıdır. Hastanın ve yakın çevresinin bilgilendirilmesi ihmal edilmemelidir. Acil tedavide AKY tanısı konulur konulmaz hastalar hemen oturur vaziyete getirilir, hastanın arkası yastıklarla desteklenir ve ayakları yataktan aşağı sarkıtılır.

Hastanın başlangıçta oksijen satürasyonu ne olursa olsun oksijen nasal kanülle 6-8 lt/dak hızla verilmeye başlanılmalıdır. Venturi maskeyle %40 oksijen verilmesi uygundur. Altta KOAH varsa oksijen verilmesi 2-3 lt/dak ile sınırlandırılmalıdır. Kan gazlarında bakılan pH'ın 7,10 altında, PaO<sub>2</sub> 60 mmHg altında, PaCO<sub>2</sub> 70 mmHg üzerinde olması mekanik ventilasyon endikasyonudur. Erken dönemde oksijen verilmesi alveol içine sıvı girişini azaltır, intra alveoler basıncı artırır ve arteriyel hipoksemiye giderir (93).

Hastaya başlangıçta damar yolu açılırken hemen tetkikler için kan alınır. Sonrasında aynı damar veya tercihen başka bir venden ikinci bir damar yolu açılır. Tercih edilecek mayi genellikle %5 dekstrozdur. Hastanın diyabet durumu veya kan şekeri düzeyine göre dekstrozun 1/3 oranında kısa etkili insülinle tamponize edilmesi önerilir.

Hastanın klinik durumuna göre yoğun bakım veya serviste yeterli süre izlenmesi sağlanmalıdır. Genel durumu stabil hale getirildikten sonra KY etiyojisine yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Hasta erken dönemde vital bulgular (nabız, solunum, tansiyon, idrar miktarı) açısından takip için mönitörize edilmelidir. Geldiğinde tansiyonu çok düşük veya yüksek olanlarda, şuuru bulanık, genel durumu kötü olan hastalarda idrar sondası takılarak, gerektiğinde santral venöz basınç ölçümü yapılabilmesi için santral venöz katater ile kan basıncı kontrolü ve kan gazı analizleri için arteriyel damar hattı açılmalıdır.

### **2.8.2. İlaç Tedavisi:**

Bir kontrendikasyon (tansiyonda düşüklük, solunum sayısı<10) yoksa 2,5-5 mg morfine sülfat derialtı, intramüsküler veya İV olarak uygulanabilir. Gerekirse 2-4 saatte bir tekrarlanabilir. Total doz 15 mg'ı geçmemelidir. Morfin hastanın ölüm korkusunu ve sıkıntısını giderir. Kalbin ön ve art yükünü azaltır, kalp atış sayısını düşürür ve öksürüğü azaltır. Bradikardi, solunum depresyonu ve hipotansiyona yol açabilir. Bununla beraber entübasyon riskini artırarak mortaliteyi arttırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur (94). Santral olumsuz etkileri naloksan; bradikardi ve hipotansif etkileri atropin ile giderilir.

Erken dönemde verilecek diğer bir ilaç İV 40-80 mg furosemiddir. Diüretikler erken dönemde venöz damarlarda genişleme ve sonraki dönemde ise diüretik etkisi ile faydalı olurlar. Diürez etkisi 5 dakikada başlar, 30 dakikada zirve yapar ve 2 saat sürer. Alınan cevaba göre furosemid dozu tekrarlanabilir. Ancak çok fazla verilmesi de kardiyak debiyi azaltmasının bağlı olarak vasküler direnci arttırarak zararlı olabilir (95-98). Oral verilmesi kötü emilim nedeniyle tercih edilmez.

Venöz dilatasyon yapan İV nitrat verilmesi erken dönemde faydalıdır. En fazla tercih edilen nitrat nitrogliserindir. Özellikle kan basıncı yüksek olan, sistemik vasküler direncin arttığı, sol ventrikül diyastol sonu basıncının arttığı ve beraberinde KAH eşlik eden hastalarda tercih edilir. Nitrogliserin ampulleri İV yoldan 0,2-10 µg/kg/dak olmak üzere infüzyon şeklinde verilir. Gerektiğinde 100 µg/kg/dak.'ya kadar çıkılabilir. 1-3 dakika gibi kısa yarı ömrü nedeniyle istenmeyen yan etkiler geliştiğinde hemen kesilebilir. Hem önyük hem de ardyükü düşürür. Vazodilatatör tedavide hipotansiyondan kaçınmak için düşük dozlarda başlanılmalı ve rebound vazokonstriksiyondan kaçınmak için de yavaş kesilmelidir. Kan basıncı 100 mmHg'den düşük olan hastalarda venöz dilatatörler verilmemelidir. Kan basıncı kontrol altına alınıp göğüs ağrısı geçen hastalarda İV vazodilatatörler yerine oral nitratlar ile devam edilir. Nitrogliserine cevap vermeyen

hipertansif olgularda sodyum nitroprusit 0,25-6 µg/kg/dakika dozda ışıktan korumalı olarak verilir (99). En önemli yan etkisi hipotansiyondur. Karaciğerde tiyosiyanata dönüşerek metabolize olur ve böbrek yolu ile atılır. Böbrek yetersizliği olanlarda ve infüzyonu 24 saatten fazla sürenlerde tiyosiyanat toksisitesi görülme riski yüksektir.

Hastanın erken dönemde antikoagülasyonunun sağlanması ve yattığı süre içerisinde heparinize edilmesi önerilir. Yakın zamanda anterior veya büyük miyokart enfarktüsü geçirmiş hastalar kardiyembolik olaylar yönünden belirgin şekilde yükselmiş risk altındadırlar ve bu hastalara enfarktüsten sonra en az 3 ila 6 ay boyunca antikoagülasyon önerilmektedir. Atrial fibrilasyonu olan kalp yetmezliği hastalarında oral antikoagulanlar inme riskini azaltır. Hastaneden çıkış sonrası antikoagülasyon warfarin ile sağlanır. Hastalara warfarin etkinliği açısından INR takibi önerilir (100).

Klinik tabloda bronkospazm olan olgularda, astım kardiyale veya AKY ayrımı yapılamayan olgulara teofilin başlanır. Bu amaçla amonifilin nebulizatör formları halinde nasal kanül aracılığıyla veya İV olarak 6mg/kg yükleme dozu 20 dakika gibi bir sürede yavaş olarak verilir. Hızlı verilirse aritmiler ve ölüme varan hipotansiyona yol açabilir. Teofilin bronkospazmı çözer, kalp atım hacmini artırır ve böbrek perfüzyonunu düzeltir. Zayıf da olsa su ve tuz atılımını kolaylaştırıcı etkisi vardır. Yükleme dozundan sonra 0,5-0,6 mg/kg/saat hızında İV infüzyonla devam edilir. Tedavi edici dozun (10-20mg/litre) üzerine çıkıldığında bulantı-kusma, diyare ve aritmilere yol açabilir.

ACE inhibitörü ve beta blokerler hastanın genel durumu stabil hale geldikten sonra başlanmalıdır. ACE inhibitörleri düşük dozlarda başlanır, hastanın verdiği cevap ve semptomatik düzelmeye göre hedef dozlara kadar dozu yükseltilmelidir. Anjiyotensin 2 reseptör antagonistleri (ARB) semptomatik tedavi için ACE inhibitörlerini tolere edemeyen (sıklıkla öksürük nedeniyle) hastalarda düşünülebilir ve mortalite üzerine olan olumlu etkileri gösterilmiştir (101). ACEİ/ARB serum potasyum seviyesinin >5,5 mg olması durumunda kontrendikedir. K tutucu diüretikler ile birlikte kullanırken K düzeyleri yakın takip edilmelidir. ACEİ/ARB alan hastalarda böbrek fonksiyonları da takip edilmelidir (102,103).

Hastaların büyük çoğunluğu bu tedaviler ile düzelir ve digital vermeye gerek kalmaz. Bugün digoksinin sadece hızlı ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon ve düşük ejeksiyon fraksiyonu olan olgularda kalp hızını yavaşlatmak amacıyla kullanımı önerilmektedir. Başlangıçta yavaş olarak, İV 0,70-1,0 mg (digoksin ampulleri 0,50 mg tabletleri ise 0,25 mg'dır) sonra 6 saatte bir 0,5 mg verilerek yükleme tamamlanır. İdame

dozu 0,125-0,375 mg/gün'dür (104). Hipertansif akciğer ödemi olan olgularda tercih edilmez. Tedavi öncesi hipokalemi var ise mutlaka düzeltilmelidir. Böbrek yetersizliği olanlarda doz azaltılmalıdır. Hızla damardan verilmesi periferik damar direncini artırarak ani kan basıncı yükselmelerine neden olabilir. Digoksin akut miyokart enfarktüsünde miyokart oksijen ihtiyacını arttırdığından pek tercih edilmez (105).

Ağır hipotansiyonlu ve şoka eğilimli hastalarda akut akciğer ödemi vakalarında, semptomimetik (dopamin, dobutamin) ve fosfodiesteraz inhibitörleri (milrinon) kısa süreli infüzyon şeklinde verilebilir (106-110). Dobutamin; 1-3 µg/kg/dak (renal doz), 3-10 µg/kg/dak (kardiyak destekleyici doz) infüzyonla başlanır. Renal dozlarda amaç böbrek fonksiyonlarını düzeltmek, furosemide dirençli hastalarda diürezisi sağlamaktır. Orta dozlarda KY de kardiyak debiyi arttırmak, renal fonksiyonları düzeltmek ve sistemik vasküler direnci düşürmek için kullanılır. 10-20 µg/kg/dak yüksek dozları ise kan basıncını yükseltmek için kullanılır. Amaç sistolik kan basıncını 90-100 mmHg üzerine çıkartmaktır. Dopamin verilmeden önce volüm açığı var ise giderilmelidir. AMİ zeminindeki KY durumlarında uzun süreli dopamin infüzyonundan kaçınılmalı veya birlikte vazodilatatör ilaç, intraortik balon pompası ile birlikte kullanılmalıdır.

Dobutamin ise kan basıncına etki etmeden kalp hızını artırır, pulmoner kapiller basıncı düşürür. Koroner kan akımını ve miyokart oksijen gereksinimini artırır. Diyastolik disfonksiyon ile karakterize KY'de ve aort darlığında önerilmez. Akut KY ve düşük debili ve pulmoner kapiller basıncı yüksek olgularda kan basıncı normal ise tercih edilir. Kan basıncı düşükse dopaminle birlikte verilmelidir. Dobutamin verilirken idrar hacmi azalan ve azotemi gelişen olgularda renal dozda dopaminle birlikte verilir. Dobutamin 2,5-15 µg/kg/dak olmak üzere başlanır. Ağır hipotansif durumlarda adrenalin, intraortik balon ve sol ventrikül destek cihazları uygulanabilir. Özellikle akut iskemik kalp hastalığı zemininde gelişen akciğer ödemlerinde dobutamine alternatif olarak kalsiyum duyarlaştırıcı ajanlardan levosimendan tercih edilebilir (111,112).

### **2.8.3. Aygıtlar ve Transplantasyon**

Kalp transplantasyonu için bekleme sırasında olan hastalar için intraortik balon pompası ile dolaşım desteği veya ventriküler destek araçları hemofiltrasyon ya da diyaliz bazen gerekli olabilir. İntraortik balon pompası diyastolik miyokardiyal kan akımını artırır, miyokart oksijen tüketimini azaltarak koruyucu etki sağlar. Majör bir kardiyak olay geçirmiş hastalarda (örneğin; miyokardiyal iskemi, postkardiyotomik şok, fulminan



miyokardit) erken dönemde veya kalp transplantasyonu için bekleyenlerde, dolaşım desteği sağlamak üzere kullanımı onaylanmış ekstrakorporal cihazlar mevcuttur.

#### **2.8.4. Hastaneden Çıkış ve Uzun Dönemde Tedavi;**

Hastaya hastaneden çıkarken, genel tavsiye, egzersiz ve egzersiz eğitimi, ilaçları ile ilgili bilgiler verilmelidir (Tablo-7). Günlük tuz alımı kesilir veya 2gr/gün ile sınırlandırılır. Tüm KY'li hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık % 50 civarındadır. İleri dönem KY'de ise yıllık mortalite % 30-40 oranındadır. KY'de ölümün %90'ından fazla sebebi kardiyovasküler kaynaklıdır. En önde gelen ölüm sebepleri ise kötüleşen KY (dekompanzasyon) ve ani kardiyak ölümdür. MERIT-HF fonksiyonel sınıfı NYHA sınıf II olan hastalar daha çok (%64) ani ölüm ile kaybedilirken fonksiyonel olarak NYHA sınıf IV olan hastaların ölüm nedeni daha çok (%33) pompa yetersizliğidir (113). Renal disfonksiyon (BUN>43, kr>2,75mg), hipotansiyon (SKB<115mmHg), ileri yaş, anemi ve BNP artışı prognozla ilişkili faktörlerdir.

**Tablo-7:** Hastaya hastaneden çıkışında yapılacak öneriler

---

- **Genel tavsiye:**
    - Kalp yetmezliğinin ne olduğunu ve semptomlarının nasıl olduğunu açıklamak
    - Kalp yetmezliğinin nedenleri
    - Semptomları nasıl anlarız
    - Eğer semptomlar varsa ne yaparız
    - Kendini tartma
    - Tedavinin gerekçesi
    - Alkol ve yasa dışı ilaçlardan sakınmak
    - Sigaradan kaçınmak
    - Gerekli olduğunda sodyum alımının kontrolü, örn. şiddetli kalp yetmezliği olan bazı hastalarda
    - Şiddetli kalp yetmezliğinde aşırı sıvı alımından kaçınmak
  - **İlaç tavsiyesi:**
    - Etki
    - Doz ve uygulama zamanı
    - Yan etkiler ve advers etkiler
    - İntoksikasyon bulguları
    - Doz atlanmasında ne olur
  - Kendi kendini tedavi hakkında bilgilendirmeli
  - İstirahat ve egzersiz
  - İstirahat
  - İş
  - Günlük fiziksel aktivite
  - Cinsel yaşam
-

### **3. MATERYAL ve METOD**

#### **3.1. Hastalar**

Gözlemsel prospektif olarak planlanan çalışmaya; Ocak 2009-Aralık 2010 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne AKY tanısıyla yatırılan toplam 44 olgu ardışık olarak çalışmaya alındı. KAH, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, HT ve sigara içimi gibi risk faktörleri olmayan 33 olgu da kontrol grubu olarak seçildi.

Çalışmaya AKY tanısı konulan 44 hasta (25 (%57) erkek; ortalama yaş  $64\pm 11$  yıl) alındı. KY tanısı en son kılavuzların önerdiği klinik parametreler esas alınarak konuldu (114-117). Buna göre; KY semptomları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ayrıntılı değerlendirildi. Hastaneye yatış anında ve çıkış öncesindeki dönemde kan alındı.

Dışlama kriterleri olarak; kontrolsüz HT, böbrek yetersizliği, önceden geçirilmiş inme hikayesi, intermittan kladikasyon, KOAH, oral kontraseptif veya östrojen replasman tedavisi kullanımı, insülin tedavisi alma ve yetersiz ekokardiyografi görüntüsüne sahip olması kabul edildi.

Boy, kilo ve bel çevresi standardize edilmiş protokol esas alınarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölümünden elde edildi ( $\text{kg/m}^2$ ). Bel çevresi ise karın rahat durumda iken belin en dar noktasından ölçüldü. Halen aktif sigara içiyor olanlar sigara içimi pozitif olarak kabul edildi. Hiperlipidemik ilaç kullanım öyküsü, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü  $>160$  mg/dL veya trigliserit  $>200$  mg/dL olması hiperlipidemi olarak tanımlandı. Diyabet tanısı Amerikan Diyabet Cemiyeti kriterlerine (118) göre konuldu. Kan basıncı sağ koldan standart manşon ve sfigmomanometre ile ölçüldü. Korotkoff'un birinci sesi sistolik ve beşinci sesi de diyastolik kan basıncı değerleri olarak alındı.

Çalışmaya Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı sonrası başlandı. Çalışma öncesi katılan tüm olguların yazılı ve sözlü onamları alındı.

#### **3.2. Biyokimyasal Tetkikler**

On iki saatlik açlıktan sonra venöz kan hemen çalışılmak ve sonrada çalışılmak üzere heparinli tüplere alınarak Hettich marka santrifüj cihazında 3000 devir/dk hızda 10 dk santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazma numuneleri  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de çalışmanın yapılacağı zamana kadar saklandı. Hemen çalışılan kan örneklerinde total kolesterol,

yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserit, üre ve kreatinine bakıldı. Tüm parametreler otomatik kimya analiz cihazında (Aeroset, Abbott) ve (Abbott, USA) ticari kit kullanılarak ölçüldü. LDL kolesterol düzeyini değerlendirmek için ise Friedewald formülü kullanıldı.

Saklanan numunelerde; apelin, vaspin ve PTX-3 çalışıldı. Apelin seviyesi enzimatik immunoassay kit (Apelin-36, Phoenix pharmaceuticals, Belmont, USA) kullanılarak tayin edildi. Duyarlılık değeri 0,05 ng/ml, intra-assay değişkenliği <%5, inter-assay değişkenlik değeri olarak <%14 ve normal aralık değerleri 0-100 ng/mL olarak alındı. Vaspin seviyesi enzimatik immunoassay kit (Vaspin, Adipo Bioscience, USA) ile ölçüldü. Duyarlılığı 0,156 ng/ml, intra-assay değişkenlik %4-6, inter-assay değişkenlik %8-10 ve normal aralığı 0,312-20 ng/ml olarak kabul edildi. PTX-3 ise (PTX-3, Adipo Bioscience, USA) kiti üzerinde, duyarlılığı; 0,02 ng/ml, intra-assay değişkenlik değeri; %4-6, inter-assay değişkenlik değeri %8-10 ve normal aralığı 0,219-14 ng/ml olarak alındı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz:**

Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyenler medyan ve interkuartil dağılım, kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde şeklinde ifade edildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Eşit dağılım gösteren yaş, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız dakika sayısı, pulmoner arter sistolik basıncı, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve pentraksin değerleri iki grup arasında öğrenci-t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kan şekeri, troponin, vaspin ve apelin normal dağılım göstermediğinden bu parametrelerin gruplar arası değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Cinsiyet, HT, KAH, sigara içimi, diyabetes mellitus gibi kategorik veriler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değişimin karşılaştırılması bağımlı örneklem t-testi ile yapıldı. Troponin, pentraksin, vaspin ve apelin ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. Çok değişkenli analizde bağımsız ön gördürücülerin tespiti için lineer regresyon analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 11,5 versiyon yazılımı kullanılarak yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların genel klinik, biyokimyasal ve antropometrik bilgileri tablo- 8'de gösterilmiştir. Hasta grubunda erkek cinsiyet oranı ve yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti (her ikisi için  $p<0,001$ ). Vücut kitle indeksi ise kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksekti ( $p=0,014$ ). Sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrol grubunda hasta grubuna daha yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (her ikisi için de  $p>0,05$ ). Nabız dakika sayısı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlılığa erişmese de kontrol grubundan daha yüksekti ( $p=0,058$ ). KY risk faktörlerinden KAH, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, HT varlığı ve sigara içimi beklendiği gibi hasta grubunda anlamlı şekilde yüksekti (hepsi için  $p<0,001$ ). Total kolesterol, trigliserit, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol değerlerinin hasta grubunda düşük olduğu izlendi (hepsi için  $p<0,05$ ). Açlık kan şekeri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek izlendi ( $p<0,001$ ).

Tüm olguların bakılan serum troponin, vaspin, pentraksin ve apelin düzeyleri tablo- 9'da özetlenmiştir. Troponin ve vaspin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek iken (her ikisi için de  $p<0,001$ ), pentraksin-3 düzeyleri gruplar arasında benzerdi ( $p=0,133$ ). Serum apelin düzeyi ise normal kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak izlendi ( $p=0,001$ ).

**Tablo-8:** Tüm olguların demografik, klinik ve biyokimyasal bulguları

	Hasta grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=33)	<i>p</i>
Erkek, <i>n</i> (%)	25 (57)	8 (24)	<0,001
Yaş (yıl)	64±12	55±5	<0,001
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27±3	28±3	0,014
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122±19	125±8	0,433
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80±15	81±4	0,569
Dakika nabız sayısı (atım/dakika)	84±15	78±9	0,058
Koroner arter hastalığı, <i>n</i> (%)	33 (75)	0	<0,001
Diyabetes mellitus, <i>n</i> (%)	19 (43)	0	<0,001
Hiperlipidemi, <i>n</i> (%)	12 (27)	0	0,001
Hipertansiyon, <i>n</i> (%)	30 (68)	0	<0,001
Sigara içimi, <i>n</i> (%)	28 (57)	0	<0,001
Açlık kan şekeri (mg/dL)	136 (90-239)	93 (70-124)	<0,001
Total kolesterol (mg/dL)	154 ± 41	207 ± 31	<0,001
HDL kolesterol (mg/dL)	32±10	41±9	0,001
LDL kolesterol (mg/dL)	97±34	135±26	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	123±53	153±63	0,033
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	39 ± 13	-	-
Sistolik PAB (mmHg)	44 ± 18	-	-
Troponin (ng/mL)	3,15 ±0,02	0,02 ±0,00	<0,001
Pentaksin-3 (ng/mL)	0,45 ± 0,19	0,54 ± 0,31	0,133
Apelin (ng/mL)	0,77 ±0,43	1,13 ±0,35	0,001

Kategorik değişkenler yüzde, normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma ve anormal dağılım gösterenler medyan (en düşük-en yüksek) olarak belirtildi. HDL: Yüksek yoğunluklu kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu kolesterol, P değeri cinsiyet, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara içimi ve koroner arter hastalığı için Ki-kare; kan şekeri, troponin, vaspin ve apelin normal dağılım göstermediğinden Mann-Whitney U testi, diğerlerinde öğrenci t testi, katogorik veriler ki-kare testi ile elde edildi.

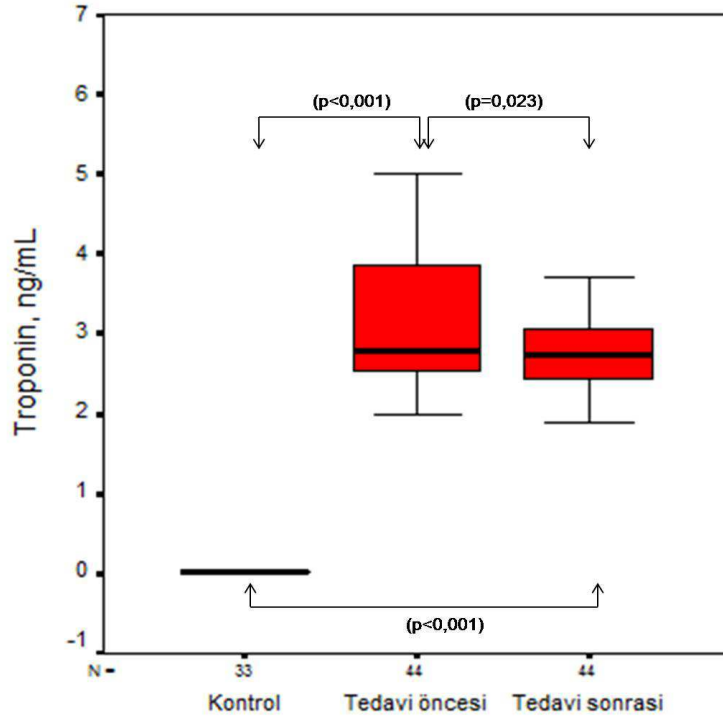
Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki troponin ve adipositokin düzeyleri tablo-9'daki gibidir. Troponin düzeylerinde tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı bir düşme izlenirken ( $p=0,023$ ), pentraksin-3 seviyesinde artış lehine olacak şekilde anlamlı bir değişim izlenmiştir ( $p=0,043$ ). Vaspın ve Apelin düzeylerinde ise tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel anlamlılığa erişmeyen bir değişim (sıra ile  $p=0,938$  ve  $p=0,121$ ) gözlenmiştir.

**Tablo-9:** Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki troponin ve adipositokin düzeyleri

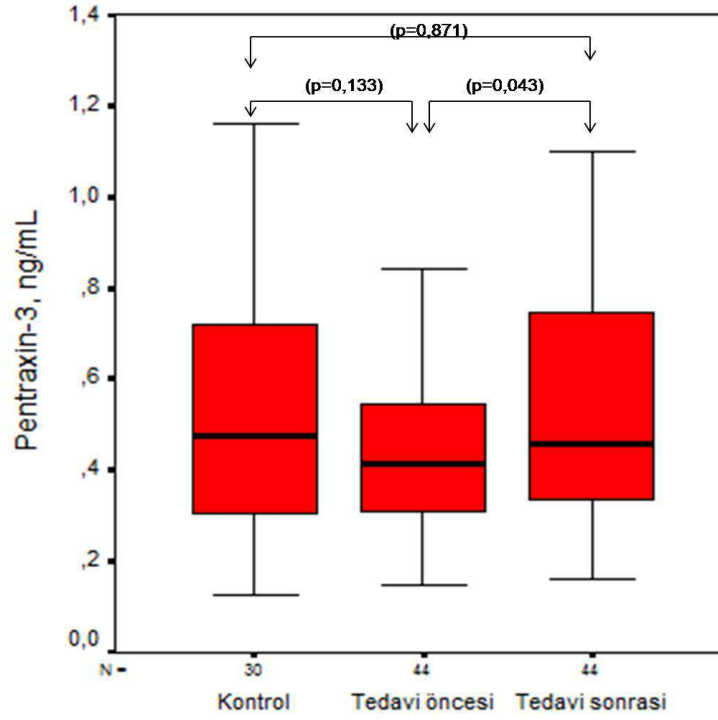
	Tedavi öncesi Grup II	Tedavi sonrası Grup III	<i>p</i>
Troponin (ng/mL)	3,15 ± 0,95	2,77 ± 0,43	0,023
Pentraksin-3 (ng/mL)	0,45 ± 0,19	0,54 ± 0,26	0,043
Vaspın (ng/mL)	2,04 ± 0,44	2,04 ± 0,53	0,938
Apelin (ng/mL)	0,77 ± 0,43	0,95 ± 0,64	0,121

Değerler ortalama ± standart sapma olarak belirtildi. Gruplar arası karşılaştırma bağımlı örneklem t testi ile yapıldı.

Tüm olgularda bakılan troponin, PTX-3, vaspın, apelin düzeylerinin kontrol, tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin bar grafik olarak gösterilmesi şekil-2, şekil-3, şekil-4 ve şekil-5'teki gibidir. Troponin düzeyleri tedavi sonrası ve öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (her ikisi için  $p<0,001$ ). PTX-3 düzeyi tedavi öncesi değer kontrol grubuna göre benzer iken ( $p=0,133$ ) tedavi sonrası değer anlamlı derecede hastalarda düşüktü ( $p=0,043$ ). Vaspın düzeyleri kontrollerde hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrasına göre anlamlı derecede düşüktü (her ikisi için  $p<0,001$ ). Apelin düzeyleri ise kontrol grubunda tedavi öncesi değerlere göre daha yüksek iken, tedavi sonrasında kontrollerdekine benzer düzeylere geldiği görülmektedir.

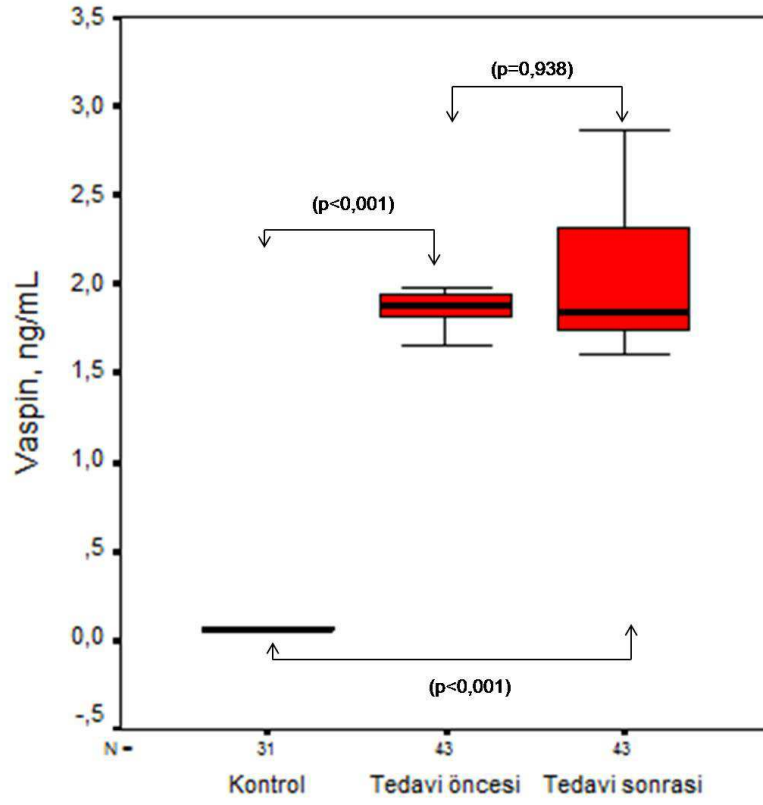


**Şekil-2:** Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası troponin düzeyleri

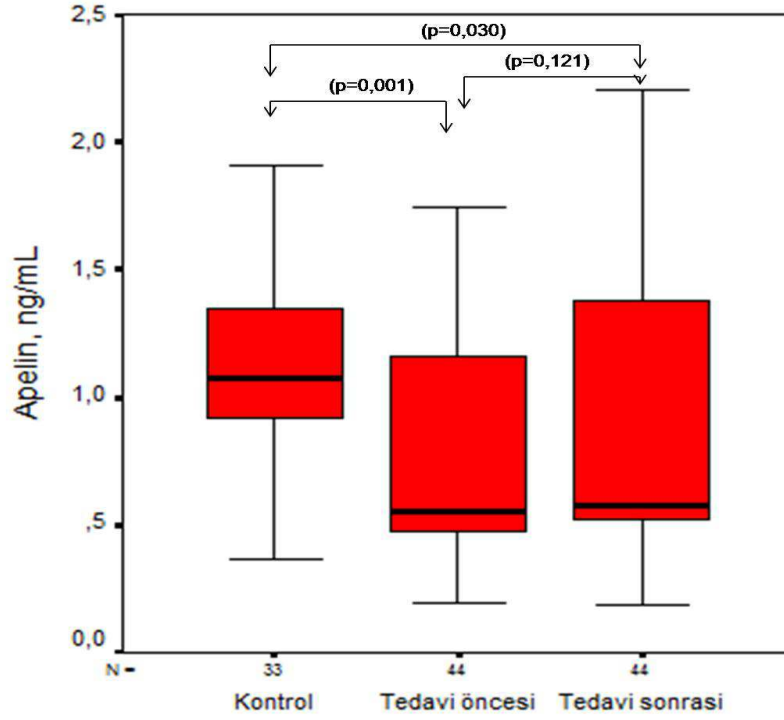


**Şekil-3:** Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası pentraksin-3 düzeyleri





Şekil-4: Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası vaspilin düzeyleri



Şekil-5: Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası apelin düzeyleri

Hastalarda tedavi öncesi ve kontrollerde cTn değerini etkileyen parametreler tablo-10'da belirtilmiştir. İkili korelasyon analizinde cTn; vaspin, apelin, yaş, sigara içimi, EF, AKŞ, total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri ile ilişki göstermekteydi. Lineer regresyon analizinde ise cTn sadece Vaspin, sigara içimi ve EF ile bağımsız ilişki göstermekteydi (Tablo-10).

**Tablo-10:** Troponin düzeyleri ve ilişkili olduğu parametreler

	Spearman Korelasyon katsayısı	<i>P</i> değeri	Çok değişkenli β regresyon katsayısı	<i>P</i> değeri
Pentraksin-3	-0,179	0,127		
Vaspin	0,830	<0,001	0,560	0,001
Apelin	-0,378	0,001	0,016	0,887
Yaş	0,394	<0,001	0,010	0,899
VKİ	-0,196	0,088		
Sigara içme	0,389	<0,001	0,222	0,014
Sistolik kan basıncı	-0,132	0,268		
Diyastolik kan basıncı	-0,137	0,235		
Dakika nabız sayısı	0,151	0,212		
Ejeksiyon fraksiyonu	-0,687	<0,001	-0,430	0,014
Açlık kan şekeri	0,597	<0,001	0,091	0,415
Total kolesterol	-0,522	<0,001	-0,457	0,751
Trigliserit	-0,213	0,063		
HDL-kolesterol	-0,309	0,006	0,227	0,544
LDL-kolesterol	-0,497	<0,001	0,413	0,716

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VKİ: Vücut-kitle indeksi

Benzer şekilde hastalarda tedavi öncesi ve kontrollerdeki Pentraksin değerlerinin sadece Apelin ile ilişki göstermekte olduğu diğer parametreler ile ilişki göstermediği görüldü (Tablo-11).

**Tablo-11:** Pentraksin-3 düzeylerinin ilişkili olduğu parametreler

	Spearman Korelasyon katsayısı	<i>P</i> değeri	Çok değişkenli β regresyon katsayısı	<i>P</i> değeri
Troponin	-0,179	0,127		
Vaspin	-0,185	0,115		
Apelin	0,310	0,017	0,184	0,007
Yaş	-0,133	0,160		
VKİ	0,068	0,564		
Sigara içme	-0,163	0,166		
Sistolik kan basıncı	-0,002	0,990		
Diyastolik kan basıncı	-0,019	0,869		
Dakika nabız sayısı	-0,032	0,797		
Ejeksiyon fraksiyonu	0,025	0,857		
Açlık kan şekeri	-0,072	0,559		
Total kolesterol	0,071	0,549		
Trigliserit	-0,089	0,451		
HDL-kolesterol	-0,035	0,768		
LDL-kolesterol	0,119	0,373		

HDL: Yüksek yoğunluklu kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu kolesterol, VKİ: Vücut-kitle indeksi

Kontrol ve hastalarda tedavi öncesi Vaspın seviyeleri ise cTn, apelin, yaş, sigara içimi, EF, AKŞ, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol ile korele iken, cTn ve sigara içimi ile bağımsız ilişki göstermekteydi (Tablo-12).

**Tablo-12:** Vaspının ilişkili olduğu parametreler

	Spearman Korelasyon katsayısı	<i>P</i> değeri	Çok değişkenli β regresyon katsayısı	<i>P</i> değeri
Troponin	0,830	0,001	0,467	0,001
Pentraksin	-0,185	0,115		
Apelin	-0,388	<0,001	-0,013	0,900
Yaş	0,394	<0,001	0,179	0,087
VKİ	-0,193	0,093		
Sigara içme	0,610	<0,001	0,278	0,010
Sistolik kan basıncı	-0,032	0,790		
Diastolik kan basıncı	-0,025	0,826		
Dakika nabız sayısı	0,198	0,100		
Ejeksiyon fraksiyonu	-0,668	<0,001	-0,218	0,204
Açlık kan şekeri	0,617	<0,001	0,157	0,148
Total kolesterol	-0,494	<0,001	0,302	0,319
Trigliserit	-0,207	0,071		
HDL-kolesterol	-0,427	<0,001	-0,110	0,405
LDL-kolesterol	-0,431	<0,001	-0,230	0,405

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VKİ: Vücut-kitle indeksi

Kontrol ve hastalarda tedavi öncesi Apelin düzeyleri ise ikili korelasyonda cTn, PTX-3, Vaspın, yaş, sigara içimi, total ve LDL kolesterol ile ilişkiyken, hiçbir parametre ile bağımsız ilişki göstermemekteydi (Tablo-13).

**Tablo-13:** Apelinin ilişkili olduğu parametreler

	Spearman Korelasyon katsayısı	<i>P</i> değeri	Çok değişkenli β regresyon katsayısı	<i>P</i> değeri
Troponin	-0,378	0,001	-0,161	0,502
Pentraxin	0,310	0,007	0,150	0,189
Vaspın	-0,388	<0,001	-0,065	0,819
Yaş	-0,407	0,000	-0,257	0,057
VKİ	0,040	0,732		
Sigara içme	-0,263	0,021	-0,138	0,356
Sistolik kan basıncı	0,094	0,433		
Diastolik kan basıncı	-0,001	0,993		
Dakika nabız sayısı	-0,108	0,372		
Ejeksiyon fraksiyonu	0,257	0,061		
Açlık kan şekeri	-0,138	0,252		
Total kolesterol	0,251	0,028	-0,152	0,731
Trigliserit	0,020	0,824		
HDL-kolesterol	0,007	0,954		
LDL-kolesterol	0,291	0,010	0,299	0,455

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VKİ: Vücut-kitle indeksi

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma verileri sonucunda: 1-Akut dekompanse KY olan hastalarda serum troponin-T ve vaspin seviyelerinin kontrollere göre yüksek, serum apelin seviyesinin düşük ve serum pentraksin seviyesinin ise normal kontroller ile aynı olduğunu; 2-Dekompanse kalp yetersizliğinde verilen tedaviler ile hasta kompanse faza geçtiğinde troponin-T serum seviyesinin düştüğü, pentraksin, vaspin ve apelin seviyelerinin değişmediği tespit edildi.

KY'nin HT ve hiperlipidemi gibi KY risk faktörlerinin yaşla birlikte arttığı bilinmektedir (119,120). Çalışmamızda da hasta grubunda yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek olması önceki sonuçlar ile uyumludur. KY'de kardiyak troponin-t (cTn) yüksek duyarlılık ve spesifisite ile yükseldiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (30-35). Troponin yükselmesi koroner damar tıkanıklığından daha çok nonkoroner minör miyokardiyal hasara bağlıdır (121). Troponin T; hem akut dekompanzasyon hem de kronik kompanzasyon döneminde yüksek izlenebilir (29-35). cTn düzeyi yüksekliğinin düşük EF, bozulmuş hemodinamik parametreler artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26,36). Sol ventrikül hipertrofisi, miyokardit, eşlik eden renal yetersizlik, iskemi veya KY sürecinde meydana gelen nörohumoral değişiklikler gibi pek çok sebep miyosit bütünlüğünü bozarak cTn yükselmesine sebep olur (122). Bu çalışmada cTn düzeyleri KY hastalarında kontrollere göre anlamlı şekilde yüksekti. Tedavi sonrası öncesine göre anlamlı derecede düşme görülmesi literatürde bildirilen çalışma sonuçları ile uyumludur (30-34). Bu sonuç kalp yetersizliğinin tedaviye cevabının iyi olduğu, hemodinamik olumsuzlukların gerilediğini ve miyosit ölümlerinin azaldığının göstergesi olabilir.

Çalışmamızda cTn yüksekliği EF ile ters orantılı olarak izlenmesi, yapılmış çalışma sonuçlarıyla uyumludur (29,31-35). Yüksek cTn düzeyleri ilerlemiş KY ilişkili olduğu bilinmektedir (123). Bu yükseklikte KY'nin altta yatan fizyopatolojisindeki apoptozis ve nekrotik miyosit ölümü ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (25-27). Nörohormonal değişimler (adrenerjik, renin-anjiotensin-aldosteron yolu ve endotelin gibi ara yolların aktivasyonu),  $Ca^{++}$  aracılı anormallikler, enflamatuar sitokinler (tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-8, insülin benzeri büyüme faktör-1), nitrik oksit, oksidatif ve mekanik stres gibi pek çok faktör troponin yükselmesine sebep olmaktadır (124-127).

Çalışmamızda serum Vaspin seviyelerinin kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu, tedavi ile anlamlı değişme izlenmediği görüldü. Vaspin son yıllarda keşfedilen ve viseral yağ dokusundan salınan bir adipositokindir. Vaspin ilk olarak abdominal obezite, insülin direnci, HT ve dislipidemi ile karakterize tip 2 DM'lu hayvan modelleri olan OLETF kobaylarından izole edilmiştir (72). Vaspin seviyelerinin, dekompanse KY'nde daha önce çalışıldığına dair veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda vaspin düzeylerinin yüksek olmasının sebepleri kronik KY'de artan kronik enflamasyon ve insülin direnci olabilir. Önceden yapılmış çalışmalarda serum vaspin seviyelerinin en önemli belirleyicileri olarak insülin direnci ve kronik enflamasyon olduğu gösterilmiştir (128). Kalp yetersizliği kronik bir enflamasyonla karakterizedir (129). Akut KY sürecinde kontregülatuar mekanizmalara bağlı olarak yükselen kan şekeri ve insülin direnci vaspini yükseltmiş olabilir. Vaspinin kararsız KAH olgularında stabil KAH olgularına göre azaldığı ve KAH'nın ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81,82). Çalışmamızda KY hastalarında vaspin seviyelerinin troponin seviyelerinin bağımsız bir belirleyicisi olması kronik enflamasyon ve KY ciddiyeti ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

PTX-3, CRP ile aynı aileden olan yeni tanımlanmış enflamatuvar bir marker olup endotelial hücreler, düz kas hücresi ve makrofajlardan salgınmakta olup doğal immün sistemin kritik komponentleridir. Kardiyovasküler sistem hastalıkları ile yakından ilişkili olup anjiyogenezi inhibe etmekte ve aterosklerotik lezyonda restenoz sürecini hızlandırmaktadır. Ayrıca KKY hastalarının risk stratifikasyonunda prognostik öneme sahiptir ve artmış kan düzeyleri ile kardiyovasküler olay birlikteliği gösterilmiştir (37,38). Mİ geçiren böbrek fonksiyonları normal hastalarda PTX-3 düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve bu artışın, molekülün Mİ sonrası kardiyak myositler tarafından üretilmesine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (41). AMİ hastalarında PTX-3 ilk 6-8 saatte zirve seviyeye ulaşırken CRP'nin 24. saatte zirve seviyeye ulaştığı saptanmıştır (41). Ancak aynı çalışmada CRP ile PTX-3 arasında ilişki gösterilememiştir (41). Farklı bir çalışmada sistemik enflamasyonu olan yoğun bakım hastalarında PTX-3 ve CRP arasındaki ilişki olmadığı gösterilmiştir (42). PTX-3'ün lokal olarak aterosklerotik plaktan üretildiği gösterilmiştir (46). Normal kişilerde PTX-3'ün plazma seviyeleri oldukça düşük (<2 ng/ml) düzeydedir, fakat enfeksiyon, AMİ gibi durumlarda normal seviyesinin birkaç katı seviyelere çıkar (47). Çok sayıda hasta ile yapılan çalışmada PTX-3 seviyelerinin iskemik kalp hastalığının prognozuna etkisi araştırılmış ve yüksek PTX-3 seviyeleri hastaların derecelendirilmesinde ve iskemik kardiyomyopatiye bağlı KKY'nin tanısında

kullanılabileceği ileri sürülmüştür (42). Bu çalışmada öncekilerden farklı olarak akut dekompanse KY'de PTX yükselmediği izlendi. Ancak yapılan daha önceki çalışmalarda bilhassa diyastolik KY'de PTX'nin arttığı gösterilmiştir (130,131). Çalışmamızda diyastolik KY ayrımının yapılmamış olması hasta sayısının azlığı, diyastolik KY'nden çok sistolik KY hastalarının çalışmaya alınmış olmasından dolayı farklı sonuç alınmış olabilir.

Apelin kalp, akciğer, böbrek, damar endoteli ve yağ dokuda bulunan Apj reseptörü üzerinde etkisini gösteren bir adipokindir (83). Apelinin kardiyovasküler fonksiyon regülasyonunda, sıvı hemostazında, damar formasyonu ve hücre proliferasyonunda etkin olduğu gösterilmiştir. Apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF- $\alpha$  tarafından indüklendiği rapor edilmiştir (83). Apelin; KY sırasında kardiyak yükü azaltır, kalbin kompliyansını ve kontraktıl rezervini artırır. Bu etkisiyle iskemik kalp hastalığı ve KY'nde apelinin tedavide de kullanılabileceği düşünülmüştür. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında apelinin potent inotropik, anjiyotensin II'ye antagonistik etki ve vazodilatatör etkileri gösterilmiştir (87,88). Adiposit farklılaşmasında apelin ekspresyonu artar. Gastrik hücre proliferasyonu ve kolesistokinin salınımını sağlar (86). Kan basıncını düşürür (87,88). KY olan hastalarda kan apelin düzeyi incelenmiş ancak çelişkili veriler elde edilmiştir. Akut kalp yetersizliğinde apelinin seviyesinde artış izlenirken, ileri dönem KY olgularında apelin düzeyinde düşüş kaydedilmiştir (9,84). Çalışmamızda da hastalarda serum Apelin seviyesinin düşük olması KY ile ilişkili olduğunun göstergesi olabilir.

#### **Çalışma kısıtlamaları:**

Bu çalışmanın en önemli kısıtlamaları: 1. Hasta sayısının azlığı, 2. CRP ve diğer enflamatuvar parametrelere bakılamaması, 3. Olguların kullandığı ilaçların, diyet ve egzersiz düzeylerinin yeterince dikkate alınmamış olmasıdır.

#### **Sonuç:**

KY'nde enflamatuvar belirteçler arasında sayılan PTX-3'ün ve diğer sitokinlerin yapılacak daha geniş katılımlı çalışmalar ile araştırılması gerekmektedir.



## 6. KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121:951-4.
2. Nishio Y, Sato Y, Taniguchi R, et al. Cardiac troponin T vs other biochemical markers in patients with congestive heart failure. *Circ J.* 2007;71:631-5.
3. Mueller C. Risk stratification in acute decompensated heart failure: the role of cardiac troponin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5:680-1.
4. Maisel A. Understanding B-type natriuretic peptide and its role in diagnosis and monitoring congestive heart failure. *Clin Cornerstone* 2005;7:7-17.
5. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, et al; ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2117-26.
6. Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX-3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2009;120:699-708.
7. Inoue K, Kodama T, Daida H. Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *Int J Vasc Med.* 2012;2012:657025.
8. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:861-9.
9. Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Port Cardiol.* 2005;24:1263-76.
10. Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:10610-5.
11. Kobat MA, Celik A, Balin M, et al. The investigation of serum vaspin level in atherosclerotic coronary artery disease. *J Clin Med Res.* 2012;4:110-3.
12. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, et al ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology *Eur Heart J.* 2005;26:384-416.

13. Owen A. Optimising the use of beta-blockers in older patients with heart failure. *Drugs & Aging* 2002;19:671-84
14. Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Fail Rev.* 2002;7:29-49.
15. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J.* 2001; 209-17
16. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003 Mar;24(5):442-63.
17. Fonarow GC. The treatment targets in acute decompensated heart failure *Rev Cardiovasc Med.* 2001; 2 Suppl 2:S7-S12.
18. Deedwania PC, Carbajal EV. Congestive Heart Failure. *Current Diagnosis and Treatment in Cardiology.* Crawford MH (ed), 1995: 140-62.
19. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E, ed. *High output failure; pulmonary edema' in heart disease.* Philadelphia: WB Saunders, 2001; 534-61.
20. LeJemtel TH, Sonnenblick EH, Frishman WH. Diagnosis and management of heart failure. *Hurst's The Heart* 9th ed, McGraw-Hill, New York 1998, 745-81.
21. Feldman AM, Li YY, McTieman CF. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001;357:654-5.
22. Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG. Bioactivity and metabolism of C type natriuretic in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1428-35.
23. Gök H. *Klinik Kardiyoloji. Nobel Tıp Kiyapevleri.* 2002. Konya. Sayfa:456-68.
24. Büyüköztürk K. İç Hastalıkları, cilt 2. Büyüköztürk K, Özsaruhan Ö, Erzenin F. Akciğer Ödemi. *Nobel Tıp Kitabevleri/ İstanbul.* 2007. Sayfa:1791-6.
25. Çalangu S. Acil Dahiliye. Korkut F. Akut Kalp Yetersizliği. *Nobel Tıp Kitabevi* 3. Baskı. İstanbul 1988. Sayfa:73-81.
26. Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, et al. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2002;4:227-34.

27. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:391-479.
28. Berliner D, Angermann CE, Ertl G, Störk S. Biomarkers in heart failure—better than history or echocardiography? *Herz*. 2009;34:581-8.
29. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;84:608-11.
30. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:2953-8.
31. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833-8.
32. Perna ER, Macin SM, Canella JP, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation* 2004;110:2376-82.
33. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001;103:369-74.
34. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999;138:95-9.
35. Haider KH, Stimson WH. Cardiac troponin-I: a biochemical marker for cardiac cell necrosis. *Dis Markers* 1993;11:205-15.
36. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J* 2004;147:546-52.
37. Liu Q, Tu T, Bai Z, Liu Z, Zhou S. Elevated plasma pentraxin 3: a potential risk factor? *Med Hypotheses*. 2011;77:1068-70.

38. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Pentraxin3 a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2008 Jan;155:75-81.
39. Bottazzi B, Bastone A, Doni A, et al. The long pentraxin PTX-3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. *J Leukoc Biol* 2006;79:909-12
40. Rovere P, Peri G, Fazzini F, et al. The long pentraxin PTX-3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood* 2000;96:4300-6.
41. Peri G, Introna M, Corradi D, et al. PTX-3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000;102:636-41.
42. Muller B, Peri G, Doni A, et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX-3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:1404-7.
43. Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, et al. Expression and production of the long pentraxin PTX-3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 2000; 19:196-202.
44. Suliman ME, Yilmaz MI, Carrero JJ, et al. Novel links between the long pentraxin, endothelial dysfunction and albuminuria in early and advanced chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:976-85.
45. Introna M, Vidal Alles V, Castellano M et al. Cloning of mouse PTX-3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood* 1996;87: 1862-72.
46. Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, et al. Production of the Long Pentraxin PTX-3 in Advanced Atherosclerotic Plaques. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2002;22:10-4.
47. Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001;410:50-6.
48. Fazzini F, Peri G, Doni A et al. PTX-3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001;44:2841-50.
49. Sudoh T, Kangawa K, Minamino M, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.

50. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229-39.
51. Yasue H, Yashimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
52. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
53. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Ihatsu Y, Kishimoto I: Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP cardiocyte hypertrophy: evidence for BNP an emergency cardiac hormone against circulatory overload. *J Clin Invest* 1995;96:1280-6.
54. Lunhner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274: 1684-92.
55. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effect in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1134-9.
56. Tonolo G, Richards AM, Manunta P, et al. Low dose infusion of atrial natriuretic factor in mild essential hypertension. *Circulation* 1989;80:893-902.
57. Floras JS, Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990;81:1860-73.
58. Brunner La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1221-7.
59. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985;76:1807-11.
60. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effect of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984;247:863-6.
61. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.

62. Remme WJ, Swedberg K: Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
63. Ahima RS, Osei SY. Adipokines in obesity. *Front Horm Res* 2008;36:182-97.
64. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.
65. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998;47:913-7.
66. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:212-7.
67. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46:860-7.
68. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
69. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
70. Zhuang XF, Zhao MM, Weng CL, Sun NL. Adipocytokines: a bridge connecting obesity and insulin resistance. *Med Hypotheses*. 2009;73:981-5.
71. Aust G, Richter O, Rohm S, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis*. 2009;204:262-6.
72. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes*. 1992;41:1422-8.
73. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue 2004;92:347-55.
74. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG. Adipokines and Insulin Resistance *Molecular medicine* 2008;14: 741-51.
75. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007;18:313-25.

76. Kloting N, Berndt J, Kralisch S, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339:430-6.
77. Youn BS, Kloting N, Kratzsch J, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:372-7.
78. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:247-51.
79. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
80. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996;42:942-6.
81. Li HL, Peng WH, Cui ST, et al. Vaspin plasma concentrations and mRNA expressions in patients with stable and unstable angina pectoris. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:1547-54.
82. Choi SH, Kwak SH, Lee Y, et al. Plasma vaspin concentrations are elevated in metabolic syndrome in men and are correlated with coronary atherosclerosis in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:628-35.
83. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept* 2005;126:233-40.
84. Weir RA, Chong KS, Dalzell JR, et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:551-8.
85. Sherwin RS, Goldman L, Claude Bennet J.(eds) *Diabetes Mellitus Cecil Textbook of Medicine 21st Edition* WB Saunders Company 2000;1263-85.
86. Tatemoto K. Search for an endogenous ligand of the orphan G protein-coupled receptor discovery of apelin a novel biologically active peptide 2000;58:737-46.
87. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000;74:34-41.
88. Beltowski J: Apelin and visfatin: unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit*.2006;12:112-9.

89. Baranova A, Randhawa M, Jarrar M, Younossi ZM, Adipokines and Melanocortins in the Hepatic Manifestation of Metabolic Syndrome: Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Expert Rev. Mol. Diagn* 2007;7:195-205.
90. Llorens-Cortes C, Beaudet A. Apelin, a neuropeptide that counteracts vasopressin secretion. *Med Sci* 2005;21:741-6.
91. Kralisch S, Klein J, Bluher M, et al. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:863-72.
92. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 2003;308:480-85.
93. Büyüköztürk K. İç Hastalıkları, cilt 2. Büyüköztürk K, Erzen F. Akciğer Ödemi. Nobel Tıp Kitapevleri/ İstanbul. 2007. Sayfa:1751-90.
94. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis *Emerg Med J.* 2008;4:205-9
95. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J et al. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail* 1996;2:133-9.
96. 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. *Gen Pharmacol Ther* 1995;57:601-9.
97. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994;71:146-50.
98. Edmonds CJ, Jasani B. Total-body potassium in hypertension patients during prolonged diuretic therapy. *Lancet* 1972;2:8-12.
99. Kajotuna J, Cipola E, Malhotra A, et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 1997;25:859-70.
100. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996;17:674-81.
101. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic



- function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial *Lancet* 2003;362:772-6.
102. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol* 1992;70:479-87.
  103. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355:637-45.
  104. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000;2:614-32.
  105. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
  106. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *N Engl J Med* 1998;339:1848-50.
  107. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997-1003.
  108. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure [Abstract]. *Circulation* 1986;74:11-38.
  109. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: OPTIMECHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail* 2000;2: 9-12.
  110. Hampton JR, van Vekhuisen DJ, KJeber FX et al. for the Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997;349:971-7.
  111. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg*. 2000;90:5-11.
  112. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kobalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI; RUSSLAN Study Investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J*. 2002;18:1422-32.

113. Baig K, Mahon N, McKenna W. The Pathophysiology of Advanced Heart Failure. *Am Heart J* 1998;135:216-30.
114. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
115. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 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): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:154-235.
116. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12:10-38.
117. Chronic Heart Failure. National Clinical Guidelines for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. London: NICE. 2005;5:1-163.
118. Green J, Feinglos M. Update on type 2 diabetes mellitus: understanding changes in the diabetes treatment paradigm. *Int J Clin Pract Suppl* 2007:3-11.
119. AHA; ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute, Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2130-9.
120. Arici M, Turgan C, Altun B, et al. Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. *J Hypertens*. 2010;28:240-4.
121. Nakagomi A, Seino Y, Endoh Y, Kusama Y, Atarashi H, Mizuno K. Upregulation of monocyte proinflammatory cytokine production by C-reactive protein is significantly related to ongoing myocardial damage and future cardiac events in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2010;16:562-71.

122. Jolly SS, Shenkman H, Brieger D, et al. Quantitative troponin and death, cardiogenic shock, cardiac arrest and new heart failure in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTE ACS): insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2011;97:197-202.
123. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1071-8.
124. Işık S, Cetin M, Çiçekçioğlu H, et al. Value of IGF-I levels in the evaluation of response to treatment with levosimendan in patients with severe heart failure. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011;11:523-9.
125. Mann DL: Mechanisms and models in heart failure. *Circulation* 1999;100:999-1008
126. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997;336:1131-41.
127. Logeart D, Beyne P, Cusson C, et al. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J* 2001;141:247-53.
128. Teshigawara S, Wada J, Hida K, et al. Serum Vaspin Concentrations Are Closely Related to Insulin Resistance, and rs77060950 at SERPINA12 Genetically Defines Distinct Group with Higher Serum Levels in Japanese Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012, doi: 10.1210/jc.2011-3297.
129. Immune mechanisms in pathogenesis of chronic heart failure. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2012;2:56-61.
130. Liu Q, Tu T, Bai Z, Zhou S. Pentraxin 3 as a new biomarker of diastolic dysfunction. *Int J Cardiol*. 2011;152:106-7.
131. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:861-9.