

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA ORANSAL NABİZ BASINCI
İLE KARDİYAK İNDEKS ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ABDULLAH ÖZÇELİK

KONYA, 2018

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA ORANSAL NABİZ BASINCI
İLE KARDİYAK İNDEKS ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ABDULLAH ÖZÇELİK

Danışman: PROF.DR. AHMET SOYLU

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Amet SOYLU'ya,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, mesleki yeteneklerimizin gelişmesi için örnek olan, deneyimlerini bizimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Mehmet Akif DÜZENLİ, Prof. Dr. İlknur CAN, Doç.Dr. Hakan AKILLI, Doç. Dr. Alpay ARIBAŐ, Doç. Dr. Abdullah İÇLİ, Dr. Öğr. Üyesi Yakup ALSANCAK, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Seyfeddin GÜRBÜZ'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışan; koroner yoğun bakım ünitesi, kardiyoloji servisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve koroner anjiografi hemşire, teknisyen ve sekreterlerine,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime,

Son olarak; sevgili eşim ve ocuklarıma,

Sonsuz sevgi, saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

MAYIS 2018

DR. ABDULLAH ÖZÇELİK

ÖZET

KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA ORANSAL NABIZ BASINCI İLE KARDİYAK İNDEKS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr.Abdullah Özçelik, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2018

Amaç: Bu çalışmada, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında, kardiyak indeks ile nabız basıncı ve oransal nabız basıncı arasındaki ilişkiyi araştırmayı, böylelikle bu hasta grubunda kan basıncı ölçümü gibi basit bir tetkik ile kardiyak hemodinamik durumu tahmin edebilmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya merkezimizin kardiyoloji polikliniğine başvuran veya kardiyoloji kliniğinde yatan, daha önce kalp yetmezliği tanısı almış, ejeksiyon fraksiyonu (EF) \leq % 40 olan 100 hasta alındı. Kan basıncı ölçümü, manuel olarak civalı sfigmomanometre ile yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirmede konvansiyonel ekokardiyografi yöntemleri ve doku doppler görüntüleme yöntemi kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar, kardiyak indeksi (CI) < 2.2 L/dk/m² ve ≥ 2.2 L/dk/m² olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup, demografik özellikler, klinik özellikleri, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (LVEF), miyokard performans indeksi (MPI), nabız basıncı (NB) ve oransal nabız basıncı (ONB) açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan hastaların yaş ortalaması 67 olup, hastaların %77'si erkeklerden oluşmaktaydı. Çalışmamızın en önemli bulgusu, kardiyak indeksi yüksek olan grup ile karşılaştırıldığında kardiyak indeksi düşük olan grupta, nabız basıncı ve oransal nabız basıncının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük tespit edilmiş olmasıdır (p<0.001). Ayrıca, kardiyak indeks oransal nabız basıncı (r:0.584, p<0.001) ile güçlü pozitif korelasyon göstermiştir.

Sonuç: Kalp yetmezliği hastalarında oransal nabız basıncının, kardiyak indeks ile güçlü korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Kan basıncı ölçümü ile kolayca hesaplanabilen bu veriler, kalp yetmezliği hastalarının kardiyak indeksini ve dolayısıyla kalp yetmezliğinin şiddetini tahmin etmede kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetmezliği, oransal nabız basıncı, kardiyak output, kardiyak indeks

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the relationship between cardiac index with pulse pressure and proportional pulse pressure in patients with low ejection fraction, so that we could predict the cardiac hemodynamic status with a simple test such as blood pressure measurement in this patient group.

Materials and Methods: 100 patients who applied to the our cardiology outpatient clinic or who were admitted to the our cardiology clinic, and had a heart failure diagnosis and had an ejection fraction (EF) $\leq 40\%$ were enrolled. Blood pressure measurement was performed manually with a sphygmomanometer based on mercury. Echocardiographic evaluation was performed using conventional echocardiography and tissue doppler imaging. Patients included in the study were divided into two groups, cardiac index (CI) < 2.2 L/min/m² and ≥ 2.2 L/min/m². The two groups were compared in terms of demographic features, clinical features, left ventricular ejection fraction (LVEF), myocardial performance index (MPI), pulse pressure (PP) and proportional pulse pressure (PPP).

Results: The average age of the patients included in the study was 67 and 77% of the patients were male. The most important finding of our study was that the pulse pressure and the proportional pulse pressure were statistically significantly lower in the group with low cardiac index compared to the group with high cardiac index ($p < 0.001$). In addition, the cardiac index showed a strong positive correlation with the proportional pulse pressure ($r: 0.584, p < 0.001$).

Conclusion: The proportional pulse pressure in heart failure patients was found to be strongly correlated with the cardiac index. This data, which can be easily calculated by blood pressure measurement, can be used to predict the cardiac index of heart failure patients and thus the severity of heart failure.

Keywords: Heart failure, proportional pulse pressure, cardiac output, cardiac index

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Kalp Yetmezliği.....	2
2.1.1 Kalp Yetmezliğinin Tanımı.....	2
2.1.2. Kalp yetmezliğinin epidemiyolojisi.....	2
2.1.3. Türkiye’de Kalp Yetmezliği.....	3
2.1.4. Kalp Yetmezliği Etiyolojisi.....	3
2.1.5. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi.....	4
2.1.6. Kalp Yetmezliği Sınıflandırılması.....	5
2.1.6.1. Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre.....	6
2.1.6.2. New York Kalp Cemiyeti Kalp Yetersizliği Fonksiyonel Sınıflaması.....	7
2.1.6.3. ACC / AHA Kalp Yetersizliği Evrelemesi.....	8
2.1.7. Kalp Yetmezliği Tanısı.....	8
2.1.7.1 Belirti ve Bulgular.....	8
2.1.7.2. Temel Başlangıç İncelemeleri: Biyokimyasal Tetkikler, Natriüretik Peptidler, Elektrokardiyogram, Ekokardiyogram.....	9
2.1.7.3 Non-invaziv Kardiyak Görüntüleme.....	11
2.1.8. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi.....	12
2.1.8.1. Farmakolojik Tedavi.....	12
2.1.8.1.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri.....	13
2.1.8.1.2. Beta Blokerler.....	13
2.1.8.1.3. Aldosteron Reseptör Antagonistleri.....	14
2.1.8.1.4. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB).....	14
2.1.8.1.5. Diüretikler.....	15
2.1.8.1.6. Pozitif İnotroplar.....	15

2.1.8.1.7. Diğer Vazodilatörler	15
2.1.8.1.8. Vazopressin Reseptör Antagonistleri	15
2.1.8.2. Kardiyak Cihazlar	16
2.1.8.3. Cerrahi Tedavi	16
2.1.8.4. Kök Hücre Tedavisi	16
2.1.8.5. Nonfarmakolojik Tedavi (Diyet ve Yaşam Biçimi Değişimi).....	16
2.1.9. Kalp Yetmezliğinde Prognoz	18
2.1.9.1 Kalp Yetersizliğinde Prognozun Hemodinamik Değerlendirilmesi	18
2.1.9.2 Kalp Yetersizliğinde Prognozun Klinik Değerlendirilmesi	18
2.1.9.3 Kalp Yetersizliğinde Prognozun Yapısal Değerlendirilmesi	18
2.1.9.4 Kalp Yetersizliğinde Prognozun Biyokimyasal Değerlendirilmesi	19
2.2 Kardiyak Output ve Kardiyak İndeks	19
2.2.1 Kardiyak Outputun Venöz Dönüşle Kontrolü	21
2.2.2 Kardiyak Outputun Dinlenim ve Aktivite Sırasındaki Normal Değerleri	21
2.2.3 Kardiyak Output ve Arteriyel Basınç Artışı	22
2.2.4 Kardiyak Faktörlerin Neden Olduğu Kardiyak Output Azalması	23
2.2.5 Kardiyak Output Ölçme Yöntemleri	23
2.2.5.1 Fick Metodu	24
2.2.5.2 Termodilüsyon Tekniği	24
2.2.5.3 İndikatör- Dilüsyon Tekniği	25
2.2.5.4 Anjiyografik Teknik	25
2.2.5.5 Transözefagial Ekokardiyografi (TÖE)	25
2.2.5.6 Portable Özefagiyal Doppler	25
2.2.5.7 Nabız sayım analizi yöntemi (Arterial Pulse Contour Analysis- PICCO).....	25
2.2.5.8 Noninvaziv Kardiyak Output (NİCO) Monitörü	26
2.2.5.9 Transtorasik Ekokardiyografi (TTE)	26
2.3 Kalp Yetmezliğinde Nabız Basıncı ve Oransal Nabız Basıncı	27
2.3.1. Kan Basıncı	27
2.3.2. Nabız Basıncı	28
2.3.3. Patofizyolojik Mekanizmalar	28
2.3.4. Nabız Basıncının Klinik Önemi	29
2.3.5. İleri Evre Kalp Yetersizliği Hastalarında Nabız Basıncı ve Orantılı Nabız Basıncı.29	
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1. Hasta Verileri	31

3.2. Kan Basıncı ve Kardiyak Output Açısından Değerlendirme	32
3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme	33
3.3 İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	36
4.1. Çalışma Grubunun Bazal Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri	36
4.2. Çalışma Grubunun Ekokardiyografik Özellikleri	40
4.3. Korelasyon Analizi Sonuçları	41
4.4. ROC Eğrisi Analizi Sonuçları	44
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR	52



TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetmezliği sınıflaması	7
Tablo 2.2. New York Kalp Derneği'nin kalp yetmezliği semptom sınıflaması	8
Tablo 2.3. Kalp Yetersizliğinin Evreleri (ACC/AHA Sınıflandırma Sistemi).....	8
Tablo 2.4. Kalp Yetersizliği için Framingham Kriterleri	9
Tablo 2.5. Kalp yetmezliğinde farmakolojik tedavi	13
Tablo 2.6. Sistolik Kalp Yetersizliğinde Tedavi Seçenekleri	17
Tablo 2.7. Kardiyak Outputu Artıran Nedenler	22
Tablo 2.8. CO ölçümü için mevcut teknikler	23
Tablo 3.1. Çalışmaya Alınma ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	32
Tablo 4.1. Çalışma grubunun bazal demografik ve klinik özellikleri	37
Tablo 4.2. Çalışma grubunun bazal ekokardiyografik özellikleri	40
Tablo 4.3. Oransal nabız basıncı değerinin bazal demografik ve klinik özelliklerle korelasyonu.....	42
Tablo 4.4. Oransal nabız basıncı değerinin bazal ekokardiyografik özelliklerle korelasyonu.....	44

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 3.1. Parasternal uzun eksenden sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) ölçümü	34
Şekil 3.2. Apikal uzun eksenden hesaplanan LVOT VTI ölçümü	34
Şekil 3.3. Apikal 4 boşluk pencereden Modifiye Simpson yöntemi ile EF ölçümü.....	35
Şekil 3.4. Apikal dört boşluktan lateral duvar IVCT (izovolümetrik kontraksiyon zamanı) ölçümü.....	35
Şekil 4.1. Nabız basıncının, kardiyak indeksi öngörmesi	39
Şekil 4.2. Oransal nabız basıncının, kardiyak indeksi öngörmesi	39
Şekil 4.3. Oransal nabız basıncı ve kardiyak indeksin pozitif korelasyonu	43
Şekil 4.4. Kardiyak indeks değerinin ≥ 2.2 L/dk/m ² olduğunu belirlemede, nabız basıncının sensitivite ve spesifisitesi	45
Şekil 4.5. Kardiyak indeks değerinin ≥ 2.2 L/dk/m ² olduğunu belirlemede, oransal nabız basıncının sensitivite ve spesifisitesi	46

KISALTMALAR

ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
ADE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADEI	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF	Atriyal Fibrilasyon
AH	Atım Hacmi
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
AP2B	Apikal 2 Boşluk
AP4B	Apikal 4 Boşluk
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
BB	Beta bloker
BNP	Brain Natriüretik Peptid
CI	Kardiyak İndeks
CO	Kardiyak Output
CO₂	Karbondiyoksit
CW	Sürekli Dalga
DEF-KY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DKKY	Dekompanse Kalp Yetmezliği
DM	Diyabetes Mellitus
DT	Deselerasyon Zamanı
EDV	End-diyastolik Volüm
EF	Ejeksiyon Fraksiyon
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
ESV	End-sistolik Volüm
ET	Ejeksiyon Zamanı
eGFR	Tahmini Glomerül Filrasyon Hızı
HVYAF	Hızlı Ventrikül Yanıtlı Atriyal Fibrilasyon
HT	Hipertansiyon
ICD	İmplantable Kardioverter Defibrilator
IVCT	İzovolümetrik Kasılma Zamanı
IVRT	İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KEF-KY	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KH	Kalp Hızı
KKY	Kronik Kalp Yetersizliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRT	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
KY	Kalp Yetmezliği
LV	Sol Ventrikül
LVAD	Sol Ventrikül Destek Cihazı

LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVOT	Sol Ventrikül Çıkış Yolu
LVOT VTI	Sol Ventrikül Çıkış Yolu Hız Zaman İntegral
MI	Miyokard İnfarktüsü
MPI	Miyokard Performans İndeksi
MRA	Mineralokortikoid reseptör antagonisti
NB	Nabız Basıncı
NİCO	Noninvaziv Kardiyak Output
NP	Natriüretik Peptid
NT-proBNP	N-terminal pro- Brain Natriüretik Peptid
NYHA	New York Kalp Birliği
O₂	Oksijen
OKB	Ortalama Kan Basıncı
ONB	Oransal Nabız Basıncı
PİCCO	Nabız Sayım Analizi Yöntemi
PW	Nabızlı Dalga
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SEF-KY	Sınırdaki Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
SKB	Sitolik Kan Basıncı
SVO	Serebrovasküler Olay
SPAB	Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
SVR	Sistemik Vasküler Rezistans
TTE	Transtoraksik Ekokardiyografi
TÖE	Transözofageal Ekokardiyografi
VO₂	Oksijen Tüketimi
VT	Ventriküler Taşikardi
VYA	Vücut Yüzey Alanı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği, kardiyak anormallik sonucu, azalmış kalp debisi ve/veya artmış intrakardiyak basınçların tetiklediği; nefes darlığı, yorgunluk, halsizlik ve ayak bileği Şişmesi gibi semptomlarla birlikte, eşlik eden pulmoner raller, periferik ödem ve artmış juguler venöz basınç gibi bulgular ile karakterize klinik bir sendromdur (1).

Kalp yetmezliği, dünyada 20 milyonun üzerinde kişinin etkilendiği ve prevalansı artarak devam eden bir sorundur. Gelişmiş ölkelerde yetişkinlerde kalp yetmezliği prevalansı, yaklaşık olarak %1-2, 70 yaş üzerindeki insanlarda ise \geq %10 oranında görölmektedir (6). Ölkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada, erişkinlerde kalp yetmezliği ve asemptomatik sol ventriköl disfonksiyonu prevalansı daha yüksek olarak izlenmiştir.

Kalp yetmezliğinin pek çok nedeni vardır. Kalp yetmezliği hastalarının en az yarısında ejeksiyon fraksiyon düşüktür. Koroner arter hastalığı sistolik kalp yetmezliği olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir. 1990'lı yıllardan önce, 5 yıllık mortalite %60-70 civarındaydı ve pek çok ölkede hastane başvuruları, epidemiler halinde, sık ve tekrarlayıcı nitelikte seyretmekteydi (183-185). Etkili tedaviler ile son yıllarda mortalite ve hospitalizasyonda düşüş sağlanmıştır (183-185).

Kalp yetmezliği hastalarında hayat konforunu arttırma ve hastaneye yatışı azaltmak için optimal medikal tedavi ile yeterli organ perfüzyonunu sağlamak hayati öneme sahiptir. Organ perfüzyonunun yeterliliği hakkında bize bilgi sunan kardiyak hemodinamik statusu, kardiyak output ve kardiyak indeks gibi parametrelerle tahmin etmek mümkündür. Günümüzde kardiyak output ve kardiyak indeksi invaziv veya noninvaziv olarak ölçen çeşitli yöntemler olmasına rağmen, noninvaziv, pratik, kolay ulaşılabilir ve ucuz bir yöntem olması nedeniyle transtorasik ekokardiyografiyi ön planda düşünmek gerekir. Kan basıncı ölçümleri ile hesaplanabilen oransal nabız basıncı ile de kardiyak output ve kardiyak indeksi tahmin etmek olasıdır (161).

Bu çalışmada, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında, kardiyak indeks ile nabız basıncı ve oransal nabız basıncı arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve böylelikle bu hasta grubunda kan basıncı ölçümü gibi basit bir tetkik ile kardiyak hemodinamik durumu tahmin edebilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kalp Yetmezliği

2.1.1 Kalp Yetmezliğinin Tanımı

Kalp yetmezliği (KY), yapısal ve/veya fonksiyonel bir kardiyak anormallik sonucu istirahat veya efor sırasında azalmış kalp debisi ve/veya artmış intrakardiyak basınçlar sonucunda, nefes darlığı, yorgunluk, halsizlik ve ayak bileği şişmesi gibi semptomlarla birlikte, eşlik eden pulmoner raller, periferik ödem ve artmış juguler venöz basınç gibi bulgular ile karakterize klinik bir sendromdur (1).

Kalp fonksiyonlarını değerlendirmenin birçok yolu olmasına rağmen, KY için kesin sonuç veren tanısal bir test yoktur. KY tanısı dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile klinik olarak konulabilir (2). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gün geçtikçe hızla insidansı artmaktadır ve hospitalizasyonların en sık sebeplerinden birisidir (3).

2.1.2. Kalp Yetmezliğinin Epidemiyolojisi

Kalp yetmezliği dünyada 20 milyonun üzerinde kişinin etkilendiği ve prevalansı artarak devam eden bir sorundur. 2013 Amerika Kalp Derneği (AHA)'nin güncellemesinde 2006 yılı itibarıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde 5,1 milyon KY'li insanın bulunduğu, dünya genelinde de bu sayının 23 milyonu aştığı düşünülmektedir (4,5). Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerde KY prevalansı, yaklaşık olarak %1-2, 70 yaş üzerindeki insanlarda ise \geq %10 oranında görülmektedir (6). Kalp yetmezliği prevalansı ve sol ventrikül disfonksiyonu yaş ilerledikçe dramatik olarak artmaktadır (7). KY insidansı göreceli olarak erkeklerde fazla olsa da, kadınlarda nispeten daha uzun bir yaşam beklentisi olduğundan, KY olgularının yarısını kadınlar oluşturmaktadır. Gelişen tanı ve tedavi olanaklarına rağmen KY'nin prevalansında artış olup bunun nedeninin miyokard infarktüsü (MI), valvüler kalp hastalığı, aritmiler ve diğer kardiyak patolojilerde mevcut tedavi seçenekleri ile hastaların daha uzun yaşamasına imkan verilmesi olduğu düşünülmektedir (8). Gelişmiş ülkelerde son yıllarda kalp yetersizliği nedenlerinde büyük farklılıklar olmuştur. Koroner arter hastalığı (KAH) erkeklerde ve kadınlarda, %60-75 gibi bir bölümünden sorumlu olarak en sık neden olmuştur. Kalp kapak hastalarında kalsifik aort darlığı dışında belirgin olarak azalma izlenmiştir. Geçmiş nispeten primer sebep olarak hipertansiyon (HT) daha az görülmekle beraber major bir faktör olmaya devam etmektedir ve koroner arter hastalarının %75'inde bulunmaktadır (9).

KY hastalarında ölümlerin en sık sebebi, başta ani ölüm ve kötüleşen KY olmak üzere kardiyovasküler nedenlerden oluşmaktadır. Mortalite genellikle düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY)'de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY)'den daha yüksektir (10,11). Sıklıkla KEF-KY'li hastalardaki hospitalizasyon nedenleri kardiyovasküler dışı sebeplerden kaynaklanmaktadır (12).

2.1.3. Türkiye’de Kalp Yetmezliği

Türkiy’de yakın zamanda yapılan KY prevalansı hakkında bize bilgi sunan HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey) çalışmasında, ülkemizde KY sorunu yaşayan ve KY açısından risk faktörleri olan 4 milyon kişinin mevcut olduğu bildirilmektedir ve bunlardan yaklaşık olarak 1,5 milyonun diyastolik kalp yetmezliği olduğu öngörülmektedir.

Çalışmada, Türkiye’de genç nüfus popülasyonu batılı ülkelerden daha fazla olmasına karşın erişkinlerde KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu prevalansı daha yüksek olarak izlenmiştir. Risk faktörleri ve demografik özellikler açısından diğer ülkelerle benzerlik saptanmıştır. Çalışma sonucunda; asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun erken tanı ve tedavisi sağlanarak bu disfonksiyonun KY’ne ilerlenmesinin engellenmesi yoluyla ülkemizdeki KY prevelansında anlamlı bir azalmanın sağlanacağı görüşüne varılmıştır (13).

2.1.4. Kalp Yetmezliği Etiyolojisi

KY popülasyonunun en az yarısında EF düşüktür. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (DEF-KY), tedavi stratejileri ve patofizyolojisi en iyi anlaşılan KY tipi olup, kılavuzların genellikle odak noktasını oluşturuyor. Diyabet ve hipertansiyon birçok olguda katkı sağlayan etmenler olsa da, koroner arter hastalığı, sistolik KY hastalarının üçte ikisinin sebebini oluşturur. Sistolik KY’nin başlıca diğer nedenlerini de; alkolün kötüye kullanımı, geçirilmiş viral enfeksiyonlar, idiyopatik dilate kardiyomyopati, kemoterapi (örneğin doksorubisin veya transtuzumab) ve benzer başka pek çok neden oluşturur. Korunmuş EF’li kalp yetmezliği (KEF-KY), DEF-KY’ye göre etiyolojik ve epidemiyolojik açıdan farklılık arz etmektedir. DEF-KY hastalarına göre KEF-KY hastaları daha yaşlı, kadın cinsiyet oranı daha fazla ve obezite oranı daha düşük hastalardır (14). Bu grup hastada hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve atriyal fibrilasyona (AF) ise daha fazla izlenmektedir. Prognoz açısından KEF-KY hastaları, DEF-KY hastalarına göre daha

selim seyirlidir. Kalp yetmezliği etyolojisinin belirlenmesi, tedavi stratejisini belirlemek açısından önemlidir.

2.1.5. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi

Sol ventrikül (LV) sistolik işlev bozukluğu bulunan hastalarda, miyokard hasarının ardından geriye kalan kalp kası hücresinde ve ekstraselüler matrikste uygunsuz adaptasyona sekonder değişiklikler izlenir. Ventrikül dilatasyonu ile patolojik olarak oluşan yeniden şekillenme (remodeling) ve kasılmada azalma bu değişikliklerin doğurduğu sonuçlardır. Sistolik kalp yetmezliği hastaları tedavi edilmediğinde, başlangıçta asemptomatik olsa bile, tipik olarak bahsedilen değişiklikler zamanla giderek kötüleşir, LV genişler ve EF düşer. İki farklı mekanizmanın bu negatif ilerlemeden sorumlu olduğu düşünölmektedir. Birincisi, ek miyosit ölümüne neden olabilecek yeni olayların gelişmesi (tekrarlayan miyokart enfarktüsü gibi). İkincisi de, nörohümorale aktivasyon gibi, sistolik işlev azalmasının uyardığı sistemik yanıt mekanizmalarıdır (15).

Kalp Yetmezliği (KY) genellikle azalmış kardiyak output (CO) ve/veya intrakardiyak basıncın artışına bağlı olarak oluşur (6). CO da atım hacmi (AH) ve kalp hızı (KH)'nin çarpımından oluşur. Ek olarak ventriküler duvar bütönlüğu, ventriküler kasılma ve kapak sağlamlığı gibi faktörler de kalp debisini etkiler. Kalp yetmezliğinde CO azalır, bunun sonucunda ortalama kan basıncı (OKB) düşüşüne ve neticede doku perfüzyonunda yetersizliğe sebebiyet verir. Vücut doku perfüzyonunu yeterince sağlamak için birkaç adaptasyon mekanizmasını harekete geçirir (16). Bu mekanizmalar, Frank-Starling mekanizması (artan önyüke karşı kontraktilitenin artması), miyokard hipertrofisi, nörohümorale sistemlerin aktivasyonu ve miyosit rejenerasyonu ve ölümünden oluşur (17). Bu adaptif mekanizmalar başlangıçta faydalı olmasına rağmen, uzun dönemde kısır bir döngü oluşturarak kalp yetmezliğini kötüleştirmektedir (16).

Kalp yetmezliğinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi aktive olan temel sistemlerdir. Bu sistemik yanıt mekanizmalarına sekonder olarak, yeni miyokard hasarına ilaveten, böbrekler, kan damarları, kemik iliği, kaslar, akciğer ve karaciğeri de hasara uğratar ve kardiyak elektriksel stabilitede bozulmanın da dahil olduğu KY ilişkili pek çok klinik durumu aktive eden patofizyolojik kısır döngüye sebep olur.

Nörohümorale sistem aktive olup, OKB artırmak için total periferik direnci artırma yoluna gider. Birçok nörohümorale, sodyum ve su tutulumunu teşvik ederek AH 'yi en üst

seviyeye çıkarır ve Frank-Starling mekanizması aracılığıyla CO'yu arttırır. Kalp yetmezliği hastalarında OKB azalması, sempatik sinir sistemini uyarıp katekolaminlerin salınmasına neden olur (18). Bu katekolaminler kalp hızını, kalbin kontraktilesini arttırır ve periferik damarlarda vasokonstrüksiyon yapar. Katekolaminler β_1 , β_2 ve α_1 reseptörleri aracılığıyla etkilerini gösterirler ve sonuçta aritmi, ejeksiyon fraksiyon (EF) azalması, taşikardi ve miyokard toksisitesine sebebiyet verirler. β_1 ve α_1 reseptörler aktivasyonu ise periferik damarlarda, vazokonstriksiyon, sodyum tutulumu ve susuzluk hissi oluşturur, bununla beraber renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktif hale gelir (18). Bu aktivasyon, norepinefrin salınımı ve sodyum reabsorpsiyonuna zemin hazırlar ve vasopressin salınımını indükler (16). Vasopressin de su retansiyonuna ve vazokonstrüksiyona sebep olur. Nörohumoral aktivasyon kalp yetmezliğinin erken evrelerinde kompansemana katkı sağlarken uzun dönemde ventriküler remodelinge sebebiyet vererek miyokardiyal disfonksiyonu arttırır (16).

Kalp yetmezliğinin etkili tedavilerinden çoğunun temelini bu iki temel sürecin engellenmesi oluşturur. Bahsi geçen değişiklikler, klinik anlamda, yaşam kalitesini ve işlevsel kapasiteyi kötüleştirir, hastane başvurusunu gerektiren dekompanseman atak sayısı artışına neden olur ve genellikle pompa yetersizliği veya ventriküler aritmiler nedeniyle erken ölümlere sebep olan belirtilerin ortaya çıkması ve kötüleşmesi ile yakından ilişkilidir. KY hastalarının zaten sınırlı olan kardiyak rezervi, ek olarak, atriyumların kasılma rezervine, sol ventrikülün eş zamanlı olarak kasılmasına ve sağ ile sol ventrikül arasında normal bir ilişkinin bulunması ile yakından ilişkilidir. Bu parametrelerden herhangi birini etkileyen olaylar akut dekompansemana sebebiyet verebilir (19-20).

Kalp yetmezliğinin ilerlemesi ile beraber nitrik oksit, prostaglandinler, bradikinin, atriyal natriüretik peptid (ANP) ve brain natriüretik peptid (BNP) gibi endojen vazodilatörlerin etkilerinde azalma görülür. Endojen vasodilatörlerin etkilerindeki bu düşüş RAAS ve sempatik sistem aktivasyonu ile eş zamanlı olur ve vazokonstriksiyonu artırarak önyük ve ardyükün artmasına neden olur. Böylelikle advers miyokardiyal remodeling, hücrel çoğalma ve anti-natriüretik tetikler ve vücuttaki sıvı yükünü artırıp, kalp yetmezliği semptomlarının daha da kötüleşmesine neden olur (21).

2.1.6. Kalp Yetmezliği Sınıflandırılması

Kalp yetmezliği, anatomik olarak sağ ve sol kalp yetersizliği, atım hacmine göre düşük ve

yüksek debili kalp yetersizliği, klinik durumun oluş hızına göre akut ve kronik kalp yetersizliği diye sınıflandırılabilir. Ek olarak KY fonksiyonel olarak da sınıflandırılabilir. Sistolik kalp yetersizliği aynı zamanda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) olarak ve diyastolik kalp yetersizliği aynı zamanda korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) şeklinde tanımlanmaktadır. Kalp yetmezliği belirti ve bulguları en az 1 aydır kontrol altında olan hastalar için stabil (kompanse) KY tabiri kullanılırken, bu koşulu sağlamayan hasta grubu için de unstabil (dekompanse) KY ifadesi kullanılmaktadır (22,23). Dekompense KY tablosu aniden gelişebileceği gibi yavaş olarak tedricen de başlayabilir. Dekompense KY genellikle hastaneye yatış gerektirir ve önemli bir prognostik durumdur.

Kalbin performansı değerlendirilirken genelde sol ventrikül sistolik fonksiyonu ölçüt olarak alınır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, diyastolik disfonksiyonun da mortalite ve morbidite üzerinde önemli etkileri olduğu, önyük ve ardyük üzerine etki ettiği saptanmıştır. Kalbin diyastolik fonksiyonu, ventrikülün morfolojisinden ve bileşiminden belirgin olarak etkilenir (24, 25). Diyastolik kalp yetmezliği, pulmoner veya sistemik venöz konjesyon olarak da düşünülebilir ve normal sistolik fonksiyonlarla beraber izlenen bir tablodur (26).

Sağ ve sol kalp yetmezliğinin ikisi de sistemik ya da pulmoner venlerde konjesyon, pretibial ödem, hepatik konjesyon ve pulmoner ödem bulgularıyla karakterize tablolarıdır. Sağ ventrikül yetmezliğinin en sık nedeni, sol ventrikül yetmezliğidir. Sağ kalp yetmezliği, sol kalp yetmezliği kadar sık olup eş zamanlı bulunma ihtimali yüksektir. Sağ kalp yetmezliği izole olarak da bulunabilir ve bunun prognozu izole sol kalp yetmezliğinden daha kötü seyirlidir (27).

Düşük debili kalp yetmezliğinin ileri formlarında, kardiyak debideki azalma kendini nabız basıncının daralması ile belli eder. Yüksek debili kalp yetmezliğinde ise genellikle nabız basıncı genişlemiştir, arteriyovenöz oksijen saturasyon farkı normal ve ekstremiteler sıcak olarak tespit edilir. Temel olarak tirotoksikoz, anemi, arteriyovenöz fistüller, kemiğin Paget hastalığı, beriberi, fibröz displazi, karsinoid sendrom, multipl myelom, polistemia vera, gebelik ve akromegali gibi hiperdinamik durumlar yüksek debili kalp yetmezliğine sebep olur (28).

2.1.6.1. Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre

Kalp yetmezliği hastaları ejeksiyon fraksiyonuna göre üçe ayrılmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan grup düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY), %50 ve

üzeri olan grup korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) olarak adlandırılmakta, %40–49 arası grup sınırda (mid-range veya gri zon) ejeksiyon fraksiyonlu KY (SEF-KY) şeklinde sınıflandırılıyor (Tablo 2.1) (29).

KEF-KY tanısı koymak, DEF-KY tanısı koymaktan daha zordur. KEF-KY hastalarında genellikle sol ventrikül dilatasyonu olmaz, fakat artmış dolum basıncının göstergesi olarak sol atrium boyutlarında ve/veya sol ventrikül duvar kalınlığında artış izlenir. Diyastolik disfonksiyona bağlı olarak gelişen bu duruma diyastolik kalp yetmezliği de denilir (6).

Tablo 2.1.: Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetmezliği sınıflaması

LVEF'e Göre Tanımlama		
Düşük EF'li KY	Orta EF'li KY	Korunmuş EF'li KY
KY belirti± bulguları	KY belirti± bulguları	KY belirti± bulguları
EF < %40	EF %40-49	EF ≥ %50
-	1.NP yüksekliği 2.En az bir ek kriter: a.Yapısal kalp hastalığı b.Diyastolik disfonksiyon	1.NP yüksekliği 2.En az bir ek kriter: a.Yapısal kalp hastalığı b.Diyastolik disfonksiyon

(NP: Natriüretik peptid)

2.1.6.2. New York Kalp Cemiyeti Kalp Yetersizliği Fonksiyonel Sınıflaması

Kalp yetersizliğinin şiddetini belirlemede çoğu zaman New York Kalp Birliği (NYHA) fonksiyonel sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 2.2). Bu tanımlama ilk kez 1928 yılında tanımlanmış olup en son 1994 yılında revize olmuştur (30). Bu sınıflandırmada temel alınan noktalar semptomlar ve egzersiz kapasitesidir. Değerlendirmede hastanın kendi algısı çoğunlukla ön plandadır. Subjektif bir veri olmasına karşın önemli bir mortalite göstergesidir. Bu sınıflamaya göre kalp yetersizliği hastaları fonksiyonel kapasiteleri esas alınarak temelde dört sınıf olarak değerlendirilir. NYHA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisidir.

NYHA sınıflaması daha çok egzersiz intoleransı ve semptomların şiddetini tanımlamak için kullanılır. Semptomların şiddeti ve sol ventrikül fonksiyonu arasında kevvetli bir ilişki olmamakla beraber semptomların şiddeti ile hayatta kalma arasında

kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (31-33).

Tablo 2.2.: New York Kalp Derneği'nin kalp yetmezliği semptom sınıflaması (34)

NYHA 1	Fiziksel harekette kısıtlanma yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmaz.
NYHA 2	Hafif harekette kısıtlanma var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
NYHA 3	Belirgin hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
NYHA 4	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülemez. Dinlenme sırasında semptomlar vardır.

2.1.6.3. ACC / AHA kalp Yetersizliği Evrelemesi

ACC/AHA kalp yetersizliği kılavuzunda kalp yetersizliğinin ilerleyici sürecini kliniğe yansıtılabilmek amacıyla yeni bir sınıflama yayınlanmıştır (35) (Tablo 2.3). Bu sınıflamaya göre kalp yetersizliği gelişmesi miyokardiyal hasar ile başlar ve bazı risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. Bu sınıflamaya göre kalp yetersizliği hastaları dört evrede incelenir.

Tablo 2.3.: Kalp Yetersizliğinin Evreleri (ACC/AHA Sınıflandırma Sistemi)

Evre A: Kalp yetersizliğinin gelişimi ile ilgili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetersizliği riski olan hastalar bu grup hastalardır. Böyle hastaların KY belirti ve bulguları yoktur ve hiç olmamıştır.
Evre B: Kalp yetersizliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar bu grup içinde yer alırlar.
Evre C: Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen kalp yetersizliği semptomları olan hastalardır.
Evre D: Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin kalp yetersizliği isemptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalardır.

2.1.7. Kalp Yetmezliği Tanısı

2.1.7.1 Belirti ve Bulgular

Kalp Yetmezliği (KY) tanısı, erken evrelerde daha belirgin olmak üzere, zor konulan bir tanıdır. KY'nin pek çok bulgusu, sodyum ve su tutulumundan kaynaklandığından dolayı

özgüllüğü düşüktür ve bu nedenle ayırıcı tanı yapmak her zaman kolay olmayabilir. KY için nispeten özgüllüğü yüksek olan belirtiler (örn. ortopne, paroksizmal noktürnal dispne) daha az sıklıkta görülür ve bu nedenle de duyarlılığı düşüktür (36-39). Obez bireylerde, kronik akciğer hastalığı olanlarda ve yaşlılarda belirti ve bulguların saptanması ve yorumlanması özellikle zor olabilir (40-42).

İleri KY hastalarında CO'daki ciddi düşüşe sekonder dokularda hipoperfüzyon bulgularının görülmesi muhtemeldir. Bu hastalarda nabız basıncının daralması, sinüs taşikardisi, terleme ve periferik vazokonstriksiyon kardiyak disfonksiyonun derecesi hakkında bize ipuçları sunar. Bu hastalarda doku perfüzyonunun azalması ile beraber soğuk, soluk ve bazen de siyanotik ekstremiteler izlenebilir (2).

Framingham çalışmasından çıkarılmış olan KY tanı kriterleri, KY'nin klinik bir tanı olduğunu belirgin olarak göstermektedir. Bu çalışmada iki major veya bir major ve iki minör kriterin aynı anda bulunması KY tanısı için kriter olarak kabul edilmiştir. Minör kriterler ise sadece başka bir tıbbi rahatsızlık ile açıklanamadıkları zaman kriter olarak kabul edilmiştir (43). KY için Framingham kriterleri Tablo 2.4'te belirtilmiştir.

Tablo 2.4.: Kalp Yetersizliği için Framingham Kriterleri (22)

Major Kriterler	Minör Kriterler
Paroksizmal noktürnal dispne ya da ortopne	Ayak bileği ödemi
Boyun ven distansiyonu	Gece öksürüğü
Raller	Eforla gelen dispne
Kardiyomegali	Hepatomegali
Akut pulmoner ödem	Plevral effüzyon
S3 gallop (üçlü ritim)	Maksimal değerinde üçte biri oranında vital kapasite azalması
Artmış santral venöz basınç > 16 cm H ₂ O	Taşikardi (atım hızı > 120/dakika)
Hepatojuguler reflü	
Major ya da Minör Kriterler	
Kalp yetersizliği tedavisine yanıt olarak kilo kaybı > 4,5 kg	

2.1.7.2. Temel Başlangıç İncelemeleri: Biyokimyasal Tetkikler, Natriüretik Peptidler, Elektrokardiyogram, Ekokardiyogram

Kalp yetmezliği hastalarının tanısında tam kan sayımı, serum kreatinin, tahmini glomerül filtrasyon hızı (eGFR), serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, tiroid fonksiyon testleri ve idrar incelemesi pratikte rutin olarak yapılması gereken testler arasında bulunur (44).

KY'de anemi, KY atağının şiddetini artırmaktadır. KY'de diüretik dozunun uygunsuz olması, ADE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri ve potasyum tutucu diüretikler renal fonksiyonları bozabilmektedir. Kalp yetmezliğinde hiponatremi ve renal fonksiyon bozukluğu kötü prognoza işaret eden parametrelerdendir. Karaciğer enzimlerinde saptanan yükselme artmış hepatik konjesyonu işaret edebilir. Tirotoksikozun tetiklediği kalp yetmezliğinin hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon (HVYAF) ile ilişkisi gösterilmiştir (45).

B tipi natriüretik peptid (BNP) özellikle ventrikül olmak üzere primer olarak kalpten salınan bir hormondur. Aktif BNP hormonu bir prohormon olan proBNP'nin C-terminal ucundan ayrılır, N-terminal proBNP (NT-proBNP) oluşur ve sonrasında dolaşıma geçer. Sol ventrikül disfonksiyonuna sahip KY hastalarında plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri yüksektir (2). BNP veya NT-proBNP düzeylerine bakılmasının KY hastalarında, öykü, fizik muayene ve diğer ilk basamak testlerine (elektrokardiyogram, göğüs röntgen gibi) kıyasla, tanı koymada daha değerli olduğunu gösteren bazı çalışmalar ile gösterilmiştir (46,47). Kalp yetmezliği tanısında natriüretik peptid (NP) değerleri tek başına yeterli olmayıp diğer klinik bilgiler ile beraber yorumlanmalıdır (48).

NP, KY tanısında ekokardiyografinin ulaşılabilir olmadığı durumlarda başlangıç testi olarak kullanılması düşünülebilir. Plazma NP konsantrasyonu normal olan hastalarda kalp yetmezliği genellikle yoktur. Yüksek NP değerleri ise, KY şüphesi uyandırıp daha ileri kardiyak araştırma gerektiren kişileri belirlediği için, başlangıç testi olarak düşünülebilir. Eşik değerinin altında NP değerleri olan hastalarda, yüksek olasılıkla KY olmayacağından rutin ekokardiyografi gerekmez.

Akut kalp yetmezliği dışındaki durumlarda, eğer BNP <35 pg/mL ve NT-proBNP <125 pg/mL ise büyük olasılıkla KY dışlanabilir. Akut kalp yetmezliği tablosu bulunmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin KY için duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşük izlenmiştir (49, 50). Akut kalp yetmezliği tablosu bulunan hastalarda ise dışlama için daha yüksek değerler kullanılır (BNP <100 pg/mL ve NT-proBNP <300 pg/mL) (51).

Natriüretik peptitler AF, böbrek yetersizliği ve pulmoner emboli gibi bazı kalp dışı durumlarda yüksek miktarda salgılanırlar. Yaşla beraber değerlerinde artış beklenmekle olup obez kişilerde ise obez olmayanlara göre düşük olması beklenir (52).

Standart 12 derivasyonlu EKG'ye kardiyoloji pratiğinde hemen hemen her hasta

için başvurulmaktadır. KY tanısında normal olmayan bir EKG tanı koyma olasılığını arttırmakla birlikte özgülüğü düşüktür (6). Ancak EKG'si tamamen normal olan hastalarda KY pek muhtemel değildir (sensitivite% 89) (46). KY akut olarak gelişmişse EKG'nin tamamen normal olması çok nadir (yaklaşık <%2) olup, KY akut olarak gelişmediği durumda ise EKG'nin tamamen normal olmasının negatif öngördürücü değeri göreceli olarak daha düşüktür (yaklaşık <%10-14) (53, 54).

Ekokardiyografi (EKO) terimi, tüm kardiyak ultrason görüntüleme tekniklerini (iki/üç boyutlu EKO, nabız (PW) ve sürekli dalga (CW) doppler, renkli akım doppler, doku doppler görüntüleme ve kontrast EKO) kapsayana bir ifadedir (6). Transtorasik EKO (TTE), en sık olarak kullandığımız ve acil servislerde de kullanılan pratik bir yöntemdir.

Transfözofageal EKO (TÖE), KY'nin rutin tanısı için gerekli olmayp, kapak hastalığı, şüpheli aort disseksiyonu, endokardit, konjenital kalp hastalığında ve kardiyoversiyon ihtiyacı olan AF hastalarında intrakaviter trombüs varlığını görmek için başvurduğumuz bir yöntemdir (6). Egzersiz veya farmakolojik stres EKO ise, genellikle miyokard canlılığını ve/veya indüklenebilir iskemiye değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir (55,56).

EKO, ventrikülün sitolik ve diyastolik fonksiyonları, kapak işlevleri, duvar kalınlıkları ve kalp boşluklarının hacimleri hakkında ayrıntılı ve hızlı bilgiler sunan yararlı bir testtir. Bize sunulan bu bilgiler hasta yönetiminde, tedavi kararını şekillendirmede veya bazen tedavi planında değişiklikler yapmada bize kritik ve hayati bilgiler sunar (sistolik işlev bozukluğu için anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ve beta-bloker tedavisi başlama veya aort darlığı için cerrahi girişim kararı gibi) (29). Ek olarak EKO hemodinamik durumun da noninvaziv olarak değerlendirilmesinde bize değerli katkılar sunar. PW doppler ile sol ventrikül çıkış yolundan (LVOT) noninvaziv ve pratik olarak CO hesaplanabilir (57).

2.1.7.3 Non-invaziv Kardiyak Görüntüleme

Akciğer radyogramı, kalp yetmezliği tanısı düşünülen veya kalp yetmezliği semptomları olan hastalarda, kardiyomegali ve pulmoner konjesyonu değerlendirmede bize fayda sağlarken aynı zamanda ayırıcı tanı açısından diğer sebeplerin değerlendirilmesi için ek bilgi sağlar (58). Yapılan çalışmalarda, akciğer radyogramının akut kalp yetmezliği durumlarında daha faydalı olduğu tespit edilmiştir (59,60).

Kalp yetmezliği tanısında ayrıntılı anamnez, fizik muayene ilk basamakları oluşturur. Fakat teknolojik gelişmelerle beraber hizmete sunulan ekokardiyografi de pratikte çok kıymetli testlerden birini oluşturmuştur. Kalp yetmezliği şüphesi taşıyan hastalarda EKO hem tanıyı netleştirir hem de tedavi için yol çizilmesine katkı sağlar. EKO, subklinik kalp yetmezliğini de bize gosterir. Ekokardiyografik değerlendirmede LVEF (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu)'nin düşük olup olmadığı, LV boyutları, duvar kalınlığı, ventrikül hacimleri ve duvar hareketleri kantitatif olarak raporda belirtilmelidir. Sağ ventrikül boyut ve fonksiyonlarına ilaveten atriyal boyut/hacim ölçümleri de yapılmalıdır. Kalbin her dort kapağı anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmelidir. Kapaklarda saptanan yetmezlik ve darlıkların derecesi kalitatif ve kantitatif yöntemlerde belirtilmelidir. Klinik durumda veya tedavi rejiminde değerliklik olmadığı sürece rutin EKO endike değerdir (58).

2.1.8. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi

Kalp yetmezliği hastalarında tedavinin hedefi; hastaların klinik durumlarını, fonksiyonel kapasitelerini ve yaşam kalitelerini iyileştirmek aynı zamanda hospitalizasyon oranlarını azaltmak ve mortalitede azalmayı sağlamaktır (6).

DEF-KY hastalarında tedavi yönetimi, ilişkili durumların ve presipite eden faktörlerin düzeltilmesi, yaşam tarzı değerliği, farmakolojik ajanlarla tedavi, gereklilik halinde cihaz tedavisi, kardiyak rehabilitasyon ve koruyucu bakım komponentlerinden oluşmaktadır. Hastane yatışı gerekli olan hastalarda multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir. Yapılan bir metaanalizde kalp yetmezliği hastalarında multidisipliner yaklaşımın hastaneye tekrar başvuruyu % 30 oranında azalttığı gösterilmiş (61, 62). Multidisipliner yaklaşım kalp yetmezliği hastalarında gerekli olup, kılavuzlar eşliğinde medikal tedavinin optimize edilmesini, zbakıma yönelik hasta eğitimini ve psikososyal desteği içinde barındırır (63).

2.1.8.1. Farmakolojik Tedavi

Kronik kalp yetersizliğinin (KKY) tedavisinde mortaliteyi azaltan ilaçlar, ADE inhibitörleri (ADEI), beta blokerler ve aldosteron antagonistleri olarak bilinmektedir. Dolayısıyla kontrendike değerilse ve hasta tolere edebiliyorsa her DEF-KY hastasının tedavisinde bu ajanlar olmalıdır. Yapılan bir çalışmada anjiotensin reseptör blokleri (ARB) (valsartan) ve neprilysin inhibitörünün (sakubitril) birleşiminden oluşan ve yeni bir birleşik

olan bu ajanın (LCZ696), ADEI'ne (enalapril) göre kalp yetmezliğine bağlı ölümü ve hospitalizasyon riskini azaltmada daha faydalı olduğu gösterilmiştir (64). Bunların dışında kullanılan diüretikler, vazodilatörler, pozitif inotropikler gibi diğer ilaçlar da genelde semptomatik tedavide yararlıdır. Bu ilaçların bazıları kalbin fonksiyonunu artırırken, milrinonun ise mortaliteyi artırdığı bilinmekte ve bu nedenle kontrendikedir (65). Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan temel ilaçlar ve bu ilaçların prognoz ve semptomlar üzerindeki etkileri listelenmiştir (Tablo 2.5) (66).

Tablo 2.5.: Kalp yetmezliğinde farmakolojik tedavi

İlaç	Semptomlarda iyileşme	Prognozda iyileşme
Diüretikler		
Kıvrım diüretikleri ve tiyazidler	+	-
Spironolakton	+	+
Eplerenon	+	+
Renin-anjiyotensin sistemi		
ADE inhibitörleri	+	+
Anjiyotensin II reseptör blokerleri	+	+
İnotropikler		
Digoksin	+	-
Dobutamin	+	-/↓
Beta-blokerler	+	+

2.1.8.1.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri

ADEI'ler sistolik kalp yetersizliği olan ve kan basıncı uygun olan hastalarda semptomların şiddeti ve hipertansiyona bakılmaksızın önerilebilir. ADEI tedavisi başladıktan 1-2 hafta sonra böbrek fonksiyon testleri ve potasyum düzeyine bakılmalı ve periyodik olarak takip edilmelidir (67). ADEI mortalite ve ventriküler hipertrofiyi azaltabilirken, semptomları da düzeltebilir.

ADEI'ler tolerabilitesi genellikle iyi olan ilaçlardır. Fakat renal fonksiyonlarda bozulma, hipotansiyon ve öksürük gibi yan etkiler yapabilirler. Bilateral renal arter stenozu, anjiyoödem hikayesi, serum kreatininin > 2.5 mg/dL, serum potasyumunun > 5.0 mmol/L ve ağır aort stenozu olması ADEI'ler için kontrendikasyon oluşturmaktadır.

ADEI ve ARB'ler anjiyotensinin vasopressör etkisini antagonize ederek, kalbin ard yükünü azaltır ve böylece iş yükünü de düşürürler. Ek olarak, anjiyotensinin kardiyak remodeling ve kardiyak fonksiyon kötüleşmesini durdurma etkisi de bulunmaktadır (68-69).

2.1.8.1.2. Beta Blokerler

Beta blokerler (BB), semptomatik DEF-KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltan ajanlardan biridir. BB'lerin negatif inotropik etkisi zaman zaman kalp yetersizliğinin kötüleşmesine sebebiyet verebilmektedir. Ama ADEI ve diüretiklerle kalp yetmezliği semptomları stabil hale getirildikten sonra sistolik kalp yetmezliği tedavisinde kullanılabilirler. BB'lerin faydası doza bağımlı olduğundan dolayı hedef doza ulaşmak gereklidir, fakat düşük dozların dahi yararı gösterilmiş olduğundan hasta hedef dozları tolere etmiyorsa daha düşük dozlar kullanılabilir. BB'lerden olan bisoprolol, carvedilol, nebivolol ve metoprolol β 1 selektif olup spesifik olarak kalp yetmezliğinde kullanılırlar. Bu β 1 selektif ajanların NYHA sınıf II ile III KY ve olasılıkla sınıf IV KY olan hastalarda sağ kalımı iyileştirdikleri gösterilmiştir (64,70). BB'ler inotropik ve kronotropik antagonizm etkileri ile kalbin iş yükünü azaltırlar. Ek olarak katekolaminler ve diğer semptomimetiklerin kardiyak biçimlendirme yaparak kalbin fonksiyonlarının kötüleştirme etkisini azaltırlar (71,72).

2.1.8.1.3. Aldosteron Reseptör Antagonistleri

Aldosteron reseptör antagonistleri, diüretik etkilerinin yanısıra KY' de mortalite ve morbiditeyi azaltan ajanlar olarak da görev alır (73). Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) olan spironolakton ve eplerenon, aldosteron ve diğer steroid hormon (kortikosteroidler ve androjenler gibi) reseptörlerine farklı düzeylerde afinite göstererek bloke ederler (6). MRA, BB ve ADEI tedavisi altında hala semptomatik olan ve LVEF \leq % 35 olan kalp yetmezliği hastalarında mortaliteyi ve KY'ne bağlı hastane yatışlarını azaltmak için önerilmektedir (74, 75). RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study) çalışmasında, özellikle ağır kardiyomiyopati (ejeksiyon fraksiyonu % 25) olan hasta grubunda tedaviye spiranolakton eklenmesinin mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (76). EPHEBUS (Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) çalışmasında da eplerenon ile benzer bir etki ortaya çıkmış ve akut miyokard infarktüsü sonrası dekompanse kalp yetmezliği tablosu gelişen hastalarda kullanımı tavsiye edilmiştir (77). Aldosteron antagonizması yapan bu ajanlar sodyum ve su birikimini engelleyerek kardiyak biçimlendirmeyi de etkilemektedir (78).

2.1.8.1.4. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB)

DEF-KY hastalarında eğer ADEI tolere edilemiyorsa ve eşlik eden hiperkalemi veya böbrek yetmezliği bulunmuyorsa bu hastalarda alternatif olarak ARB önerilmektedir (67,

79). Rutin olarak bir ARB ve ADEI'nin kombinasyonundan kaçınmak gerekir (67).

2.1.8.1.5. Diüretikler

Diüretikler DEF-KY hastalarında konjesyonun sebep olduğu semptom ve bulguların azaltılması için semptomatik tedavi amaçlı önerilirken, diüretiklerin mortalite ve morbidite üzerine faydası olduğu henüz kontrollü çalışmalarla gösterilememiştir. Yüklenme bulguları olan hastalarda diüretiklerin kullanımı dispne ve egzersiz toleransında etkili ve hızlı bir düzelmeye sağlar (80). Kalp yetmezliğinde konjesyon semptom ve bulguları yokken diüretik tedavisinin yeri yoktur. Bu hastalarda diürezin fazla yapılması hastaya yetersiz diürez yapmak kadar zarar verebilir (81). Kıvrım diüretikleri (furosemid, bumetanid) KY hastalarında sık kullanılırlar. Tiyazid diüretikler (hidroklorotiyazid, klortalidon, klorotiyazid) ciddi olmayan kronik kalp yetersizliğinde yararlı olup, ciddi kalp yetersizliğinde sinerji etkisinden dolayı kıvrım diüretikleri ile kombine kullanılması önerilmektedir (35).

Kalp yetmezliği bulunan hasta yukarıda bahsedilen diüretik ajanlara yanıtızsızsa; ultrafiltrasyon veya aquaferezis yapılarak sıvı birikimi ve konjesyon azaltılması yoluna gidilebilir. Bu tür mekanik sıvı çıkarma metodları, özellikle diüretik direnci olan olgularda oldukça faydalıdır.

2.1.8.1.6. Pozitif İnotroplar

Eskiden birinci basamak tedavi olarak kullanılan digoksin (hafif pozitif inotrop ve negatif kronotrop), günümüzde ise daha çok atriyal fibrilasyonlu hastalarda hız kontrolü amacıyla veya ADE inhibitör, beta bloker ve loop diüretiklerle yapılan tedaviye yeterli yanıt alınamayan semptomatik hastalarda kullanımı mevcuttur. KKY hastalarında digoksin hastaneye yatışları azaltır, ancak mortaliteyi azalttığına dair verisi yoktur (66).

Dobutamin ise inotropik etkisinden faydalanılarak, sadece akut dekompanse kalp yetersizliğinde geçici bir süre ile kullanımı düşünülebilir. Fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinone ise ağır kardiyomiyopatide kullanımı önerilmektedir (82).

2.1.8.1.7. Diğer Vazodilatörler

KKY hastalarında, İsosorbid dinitrat, hidralazin ve ADEI'ler veya ARB'ler tek başına veya kombinasyon tedavisi şeklinde fayda sağlayabilirler (83).

2.1.8.1.8. Vazopressin Reseptör Antagonistleri

Tolvaptan ve conivaptan bilinen antidüretik hormon (vasopressin) antagonistleridir. EVEREST çalışmasında, tolvaptanın klasik kalp yetmezliği tedavisine eklenmesi ile akut dekompanse kalp yetersizliği semptomlarını düzelttiği ancak mortalite ve morbidite sonuçlarını değiştirmediği saptanmıştır (84-86).

2.1.8.2. Kardiyak Cihazlar

LVEF \leq %35 ve QRS aralığı \geq 120 ms olan NYHA III ve IV hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) ve biventriküler pacemaker implantasyonu tedavilerinden fayda görebilirler. Bu tedavilerin septomatik iyileşme, yaşam kalitesinde artış ve bazı çalışmalarda mortalite üzerine faydası olduğu gösterilmiştir.

NYHA II, III, IV ve LVEF \leq %35 olan hastalar ICD (implantable-cardioverter-defibrilator)'den fayda görürler. Ağır KY hastalarında malign aritmiler nedeniyle ani ölüm riski olup, bu hastalarda ICD endikasyonu mevcuttur. Diğer bir tedavi modalitesi olarak “yapay kalp” olarak adlandırılan sol ventrükle pil destekli mekanik pompa türü cihaz [LVAD (sol ventrikül destek cihazları)] cerrahi implante edilebilir. Bu cihazlar transplantasyona gidecek hastalarda sıklıkla köprü edavisi olarak kullanılmaktadır (87-89).

2.1.8.3. Cerrahi Tedavi

Diğer tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı durumlarda bir tedavi seçeneği olarak kardiyak transplantasyon yapılabilir veya sol ventrikül destek cihazları kullanılabilir (90).

2.1.8.4. Kök Hücre Tedavisi

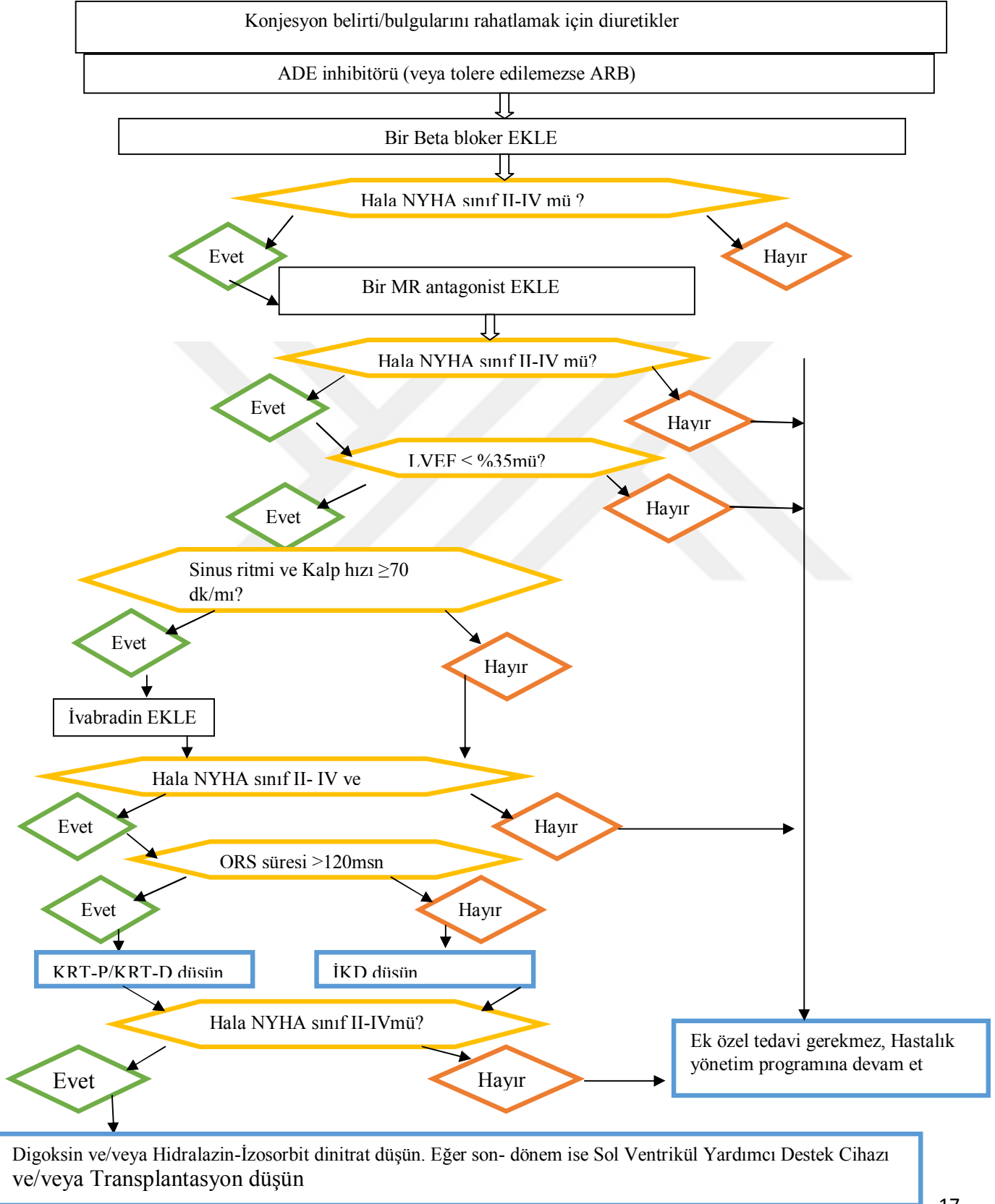
Medikal ve cerrahiye yanıtı kalıcı ventrikül disfonksiyonu gelişmiş hastalarda ventrikülün yeniden şekillenmesi, miyokardın hasar görmüş bölgesine kardiyak miyositlere farklılaşma özelliği olan progenitör hücrelerin harekete geçirilmesi veya neovaskularizasyonun uyarılması, miyokardın başarılı olarak tamiriyle olabilir. Bu tedavide hücrelerin verilme şekilleri, tipi, veriliş zamanı ve burada fonksiyon gören mekanizmalar henüz net değildir (91).

2.1.8.5. Nonfarmakolojik Tedavi (Diyet ve Yaşam Biçimi Değişimi)

Aşırı sodyum alımı kalp yetmezliğini kötüleştirir ve hastanın kliniği bozar. O nedenle kalp yetmezliği hastalarına rutin olarak tuzsuz diyet (60-100 mg/gün) tavsiye edilmektedir. Hiponatreminin derinliği ile mortalite arasında doğru orantılı bir ilişki olduğundan

hiponatremiden de kaçınılmalıdır. O nedenle KY hastasında, genellikle su kısıtlanmalı (günlük 1,5 litre ile) ve mümkün olduğunca hasta hiponatremik tutulmamalıdır (92).

Tablo 2.6.: Sistolik Kalp Yetersizliğinde Tedavi Seçenekleri



2.1.9. Kalp Yetmezliğinde Prognoz

KY'de prognoz kötü olup, mortalitesi ve seyri birçok onkolojik hastalıktan daha kötüdür. KY tanısı konulduktan sonra 4 yıl içinde hastaların % 50'sinin hayatını kaybettiği bildirilmektedir (93). Özellikle ileri evre KY hastalarının prognozları daha da kötü seyretmektedir. ACC/AHA evrelemesine göre D evresinde bulunan hastaların en az % 50'si 3-6 ay içinde yaşamını yitirmektedir (94). KY hastalarında tedavi amaçlı uygulanan ICD, KRT ve ventriküler destek cihazlarının, ACC/AHA Evre D KY hastalarında prognozu iyileştirdiği tespit edilmiştir (95,96). Günümüzde, prognoza en olumlu katkıyı sağlayan ilaç dışı tedavi yöntemi kalp naklidir.

KY hastalarında prognoza ilişkin verilerin büyük kısmı yaş, NYHA fonksiyonel sınıfı, etyoloji, EF, hastalığın evresi, önemli eşlik eden hastalıklar (böbrek işlev bozukluğu, hiperürisemi, diyabet, anemi), plazma NP konsantrasyonları, hemodinamik parametreler ve biyokimyasal belirteçler gibi verilerden sağlanır. KY hastalarındaki mortalite ile ilişkili pek çok faktör olup, bu faktörler temel olarak; hemodinamik, klinik, yapısal ve biyokimyasal olmak üzere dört ana başlık altında incelenebilir (22).

2.1.9.1 Kalp Yetersizliğinde Prognozun Hemodinamik Değerlendirilmesi

Kardiyak indeks ve EF gibi değişkenler KY bulunan hastalarda sağkalımla doğru orantılıyken, kalp hızı, pulmoner kapiller uç basıncı, pulmoner arter basıncı ve sistemik ve pulmoner damar direnci ise sağkalımla ters orantılı bir ilişki içindedir.

2.1.9.2 Kalp Yetersizliğinde Prognozun Klinik Değerlendirilmesi

KY hastalarında genellikle erkek cinsiyet, KAH öyküsü olması, düşük nabız basıncı, düşük sistolik arteriyel basıncı, üçüncü kalp sesinin duyulması, azalmış egzersiz kapasitesi ve yüksek NYHA fonksiyonel sınıfı gibi faktörler artmış mortalite ile yakından ilişkili olarak bulunmuştur. Eşlik eden DM, KBY, uyku apnesi, Cheyne-Stokes solunumu, kardiyak kaşeksi ve depresyon da KY'de mortalite göstergeleri arasında yerini alıyor (22).

Hastaneye yatış ihtiyacı KY hastalarında kötü prognoza işaret etmektedir. Dolayısıyla dekompanzasyon nedeniyle hastaneye yatış sıklığı ve süresi artan hastaların mortalite oranları da daha yüksek bulunmaktadır. Çalışmalarda farklı oranlar bildirilmişse de, mortalite oranları KY hastalarında oldukça yüksek bulunmuştur (97-101).

2.1.9.3 Kalp Yetersizliğinde Prognozun Yapısal Değerlendirilmesi

Kalbin ventrikül kitlesi ve sferisite indeksi, sol ventrikül hacimleri, sol atriyum genişlemesi ve sekonder mitral ve triküspit yetersizliği ve gibi yapısal değişkenler kalp yetmezliği hastalarında mortalite ile ilişkisi bulunmuştur (22).

2.1.9.4 Kalp Yetersizliğinde Prognozun Biyokimyasal Değerlendirilmesi

KY hastalarında prognoz ile ilişkisi bildirilen birçok biyokimyasal belirteç bulunmaktadır. Bu belirteçlerin başlıcaları; renin, aldosteron, atriyal natriüretik peptid (ANP), BNP, plazma noradrenalin, arginin vazopressin ve endotelin-1 olarak sayılabilir ve bu belirteçlerin tamamı sağ kalımla ters ilişkilidir. Bu biyokimyasal belirteçler, bir yandan altta yatan kardiyovasküler hastalığın şiddetini yansıtırken, bazıları da bir yandan vücutta hemodinamik bozuklukları tetikleyebilir. Ek olarak, direkt olarak da ventrikül üzerinde olumsuz etki yaratabilirler. Noradrenalinin ventriküler taşikardiyi (VT) ve miyokardiyal hipertrofiyi tetikleyerek, apoptozu ve ekstrasellüler matriks üzerinde değişiklikler gibi olumsuzluklar yaparak ventrikül remodelingine katkı sağlaması buna güzel bir örnektir. Yapılan çalışmalarda, ADEI ve BB kullanan KY hastalarında, BNP ve pro-BNP seviyelerinin hem ani ölüm, hem de tüm nedenlere bağlı ölümün önemli ve bağımsız bir prognostik göstergesi olduğu tespit edilmiştir (102-112).

2.2 Kardiyak Output ve Kardiyak İndeks

Kardiyovasküler sistemin primer fonksiyonu, doku metabolizması ve büyüme için vücuda lazım olan bileşenleri taşımak ve reaksiyonlar sonucunda oluşan metabolitleri uzaklaştırmaktır (113). Kalbin temel görevi ise, vasküler yatakta yeterli kan basıncı oluşturarak dolaşım sistemi aracılığıyla organların yeterli perfüzyonunu temin sağlamaktır.

Kalp yetmezliği hastalarında hemodinamik status büyük önem arz etmektedir. Yoğun medikal tedavi gereksinimi olan bu grupta, optimal tedavi düzenlenmesi için hemodinamik durum bize önemli veriler sunar. Bazı hastalarda hemodinami çok fragil olduğundan medikal tedavilerde önerilen optimal dozlara çıkmakta büyük zorluklar yaşanmaktadır. Dolayısıyla kalp yetmezliği hastalarında hastanın hemodinamik durumu, hem hastanın stabilitesi hem de tedavi düzenlenmesinde yol gösterici rol oynar.

Kardiyak output (CO), kalbin birim dakikada periferik dolaşıma gönderdiği kan miktarı olarak tanımlanabilir. Vücuttaki tüm dokuların otoregülasyona bağımlı olması sebebiyle, izole kalbin değil bütün dolaşım sisteminin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla CO dolaşım sistemi ile ilgili olarak göz önünde bulundurulması

gerekli olan belki de en önemli faktördür. CO, atım hacmi (AH) ve kalp hızının (KH) çarpımına eşittir (114).

Venöz dönüş, venöz sistemden sağ atriyuma birim dakika içinde dolan kan miktarıdır. Venöz dönüş ve CO genellikle birbirine eşit olmak durumundadır.

CO, kalbin vücuda O₂ taşınması hakkında bize bilgi sunan başlıca parametrelerden biridir. CO' nun ölçülmesi ve sağlanan verilerle tedavinin yönlendirilmesi hastanın hayatta kalma şansını arttırmaktadır. Bu yüzden uygun hastalarda CO ölçmek prognozu, diagnozu göstermeye ve tedavi yönetimine katkı sağlar. CO şu denklem ile gösterilmekte (113):

$$CO = AH \times KH$$

AH, diyastol sonu hacminden sistol sonu hacmin çıkarılması ile elde edilen değerdir. AH önyük, ardyük ve kontraktileden önemli derecede etkilenen bir parametredir (115). AH'yi etkileyen iki temel fizyolojik mekanizma mevcuttur. Bu mekanizmaların birincisi, kalp kası ile alakalı olup venöz dönüşte artışa sekonder olarak diyastol fazında kalbin doluşunun artmasıdır. İkincisi de nörohormonal etkilere sekonder olarak daha güçlü kasılmanın oluştuğu ventriküller doluştur. Atrial kontraksiyonlar ventrikülün doluşuna bir miktar katkı sağlarken kardiyak debi için önemli bir etken değildir (116, 117). Egzersiz, öfke, korku, çevre ısısının artışı ve gebelik gibi faktörler kardiyak debi artışına neden olurken, düşük debili kalp hastalıklarının hemen hemen tamamı ve ortostatik değişimler de kardiyak debiyi azaltırlar. Menstürasyon ve orta düzeydeki çevresel ısı değişimleri ise genellikle kardiyak debiyi etkilemezler (116-119). Kişiden kişiye değişen vücut büyüklüğündeki farklılıkları devre dışı bırakmak için CO total vücut yüzey alanına oranlanarak kardiyak indeks (CI) değeri elde edilir. CI aşağıdaki denklem ile ifade edilmekte:

$$CI = CO / VYA$$

70 kilograma sahip normal bir insanın vücut yüzey alanı 1,7 metrekaredir, buna göre normal ortalama erişkinler için kardiyak indeks de 3 L/dk/m² olarak hesaplanır (120). Normal insan kalbi en stresli durumlarda bile vücudun ihtiyacını karşılayacak şekilde kan pompalama kapasitesine sahiptir. Maksimal CO esasen sadece kalbin pompalama kapasitesine bağlı olmayıp, ilaveten vazokonstriksiyon, sistemik venöz kapak sistemi ve muskuler pompalar aracılığı ile sistemik dolaşımdan kalbe iletilen dönüş ile de yakından ilgilidir (121).

Günümüz şartlarında arteriyel basınç dalga formu analizi referans alınarak sürekli olarak kardiyak debiyi ölçen cihazlar klinik pratikte kullanılmaktadır. Bu cihazlar termodilüsyon tekniği kullanılarak elde edilen kardiyak debi değeri ile korele olan, nabız kontur analizi ölçümlerine dayalı sürekli olarak kardiyak debi değerlendirmesi yapmaktadır. Kardiyak hemodinamik monitörizasyonda temel hedef yeterli doku beslenmesinin temin edilmesidir.

2.2.1 Kardiyak Outputun Venöz Dönüşle Kontrolü

CO, normal şartlarda arteriyel basınçtan pek etkilenmez ve bu nedenle kalp sabit akımı olan bir pompa olarak kabul edilir. Kalp instrensek yeteneğinden dolayı, fizyolojik koşullarda kendisine dönen kanın tamamını perifere pompalar. Bu özellik Frank-Starling yasası olarak da adlandırılır. Frank-Starling yasası olarak adlandırılan bu mekanizma, kalbe iletilen venöz dönüşün artmasına cevap olarak kalp boşluklarındaki duvarların gerilimini gösterir. Bu gerilime sekonder olarak kalp kası daha güçlü kasılır ve daha çok genişlemiş olan odacıkları her zamanki kadar boşaltır. Diğer bir faktör olarak, atrium duvarındaki sinüs düğümünün gerilmesiyle oluşan kalp hızlanmasının oluşturduğu etkidir. Bundan dolayı CO, stresli olmayan durumlarda venöz dönüşü etkileyen faktörlerce belirlenir. Eğer dönen kan miktarı kalbin pompalama gücünü aşıyorsa, kalp CO'yu sınırlama yoluna gider. CO, kalp hızı ve ritmi, kalbin kontraktıl özellikleri, kalp kapaklarının fonksiyonel bütünlüğü ve otonom sinir sistemi aktivitesinden etkilenir (122).

2.2.2 Kardiyak Outputun Dinlenim ve Aktivite Sırasındaki Normal Değerleri

CO aktivite düzeyiyle değişkenlik gösterir. O yüzden; yaş, kişinin egzersiz yapması, vücut büyüklüğü ve vücut metabolizma düzeyi gibi faktörler CO'yu etkilemektedir. Sağlıklı genç erkeklerde istirahatte ölçülen en büyük CO değeri ortalama 5,6 L/dk olup, bu değer kadınlarda % 10 – 20 daha az saptanmıştır (120).

Yatar pozisyonda, CO en yüksek düzeyde bulunmaktadır. Bilindiği üzere, dinlenme halinde dik pozisyonda kalbe gelen venöz doluş azalır, bu da AH ve CO'da azalmaya sebebiyet verir. Fakat dik pozisyonundaki egzersiz esnasında AH'nin istirahat halindeki maksimal atım hacmine ulaşması muhtemeldir (113). Arteriyel kan basıncındaki artma belli seviyelere kadar CO düşüşüne neden olmaz.

Doğumdan itibaren hızla artan ve 10 yaşında 4 L/dk/m²'den daha yüksek değerlere ulaşan CI, 80 yaşında ise 2. 4 L/dk/m²'ye kadar düşüş eğilimi gösterir. CO ise yaşam

süresince vücuttaki metabolik aktivite değişikliği ile orantılı olarak dengelenmektedir. O yüzden kardiyak indeksin yaşla azalması, azalan aktivitenin bir belirtisidir.

Hastada arteriyel basınç normal sınırlarda tutulduğu zaman, total periferik dirençteki değişikliklere tamamen karşıt olarak CO düzeyi değişkenlik göstermektedir. O nedenle total periferik direnç normal sınırlarda seyrederse CO da normal seyrediyor.

2.2.3 Kardiyak Output ve Arteriyel Basınç Artışı

Hacim yüklenmesine sekonder gelişen hipertansiyonda, özellikle CO' daki artış hipertansiyonun kilit noktasını oluşturur. Sonrasında otoregülasyon mekanizmaları sayesinde CO normal sınırlara doğru düşerken, sistemik vasküler rezistans (SVR)'ta ikincil bir artış görülür. CO'nun tetiklediği hipertansiyondan sonra dokulara fazla kan ulaşır ve lokal arteriyollerde daralmaya neden olarak doku kan akımı normal seviyelerde tutulmaya çalışılır. Bunların sonucunda CO normale dönerken toplam SVR artmaktadır (120).

Tablo 2.7.: Kardiyak Outputu Artıran Nedenler (123)

Anemi	Hiperdinamik kalp sendromu
Hipertiroidi	Arteriyel hipertansiyon
Arteriyovenöz fistüller	Fibröz displazi
Beriberi	Büyük vasküler tümör
Gebelik	Karaciğer hastalığı ve siroz
Aşırı kan ve volüm yüklemesi	Polisitemi vera
Bakteriyemi ve sepsis	Karsinoid sendrom
Paget hastalığı	

2.2.4 Kardiyak Faktörlerin Neden Olduğu Kardiyak Output Azalması

Herhangi bir nedenle şiddetli kardiyak hasar geliştiği zaman, oluşan hasarın kalbin pompalama fonksiyonuna verdiği zarar nedeniyle vücuda sağlanan kan miktarı ihtiyacın altına düşebilir. Kalbe venöz dönüşü azaltan; kan hacminin azalması, akut venöz dilatasyon ve büyük venlerin tıkanması gibi durumlar, CO'da azalmaya neden olan periferik faktörlerdir. Sebebinin periferik veya kardiyak faktör olup olmadığına bakılmaksızın eğer CO dokulara yeterli besin sağlayacak düzeyin altındaysa kişinin dolaşım şokuna uğradığı söylenebilir. Bu durum kısa bir zaman içerisinde mortal seyredebilir. Ciddi hasar görmüş olan kalpte, sempatik sinir refleksleri ve sıvı retansiyonu kompanzasyona yeterli yanıtı oluşturmazsa zayıflamış kalp normal bir CO'yu pompalamakta güçlük çekecektir. Bu nedenle, CO normal böbrek perfüzyonunu sağlayacak değere ulaşamaz. Kişide sıvı retansiyonu ve ödem artarak olayları ölüme kadar götürebilir. Bu klinik duruma dekompanse kalp yetersizliği denir.

2.2.5 Kardiyak Output Ölçme Yöntemleri

Kardiyak riski yüksek olan hastalarda (şiddetli kalp yetmezliği gibi) ve major cerrahide hemodinamik parametreler ve takip açısından CO'yu saptamak çok büyük önem arz etmektedir (124). CO invaziv veya noninvaziv olarak çeşitli yöntemlerle hesaplanabilir.

Tablo 2.8.: CO ölçümü için mevcut teknikler (125, 126)

Fick metodu	Transözefagiyal ekokardiyografi (TÖE)
İndirekt Fick metodu (NİCO Monitörü)	Portable ösefagiyal Doppler
Termodilüsyon tekniği	Transtorasik Ekokardiyografi
Boya dilüsyon tekniği	Arteriyel pulse contour analizi (PİCCO)
Anjiyografik tekniği	

2.2.5.1 Fick Metodu

Alman fizyolog Adolph Fick (127), 1870 yılında kan akımını ölçmede kullanılan teoremini ortaya attı. Fick metodunda, titizlikle ölçülen oksijen (O₂) tüketimi ve arteriyovenöz O₂ farkı kullanılmaktadır. Fick metodu, CO ölçümü altın standarttır fakat metodun doğasından kaynaklanan sorunlar mevcuttur. Bu metotta uzun bir sabit durma zamanına ihtiyaç olup solunumlar aynı ve düzenli bir şekilde olmalıdır. Oksijen tüketimini ölçmek zor olduğundan, bazı merkezler, varsayılan O₂ tüketim algoritmalarını pratikte kullanırlar. Bu varsayım algoritmaları ile ölçüm yapmak da, CO hesaplanmasında, % 30 kadar hata payı oluşturma ihtimalini doğuruyor. Bu yöntem düşük kardiyak debili hastalarda uygun bir yöntem olmasına karşın yüksek kardiyak debili hastaların değerlerini ölçmede yeterli değildir (128).

Fick kuralından yararlanılarak, sistemik arteriyel, sistemik venöz, pulmoner arteriyel ve pulmoner venöz kandaki oksijen tüketimi (V_{O₂}) ile oksijen içeriğinin ölçülmesi ile CO, şantların ve pulmoner kan akımının hesap edilmesi mümkündür. Fick kuralına dayalı olarak aşağıdaki formül kullanılarak CO hesaplanır (129):

$$\text{Kardiyak Output (L/d)} = \frac{\text{Pulmoner Oksijen Tüketimi (VO}_2\text{) (mL O}_2\text{ / dk)}}{\text{Sistemik Arter O}_2\text{ – Miks Venöz O}_2\text{ (mL O}_2\text{ / L kan)}}$$

2.2.5.2 Termodilüsyon Tekniği

Termodilüsyon metodu 1953 yılında Fegler tarafından volüm akım hızını ölçmek amacıyla belirlenmiştir. Balon uçlu, çok lümenli, akım tarafından yönlendirme özelliği bulunan bir termistör kateter pulmoner artere yerleştirilir. Termodilüsyon tekniği, uygulama kolaylığı ve klinikte kullanım alanı açısından altın standart olarak kabul edilir ve en fazla tercih edilen yöntemdir (128,130-137). İzotonik maddenin enjeksiyonu ve ölçümler için pulmoner arteriyel kateterizasyon yapılır. Bu yöntemde oda sıcaklığındaki izotonik sodyum klorür veya % 5' lik 10 ml dekstroz çözeltisi kullanılarak kanın ısı ölçümü gerçekleştirilmeye çalışılır (138,139). Termodilüsyon yönteminde, çözeltiler aralıksız enjeksiyon olarak uygulanabildiği gibi bolus olarak da uygulanabilir. Fakat kardiyak debisi düşük hastalarda aralıksız enjeksiyon yönteminde, bolus yöntemine göre daha güvenilir sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (140). Bu teknikte düşük CO düzeylerinde doğruluk payı daha azdır. Termodilüsyon tekniğinin; zaman kaybı, pahalı olması, enfeksiyon riski, kateter komplikasyonları ve invaziv olması gibi dezavantajları vardır.

2.2.5.3 İndikatör-Dilüsyon Tekniği

CO' nun indikatör seyreltme yöntemiyle ölçülmesinde, boya gibi bir miktar indikatör büyük bir vene (veya tercihen sağ atriyuma) enjekte edilir. İndikatör hızlıca sağ kalbe, akciğere, sol kalbe ve en son arteryel sisteme geçiş yapar. Sonrasında herhangi bir periferik arterden geçen indikatörün konsantrasyonu kayıt altına alınır. Kullanılan indikatör kaybolursa CO yalancı yüksek, eğer indikatör ikinci kez sayılırsa (yani fark edilmeden dolaşıma tekrar karışır), CO yalancı düşük olarak hesaplanır.

2.2.5.4 Anjiyografik Teknik

Anjiyografi iyi bir yöntem olmakla birlikte, belirli bir süre içerisinde ölçümün yapılması gerekliliği, pahalı olması, hospitalizasyon gerektirmesi ve az da olsa hastalar için bir risk taşıması dezavantajlarıdır.

2.2.5.5 Transözefagiyal Ekokardiyografi (TÖE)

Bu yöntemi, eritrositlerden yansıyan ses dalgalarının cihaz tarafından dopplere dönüşümünü kayıt altına alarak kan akış hızının ölçülmesiyle, CO' yu saptamak için kullanmak mümkündür. Damarın kesitsel alanının üzerindeki sinyallerin integrasyonu ile de akım ölçülür. Doppler teknikleri, non invaziv oldukları için çok konforludurlar ve bu nedenle son zamanlarda değerleri artmıştır. Bu metodun dezavantajları ise, tecrübeli bir operatöre ihtiyaç olması, cihazda kullanılan probun büyük olması, ekipmanın pahalı olması ve anestezi gerektirmesidir.

2.2.5.6 Portable Özefagiyal Doppler

Doppler kullanılarak asendan aortadaki kanın hızı ölçülebilir. Böylelikle aortadan birim zamanda geçen kan miktarı hesaplanabilir. Bu da strok volümü vermek için aortun kesitsel alanı ile çarpılır.

2.2.5.7 Nabız sayım analizi yöntemi (Arterial Pulse Contour Analysis- PiCCO)

Bu yöntemde arteryel pulse kontur analizi ve transpulmoner termodilüsyon tekniklerinin birleşimi ile uygulama yapılır. CO'nun bu şekilde ölçülmesi, indirekt bir yöntemdir, çünkü burada CO direkt olarak ölçülemeyip modelin temelinde olan bir basınç pulsasyonu dikkate alınarak hesaplanır. Günümüzde, PiCCO, Pulse CO ve Modelflow olarak üç adet pulse kontur metodu mevcuttur.

Nabız sayım analiz yöntemi ile gerçek zamanlı CO ölçmek mümkündür. Ölçülen nabız basınç dalgalarının grafikleri analiz edilerek atım hacmi hesaplanmaktadır. Nabız sayım yöntemi kullanılırken duyarlılığı iyi olan bir kalibrasyona ihtiyaç vardır.

2.2.5.8 Noninvaziv Kardiyak Output (NİCO) Monitörü

NİCO sistemi, hava yolunda CO₂ dahil olmak üzere gazların ölçümünü güvenli olarak ve Fick prensibini kullanarak yapan noninvaziv bir cihazdır. CO ölçümü yapılırken, Novamatrix NİCO sensörü kullanılmaktadır ve bu şekilde hava yolu basıncı, respiratuar akım ve CO₂ konsantrasyonu ölçülerek CO₂ eliminasyonu ile kombinasyonu yapılmaktadır. Sonuç olarak CO₂ sinyalleri ve integre edilmiş akım vasıtasıyla CO₂ ölçümü yapılmaktadır. NİCO sistemi kullanımı kolay olup, tamamen noninvaziv bir tekniktir. Fakat yine de poliklinik şartlarında kullanılabilen bir yöntem olmaması bir deavantajdır (141).

2.2.5.9 Transtorasik Ekokardiyografi (TTE)

Doppler yöntemi kullanılarak, insan vücudunda dolaşıma ait hemodinamik verilerin ölçülmesi ilk olarak Franklin ve Satomura tarafından yapılmıştır. Bu yöntemde alyuvarlar dolaşım sisteminin hareket kaynağı olarak belirlenmiştir (142). Doppler yönteminde piezoelektrik kristal aralıklı şekilde uyarılarak ultrasonik dalgalar meydana getirilir. Ses dalgaları farklı açılardan kalbe doğru yönlendirilir. Kalpten geriye yansıyan bu dalgalar bir transdüser ile algılanır ve elektrik enerjisine dönüştürülerek kayıt altına alınır (118). İki boyutlu EKO da CO ölçümünde kullanılan yöntemlerden biridir (126).

EKO ile CO tayininde algılayıcının uygulandığı bölgelere göre transözofajial, transtorasik ve transtrakeal gibi farklı yöntemler kullanılması düşünülebilir (143). Doppler yöntemlerinde vücut akışkanlarının hızı ölçülüp, bölgenin kesit alanı ile çarpılması ile birim zamanda geçen sıvının akım hacmi hesaplanmış olur (136). Bu bölgeler sol ventrikül çıkış yolu (LVOT), aort, pulmoner arter veya kapaklardan herhangi biri olabilir. CO ölçmek için, en kolay ve ölçümlerde en az değişkenlik gösteren bölge LVOT'tur. LVOT çapı sistol ve diyastole göre çok az değişir ve bir daire şeklinde sabit ve yakın bir şekilde yaklaştığı varsayılır, ancak eliptik yapıda olması nedeniyle bazı hataları beraberinde getirebilir. LVOT çapı sistolde parasternal uzun eksen görüntüde ölçülür. LVOT hız zaman integral (LVOT VTI) ise, sistolik fazı boyunca kan akım hızı ile PW doppler ile ölçülür. TTE ile CO ölçmek için LVOT çapı, LVOT VTI ve kalp hızına ihtiyaç vardır.

Kardiyak indeks (CI) de CO'un vücut yüzey alanına (VYA) bölünmesi ile elde edilir. CO ve CI aşağıdaki formüller ile hesaplanabilir:

$$\text{Kardiyak Output} = \text{Kalp hızı} \times \text{Pi}(\text{LVOT çapı} / 2)^2 \times \text{LVOT VTI}$$

$$\text{Kardiyak indeks} = \text{CO} / \text{VYA}$$

Atrial fibrilasyon (AF) gibi düzensiz ritimlerin varlığında LVOT VTI doğru olarak ölçülemeyebilir. Bu durumda birkaç atımın ortalama VTI değerleri alınmalıdır. LVOT tam açılmadığında da, LVOT çapı olduğundan farklı ölçülebilir.

TTE, ayaktan başvuran poliklinik hastalarında bakılabilmesi, ucuz olması, noninvaziv olması ve kısa zamanda yapılabilmesi açısından avantaj oluşturmaktadır. Tam aksine noninvaziv olduğundan dolayı güvenilirliğinin az olması, operatör bağımlı olması, damar çapı ve referans noktalarındaki anatomik varyasyonlar, düzenli olmayan hız profilleri, intrakardiyak siklus farklılıkları, damar çapının kesin ölçümündeki zorluklar ve ultrason ışını ile akım açısı arasındaki sık oluşan ölçüm hataları da dezavantaj oluşturur.

Suprasternal bölgeden TTE ile bakılan doppler ölçümleri, asendan aorta kökünün alanı ve kan akımı hakkında doğru tahminler yapmaya olanak sağlar. Vandenberg'in 1988 yılında yaptığı bir çalışmada (144), bu yöntemin termodilüsyon yöntemi ile mükemmel uyum gösteren sonuçlar verdiği izlenmiş, ancak teknikteki zorluklar ve diğer faktörler nedeniyle bu teknik hastaların ancak %68' ine uygulanabilmiştir.

Biz de çalışmamızda noninvaziv, maliyetsiz, kolay ve ayaktan gelen poliklinik hastalarında uygulanabilirliği olması nedeniyle, EF \leq %40 olan sistolik kalp yetmezliği hastalarında, hastanın hemodinamik durumu, doku beslenmesinin yeterliliği hakkında fikir sahibi olmak ve gerekli olursa uygun tedavi düzenlenmesi yapmak amacıyla, CO ve CI ölçmek için TTE yöntemini kullandık.

2.3 Kalp Yetmezliğinde Nabız Basıncı ve Oransal Nabız Basıncı

2.3.1. Kan Basıncı

Sistol esnasında kalbin aorttan arterlere pompaladığı kanın damar çeperine yapmış olduğu basınca kan basıncı (tansiyon) denilmektedir. Hem arter hem de venler kan basıncına karşı direnç gösterirler. Bu direnç venlerde az, arterlerde ise fazladır. Sistol fazında oluşan kan basıncına sistolik, diyastol fazında oluşan kan basıncına da diyastolik kan basıncı denilir.

Cinsiyet, yaş, ölçme tekniği ve değişik zamanlarda ölçülmesi kan basıncında değişkenlik gösterebilmektedir (145-148). “Kan basıncı = kalp debisi x periferik direnç” şeklinde formülize edilir (149). Kan basıncının en sık nedeni esansiyel hipertansiyon olup kardiyak debiden ziyade periferik direncin artmasına bağlı olarak oluşur.

2.3.2. Nabız Basıncı

Nabız basıncı (NB), maksimum aortik kan akımı, aort esnekliği, kardiyak atım hacmi ve periferik vasküler gerginliğinin karmaşık ilişkisi ile belirlenmektedir. Sistolik kan basıncından, diyastolik kan basıncının çıkarılmasıyla elde edilir. Arteriyel vasküler yapıda meydana gelen sertleşme sistolik kan basıncını yükseltirken, diyastolik kan basıncını ise düşürür ve netice itibarıyla nabız basıncında dikkate değer artış olur (150-153). Yapılan çalışmalarda, nabız basıncında artışın, ardyük artışı, miyokart oksijen gereksinimi, subendokardiyal iskemi ve ventriküler gevşemede bozulma ile yakından bağlantılı olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak sol ventrikül hipertrofisi ile arteriyel sertlik ve nabız basıncındaki artış arasında da ilişki olduğu izlenmiştir (154,155).

2.3.3. Patofizyolojik Mekanizmalar

Kardiyovasküler morbidite ile nabız basıncının ilişkisi tespit edilmiş olup, bu ilişki diyastolik ve ortalama kan basınç değerlerinden ziyade sistolik kan basıncının bir yansıması olarak kabul edilir. Nabız basıncı, büyük arterlerin esnekliği, ventriküler ejeksiyon, kalp hızı ve yansıyan dalgaların zamanlamasından etkilenir (156).

Yaşlılarda yapılan uzun dönemli çalışmalarda, yaşın artması ile beraber sistolik ve nabız basıncının arttığı, diyastolik kan basıncının ise azalma eğiliminde olduğu izlenmiştir. Arteriyel sertlik artışının yaşlanma, hipertansiyon ve aterom plağı sayısındaki artış ile korele olduğu bilinmektedir. Nabız basıncı artışı ise bu ilerlemede karışık bir rol oynar. Damar duvarındaki stres, aralıklı ve hızlı bir şekilde meydana geliyorsa ve stabil değilse biyolojik etkilenim çok daha kolay meydana gelir ve bu durum nabız basıncının ve sistolik basıncın zararlı etkileri ile yakından alakalı olabilir (157).

Sistolik kan basıncında artış meydana gelmesi, kardiyak iş yükünün aşırı artmasına ve sırasıyla miyokardiyal oksijen gereksinimi ile sol ventrikül hipertrofisinin artışına ve koroner perfüzyonun bozulmasına sebebiyet verebilir (158). Kalp yetmezliği hastalarında, kardiyak atım hacmi azalmasının tetiklediği artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu düz

kas hücre gerginliğini artırarak periferik direnç ve büyük damar sertliğinde artış olmasına neden olur (159-160).

2.3.4. Nabız Basıncının Klinik Önemi

Elimizdeki mevcut bilgilere göre, LV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda azalmış nabız basıncı kötü sonlanım noktaları ile yakından ilişkilidir. Özellikle iletilen görev üstlenen damarlarda aterosklerotik damar hastalığı olması, arteriyel kompliyansın azalmasına ve nabız basıncında artışa neden olur (162). Ondan dolayı düşük nabız basıncı bozulmuş hemodinami ve azalmış kardiyak atım hacmi ile ilişkilendirilirken, artmış nabız basıncı ise arteriyel sertlik ve ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur.

Sol ventrikül fonksiyonları ve atım hacmi normal, aort esnekliği azalmış hastalarda nabız basıncı artış gösterir. Miyokard enfarktüsü (MI) sonrası genellikle sistolik disfonksiyon ve atım hacminde azalma meydana geldiğinden nabız basıncında da azalma görülür. Bu hasta grubunda aort esnekliği azalması, atım hacminden daha önemli olup, genellikle net etki nabız basıncı artışı yönünde olmaktadır. Ek olarak kompanse KY'de artmış nabız basıncı büyük damarlardaki sertleşmeyi ifade eder ve genellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (163-165). Ciddi sistolik disfonksiyon varlığında ise atım hacmi ciddi derecede azalır ve nabız basıncına etkisi azalmış aort esnekliğinden daha önemli hale gelmektedir. Bu hasta grubunda ise net sonuç nabız basıncının düşüşü yönündedir.

2.3.5. İleri Evre Kalp Yetersizliği Hastalarında Nabız Basıncı ve Oransal Nabız Basıncı

NB değişiminin, KKY hastalarında prognostik değeri ile ilgili veriler sınırlı sayıdadır. Yapılan çalışmalarda, dekompanse KY (DKKY) nedeniyle hastaneye yatan hastalarda düşük nabız basıncı ile mortalite arasında belirgin bir ilişki tespit edilmiştir (160). Bu hasta grubunda nabız basıncının azalması muhtemelen kardiyak işlev bozukluğu ile ilişkili olup bu sebeple mortalite ile de ilişkisi mevcuttur (61). Ciddi dekompanse sistolik KY tablosu olmasına rağmen nabız basıncı korunmuş olması, kontraktıl rezervin korunduğuna ve iyi prognoza işaret ettiği saptanmıştır (166). Ciddi LV sistolik disfonksiyonu durumunda ise atım hacmi belirgin olarak azalmış ve atım hacminin nabız basıncına etkisi azalmış aort esnekliğinden çok daha önemli boyuttadır.

Oransal nabız basıncı (ONB) da NB'nin sistolik kan basıncına bölünmesi ile hesaplanır. Yapılan bir çalışmada ONB ile kardiyak indeksin kronik ciddi kalp yetmezliği

hastalarında iyi korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (161). Ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda, poliklinik şartlarında fizik muayene bulgularından hesaplanabilen ONB değeri, bize hastanın hemodinamik durumu, dokuların yeterli perfüze olup olmadığı ve tedavi yönetimi kararında katkı sağlayabilir.



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 01.12.2017 tarihli ve 2017/1095 numaralı kararı ile onay alındıktan sonra, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma "Helsinki Deklarasyonu" son versiyonu ve "İyi Klinik Uygulamalar Yönergesine" uygun olarak yürütüldü.

3.1. Hasta Verileri

Çalışmaya 02.12.2017 - 10.04.2018 tarihleri arasında merkezimize poliklinikten başvuran veya kardiyoloji biriminde yatan, daha önce kalp yetmezliği tanısı almış, ejeksiyon fraksiyonu (EF) \leq % 40 olan ve çalışmaya katılmak için onam veren 220 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalardan 120'si çalışmaya alım kriterlerini karşılamadığı ve/veya dışlanma kriteri olduğundan (55 hastada atriyal fibrilasyon mevcut, 35 hastada hastada major kapak patolojisi mevcut, 10 hastada protez kapak hastalığı mevcut, 10 hastada ekokardiyografik olarak ölçülen CO'da operatörler arası değişkenlik $>$ % 5, 7 hastanın ekokardiyografik görüntü kalitesi yetersiz, 3 hastada pacemaker mevcut,) çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, VYA, sitolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), nabız basıncı (NB), oransal nabız basıncı (ONB), kalp hızı, komorbiditeleri [Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), Atriyal fibrilasyon (AF), hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği (KBY), serebrovasküler olay (SVO), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), sigara kullanımı], kullanmakta olduğu medikasyonlar (Asetilsalisilik asit, P2Y12 inhibitörleri, Statinler, Oral antikoagülanlar, ADE inhibitörü veya ARB, Beta bloker, Kalsiyum kanal blokerleri, Aldosteron antagonistleri, Dijitaller, Nitratlar, Diüretikler), dispne varlığı, periferik ödem ve ral gibi fizik muayene bulguları ve NYHA sınıflaması açısından değerlendirildi. Transtorasik ekokardiyografi ile Simpson 4 boşluktan end diyastolik volüm (EDV), end sistolik volüm (ESV) ve EF, LVOT, LVOT VTI, kardiyak output (CO), doku doppler ile lateral izovolümetrik kasılma zamanı (IVCT), İzovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT), ejeksiyon zamanı (ET), miyokard performans indeksi (MPI), septal IVCT, IVRT, ET, MPI, sağ ventrikül IVCT, IVRT, ET, MPI, mitral E hızı, mitral A hızı, triküspit E hızı, triküspit A hızı ve sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) açısından

kardiyak indeksi (CI) $< 2.2 \text{ L/dk/m}^2$ ve $\geq 2.2 \text{ L/dk/m}^2$ olan iki hasta grubu karşılaştırıldı.

Ciddi kapak patolojisi (yetmezlik ve darlık açısından), protez kapak hastalığı, pacemaker varlığı, AF, ekokardiyografide görüntü kalitesi yetersiz olan ve ekokardiyografik olarak ölçülen CO'da operatörler arası değişkenlik $> \%5$ olan hastalar çalışma dışı bırakıldı (Tablo 3.1).

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar demografik özellikleri, komorbid hastalıkların varlığı, kullandığı medikasyonlar açısından sorgulandı, fizik muayeneleri yapıldı ve ekokardiyografik parametreleri alındı.

Tablo 3.1.: Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya Alınma Kriterleri	Çalışmadan Dışlanma Kriterleri
18 yaş ve üzeri olmak	Atriyal Fibrilasyon
Çalışma için onamı olmak	Ciddi kapak patolojisi
Sinüs ritminde olmak	EF $> \%40$
EF $\leq \%40$ olmak	Protez kapak
	Pacemaker varlığı
	EKO'da yetersiz görüntü kalitesi
	Operatörler arası $> \%5$ değişkenlik olması

3.2. Kan Basıncı ve Kardiyak Output Açısından Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların kan basıncı, kalibrasyonu yapılmış Erka marka cıvalı sfigmomanometre cihazı ile manuel olarak, sessiz ve sıcaklığı ayarlanmış (ne soğuk ne de çok sıcak) bir odada 5 dakika dinlendikten sonra sırtını sandalyeye yaslayacak şekilde oturur pozisyonda yapıldı. Tansiyon ölçülecek kolun çıplak olmasına, konuşmamaya, bacak bacak üstüne atmamaya, manşon kalp düzeyinde duracak şekilde sarılmaya ve hastanın kolunun desteklenmesine özen gösterildi. Doğru sonuç alınabilmesi için tansiyon aleti manşonunun boyutlarının hastaya uygun olmasına dikkat edildi. Ölçüm öncesindeki 30 dakikalık süre içinde hastanın sigara, çay veya kahve içmemiş, kafein almamış ve tercihen yemek yememiş olması istendi. Kan basıncındaki ciddi değişkenlikten dolayı deneyimli bir doktor tarafından üçü sağ brakiyal arter üçü de sol brakiyal arterden olmak

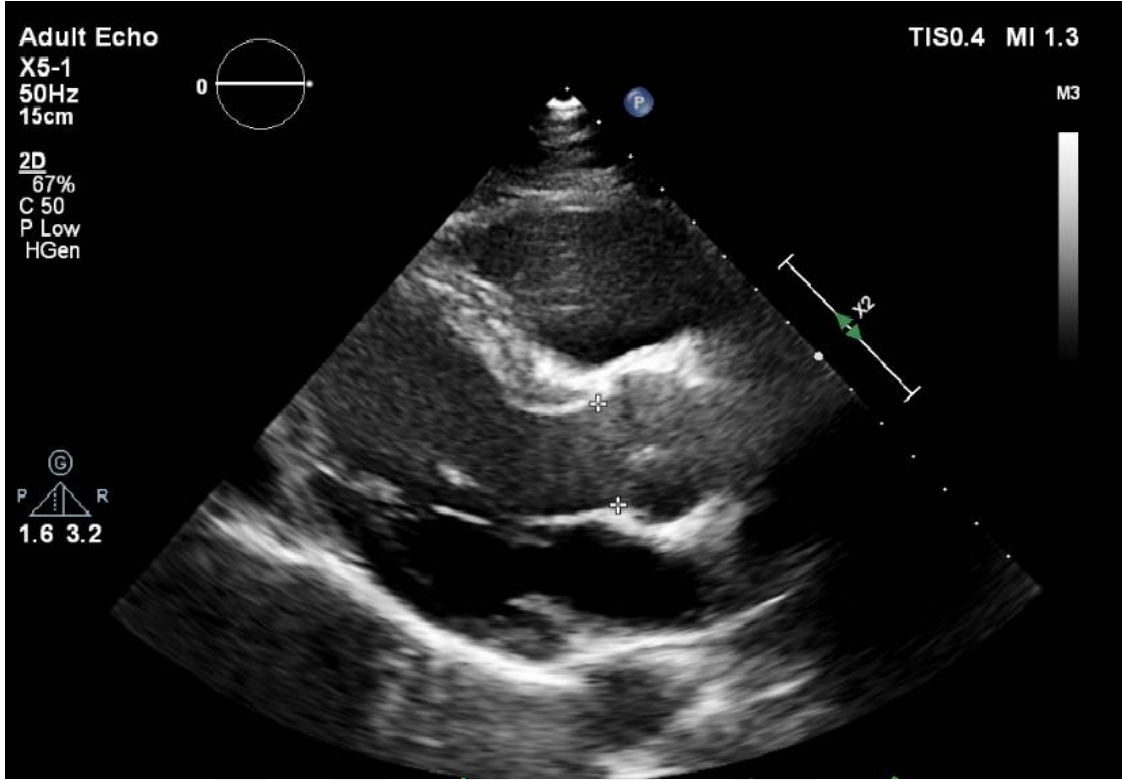
üzere 5'er dakika ara ile 6 kan basıncı ölçümü yapıldı.

Ölçülen bu 6 adet kan basıncının aritmetik ortalaması alınarak sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı hesaplandı. Rutin olarak ölçülen bu parametrelerden "sistolik kan basıncı-diyastolik kan basıncı" formülünden yararlanılarak nabız basıncı (NB) elde edildi. Oransal nabız basıncı (ONB) değerini de "NB/ SKB" formülünden hesapladık.

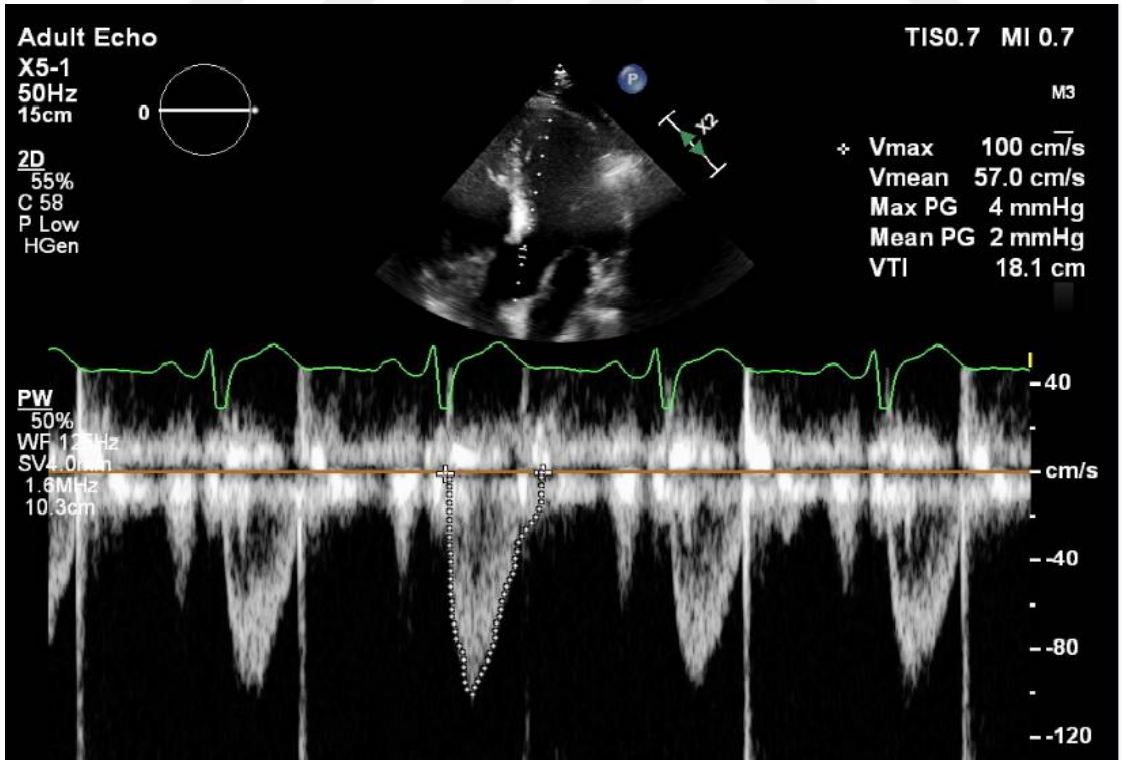
3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya katılan tüm hastalara sol lateral dekübit pozisyonda iken Philips Epiq 7C ultrason sistemi (Bothell, WA) ve 5-1 MHz transdüser kullanılarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı. EKO ölçümleri hastanın demografik ve klinik özelliklerini bilmeyen 2 farklı deneyimli kardiyolog tarafından alındı. Ekokardiyografik olarak ölçülen CO'da operatörler arası değişkenlik $>5\%$ ise hasta çalışma dışı bırakıldı. Ölçümlerde farklılık $< 5\%$ ise iki değer aritmetik ortalaması alındı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin kılavuzunda yer alan standart teknik ve görüntülere uygun olacak şekilde ölçümler alındı. Parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal 4 boşluk (AP4B), apikal 2 boşluk (AP2B) ve apikal uzun eksen görüntüleri elde edildi. Parasternal uzun eksenden ölçülen LVOT (Şekil 3.1), apikal uzun eksenden hesaplanan LVOT VTI (Şekil 3.2) ve kalp hızından yararlanılarak "Kalp Hızı x $\pi(LVOT \text{ diameter}/2)^2 \times LVOT \text{ VTI}$ " formülü ile CO ölçüldü. Kardiyak indeks (CI) ise "CI \square CO/VYA" formülünden hesaplandı. Apikal 4B pencereden EDV, ESV ve EF (Şekil 3.3) Modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı. Mitral kapak giriş yolu akımı, apikal dört boşluk görüntüde, pulsed wave (PW) dopplerle, mitral kapak uçlarının 1cm distalinden, erken diyastolik dalga (E), geç diyastolik dalga (A) ve deselerasyon zamanı (DT) 5-10 kardiyak siklusta ölçülerek ortalamaları alındı.

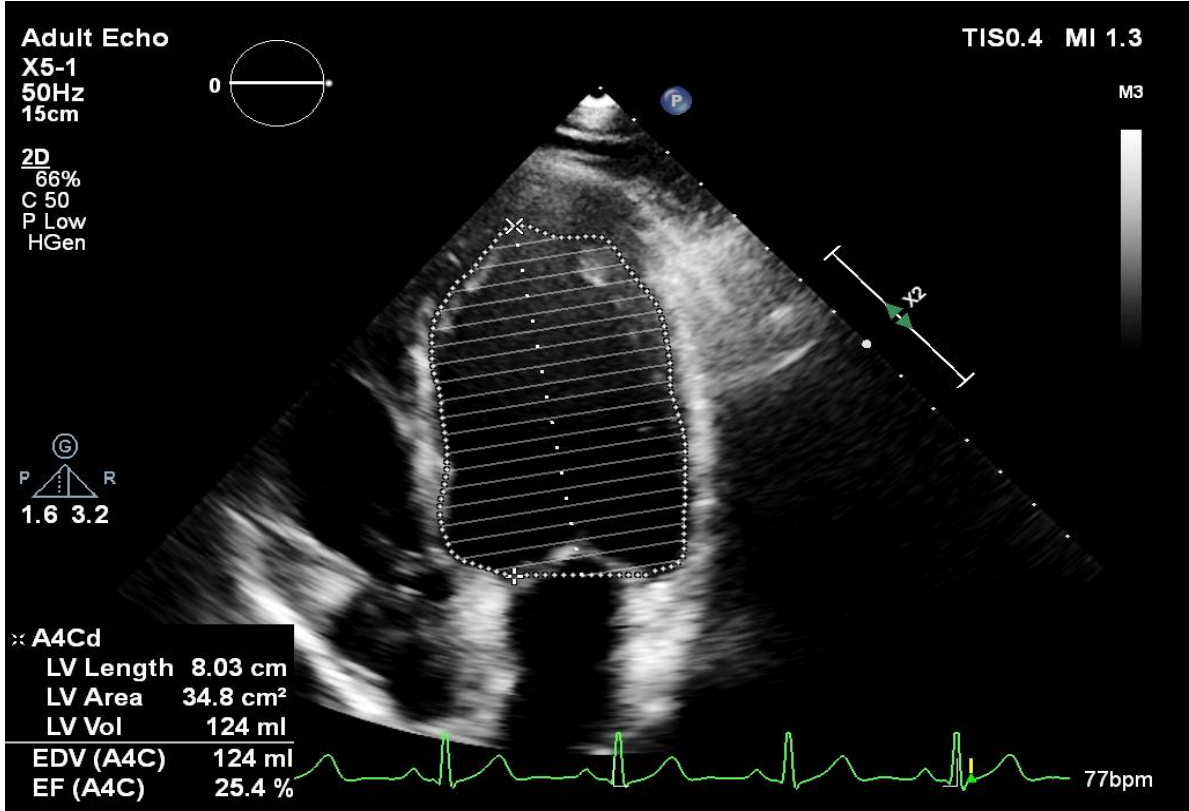
Apikal dört boşluk kesitlerden doku doppler incelemeye, lateral, septal ve sağ ventrikülün izovolümetrik kasılma zamanı (IVCT) (Şekil 3.4), İzovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT), ejeksiyon zamanı (ET) ölçüldü.



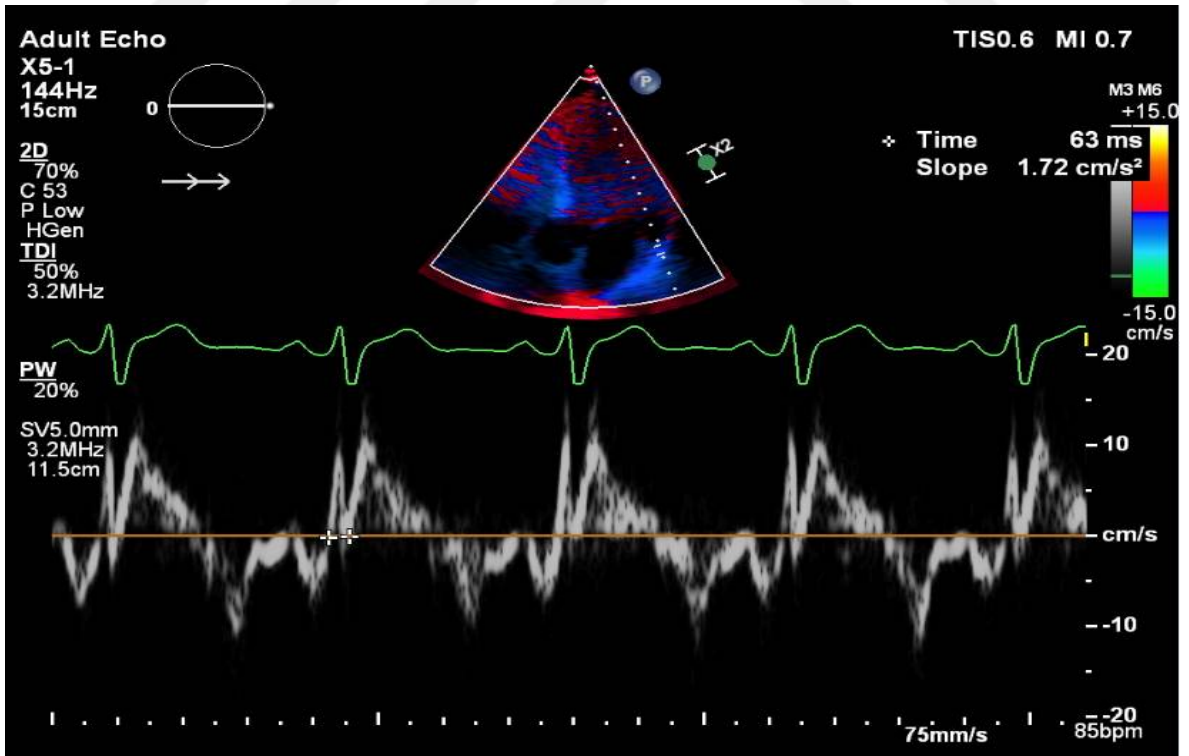
Şekil 3.1.: Parasternal uzun eksenden sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) ölçümü.



Şekil 3.2.: Apikal uzun eksenden hesaplanan LVOT VTI ölçümü.



Şekil 3.3.: Apikal 4B pencereden Modifiye Simpson yöntemi ile EF ölçümü.



Şekil 3.4.: Apikal dört boşluktan lateral duvar IVCT (izovolümetrik kontraksiyon zamanı) ölçümü.

3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan hastaların verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 22.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma gruplarında demografik, klinik ve ultrasonografik verilerin dağılımının normalliği ve varyansın homojenliği Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ve standart sapma ile; normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca ve interquartil range (IQR) değerleriyle gösterilmiştir. Kategorik veriler sıklık ve yüzde ile ifade edilmiş ve ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler için ikili karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki sayısal değişkenin arasındaki ilişkinin analizi için normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon analizi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Nabız basıncı ve oransal nabız basıncı için cut-off değerlerinin belirlenmesi ve bu değerlerin kardiyak indeksi ≥ 2.2 L/dk/m² olan hastaların belirlenmesindeki sensitivite ve spesifisitesinin saptanması amacıyla ROC eğrisi analizi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde yüzde doksan beşlik güven aralığında çalışılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Bazal Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri

Çalışmaya 02.12.2017 - 10.04.2018 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran veya kardiyoloji kliniğinde yatan ve çalışmaya dahil edilme ve çıkarılma kriterlerini sağlayan toplam 100 gönüllü kalp yetmezliği hastası (67,00 [15,00] yaş, %77 erkek) alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen 100 hastadan 75'inin kardiyak indeks değeri < 2.2 L/dk/m² olarak ölçülürken; 25'inin kardiyak indeksi ≥ 2.2 L/dk/m² olarak bulunmuştur. Bu iki grup bazal demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılmış ve bu karşılaştırma da Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.: Çalışma grubunun bazal demografik ve klinik özellikleri (n=100).

Parametreler	Çalışma grubu (n= 100)	Kardiyak indeks < 2.2 L/dk/m ² (n=75)	Kardiyak indeks ≥ 2.2 L/dk/m ² (n=25)	p değeri
Yaş, yıl	67 (15)	67 (16)	63 (14)	0.456
Cinsiyet: erkek, n(%)	77 (77)	57 (76)	20 (80)	0.789
Vücut yüzey alanı, m ²	1.87 (0.19)	1.88 (0.21)	1.86 (0.17)	0.177
Kalp hızı, atım/dk	73 (15)	70 (18)	80 (22)	0.049*
Sistolik KB, mmHg	107 (9)	107 (9)	108 (16)	0.291
Diyastolik KB, mmHg	82 (9)	83 (5)	72 (11)	<0.001*
Ortalama KB, mmHg	90 (7)	92 (7)	86 (11)	0.002*
Nabız basıncı, mmHg	22.50 (10)	22 (3)	37 (10)	<0.001*
Oransal nabız basıncı, %	20.80 (9.90)	20.20 (3.20)	33 (7.60)	<0.001*
Oransal nabız basıncı ≥%25, n(%)	29 (29)	8 (10.7)	21 (84)	<0.001*
Kalp debisi, L/dk	2.96 (1.81)	2.75 (0.92)	5.12 (1.11)	<0.001*
Kalp yetmezliği etyolojisi: iskemik, n(%)	88 (88)	68 (90.7)	20 (80)	0.169
Semptomlar				
Pretibial ödem, n(%)	67 (67)	53 (70.7)	14 (56)	0.221
Ral, n(%)	39 (39)	29 (38.7)	10 (40)	1.000
Dispne, n(%)	92 (92)	69 (92)	23 (92)	1.000
NYHA fonksiyonel sınıf, n(%)				0.259
1	15 (15)	10 (13.3)	5 (20)	
2	62 (62)	46 (61.3)	16 (64)	
3	23 (23)	19 (25.3)	4 (16)	
Komorbiditeler				
Diabetes mellitus, n(%)	53 (53)	41 (54.7)	12 (48)	0.646
Hipertansiyon, n(%)	65 (65)	49 (65.3)	16 (64)	1.000
Kronik böbrek yetmezliği, n(%)	23 (23)	17 (22.7)	6 (24)	1.000
Hiperlipidemi, n(%)	32 (32)	23 (30.7)	9 (36)	0.628
Serebrovasküler olay, n(%)	12 (12)	9 (12.2)	3 (12)	1.000
Paroksizmal atriyal fibrilasyon, n(%)	6 (6)	5 (6.7)	1 (4)	1.000
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, n(%)	34 (34)	27 (36)	7 (28)	0.627
Malignite, n(%)	5 (5)	3 (4)	2 (8)	0.596
Sigara içicilik durumu, n(%)				0.942
Aktif içici	22 (22)	18 (24)	4 (16)	
Bırakmış	33 (33)	22 (29.3)	11 (44)	
Kullanmamış	45 (45)	35 (46.7)	10 (40)	

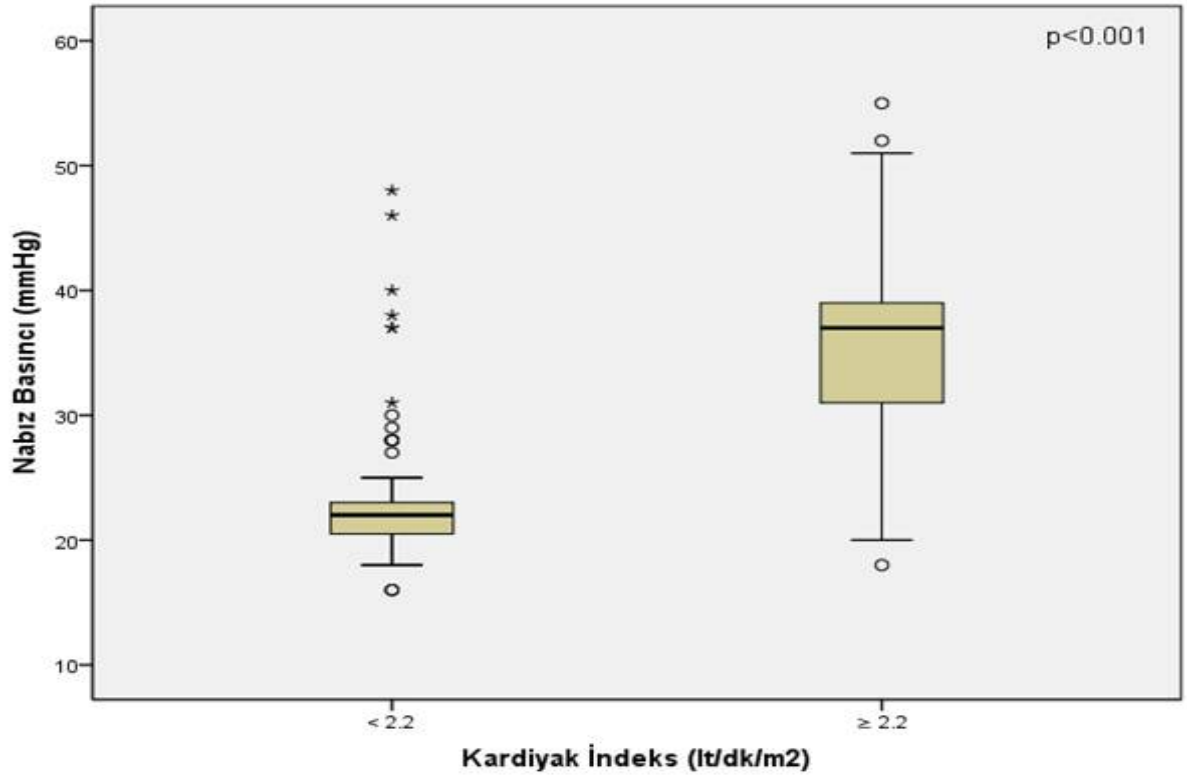
**Tablo 4.1.: Çalışma grubunun bazal demografik ve klinik özellikleri (n=100).
(Devam)**

Kullanılan İlaçlar				
Asetilsalisilik asit, n(%)	91 (91)	70 (93.3)	21 (84)	0.222
P2Y12 inhibitörleri, n(%)	50 (50)	42 (56)	8 (32)	0.063
Statinler, n(%)	77 (77)	57 (76)	20 (80)	0.789
Oral antikoagülanlar, n(%)	5 (5)	4 (5.3)	1 (4)	1.000
ADEİ/ARB, n(%)	92 (92)	71 (94.7)	21 (84)	0.105
Beta blokerler, n(%)	98 (98)	75 (100)	23 (92)	0.061
Kalsiyum kanal blokerleri, n(%)	8 (8)	6 (8)	2 (8)	1.000
Aldosteron antagonistleri, n(%)	42 (42)	27 (36)	15 (60)	0.060
Dijitaller, n(%)	5 (5)	3 (4)	2 (8)	0.596
Nitratlar, n(%)	23 (23)	18 (24)	5 (20)	0.789
Loop diüretikleri, n(%)	51 (51)	39 (52)	12 (48)	0.819
Tiyazid diüretikler, n(%)	13 (13)	9 (12)	4 (16)	0.732

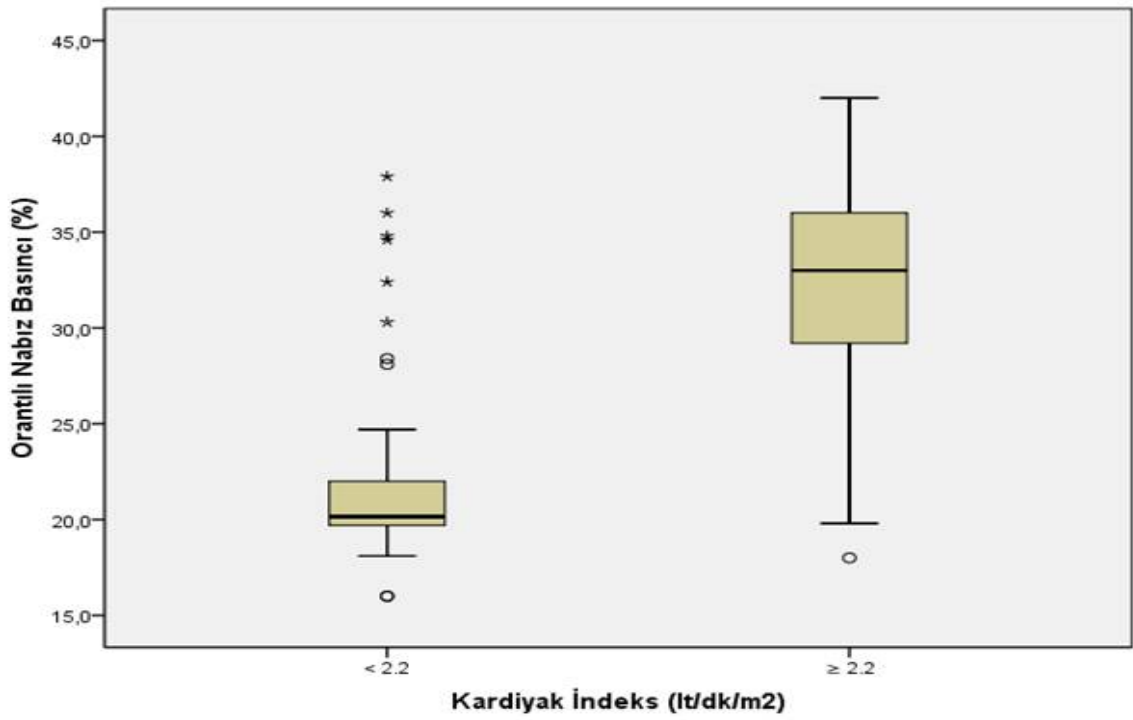
ADEİ anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB anjiyotensin-II reseptör blokörü, KB kan basıncı.

* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

Kardiyak indeksi düşük ve yüksek gruplar arasında bazal demografik ve klinik özellikler açısından yapılan karşılaştırmada; gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı (VYA), sistolik kan basıncı, kalp yetmezliği etyolojisi, belirti sıklıkları, komorbid hastalıklar, sigara kullanımı ve kullanılan ilaçlar açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşın; kardiyak indeksi düşük grupta, nabız basıncı ($p < 0.001$) (Şekil 4.1), oransal nabız basıncı ($p < 0.001$) (Şekil 4.2) ve istirahat kalp atım hızı ($p = 0.049$) yüksek olan gruba kıyasla anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Diyastolik kan basıncı ($p < 0.001$) ve ortalama arteriyel basınç ($p = 0.002$) değerleri ise kardiyak indeksi yüksek olan grupta, düşük olan gruba kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.



Şekil 4.1.: Nabız basıncı kardiyak indeksi düşük olan grupta, yüksek olan gruba kıyasla anlamlı şekilde düşük saptanmıştır.



Şekil 4.2.: Oransal nabız basıncı kardiyak indeksi düşük olan grupta, yüksek olan gruba kıyasla anlamlı şekilde düşük saptanmıştır.

4.2. Çalışma Grubunun Ekokardiyografik Özellikleri

Kardiyak indeksi düşük ve yüksek gruplar ekokardiyografik özellikler açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında sol ventrikül diyastol sonu hacmi, sistol sonu hacmi ve Simpson yöntemi ile ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Mitral ve triküspit kapak E/A oranları ve sistolik pulmoner arter basınçları (SPAB) da iki grup arasında benzer olarak bulunmuştur. Benzer şekilde; sağ ventrikül, lateral duvar ve septal duvar miyokard performans indeksi (MPI) değerleri de iki grup arasında benzer olarak ölçülmüştür. Kardiyak indeksi düşük ve yüksek hasta grupları arasında kalp kapak fonksiyonları açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık; sol ventrikül çıkım yolu çapı (LVOT) ve sol ventrikül çıkım yolu hız zaman integrali (LVOT VTI) değerleri kardiyak indeksi yüksek olan hasta grubunda, kardiyak indeksi düşük olan gruba kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur (her ikisi de $p<0.001$). Çalışma grubunun ekokardiyografik özellikleri Tablo 4.2.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.2.: Çalışma grubunun bazal ekokardiyografik özellikleri (n=100).

Parametreler	Çalışma grubu (n= 100)	Kardiyak indeks < 2.2 L/dk/m ² (n=75)	Kardiyak indeks ≥ 2.2 L/dk/m ² (n=25)	p değeri
LV diyastol sonu hacmi, mL	130 (58)	130 (54)	130 (89)	0.765
LV sistol sonu hacmi, mL	86 (39)	85 (36)	87 (58)	0.759
Simpson LVEF, %	35 (5)	35 (5)	35 (6)	0.620
LVOT, cm	1.90 (0.34)	1.80 (0.20)	2.20 (0.15)	<0.001*
LVOT VTI, cm	15.55 (5.40)	14 (5)	18 (3.90)	<0.001*
Mitral E, cm/s	74.50 (40)	72 (40)	80 (35)	0.516
Mitral A, cm/s	80 (35)	80 (35)	70 (43)	0.626
Mitral E/A	0.92 (0.91)	0.91 (0.91)	0.95 (0.97)	0.930
Triküspit E, cm/s	60 (20)	60 (20)	57 (25)	0.642
Triküspit A, cm/s	60 (20)	60 (20)	55 (18)	0.040*
Triküspit E/A	0.86 (0.51)	0.85 (0.52)	1.16 (0.51)	0.319
SPAB, mmHg	30 (20)	33 (20)	30 (15)	0.251
Sağ ventrikül IVCT, ms	77 (16)	74 (17)	81 (18)	0.565
Sağ ventrikül IVRT, ms	281.18± 38.98	282.19± 37.56	278.16± 43.64	0.657
Sağ ventrikül ET, ms	281.18± 38.98	282.19± 37.56	278.16±43.64	0.657
Sağ ventrikül MPI	0.56 (0.12)	0.56 (0.13)	0.57 (0.11)	0.873

Tablo 4.2.: Çalışma grubunun bazal ekokardiyografik özellikleri (n=100). (Devam)

Septal IVCT, ms	254.50 (50)	256 (40)	253 (40)	0.038*
Septal IVRT, ms	77 (15)	77 (14)	77 (16)	0.432
Septal ET, ms	254.50 (35.52)	256 (40)	253 (40)	0.523
Septal MPI	0.58 (0.14)	0.57 (0.13)	0.60 (0.14)	0.447
Lateral IVCT, ms	250 (50)	250 (50)	240 (78)	0.091*
Lateral IVRT, ms	80 (14)	80 (14)	74 (19)	0.393
Lateral ET, ms	253.59 (50)	250 (50)	240 (78)	0.854
Lateral MPI	0.60± 0.09	0.60± 0.09	0.61±0.11	0.553
Mitral yetmezliği, n(%)				0.852
Yok	18 (18)	15 (20)	3 (12)	
Hafif	62 (62)	44 (58.7)	18 (72)	
Orta	20 (20)	16 (21.3)	4 (16)	
Aort yetmezliği, n(%)				0.475
Yok	66 (66)	51 (68)	15 (60)	
Hafif	34 (34)	24 (32)	10 (40)	
Triküspit yetmezliği, n(%)				0.622
Yok	2 (2)	2 (2.7)	0 (0)	
Hafif	87 (87)	65 (86.7)	22 (88)	
Orta	11 (11)	8 (10.7)	3 (12)	
Pulmoner yetmezliği, n(%)				0.687
Yok	91 (91)	69 (92)	22 (88)	
Hafif	9 (9)	6 (8)	3 (12)	

ET ejeksiyon zamanı, IVCT izovolumik kontraksiyon zamanı, IVRT izovolumik relaksasyon zamanı, LV sol ventrikül, LVEF sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVOT sol ventrikül çıkım yolu, MPI miyokard performans indeksi, RV sağ ventrikül, SPAB sistolik pulmoner arter basıncı, VTI hız zaman integrali.

* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

4.3. Korelasyon Analizi Sonuçları

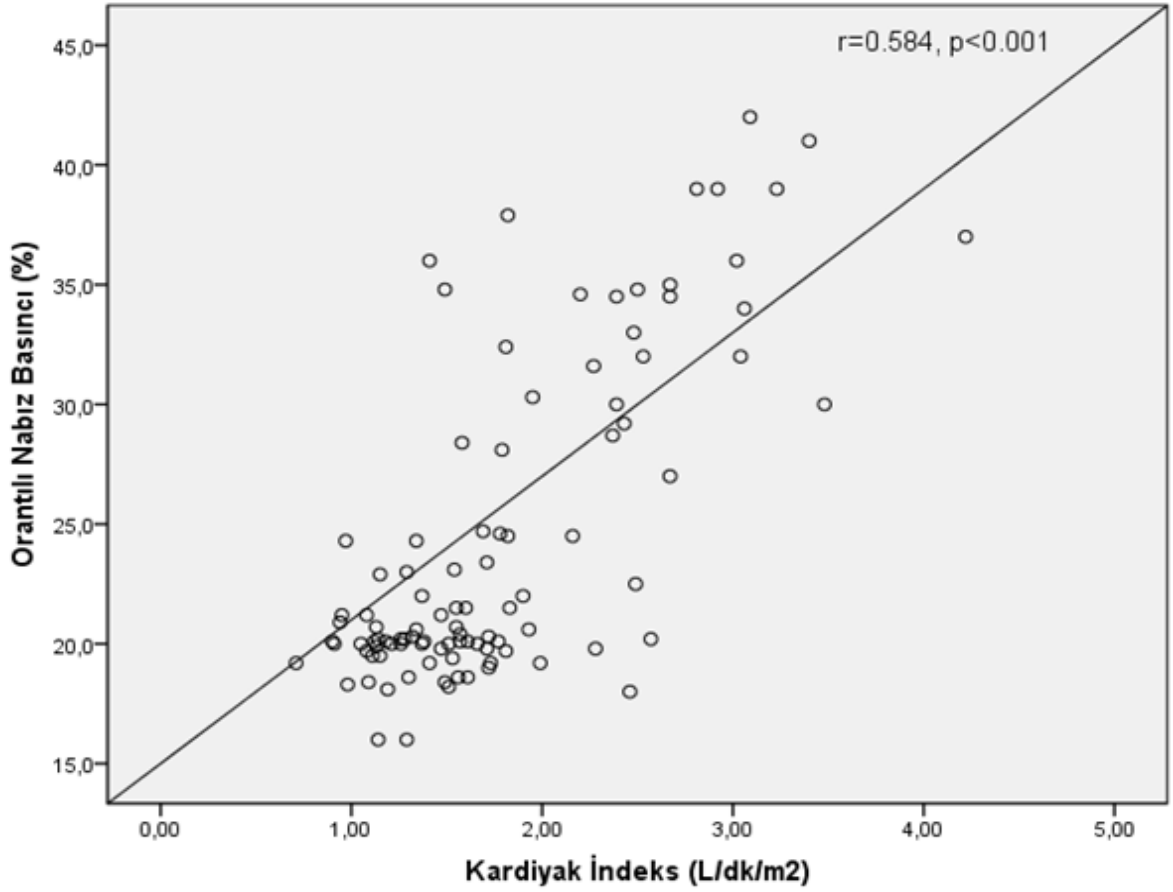
Kardiyak indeksi düşük ve yüksek hasta grupları arasında anlamlı farklılık gösteren oransal nabız basıncı değerlerinin bazal demografik ve klinik özellikler ile olan korelasyonu Tablo 4.3'te gösterilmektedir. Yapılan analizler sonucunda, oransal nabız basıncı değerleri ile hastaların vücut yüzey alanı ve istirahat kalp hızları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Buna karşın; oransal nabız basıncı değerlerinin yaş ($r=0.204$, $p=0.043$), sistolik kan basıncı ($r=0.432$, $p<0.001$), kalp debisi ($r=0.557$, $p<0.001$) ve kardiyak indeks ($r=0.584$, $p<0.001$) (Şekil 4.3) değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Oransal nabız basıncı değerleri ile diyastolik kan basıncı değerleri arasında ise anlamlı negatif korelasyon bulunduğu görülmüştür ($r=-0.334$, $p=0.001$).

Tablo 4.3.: Oransal nabız basıncı değerinin bazal demografik ve klinik özelliklerle korelasyonu (n=100).

Değişkenler		Oransal nabız basıncı
Yaş, yıl	Korelasyon katsayısı	0.204
	p değeri	0.043*
Vücut yüzey alanı, m ²	Korelasyon katsayısı	-0.164
	p değeri	0.102
Kalp hızı, atım/dk	Korelasyon katsayısı	0.173
	p değeri	0.085
Sistolik KB, mmHg	Korelasyon katsayısı	0.432
	p değeri	<0.001*
Diyastolik KB, mmHg	Korelasyon katsayısı	-0.334
	p değeri	0.001*
OKB, mmHg	Korelasyon katsayısı	-0.060
	p değeri	0.553
Kalp debisi, L/dk	Korelasyon katsayısı	0.557
	p değeri	<0.001*
Kardiyak indeks, L/dk/m ²	Korelasyon katsayısı	0.584
	p değeri	<0.001*

KB kan basıncı, OKB ortalama kan basıncı.

* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.



Şekil 4.3.: Orantılı nabız basıncı değerlerinin, kardiyak indeks değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Yapılan analizler sonucunda oransal nabız basıncı değerlerinin çalışma grubunda sol ventrikül diyastol sonu hacmi, sistol sonu hacmi, Simpson yöntemi ile ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, mitral ve triküspit kapak E/A oranları ve sistolik pulmoner arter basıncı ile anlamlı korelasyon göstermediği bulunmuştur. Benzer şekilde; oransal nabız basıncı değerleri ile sağ ventrikül, lateral duvar ve septal duvar MPI değerleri arasında da anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Buna karşın; oransal nabız basıncı değerlerinin LVOT çapı ($r=0.430$, $p<0.001$) ve LVOT VTI ($r=0.314$, $p=0.001$) değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Oransal nabız basıncı değerlerinin bazal ekokardiyografik özellikler ile olan korelasyonu Tablo 4.4.'te gösterilmektedir.

Tablo 4.4.: Oransal nabız basıncı değerinin bazal ekokardiyografik özelliklerle korelasyonu (n=100).

Değişkenler		Oransal nabız basıncı
LV diyastol sonu hacmi, mL	Korelasyon katsayısı	0.032
	p değeri	0.755
LV sistol sonu hacmi, mL	Korelasyon katsayısı	0.004
	p değeri	0.968
Simpson LVEF, %	Korelasyon katsayısı	-0.129
	p değeri	0.201
LVOT, cm	Korelasyon katsayısı	0.430
	p değeri	<0.001*
LVOT VTI, cm	Korelasyon katsayısı	0.314
	p değeri	0.001*
Mitral E/A	Korelasyon katsayısı	-0.087
	p değeri	0.390
Triküspit E/A	Korelasyon katsayısı	-0.073
	p değeri	0.468
SPAB, mmHg	Korelasyon katsayısı	-0.055
	p değeri	0.586
RV MPI	Korelasyon katsayısı	0.035
	p değeri	0.727
Septal MPI	Korelasyon katsayısı	0.110
	p değeri	0.277
Lateral MPI	Korelasyon katsayısı	-0.033
	p değeri	0.744

LV sol ventrikül, LVEF sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVOT sol ventrikül çıkım yolu, MPI miyokard performans indeksi, RV sağ ventrikül, SPAB sistolik pulmoner arter basıncı, VTI hız zaman integrali.

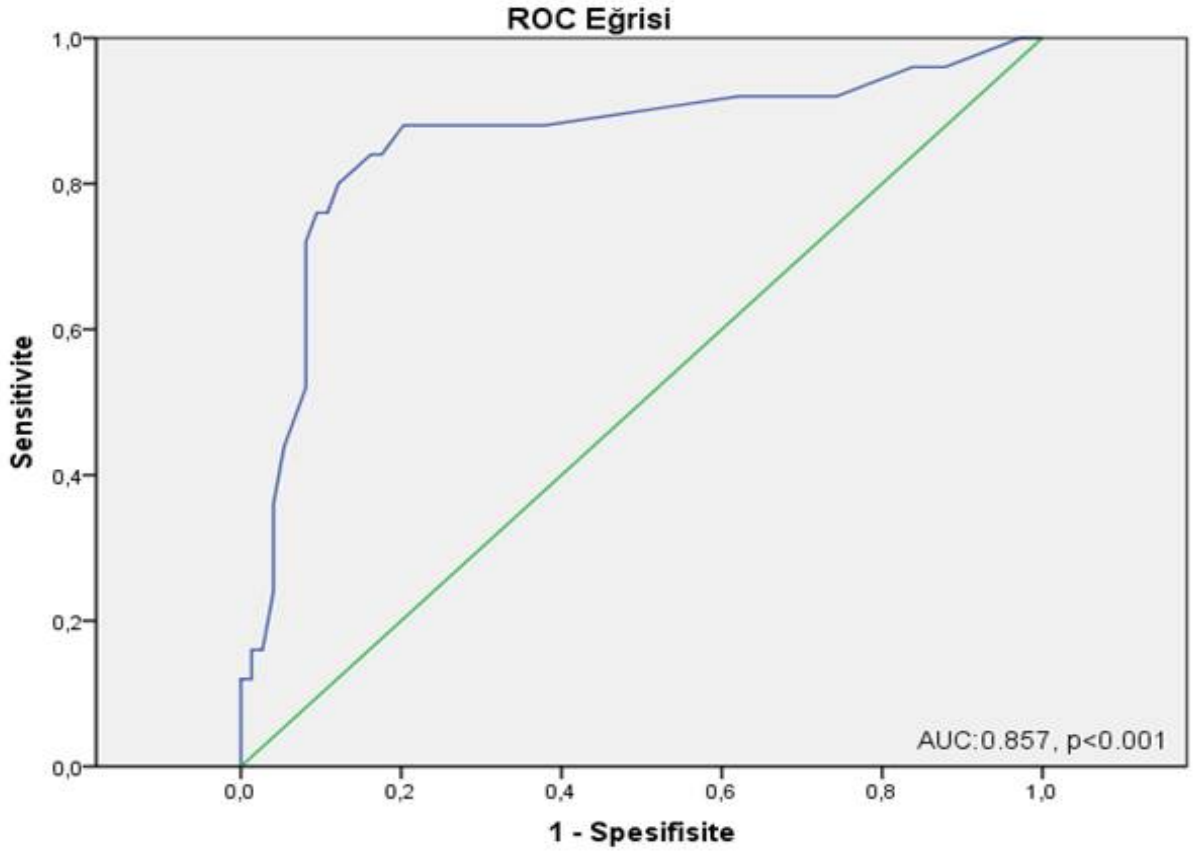
* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

4.4. ROC Eğrisi Analizi Sonuçları

Nabız basıncı ve oransal nabız basıncı değerlerinin, çalışma grubundaki kalp yetmezliği hastalarında kardiyak indeks değerinin ≥ 2.2 L/dk/m² olduğunu belirlemedeki güçlerinin değerlendirilebilmesi amacıyla ROC eğrisi analizleri gerçekleştirilmiştir.

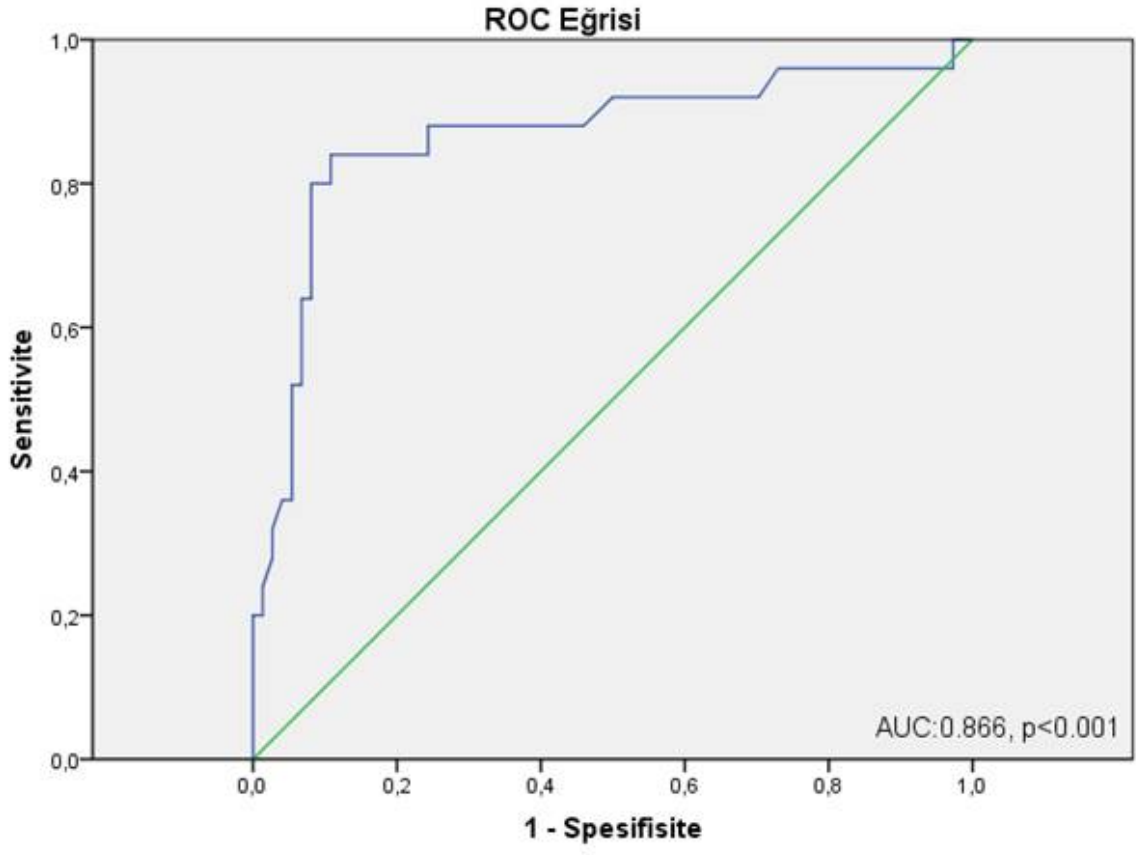
Çalışma grubundaki kalp yetmezliği hastalarında kardiyak indeks değerinin ≥ 2.2 L/dk/m² olduğunu belirlemede, nabız basıncının ≥ 27.50 mmHg olmasının %84 sensitivite

ve %84 spesifisiteye sahip olduğu görülmüştür (AUC: 0.857, %95 güven aralığı: 0.757-0.957, $p < 0.001$). Bu analize ilişkin ROC eğrisi Şekil 4.4.'te gösterilmektedir.



Şekil 4.4.: Kardiyak indeks değerinin ≥ 2.2 L/dk/m² olduğunu belirlemede, nabız basıncının ≥ 27.50 mmHg olmasının %84 sensitivite ve %84 spesifisiteye sahip olduğu görülmüştür.

Çalışma grubundaki kalp yetmezliği hastalarında kardiyak indeks değerinin ≥ 2.2 L/dk/m² olduğunu belirlemede, oransal nabız basıncının ≥ 25.85 olmasının %84 sensitivite ve %89.2 spesifisiteye sahip olduğu görülmüştür (AUC: 0.866, %95 güven aralığı: 0.767- 0.964, $p < 0.001$). Bu analize ilişkin ROC eğrisi Şekil 4.5' te gösterilmektedir.



Şekil 4.5.: Kardiyak indeks değerinin ≥ 2.2 L/dk/m² olduğunu belirlemede, oransal nabız basıncının ≥ 25.85 olmasının %84 sensitivite ve %89.2 spesifisiteye sahip olduğu görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kronik kalp yetmezliği hastalarının demografik özellikleri, fizik muayene bulguları ve ekokardiyografik özelliklerine bakılmış, bu hastalarda hemodinamik statusu değerlendirmek amacıyla nabız basıncı (NB) ve oransal nabız basıncı (ONB)'nin kardiyak indeksi ve kardiyak debiyi öngördürmedeki değeri araştırılmıştır. Çalışmada, NB ve ONB ölçümlerinin kardiyak indeks değerleri ile kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiğini ve NB ve ONB için belirlenen eşik değerlerinin kardiyak indeksi ≥ 2.2 L/dk/m² olan hastaların belirlenmesinde yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Kalp yetmezliği günümüzde tüm dünyada en sık görülen kardiyovasküler hastalıklardan birisidir ve gelişmiş ülkelerde toplumun yaklaşık %1-2'sinde görülmektedir (167). Kalp yetmezliği tedavisinde yaşanan gelişmelere rağmen kalp yetmezliği hastalarında 5 yıllık ölüm oranları halen %50 civarındadır (168). Bu nedenle, yüksek riskli kalp yetmezliği hastalarının hızlı biçimde tespit edilmesi ve tedavilerinin uygun şekilde düzenlenmesi bu hastalarda ölüm oranlarının azaltılması ve sağlık giderlerinin düşürülebilmesi açısından önemlidir (169). Günümüzde ekokardiyografinin yaygın kullanılması ve yeni biyokimyasal testlerin kullanılmaya başlanması ile birlikte kalp yetmezliği hastalarının fizik muayene bulguları ihmal edilmeye başlanmıştır (170). Yapılan birçok çalışmada kalp yetmezliği hastalarında fizik muayene ile elde edilen bilgilerin hastaların prognozunu belirlemede ekokardiyografi, invaziv hemodinamik ölçümler ve biyobelirteçlere kıyasla daha yetersiz olduğu öne sürülmüştür (171-173). Bu nedenle, hastaların teşhisinde çok daha kolay ve masrafsız olan dikkatli bir fizik muayenenin yerini sıklıkla zaman alıcı ve masraflı olan yöntemler almaya başlamıştır. Kalp yetmezliği hastalarının ilk değerlendirilmesinde fizik muayene bulgularının daha detaylı tetkikler sonucunda elde edilen bulgularla karşılaştırılması ve değerinin ortaya konulması bu yöntemin eski önemine kavuşması açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada; fizik muayene esnasında basit bir kan basıncı ölçümü ile elde edilebilen bir veri olan nabız basıncı ve oransal nabız basıncının kalp yetmezliği hastalarında hemodinamik durumun öngörülmesindeki değeri araştırılmıştır. Bu amaçla; nabız basıncı ve oransal nabız basıncı değerlerinin hastalarda ekokardiyografik olarak ölçülen kardiyak indeks değerleri ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler, nabız basıncı ve oransal nabız basıncı ölçümlerinin kalp yetmezliği hastalarında ekokardiyografik olarak ölçülen

kardiyak indeks değerleri ile kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiğini ve nabız basıncı ve oransal nabız basıncı için belirlenen eşik değerlerinin (sırasıyla; 27.5 mmHG ve %25) kardiyak indeksi $<2.2 \text{ L/dk/m}^2$ olan hastaların belirlenmesinde yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Stevenson ve arkadaşları kalp yetmezliği hastalarında fizik muayene bulgularının güvenilirliğini araştırdıkları çalışmalarında, 50 kalp yetmezliği hastasında fizik muayene bulguları ile sağ kalp kateterizasyonu sonucunda elde edilen hemodinamik parametreleri karşılaştırmışlardır (161). Çalışma sonucunda hastalarda llen oransal nabız basıncının, invaziv olarak llen kardiyak indeks değerleri ile kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiği ($r=0.82$) bulunmuştur. Buna ek olarak; oransal nabız basıncının %25'in altında olmasının, kardiyak indeksi $< 2.2 \text{ L/dk/m}^2$ olan hastaları öngörmede %91 sensitivite ve %83 spesifisiteye sahip olduğu bildirilmiştir ve bu bulgu çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. Stevenson ve arkadaşlarının çalışmasında elde edilen veriler, kalp yetmezliği hastalarında oransal nabız basıncı ölümünün kardiyak indeksi öngörmede güvenilir bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur (161).

Kalp yetmezliği hastalarında nabız basıncı ile hastaların hemodinamik durumu arasındaki ilişkiyi incelemeye yönelik olarak yapılmış bir diğer çalışma da Petrie ve arkadaşlarının çalışmasıdır (174). Petrie ve arkadaşları sağ kalp kateterizasyonu ile kardiyak indeks ölümü yapılan, sol ventrikül fonksiyonları normal ya da azalmış toplam 1897 hastayı çalışmalarına dahil etmiştir. Bu çalışmada hastalar kardiyak indeks ölümlerine göre üç gruba ayrılmıştır. Yapılan analizler sonucunda kardiyak indeks değeri $<2 \text{ L/dk/m}^2$ olan hasta grubunda nabız basıncı ile kardiyak indeks değerleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.414$). Aynı çalışmada, kardiyak indeksi $<3 \text{ L/dk/m}^2$ olan hasta grubunda düşük nabız basıncının, düşük kardiyak indeksin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu da gösterilmiştir (174).

Bizim alışmamızda da yukarıda bahsedilen iki çalışmaya benzer şekilde, kalp yetmezliği hastalarında oransal nabız basıncı ölümleri ile kardiyak indeks değerleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.584$). Buna ek olarak; çalışmamızda kalp yetmezliği hastalarında oransal nabız basıncı değerinin %25.85'in üzerinde olmasının, kardiyak indeksi $\geq 2.2 \text{ L/dk/m}^2$ olan hastaları öngörmede %84 sensitivite ve %89.2 spesifisiteye sahip olduğu da gösterilmiştir. Çalışmamızla yukarıda bahsedilen iki çalışma

arasındaki temel fark hastalarda kardiyak indeks değerlerinin belirlenme yöntemidir. Stevenson ve Petrie'nin çalışmalarında çalışmalarında invaziv yöntemle ölçülen kardiyak indeks değerleri kullanılmışken; bizim çalışmamızda kardiyak indeks değerleri ekokardiyografik olarak ölçülmüştür. Bu açıdan, çalışmamız kalp yetmezliği hastalarında oransal nabız basıncı değerlerinin ekokardiyografik olarak ölçülen kardiyak indeks değerleri ile ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma olma özelliği de taşımaktadır.

Ekokardiyografik ve invaziv hemodinamik ölçümlerin karşılaştırıldığı ve sıklıkla kritik hastaların dahil edildiği çalışmalarda, ekokardiyografik ölçümlerin invaziv ölçümlerle ciddi farklılıklar göstermediği ve kardiyak hemodinaminin değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur (175, 176). Bu sonuçlar ışığında, bazı kılavuzlar özellikle kritik hastalarda hemodinamik değerlendirilme için ilk tercih edilecek yöntem olarak ekokardiyografinin kullanılmasını önermiştir (177). Bu veriler dikkate alınarak, çalışmamızda kardiyak indeks ekokardiyografik olarak ölçülmüştür.

Kalp yetmezliği hastalarında CI değerinin 2.2 L/dk/m^2 değerinin altında olması kalbin vücuda yeterli kan pompalayamadığının ve yetersiz doku perfüzyonunun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (170). Bu durum KY hastalarında doku perfüzyonunu arttırmaya yönelik inotropik ve/veya vazodilatör tedavilerin başlanması için endikasyon oluşturmakta ve hastalarda kötü prognoza işaret etmektedir (170). KY hastalarında NB ve ONB değerlerinin düşük kardiyak indeks değerleri ile ilişkisinin gösterilmesi, bu fizik muayene bulgularının hastaların prognozu ile ilişkisini araştıran çalışmalara da ilham kaynağı olmuştur. Laskey ve arkadaşlarının 40421 kalp yetmezliği hastasının verilerini inceledikleri geriye dönük kohort çalışmasında; düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip kalp yetmezliği hastalarında nabız basıncının 50 mmHg'ye kadar olan artışının, hastalardaki mortalite riskinde anlamlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (178). Buna karşın; aynı çalışmada nabız basıncının 50 mmHg'nin üstünde olmasının ise hastalarda mortalite riskini arttırdığı saptanmıştır (178). Benzer şekilde, Jackson ve arkadaşları da 22038 düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip hastayı kapsayan toplam 22 çalışmayı inceledikleri meta analizde düşük nabız basıncının, özellikle de nabız basıncının 53 mmHg'nin altında olduğu durumda, hastalarda artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (179). Bizim çalışmamızda hastaların ileriye yönelik olarak takip verileri bulunmaması nedeniyle nabız basıncının ve oransal nabız basıncının hastaların prognozuyla olan ilişkisi

değerlendirilmemiştir. Buna karşın, bu iki fizik muayene bulgusunun kalp yetmezliği hastalarında prognozun önemli bir göstergesi olan kardiyak indeks ile ilişkisi açık biçimde ortaya konulmuştur.

Kalp yetmezliği hastalarında düşük nabız basıncının artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen; normal ejeksiyon fraksiyonuna sahip sağlıklı bireylerde bu durumun tam tersi bir ilişki söz konusudur. Yapılan çalışmalar, sağlıklı bireylerde nabız basıncındaki artışın; tüm nedenlere ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (180). Buna ek olarak, artmış nabız basıncının sağlıklı bireylerde koroner arter hastalığı gelişiminin öngördürücüsü olduğu da bildirilmiştir (181). Yapılan çalışmalarda, dekompanse KY (DKKY) nedeniyle hastaneye yatan hastalarda düşük nabız basıncı ile mortalite arasında belirgin bir ilişki tespit edilmiştir (160). Bu hasta grubunda nabız basıncının azalması muhtemelen kardiyak işlev bozukluğu ile ilişkili olup bu sebeple mortalite ile de ilişkisi mevcuttur (161). Ciddi dekompanse sistolik KY tablosu olmasına rağmen nabız basıncı korunmuş olması, kontraktıl rezervin korunduğuna ve iyi prognoza işaret ettiği saptanmıştır (166). Ciddi LV sistolik disfonksiyonu durumunda ise atım hacmi belirgin olarak azalmış ve atım hacminin nabız basıncına etkisi azalmış aort esnekliğinden çok daha önemli boyuttadır. Kalp yetmezliği hastaları ve sağlıklı bireyler arasında görülen bu farklılık, arteryel nabız basıncındaki değişikliklerin bu iki grupta farklı mekanizmalarla ortaya çıkması ile açıklanabilir. Arteryel nabız basıncını belirleyen iki temel bileşen bulunmaktadır ve bu bileşenler arter duvarının elastisitesi ve ventrikül fonksiyonudur (182). Ventrikül fonksiyonlarının normal olduğu durumda arteryel nabız basıncını belirleyen temel bileşen arter duvarının elastisitesidir ve artmış nabız basıncı azalmış damar duvarı elastisitesini işaret etmektedir. Buna karşın; sol ventrikül fonksiyonlarının düşük olduğu kalp yetmezliği hastalarında nabız basıncını belirleyen temel etken sol ventrikül fonksiyonudur ve nabız basıncındaki düşüş sol ventrikül atım hacmindeki düşüş ile ilişkilidir.

Çalışmamızda elde edilen veriler kalp yetmezliği hastalarının ilk değerlendirilmesinde kolaylıkla elde edilebilen bir fizik muayene bulgusu olan oransal nabız basıncının hastaların hemodinamik durumunu değerlendirmek açısından son derece önemli bilgiler sağladığını ortaya koymuştur. Oransal nabız basıncının kullanımı, kalp yetmezliği hastalarında uzun zaman alan ve yüksek maliyet gerektiren tetkiklerin sonucu beklenmeden hastaların hemodinamik durumu hakkında bilgi edinilmesini ve zaman kaybetmeden uygun tedavinin düzenlenmesini sağlayabilir.

KISITLILIKLAR

Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması ve hastaların uzun dönem takip verileri olmaması nedeniyle incelenen fizik muayene bulgularının hastaların uzun dönem prognozlarını öngörmedeki rolü araştırılamamıştır. Bununla birlikte çalışma grubunun göreceli olarak az sayıda hasta içermesi de çalışmamızın kısıtlılıklarından birisidir. Kan basıncı ve kardiyak output ölçümünün noninvaziv bir yöntem ile değerlendirilmesi de yine çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda kalp yetmezliği hastalarında oransal nabız basıncının kardiyak indeks değerleri ile kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Böylelikle bu hasta grubunda invaziv bir yöntemle ihtiyaç duyulmadan poliklinik şartlarında ölçülen bir parametre ile hastanın hemodinamik durumu hakkında bilgi sağlanabileceği gösterildi. Bugüne kadar yapılmış olan benzer çalışmaların çoğunda invaziv yöntemler kullanılmış olmasına rağmen bizim çalışmamızda noninvaziv yöntemler kullanılmıştır ve bu yönüyle bir ilki teşkil etmektedir.

Sonuç olarak; sfigmomanometre ile ölçtüğümüz kan basıncından elde edilen ve noninvaziv bir parametre olan oransal nabız basıncının, kalp yetmezliği hastalarında kardiyak indeks ile pozitif bir ilişkisi olup, oransal nabız basıncı için belirlenen %25 eşik değerinin kardiyak indeksi $<2.2 \text{ L/dk/m}^2$ olan hastaları öngörmede yüksek oranda etkili olarak bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

- 1) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Rev Espanola Cardiol Engl Ed. 2016;69(12):1167.
- 2) <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-patient-with-suspected-heart-failure>. Erişim tarihi: 27.03.2017.
- 3) Kozan, Ö., Zoghi, M., Ercan, E., Tengiz, İ., şentürk, T., Serdar, O.A., Temel Kardiyoloji, bölüm 10, 577-90, (2011).
- 4) Kara D, Yıldız H. Dispne semptomunun değerlendirilmesinde dispne ölçeklerinin etkinlikleri ve kullanım sıklıkları. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilim Derg. 2013;2(1):S137-149.
- 5) Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2013;127(1):e6–245.
- 6) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Rev Espanola Cardiol Engl Ed. 2016;69(12):1167
- 7) <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-causes-of-heart-failure>. Erişim tarihi: 29.03.2017.
- 8) Antony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD, Stephen L. Hauser, MD, J. Larry Jameson, MD, PhD, Joseph Loscalzo, MD, PhD, Harrison's Principles of Internal Medicine; 4, 2013, 1443.
- 9) Goldman L., Schafer A.I., Arend W.P., Arnitage J.O., Clemmons D.R., Drazen J.M., Griggs R.C., Landry D.W., Levinson W., Rustgi A.K., Scheld W.M Goldman's Cecil Medicine; 58, 2015, 295.
- 10) Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15(7): 808–17.
- 11) Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. Eur Heart J. 2013; 34(19):1404–13.
- 12) Gerber Y, Weston SA, Redfield MM. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA Intern Med. 2015;175(6):996–1004.
- 13) Degertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgozoglu L, Aksoy M, Erol MK, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir. 2012;40(4):298-308.
- 14) Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J;33(14):1750-1757, 2012.
- 15) Braunwald kalp hastalıkları, Zipes ve ark.

- 16) Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21(5):365–71.
- 17) Ross J, Braunwald E. Studies on Starling's Law of the Heart. *Circulation.* 1964;30(5):719–27.
- 18) Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer KS. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. *Cardiovasc Ther.* 2009;27(3):187–93.
- 19) Clinical practice. Systolic heart failure. JJ, McMurray. 362, 2010, *N Engl J Med*, s. 228-238.
- 20) In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. Shah AM, Mann D. 378, 2011, *Lancet*, s. 704–712.
- 21) <http://emedicine.medscape.com/article/163062-overview>. erişim tarihi: 06.01.2017.
- 22) Bonow: Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed.2012.
- 23) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure.* 2012;14(8):803-69.
- 24) Hess OM: Diastolic Function of The Left Ventricle. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1982
- 25) Zile M, Brutsaert D: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure; II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation* 105: 1503,2002.
- 26) Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation* 105: 1387, 2002.
- 27) Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK et al. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 37-43.
- 28) Nohria A, Lewis E, Stevenson LW: Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 287:628, 2002.
- 29) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
- 30) The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co;1994.p.253-6.
- 31) McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2010;362(3):228–38.

- 32) Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011;306(15):1669–78.
- 33) Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis: A Community Perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1695–702.
- 34) Lorenzini M, Ricci C, Ricconi S, et al. Integrated Care for Heart Failure in Primary Care. 2016 [cited 2017 Mar 29]; Available from: <http://www.intechopen.com/books/primary-care-in-practice-integration-is-needed/integrated-care-for-heart-failure-in-primary-care>.
- 35) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. 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(12):e154-235.
- 36) Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. 90, 1997, *QJM*, s. 335–339.
- 37) Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P. 13, 2009, *Health Technol Assess*, s. 1–207.
- 38) Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP. 13, 2011, *Eur J Heart Fail*, s. 518–527.
- 39) Diagnosis of heart failure in primary care. C, Fonseca. 11, 2006, *Heart Fail Rev*, s. 95–107.
- 40) Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW. 331, 2005, *BMJ*, s. 1379.
- 41) Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. 11, 2009, *Eur J Heart Fail*, s. 130–139.
- 42) How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J. 151, 2006, *Am Heart J*, s. 999–1005.
- 43) Kozan O ZM. A'dan Z'ye Kronik Kalp Yetersizliği 2010.

- 44) Hunt SA; 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. *J Am Coll Cardiol*.2005;46:1-82.
- 45) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26: 1115-1140.
- 46) Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2009;13(32):1–207, iii.
- 47) Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124(25):2865–73.
- 48) Writing Committee Members, Clyde WY, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
- 49) Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*;350 (9088): 1349–1353, 1997.
- 50) Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart*;97(12): 959–963, 2011.
- 51) Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*; 55(19): 2062–2076, 2010.
- 52) Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824–39.
- 53) Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ*; 312(7025): 222,1996.
- 54) Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open Access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*; 6(5): 571–576, 2004.
- 55) Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30(3):278–89.

- 56) Garnier F, Eicher JC, Jazayeri S, et al. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(6):648–54.
- 57) Gola A, Pozzoli M, Capomolla S, et al. Comparison of Doppler echocardiography with thermodilution for assessing cardiac output in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1996;78(6):708–12.
- 58) ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Yancy CW, Jessup M, Butler J, Drazner MH, Geraci SA, Januzzi JL, ve arkadaşları. 16, 2013 : s.n., *Journal of the American College of Cardiology*, Cilt 62, s. e147-e239.
- 59) Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):130–9.
- 60) Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med.* 2002;112(6):437–45.
- 61) Goldberg RJ, Farmer C, Spencer FA, Pezzella S, Meyer TE. Use of nonpharmacologic treatment approach in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2006; 110:348-53.
- 62) Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J.* 2004; 25:1570-95.
- 63) Gustafsson F, Arnold JMO. Heart failure clinics and outpatient management: Review of the evidence and call for quality assurance. *Eur Heart J.* 2004; 25:1570-95.
- 64) McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004.
- 65) Congestive heart failure at Dorland’s Medical Dictionary of Healthcare, 2007
- 66) Julian DG, Cowan JC, McLenachan JM. *Cardiology.* 8th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2005, pp.135-158.
- 67) <https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-therapy-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction>. Erişim tarihi: 01.04.2017.
- 68) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al “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* 362 (9386): 772-6, 2003.
- 69) Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN “Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with White patients with left ventricular dysfunction” *N Eng J Med.* 344(18): 1351-7, 2001
- 70) <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-therapy-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction>. Erişim tarihi. 01.04.2017.
- 71) Jackson S, Bereznicki L, Peterson G. Under-use of ACE-inhibitor and beta bloker therapies in congestive cardiac failure. *Australian Pharmacist* 24(12):936, 2001.

- 72) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. CHARM Investigators and Committees. (2003).37 Haji SA, Movahed S (2000). "Uptade on digoxin therapy in congestive heart failure". American family physician 62(2): 409-16, 2003.
- 73) McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004; 44:810-819.
- 74) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et all. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341(10):709 –17.
- 75) Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et all. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364 (1) :11–21.
- 76) Pitt B, Zannad F, Remme W, et al "The Effect of Spiranolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure". N Eng J Med. 341 (10): 709-717, 1999.
- 77) Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J. Med 2003; 348: 1309-1321.
- 78) Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, et al. "The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure dua to systolic dysfunction omplicating acute mycoradial infarction. AMI Heart Failure Efficacy and urvival Study". Cardiovasc Drugs Ther 15(1): 79-87, 2001.
- 79) Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, et all. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010; 16(6):e1-194.
- 80) Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J, Sparrow J, Park A, Bayliss 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: 133-139.
- 81) Cohn JN. Structural basis for heart failure. Circulation 1995; 91: 2504-2507.
- 82) MS Cuffe, RM Califf, KF Adams, et al. Short-term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure A Randomized Controlled Trial. JAMA. 287: 1541-1547, 2002.
- 83) Taylor AL, Ziesche S, Yancy C. Et al; African-american Heart Failure Trial Investigators. "Combinations of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure." N Eng H Med 351 (20): 2049-57, 2004.
- 84) Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST). "Short term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials". JAMA 297 (12):1332-1343,2007.
- 85) Mihai Gheorghide, MD; Wendy A. Gattis, PharmD; Christopher M. MD et al. Acut and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) JAMA 291: 1963-1971,2004.

- 86) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANIO) “Cardiac-resynchronization therapy with or without implantable defibrillator in advanced chronic heart failure”. *N Eng J Med* 350 (21): 2140-50, 2004.
- 87) Mark DB, Anstrom KJ, Sun JL, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. “quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure”. *N Eng J Med*. 359(10): 999-1008, 2008.
- 88) Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigator. “Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure”. *N Eng J Med*. 359(10): 1009-1017, 2008.
- 89) Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK, et al. “Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators”. *N Eng J Med*. 353(14): 1471-80, 2005.
- 90) Heart transplant, Mayo Clinic health information Dec, page 1-10, 2008.
- 91) Suzana A. Silva MD; Andre L.S. Sousa, MD; Claudio T. Mesquita, MD, et al. Transendocardial, Autologous Bone Marrow Cell Transplantation for Severe, Chronic Ischemic Heart Failure. *Circulation*; 107:2294. American Heart Association, Inc. 2003.
- 92) Steven M. Pogwizd, Klaus Schlotthauer, Li Li, Weilong Yuan, Donalds M. Bers. Arrhythmogenesis and Contractile Dysfunction in Heart Failure. Roles of Sodium-Calcium Exchange, Inward Rectifier Potassium Current and Residual Beta-Adrenergic Responsiveness. *Circulation Research*. 2001;88:1159.
- 93) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, 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(14):e391-479.
- 94) Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, Dutton D, Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2003;9(3):180-7.
- 95) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *The New England journal of medicine*. 2001;345(20):1435-43.
- 96) Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(20):2685-94.
- 97) Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM, Avezum A, Jr., Barretto AC, Carvalho AC, et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med*. 2001;161(19):2337-42.
- 98) Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-7.

- 99) Michalsen A, Konig G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 1998;80(5):437-41.
- 100) Opasich C, Rapezzi C, Lucci D, Gorini M, Pozzar F, Zanelli E, et al. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite "optimal" treatment (from the IN-CHF Registry). *The American journal of cardiology*. 2001;88(4):382-7.
- 101) Lee DS, Austin PC, Stukel TA, Alter DA, Chong A, Parker JD, et al. "Dosedependent" impact of recurrent cardiac events on mortality in patients with heart failure. *The American journal of medicine*. 2009;122(2):162-9.e1.
- 102) Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):Vi40-8.
- 103) Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107(9):1278-83.
- 104) Goldsmith SR. Vasopressin: a therapeutic target in congestive heart failure? *Journal of cardiac failure*. 1999;5(4):347-56.
- 105) Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. *The New England journal of medicine*. 2003;348(14):1380-2.
- 106) Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(2):436-42.
- 107) Berger R, Stanek B, Frey B, Sturm B, Huelsmann M, Bergler-Klein J, et al. B-type natriuretic peptides (BNP and PRO-BNP) predict longterm survival in patients with advanced heart failure treated with atenolol. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2001;20(2):251.
- 108) Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(5):1587-93.
- 109) Hulsmann M, Stanek B, Frey B, Sturm B, Putz D, Kos T, et al. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict shortterm prognosis of patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(6):1695-700.
- 110) Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(3):569-82.

- 111) Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Fonarow G, Woo M, Moser D, et al. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 1993;72(1):62-5.
- 112) Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105(20):2392-7.
- 113) Maniu CV, Flipse TR, et al. Fiziksel Aktivite ve kardiyovaskuler sistem. In: Crawford MH, Dimoro JP (eds). *Crawford Kardiyoloji*, 1. baskı, Turkce Ceviri Editoru, Ulker T, AND yayıncılık, İstanbul 2003; 1.6.1-2.
- 114) Dere K, Orhan ME, Coğar A, Özkan S, Dağlı G. Noninvasive comparison of the effects of right and left thoracotomies on cardiac output. *Gulhane Medical Journal*. 2009;51(1):021-6.
- 115) Fifer MA, Grossman W. Measurement of ventricular volumes ejection fraction, mass, wall stress and regional wall motion. In: Grossman W, Baim DS (eds): *Cardiac Catheterization, Angiology and Intervention*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1991; 11:312.
- 116) Berne, R. M., and M. N. Levy. *Physiology*, 4th Edition. Mosby; St. Louis, 2001.
- 117) Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 22th Edition The McGraw-Hill Company, USA, 2005
- 118) Yiğit R. *Kardiyopulmoner ve kan fizyolojisi*. Nobel Tıp Kitapevleri; İstanbul, 2001.
- 119) Guyton AJ, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji 11. Baskı*. Nobel Tıp Kitabevleri; İstanbul, 2006.
- 120) Guyton AC, Hall JE, *Tıbbi Fizyoloji*, 10. baskı Turkce Ceviri Editoru Cavuşoğlu H, Nobel Tıp Kitap Evleri, İstanbul, 2001; 210.
- 121) Lewinter MM, Osol G. *Kardiyovaskuler sistemin normal fizyolojisi (ceviren Erbaş C)*, In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). *Hurst's The Heart*. 1.baskı, Turkce Ceviri Editoru Esen AM, AND Yayıncılık, İstanbul, 2002; 75.
- 122) Calhoun DA, Bakir ES, Oparil S. *Esansiyel hipertansiyonun etiyoloji ve patogenezi*. In: Crawford MH, Dimoro JP (eds). *Crawford Kardiyoloji*, 1. baskı, Turkce Ceviri Editoru, Ulker T, AND yayıncılık, İstanbul, 2003; 3.1.1.
- 123) Francis GS, Gassler JP, Sonnenblick EH. *Kalp yetmezliğinin patofizyolojisi ve tanısı (ceviren Sipahi İ)*. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). *Hurst's The Heart*. 1.baskı, Turkce Ceviri Editoru Esen AM, AND Yayıncılık, İstanbul, 2002; 660-1.
- 124) Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C et.al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA*, 1996; 276:889-97.
- 125) Julius B, Windecker W. *Kapak fonksiyonunun invaziv olarak değerlendirilmesi*. In: Crawford MH, Dimoro JP (eds). *Crawford Kardiyoloji*, 1. baskı, Turkce Ceviri Editoru, Ulker T, AND yayıncılık, İstanbul, 2004; 6.2.7.
- 126) *Cardiac output – non invasive methods of measurement*, <http://www.anaesthesiauk.com>, Created: 16/8/2005, Updated: 1/12/2006.

- 127) Franch RH, Douglas JS, et al. Kardiyak kateterizasyon, koroner arteriyografi, koroner kan akımı ve ölçümleri (Ceviren Batuhan O). İn: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). Hurst's The Heart. 1.baskı, Turkce Ceviri Editoru Esen AM, AND Yayıncılık, İstanbul, 2002; 487-9.
- 128) Singer M. Cardiac output in 1998. Heart. 1998; 79: 425-28.
- 129) Geva T, Kreutzer J. Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesine yönelik tanısal yollar. İn: Crawford MH, Dimoro JP (eds). Crawford Kardiyoloji, 1. baskı, Turkce Ceviri Editoru, Ulker T, AND yayıncılık, İstanbul 2004; 7.4.17-8.
- 130) Maarek JM, Holschneider DP, Harimoto J, Yang J, Screaming OU, Rubinstein EH. Measurement of cardiac output with indocyanine green transcutaneous fluorescence dilution technique. Anesthesiology. 2004; 100: 1476-1483.
- 131) Maarek JM, Holschneider DP, Rubinstein EH. Fluorescence dilution technique for measurement of cardiac output and circulating blood volume in healthy human subjects Anesthesiology. 2007; 106: 491– 498.
- 132) Sakka GS, Reinhart K, Wegscheider K, Hellmann AM. Comparison of cardiac output and circulatory blood volumes by transpulmonary thermo-dye dilution and transcutaneous indocyanine green measurement in critically ill patients. Chest. 2002; 121: 559-565.
- 133) Bogaard HJ, Wagner PD. Measurement of cardiac output by open-circuit acetylene uptake: a computer model to quantify error caused by ventilation–perfusion inequality. Physiol. Meas. 2006; 27: 1023-32.
- 134) Hett DA, Jonas MM. Non-invasive cardiac output monitoring. Intensive and Critical Care Nursing. 2004;20: 103-108.
- 135) Su NY, Huang JC, Tsai P, Hsu YW, Hung YC, Cheng CR. Cardiac output measurement during cardiac surgery: Esophageal Doppler versus pulmonary artery catheter. Acta. Anaesthesiol. Sin. 2002; 40: 127-133.
- 136) Laupland KB, Bands CJ. Utility of esophageal Doppler as a minimally invasive hemodynamic monitor: a review. Can. J. Anesth. 2002; 49: 4, 393- 401.
- 137) Mayer J, Boldt J, Schöllhorn T, Röhm KD, Mengistu AM, Suttner S. Semi-invasive monitoring of cardiac output by a new device using arterial pressure waveform analysis: a comparison with intermittent pulmonary artery thermodilution in patients undergoing cardiac surgery. British Journal of Anaesthesia. 2007; 98: 2: 176–182.
- 138) Gonzalez J, Delafosse C, Fartoukh M, Capderou A, Straus C, Zelter M, Derenne JP, Similowski T. Comparison of bedside measurement of cardiac output with the thermodilution method and the Fick method in mechanically ventilated patients. Critical Care. 2003; 7: 171-178.
- 139) Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJ. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. Am. J. Cardiol. 1971; 27: 392-396.

- 140) Le Tulzo Y, Belghith M, Seguin P, Dall'Ava J, Monchi M, Thomas R, Dhainaut JF. Reproducibility of thermodilution cardiac output determination in critically ill patients: Comparison between bolus and continuous method. *J Clin Monit*. 1996; 12: 379-385.
- 141) Gursoy S, Kaygusuz K, Kunt N, Kafalı H, Mimaroglu C. Mekanik ventilasyon uygulanan yoğun bakım hastalarında kardiyak output olcumunde yontem karşılaştırması. *Turk Anest Rean Der Dergisi*, 2005; 33:328-32.
- 142) Turner MA. Doppler-based Hemodynamic Monitoring. *AACN*. 2003; 14: 2, 220-231.
- 143) Reuter DA, Goetz AE. Messung des herzzeitvolumens. *Anaesthesist*. 2005; 54: 1135–1153.
- 144) Vandenberghe, J.F., Schevaert, R.G., Rijckaert, D.L., Clement, D.L., Colardyn, F.A. : Comparison between ultrasound and thermodilution cardiac output measurements in intensive Care patients. *Crit. Care Med*, 14: 294-97, 1986.
- 145) Oparil S, Calhoun DA. High blood pressure. In: Dale DC, Federman DD, eds. *Scientific American medicine*. New York: *Scientific American* 1997; 2:1-14.
- 146) Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; 272:676-80.
- 147) Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: part 1: definition and etiology. *Circulation* 2000; 101:329-35.
- 148) Harrap SB, Oparil S, Weber MA. Companion to Brenner and Rector's The kidney. Philadelphia, PA: *WB Saunders* 1999: ch. 4.
- 149) Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th Edition Braunwald E, Douglas P.Z, Libby P, Kaplan N.M . Chapter 28. Page 941-972.
- 150) O'Rourke MF. Arterial Function in Health and Disease. Edinburgh, Scotland: *Churchill Livingstone Inc*;1982.
- 151) Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80:1652- 1659.
- 152) Girerd X, Laurent S, Pannier B, Asmar R, Safar M. Arterial distensibility and left ventricular hypertrophy in patients with sustained essential hypertension. *Am Heart J* 1991; 122:1210-1214.
- 153) Saba PS, Roman MJ, Pini R, Spitzer M, Ganau A,Devereux RB. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensivesubjects. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1873-1880.
- 154) Safar M. Arteries in clinical hypertension. Philadelphia: *Lippincott-Raven*. 1994.
- 155) Whelton PK, He J, Klag MJ. Blood pressure in westernized populations. In: Swales JD, ed. Textbook of hypertension. London: *Blackwell Scientific* 1994: 11–21.
- 156) Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihama M. Coronary circulation in dogs with experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1497–506.
- 157) Whelton PK, He J, Klag MJ. Blood pressure in westernized populations. In: Swales JD, ed. Textbook of hypertension. London: *Blackwell Scientific* 1994: 11–21.

- 158) Giannattasio C, Failla M, Stella ML, Mangoni AA, Carugo S, Pozzi M, Grassi G, Mancina G. Alterations of radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76:381–5.
- 159) Voors AA, Petrie CJ, Petrie MC, Charlesworth A, Hillege HL, Zijlstra F, McMurray JJ, van Veldhuisen DJ. Low pulse pressure is independently related to elevated natriuretic peptides and increased mortality in advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26:1759–64.
- 160) Colin J. Petrie, Adriaan A. Voors b, Dirk J. van Veldhuisen B. Low pulse pressure is an independent predictor of mortality and morbidity in non ischaemic, but not in ischaemic advanced heart failure patients *International Journal of Cardiology* xx 2008.
- 161) Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261:884–888.
- 162) Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure. A review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 975–84.
- 163) Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation* 1997; 96: 4254–4260.
- 164) Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:951-8.
- 165) Domanski MJ, Sutton-Tyrrell K, Mitchell GF, Faxon DP, Pitt B, Sopko G. Determinants and prognostic information provided by pulse pressure in patients with coronary artery disease undergoing revascularization. The Balloon Angioplasty Revascularization Investigation. *Am J Cardiol* 2001; 87: 675–679.
- 166) Doron Aronson, MD, and Andrew J. Burger, Relation Between Pulse Pressure and Survival in Patients With Decompensated Heart Failure *Am J Cardiol* 2004; 93:785–788.
- 167) Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93: 1137–1146.
- 168) Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community based population. *JAMA* 2004;292(3):344–50
- 169) Bales AC, Sorrentino MJ. Causes of congestive heart failure. Prompt diagnosis may affect prognosis. *Postgrad Med* 1997;101(1):44–6.
- 170) Rame JE, Dries DL, Drazner MH. The prognostic value of the physical examination in patients with chronic heart failure. *Congest Heart Fail.* 2003;9(3):170-5, 178.
- 171) Spencer KT, Anderson AS, Bhargava A, et al. Physician-performed point-of-care echocardiography using a laptop platform compared with physical examination in the cardiovascular patient. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37: 2013–2018.

- 172) Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med*. 1984;12: 549–553.
- 173) Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37: 379–385.
- 174) Petrie CJ, Damman K, Jhund PS, et al. Low pulse pressure as a poor-man's indicator of a low cardiac index in patients with severe cardiac dysfunction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(4):315-21.
- 175) Mercado P, Maizel J, Beyls C, et al. Transthoracic echocardiography: an accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient. *Crit Care*. 2017;21(1):136.
- 176) Tchorz KM, Chandra MS, Markert RJ, et al. Comparison of hemodynamic measurements from invasive and noninvasive monitoring during early resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:852–860.
- 177) Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40:1795–1815.
- 178) Laskey WK, Wu J, Schulte PJ, et al. Association of Arterial Pulse Pressure With Long-Term Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(1):42-9.
- 179) Jackson CE, Castagno D, Maggioni AP, et al., on behalf of the Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Differing prognostic value of pulse pressure in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:1106–14.
- 180) Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410–5.
- 181) Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful for predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354–60.
- 182) Stergiopoulos N, Westerhof N. Determinants of pulse pressure. *Hypertension* 1998;32:556–9.
- 183) Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315–322.
- 184) Stewart S, Ekman I, Ekman T, Oden A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:573–580.

- 185) Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515–523.



